

La résistance aux antiviraux faut-il y penser en pratique générale ?

par Guy Boivin

- Malgré une thérapie antivirale appropriée, l'herpès génital d'une de vos patientes récidive.
- Malgré une prophylaxie extensive à l'amantadine, l'éclosion due au virus de l'influenza de type A dans le centre d'accueil dont vous avez la charge persiste.

Dans ces deux cas, s'agit-il d'une résistance virale ? Que feriez-vous ?

LA DÉCOUVERTE des antiviraux et leur utilisation en clinique sont plus contemporaines que celles des antibiotiques. Ainsi, l'acyclovir a été commercialisé en 1983 pour le traitement des infections herpétiques, et la zidovudine (AZT) est approuvée pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) depuis la fin des années 80. Comme il fallait s'y attendre, des virus résistants aux antiviraux sont rapidement apparus après l'introduction de ces agents ; cependant, les mécanismes de résistance, et surtout les modes de dissémination de cette résistance aux antiviraux sont nettement différents de ceux qui sont associés à la résistance aux antibiotiques.

De façon générale, deux facteurs semblent prédisposer à l'émergence de souches virales résistantes aux antiviraux :

- la durée de la thérapie antivirale ;
- le degré d'immunodépression de la personne infectée.

De plus, tout comme pour les antibiotiques, la résistance aux antiviraux est favorisée par l'administration de concentrations subinhibitrices d'antiviraux dans divers liquides biologiques infectés. On a fait état de résistance aux antiviraux pour plusieurs virus (*tableau I*). Son importance en clinique dépend de plusieurs facteurs, qui se rapportent tant au virus (certains virus résistants sont moins pathogènes), qu'à l'hôte (présence d'une immunosuppression : VIH, transplantation) et qu'à l'antiviral utilisé (mode d'action, concentrations sériques et tissulaires).

Les principales infections virales pouvant amener le mé-

decin de première ligne à administrer un antiviral comprennent les infections herpétiques (virus *Herpes simplex* et *Varicella zoster*) et les infections causées par le virus de l'influenza.

Cas n° 1 : Herpès génital récurrent sous traitement suppressif avec le valacyclovir

Yvette présente un tableau classique d'herpès génital récurrent à raison de huit récurrences par année. Après avoir confirmé le diagnostic par une culture virale, vous entreprenez un traitement suppressif à base de valacyclovir (un comprimé de 500 mg par jour). Avec ce traitement, la patiente n'a aucune récurrence clinique d'herpès génital durant les quatre mois suivants. Après cette période, cependant, elle communique avec vous parce qu'elle a eu une nouvelle récurrence alors qu'elle était constamment sous thérapie suppressive.

Devez-vous soupçonner ici la présence d'une souche virale résistante au valacyclovir ?

Y a-t-il lieu d'effectuer des analyses de sensibilité aux antiviraux ou de modifier la thérapie ?

Dans un tel cas, il faut premièrement revoir la patiente afin de vérifier si les lésions sont bien de nature herpétique et de discuter de l'observance du traitement. Il faut savoir que les récurrences d'herpès génital ne sont pas rares pendant une thérapie suppressive appropriée. En effet, le valacyclovir à une posologie de 500 mg par jour diminue d'environ 70 % le nombre de récurrences, et moins de la moitié des patients n'ont aucune récurrence clinique pendant qu'ils sont sous traitement. Chez des personnes immunocompétentes, la prévalence de souches résistantes à l'acyclovir (la forme active du valacyclovir) est cependant très faible, même après une thérapie prolongée de plus de cinq ans. En

Le Dr Guy Boivin, microbiologiste-infectiologue et virologue, exerce au Centre hospitalier universitaire de Québec, pavillon CHUL, à Sainte-Foy.

T A B L E A U I

Résistance aux antiviraux d'intérêt clinique

Virus	Antiviral	Commentaires
VIH-1	<ul style="list-style-type: none"> ● Analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine, lamivudine, abacavir) ● Analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse (névirapine, éfavirenz, delavirdine) ● Inhibiteurs des protéases (indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, saquinavir) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Résistance (de classe) fréquente et rapide en monothérapie ● Analyses génotypiques maintenant disponibles pour la surveillance
VHB	<ul style="list-style-type: none"> ● Analogues nucléosidiques de l'ADN polymérase (lamivudine) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Résistance fréquente ● Virus résistants avec une capacité de réplication réduite
VHC	<ul style="list-style-type: none"> ● Ribavirine 	<ul style="list-style-type: none"> ● Résistance à préciser
VHS-1,2 / VVZ	<ul style="list-style-type: none"> ● Analogues nucléosidiques de l'ADN polymérase (acyclovir, penciclovir) ● Analogues des pyrophosphates (foscarnet) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Résistance relativement importante chez les patients immunodéprimés seulement
CMV	<ul style="list-style-type: none"> ● Analogues nucléosidiques de l'ADN polymérase (ganciclovir) ● Analogues des pyrophosphates (foscarnet) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Taux de résistance variable selon la durée du traitement et le degré d'immunodépression
<i>Influenzæ</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Dérivés de l'adamantane (amantadine, rimantadine) ● de la neuraminidase (zanamivir, oseltamivir) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Résistance fréquente et rapide à l'amantadine ● Peu de résistance aux inhibiteurs de la neuraminidase jusqu'à présent

Note : VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VHS : virus *Herpes simplex* ; VVZ : virus *Varicella zoster* ; CMV : cytomégalovirus.

utilisant des tests de sensibilité aux antiviraux, on a estimé la prévalence de souches résistantes provenant de sujets immunocompétents traités ou non à 0,3-0,5 %. De plus, à l'exception de deux cas signalés dans la littérature, la détection occasionnelle de souches virales résistantes à l'acy-

clovir n'a pas été associée à un échec clinique dans un tel contexte, probablement parce que la réponse immunitaire de l'hôte était suffisante. Il n'y a donc pas lieu de s'inquiéter du phénomène de la résistance chez une personne immunocompétente, ni d'effectuer des analyses spécialisées pour évaluer la sensibilité aux antiviraux. Si les récives sont fréquentes pendant que le patient prend un comprimé de 500 mg de valacyclovir par jour, il serait bon d'augmenter les doses suppressives à 1000 mg *per os* par jour ou à 500 mg *per os* deux fois par jour. Dans de rares cas, on peut aussi prescrire momentanément des posologies semblables à celles qui sont utilisées pour traiter le virus *Varicella zoster* (1000 mg *per os* t.i.d.), puis diminuer progressivement la dose. On pourrait également adopter un

Chez des personnes immunocompétentes, la prévalence de souches résistantes à l'acyclovir (la forme active du valacyclovir) est très faible, même après une thérapie prolongée de plus de cinq ans.

R E P È R E

autre angle d'attaque en changeant d'antiviral, c'est-à-dire en prescrivant du famciclovir à raison de 250 mg *per os* deux fois par jour. Il est à noter cependant qu'un tel changement ne se fonde pas sur le fait qu'ils ont des mécanismes d'action différents, car il existe une résistance croisée entre les deux agents.

Le problème de la résistance du VHS à l'acyclovir est beaucoup plus préoccupant chez les patients immunodéprimés. Dans un tel contexte, on a évalué par des tests de laboratoire que de 5 à 10 % des souches excrétées pendant un traitement à l'acyclovir étaient résistantes. De plus, dans ces circonstances, la résistance (définie *in vitro*) a une bonne corrélation avec la persistance de lésions herpétiques. Il pourrait être intéressant ici de consulter un microbiologiste-infectiologue et d'envoyer les cultures positives à un laboratoire de référence pour évaluation de la sensibilité à divers antiviraux. Les autres schémas thérapeutiques pouvant être utilisés dans le cas d'infections herpétiques résistantes à l'acyclovir comprennent l'administration d'acyclovir à forte dose par voie intraveineuse et l'administration de foscarnet ou de cidofovir par voie intraveineuse.

Cas n° 2 : Épidémie persistante due au virus de l'influenza de type A dans un centre de soins prolongés malgré une prophylaxie à l'amantadine

On vous appelle pour évaluer les mesures à prendre face à une épidémie due au virus de l'influenza de type A confirmée chez trois résidents d'un centre de soins prolongés dont vous avez la responsabilité. Vous appliquez les mesures d'isolement, vaccinez les personnes non immunisées et prescrivez de l'amantadine pour le traitement des personnes infectées, et en prophylaxie pour les résidents (vaccinés ou non) et le personnel non vacciné. Plus de deux semaines après l'instauration de ces mesures, de nouveaux cas d'influenza sur-

viennent toujours dans le centre.

Devez-vous soupçonner ici l'émergence d'une souche virale résistante à l'amantadine ?

Il faut tout d'abord s'assurer qu'on est toujours en présence du virus de l'influenza de type A. En effet, la cocirculation de virus de type A et B n'est pas exceptionnelle au cours de certaines saisons grippales. Dans ce dernier cas, il faut se rappeler que l'amantadine ne possède aucune activité antivirale contre le virus de l'influenza de type B et qu'il faudra donc envisager un traitement et une prophylaxie avec une autre classe d'antiviraux qui inhibe à la fois des souches de type A et B (les inhibiteurs de la neuraminidase virale). S'il s'avère qu'on est toujours en présence d'une épidémie due au virus de l'influenza de type A, il faudra alors soupçonner la circulation de virus résistants à l'amantadine. À cet égard, de nombreuses études ont signalé l'émergence rapide (après trois à cinq jours) et fréquente (jusqu'à 30 % des sujets) de souches virales résistantes au cours du traitement à l'amantadine. De plus, la résistance à l'amantadine semble survenir aussi fréquemment chez les personnes immunocompétentes que chez les personnes immunodéprimées. Bien que la résistance n'entraîne généralement pas un échec thérapeutique chez les personnes immunocompétentes, elle a été associée à des échecs de la prophylaxie des contacts, puisque les souches résistantes sont stables et transmissibles.

Très peu de laboratoires effectuent les analyses de sensibilité pour les virus de l'influenza, et les résultats de telles analyses ne sont pas disponibles rapidement. Donc, si la transmission du virus de l'influenza de type A continue, et ce, malgré des mesures d'isolement appropriées et l'emploi d'amantadine, on suggère de remplacer l'amantadine par un inhibiteur de la neuraminidase virale (zanamivir [Relenza^{MC}] ou oseltamivir [TamifluTM]) comme agent thérapeutique et (ou) prophylactique. Ces inhibiteurs possèdent

Dans un contexte d'immunodépression, la résistance du virus *Herpes simplex* à l'acyclovir (définie *in vitro*) a une bonne corrélation avec la persistance de lésions herpétiques.

Bien que la résistance à l'amantadine n'entraîne généralement pas un échec thérapeutique chez les personnes immunocompétentes, elle a été associée à des échecs de la prophylaxie des contacts.

Si la transmission du virus de l'influenza de type A continue, et ce, malgré des mesures d'isolement appropriées et l'emploi d'amantadine, on suggère de remplacer l'amantadine par un inhibiteur de la neuraminidase virale.

un mécanisme d'action différent de celui de l'amantadine et se sont avérés efficaces tant pour le traitement (lorsqu'ils étaient administrés précocement dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes) que pour la prévention (avant et après l'exposition) des infections aux virus de l'influenza de type A et B. Il est à noter, cependant, qu'aucune de ces nouvelles molécules n'est actuellement approuvée pour la prévention de l'influenza au Canada. Cependant, leur emploi devrait être sérieusement envisagé lorsqu'il y a une épidémie due au virus de l'influenza de type B et lorsqu'on soupçonne une épidémie due au virus de l'influenza de type A résistant à l'amantadine. On a d'ailleurs récemment constaté l'efficacité du zanamivir dans ce dernier cas. Pour l'instant, le taux de résistance virale aux nouveaux inhibiteurs de la neuraminidase est significativement inférieur à celui de l'amantadine.

LE PHÉNOMÈNE de la résistance aux antiviraux est appelé à devenir un facteur non négligeable dans la prise de décision pour le traitement de nombreuses infections virales. À ce jour, cependant, il n'y a pas encore d'évaluation systématique de la résistance en clinique, sauf pour les cas d'échecs de traitement de l'infection par le VIH. Il est à prévoir toutefois qu'avec la mise au point de nouveaux antiviraux et de tests génotypiques rapides, de plus en plus de médecins voudront connaître le profil de résistance pour plusieurs antiviraux. ☞

Date de réception : 10 décembre 2001.

Date d'acceptation : 15 janvier 2002.

Mots clés : résistance, virus, herpès, influenza, antiviraux.

Bibliographie

1. Reitano M, Tying S, Lang W, Thoming C, Worm AM, Borelli S, et al. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. *J Infect Dis* 1998 ; 178 : 603-10.
2. Sande MA, Armstrong D, Corey L, Drew WL, Gilbert D, Moellering RC Jr, et al. Perspectives on switching oral acyclovir from prescription to over-the-counter status: report of a consensus panel. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26 : 659-63.
3. Collins P, Ellis MN. Sensitivity monitoring of clinical isolates of herpes simplex virus to acyclovir. *J Med Virol* 1993 ; (Suppl 1) : 58-66.
4. Kost RG, Hill EL, Tigges M, Straus SE. Brief report: recurrent acyclovir-resistant genital herpes in an immunocompetent patient. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1777-82.
5. Swetter SM, Hill EL, Kern ER, Koelle DM, Posavard CM, Lawrence W, et al. Chronic vulvar ulceration in an immunocompetent woman due to acyclovir-resistant, thymidine kinase-deficient herpes simplex

S U M M A R Y

Resistance to antiviral drugs. The issue of viral resistance to antiviral drugs is just emerging due to the more frequent use of these agents in clinic. Antiviral resistance, as measured by susceptibility testing in laboratory, is currently not a common problem in immunocompetent hosts (with the exception of influenza resistance to amantadine), and resistant strains are rarely associated with clinical drug failure in this setting. The problem of antiviral resistance is completely different in immunocompromised patients (HIV-infected patients, transplant recipients), where it is a significantly more frequent condition potentially associated with severe and/or disseminated infections. At the present time, laboratory susceptibility tests for antiviral drugs are poorly standardized and rarely available in hospitals, with the exception of genotypic assays for detection of HIV mutations in the face of clinical failure to antiretroviral drug therapy.

Key words: resistance, virus, herpes, influenza, antiviral.

- virus. *J Infect Dis* 1998 ; 177 : 543-50.
6. Christophers J, Clayton J, Craske J, Ward R, Collins P, Trowbridge M, et al. Survey of resistance of herpes simplex virus to acyclovir in north-west England. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 ; 42 : 868-72.
 7. Englund JA, Zimmerman ME, Swierkosz EM, Goodman JL, Scholl DR, Balfour HH. Herpes simplex virus resistant to acyclovir: A study in a tertiary care center. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 416-22.
 8. Goudreau A, Hill E, Balfour HH Jr, Erice A, Boivin G. Phenotypic and genotypic characterization of acyclovir-resistant herpes simplex viruses from immunocompromised patients. *J Infect Dis* 1998 ; 178 : 297-303.
 9. Erlich KE, Mills J, Chatis P, Mertz GJ, Busch DF, Follansbee SE, et al. Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 293-6.
 10. Houck P, Hemphill M, LaCroix S, Hirsh D, Cox N. Amantadine-resistant influenza A in nursing homes. Identification of a resistant virus prior to drug use. *Arch Intern Med* 1995 ; 155 : 533-7.
 11. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1696-702.
 12. Mast EE, Harmon MW, Gravenstein S, Wu SP, Arden NH, Circo R, et al. Emergence and possible transmission of amantadine-resistant viruses during nursing home outbreaks of influenza A (H3N2). *Am J Epidemiol* 1991 ; 134 : 988-97.
 13. Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1778-87.
 14. Lee C, Loeb M, Phillips A, Nesbitt J, Smith K, Fearon M, et al. Zanamivir use during transmission of amantadine-resistant influenza A in a nursing home. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000 ; 21 : 700-4.
 15. Boivin G, Goyette N, Hardy I, Aoki F, Wagner A, Trotter S. Rapid antiviral effect of inhaled zanamivir in the treatment of naturally occurring influenza in otherwise healthy adults. *J Infect Dis* 2000 ; 181 : 1471-4.