



43^e
RÉUNION
INTERDISCIPLINAIRE
DE CHIMIOTHÉRAPIE
ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 18 & MARDI 19
DÉCEMBRE 2023

 palais des congrès
de paris

Pulmonary Herpes Simplex Virus reactivation in COVID-19 patients in ICU

Bastien Zarlenga, Lyon

☒ Je n'ai pas de lien d'intérêt potentiel à déclarer

Bastien Zarlenga¹, Florent Wallet², Jean-Christophe Richard², Alexandre Gaymard¹, Anne-Claire Lukaszewicz², GenEPII Study group¹, Geneviève Billaud¹, Florence Morfin¹, Emilie Frobert¹

1 : Laboratory of Virology, IAI, Civil Hospices of Lyon, North Hospital Group, F-69004 Lyon, France.

2 : Intensive Care Units, Civil Hospices of Lyon, Edouard Herriot Hospital, Lyon Sud University Hospital, North Hospital Group, Lyon, France.

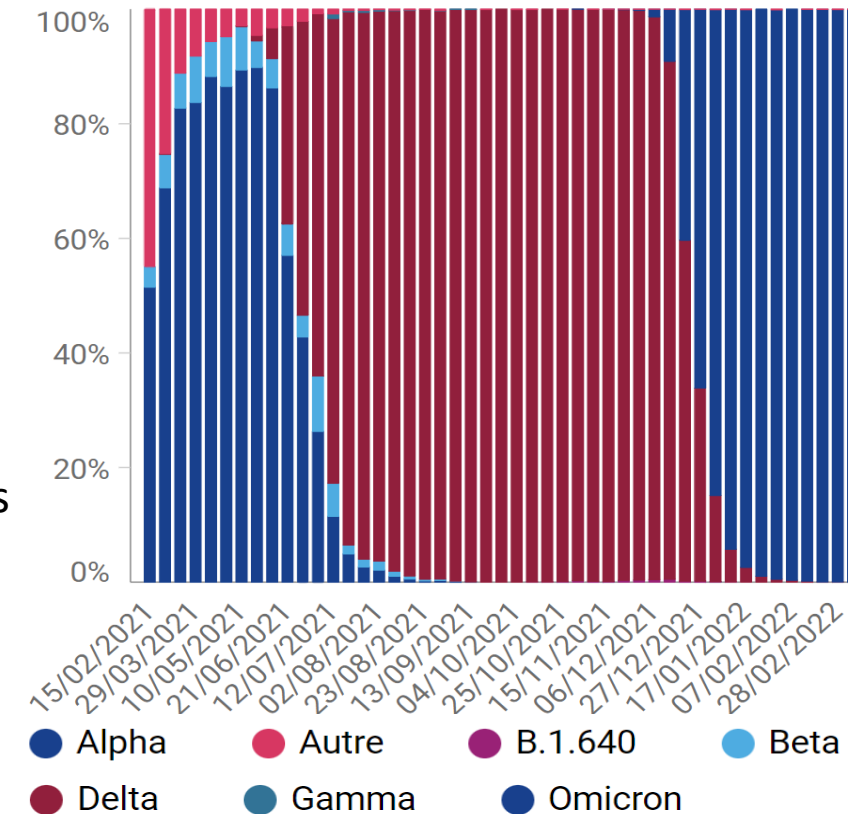


HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

Pneumopathie à SARS-CoV-2 en réanimation

COVID-19

- Infection sévère → Mortalité : 10 - 50%
- Insuffisance respiratoire, syndrome de détresse respiratoire aiguë → Hospitalisation en réanimation avec oxygénation
- Altération du système immunitaire : lymphopénie
- Traitement corticoïdes et immunomodulateurs → Risque de surinfection
- Pneumopathie nosocomiale fréquente dont PAVM fréquentes chez les patients COVID : 29-79%



Wei Xiang Ong et al. Clin Infect Dis, 2022.
Sentis et al., Viruses, 2022.
Santé Publique France.

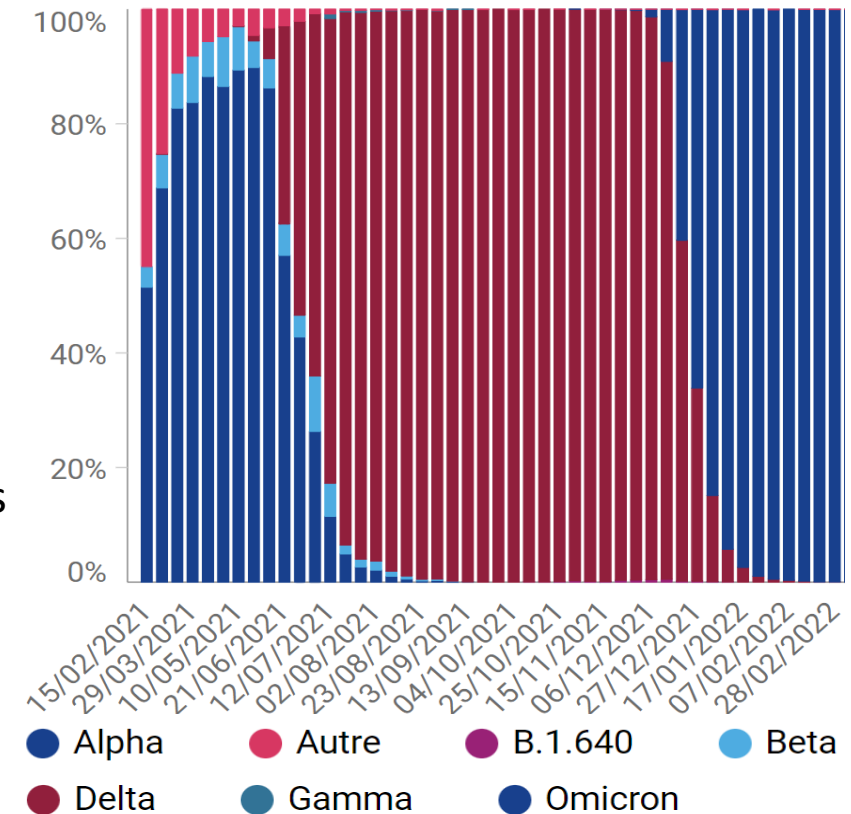
Pneumopathie à SARS-CoV-2 en réanimation

COVID-19

- Infection sévère → Mortalité : 10 - 50%
- Insuffisance respiratoire, syndrome de détresse respiratoire aiguë → Hospitalisation en réanimation avec oxygénation
- Altération du système immunitaire : lymphopénie
- Traitement corticoïdes et immunomodulateurs → Risque de surinfection
- Pneumopathie nosocomiale fréquente dont PAVM fréquentes chez les patients COVID : 29-79%

Variant Delta

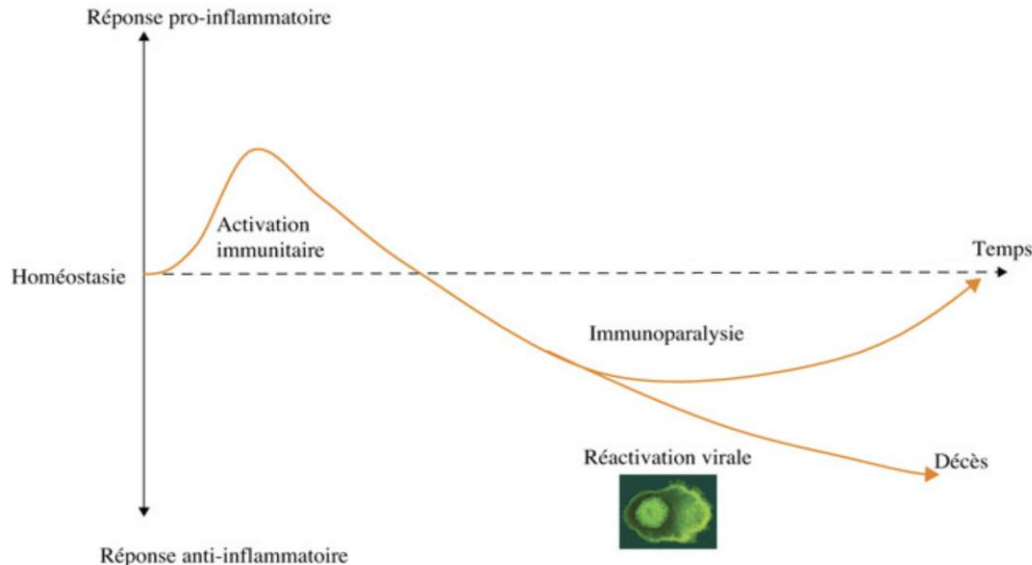
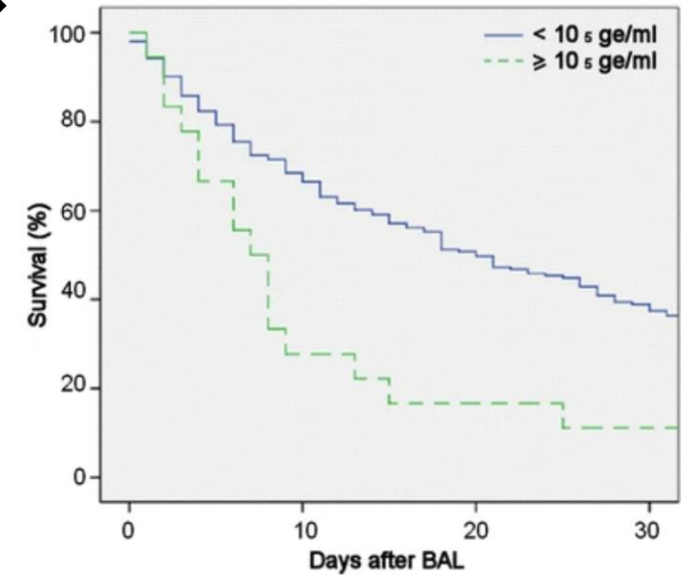
- Mars – Décembre 2021
- Charge virale élevée
- Durée d'excrétion : 18 vs 14 jours (1.617.2 vs 1.1.7; $p = 0,029$)



Wei Xiang Ong et al. Clin Infect Dis, 2022.
Sentis et al., Viruses, 2022.
Santé Publique France.

HSV en réanimation

- Choc septique : succession d'une phase pro-inflammatoire et anti-inflammatoire → Propice à la réactivation herpétique
- Réactivation herpétique chez les patients ventilés : 30 – 60%
- Associés à :
 - ➔ Durée d'intubation plus longue (*Luyt et al., Am J Respir Crit Care Med, 2007*)
 - ➔ Elévation de la mortalité (*Pérez-Pedrero Sánchez-Belmonte et al., Med Clin, 2023*)
- Terrain favorable à la survenue d'une résistance aux antiviraux en cas de traitement



Diagnostic : pneumonie herpétique

- Signes cliniques
- PCR HSV + → 10^5 copies/ 10^6 cellules
- Histologie : inclusions nucléaires HSV

Luyt., Virologie, 2020.

Linsenn CFM et al., Intensive Care Med, 2008.

Objectifs



- › *Réévaluation du taux de réactivation HSV pulmonaire chez les patients SARS-CoV-2 depuis la période Omicron*

Objectifs



- › *Réévaluation du taux de réactivation HSV pulmonaire chez les patients SARS-CoV-2 depuis la période Omicron*
- › *Comparaison le niveau de réplication HSV chez les patients SARS-CoV-2 positifs vs négatifs*

Objectifs



- › *Réévaluation du taux de réactivation HSV pulmonaire chez les patients SARS-CoV-2 depuis la période Omicron*
- › *Comparaison le niveau de réplication HSV chez les patients SARS-CoV-2 positifs vs négatifs*
- › *Evaluation de la sensibilité virale aux antiherpétiques*

Méthodologie

Etude REAHPPAC

- Avis favorable CSE
- Période : 2022 (1^{er} Janvier – 31 Décembre) → Omicron
- Monocentrique, rétrospectif : 3 réanimations des HCL
- Inclusions : LBA / ATB HSV / SARS-CoV-2



Méthodologie

Etude REAHPPAC

- Avis favorable CSE
- Période : 2022 (1^{er} Janvier – 31 Décembre) → Omicron
- Monocentrique, rétrospectif : 3 réanimations des HCL
- Inclusions : LBA / ATB HSV / SARS-CoV-2

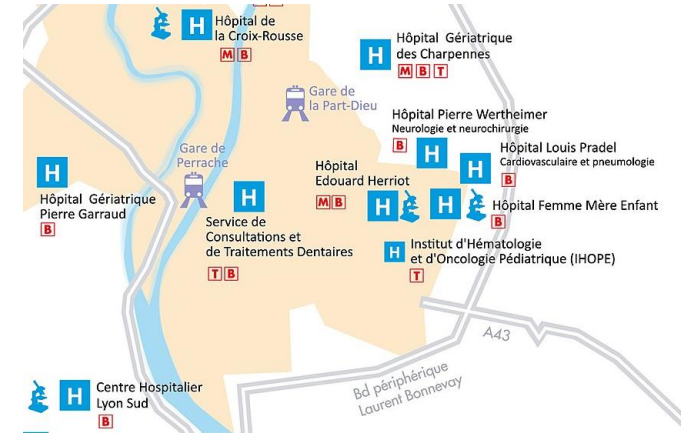
Quantification HSV

HSV1&2 ELITE MGB assay
(ELITechGroup, Puteaux, France)

Quantification SARS-CoV-2

COVID-19 R-GENE
(BioMérieux, Marcy l'Etoile, France)

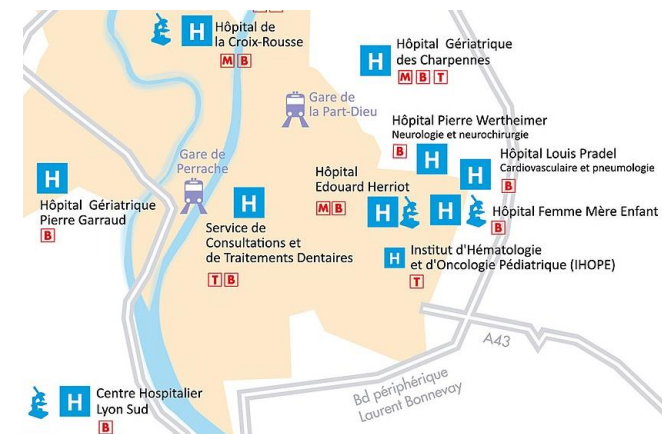
Quantification cellulaire : CV / 10 000 cellules



Méthodologie

Etude REAHPPAC

- Avis favorable CSE
- Période : 2022 (1^{er} Janvier – 31 Décembre) → Omicron
- Monocentrique, rétrospectif : 3 réanimations des HCL
- Inclusions : LBA / ATB HSV / SARS-CoV-2



Quantification HSV

HSV1&2 ELITE MGB assay
(ELITechGroup, Puteaux, France)

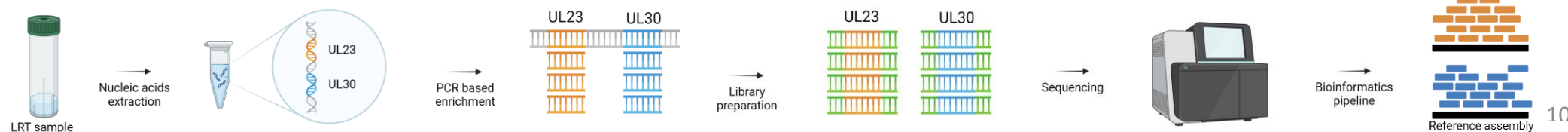
Quantification SARS-CoV-2

COVID-19 R-GENE
(BioMérieux, Marcy l'Etoile, France)

Recherche de résistance

NGS UL23 et UL30
(Illumina, San Diego, USA)
5 log copies / mL → J0 et J7
(Giorgi et al., Antiviral Res, 2023)

Quantification cellulaire : CV / 10 000 cellules



Méthodologie

Etude REAHPPAC

- Avis favorable CSE
- Période : 2022 (1^{er} Janvier – 31 Décembre) → Omicron
- Monocentrique, rétrospectif : 3 réanimations des HCL
- Inclusions : LBA / ATB HSV / SARS-CoV-2



Quantification HSV

HSV1&2 ELITE MGB assay
(ELITechGroup, Puteaux, France)

Quantification SARS-CoV-2

COVID-19 R-GENE
(BioMérieux, Marcy l'Etoile, France)

Recherche de résistance

NGS UL23 et UL30
(Illumina, San Diego, USA)
5 log copies / mL → J0 et J7
(Giorgi et al., Antiviral Res, 2023)

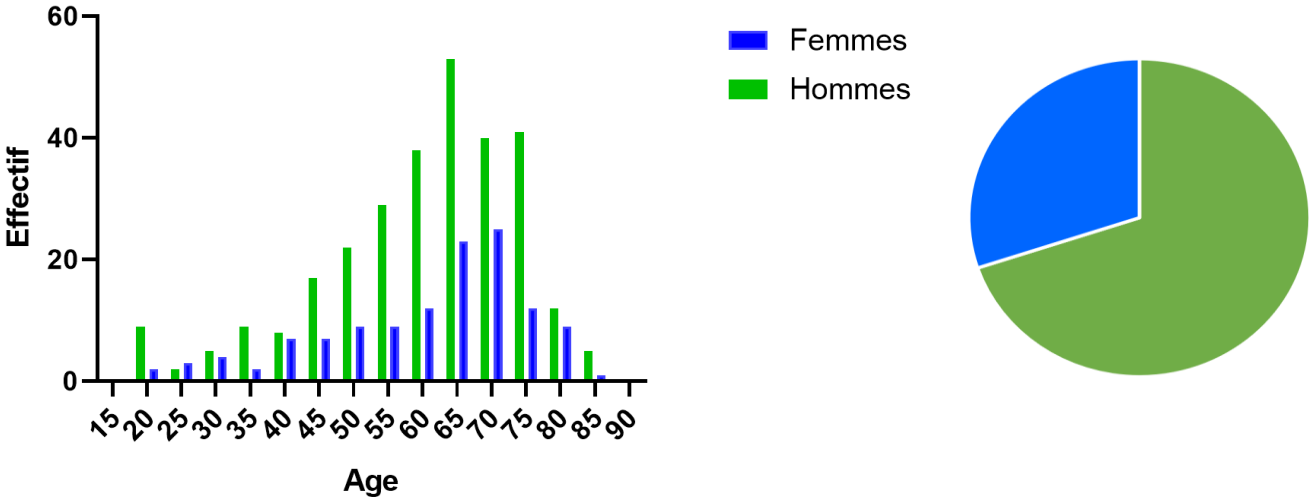
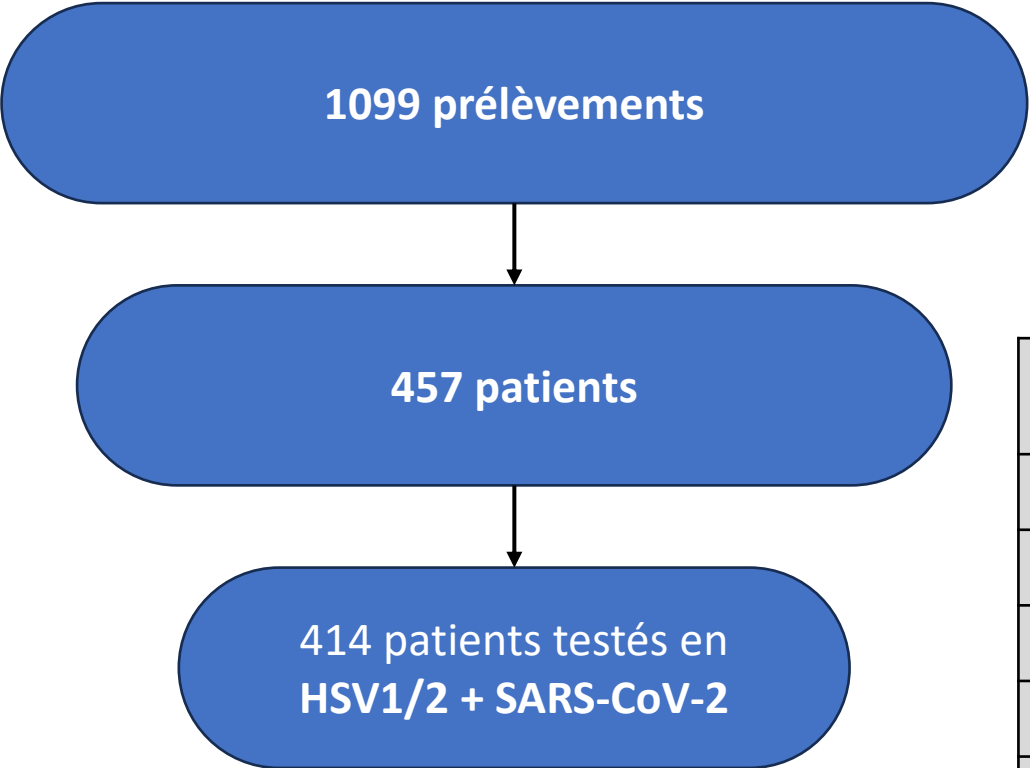
Quantification cellulaire : CV / 10 000 cellules

Examen anatomopathologique – Demande clinique

Résultats

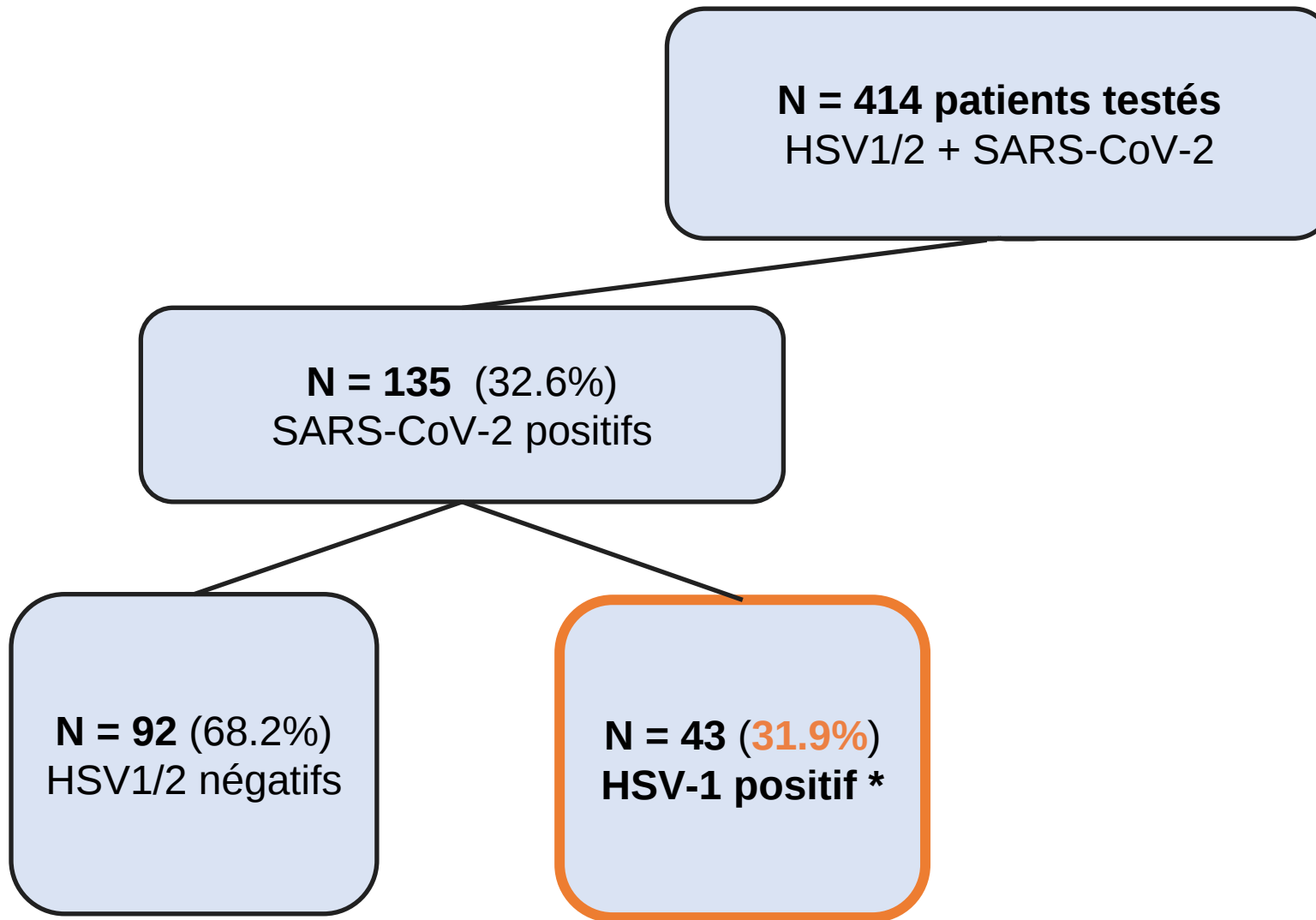


Population d'étude



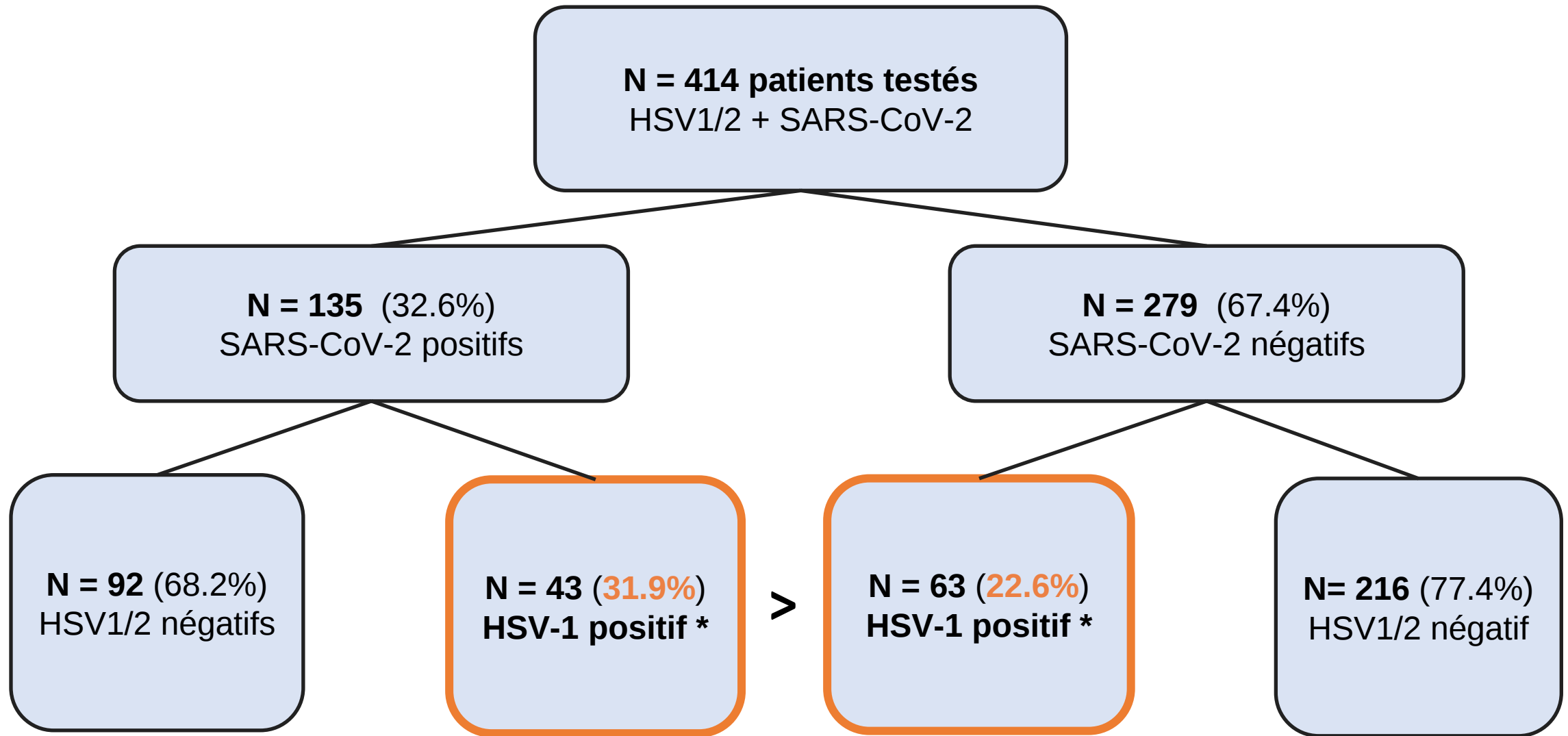
	COVID n = 136	Non COVID n = 279	p.value
Age	64,5	63	0,0289
Males	69,9 (95)	69,9 (195)	ns (0,9623)
Mechanical ventilation	95,6 (130)	91,0 (254)	ns (0,0980)
Immunosuppressed	49,6 (67)	44,6 (124)	ns (0,3367)
HSCT/Solid organ transplant	17,8 (24)	12,9 (36)	ns (0,1915)
Hematological malignancy	19,3 (26)	12,2 (34)	ns (0,0572)
Immunosuppressive treatment	17,0 (23)	27,7 (77)	0,0177
Aplasia	12,6 (17)	15,8 (44)	ns (0,3848)

Réactivation herpétique pulmonaire en réanimation



* Test de Fisher Exact → **p.value = 0,0293** < 0.05

Réactivation herpétique pulmonaire en réanimation



* Test de Fisher Exact → **p.value = 0,0293** < 0.05

Diagnostic anatomopathologique



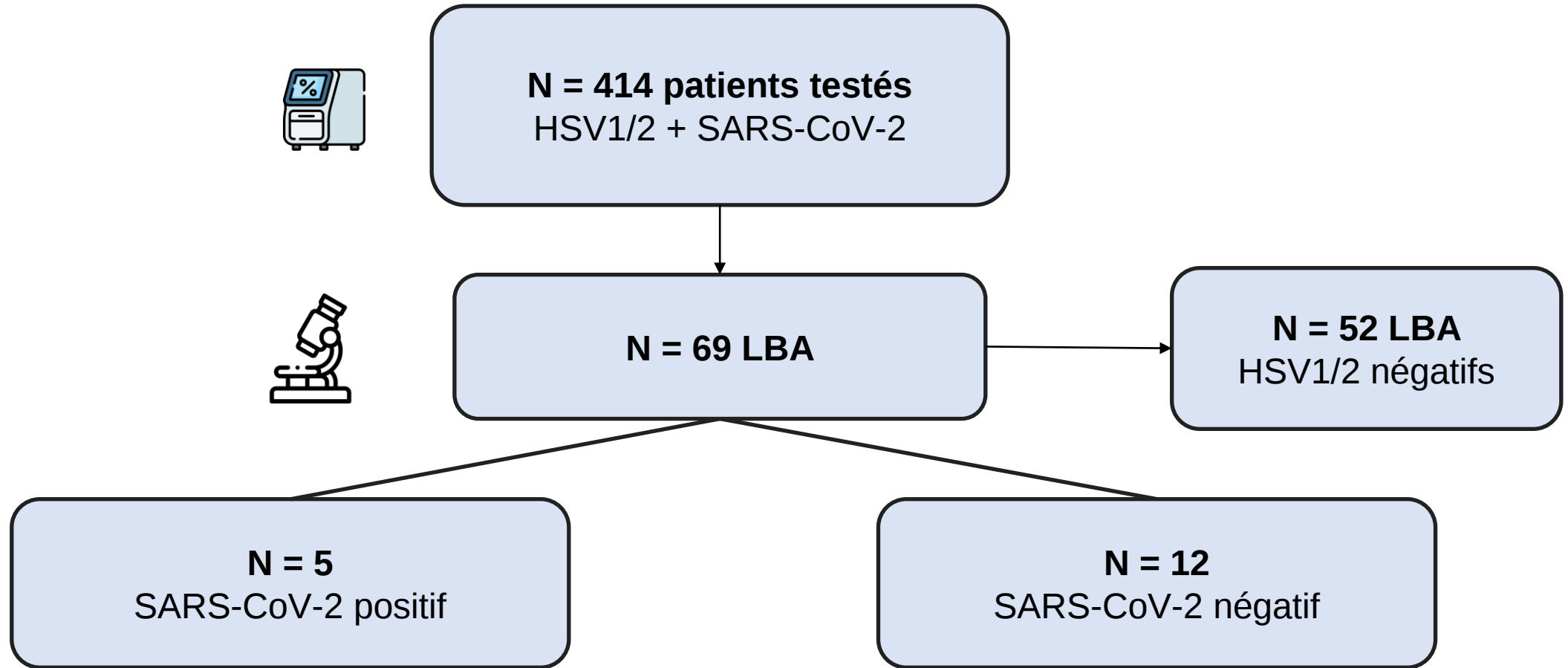
N = 414 patients testés
HSV1/2 + SARS-CoV-2



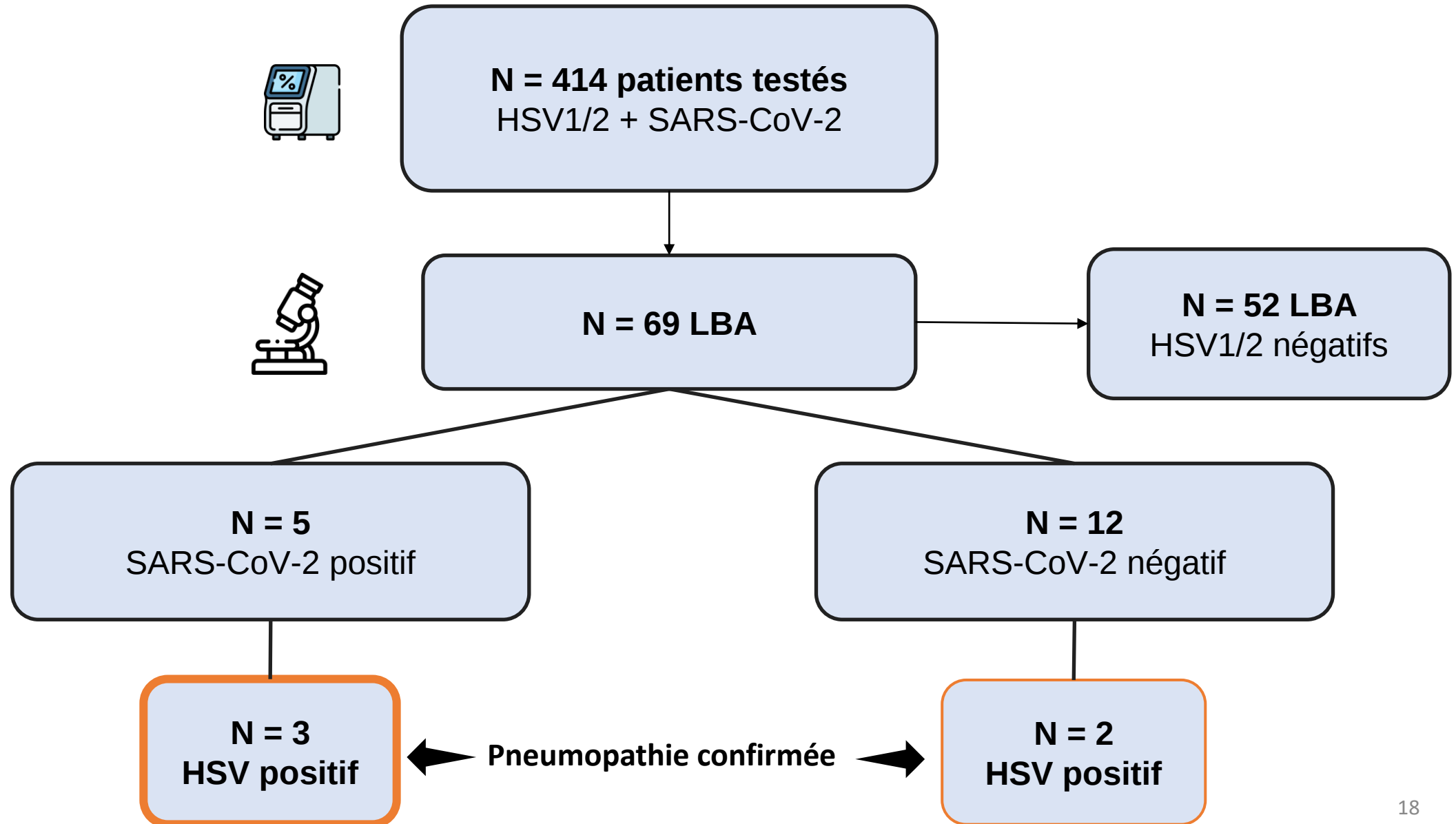
N = 69 LBA

N = 52 LBA
HSV1/2 négatifs

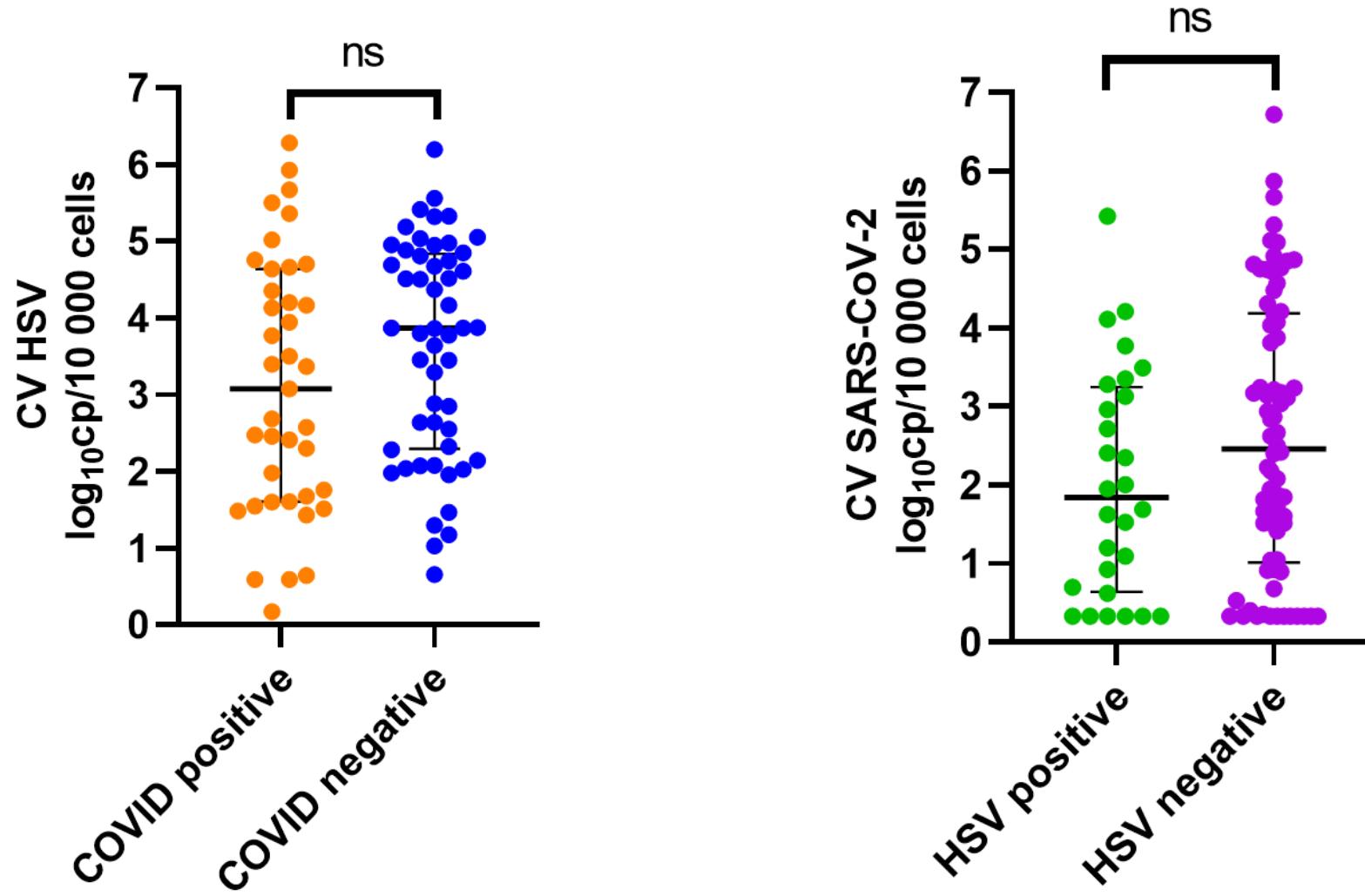
Diagnostic anatomopathologique



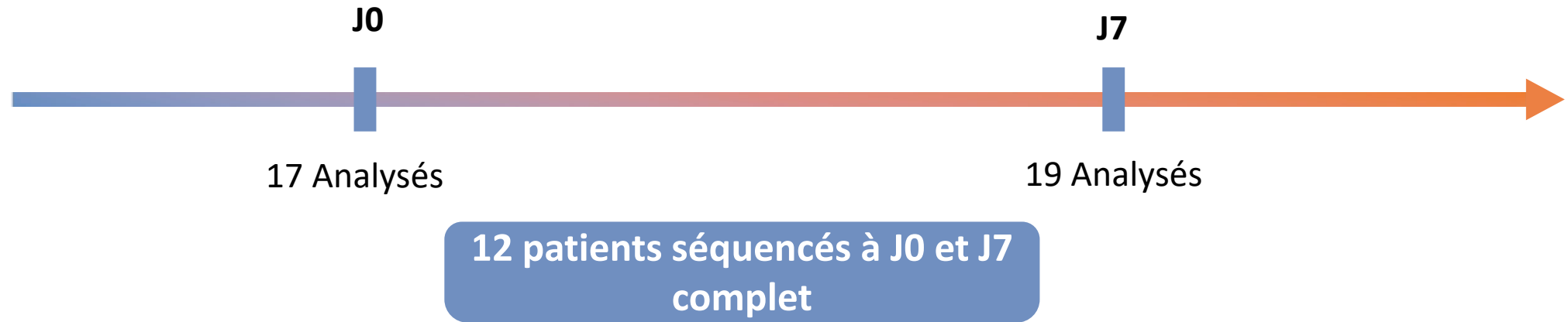
Diagnostic anatomopathologique



Réplication HSV et SARS-CoV-2



Recherche de résistance



Recherche de résistance



12 patients séquencés à J0 et J7
complet



Polymorphisme : 42%

5 patients

Recherche de résistance



12 patients séquencés à J0 et J7
complet



Polymorphisme : 42%

5 patients

Substitution inconnue : 33%

2 patients J7+ :

→ UL23 : P84Q (99%)
Q104H (86%)

2 patients J0+ et J7+ :

→ UL30 : T54K (98%)
Q217R (99%)

Recherche de résistance



12 patients séquencés à J0 et J7 complet



Polymorphisme : 42%

5 patients

Substitution inconnue : 33%

2 patients J7+ :

→ UL23 : P84Q (99%)
Q104H (86%)

2 patients J0+ et J7+ :

→ UL30 : T54K (98%)
Q217R (99%)

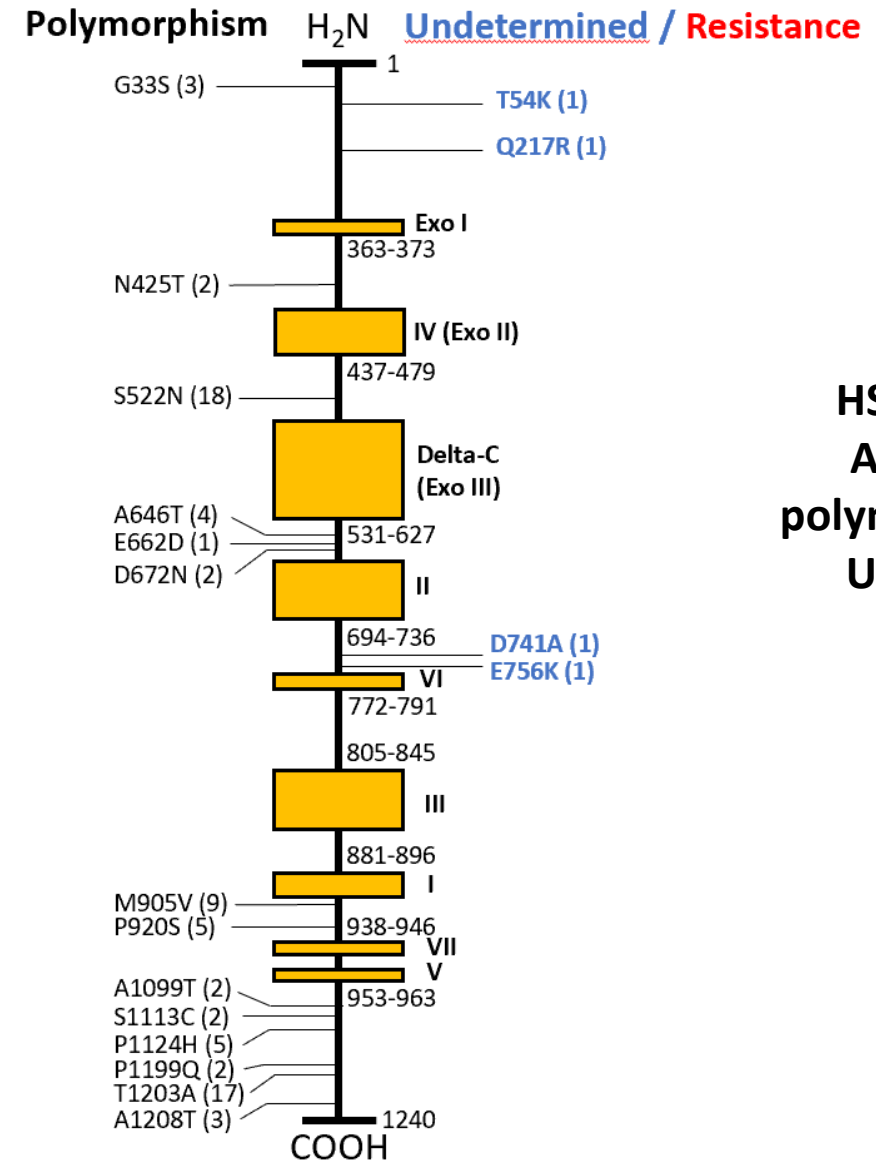
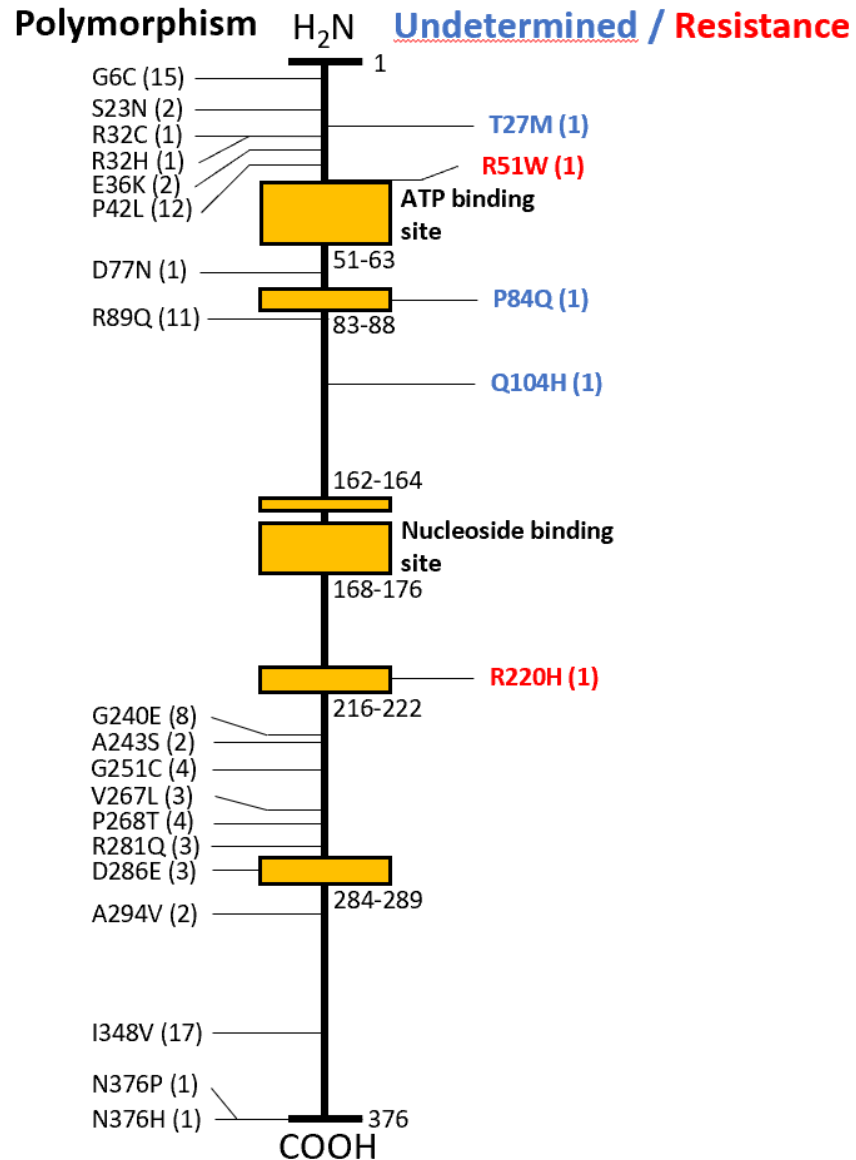
Résistance : 25%

3 patients J7+ :

→ UL23 : R51W (14%)
R220H (98%)
+1C en 183 (92%)

Cartographie Thymidine kinase et ADN polymérase

HSV-1
Thymidine
Kinase
UL23



HSV-1
ADN
polymérase
UL30

Discussion



Discussion

Absence d'étude sur Omicron

Première documentation en lien avec ce variant

Alpha / Bêta :

- 29% de réactivation = seuil 10^5 copies/mL (*Giacobbe et al., Microorganisms, 2023*)
- 50% de réactivation = **PCR HSV +** (*Luyt et al., Annals of Intensive Care, 2022*)

Peu de documentation par anatomopathologie

Design rétrospectif : 16,7% de patients analysés en anatomopathologie

Vers des définitions consensus ?

Réactivation : qualitatif / quantitatif

Pronostic défavorable : CV > 5 log / mL

(*Linsenn CFM et al., Intensive Care Med, 2008*)

Pneumopathie : CV de 8×10^4 copies/ 10^6 cellules

(*Luyt et al., Am J Respir Crit Care Med, 2007*)

Gold standard : examen anatomopathologique sur biopsie (rarement réalisé) → LBA + en systémique **en alternative**

Discussion

Réplication en cas de co-infection

Absence de différence significative des réplifications HSV et SARS-CoV-2
→ affiner selon intubation, immunodéprimés, traitements immunosuppresseurs

25% d'apparition de résistance en cas de CV > 5 log copies / mL

Résistance biologique mais réactivation ou pneumopathie

What's next ?

Etude des facteurs de risques
Documenter l'utilisation des antiviraux en clinique
Documenter les substitutions indéterminées par méthode phénotypique (antivirogramme)

Remerciements



With the support of the « Association
des Internes et des Anciens Internes
en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon »

Unités de réanimation et Laboratoire de virologie

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| › Florent Wallet | › Sylvie Antolin |
| › Jean-Christophe Richard | › Coralie Chocat |
| › Alexandre Gaymard | › Cécile Darley |
| › Anne-Claire Lukaszewicz | › Jérôme Fernandez |
| › GenEPII Study group | › Emilie Frigoulier |
| › Geneviève Billaud | › Véronique Pelletier |
| › Florence Morfin | |
| › Emilie Frobert | |



**Merci
pour votre
Attention !**

