

Resistance de HSV et de CMV et allogreffes de CSH : le point de vue du clinicien

Patricia Ribaud
Hôpital Saint-Louis

HSV-1 : introduction

- Réactivation après allogreffe : 70% *Meyers 80, Saral 82*
- ACV prophylactique
- Résistance à ACV (ACV^r)
 - Années 80 : < 2%, peu sévères *Wade 83*
 - Années 90 : 25% des centres concernés
 - infections parfois graves *Reusser 96*
 - souches sensibles au foscarnet (FSC)
Ljungman 90, Verdonck 93, Naik 95, Lino 96

Surveillance network for HSV resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up

National prospective study, 1999-2002

3923 strains from 3357 pts, 55% immunocompromised

HSV-1 = 2848 (73%)

HSV-1	ACVr
ICompétent	0.2%
Allo BMT (n=87)	18.4% (7/12 FSCr*)
Auto BMT (n=81)	1.2%
Hemopathy (n=512)	2.1%
Organ Transplant (n=168)	2.4%

*FSCr : Foscarnet résistant

Resistant Herpes Simplex Virus Type 1 Infection: An Emerging Concern after Allogeneic Stem Cell Transplantation

Série SLS 96-99, 196 pts

- **Incidence :** 14/196 (7%)
 - Non geno-id 15% (13/85) vs géno-id 0,9% (1/111) $p < 0.001$
- **Délai greffe :** 38 jours (GVH 5, CD4 \leq 100)
- **Souches AVCr** 14
- **Souches FSCr** 7 dont 3 sans FSC antérieur
- **Traitements**
 - ACV n = 6 Echecs : 6
 - FSC n = 14 CR : 5 (36%), PR : 2, Echecs : 7
 - CDV n = 8 CR : 3 (40%), PR : 2, Echecs : 3
- **Survie**
 - 1 an : 21 \pm 12%, décédés : 10 / 14
 - HSV1 cause de mort 1^{aire} (n = 2) et 2^{aire} (n = 2)**
(GVH n=4, EBV n = 2, aspergillose n =2)

Resistance to Antiviral Drugs in Herpes Simplex Virus Infections among Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: Risk Factors and Prognostic Significance

75 greffes 91-98,

19 non-genoid et 25 T-dépletions

Durée prophylaxie ACV : 25 jours

• Incidence

- Infections 16

- Infection avec résistance clinique à ACV : 9% (7/75)

- Délai greffe : 32 jours (GVH 5, CD4 \leq 100)

- Souches AVCr 4

 - dont ACVr-FSCr 3

- Survie (R vs non R)

Médiane 98 jours vs non atteint

Mortalité 7/7 vs 0/9 (p<0.001)



(GVH= 5, *Aspergillus* n=1, adenovirus n=1)

HSV-1 ACV^r : conclusions (1)

- Fréquence significative
- Rapidité d'apparition (≠VIH)
- Gravité potentielle/**marqueur d'IS sévère**
- Population à risque : immunodépression +++
GVHD +/-
T déplétion++
Sang placentaire++
- Double résistance ACV et PFA clinique et virologique ~ 50%

HSV-1 ACV^r : conclusions (2)

Considérations thérapeutiques

- 1) ACV jamais efficace \forall dosage
- 2) Si ACV^r  PFA (ou CDV ?)
- 3) Si ACV^r et PFA^r  CDV
- 4) Corrélation *in vitro-in vivo*
 - Excellente pour la résistance
 - Moins bonne pour la sensibilité

Hétérogénéité des souches *Parris 82*, *Sacks 89*

Interrelations virus-hôte

HSV-1 ACV^r : conclusions (3)

Autres possibilités

- **Utilisation de combinaisons d'antiviraux ?**

CDV + ACV *Snoeck 94, Naessens 97*

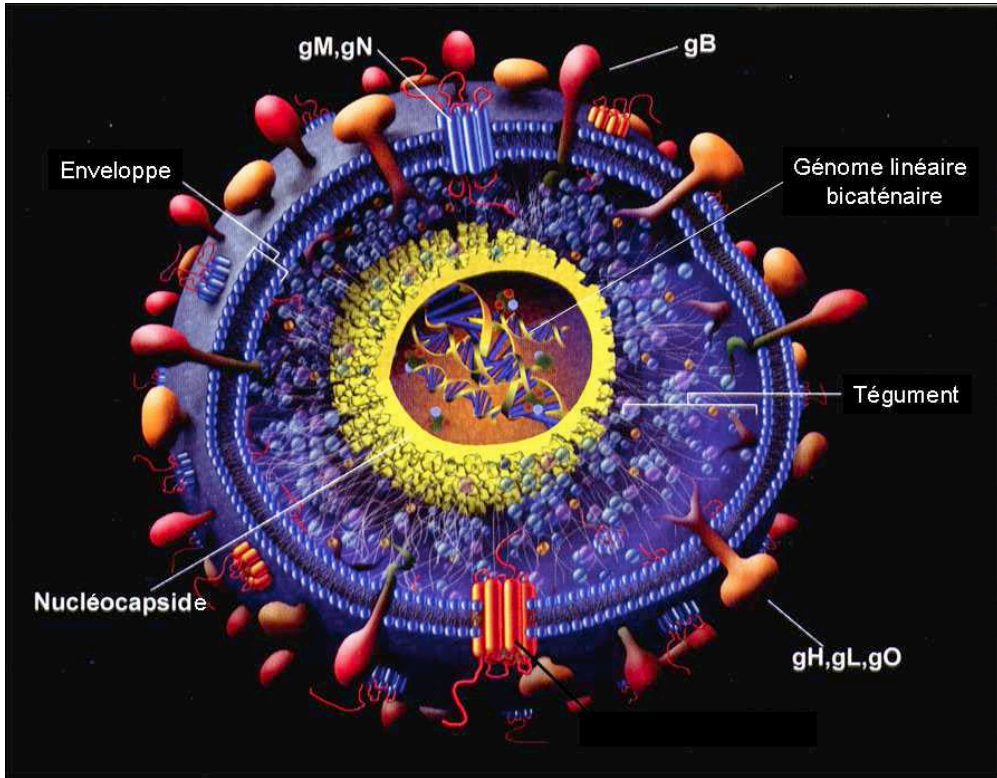
CMX001 + ACV *Prichard AAC 2011*

- **« Nouveaux » antiviraux**

- Inhibiteur de l'hélicase-primase : amenamevir *Katsumata AAC2012*

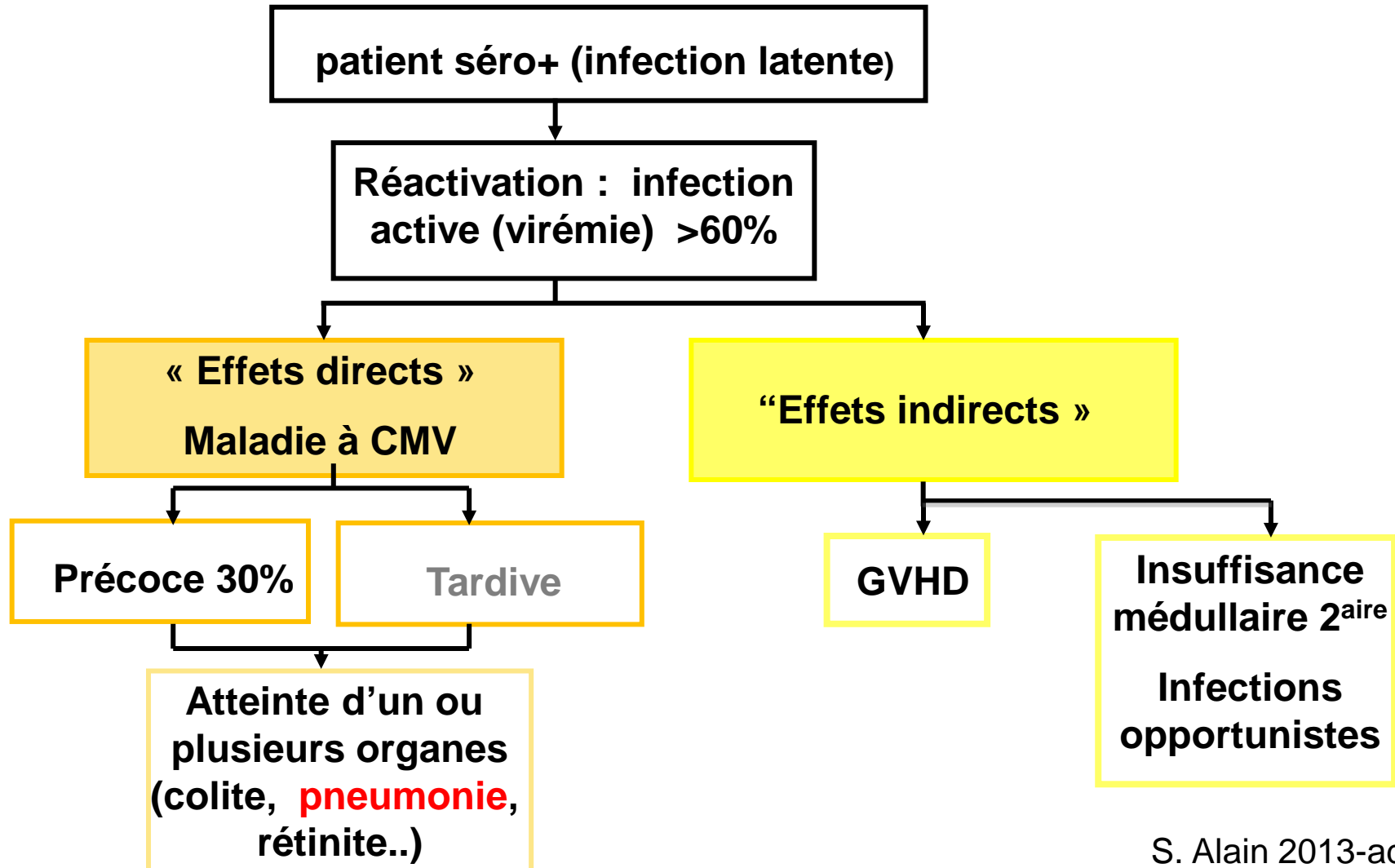
- Artesunate (Malacef®) *Sellar BMT 2012*

- Imiquimod (Aldara®) *Bernstein CID 2005*



CMV

Infection à CMV après allogreffe de CSH



Infection à CMV après allogreffe de CSH

patient séro+ (infection latente)

Réactivation : infection
active (virémie) >60%

← **Traitement pré-éemptif
(PCR quantitative)**

« Effets directs »

Maladie à CMV

Précoce <3%

Tardive ~ 5-10%

Atteinte d'un ou
plusieurs organes
(**colite**, pneumonie,
rétinite..)

Facteurs de risque

Fortes charges virales

Infections CMV récurrentes

GCV/FSC prolongés

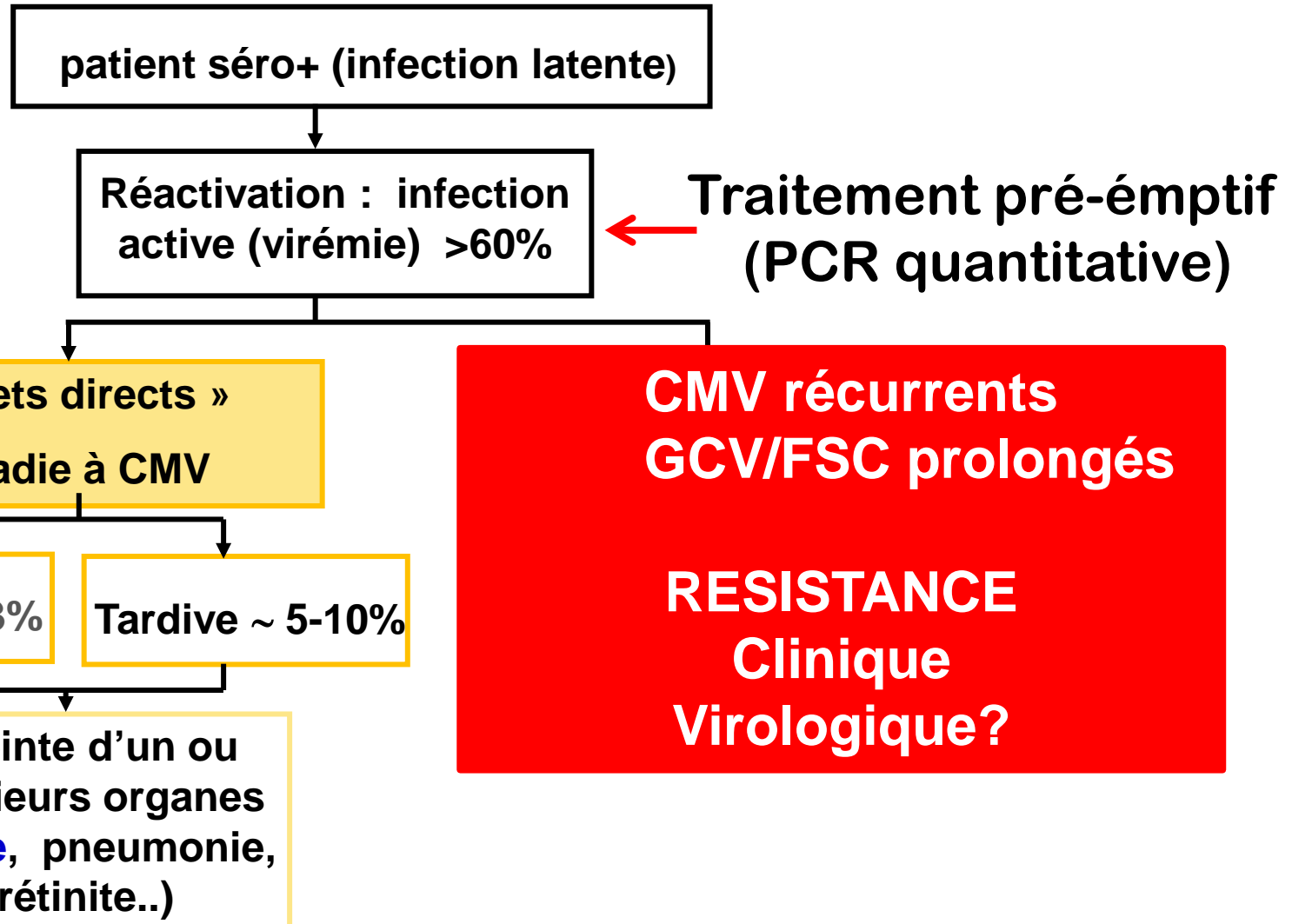
GVH

T-déplétion

CD4<50

Sang placentaire/haplo

Infection à CMV après allogreffe de CSH



Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study

Série italienne 2009

26 pts,

13 infections récurrentes

Mut UL94 = 1/26 (3.8%)
1/13 (7.8%)

Allice, JAC 2009

Série hollandaise 2012

47 pts avec tt pré-emptif, greffes T déplétées

26 « échecs » (45%) et 5 maladies à CMV

Mut UL94= 1/47 (2%)
1/26 (3.8%)

Van der Beek, Antivi Ther 2012

Série US 2011

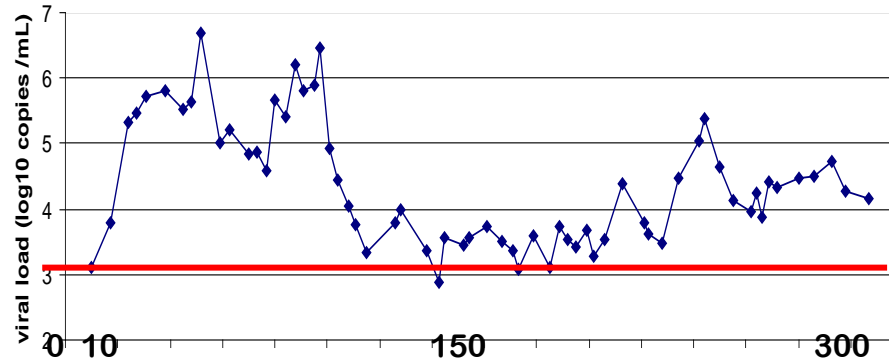
55 pts avec tt pré-emptif, greffes de sang placentaire NA

Mut UL94 = 4/55 (7,3%)

Milano, Blood 2011

ART
CMX001
GCV
vGCV
FOS

A



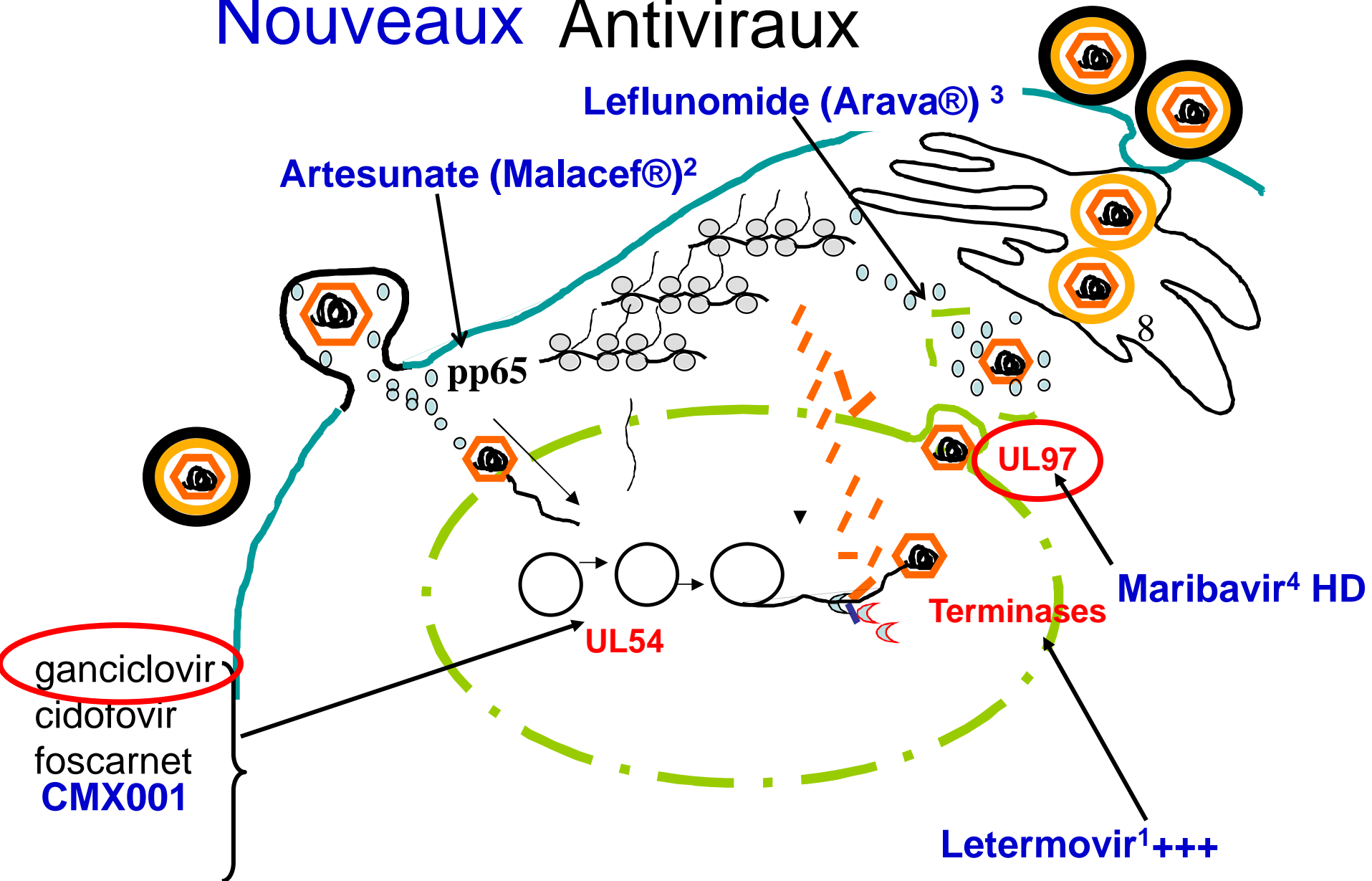
Anémie de Fanconi, 20 ans
Greffe non apparentée, GVH
R CMV+, D CMV-

*Schnepf, Mazonon
En préparation*

CMV ganciclovir-R : Traitement

- Si mutation sur UL97+++ : **foscarnet** ou cidofovir
- Si mutation sur UL 54 aussi (rare) :
résistance croisée avec cidofovir++
and +/- foscarnet
- En pratique, si GCV-R :
Foscarnet
Foscarnet + GCV (> foscarnet seul) ????
 - Doses réduites des 2 antiviraux
 - Arguments in vitro *Manion Antiviral Ther 1996*
- **Nouveaux antiviraux**

Nouveaux Antiviraux



¹Marschall AAC 2012, ²Wolf Antiviral Res 2012,
³Chacko TID 2011, ⁴Avery TID 2010

HSVr, CMVr :conclusion (1)

Résistance virale vraie

- Existe

 - HSV et greffe de moelle++

 - CMV et greffe de moelle +/-

- Doit être évoquée si

 - HSV : échec après 1 semaine

 - CMV : echec après 3 semaines

- A un impact pronostique/**marqueur d'immunodépression**

- Est corrélée à :

 - Immunodépression sévère (HSV/CMV)

 - Traitements prolongés (CMV)

 - Forte charge virale (CMV)

 - Doses sub-optimales (CMV)

HSVr, CMVr : conclusion (2)

Résistance virale vraie

- Le génotype de résistance peut évoluer dans le temps, en fonction du traitement utilisé
- Le génotype de résistance peut être différent selon les sites (ex: sang, poumon, SNC)

Donc répéter les tests chez les patients à risque

