

# Résistance du cytomegalovirus au letermovir en France, bilan 2018-2022

S. Alain <sup>1</sup>, M. Gomez-mayeras <sup>1</sup>, F. Garnier <sup>1</sup>, P. Le Quinio <sup>2</sup>, A. Cournede <sup>3</sup>, D. Andouard <sup>4</sup>, G. Peytavin <sup>5</sup>, S. Hantz <sup>1</sup> pour le réseau de surveillance des virologues et cliniciens du CNR.

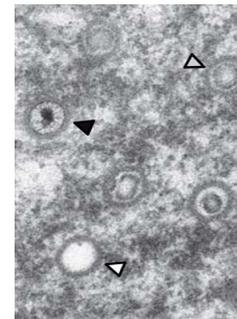
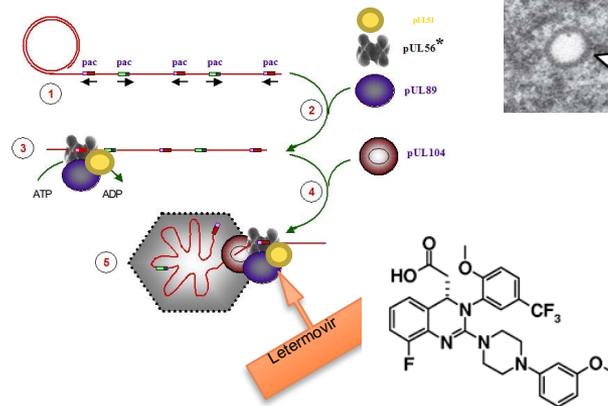
<sup>1</sup>CHU Limoges CNR des herpesvirus - Limoges (France), <sup>2</sup>OMEDIT, ARS grand Est - Paris (France), <sup>3</sup>CHU de Limoges, Pharmacie - Limoges (France), <sup>4</sup>CHU de Limoges UF de Recherche clinique Bacteriologie-Virologie-Hygiène - Limoges (France), <sup>5</sup>CHU Bichat , Pharmacologie - Paris (France).

# Letermovir

- AMM en prophylaxie des infections à CMV chez les receveurs de CSH à haut risque CMV .... En attente SOT?
- Prophylaxie Phase III (Marty et al. NEJM 2017) 100 jours 480mg par jour ou 240mg par jour en cas de co-administration de ciclosporine => Evaluation 200 j
- Faible profil de toxicité
- Administration orale et IV
- Traverse la BHE et pénétration intra oculaire => utilisation **hors AMM** en traitement des infections à CMV (Linder et al., 2020)
- Interrogations sur sa barrière génétique.
- => génotype de résistance UL56, UL89 et UL51

Cibles  
U56, UL89, UL51.

Sans équivalent en cellules humaines => pas de toxicité

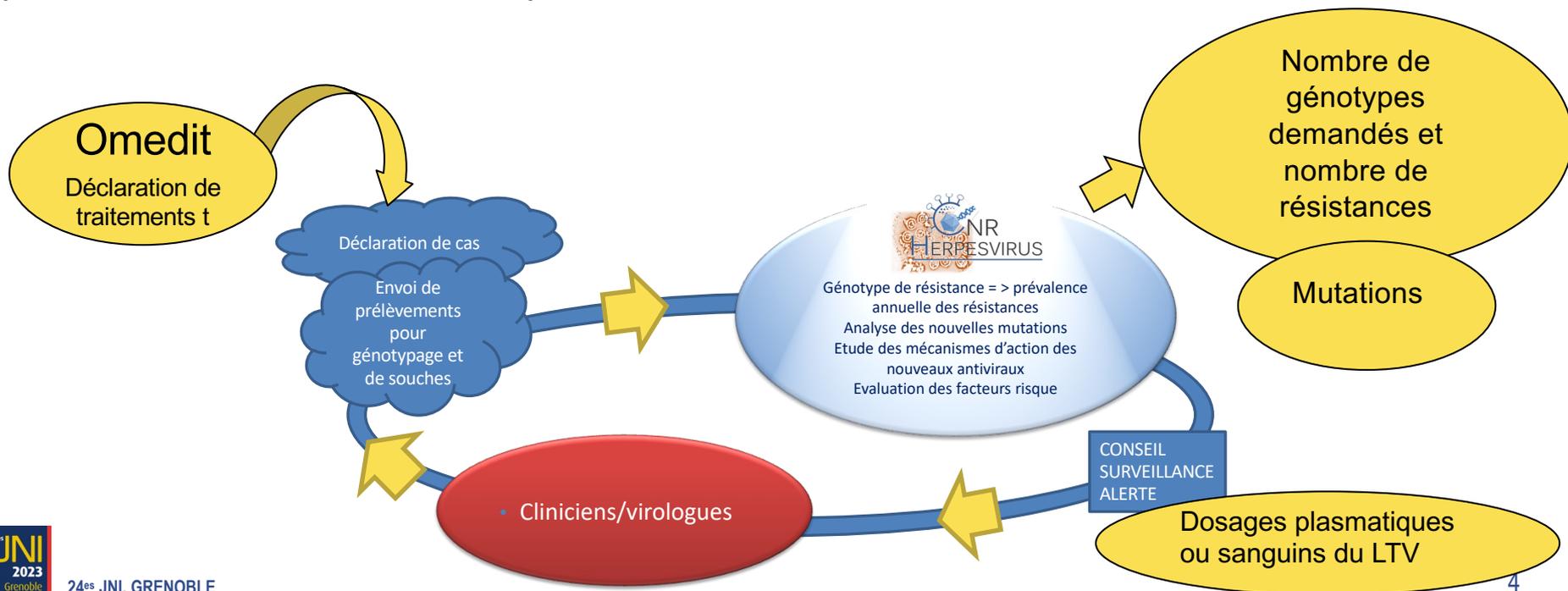


Spécificité : inactif sur HSV VZV HHV6 or EBV  
Aucune résistance croisée, synergie possible

# Objectifs de l'étude et méthodes:

Evaluer la prévalence des résistances au LTV en France, et décrire les mutations +/- facteurs de risques

à partir des différentes sources disponibles :



# Prévalence globale de la résistance (données OMEDIT)

**OMEDIT** = Observatoire du **M**édicament des **D**ispositifs médicaux et de l'**I**nnovation **T**hérapeutique

- Sollicité pour avoir des données exhaustives
- 3 OMEDITs impliqués dans le traitement des données Letermovir : Grand Est, Hauts de France et Nouvelle-Aquitaine
- Données nationales 2019 à 2021
- Letermovir 240 et 480 mg per os et injectable

# Prévalence globale de la résistance (données OMEDIT)

## Rappels sur le statut de letermovir en France:

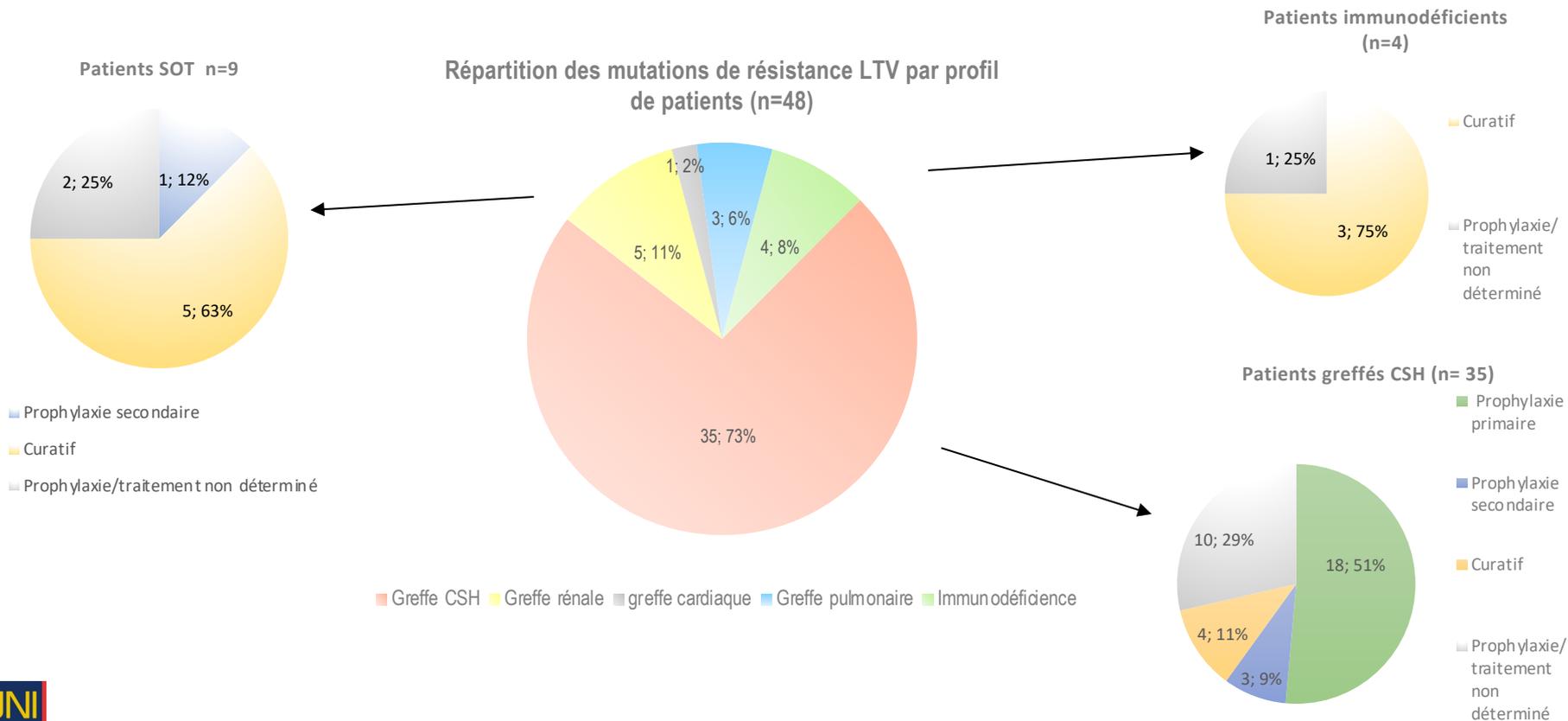
- 2019 = letermovir **240 mg per os en ATU**
- 2020 = letermovir **240 et 480 mg per os** inscrit sur la **LES**
- 2021 = letermovir **240 et 480 mg IV en ATU**
- Mars 2022 = radiation de la liste en sus

# Prévalence de la résistance au LTV (données OMEDIT)

- La prévalence globale de la résistance au LTV a été estimée à partir des distributions hospitalières 2020-2021 :
- parmi 1694 patients traités par LTV, **27** génotypes demandés ont retrouvé une résistance au LTV (**1,59%**)
  - 9-16/1310 en prophylaxie primaire (0,69-1,22%),
  - 11-18/384 en prophylaxie secondaire ou en traitement curatif (2,86-4,68%).
- La prévalence globale des résistances, sur génotype, rapportée aux nombre de patients greffés en 2021 varie de 0,33% en greffe hépatique à 1,9% en greffe pulmonaire, CSH 1,22%

# Détail des cas identifiés depuis fin 2017-> fin 2022

n=48



# Dosage du Letermovir

- Les dosages sanguins de LTV étaient disponibles chez 10 patients (résiduel N: 1-13mg/l)

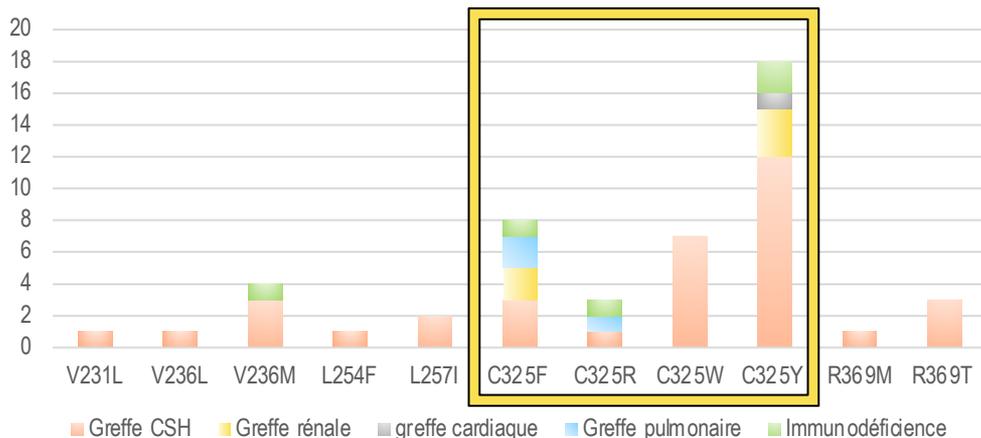
Patient	Date prélèvement	Conc LMV (mg/L)	Mutation de résistance
M A	03/09/2019	<0,1	
	10/09/2018	15,7	
	24/09/2018	<0,1	C325Y
B T	06/09/2018	0,55	
	13/09/2018	< 0,10	
	18/09/2018	< 0,10	
	21/09/2018	< 0,01	
	25/09/2018	8,77	
	09/10/2018	10,09	
	22/10/2018		V236M
A C	18/08/2020	1,8	
	15/09/2020		L257I
BA BIR	03/01/2020	0,9	
	03/01/2020	4,7	
	03/01/2020	31,3	
	03/01/2020	24,9	
	03/01/2020	16,7	
	06/01/2020	0,8	
	29/01/2020	0,7	
	10/04/2020	0,4	
	11/04/2020	1	
		15/04/2020	

Patient	Date prélèvement	Conc LMV (mg/L)	Mutation de résistance
ROE COL	02/03/2020	< 0,1	
	03/04/2020	5,7	
	29/04/2020	3,3	
	06/05/2020	14,9	
	13/05/2020	18	
	19/05/2020		C325Y
SIL MAR	21/10/2020	1,5	
	13/11/2020		R369M
HAU JO	11/02/2021	3,6	
	25/02/2021		C325R
RUI AUR	08/10/2018	31,97	
	11/10/2018	29,74	
	22/10/2018	25,08	
	05/11/2018	12,01	
	19/11/2018	14,51	
	14/12/2018	1,37	
	21/12/2018	1,93	
	27/12/2018		C325Y
GRE JEA	23/03/2022	0,18	
	11/08/2022		C325Y
PER MAR	01/08/2022	0,18	
	03/08/2022		R369T

- Ceci a permis d'identifier 6 cas de sous dosage au taux résiduel (<1mg/L), contemporain ou précédant l'émergence de résistance.

# Mutations détectées chez les patients résistants

Répartition mutations résistance LTV par profil patient (2018-2022) dans le gene *UL56*



Nouvelles mutations détectées dans *UL56*

Mutations	Nombre patient	Profil patient
A102V	1	CSH
R129H	1	CSH
L137I	1	CSH
G361E	3	CSH (2); Greffé pulmonaire (1)
T440I	1	CSH
A464G	1	CSH
E739K	1	CSH

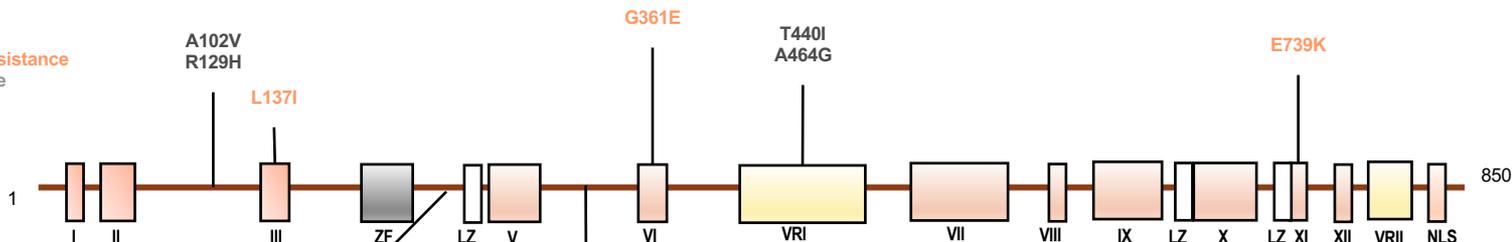
- 50% des mutations détectées sont des mutations de **résistance absolue** au LTV (locus C325)
- 6/7 nouvelles mutations associées avec une mutation sur le locus C325
- **R129H** associée avec mutation R369M (haut niveau de résistance au LTV)

# Mutations détectées chez les patients résistants

## Nouvelles mutations

Probable mutation de résistance  
Probable polymorphisme

UL56



## Mutation de résistance connues

Ratio EC  
50

>3000x  
95x-250x  
22x-55x  
5x-20x  
1,8x-4x

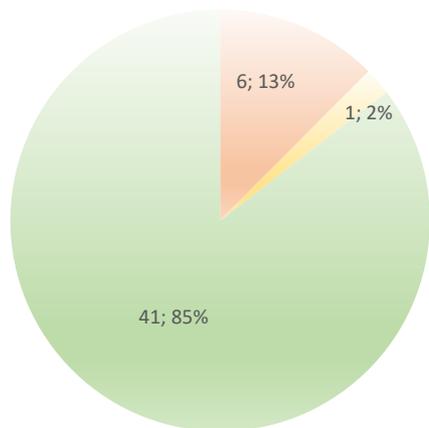
Regions variables: VRI (425-476), VRII (778-800)

Nouvelle mutation détectée dans gène *UL89* : Q433H  
Détection de deux mutations de résistance au LTV présentes dans gène *UL51*: P91S  
(Chou et al., 2017) et A95V (Muller et al., 2022)

(Chou.S et al., 2020; Champier et al., 2008)

# Résistances multiples aux antiviraux

Proportion double résistance sur ensemble des résistants LTV (n=48)

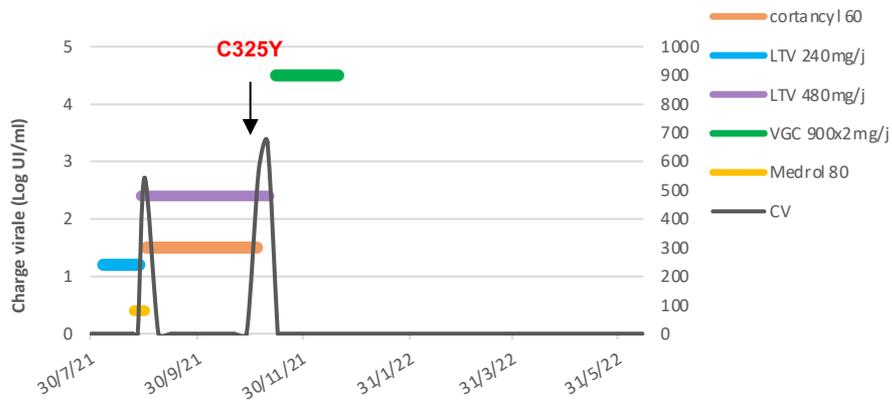


■ LTV+GCV ■ LTV+ GCV+ CDF ■ LTV

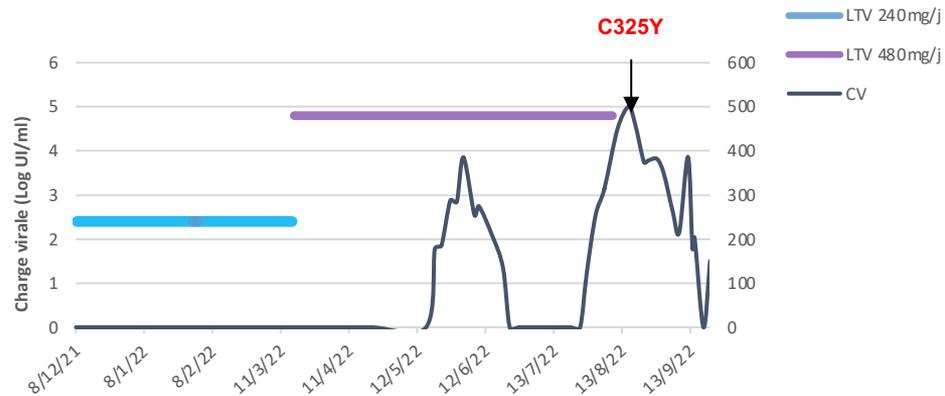
- **Patients présentant une double résistance: LTV + inhibiteurs polymérase**  
3 greffés de rein, 2 greffés CSH, 1 greffé cardiaque, 1 patient immunodéficient.
- 5/7 des doubles résistances sont associées au locus C325 (Résistance absolue au LTV), 6/7 impliquent au moins 1 mutation de résistance dans *UL97*
- Apparition d'une première résistance dans *UL97* suite à l'administration d'anti-pol avant émergence de la résistance au LTV pour 6/7 patients .
- LTV administré en prophylaxie primaire chez 1 patient: problème d'absorption intestinale et développement résistance secondaire aux anti-pol
- Triple résistance LTV+ GCV+ CDV observée chez un patient (greffe cardiaque): Présence de mutations dans gènes *UL97* + *UL54*

# Cas cliniques

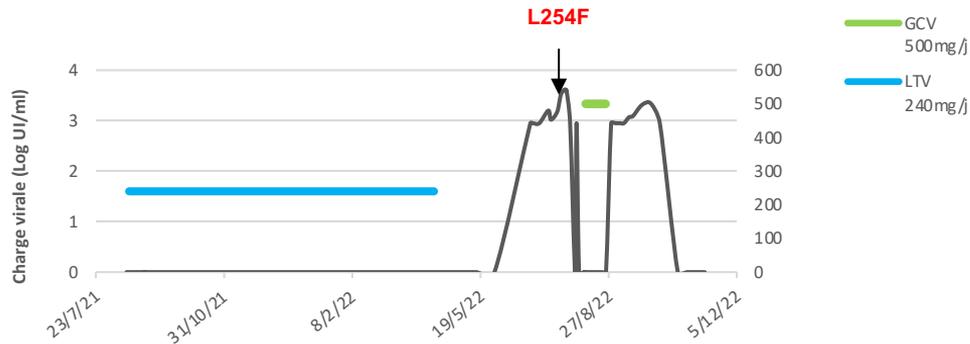
1<sup>er</sup> cas: patient greffé 06/08/21 ; R+D-  
Pas de dosage LTV. Quantiféron 29/11/22: Ag= 1,33; mg= 0,33



2<sup>ème</sup> cas: patient greffé 08/12/21 ; R+D- ; pas de traitement ; pas de corticoïdes  
Pas de dosage LTV. Quantiféron 23/03/22: Ag= 0,293; Mg= 0,984



3<sup>ème</sup> cas: patient greffé 06/09/21 ; R+D+ ; pas de corticoïdes  
Pas de dosage LTV et de quantiféron



# Conclusion

- La résistance au LTV n'est pas plus fréquente que les autres antiviraux dans le contexte d'utilisation actuel. Elle est peu fréquente en prophylaxie, et survient principalement lors de tt curatifs ou de prophylaxie secondaire
- NB En France 5% de resistance en prophylaxie secondaire (Robin et al., 2020) et 1,2% en greffe de CSH (données de la cohorte NaVire CNR /SFGMTC).
- Elle peut être associée à une concentration plasmatique faible => doser et passer en voie iv si malabsorption.
- Un registre ou une cohorte serait utile pour recenser les résistances au LTV et l'utilisation **hors AMM** de cette molécule.

*Faculté de Médecine*

A tous les patients  
A nos collègues cliniciens,  
Et virologues



Et à l'équipe du CNR

