

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.

Actions et méthodes

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.

• 1. HSV :

L'infection à HSV survient en général au stade précoce de la greffe (dans les 4 premières semaines). L'introduction de l'aciclovir dans le conditionnement a fait régresser de 60 à 65% 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 (85-90%), périnéales (10-15%), oesophagiennes (10%). Plus rares sont les atteintes pulmonaires, du SNC, médullaires et hépatiques.

1.1. DIAGNOSTIC :

- 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
- Pas de PCR systématique au décours de la greffe

2.2. PROPHYLAXIE :

Tous les patients séropositifs recevant une allogreffe pour LA doivent recevoir de **l'aciclovir IV** de J0 à la sortie d'aplasie (soit J35 environ) à la dose de **250mg/m² IV (3 fois par jour chez l'enfant de <40kg ou 2 fois par jour chez >40kg/adulte) (max 80mg/kg/j)**

Un traitement par aciclovir oral (60 à 90 mg/kg/j en 2 ou 3 prises chez l'enfant de <40kg ou 400mg à 800mg x2 /j chez l'adulte) ou valaciclovir (500mg x 2/j chez l'adulte) est administré pendant 3- 5 semaines jusqu'au moins 6 mois puis selon le bilan immunitaire.

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

Aciclovir 5mg/kg/8h (ou 250 mg/m²/8h chez l'enfant) en intraveineux sur une heure pour les infections à HSV cutanéomuqueuse ou oesophagienne pendant 7 à 10 jours. En cas de bonne réponse clinique ou d'atteinte peu sévère initialement : les patients peuvent recevoir de l'aciclovir oral : 200 à 400mg x 5/J ou valaciclovir 500mg x2/Jour.

Cette dose peut être réduite à la dose prophylactique lorsque l'infection est résolue après au moins 10jours de traitement.

En cas d'encéphalite, méningite, pneumopathie, hépatite à HSV, l'aciclovir est administré à la dose de 10mg/kg x 3/jour (500 mg/m²/8h chez l'enfant) en IVL pendant 14-21 jours.

En cas de résistance au traitement :

Faire des tests de résistance en cas de persistance des symptômes (NB : plus la prophylaxie est prolongée moins il y a de risque de résistance):

Traitement de 2^e ligne :

-Foscarnet : 60mg/kg/12h ou 40mg/kg/8h IVL 7 à 21 jours, et **sur les lésions cutanées** : possibilité de traiter par trifluridine 5%(collyre) /8h ou cidofovir 0,3 ou 1% gel une fois /j.

-Si résistance au foscarnet , 3^e ligne:

Cidofovir 5mg/kg/sem pendant 2 semaines puis toutes les 2 semaines (avec hyperhydratation et probenecide : BENEMIDE 500 MG

25 à 40 mg /kg (max 2000 mg) 3 heures avant

10 à 20 mg /kg (max 1000 mg) 2-3 h après la perfusion

10 à 20 mg /kg (max 1000 mg) 8- 9 h après la perfusion

Les comprimés peuvent être écrasés et dissous dans un yaourt ou eau sucrée

En cas d'atteinte rénale :

Induction: 1mg/kg 3 fois par semaine pendant 2 semaines

Maintenance: 1mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à 2 résultats négatifs

• 2. VZV :

Risque de zona chez 20 à 50% des patients séropositifs dans un délai de 3 à 12 mois post allogreffe (médiane 5 mois). Les facteurs de risques sont l'immunosuppression et le mismatch HLA. Incubation de 10 à 21 jours (jusque 28j pour les sujets contacts ayant été vaccinés car il s'agit d'un vaccin vivant atténué, les sujets peuvent développer des lésions cutanées et être contagieux en post vaccination)

2.1. PROPHYLAXIE

- Les sujets contacts séronégatifs devraient être vaccinés plus de 4 semaines avant le début du conditionnement. L'exposition auprès de sujets suspects ou porteurs de varicelle doit être évitée par le patient. Tout patient atteint doit être isolé (isolement contact et aérien)

Définition du contact : présence dans une même pièce pendant plus de 5 min avec un sujet porteur d'une varicelle ou d'un zona étendu en phase éruptive, dans les 3 jours précédents la première éruption ou dans les 5 jours suivant la dernière éruption ; contact rapproché avec un sujet porteur d'un zona simple ; contact avec un sujet présentant un rash post vaccination anti-VZV

- En cas d'exposition chez population à risque (par ex moins de 1 mois post arrêt corticoïdes, et jusqu'à 2 ans postgreffe si séro négatifs)

1-dans les 96h post-exposition

IGIV spécifiques :Varitect® : 0,2 à 1 ml (soit 5 à 25 IU. d'anticorps anti VZV) par kg de poids corporel, par voie intraveineuse.

Les doses les plus élevées (15 à 25 UI) sont recommandées pour les personnes ayant été les plus lourdement exposées disponible en France sous le statut d'ATU nominative.

En dehors des périodes ouvrables (en semaine après 18h, we et jours fériés), une astreinte téléphonique est disponible à l'ANSM au 01-55-87-30-00.

A défaut : immunoglobulines intraveineuses polyvalentes, 200 mg/kg

2-ou si plus tard

Ig spécifiques (à débiter jusqu'à 22 jours post exposition associées à :

- Aciclovir 20mg/kg/6h per os chez l'enfant ou 800mg x5/j chez l'adulte pendant 3-21 j post exposition
- Ou Valaciclovir 1 g x3 /j ou 500 mg x3/j si <40Kg pendant 3-21 j post exposition

- NB : si nouvelle exposition après 21jours : recommencer la procédure

	Prendre en charge des infections virales autres que le CMV chez le patient greffé	Codification : CHU-IT-4360
		Version : 4
Emetteur : I-COPIJ JACIE	Date d'approbation : 20/06/2022 00:00:00	Pages : 3/9

- **Si patient séropositif pour le VZV : risque de réinfection.** Indication à un traitement curatif par valaciclovir 1 g x 3/j ou 500mg x 3/jour si < 40kg pendant 21 jours

- **Traitement prophylactique chez tous les patients greffés en pratique (pour prévenir VZV et HSV):**

Tous les patients recevant une allogreffe doivent recevoir de **l'aciclovir IV** de J0 à la sortie d'aplasie (soit J35 environ) à la dose de **250mg/m² IV (3 fois par jour chez l'enfant de <40kg ou 2 fois par jour chez >40kg/adulte) (max 80mg/kg/j)**

Un traitement par aciclovir oral (60 à 90 mg/kg/j en 2 ou 3 prises chez l'enfant de <40kg ou 400mg à 800mg x2 /j chez l'adulte) ou valaciclovir (500mg x 2/j chez l'adulte) est administré pendant 3-5 semaines jusqu'au moins 6 mois puis selon le bilan immunitaire.

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'aciclovir 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 aciclovir à la dose prophylactique.

Chez l'adulte, la dose est de 10mg/kg/8h pendant 5 jours au moins et jusqu'à 2 j après que les lésions soient sèches ou croûteuses.

Les patients seront ensuite traités avec aciclovir 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)

• 3. VRS

Problème rare, probablement sous-diagnostiqué, mais potentiellement grave. La mortalité est importante en cas d'infection respiratoire basse (7 à 83% selon les études) et l'infection à VRS est un facteur de risque de complications pulmonaires secondaires. Epidémies saisonnières mais aussi cas sporadiques. Il faut donc y penser quelque soit la saison.

Facteurs de risque:

- Infection : sexe masculin, receveur CMV+.
- Progression vers une infection respiratoire basse : lymphopénie < 200/mm³, mismatch ou donneur non apparenté, conditionnement myéloablatif, GVH, âge avancé.
- Mortalité : infection en pré-greffe, lymphopénie < 200/mm³, âge > 65 ans

3.1. DIAGNOSTIC :

Infection à VRS = association d'un signe clinique (symptômes respiratoires hauts ou bas) et d'un prélèvement microbiologique positif.

Techniques diagnostiques:

- Privilégier la PCR Multiplex à l'immunofluorescence.
- Préférer un écouvillonnage nasal avec écouvillon floqué (ou un lavage nasal en cas de thrombopénie profonde) sur milieu de transport spécifique dans un délai de 3 heures.
- LBA : à discuter si le prélèvement nasal est négatif et qu'il existe une forte suspicion d'infection basse.

Quand le rechercher ? :

- En pré-greffe : chez tous les patients symptomatiques (symptômes respiratoires hauts et bas). Si le dépistage est positif, envisager le décalage de la greffe
- En post-greffe : jusqu'à J100, recherche systématique (et uniquement) devant tout symptôme respiratoire. Au-delà de J100, recherche en fonction des facteurs de risque (hypogammaglobulinémie, lymphopénie $< 200/\text{mm}^3$, GVH)

3.2. PROPHYLAXIE :

- Mesure d'isolement et d'hygiène
- Pas de traitement prophylactique ou préemptif
- Sensibiliser les patients pour qu'ils signalent très tôt leurs symptômes respiratoires hauts et bas.

NB : S'il existe le moindre doute sur une symptomatologie respiratoire basse avec signes auscultatoires et/ou fièvre : réaliser un prélèvement nasal de qualité et faire un scanner (cliché standard faussement rassurant). Réaliser un LBA dans les 36 heures en cas d'anomalies radiologiques.

Lors d'une épidémie de VRS et en cas d'exposition, le **palivizumab ou Synagis***(15 mg/kg IV/mois durant épidémie) peut être proposé aux enfants < 2 ans à haut risque. L'effet n'est attendu qu'après 3 injections.

3.3. TRAITEMENT :

Indication :

- à débiter pour toute infection à VRS
- pas d'intérêt en prophylaxie ou pré-emptif

Modalités :

- Ribavirine orale en association aux immunoglobulines polyvalentes (IgIV, 0,5g/kg/semaine).
- La ribavirine intraveineuse reste une alternative à la voie orale.

Le schéma suivant est proposé :

- Adulte : 10mg/kg en dose de charge en une prise à J1, puis 400mg x3/jour à J2, puis 600mg x3/jour jusqu'à 18g dose totale (durée totale de 10 jours).
- Enfant : 10mg/kg en dose de charge en une prise à J1 puis 5mg/kg x 3/jour à J2 puis 10mg/kg x 3/jour (durée totale de 10 jours).

Surveillance :

Faire un suivi après l'épisode infectieux par épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), test de marche de 6 minutes (plus sensible) et spirométrie « rapide » en consultation d'hématologie

• 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%

4.1. DIAGNOSTIC :

Détection par PCR (à défaut par IF) sur les aspirations ou écouvillons nasopharyngés (plutôt que le lavage nasal) ou le LBA.

4.2. PROPHYLAXIE :

- Les patients doivent être isolés des autres patients immunodéprimés dans la mesure du possible. (Cf Précautions d'hygiène).
- **Vaccination annuelle de la famille et du personnel soignant.** (Attention les personnes ayant été vaccinées avec le vaccin atténué ne doivent pas être en contact avec les patients pendant au moins 7 jours).
- Vaccination du patient possible au plus tôt 3 mois après l'allogreffe (2^e dose 3 à 4 semaines plus tard discutable)
- Pour les patients exposés à la grippe : Oseltamivir possible si infection prouvée (prélèvement positif chez le sujet contact), quelle que soit la vaccination du patient si l'exposition intervient **dans les 12 mois post greffe** (ou plus si immunodéprimés)

4.3. TRAITEMENT :

En 1^{ère} intention : Oseltamivir (tamiflu®) voie orale, au moins 10 jours :

- Adulte 75mg x2/J (possible de monter jusqu'à 150 mg x2 si infection sévère)
- 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

NB : si les symptômes persistent : continuer les PCR tous les 5 à 7 jours et arrêter le traitement quand la PCR est négative

L'alternative est **un autre inhibiteur de la neuraminidase, le Zanamivir (relenza®)** par voie inhalée

Adulte et enfant >12ans

10mg x 2/jour pdt 5 jours.

Existe aussi sous forme IV

Autre traitement si les 2 précédents sont impossibles à donner : peramivir

• 5. INFECTIONS A ADENOVIRUS

Problème plus fréquent en pédiatrie que chez les adultes. La réactivation digestive asymptomatique en pré-greffe concerne jusqu'à 20 à 30% des enfants.

Pas de variation saisonnière.

Facteurs de risque :

- immunosuppression sévère
- greffe de sang placentaire
- greffe haplo-identique
- GVH cortico-résistante
- lymphopénie <200/mm³.

5.1. DIAGNOSTIC :

Techniques diagnostiques: PCR spécifique qualitative et/ou quantitative.

Définitions (cf. ECIL):

- infection systémique : PCR positive dans le sang ;

- maladie probable : PCR positive dans un liquide biologique (selles, urines, salive, sang) accompagnée de symptômes (colite, cystite, fièvre, perturbations du bilan hépatique), sans preuve histologique ;
- maladie prouvée : PCR positive accompagnée de symptômes liés à l'infection, avec preuve histologique (biopsie, liquide céphalo-rachidien).

Quand le rechercher :

- En pré-greffe : recherche systématique dans les selles (et dans le sang en cas de positivité), recommandée seulement chez l'enfant.
- En post-greffe :
 - jusqu'à J100, PCR hebdomadaire dans les selles chez les adultes à risque et chez tous les enfants (sauf greffe géno-identique).
 - Au-delà de J100, recherche en fonction des facteurs de risque.

Réaliser une PCR dans le sang si la recherche est positive dans les selles ou un autre milieu. Recherche hebdomadaire systématique dans le sang discutée en cas de facteurs de risque

5.2. TRAITEMENT :

Indications :

- Pas d'intérêt à une prophylaxie (**essai Allovir d'inj de CTL préventif/14 jours**)
- Traitement pré-emptif si asymptomatique mais PCR positive dans le sang et groupe à risque.
- Traitement curatif si maladie probable ou prouvée

Modalités :

- Cidofovir: 5mg/kg 1x/semaine en IVL sur une heure pendant 2 à 3 semaines puis 1x tous les 15 jours. (+ hydratation et probénécide) :
 BENEMIDE 500 MG
 25 à 40 mg /kg (max 2000 mg) 3 heures avant
 10 à 20 mg /kg (max 1000 mg) 2-3 h après la perfusion
 10 à 20 mg /kg (max 1000 mg) 8- 9 h après la perfusion

Les comprimés peuvent être écrasés et dissous dans un yaourt ou eau sucrée

En cas d'atteinte rénale :

Induction: 1mg/kg 3 fois par semaine pendant 2 semaines

Maintenance: 1mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à 2 résultats négatifs

- **Brincidofovir (CMX001)**, dérivé conjugué lipidique oral du cidofovir a montré son efficacité en phase II
-2 mg/kg x2/sem si <50 kg et sinon 100 mg x2/sem PO (demande d'ATU)
- Ribavirine possible en seconde intention, si adénovirus type C (hors AMM) ; schéma proposé identique à celui du VRS (absence d'étude).
- Lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques anti-adénovirus (**protocoles TRACE, compassionnel à Nancyd.bensoissan@chu-nancy.fr**). **Attention risque GVH**

6. HHV6 :

Réactivation après 40 à 60% des allogreffes. Pas de prévalence saisonnière, pas de différence entre adultes et enfants.

Pathogénicité incertaine mais vraisemblable en l'absence d'autre agent identifié. Cette pathogénicité est démontrée dans le système nerveux central et la moelle, plus difficile dans les autres sites.

Facteurs de risque:

- greffe de sang placentaire
- conditionnement myéloablatif

6.1 DIAGNOSTIC

Techniques diagnostiques/dépistage et suivi :

- PCR quantitative dans le sang (et/ou prélèvement tissulaire, liquide céphalo-rachidien, LBA, liquide pleural) en cas de symptomatologie évocatrice.
- Suivi clinique de l'atteinte organique et suivi de la PCR sanguine en cas de positivité

Quand le rechercher ?

Disposer d'un prélèvement pré-greffe du donneur et du receveur à analyser si besoin.

Evoquer l'intégration chromosomique pour des charges virales = 10^6 copies/ 10^6 cellules

6.2 TRAITEMENT :

Indications :

- Pas de prophylaxie, ni de traitement pré-emptif (absence de seuil prédictif défini).
- Curatif : systématique en cas d'encéphalite, discuté pour les autres atteintes.

Modalités :

1^{ère} ligne : Ganciclovir (5mg/kg x 2/jour) ou foscarnet (90mg/kg x 2/jour)

2^e ligne : cidofovir (absence de recommandations) ou association GCV/FOS

Durée d'au moins deux semaines, selon le schéma du cytomégalovirus (absence d'étude).

Protocole Allovir

Responsabilités

Secteurs : Services hématologie clinique adulte et hémato-oncologie pédiatrique

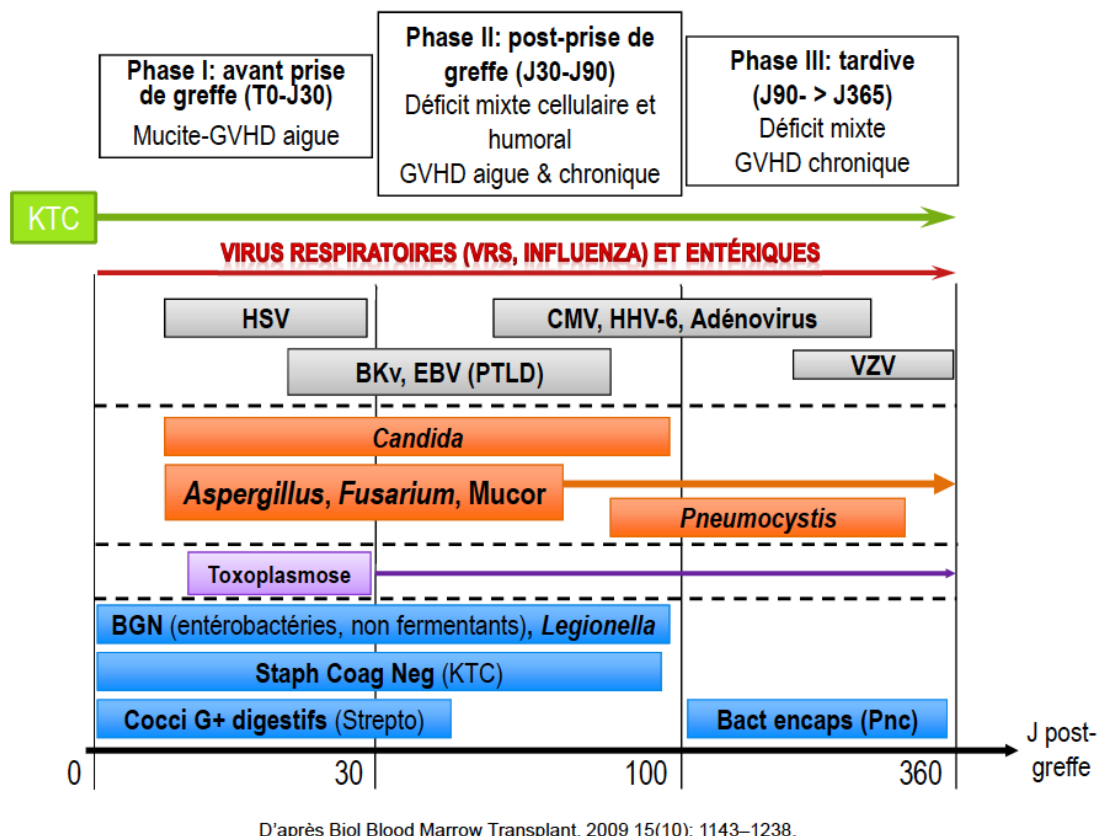
Domaine : complications post greffe, concerne l'ensemble du personnel médical et paramédical des unités adultes et pédiatriques d'hématologie et du laboratoire de virologie.

Définition

Le Cytomégalovirus est la cause majeure d'infection virale chez les patients allogreffés de moelle. D'autres virus peuvent engendrer des complications dues à leur 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



Documentation 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,
- ECIL-2 2007, ECIL-4 2011, [ECIL-7 2017](#)
- [Ateliers harmonisation SFGMTC 2012, 2016](#)
- J Styczynski, P Reusser, H Einsele, R de la Camara, C Cordonnier, KNWard, P Ljungman and D Engelhard. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. Bone Marrow Transplantation (2009) 43, 757-770

Enregistrements

Dossier greffe patient

Exigences à appliquer

Manuel JACIE

Modifications depuis la version précédente

Revue 2022

Intégration dans le logiciel sherpa en date du 23/07/2021 – ancienne référence du document : IT 3.3.2.9

V3 le 01/03/2023



Prendre en charge des infections virales autres que le CMV chez le patient greffé

Codification : CHU-IT-4360

Version : 4

Emetteur : I-COPIL JACIE

Date d'approbation : 20/06/2022 00:00:00

Pages : 9/9

Circuit de validation

Rédaction	Approbation
Dr J. Bonneau et A. Corbel	Pr Gandemer – Directeur de programme JACIE - Dr Mear – Médecin hématologue référent adulte du programme JACIE
Date de rédaction : [Date fin étape 2]	Date d'approbation : 20/06/2022 00:00:00