

	
Unité d'onco-hématologie pédiatrique	
Prendre en charge des infections virales autres que le CMV chez le patient greffé	
Codification du document : IT 3.3.2.9	Rédacteur : Dr S. BAYART
Date d'application : 09/09/2008	Approbateur(s) : Pr T Lamy, Directeur du programme JACIE Dr V Gandemer, Responsable d'Unité
N° de version du document : 1	Gestionnaire : N. Le Hello
Destinataires du document :	Service d'hématologie clinique adulte Unité d'onco-hématologie pédiatrique
Modifications depuis la version précédente : NA	

1. BUT ET OBJET

Définir les modalités de prise en charge des infections virales autres que le CMV après greffe de moelle osseuse et de cellules souches hématopoïétiques.

2. EXIGENCES A APPLIQUER

FACT-JACIE standards, V3 de février 2007
The EBMT handbook 2004, revised edition
Clinical infectious diseases 2005 ; 40.1244-9

3. RESPONSABILITE

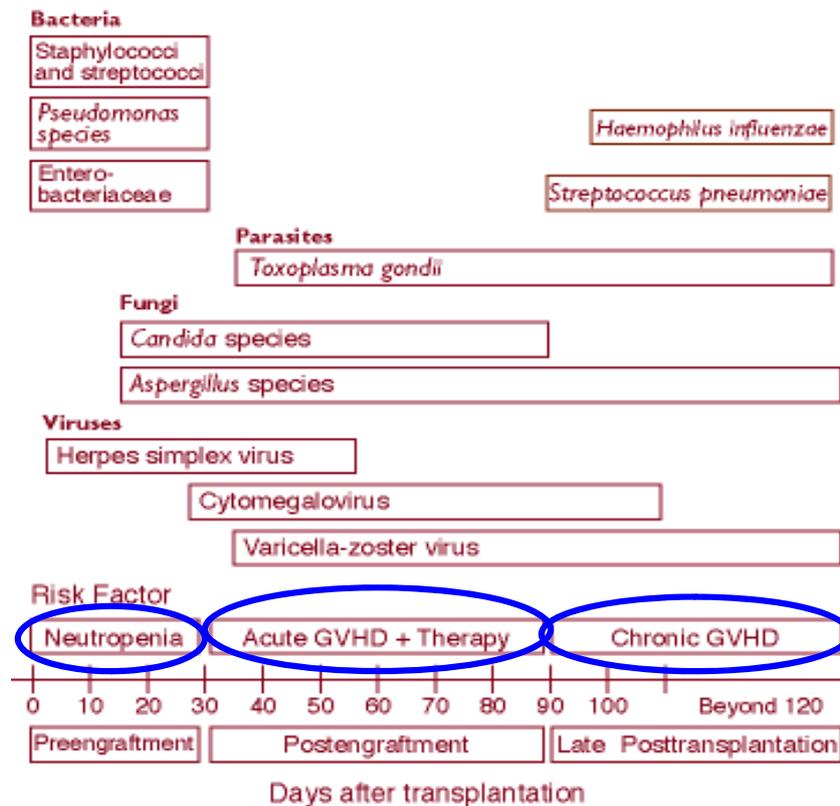
Secteurs : Services hématologie clinique adulte et hémato-oncologie pédiatrique
Domaine : complications post greffe, concerne l'ensemble du personnel médical et paramédical des unités adultes et pédiatriques d'hématologie et du laboratoire de virologie.

4. DEFINITIONS

Le Cytomégalo virus est la cause majeure d'infection virale chez les patients allogreffés de moelle. D'autres virus peuvent engendrer des complications du à leurs réactivation ou lors d'une nouvelle infection virale.

Le risque d'infection virale est augmenté jusqu'à un an post greffe de moelle surtout s'il existe une GVH et ou un traitement immunosuppresseur prolongé.

- GVH : Graft versus host disease, maladie du greffon contre l'hôte
- HSV herpes simplex virus
- VZV virus zoster-varicelle
- RSV virus respiratoire syncytial et virus parainfluenzae
- Adénovirus



5. ACTIONS ET METHODES

Préalables

Connaître le statut sérologique HSV, VZV du receveur et du donneur

Connaître l'histoire infectieuse passée du patient

Assurer un environnement (isolement protecteur) et des mesures d'hygiène adaptés au risque infectieux attendu.

• 5.1. HSV :

L'infection à HSV survient en général au stade précoce de la greffe. L'introduction de l'acyclovir dans le conditionnement a fait régresser de 60 à 5% l'infection virale qui est surtout une réactivation. L'HSV peut être à l'origine d'infections disséminées.

Les localisations les plus fréquentes sont oropharyngées, périnéales, SNC et hépatiques.

Des localisations œsophagiennes sont responsables de dysphagie et de vomissements. L'atteinte pulmonaire est possible.

5.1.1. DIAGNOSTIC :

- Détection des Ag par immunofluorescence et isolement du virus en culture à partir de lésions cutanées, de LBA et de biopsies hépatiques ou digestives.
- PCR herpes dans le LCR en cas de méningo-encéphalites

5.2.2. PROPHYLAXIE :

En Pédiatrie tous les patients doivent recevoir de *l'acyclovir IV* de J0 à la sortie d'aplasie (soit J35 environ) à la dose de 250mg/m² x3/J.

Pas de prophylaxie pendant l'aplasie chez l'adulte.

Un traitement par acyclovir oral ou zelitrex (valaciclovir) (500mg x 2/j chez l'adulte) est administré après sortie d'aplasie et résolution de la mucite jusqu'au moins 6 à 12 mois selon le bilan immunitaire.

5.3.3. TRAITEMENT CURATIF (en cas d'infection disséminée):

Adulte : Acyclovir 5mg/kg/8h en intraveineux sur une heure pour les infections à HSV sans atteinte neurologique. En cas de bonne réponse clinique, les patients peuvent recevoir après 5j d'acyclovir IV soit acyclovir oral 800mg x 5/J ou valaciclovir 1gr/Jour en 2x.

Cette dose peut être réduite à la dose prophylactique après 2 à 3 semaines de traitement curatif et si l'infection est résolue.

En cas d'encéphalite à HSV, l'acyclovir est administré à la dose de 10mg/kg x 3/jour en IVL pendant 10 jours.

Un traitement doit également être discuté en cas de mucite sévère qui se complique très fréquemment d'une surinfection à HSV même si les prélèvements locaux ne mettent pas en évidence de virus.

Pédiatrie : Acyclovir à la dose de 500mg/m²/8h en IVL sur une heure jusqu'à résolution de l'infection.

Des virus mutants peuvent se développer.

Facteurs de risque : greffe de CSH non apparentés ou HLA mismatch
Maladie du greffon contre l'hôte.

Quand suspecter une résistance ?

- Détection d'HSV malgré une prophylaxie correcte ou une mucite réfractaire au traitement.
- Alternative au traitement par Acyclovir : **Foscarnet ou cidofovir** (cf infection à CMV)

- **5.2. VZV :**

Le virus varicelle-zoster peut causer une maladie disséminée chez les patients immunodéprimés spécialement après allogreffe.

La médiane de survenue des infections à VZV se situe à 5 mois post greffe.

La prophylaxie a fait disparaître les infections sévères post greffe.

5.2.1. PROPHYLAXIE

En pédiatrie, **acyclovir** 250mg/m²/8h en IVL sur une heure de J0 à la sortie de l'aplasie (environ J35) puis relais par voie orale jusqu'au moins J90 et plus en fonction du bilan immunitaire x3/J en pédiatrie.

Chez l'adulte une prophylaxie par **valacyclovir** 500 mg x 2/j est débutée à la sortie d'aplasie jusqu'au moins J90 (en fonction de la reconstitution immunitaire)

5.2.2. TRAITEMENT CURATIF

Les patients avec infection à VZV (varicelle et zona disséminé) doivent être isolés des autres patients immunodéprimés et doivent recevoir de l'**acyclovir IV**.

En pédiatrie, la dose est de 500mg/m² x 3/jour en IVL sur une heure jusqu'à ce que toutes les lésions soient sèches et croûteuses soit 7 à 10 jours puis relais par acyclovir à la dose prophylactique.

Chez l'adulte, la dose est de 10mg/kg/8h pendant 5 jours au moins ou jusqu'à ce que les lésions soient sèches ou croûteuses.

Les patients seront ensuite traités avec acyclovir 800mg x 5/J ou valaciclovir 1gr/j en 2 prises tous les jours pendant 2 à 3 semaines puis à dose prophylactique.

En cas de résistance du VZV à l'acyclovir, foscarnet ou cidofovir sont les traitements de choix (cf. infection à CMV pour les doses)

- **5.3. VRS et INFECTION A VIRUS PARAINFLUENZAE (VPI3)**

Le virus respiratoire syncytial et les virus parainfluenzae peuvent causer des infections sévères voire fatales du tractus respiratoire inférieur chez les patients allogreffés.

5.3.1. PROPHYLAXIE :

Isolement (gants, surchaussures, charlotte, masque, lavage strict des mains, Utilisation des solutions hydro-alcoolique++)

5.3.2. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic se fait par immunofluorescence et culture virale sur aspiration nasopharyngée, crachat, prélèvement nasal simple ou LBA.

Les patients avec RSV ou virus Parainfluenzae devront être isolé des autres patients Immunodéprimés

Le traitement doit être débuté dès que l'infection est diagnostiqué et si possible avant progression vers une pneumonie.

5.3.3. TRAITEMENT :

Aérosols de ribavirine (virazole) 20mg/ml 18h/J ts les jours pdt 7à 10J. (cf instructions de travail)
Demande d'ATU nominative accompagnée des résultats de virologie avec identification du VRS à transmettre à l'AFSSAPS via le pharmacien de l'établissement.

Diluer 6g dans 300ml d'eau stérile pour préparation injectable.

Administrer sur 12 à 18h en aérosol ou 3 fois 2h sur la journée.

La nébulisation du virazole* se fait à l'aide du nébuliseur Aiolos pour virazole*. Il peut être utilisé avec de l'oxygène ou de l'air médical ou avec un mélange air-oxygène. Débit 9-10L/mn

L'hémolyse est un effet secondaire bien décrit et nécessite un monitoring de l'Hg, de la bilirubine et de l'haptoglobine

Autre effet II : hypomagnésémie et hypocalcémie

Il est possible que l'adjonction d'Ig polyvalentes soit bénéfique à la dose de 500mg/kg/J pendant 4 jours.

- **5.4. INFECTIONS INFLUENZAE A OU B**

Les infections à virus influenza A ou B sont fréquentes en Hiver. Elles sont d'acquisition nosocomiale ou communautaire. Elles peuvent se compliquer de pneumopathie.

La mortalité est de 0 à 40%

5.4.1. DIAGNOSTIC :

Détection des cellules infectées par immunofluorescence sur les aspirations nasopharyngées ou le LBA.

5.4.2. PROPHYLAXIE :

Les patients doivent être isolés des autres patients immunodéprimés dans la mesure du possible. Importance de la vaccination de la famille et du personnel soignant.

5.4.3. TRAITEMENT :

Il n'existe pas de traitement reconnu mais une association de plusieurs antiviraux :

- **Amantadine** (active contre le virus A)
Adulte : 100mg x 2/J à poursuivre jusqu'à 24-48h après disparition des symptômes
Enfant : 5mg/kg/J sans dépasser 150mg/j
- **la ribavirine** (cf infection à RSV et adénovirus)
- **et/ou les inhibiteurs de la neuraminidase :**
 - Oseltamivir (tamiflu)** voie orale, 5 jours:
Adulte 75mg x2/J
Enfant (CI chez l'enfant de moins d'un an)
<15kg : 30mg x 2/j
15-23kg 45mg x 2/jour
23-40kg 60mg x 2/jour
➤ 40kg 75mg x2/J
 - Zanamivir (relenza)** voie inhalée
Adulte et enfant >12ans
10mg x 2/jour pdt 5 jours.

• 5.5. INFECTIONS A ADENOVIRUS

Les infections à adénovirus plus fréquentes chez l'enfant (20 à 30% d'enfants contre 13% d'adultes) sont en rapport avec une primo-infection ou une réactivation virale.

Les atteintes viscérales sont souvent multiples et gravissimes : pneumopathie, hépatite, encéphalite, cystite hémorragique, entérocolite.

La mortalité est de 60-80%

Les principaux facteurs de risque sont :

- excrétion virale dans plus de 2 sites
- GVH modérée à sévère
- T déplétion du greffon
- Caractère non apparenté du donneur
- Détection d'ADN viral dans le sérum

5.5.1. DIAGNOSTIC :

Recherche du virus dans les selles et la gorge de façon hebdomadaire : recherche direct des Ag du virus (Elisa, immunochromato) + culture.

Recherche du virus dans le sang (PCR quantitative) si prélèvement périphérique positif ou si signes cliniques évocateurs

5.5.2. TRAITEMENT :

A débiter si : 2 PCR successives + avec charge virale > 2log ou 1 PCR + avec charge virale >2log + signes cliniques évocateurs

Il n'existe pas de traitement spécifique pour les infections à adénovirus. En fonction des situations, diverses thérapeutiques peuvent être initiées :

Le cidofovir (Vistide) 5mg/kg 1x/semaine en IVL sur une heure pdt 2 à 3 semaines puis 1x tous les 15 jours.

La ribavirine IV a une activité limitée (35mg/kg en dose de charge puis 25mg/kg/8h pdt 10 jours)

Les Ig polyvalentes IV 500mg/kg tous les jours pdt 4 jours.

Suivi thérapeutique :

PCR quantitative sur sang 1x/semaine.

6. DOCUMENTATIONS ET RENVOIS

- IT 3.3.2.8 : Prendre en charge une infection à CMV chez le patient greffé
- Instruction de travail: nébulisation du Virazole

- Demande d'examen radiologique : scanner
- Demande de fibroscopie bronchique
- Demande d'examens biologiques
- GBP-Guide de l'hygiène, 16/02/2007

7. ENREGISTREMENTS

Dossier greffe patient