



38^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Lundi 17 et mardi 18 décembre 2018
Palais des Congrès de Paris

Trends in herpes simplex virus resistance to antivirals over the last decade in France

Sonia BURREL

Service de Virologie, Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière - C. Foix,
AP-HP, Paris, France

CIMI-Paris, UPMC-INSERM U1135 Team 1 « *Persistent Viral Infections* » PIV

sonia.burrel@aphp.fr

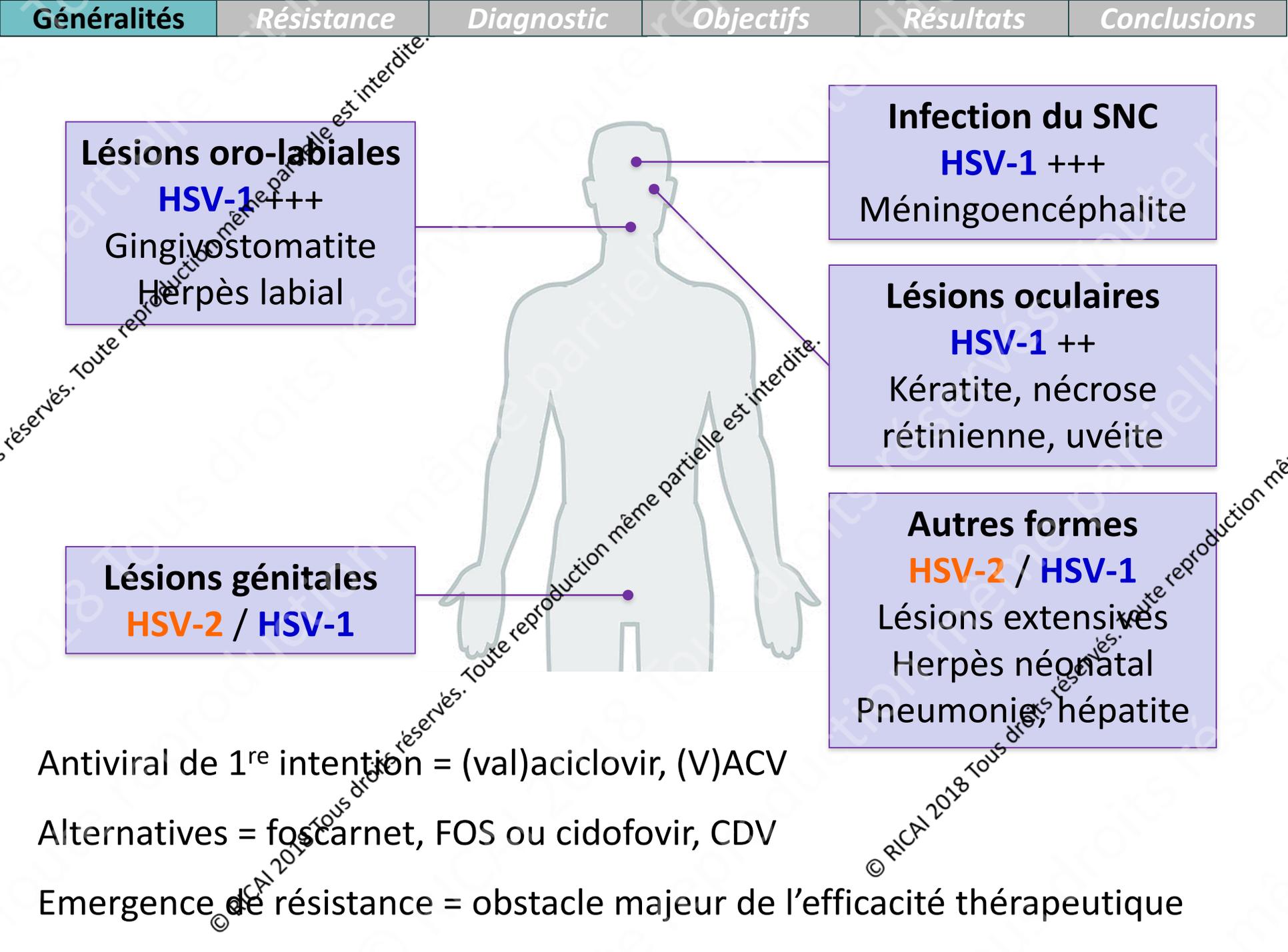
Lésions oro-labiales**HSV-1** +++Gingivostomatite
Herpès labial**Infection du SNC****HSV-1** +++

Méningoencéphalite

Lésions oculaires**HSV-1** ++Kératite, nécrose
rétinienne, uvéite**Lésions génitales****HSV-2 / HSV-1****Autres formes****HSV-2 / HSV-1**Lésions extensives
Herpès néonatal
Pneumonie, hépatiteAntiviral de 1^{re} intention = (val)aciclovir, (V)ACV

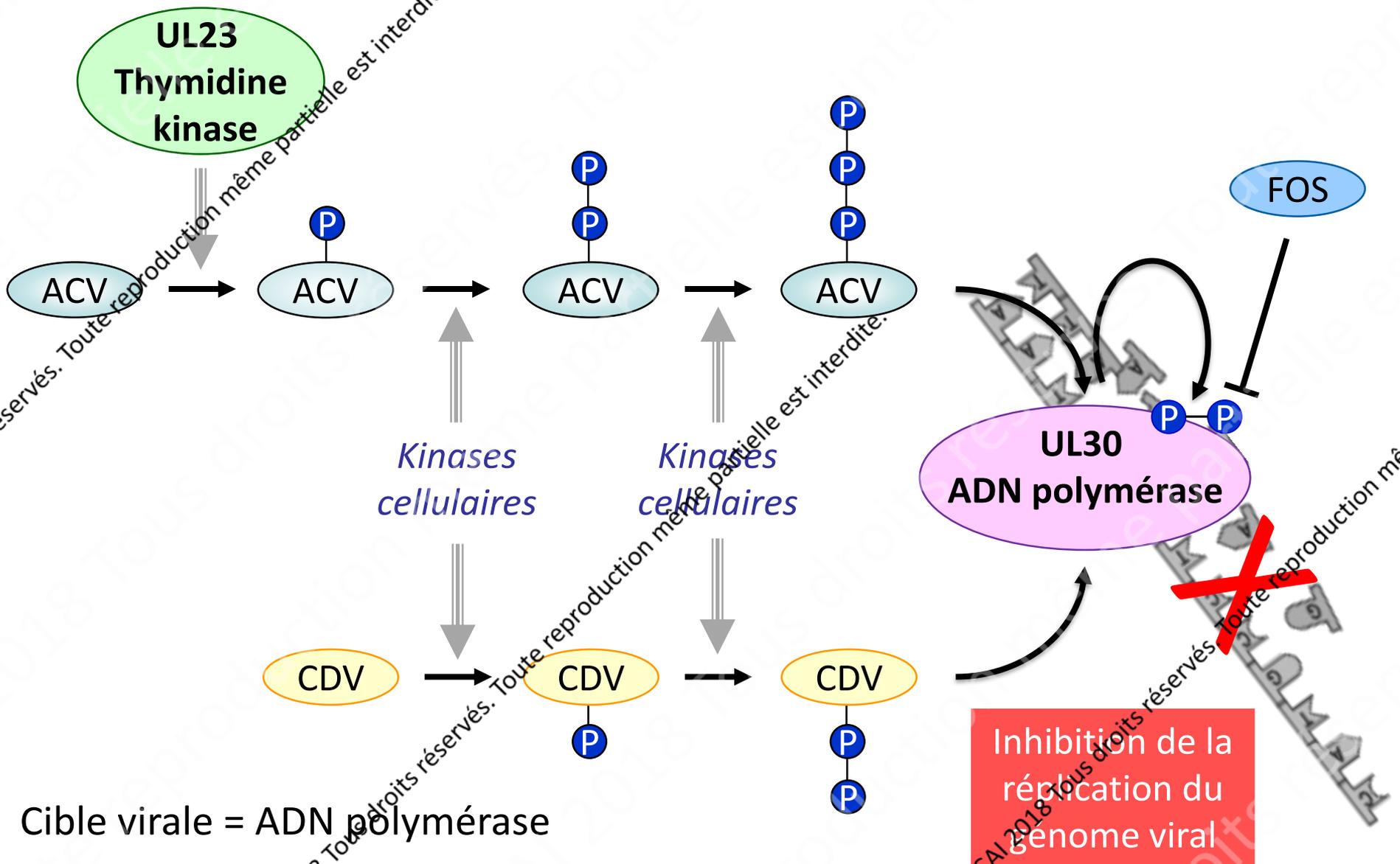
Alternatives = foscarnet, FOS ou cidofovir, CDV

Emergence de résistance = obstacle majeur de l'efficacité thérapeutique



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

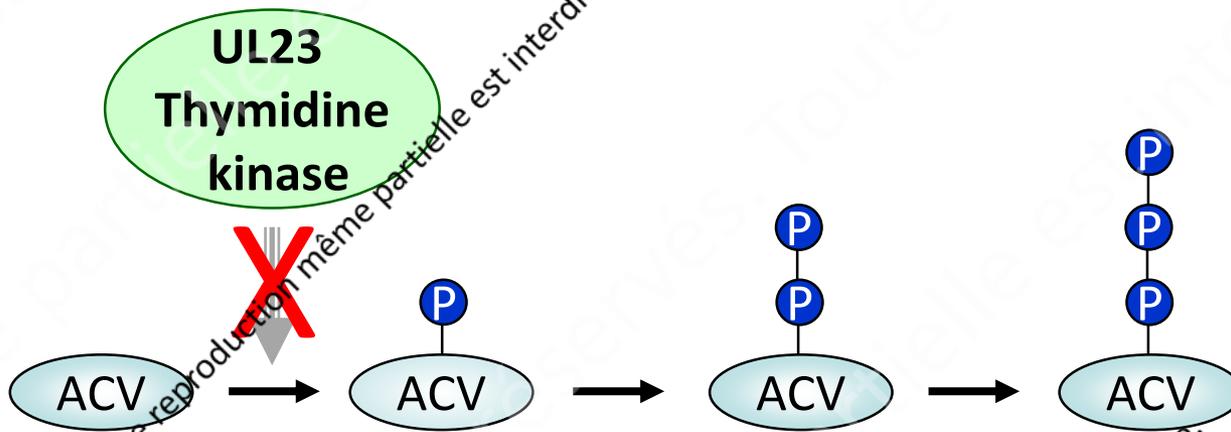
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



Cible virale = ADN polymérase

ACV et CDV = terminateurs de chaîne

FOS = inhibiteur compétitif du pyrophosphate $\text{P}-\text{P}$



Prévalence de la résistance des HSV à l'ACV

< 1% chez l'individu IC (sauf kératites)

3,5 - 10% chez l'individu ID (HIV, GMD)

Thymidine kinase (TK)

95% des cas de résistance

Résistance ACV isolée

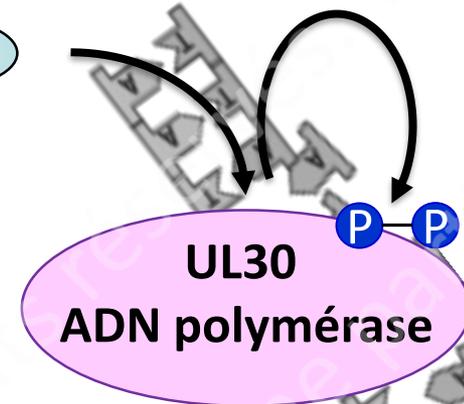
Substitutions d'acides aminés

(20-50%)

Insertion/déletion de nucléotides

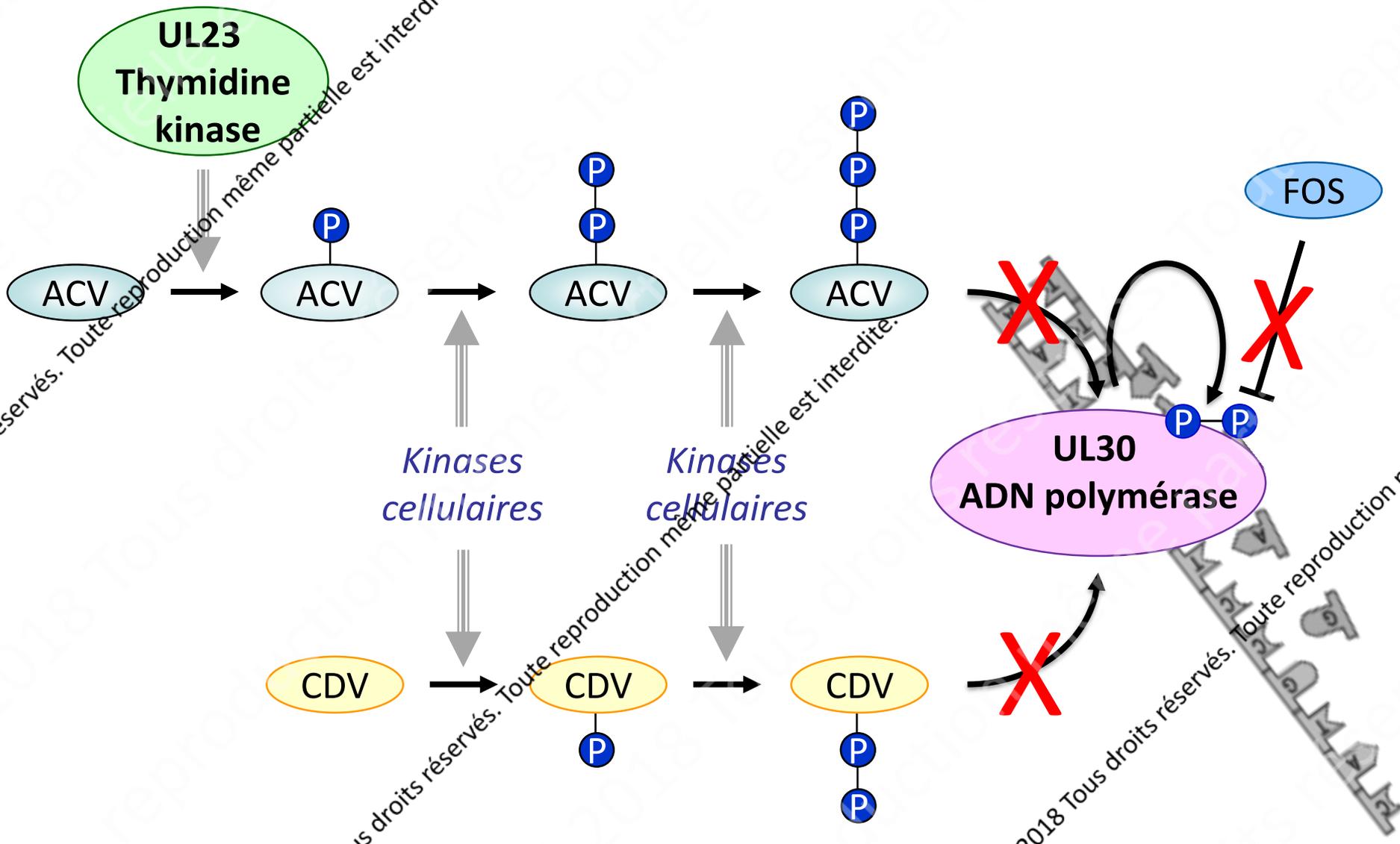
(50-80%)

Frameshift \pm codon stop



Tout droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés.



<p>ADN polymérase (Pol) 5% resistance</p>	<p>Substitutions d'acides aminés</p>
--	---

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



HSV-1 ✓ HSV-2

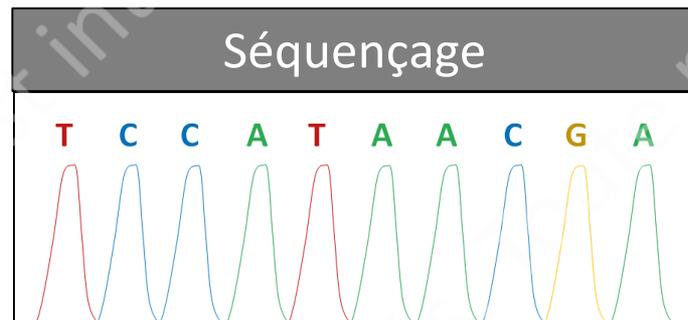
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



HSV-1 ✓ HSV-2

1) Test génotypique



Mutation(s)
non connue(s)

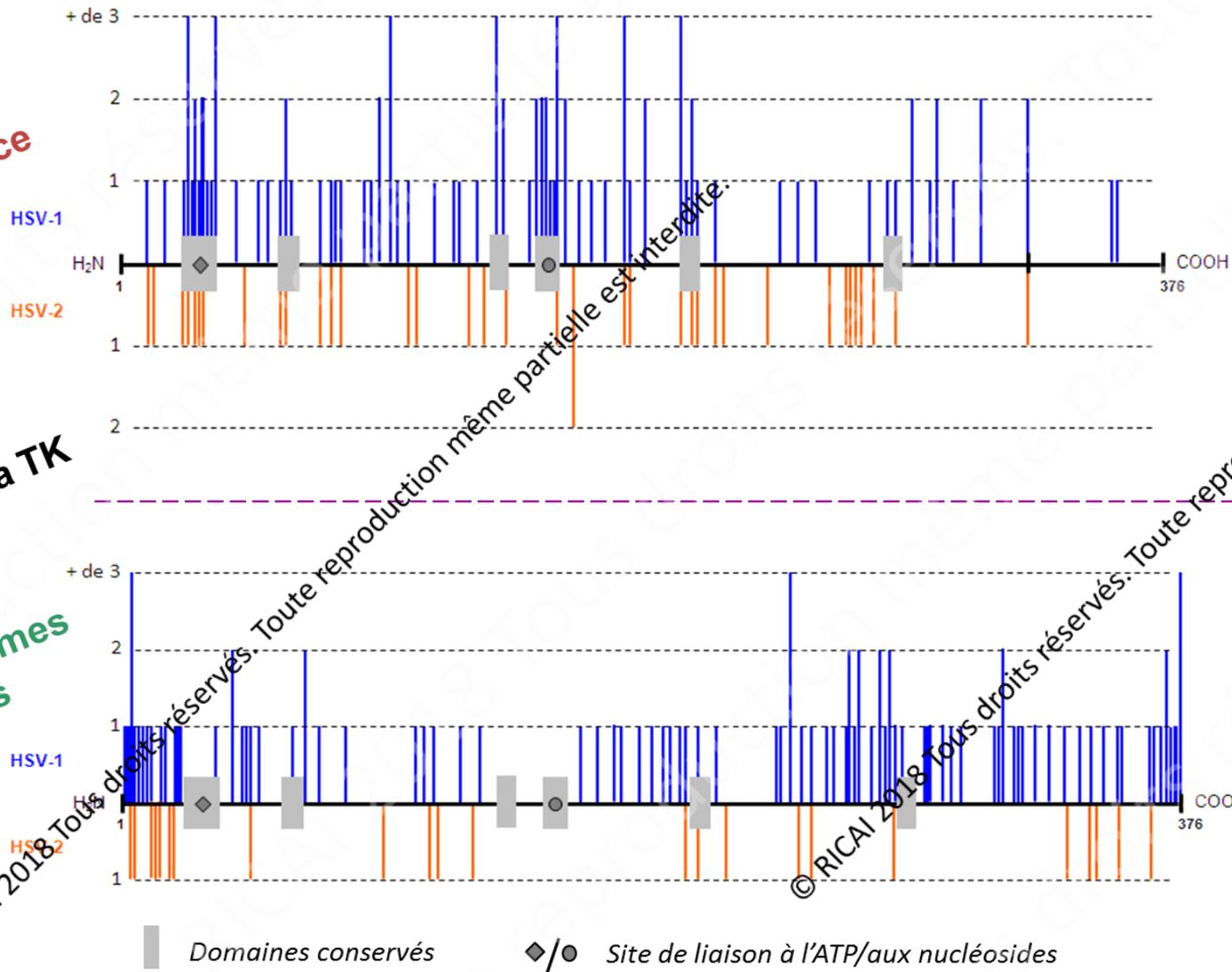


Mutations
connues

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

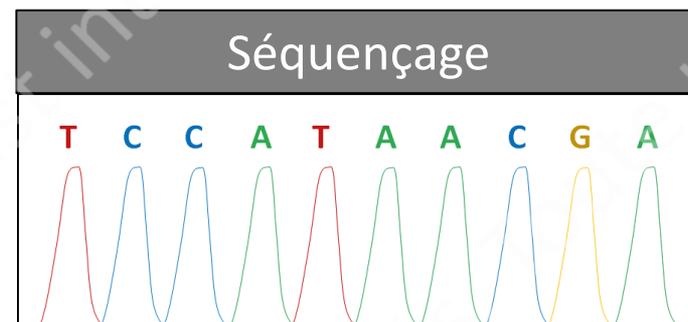
Substitutions d'acides aminés actuellement décrites





HSV-1 ✓ HSV-2

1) Test génotypique



Mutation(s)
non connue(s)



Profil
déterminé

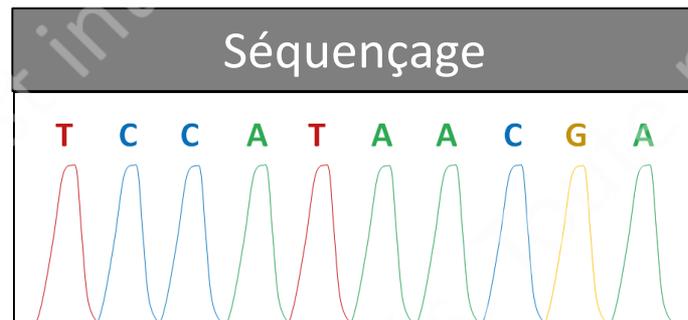
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



HSV-1 ✓ HSV-2

1) Test génotypique



Profil indéterminé



Profil déterminé

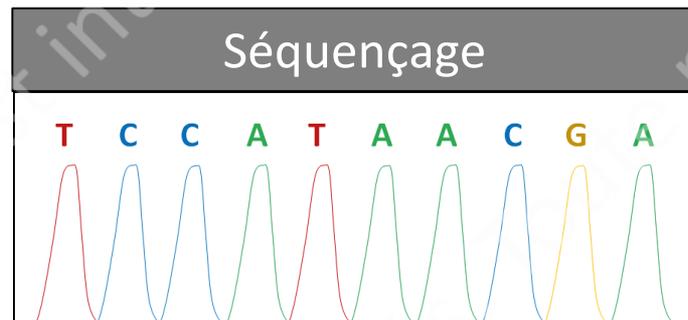
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



HSV-1 ✓ HSV-2

1) Test génotypique



2) Culture cellulaire



Profil indéterminé



Profil déterminé

Toute reproduction même partielle est interdite.

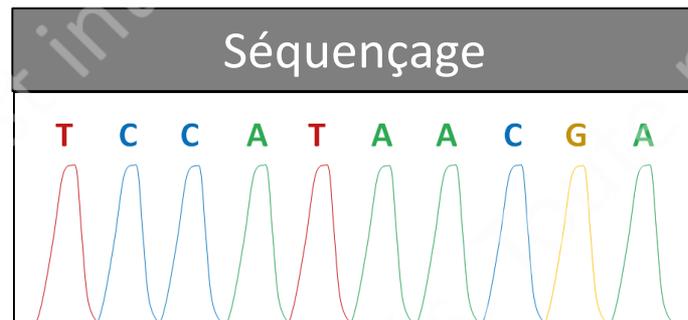
© RICAI 2018 Tous droits réservés.

© RICAI 2018 Tous droits réservés.

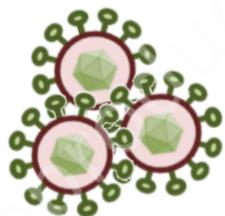


HSV-1 / HSV-2

1) Test génotypique



2) Culture cellulaire



Profil indéterminé

Profil déterminé

Isolement impossible

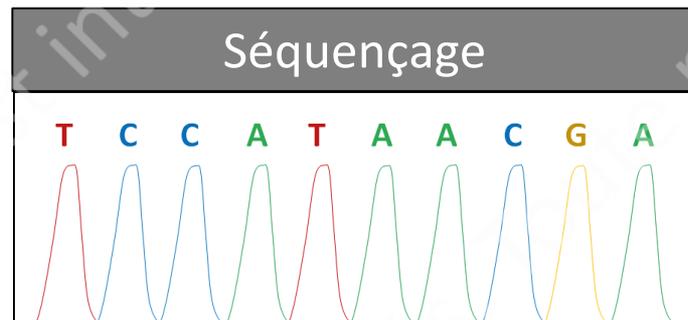
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

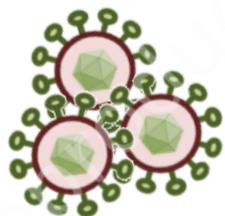


HSV-1 / HSV-2

1) Test génotypique



2) Culture cellulaire



3) Test phénotypique

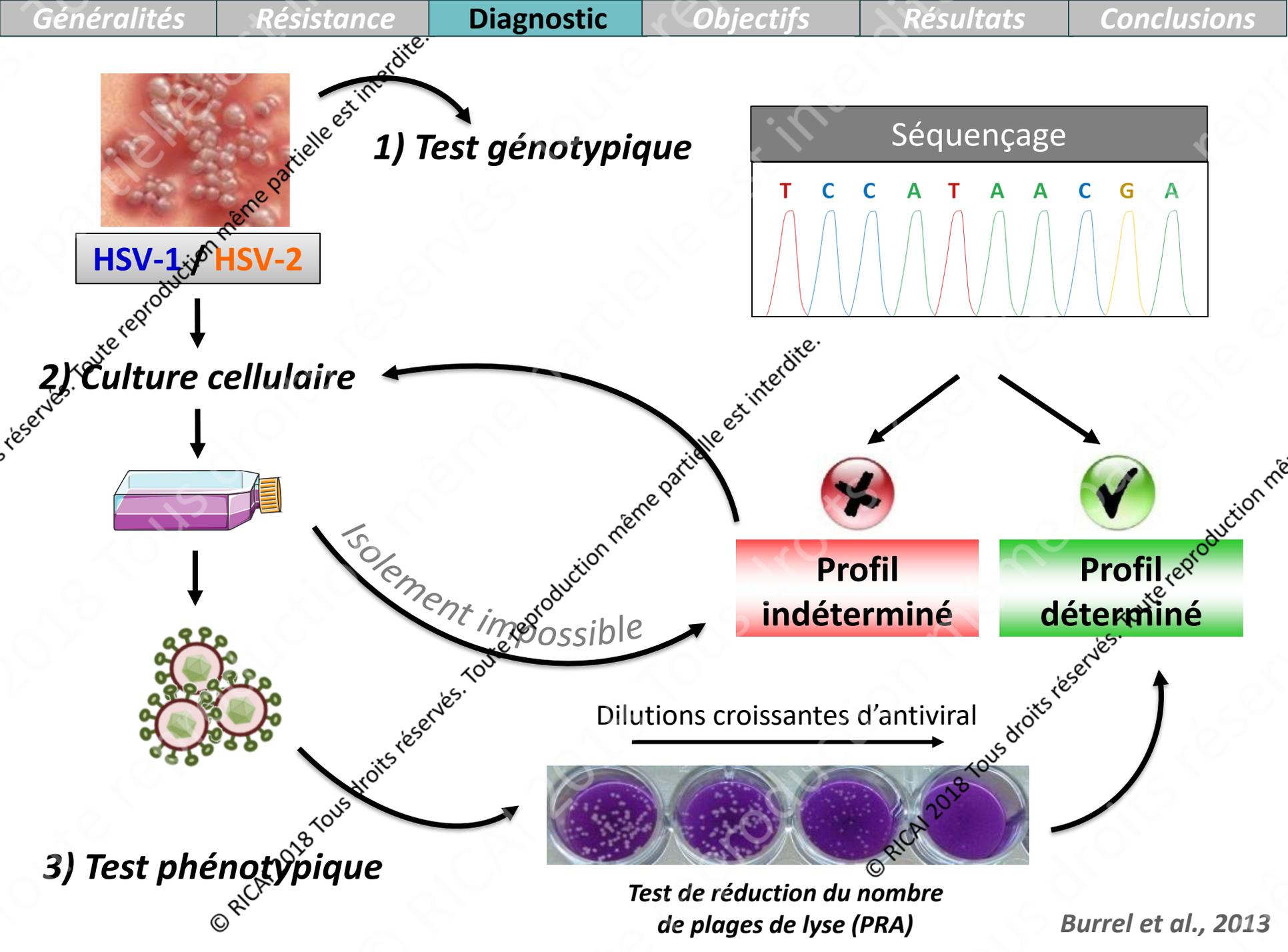


Test de réduction du nombre de plages de lyse (PRA)

Profil indéterminé

Profil déterminé

Dilutions croissantes d'antiviral



Contexte

Réalisation du diagnostic de la résistance HSV aux antiviraux depuis 2008 dans le cadre de notre activité hospitalière

Plusieurs objectifs !

- Comparaison rétrospective de 2 périodes consécutives (10 ans) :

Période 1 (P1) de juin 2008 à mai 2012 *Burrel et al., 2013*

Période 2 (P2) de juin 2012 à mai 2018

- Identification de nouvelles mutations sur la P2 pour compléter le répertoire et faciliter l'interprétation des tests génotypiques :

Nouveaux polymorphismes naturels

Nouvelles mutations de résistance

Population similaire concernée

~ > 700 échantillons ; ↗ nombre = ~ 45/an sur P1 et ~ 90/an sur P2

393 **HSV-1** et 313 **HSV-2** testés

	Période 1 (P1) = 4 ans Juin 2008 – Mai 2012	Période 2 (P2) = 6 ans Juin 2012 – Mai 2018
Patients		
Nombre total	139	388
Individus ID (HIV, GMO)	118 (85%)	262 (68%)
Femmes	77 (55%)	180 (46%)
Hommes	62 (45%)	208 (54%)
Age médian [intervalle]	47 [3 - 86]	53 [1-91]
Traitement antiviral	ACV/VACV +++ FOS plus rarement	ACV/VACV +++ FOS plus rarement
Echantillons		
Nombre total	189 83 HSV-1 / 106 HSV-2	507 310 HSV-1 / 207 HSV-2
Nombre médian/patient [intervalle]	1 [1 -7]	1 [1 -10]

↘ profils indéterminés
24% P1 vs. 14% P2

Nombre d'échantillons
P1 = 189 / P2 = 517

Test génotypique



Profil
déterminé



Profil
indéterminé

Test phénotypique



Profil
déterminé



Profil
indéterminé

HSV résistants

P1 = 86 (45%)
P2 = 189 (37%)

HSV sensibles

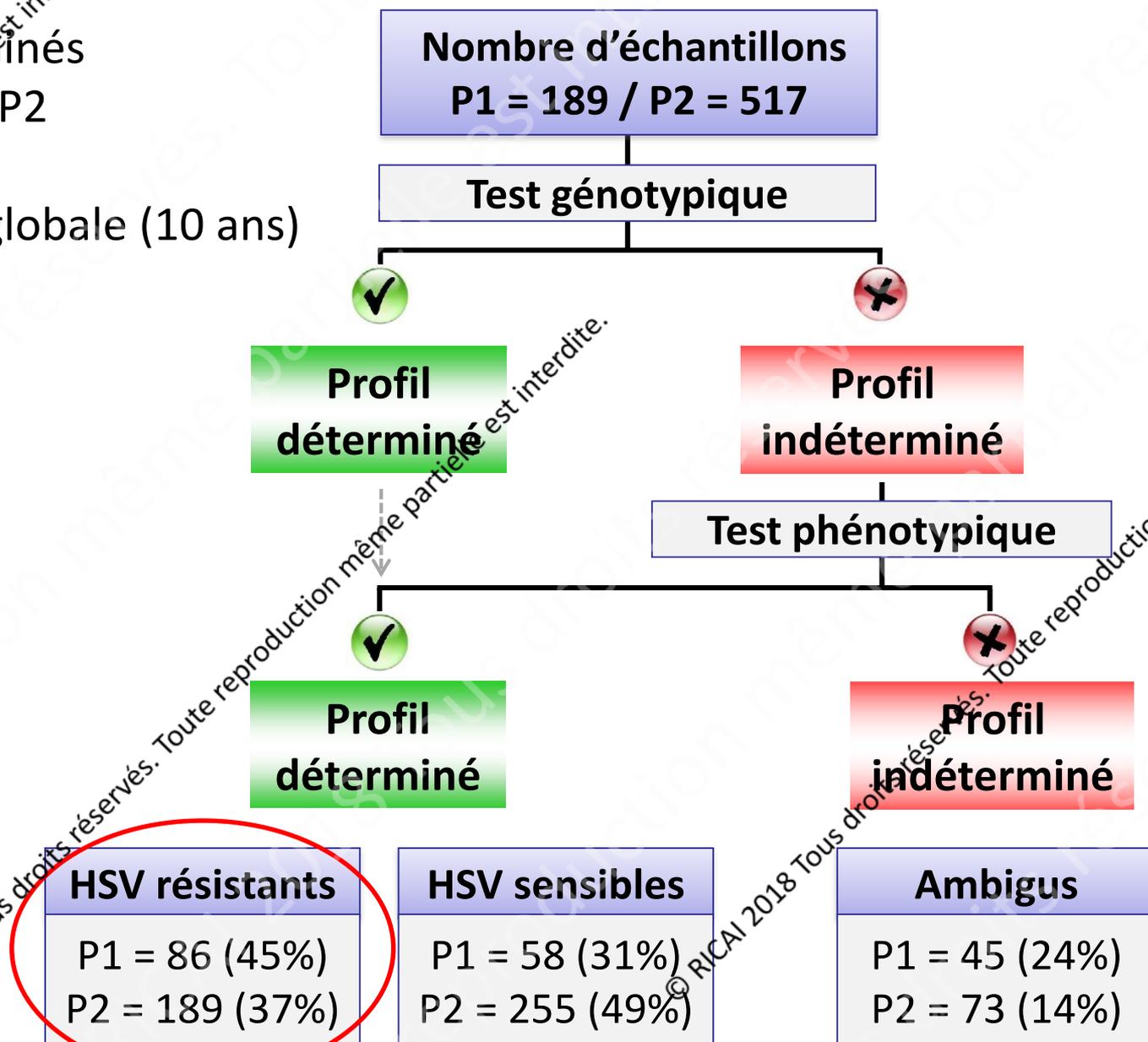
P1 = 58 (31%)
P2 = 255 (49%)

Ambigus

P1 = 45 (24%)
P2 = 73 (14%)

↘ profils indéterminés
24% P1 vs. 14% P2

~ 40% résistance globale (10 ans)



↘ profils indéterminés
24% P1 vs. 14% P2

~ 40% résistance globale (10 ans)

% stable **HSV-1** résistants

↘ % **HSV-2** résistants

Nombre d'échantillons
P1 = 189 / P2 = 517

Test génotypique



Profil
déterminé



Profil
indéterminé

Test phénotypique



Profil
déterminé



Profil
indéterminé

HSV-1 / HSV-2

P1 = 35% et 53%
P2 = 36% et 41%

HSV résistants

P1 = 86 (45%)
P2 = 189 (37%)

HSV sensibles

P1 = 58 (31%)
P2 = 255 (49%)

Ambigus

P1 = 45 (24%)
P2 = 73 (14%)

Mécanismes de la résistance

> 95% des cas = résistance ACV avec altération de la TK

TK frameshifts (décalage du cadre de lecture) +++

53% P1 vs. **59%** P2 = stable / **91%** P1 vs. **70%** P2 = ∇

Nouvelles mutations identifiées pendant P2 (test phénotypique)

Protéine	HSV-1	HSV-2
Polymorphismes naturels		
TK	R163S, D286E	A67T, A115T
Pol	T54I, V114I, V133M, R203P, Y293H, L305M, G354W, E376G, H408Y, L419I, N425A, A569T, D638A, F643Y, D670E, M784T, R855H, A870V, A874V, P1101L, M1226I, Ins GD 667-668	G109W, T202M, E255G, V353A, A570T, R604H, D754G, P1078S, Ins DKDG 676-677
Mutations de résistance		
TK	I54K, S123G, M128R	P85S, R217C

Que retenir de la résistance des HSV aux antiviraux ?

- ↗ constante du nombre d'échantillons analysés

- ↳ 700 échantillons sur les 10 dernières années
- > 100/an au CNR Herpèsvirus (HSV)



- 4 cas sur 10 de résistance antivirale

ACV +++ (> 95% des cas) ; rarement FOS / CDV

Stable pour **HSV-1** (~ 35%) ; ↘ (53% à 41%) pour **HSV-2**

- Pol rarement concernée / TK frameshifts >>> substitutions

> 50% pour **HSV-1** ; > 70% pour **HSV-2** (tendance à ↘ sur P2)

- ↘ profils indéterminés : 24% P1 → 14% P2

↗ identification de nouvelles mutations (tests phénotypiques)

Rôle formel à définir (virus recombinants) → en cours !

Remerciements

Dr David Boutolleau

Odile Roger

Jean-Claude Piot

Monique Thévenin

Fabienne Mousnier

Laurence Hermet



sonia.burrel@aphp.fr

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.