

Infections virales chez l'allogreffé de CSH

Valérie Coiteux 4 octobre 2011

Généralités

Bilan pré-greffe: histoire, séro virales, Indications/faisabilité
SOURCE: geno-id, HLA 10/10, 9/10, USP, haplo



CONDITIONNEMENT: ICT/ chimio/ Immunosuppresseurs

GREFFE



Tox muqueuse

Neutropénie

Altération des tissus lymphoïdes

PRISE de GREFFE

GVH

IS°

Généralités

Cinétique des complications infectieuses

MOIS APRES LA GREFFE

0 1 2 3 4 5 6 10 12

[- BACT-----]

[-CANDIDA-----] [-ASPERGILLUS-----]

[-HSV-----] [-VZV-----]

[-CMV-HHV 6--EBV---ADV---VRS-----]

[-PNEUMOCYSTIS CARINII---TOXO-----]

[-BACTERIES ENCAPSULEES-----]

[-GVH AIGUE-----] [-GVH CHRONIQUE-----]

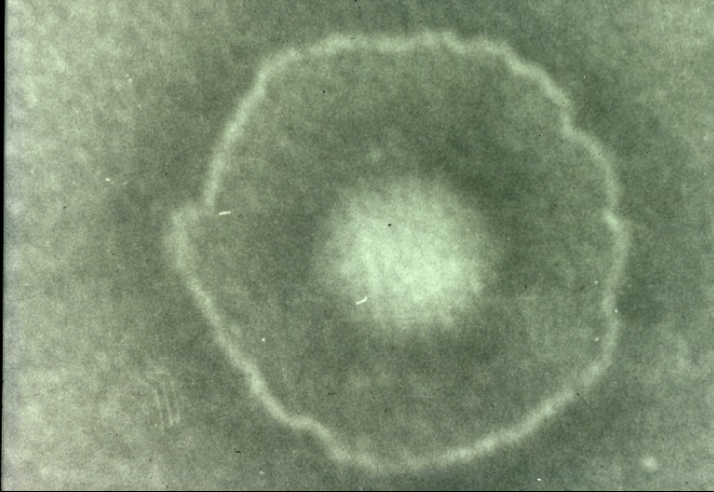
Généralités

- Quels virus ? : Herpes virus (HSV 1/2, CMV, EBV, HHV6, VZV), BKV, adénovirus et VRS, myxovirus, paramyxovirus, autres virus respiratoires
- Stratégie thérapeutique anti-virale:
 - **Prophylaxie**: HSV 1 et 2, couples D/R
 - **Pré-emptif**: risques de toxicité/ cout
 - **Curatif**: risques d'inefficacité si mise en place tardive
 - **Immunothérapie**:
 - Réinjection de lymphocytes du donneur (CD8)
 - Immunoglobulines polyvalentes
 - Autres (Rituximab, lymphocytes T spécifiques)
- Recommandations **des sociétés savantes** (ECIL-IBMTR)

HSV/VZV

- Sérologie HSV/VZV du receveur avant allo (>80%)
- Réactivation
- HSV1>2
- Incidence des infections a nettement diminué depuis la prophylaxie
- Formes cliniques parfois trompeuses
- Risques de réactivation très tardive du VZV
- Prophylaxie systématique pendant au moins 1 an par Acyclovir ou Valacyclovir (à poursuivre si GVHD)

Généralités CMV



Particule virale en ME

- Famille des *Herpesviridae*
- Hébergé dans les monocytes et progéniteurs CD34+
- Séroprévalence 50-85%
- Infections sévères chez les patients immunodéprimés (transplantés, HIV, autres)
- Pneumonie, hépatite, entérite, rétinite, encéphalite, rejet/GVHD

CMV et allo-SCT

- Reste une des complications **majeures** chez l'allogreffé CSH
- Séropositivité R: augmente TRM
- Pathogénie complexe :interaction CMV-système immunitaire
 - Effet virus sur expression des molécules HLA
 - Sur la production de cytokines
 - Expression des protéines d'adhérence
 - Augmentation du risque d'infections bactériennes et fongiques
 - Association avec GVHD aigue et chronique
- Rôle des lymphocytes T spécifiques et ces cellules NK
- Facteurs de risques (USP, 9/10, GVHD)

CMV-Prophylaxie

- Reponse principalement sur le choix du Donneur
- Sérologies systématiques avant allo-SCT
- R-/D-: produits sanguins CMV- (AI), monitoring?
- R-/D+: 20-30% de transmission par CSH, rôle Acyclovir/Valacyclovir/Ig polyvalentes controversé
- Si R+: risques majeurs de réactivation
 - Choix D+ si possible (BII)
 - Aucun bénéfice démontré sur la survie des antiviraux en prophylaxie (cout et risques de toxicité)
 - Importance du traitement pré-emptif

CMV- traitement pré-emptif

- Reconnu comme efficace
- Basé sur 2 méthodes de détection: test hebdomadaire jusqu'à J100 puis selon
 - pp65 Antigénémie (sauf si neutropénie)
 - Charge virale (PCR quantitative), plus sensible, pas de seuil reconnu, rôle de la cinétique
- Traitement anti-viraux recommandés (selon profil de toxicité):
 - Ganciclovir (AI) / Valganciclovir (BII)
 - Foscavir (AI)

Infection et maladie à CMV

- Symptomatiques: pp65Ag/PCR et SF (fièvre, cytopénie, cytolysse hépatique, érythème, diarrhée, GVHD)
- Maladie à CMV
 - Rare (<5%)
 - Définition précise: signes cliniques et détection virale par des méthodes: culture/ immunofluorescence et immunohistochimie/ cytologie (≠ PCR)
 - Pneumonie/ Atteinte digestive
- Traitement: Ganciclovir (IV) ou Foscavir
- Test de résistance: si 2^è ligne indiquée

HHV6 généralités

- Exanthème subit du nourrisson
- 90% population infectée avant âge de 18 mois, latence dans nbx tissus
- Réactivation
- FdR: USP/URD/MAC/ et surtout aGVHD (Pagter, 2008, JCV)
- Virémie se positive chez 56% pts, J23 médiane (Betts, BBMT,2011)
- Impact de la virémie sur la mortalité reste à prouver (Betts, BBMT,2011; Chevalier, BMT 2010)
- Association SC démontrée par certaines études: rash et fièvre (Betts, BBMT, 2011), Thrombopénie, retard de prise de greffe, GVHD
- Rôle supposé mais non démontré en cas de pneumonie interstielle ? (Mariotte, Infection, 2011)

HHV6 généralités

- Réalisation avant allogreffe R/D charge virale HHV6 (risque d'intégration au génome)
- PCR hebdomadaire jusqu'à J30 puis si symptômes (fièvre, érythème, diarrhée, cytolyse hépatique, cytopénies, GVH)
- **Pas d'indication des ttt prophylactiques (EIII) ou pré-emptifs (DIII)**

HHV6 traitement

- **Curatif:**
 - En cas de leuco-encéphalite: SC neuro +/- signes IRM, EEG et PCR HHV6 LCR
 - Pancytopénie ou retard de prise de greffe (<42j) et charge virale élevée (BIII, ECIL 2009)
- **SC et PCR+:** traitement empirique en cours d'évaluation
- 1^{ière} ligne: Foscavir et/ou Ganciclovir (BII)
- 2^{ième} ligne: Cidofovir

Adénovirus généralités

- Réactivation= risque vital
- Virémie plus fréquente chez l'enfant (20-26%) vs adulte (9%)
- Incidence faible maladie disséminée 1-7%, mortalité > 50%
- Infections respiratoires sévères, hépatite, colite, cystite hémorragique, kératoconjonctivite
- D+ diminue risque réactivation
- Augmenter si USP, T déplétion, ttt GVHD
- Risque d'infection de novo

Adénovirus traitement

- 2 molécules efficaces in vitro: Cidofovir et Ribavirine.
- Traitement de référence Cidofovir
- Prophylaxie: non
- Pré-emptif (2 PCR sg) par Cidofovir recommandé par certaines équipes (Lindemans, Blood, 2010)
- Curatif (PCR et signes cliniques): Cidofovir et arrêt de l'immunosuppression recommandé
- Résultats décevants des anti-viraux: rôle de l'immunothérapie: DLI peu efficaces,
- Piste de recherche: Lymphocytes T cytotoxiques spécifiques

Cystite hémorragique BKV

- complication majeure de l'allo-CSH. Incidence : 16 - 26%
- >7jours post-greffe, cause principale: réactivation virale
 - Virus en cause: BKV, plus rarement adénovirus, CMV
- Polyomavirus
- Contamination : par voie respiratoire au cours de la petite enfance
- Séroprévalence chez l'adulte: 82 % (Egli, JID, 2009)
- Rein et urothélium : principal site de Latence (80% population)
- Allogreffe virurie 81%, virémie 28%
- Corrélation entre charge virale et CH controversée



Traitement curatif :

- Mesures générales (hyperhydratation, transfusions)
- Mesures urologiques (lavages, décaillotage, dérivation, alun K+, embolisation, cystectomie)
- Traitement anti-viral:
 - Absence d'étude prospective disponible pour la CH à BKV
 - Cidofovir peut être proposé aux patients ayant des signes cliniques de CH > grade 2 avec une virurie BKV ou adénovirus positive
 - Deux options thérapeutiques antivirales peuvent être envisagées: Cidofovir IV, Cidofovir instillation intra-vésicale

Conclusion

- Facteurs de risque communs
- Rôle primordial du monitoring par PCR
- Importance d'un diagnostic rapide
- Impact thérapeutique variable des anti-viraux
 - Satisfaisant pour HSV/VSV et CMV
 - À déterminer pour HHV6
 - Décevant pour Adénovirus et BKV