



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

CO017

Pertinence clinique de la PCR parvovirus B19 médullaire: étude rétrospective des prescriptions des services de médecine interne et hématologie d'un CHU

H. Lobbes^{1,*}, J. Domitile¹, J.O. Bay², M. Andre³, C. Henquell⁴, M. Ruivard¹

¹ Médecine interne, CHU Clermont-Ferrand, site Estaing, Clermont-Ferrand

² Hématologie clinique adulte, CHU Clermont-Ferrand, site Estaing, Clermont-Ferrand

³ Médecine interne, CHU Clermont-Ferrand, site Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand

⁴ Laboratoire de virologie, CHU Clermont-Ferrand, site Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : hlobbes@chu-clermontferrand.fr (H. Lobbes)

Introduction L'infection à parvovirus B19 chez l'adulte est associée à l'érythroblastopénie en cas d'immunodépression ou d'hémolyse chronique [1]. Des manifestations variées ont également été rapportées comme liées au parvovirus B19 (polyarthrites, vascularites, myocardite, néphrite, purpura thrombopénique immunologique) mais leur association est plus incertaine [2]. Le diagnostic d'infection à parvovirus B19 repose sur l'association de manifestations évocatrices et d'une séroconversion ou d'une répliation virale. La prescription de PCR parvovirus B19 médullaire est fréquente en cas de cytopénies inexplicées. Pourtant, l'ADN viral peut persister plusieurs mois après l'infection, en particulier au niveau médullaire. Nous avons étudié la pertinence clinique de la prescription de PCR parvovirus B19 médullaire en analysant rétrospectivement le contexte clinicobiologique ayant mené à cet examen dans les services les plus souvent prescripteurs.

Patients et méthodes Nous avons inclus toutes les demandes de PCR parvovirus B19 médullaire des 5 dernières années pour des patients adultes pris en charge en médecine interne et hématologie. Les données étaient collectées rétrospectivement à partir du dossier médical informatisé:

- données démographiques: âge, sexe;
- comorbidités: immunodépression innées/acquise, hémolyse chronique, hémopathie en cours de traitement, utilisation d'immunosuppresseurs;
- tableau clinique ayant mené à la prescription: fièvre, arthralgies, rash, vascularite cutanée, myopéricardite, hépatite;
- données biologiques: hémogramme, stigmates d'hémolyse, PCR sanguine et sérologie parvovirus B19, analyse du myélogramme;
- le traitement éventuellement entrepris.

Le critère de jugement principal était la corrélation entre la positivité de la PCR médullaire parvovirus B19 et le diagnostic finalement retenu en fonction du contexte de prescription. L'extraction des données était réalisée par deux investigateurs indépendants.

Résultats Deux cent trois PCR parvovirus B19 médullaire ont été incluses, soit 164 patients (69 femmes, 95 hommes, âge médian 66 ans [54–71]). Cent cinq patients étaient pris en charge en hématologie et 59 en médecine interne.

Antécédents: aucun patient n'était porteur d'une pathologie hémolytique héréditaire; 6 patients étaient transplantés d'organe solide. Les hémopathies les plus fréquentes étaient: leucémies aiguës myéloïdes $n=38$, myélodysplasies $n=19$, LLC $n=14$. Cinquante-six patients avaient eu une allogreffe et 12 une autogreffe. Trente-huit patients étaient porteurs de maladies auto-immunes: PTI ($n=7$), anémie hémolytique auto-immunes ($n=6$), sarcoïdose ($n=3$), lupus ($n=2$).

PCR médullaire: 31 PCR (24 patients) étaient fortement positives (>500 copies/mL); un seul de ces patients avait une répliation virale sanguine. Vingt-deux PCR (17 patients) étaient faiblement positives; aucun de ces patients n'avait de répliation sanguine.



Le diagnostic d'infection à parvovirus B19 était retenu pour 8/41 patients (6 hommes, 2 femmes), dont 6 avaient une PCR >500 copies/mL. L'infection à parvovirus B19 se manifestait par une érythroblastopénie ($n=2$), une pancytopenie avec aspect d'aplasie médullaire idiopathique ($n=1$) ou une agranulocytose ($n=4$), une thrombopénie avec polyadénopathies ($n=1$).

Un diagnostic alternatif était retenu pour les autres patients avec PCR positive, les plus fréquents étant: toxicité post-allogreffe ($n=7$), agranulocytose médicamenteuse ($n=5$), syndrome myélo-dyplasique ($n=5$), sepsis sévère ($n=4$), hépatite E aiguë ($n=2$).

La charge virale médullaire était significativement plus élevée dans le groupe où le diagnostic d'infection parvovirus B19 était retenu (2022 [680; 9485] vs 315 [142; 977], $p=0,04$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant au taux d'hémoglobine ou de réticulocytes.

Conclusion La PCR parvovirus B19 médullaire est fréquemment positive chez les patients fortement immunodéprimés. La charge virale médullaire élevée pourrait indiquer une infection active à parvovirus B19 mais l'analyse du contexte clinicobiologique est indispensable pour retenir le diagnostic et ne pas retenir à tort une indication de traitement par immunoglobulines [3].

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Pour en savoir plus

- [1] Means RT. Pure red cell aplasia. *Blood* 2016;128:2504–9, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-05-717140>.
- [2] Landry ML. Parvovirus B19. *Microbiol Spectr* 2016;4 [4.3.34].
- [3] Crabol Y, Terrier B, Rozenberg F, Pestre V, Legendre C, Hermine O, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013;56:968–77.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.10.217>

CO018

Impact des inhibiteurs de checkpoints immunitaires au cours de la COVID-19 chez les patients atteints de mélanome

N. Yatim^{1,*}, J. Boussier², P. Tetu³, N. Smith¹, T. Bruel⁴, A. Corneau⁵, L. Da Meda³, C. Allayous³, L. Grzelak⁴, I. Staropoli⁴, J. Hadjadj⁶, J. Le Goff⁷, N. Kramkime⁸, S. Aractingi⁹, C. Blanc¹⁰, F. Rieux-Laucat¹¹, O. Schwartz⁴, B. Terrier¹², D. Duffy¹, C. Lebbe³

¹ Translational immunology lab, Institut Pasteur, Paris

² Médecine interne, université Paris-Sorbonne, Paris

³ Dermatologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris

⁴ Virologie, Institut Pasteur, Paris

⁵ Plateforme de cytométrie (cyps), hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

⁶ Médecine interne, Cochin Port-Royal, Paris

⁷ Virologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris

⁸ Dermatologie, siège de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris

⁹ Dermatologie, hôpital Cochin, Paris

¹⁰ Plateforme de cytométrie (cyps), 105, boulevard de l'Hôpital, 3^e étage, Paris

¹¹ Institut imagine, université Paris Descartes Sorbonne, Paris

¹² Médecine interne, hôpital Cochin, Paris

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nader.yatim@hotmail.com (N. Yatim)

Introduction La restauration immunitaire induite par les inhibiteurs de checkpoints immunitaires ont révolutionné le pronostic des cancers métastatiques [1]. La contribution de cette stratégie thérapeutique pour la prise en charge des infections reste toutefois controversée, malgré quelques études en faveur de leur utilisation, notamment dans le contexte de paralysie immunitaire au décours



d'un sepsis sévère [2,3], ou dans les situations d'épuisement immunitaire au cours des infections virales chroniques [4,5].

Au cours de la COVID-19, des études suggèrent qu'un état d'épuisement immunitaire en lien avec une anergie et/ou une déplétion des lymphocytes T serait partiellement responsable de la virulence du SARS-CoV-2 [6–10]. Certains proposent donc l'utilisation des anti-PD1 comme stratégie thérapeutique tandis que d'autres suggèrent qu'au contraire, elle pourrait aggraver l'hyperinflammation [11,12].

Patients et méthodes Nous avons suivi de façon prospective 292 patients atteints de mélanome lors de la première vague de COVID-19 (de mars à juin 2020) dont la moitié était traitée par immunothérapie (anti-PD1 ± anti-CTLA4). Les patients présentant des symptômes de COVID-19 étaient dépistés par PCR. Une sérologie SARS-CoV-2 était recherchée de façon systématique. Les patients présentant une infection symptomatique active (<21 jours du début des symptômes, PCR positive) ou convalescente (>21 jours du début des symptômes, PCR négative, sérologie positive) ont été inclus pour une étude approfondie de la réponse immunitaire par une analyse transcriptionnelle (Nanostring), protéomique (SIMOA, Luminex) et cellulaire (cytométrie de masse).

Résultats Quinze patients atteints de COVID-19 ont été identifiés (infection active ou convalescente) avec une estimation de la séroprévalence à 8,6% de la cohorte. Quatre patients sur 15 ont nécessité une hospitalisation (26,7%). Les données cliniques ne retrouvaient pas d'éléments en faveur d'une forme plus sévère de COVID-19 lors d'un traitement par anti-PD1, seul un patient ayant également une leucémie lymphoïde chronique, a développé une forme sévère de la COVID-19 et est décédé de défaillance respiratoire. L'analyse de la réponse immunitaire, en comparaison avec une cohorte de patients non traités par immunothérapie, retrouvait une réponse immunitaire innée semblable dans les deux cohortes. De même, le taux d'anticorps anti-Spike (IgG et IgA), la capacité neutralisante ainsi que la longévité des anticorps (suivi du taux sur une période d'1 an) étaient similaires en présence ou non d'un traitement par immunothérapie. En revanche, l'analyse de la réponse cellulaire mettait en évidence, chez les patients traités par immunothérapie, une expansion de la population de lymphocytes T CD8+ effecteurs mémoires, une augmentation de l'activation des lymphocytes T CD4+ et CD8+, et une augmentation la production d'IFN-gamma lors d'une stimulation ex-vivo par des peptides issus du SARS-CoV-2.

Conclusion Nos résultats sont en faveur d'une augmentation de la réponse cellulaire T anti-SARS-CoV-2 lors d'un traitement par anti-PD1 chez les patients suivis pour mélanome, et de l'absence d'une exacerbation de la réponse inflammatoire. Il est nécessaire de confirmer ces résultats avec un plus grand nombre de patients, dans d'autres types de cancers et dans d'autres centres.

Déclaration de liens d'intérêts CL declares research funding and consultancy from Roche, MSD, Bristol-Myers Squibb, and Novartis; reimbursement for travel from Bristol-Myers Squibb, MSD; and speaker bureaus for Roche, MSD, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Pierre Fabre, and Sanofi. BT declares consulting fees and/or grants from Roche/Chugai, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Vifor Pharma, LFB, Grifols and Terumo BCT. OP declares speaker bureaus for Bristol-Myers Squibb. BB declares speaker bureaus and/or consulting fees from Bristol-Myers Squibb, MSD, Pierre Fabre, Sanofi and reimbursement for travel from Bristol-Myers Squibb MSD, Pierre Fabre. FRL declares research funding and consultancy from SANOFI. CA declares reimbursement for travel from Bristol-Myers Squibb, Roche and AMGEN. JLG reports consulting fees reports consulting fees from bioMérieux and Roche Molecular. SA declares consultancy from Bristol-Myers Squibb and Pierre Fabre; reimbursement for congress registration fees from Novartis. MF is an employee of Roche Institute. LG, IS, TB, and OS are holder of a provisional patent on the S-Flow assay. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Pour en savoir plus

- [1] Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat Rev Immunol* 2020;20:651–68.

- [2] Hotchkiss RS, et al. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a phase 1b randomized study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of nivolumab. *Intensive Care Med* 2019;45:1360–71.
- [3] Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *J Clin Invest* 2016;126:23–31.
- [4] Trautmann L, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction. *Nat Med* 2006;12:1198–202.
- [5] Barber DL, et al. Restoring function in exhausted CD8T cells during chronic viral infection. *Nature* 2006;439:682–7.
- [6] Habel JR, et al. Suboptimal SARS-CoV-2-specific CD8+ T cell response associated with the prominent HLA-A*02:01 phenotype. *PNAS* 2020;117:24384–91.
- [7] Peng Y, et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol* 2020;21:1336–45.
- [8] Weiskopf D, et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol* 2020;5.
- [9] Zheng H-Y, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020;17:541–3.
- [10] Mathew D, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science* 2020;369.
- [11] Tagliamento M, et al. Italian survey on managing immune checkpoint inhibitors in oncology during COVID-19 outbreak. *Eur J Clin Invest* 2020;50:e13315.
- [12] Luo J, et al. Impact of PD-1 blockade on severity of COVID-19 in patients with lung cancers. *Cancer Discov* 2020;10:1121–8.

Pour en savoir plus

Pickles OJ, et al. Immune checkpoint blockade: releasing the breaks or a protective barrier to COVID-19 severe acute respiratory syndrome? *Br J Cancer* 2020;123:691–3.

Trojaniello C, Vitale MG, Ascierto PA. Checkpoint inhibitor therapy for skin cancer may be safe in patients with asymptomatic COVID-19. *Ann Oncol* 2021;32:674–6.

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2021.10.218>