

# Prophylaxie et Monitoring des Infections Virales chez l'Adulte Allogreffé

Journées AIH 2012

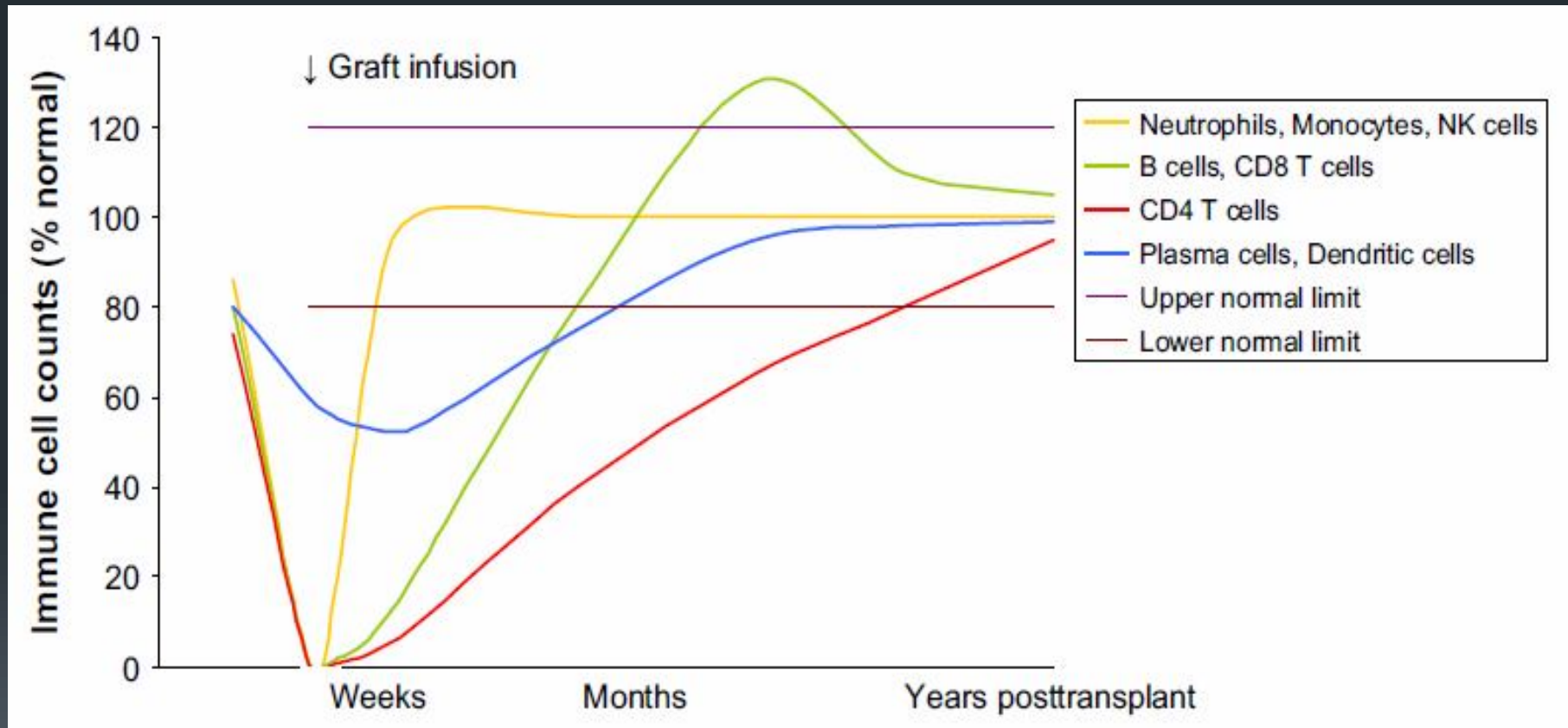
Bordeaux

23 Sept 2012

Stéphane Vigouroux

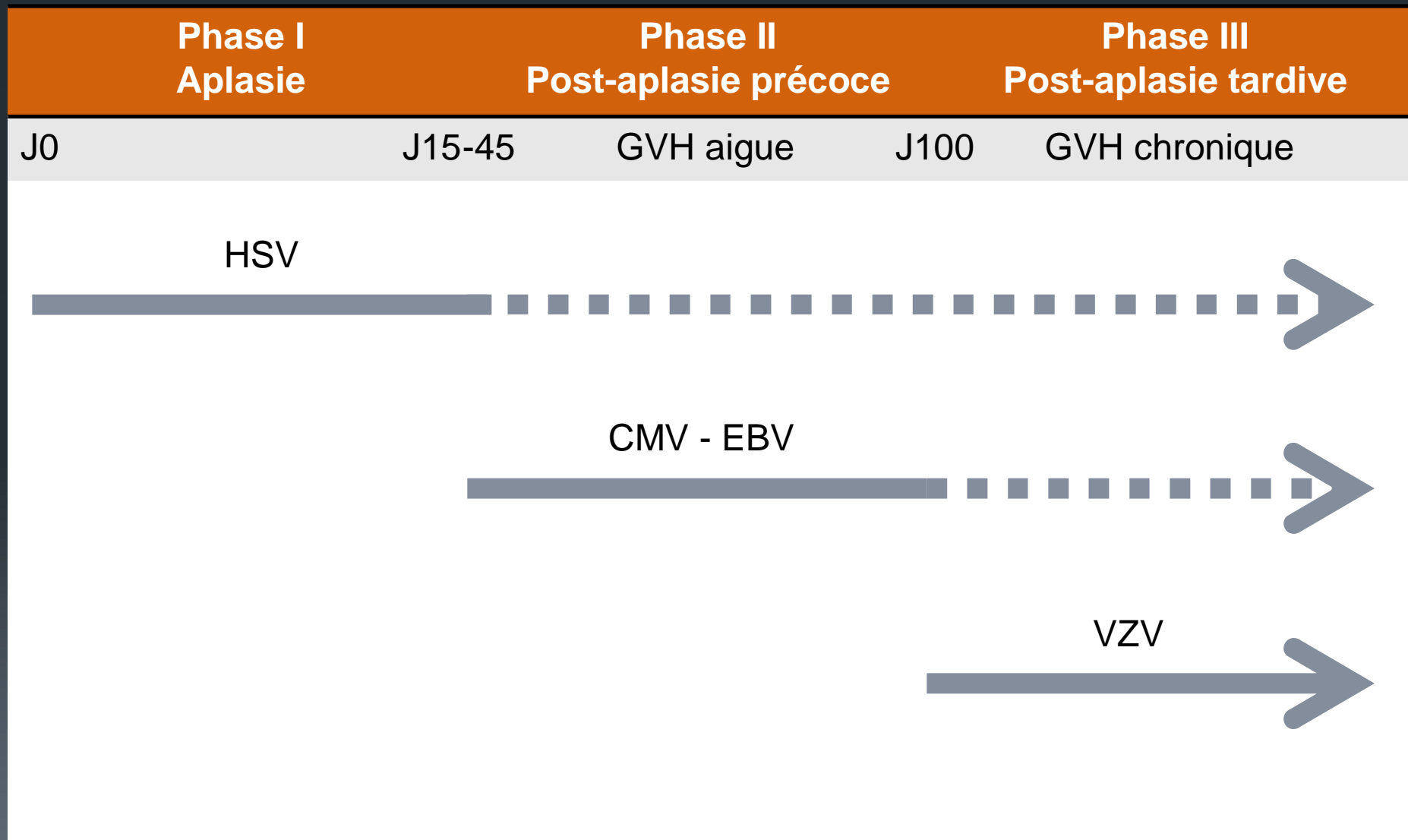
Service d'Hématologie - CHU Bordeaux

# Reconstitution Immune Post-Grefe



Storek J. Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation  
Its relation to the contents of the graft.  
Expert Opin Biol Ther (Informa). 2008;8:583-597

# Infections Virales



# Définitions

Infection  
Asymptomatique  
(PCR sang +)



Prophylaxie

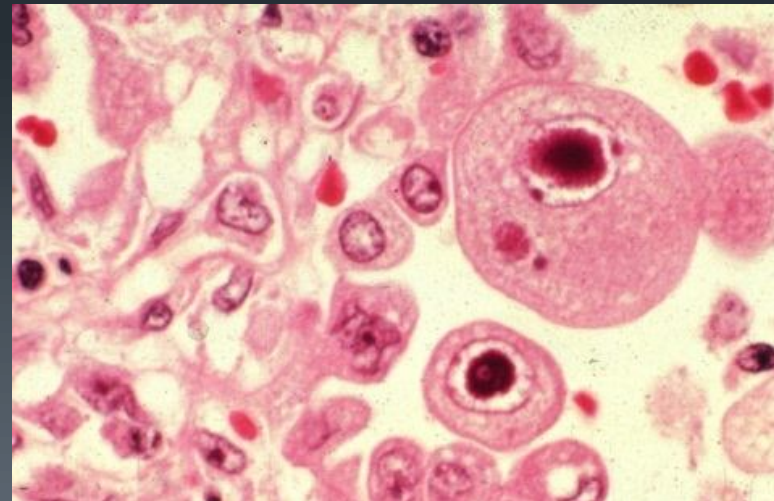
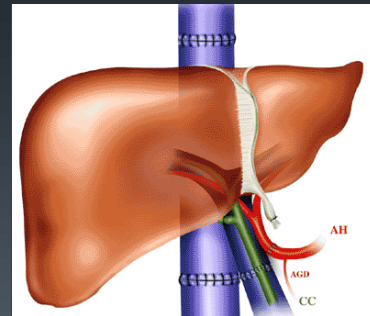
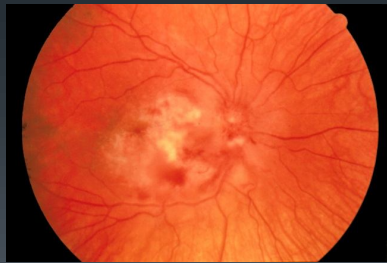


TTT Pré-Emptif

# Plan

- Herpesvirus
  - CMV, EBV, HSV, VZV, HHV6
- Adenovirus
- Hépatites B-C
- Virus respiratoires
- Vaccins

# CMV



# Prophylaxie du CMV

- **Non Pharmacologique**

- Sérologies D et R (France  $\approx$  50% adultes séro+)
- Choisir en priorité un D - pour un R -
- R - / D - doit recevoir des produits sanguins CMV -
- Choisir en priorité un D + pour un R + (ECIL, controversé)

# Prophylaxie du CMV

- **Pharmacologique (R+ ou D+; non consensuelle)**
  - Ganciclovir (*Goodrich JM, Ann Intern Med, 1993*)
    - Sortie d'aplasie → J100
    - Efficace mais neutropénie ++
  - Aciclovir (*Prentice HG, Lancet, 1994*)
    - 500 mg/m<sup>2</sup> x 3 / j IV le 1<sup>er</sup> mois
    - Efficace sans toxicité notable
    - Associé à monitoring PCR et TTT pré-emptif
  - Maribavir (*Marty FM, Lancet Infect Dis, 2011*)
    - Inefficace



# TTT Pré-Emptif du CMV

## ■ **Monitoring**

- Antigénémie pp65; ADN par PCR; ARN
- La plus utilisée en France: PCR quantit sur sang total
  
- Chez tous les patients
  
- Au moins 1 fois / sem de J0 à J100
  - plus long en cas de
    - GVH
    - Réactivation < J100
    - Donneur non familial (fichier, SP)

# The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1991, by the Massachusetts Medical Society

Volume 324

APRIL 11, 1991

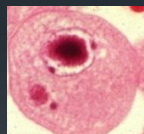
Number 15

## A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL OF PROPHYLACTIC GANCICLOVIR FOR CYTOMEGALOVIRUS PULMONARY INFECTION IN RECIPIENTS OF ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANTS

GERHARD M. SCHMIDT, M.D., DAVID A. HORAK, M.D., JOYCE C. NILAND, PH.D.,  
STEVEN R. DUNCAN, M.D., STEPHEN J. FORMAN, M.D., JOHN A. ZAIA, M.D.,  
AND THE CITY OF HOPE-STANFORD-SYNTAX CMV STUDY GROUP\*

Inclusion: R+ ou D+

Groupes 1/2: LBA J35 +

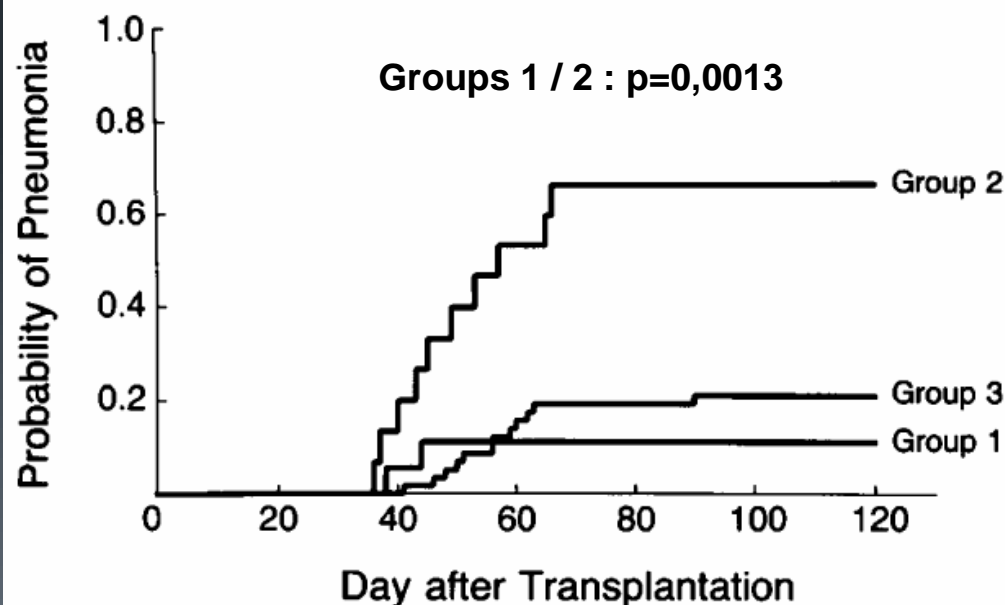


randomized.

1: GCV + (n=20)

2: GCV - (n=20)

Group 3: LBA J35 -



# TTT Pré-Emptif du CMV

- **Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne**
  - Quand 2 PCR + à 2-3 jours d'intervalle (stables ou ↑)
  - Pas de cut-off validé
  - Ganciclovir (Cymévan<sup>®</sup>) ou Foscarnet (Foscavir<sup>®</sup>)
    - Efficacité identique (FOS réservé à l'aplasie)
    - Induction de 2 semaines
      - Si PCR -, STOP
      - Si PCR +, entretien jusqu'à PCR - ou J100

# TTT Pré-Emptif du CMV

- **En cas de résistance au GCV**
  - Rare, à évoquer si PCR ↑ la 2<sup>nd</sup>e sem
  - Prélèvement sg → centre de référence
  - Débuter immédiatement FOS
  
- **En cas de résistance au GCV et au FOS**
  - Encore plus rare
  - Cidofovir (Vistide®)

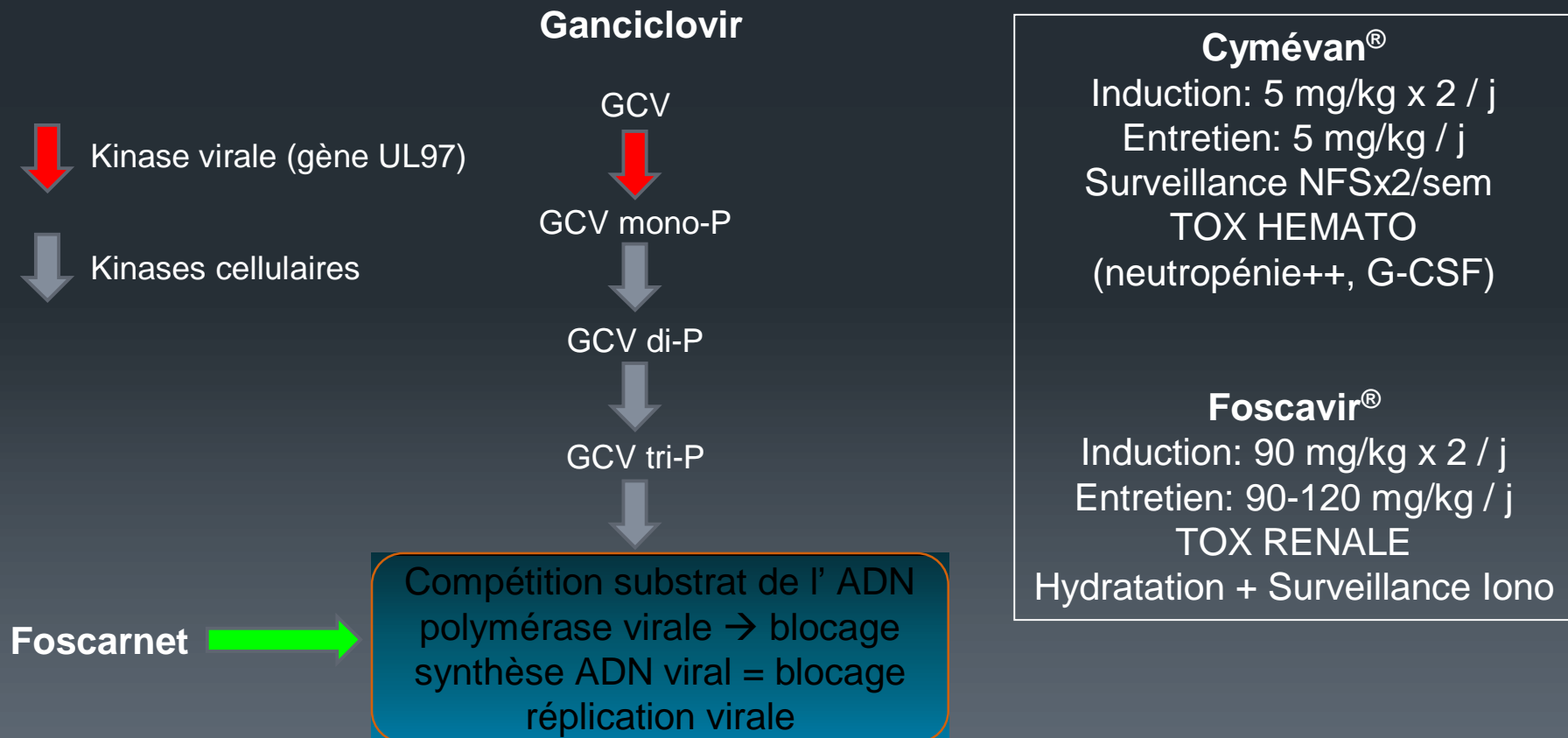
# Les Infections Tardives à CMV

- Entre 4 et 12 mois après la greffe
- Facteurs de risque
  - Infection CMV  $< J100$
  - GVH
  - Sang de cordon
  - T4  $< 50/mm^3$
- Stratégie thérapeutique = idem infections précoces

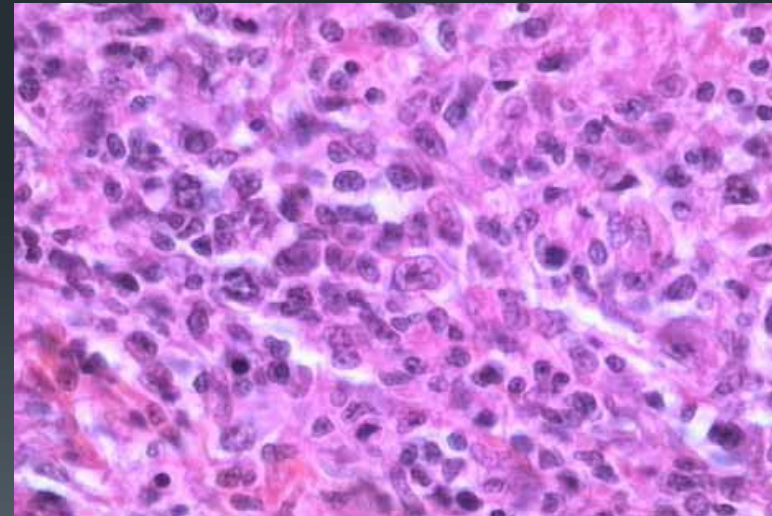
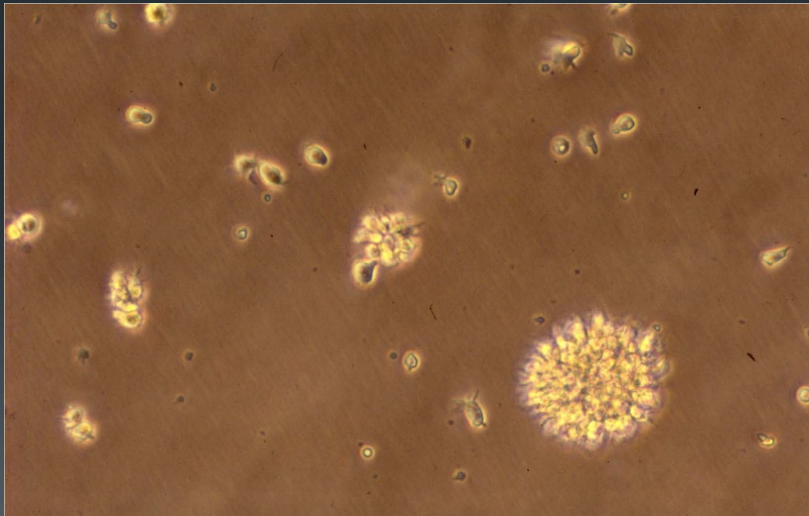
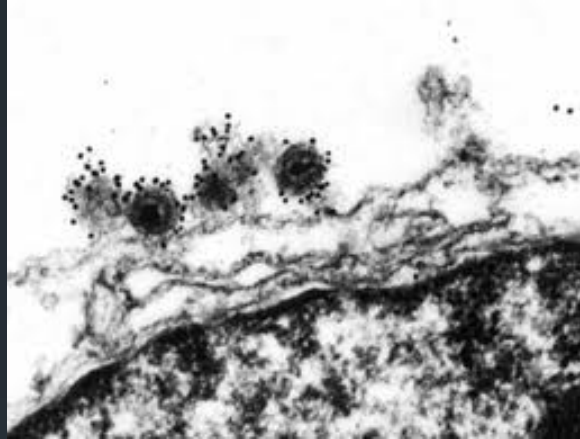
# Mode d'Action du GCV et du FOS

GCV (analogue nucléosidique) = pro-drogue inactive nécessitant d'être tri-phosphorylée

FOS agit directement sans transformation préalable



# EBV



LNH EBV induit = 90% mortalité

# Prophylaxie de l'EBV

- **Non Pharmacologique**

- Sérologie R et D (enfant++; >90% + à l'âge adulte)
- Choisir en priorité un D - pour un R - (situation exceptionnelle chez les adultes)

- **Pharmacologique**

- Aucune



# TTT Pré-Emptif de l'EBV

## ■ Monitoring

- PCR quantitative de l'ADN viral sur sang total
- Au moins une fois / sem de J0 à J90
- Plus long en cas de
  - GVH
  - Réactivation < J90

# TTT Pré-Emptif de l'EBV

## ■ Traitement

- Qd 2 PCR successives à 2-3 jours d'intervalle sont + et ↑
- Pas de cut-off validé
- Rituximab (Mabthera<sup>®</sup> 375 mg/m<sup>2</sup>) hebdo, 1-2 doses
- Réduction de l'immunosuppression si possible
- Voire injection de CTLs anti-EBV (banque de CTLs)

# Prophylaxie de l'HSV 1+2

- **Non Pharmacologique**

- Sérologies R (80% adultes +)

- **Pharmacologique**

- Risque de réactivation surtout le 1<sup>er</sup> mois
- Si R séronég: pas de prophylaxie (même si D séropos)

# Prophylaxie de l'HSV 1+2

## ■ Pharmacologique

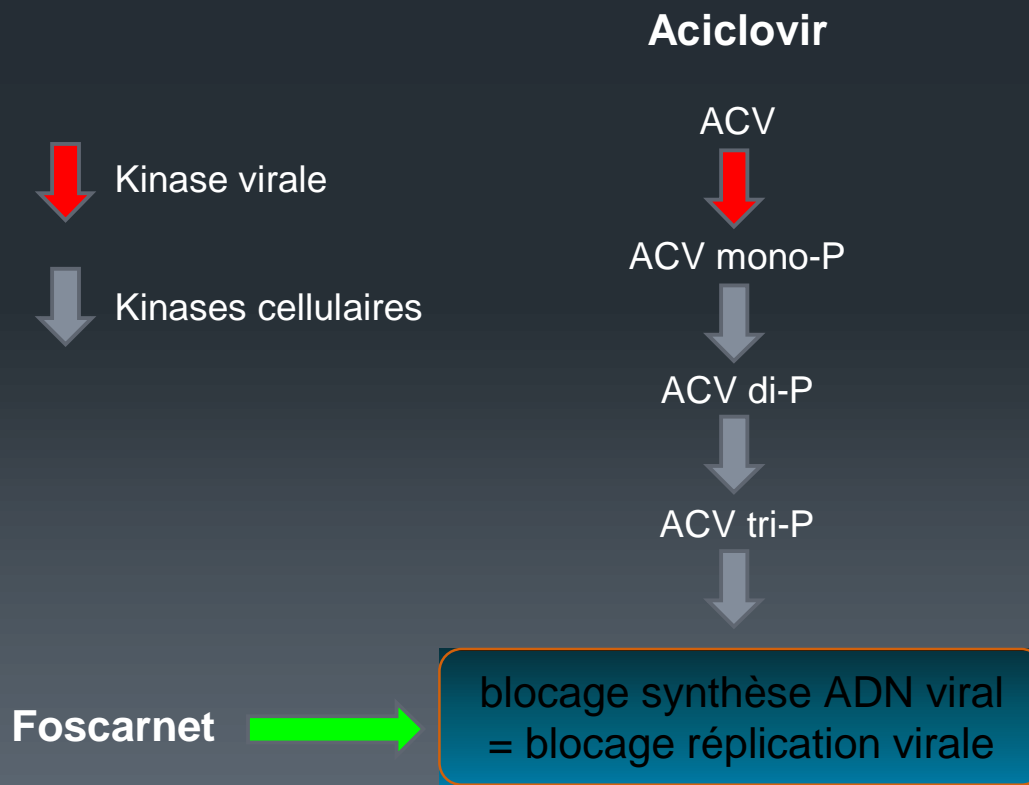
- Si R séropos (80% réactivation si pas de prophylaxie)
  - Zovirax<sup>®</sup> 250 mg/m<sup>2</sup> x 2 / j dès début du cond, pdt 3-5 sem
- Si GVH nécessitant un traitement systémique
  - Zélitrex<sup>®</sup> 500 mg x 2 / j PO jusqu'à arrêt I/S

# Prophylaxie de l'HSV 1+2

## En cas de réactivation virale sous prophylaxie

Prélèvement → centre de référence pour recherche résistance

Foscarnet à doses HSV (60 mg/kg x 2 / j IV pendant 7-21 jours) immédiatement



# Prophylaxie du VZV

- **Non Pharmacologique**
  - Sérologie R (presque toujours +)
  - Information du patient sur les risques contagieux

# Prophylaxie du VZV

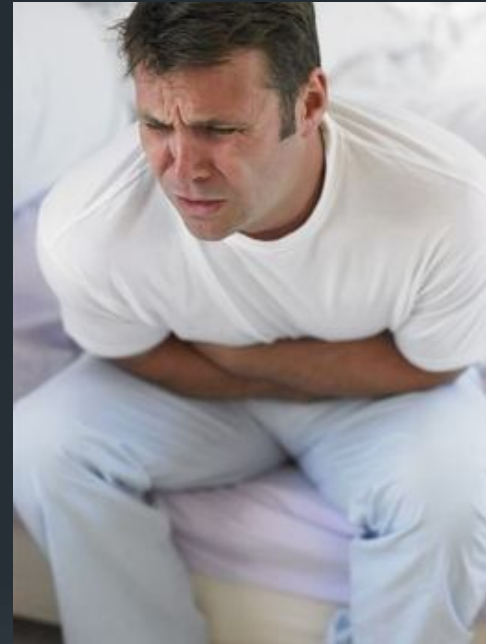
## ■ Pharmacologique

- Zovirax<sup>®</sup> 250 mg/m<sup>2</sup> x 2 / j le 1<sup>er</sup> mois, puis Zelitrex<sup>®</sup> 500 mg x 2 / j → 1 an post greffe, chez tous les patients
- Si GVH: Zelitrex<sup>®</sup> 500 mg x 2 / j pendant l'I/S
- En cas de contage la 2<sup>nde</sup> année post-greffe
  - > 21 jours: rien
  - < 21 jours: IgVZV (Varitect<sup>®</sup>) < 96 h
    - Si IgVZV non disponibles: Zelitrex<sup>®</sup> 1gr x 3 / j

# Varicelle Grave de l'Allogreffé



Allogreffé +



Sans Urgence Chir

= Zovirax<sup>®</sup> 500 mg/m<sup>2</sup> x 3 / j IV en urgence  
(même sans aucune lésion cutanée)



# HHV6

- Virémie fréquente en post-allogreffe (50%)
- Signification clinique largement inconnue
- Pas de recommandation prophylactique ni pré-emptive

# HHV6 Intégratif

- Mme J. Catherine, 57 ans. Myélome. Allogreffe intra-familiale (sœur) avec RIC en 2008
- 2 mois 1/2 post-greffe: ASAT et ALAT = 5-6 x N. Patiente parfaitement asymptomatique
- Stop triflucan
- PCR virales sang EBV, CMV, Adeno...
  - PCR HHV6 + à  $8 \cdot 10^6$  copies/ml...la cytolyse disparaît rapidement, et les PCR HHV6 restent stables...

# HHV6 Intégratif

- PCR HHV6 sang
  - patiente pré-greffe négative
  - sœur + à plusieurs millions de copies / ml
- Forme HHV6 « intégrative » = 1 génome viral / leucocyte. Forme non répliquative, non pathogène (aucun TTT), transmissible par greffe.
- Mme J. Catherine avait un chimérisme complet donneur et ...8000 leucocytes/mm<sup>3</sup>, soit 8.10<sup>6</sup>/ml
- Doivent orienter vers HHV6 intégratif
  - Plusieurs millions de copies/ml, stables
  - PCR sur plasma beaucoup plus faibles

# Adenovirus

- **Prophylaxie**

- Aucun TTT prophylactique recommandé

- **Monitoring chez l'adulte à haut-risque**

- Sang placentaire ou haplo-identique
- GVH aigue III-IV (souvent corticoR)
- PCR sang 1 fois / semaine

# Adenovirus

- **Traitement pré-emptif**
  - PCR +
  - Pas de cut-off validé
  - Cidofovir (Vistide®) IV, 5 mg/kg/sem pdt 2-3 sem, puis / 2 sem (probénécide et hyperhydratation, Tox rénale)
  - Diminuer l'I/S si possible (mais GVH fréquente++)

# Hépatite B

## ■ Prophylaxie

- Sérologie R et D (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti HBc)
- Si R ou D avec Ag HBs+ ou Ac anti-HBc+ → ADN-VHB
- Éviter donneur Ag HBs+ ou ADN-VHB+
  - pas de CI absolue car risque de transmission incertain

# Hépatite B

## ■ Prophylaxie

- Si R ou D AgHBs -, Ac anti-HBs +, Ac anti-HBc + (hépatite B ancienne)
  - Pas de recommandation consensuelle
  - Avis hépato nécessaire
  - A Bordeaux, Tenofovir (Viread<sup>®</sup>) de J0 → au moins 6 mois après arrêt I/S + Surveillance transa et ADN-VHB

# Hépatite C

## ■ Prophylaxie

- Sérologie R et D + ARN-VHC si sérologie +
- Prise en charge et surveillance avec Hépatologues
- Si R séro+ avec ARN-VHC -
  - Surveillance ARN-VHC après la greffe



# Hépatite C

## ■ Prophylaxie

- Si R séro+ avec ARN-VHC +
  - Bilan hépato nécessaire avant greffe (fibrose/cirrhose: risque de MVO ? CI la greffe ?)
  - Surveillance ARN-VHC après greffe
- Si D ARN-VHC +
  - Choisir autre D si possible, sinon le traiter avant greffe

# Virus Respiratoires

- VRS, Metapneumovirus, Parainfluenzae, Rhinovirus, Coronavirus
- **Prophylaxie**
  - Eviter
    - contact visites ou soignants avec signes respiratoires
    - visites enfants les plus jeunes dans les unités de greffe
  - Ig polyvalentes
    - si infections respiratoires récidivantes
    - et si Ig < 4-5 gr/l

# Grippe

## ■ Prophylaxie

- Eviter visites ou soignants avec signes respiratoires
- Vaccination annuelle > 4 mois post-greffe
- Vaccination annuelle recommandée
  - Pour l'entourage les 2 premières années et au-delà en cas de GVH chronique
  - Pour le personnel soignant
- Oseltamavir (Tamiflu®) 75 mg / j, en cas de contage, pdt au moins 10 jours

# Vaccins Viraux Recommandés

Virus	Délai post-greffe	
Polio inactivé (Pentavac®)	6-12 mois	3 injections puis rappels
Grippe	4-6 mois	annuel
Hépatite B	6-12 mois	Suivre recommandations pour la population générale
ROR (vivants)	>24 mois	Non recommandé si GVH chronique

# Bibliographie

- Tomblyn M et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow transplant 15; 1143-1238; 2009.
- Ljungman P. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant; 2009, 44, 521-26.
- Styczynski J. 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 Transplant; 2009, 43, 757-70.
- Ljungman P. Management of CMV, HHV-6n HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpes virus infections in patients with hematological malignancies and after SCT. Bone Marrow Transplant; 2008, 42, 227-40.
- Strasser S and McDonald GB. Hepatitis Viruses and Hematopoietic Cell Transplantation: A Guide to Patient and Donor Management. Blood, Vol 93, NO 4, 1999, 1127-36.