

But et objet

Définir les modalités de prise en charge d'une infection ou maladie à CMV après greffe de moelle osseuse et cellules souches hématopoïétiques.

Actions et méthodes

Préalables

Connaître le statut sérologique CMV du receveur et du donneur au plus près de la greffe

Connaître l'histoire infectieuse passée du patient

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

A PROPHYLAXIE :

- Choix du donneur :

Receveur séronégatif : privilégier un donneur séronégatif et les transfusions en CMV négatif (en plus de la déleucocytation systématique) si possible

Receveur séropositif : privilégier un donneur séropositif (pour les greffes avec conditionnement myéloablatif et donneur non apparentés surtout)

On peut envisager un donneur CMV indifférent si greffe haploidentique, T déplété (Post Transplant Cyclophosphamide)

- Traitement prophylactique :

- **Plusieurs traitements possibles selon les études : aciclovir 500mg/m²/8h (ou valaciclovir)**
- **Des vaccins sont en cours de développement mais aucune recommandation pour le moment.**
- **Les immunoglobulines polyvalentes et spécifiques ne sont pas recommandées.**
- **Letermovir est indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du CMV chez un patient adulte, séropositif au CMV receveur d'une greffe de CSH. Absence de donnée en pédiatrie (phase 2 en cours 240 mg/j si <30kg ou 120 mg si CsA)**
 480mg/jour à débiter le jour de la greffe (au plus tard dans les 28 jours après la greffe) et à poursuivre jusqu'à J100 (ou 200 CD4+ chez adultes car risque rebond à l'arrêt si persistance de F de risque immunologiques).
 En cas d'administration concomitante à la ciclosporine, la posologie est réduite à 240mg/jour. Pas d'adaptation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

- Monitoring :

PCR quantitative (sang total ou plasma) avec un rythme au moins hebdomadaire, de J+7 à J+100 post-greffe. **Cette surveillance peut-être bi-hebdomadaire et prolongée** au-delà de 100 jours **en cas de facteurs de risque** : réactivations antérieures, GVHD, ou greffes non compatibles (mismatch $\leq 9/10$), greffe de sang de cordon ou greffe haplomismatch, immunosuppression prolongée.

Attention Blips (<1000cp/ml) fréquents sous letermovir : contrôler 2-3j après sans interrompre le traitement

Le monitoring des T spécifiques du CMV produisant IFN gamma (**Elispot ou quantiféron**) pourrait aider au monitoring pour individualiser le traitement préemptif et identifier les patients à risque de récurrence et CMV maladie.

On parlera de situation réfractaire au traitement en absence de baisse de au moins 1 log à 14jours (par résistance ou autre cause)

On peut rechercher des mutations en rapport avec les résistances :

Ganciclovir et valganciclovir, **maribavir** : UL97 (kinase) et UL54 (polymerase)

Foscarnet : UL54 (polymerase)

Cidofovir : UL54

Barrière génétique faible du letermovir : à ne pas utiliser en curatif

B TRAITEMENT PREEMPTIF:

TRAITEMENT A DEBUTER d'emblée **dès que la PCR > ou = 4 log et à envisager dès que la PCR=3,5 log (3250 copies/ml) en fonction de la cinétique et du type de donneur.**

- **1^{ère} ligne : GCV ou FCV**

- **Le ganciclovir (cymevan) :**

Dose : 5mg/kg x 2 /j en IVL 1h pendant au moins 15 Jours. Arrêt quand une ou 2 PCR négatives
 Adaptation à la fonction rénale et aux cytopénies (CI si PNN<500)
 Envisager la diminution des immunosuppresseurs en l'absence de GVHD
 Entretien possible à 5-6mg/kg/j ou dose pleine.
 Dosage possible du médicament pour limiter les toxicités

Nb : Le valganciclovir (VGCV) = Rovalcyte, à la dose de 900mg per os (PO) x 2/jour pendant 15 jours est aussi accepté chez l'adulte (sauf si GVH digestive)

- **Le foscarnet (Foscavir) :**

Il est utilisé si le GCV ne peut être administré (si les PNN sont < à 500 avec GCSF)
 Et/ ou si le CMV est résistant au GCV

Dose : 60mg/kg 2x/jour en IVL sur une heure pendant 15 jours.

Hydratation IV avant et pendant la perfusion

Adaptation de la dose selon la fonction rénale

Entretien possible à 90mg/kg/j ou dose pleine

Envisager l'échec de la 1^{ère} ligne si stabilité ou augmentation de la charge virale (PCR) 15 jours après le début du traitement

- **2^{ème} ligne**

En première intention, l'alternance thérapeutique (GCV si FOS ou FOS si GCV) est conseillée.

- **3^{ème} ligne**

Envisager l'échec de la deuxième ligne si stabilité ou augmentation de la PCR 15 jours après la modification thérapeutique.
 Recherche de résistances même si le rationnel reste discutable.

- **Combiner Foscarnet et ganciclovir (traitement de référence)**

- **Cidofovir : 3 à 5mg/kg/semaine** Per os avec probenecide

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

Un traitement par Artesunate ou Leflunomide discuté en cas de résistance avéré (ATU).

Les Immunoglobulines ne sont pas recommandées

C TRAITEMENT CURATIF

- **1^{ère} ligne :**

Ganciclovir ou Foscarnet pendant 3 semaines minimum +/- immunoglobulines (seulement dans les pneumopathies, non indiquées dans les autres maladies)

NB : pour la rétinite : injection intravitréenne de Ganciclovir. **Pour le SNC : préférer association Ganciclovir et Foscarnet.**

NB : les doses de ganciclovir et cidofovir sont identiques en préemptif et curatif (**seule la durée change**)
 La dose de foscarnet est de 60mg/kg 3x/j ou 90mg/kg x2/j en curatif

- **2^{ème} ligne :**

Définition de l'échec du traitement curatif (maladie) : absence de diminution significative (0,5 à 1 log par semaine) ou persistance de symptômes attribuables au CMV après 3 semaines de traitement d'attaque bien conduit
 Combinaison des 2 ou cidofovir

Pas de recommandation concernant les antiviraux en développement

L'immunothérapie par lymphocytes T sensibilisés in vitro au CMV est validée en théorie en cas d'infection réfractaire mais peu efficace en cas de corticothérapie.

- **3^{ème} ligne :**

Maribavir

Nouvelle classe d'antiviral dont la cible est le CMV uniquement (attention antagoniste du ganciclovir)

400 mg x2 par jour (oral)-traitement long possible

Pas de passage méningé

Effets secondaires : dysgueusie /pas adaptation de dose jusqu'à 15 ml/min de clearance creat/augmente exposition au tacrolimus

Peu de donnée chez enfant (autorisation FDA si >12 ans) mais essai NT05319553 clinicalTrial.gov :à débiter si PCR>455UI/ml à 2 points et PNN>500, pl>15.000 et Hb>7

400 mg x2/j si >35kg	} entre 12 et 18 ans
200 mg x2/j si <35 kg	
400 mg x2/j si >25 kg	} entre 6-12 ans
200 mg x2/j si <25 kg	

D TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Indication : Après traitement préemptif si 2^{ème} réactivation et toujours après traitement curatif

Durée : 2 à 4 semaines

Dose : demi-dose ou dose pleine

Traitement PO possible par VGCV en l'absence d'échec clinique antérieur au GCV ou de documentation de résistance ou GVH digestive

E CONDUITE A TENIR EN CAS D'ECHEC THERAPEUTIQUE :

Si la charge virale augmente de plus d'un log après 2 semaines de traitement ou n'a pas diminuée de plus d'un log en 3 semaines ou si le patient présente une aggravation de CMV –maladie après 2 semaines de traitement bien conduit :

Dosage pharmacologique du ganciclovir, (1 tube de sg hépariné) avec un taux résiduel attendu de 0,5 à 1mg/l.

Si dosage correct, recherche d'une résistance aux antiviraux (**génotypage de résistance sur sang total, plasma ou prélèvements locaux**)

CTL anti CMV : compassionnel à Nancy (d.bensoussan@chu-nancy.fr) ou essai phase3 : TRACE

Définitions

EPIDEMIOLOGIE :

L'incidence des virémies est inchangée depuis l'instauration des traitements préemptifs (30 à 50%). Les patients CMV négatifs ont un meilleur pronostic que les CMV positifs. L'impact négatif d'un donneur CMV neg sur un receveur CMV positif sur la survie globale n'est démontré que chez les patients allogreffés non apparentés et avec conditionnement myéloablatif.

On note une augmentation des complications liées au CMV en allogreffe par augmentation des patients séropositifs (plus âgés et accès élargi à la greffe dans le monde) alors que les donneurs sont plus CMV négatifs (les donneurs non apparentés sont souvent jeunes et donc CMV négatifs)

Les données concernant la relation entre CMV et rechute est controversée (il n'est donc pas recommandé d'adopter une stratégie induisant plus d'infections pour un effet « virus versus leukemia »)

Infection: détection du CMV dans le sang total (Antigène ou ADN) quantitatif, ou plasma (ADN).

Maladie: infection avec atteinte d'organe prouvée :

- Atteinte pulmonaire:
 - o prouvée : signes respiratoires + CMV isolée dans le tissu pulmonaire (culture/anapath/immunohistochimie) ou ADN par hybridation
 - o probable = signes respiratoires + CMV dans le LBA (culture ou ADN)
 - o possible = ADN par PCR quantitative dans une biopsie
 - o attention un LBA négatif exclut la pneumonie à CMV (VPN 100%) ; si charge virale >200-500Ui/ml la VPP est de 50%
- Atteinte digestive :
 - o prouvée : signes digestifs hauts ou bas + lésions macroscopiques + CMV documenté (culture/anapath/immunohistochimie ou ADN par hybridation)
 - o probable : idem sans lésion macroscopique
 - o possible : CMV en PCR quantitative.
- Atteintes spécifiques :
 - o infection pré - prise de greffe (très grave, mais rare depuis que l'on surveille les PCR sanguines)
 - o atteinte neurologique : rare et grave (90% de mortalité) et tardive (médiane 7 mois), plus fréquente en cas de déplétion T, récurrences de CMV et résistance au ganciclovir.
 - o Rétinite : 0,2 à 2% adultes/4% enfants. Médiane de 150 jours post greffe. L'IRIS like response (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) est caractérisée par une virémie t positive précédant l'épisode mais négative pendant la rétinite (réaction lorsqu'on retrouve une immunité contre CMV)

Documentation et renvois

- Demande d'examen radiologique : scanner
- Demande de fibroscopie bronchique
- Demande d'examens biologiques
- IT 3.3.2.7 - Prendre en charge une infection virale autre que CMV chez le patient greffé
- GBP-Guide de l'hygiène, 16/02/2007
- The EBMT Handbook. 7th edition, [Chapter 38, page 281](#)
- Ateliers d'harmonisation de la SFGMTC [2016 et 2020](#)
- ECIL 7 2017

Enregistrements

Dossier greffe patient

Exigences à appliquer

Manuel JACIE

Modifications depuis la version précédente

Revue 2022



Prendre en charge une infection à CMV chez le patient greffé

Codification : CHU-IT-4359

Version : 3

Emetteur : I-COPIIL JACIE

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

Pages : 5/5

Intégration dans le logiciel Sherpa ne date du 23/07/2021 – ancienne référence du document : IT 3.3.2.8
V3 le 01/03/2023

Circuit de validation

Rédaction	Approbation
Pr Gandemer	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