



Conduite à tenir devant une réactivation EBV et un syndrome lymphoprolifératif à EBV, une réactivation ou infection à CMV et à HHV-6 après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la SFGM-TC (mises à jour)

Eolia Brissot^{1,2,3}, Tamim Alsuliman⁴, Bérengère Gruson⁵, Eric Hermet⁶, Yordanka Tirefort⁷, Ibrahim Yakoub-Agha⁴, Sophie Alain^{8,9,10,11}

Reçu le 30 avril 2017

Accepté le 26 octobre 2017

Disponible sur internet le :
21 novembre 2017

1. Université Pierre-et-Marie-Curie, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France
2. Inserm, UMRs 938, centre de Recherche Saint-Antoine, 27, rue Chaligny, 75571 Paris, France
3. AP-HP, hôpital Saint-Antoine, service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France
4. CHU de Lille, université de Lille 2, LIRIC, Inserm U995, 59000 Lille, France
5. CHU d'Amiens, service d'hématologie, 80054 Amiens, France
6. CHU de Clermont-Ferrand, université d'Auvergne EA3846, CIC-501, hôpital Estaing, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, 58, rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France
7. Hôpitaux universitaires de Genève, service d'hématologie, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1205 Genève, Suisse
8. Université de Limoges, faculté de médecine, 2, rue du docteur Marcland, 87025 Limoges, France
9. CHU de Limoges, service de bactériologie virologie-hygiène, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges, France
10. Centre national de référence des cytomégalovirus, 87000 Limoges, France
11. Inserm UMR 1092, 87000 Limoges, France

Correspondance :

Eolia Brissot, AP-HP, hôpital Saint-Antoine, service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France.

eolia.brissot@gmail.com

Mots clés

Allogreffe de cellules
souches hématopoïétiques
EBV
CMV
HHV-6

■ Résumé

Les ateliers d'harmonisations de la Société française de greffe de moelle et thérapie cellulaire (SFGM-TC) ont pour but d'établir des recommandations pratiques établies, d'une part, à partir des données de la littérature et des recommandations internationales et, d'autre part, par consensus en l'absence de données formellement prouvées. Nous abordons la prise en charge des réactivations au virus Epstein Barr (EBV) et syndromes lymphoprolifératifs à EBV, des réactivations et infections à cytomégalovirus (CMV) et à herpès virus 6 (HHV-6) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Keywords

Allogeneic stem cell transplantation
EBV
CMV
HHV-6

Summary**How to manage EBV reactivation and EBV-PTLD, CMV and human herpesvirus 6 reactivation and infection after allogeneic stem cell transplantation: A report of the SFGM-TC (update)**

The French society of bone marrow transplantation and cell therapy (SFGM-TC) organizes annually workshops in the attempt to harmonize clinical practices between different francophone transplantation center. Here, we report our recommendations regarding the management of Epstein Barr virus reactivation and lymphoproliferative disorders, cytomegalovirus (CMV) and human herpes virus 6 (HHV6) after allogeneic stem cell transplantation.

Méthodologie

Ce travail a été conduit selon la procédure des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [1]. Il s'agit d'une mise à jour du précédent atelier de 2013 [2].

Ces recommandations ont été établies par un groupe d'experts en prenant en compte une enquête sur la prise en charge des réactivations et infections à cytomégalovirus (CMV) réalisée auprès des centres faisant partie de la SFGM-TC (*tableau 1*), les recommandations établies par les sociétés savantes, les données de la littérature et les résumés récemment présentés à différents congrès.

Epstein-Barr virus (EBV)

L'EBV appartient aux γ -herpes virus. Ce virus lymphotrope infecte plus de 90 % de la population. Chez l'immunocompétent, l'immunité cellulaire, en particulier les lymphocytes T CD4+ et CD8+, contrôle la primo-infection et les réactivations périodiques de l'EBV. Après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH), la réactivation est fréquente, en particulier en présence de facteurs de risque et peut être responsable de morbidité, voire de mortalité. En raison du délai de reconstitution de l'activité de lymphocytes T anti-EBV, cette réactivation peut progresser vers un syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPT).

Définitions

Primo-infection : détection de l'EBV (sérologiquement ou par PCR) chez un individu antérieurement séronégatif, avec ou sans manifestation clinique.

Réactivation : charge virale de l'EBV détectable chez un individu antérieurement séropositif, avec ou sans manifestation clinique.

Maladie à EBV symptomatique probable : altération de l'état général, fièvre, adénopathie, hépatosplénomégalie ou autre atteinte organique avec une charge virale significative (en l'absence de preuve histologique).

Maladie à EBV prouvée (SLPT EBV+ ou autre atteinte d'organe) : détection d'acides nucléiques de l'EBV ou des protéines exprimées par l'EBV au sein d'une biopsie d'un tissu avec présence de symptômes cliniques ou signes d'atteinte de cet organe.

Syndrome lymphoprolifératif post transplantation (SLPT) : groupe associant différents types de lymphoprolifération, à prédominance de lymphocytes B, après transplantation dus à une atteinte quantitative ou qualitative des lymphocytes T pouvant être liée ou non à l'EBV.

Le diagnostic de confirmation nécessite une analyse histologique avec immunohistochimie ou cytométrie en flux d'une biopsie d'un organe atteint. La détection de l'EBV peut être réalisée par la détection des ARN non codants de l'EBV (EBER) par hybridation in situ ou de certains antigènes EBV par immunohistochimie.

Facteurs de risque de développement d'un SLPT lié à l'EBV en allo-CSH

Les facteurs sont comme suit :

- greffe T déplétée intensive in vivo (alemtuzumab, sérum antilymphocytaire) et ex vivo ;
- sérologie EBV donneur négative/receveur positive ;
- HLA-mismatch ;
- greffe de sang de cordon ;
- réaction du greffon contre l'hôte aiguë (GVHa) ou chronique (GVHc) nécessitant un traitement immunosuppresseur ;
- charge virale EBV élevée ;
- seconde allogreffe.

Choix du donneur

Le statut sérologique du donneur et du receveur doit être déterminé avant la greffe par la recherche des IgG spécifiques. Le risque de développer un EBV-SLPT est plus important si le patient est séronégatif pour l'EBV et le donneur séropositif. Il est nécessaire de vérifier le statut sérologique du receveur au diagnostic et dans le mois précédant la greffe :

- receveur séronégatif : privilégier un donneur séronégatif, l'EBV pouvant être transmis par les cellules du greffon ;
- receveur séropositif : privilégier un donneur séropositif en raison de la présence de lymphocytes T cytotoxiques anti-EBV.

Techniques diagnostiques et monitoring

Il est indispensable d'adapter la fréquence et la durée de surveillance en fonction des facteurs de risque.

TABLEAU I
Résultats de l'enquête sur la prise en charge du CMV en 2013 et 2016 auprès des centres de la SFGM-TC

Année	2013	2016
<i>n</i> de centres	13	17
<i>n</i> de centres pédiatriques	5	4
<i>n</i> d'allo-CSH/an – médiane (intervalle)	35	45
USP	2,3 %	4 %
Haplo	ND	10 %
Infections CMV	ND	25 %
Méthode de surveillance		
Antigénémie	1	2
PCR	13	17
Fréquence	1/semaine pour 7 centres	2/semaines
Durée de la surveillance	ND	j100 ou M6
Seuil préemptif	Hétérogène en raison des unités différentes entre chaque centre	Hétérogène en raison des unités différentes entre chaque centre
Traitement		
Prophylaxie	GCV pour 2 centres	0
Préemptif/curatif	GCV ou FOS (4), VGC (5)	GCV ou FOS (2) VGCV (10)
Traitement de 1^{re} intention		
GCV	61 %	35 %
GCV ou FOS	15 %	6 %
VGCV	8 %	18 %
ND	16 %	41 %
Arrêt du traitement	2 PCR négative (10 réponses/13)	2 PCR négative (11 réponses/17)
Recherche résistance		
	ND	À 2 semaines pour 4 centres, à 3 semaines pour 5 centres
<i>n</i> de cas de résistance détectée	ND	ND
Expérience de « nouveaux » antiviraux	ND	8 (maribavir et brincidofovir)

TABLEAU I (Suite).

Année	2013	2016
Essai en cours sur nouvelle thérapeutique ou thérapie cellulaire	ND	2

n : nombre ; allo-CSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; GCV : ganciclovir ; FOS : foscarnet ; VGCV : valganciclovir ; ND : non-disponible ; USP : unité de sang placentaire ; Haplo : haploidentique ; J : jour ; M : mois.

La méthode n'est pas entièrement standardisée entre les laboratoires. La séquence génique à amplifier, la méthode d'extraction utilisée, ou le compartiment sanguin analysé différent :

- la surveillance est basée sur la mesure de la charge virale (ADNémie) par PCR quantitative en temps réel sur sang total, cellules mononuclées ou plasma et éventuellement le liquide cébrospinal (LCR) ou les tissus. L'échantillon qui est principalement utilisé en France pour cette surveillance est le sang total ;
- l'OMS recommande de donner les résultats en UI/mL (et non plus en copies/mL) [3] ;
- de j0 (à débiter dans les 4 premières semaines) à j120 si haut risque de réactivation EBV. Poursuivre la surveillance plus longtemps en cas de réactivation antérieure ou d'une lente reconstitution immunitaire (GVHD, traitement immunosuppresseur...) ;
- rythme hebdomadaire pouvant être bi-hebdomadaire en cas d'augmentation de la charge virale ;
- tenir compte du risque : il n'est pas nécessaire d'instaurer une surveillance systématique en cas de greffe géno-identique sans facteur de risque.

Traitement prophylactique

Il n'y a pas de prophylaxie recommandée.

Traitement préemptif

Le traitement est comme suit :

- seuil de traitement : la valeur seuil de la charge virale ou sa cinétique déclenchant l'introduction du traitement préemptif ne sont pas définies de manière consensuelle ;
- le seuil le plus souvent choisi par les centres français était de > 4 log de copies/mL sur sang total par PCR quantitative, la conversion en UI/mL doit être réévaluée (le facteur de conversion de 0,14 jusqu'à 2,09 selon la technique utilisée) [3,4] ;
- dans tous les cas, la réévaluation dans les 7 jours (le temps de doublement de la charge virale est au minimum de 56 heures) est nécessaire pour évaluer la cinétique de la charge virale ;
- il est fortement conseillé de réaliser une imagerie avant la 1^{re} injection de rituximab afin de ne pas méconnaître un SLPT : scanner cervico-thoraco-abdominal ou tomographie par émission de positons (TEP) (avis d'expert) ;

- envisager si possible/pertinent la baisse de l'immunosuppression ;
- traitement : rituximab 375 mg/m² par semaine, maximum 4 doses ;
- réalisation de la 2^e dose si augmentation de la charge virale, stabilité ou diminution < 1 log dans les 7 premiers jours ;
- l'absence de réponse à 2 injections doit conduire à une exploration à la recherche d'un syndrome tumoral par un scanner corps entier ou une TEP afin d'éliminer un SLPT à l'EBV et biopsie le cas échéant. En cas de signe neurologique, un scanner cérébral sera réalisé ;
- autres options à discuter en l'absence de réponse et sans SLPT : poursuite du rituximab et/ou injection des lymphocytes du donneur (DLI) à faibles doses ou lymphocytes T cytotoxiques (CTL) anti-EBV (si donneur séropositif).

Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (SLPT)

Le syndrome lymphoprolifératif post-transplantation est comme suit :

- arrêt rapide de l'immunosuppression si possible ;
- rituximab hebdomadaire 375 mg/m² hebdomadaire (4 injections) ;
- si rémission complète : 4 injections de rituximab supplémentaires à 3 semaines d'intervalle ;
- si absence de rémission complète : immuno-chimiothérapie (4 R-CHOP21) ou chimiothérapie ou CTL anti-EBV ou DLI faibles doses (si donneur EBV+).

Il est recommandé d'inscrire le patient dans le réseau expert national K-virogref (coordonnées ci-dessous).

Questions en suspens

Le fait d'avoir un donneur séropositif pour l'EBV (quel que soit le statut sérologique du patient), est-il un facteur de risque de GVHa et de GVHc [5] ?

Quel est l'intérêt de la prophylaxie par rituximab chez les patients à haut risque [6] ?

Sites d'intérêt

Des recommandations en 2015 ont été émises par l'ECIL, https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2015_%20ECIL6/ECIL6-EBV-Update-27-11-2015-Styczynski-et-al.pdf.

Examens biologiques de recherche du virus Epstein-Barr dans le cadre d'un syndrome lymphoprolifératif post transplantation, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/argumentaire_ebv.pdf.

Réseau K-VIROGREF – centre expert national (CHU Pitié-Salpêtrière, Tenon et Saint-Louis) site Internet : <http://www.k-virogref.org>.

Contact : sylvain.choquet@aphp.fr.

ARC : noureddine.balegroune@aphp.fr.

01 42 16 17 99.

RCP mensuelle.

Cytomégalovirus (CMV)

Enquête réalisée auprès des centres de la SFGM-TC

Deux enquêtes ont été réalisées en 2013 et 2016 par la SFGM-TC en collaboration avec le Centre national de référence des cytomégalovirus (CNR-CMV) par le biais d'un questionnaire adressé aux centres de la SFGM-TC. Treize centres avaient répondu en 2013 et 17 en 2016 (*tableau 1*). La majorité des centres surveillaient le CMV par PCR en temps réel (2 centres par la mesure de l'antigénémie en 2013) et à une fréquence de 2 fois par semaine au moins jusqu'à j100 après l'allogreffe de CSH. Les seuils d'intervention étaient très différents selon les centres, principalement dû à des techniques de laboratoires inhomogènes entre les centres. Concernant la prophylaxie, deux centres utilisaient du ganciclovir (GCV) en prophylaxie en 2013 alors qu'en 2017, aucun centre ne réalisait de traitement prophylactique. Le traitement de première intention était le GCV en 2013 et le valganciclovir (VGCV) en 2016. La recherche de résistance était réalisée à partir de 2 semaines de traitement dans 4 centres et à partir de 3 semaines dans 5 centres. De façon intéressante, on note qu'uniquement 2 centres, en 2016, avaient eu accès à une nouvelle thérapeutique anti-CMV ou à la thérapie cellulaire.

Définitions

Les définitions sont comme suit :

- primo-infection à CMV chez le receveur : infection survenant chez un patient séronégatif avant allo-CSH ;
- infection à CMV : détection du CMV dans le sang (virémie ou ADNémie). Des signes généraux (fièvre et altération de l'état général) et des signes biologiques (cytopénies...) peuvent être associés [7] ;
- maladie à CMV : infection associant une symptomatologie clinique compatible avec atteinte d'organe prouvée [8,9].

La présence d'une virémie seule ne suffit pas à affirmer la maladie à CMV.

Techniques diagnostiques

Techniques de mesure de la virémie

Antigénémie (en l'absence de neutropénie sur sang total) ou ADNémie par PCR quantitative (sang total ou plasma). Les unités internationales (UI/mL ou log UI/mL) sont recommandées (HAS). Le facteur de conversion de 0,22 jusqu'à 2,98 selon la technique utilisée (données du CNR).

Techniques diagnostiques pour chaque organe

Atteinte gastro-intestinale : la présence du CMV dans les biopsies doit être mise en évidence par une technique quantitative ou semi-quantitative, cependant la preuve histologique est indispensable.

Atteinte pulmonaire : la biopsie pulmonaire est l'examen de référence mais reste rarement réalisée. Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments. Il n'y a pas actuellement de

technique de référence identifiée dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) (culture, PCR quantitative ou immunofluorescence).
Atteinte neurologique : présence du CMV dans le LCR par PCR qualitative ou quantitative.

Atteinte ophtalmologique :

- rétinite : fond d'œil typique, pas de nécessité de preuve virologique ;
- autres (uvéïte. . .) : recherche du CMV par PCR (qualitative ou quantitative) dans l'humeur aqueuse.

Facteurs de risque d'infection CMV

Les facteurs de risque d'infection CMV sont comme suit :

- précoce (notion de temps non clairement défini) : adulte et pédiatrie :
 - receveur séropositif,
 - greffe T déplétée intensive in vivo (alemtuzumab, sérum antilymphocytaire) et ex vivo,
 - unité de sang cordon,
 - GVHD ;
- tardive :
 - même facteur de risque que les infections précoces,
 - antécédent d'infection à CMV en post-greffe allogénique de CSH.

Prévention

Choix du donneur : tester le receveur au diagnostic et dans le mois précédent l'allo-CSH en IgG [10] :

- receveur séronégatif : privilégier un donneur séronégatif ;
- receveur séropositif : privilégier un donneur séropositif.

Transfusion : la déleucocytation généralisée en France pour tous les produits sanguins labiles nous permet de nous affranchir de la qualification CMV négatif (HAS 2014 GR et 2015 CPA) [11].

Monitoring

Le monitoring est comme suit :

- PCR quantitative ou antigénémie avec un rythme hebdomadaire jusqu'à au moins j100 post-greffe ;
- toutefois, en cas de facteurs de risque, la surveillance peut être augmentée à 2 fois par semaine (temps de doublement de la charge virale est de 24-48 heures) au cas par cas et être prolongée [9] ;
- en cas de GVHc, de traitement immunosuppresseur ou de mauvaise reconstitution lymphocytaire T, la surveillance doit être prolongée.

Traitement prophylactique

Il n'y a pas de prophylaxie actuellement recommandée.

Des travaux sont en cours : à noter la présentation au congrès de l'EBMT 2017 par Marty et al. d'une étude de phase III sur le letermovir en prophylaxie chez les patients CMV positif en allo-CSH (in press).

Traitement préemptif

Seuil : il n'existe pas de seuil recommandé cependant le seuil compris entre 3 et 3, log UI/mL est le plus souvent retenu

dans la littérature et dans la pratique des centres. Antigénémie = 3 noyaux.

Cinétique : il est nécessaire de prendre en compte la cinétique de la charge virale qui est un facteur de risque de maladie à CMV— en particulier si l'augmentation est supérieure de 0,5 log UI/mL par semaine [9] (HAS).

Cependant, il est recommandé de traiter d'emblée si la charge virale est supérieure à 4 log UI/mL.

Première ligne

GCV 5 mg/kg × 2/j pendant 15 jours ou foscarnet (FOS) 60 mg/kg × 3/j ou 90 mg/kg × 2/j pendant 15 jours en fonction des cytopénies et de la fonction rénale. Le VGCV à la dose de 900 mg per os (PO) × 2/j pendant 15 jours est aussi accepté en l'absence de malabsorption. Envisager la diminution des immunosuppresseurs en l'absence de GVH.

Échec du traitement préemptif (infection) : envisager l'échec de la 1^{re} ligne si stabilité ou augmentation de la charge virale (PCR ou antigénémie) 15 jours après le début du traitement.

Deuxième ligne

Le choix du traitement doit être adapté au résultat du génotypage de résistance du CMV :

- l'alternance thérapeutique (GCV si FOS ou FOS si GCV) est conseillée ;
- traitement alternatif : autorisation temporaire d'utilisation (ATU) : cidofovir et immunoglobulines intraveineuses (IgIV) hyperimmune anti-CMV (Cytotect®).

Troisième ligne

L'association (GCV et FOS) reste le traitement de référence dans cette situation.

Traitement alternatif :

- ATU : artesunate à fortes doses (200 mg/j en 3 à 4 prises pendant 4 j, puis 100 mg/j pour une durée non déterminée (avis d'expert), cidofovir et immunoglobulines intraveineuses (IgIV) hyperimmune anti-CMV (Cytotect®) ;
- essais cliniques : Maribavir®, Letermovir® ;
- CTL anti-CMV.

Traitement curatif (maladie à CMV)

Le schéma thérapeutique est identique au traitement préemptif mais la durée totale de traitement est de 3 semaines minimum.

Cas particuliers :

- atteinte du système nerveux central : préférer l'association GCV et FOS [12] ;
- pneumopathie à CMV : préférer GCV. Les IgIV polyvalentes sont recommandées en association.

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.

Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien est comme suit :

- après traitement préemptif si 2^e réactivation et toujours après traitement curatif ;
- durée : 2 à 4 semaines ;
- dose : demi-dose ;
- traitement per os possible par VGCV en l'absence d'échec clinique antérieur au GCV ou de documentation de résistance.

Dosages des antiviraux et tests de résistances

Les dosages des antiviraux et tests de résistances sont comme suit :

- dosage des antiviraux : le dosage plasmatique de la concentration résiduelle n'est disponible, à ce jour, que pour le VGCV et le GCV. Il pourrait être discuté en cas d'échec thérapeutique en parallèle du génotypage de résistance ;
- tests de résistance : le génotypage de résistance sur sang total, plasma ou prélèvements locaux doit inclure la recherche de mutations des gènes *UL97* et *UL54*. Pour un conseil sur les nouvelles molécules s'adresser au Centre national de référence (CNR CMV).

Sites d'intérêt

Centre de référence : CHU de Limoges, Pr Alain Sophie.

Site : <http://www.cnr-cytomegalovirus.fr>.

Questions résiduelles à explorer

- La greffe haploidentique est-elle un facteur de risque ?
- Quelle est la valeur du lavage broncho-alvéolaire dans la suspicion de pneumopathie et type de technique envisagée pour confirmer l'atteinte (immunofluorescence, culture, PCR quantitative) ?
- Quel est le seuil de l'antigénémie et de la PCR quantitative justifiant un traitement ?
- Quelle est la place des associations ?
- Quelle est l'indication du traitement d'entretien dès le premier épisode de réactivation ?
- Quelle est la durée optimale du traitement curatif et du traitement d'entretien ?
- Quelle est la place des tests immunologiques dans l'évaluation des échecs thérapeutiques ?
- Quelle est la place de la vaccination anti-CMV ?

Herpèsvirus humain type 6 (HHV-6)

Épidémiologie et pathogénicité

La réactivation HHV-6 est de l'ordre de 40 à 60 % après allo-CSH. Il n'y a pas de prévalence saisonnière, pas de différence entre adultes et enfants [13-15]. Il se réactive fréquemment de façon concomitante avec le CMV [16,17]. Sa pathogénicité est démontrée dans le système nerveux central et la moelle osseuse, mais reste difficile à définir dans les autres sites [18,19]. Sa

réactivation est un facteur de risque de GVHa et de retard à la reconstitution hématologique.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque sont comme suit :

- greffe de sang placentaire ;
- conditionnement myéloablatif [13,20].

Techniques diagnostiques

Les techniques diagnostiques sont comme suit :

- PCR quantitative dans le sang (et/ou prélèvement tissulaire, LCR, LBA, liquide pleural) en cas de symptomatologie évocatrice exprimée en copies/mL ;
- nécessité d'un suivi clinique de l'atteinte organique et suivi de la PCR sanguine en cas de positivité [21].

Monitoring

Il n'y a pas de recommandation à faire un monitoring systématique.

Il faut évoquer une intégration chromosomique pour des charges virales sanguines ≥ 5 log copies/mL et stables sur plusieurs prélèvements (le virus peut être retrouvé dans ce cas dans d'autres prélèvements dont le liquide cébrospinal). La fréquence dans la population générale est de 1 % [22].

Traitements

Les traitements sont comme suit :

- pas de prophylaxie, ni de traitement pré-emptif ;
- curatif :
 - systématique en cas d'encéphalite, discuter pour les autres atteintes,
 - 1^{re} ligne : FCV ou GCV,
 - durée d'au moins deux semaines, selon le schéma du cytomegalovirus (absence d'étude) ;
 - deuxième ligne : cidofovir.

Questions résiduelles à explorer

- Quelle est la pathogénie de l'HHV-6 même dans les autres organes que le système nerveux central ?
- La greffe haplo-identique est-elle un facteur de risque ?

Déclaration de liens d'intérêts : I.Y.A. déclare être un expert auprès des sociétés, Astellas, Biotest et MSD.

La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt Pharmaceuticals, MSD, Mundipharma, Orpheli-Pharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos et Vifor pharma.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bull Cancer* 2016;103(115):S193-7.
- [2] Bay JO, Peffault de Latour R, Bruno B, Coiteux V, Guillaume T, Hicheri Y, et al. [Diagnosis and treatment of CMV and EBV reactivation as well as post-transplant lymphoproliferative disorders following allogeneic stem cell

- transplantation: an SFGM-TC report]. *Pathol Biol (Paris)* 2013;61(4):152-4.
- [3] Semenova T, Lupo J, Alain S, Perrin-Confort G, Grossi L, Dimier J, et al. Multicenter evaluation of whole-blood Epstein-Barr viral load standardization using the WHO international standard. *J Clin Microbiol* 2016;54(7):1746-50.
- [4] Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood* 2009;114(19):4002-8.
- [5] Styczynski J, Tridello G, Gil L, Ljungman P, Hoek J, Iacobelli S, et al. Impact of donor Epstein-Barr virus serostatus on the incidence of graft-versus-host disease in patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation: a study from the acute leukemia and infectious diseases working parties of the European society for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2016;34(19):2212-20.
- [6] Dominiotto A, Tedone E, Soracco M, Bruno B, Raiola AM, Van Lint MT, et al. In vivo B-cell depletion with rituximab for alternative donor hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(1):101-6.
- [7] Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. *Clin Infect Dis* 2017;64(1):87-91.
- [8] Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;96(4):333-60.
- [9] Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013;162(1):25-39.
- [10] Pietersma FL, van Dorp S, Minnema MC, Kuball J, Meijer E, Schuurman R, et al. Influence of donor cytomegalovirus (CMV) status on severity of viral reactivation after allogeneic stem cell transplantation in CMV-seropositive recipients. *Clin Infect Dis* 2011;52(7):e144-8.
- [11] Thiele T, Kruger W, Zimmermann K, Ittermann T, Wessel A, Steinmetz I, et al. Transmission of cytomegalovirus (CMV) infection by leukoreduced blood products not tested for CMV antibodies: a single-center prospective study in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (CME). *Transfusion* 2011;51(12):2620-6.
- [12] Anduze-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J, Lancar R, Boukli N, Gasnault J, et al. Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. *AIDS* 2000;14(5):517-24.
- [13] Dulery R, Salleron J, Dewilde A, Rossignol J, Boyle EM, Gay J, et al. Early human herpesvirus type 6 reactivation after allogeneic stem cell transplantation: a large-scale clinical study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(7):1080-9.
- [14] De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(1):217-45.
- [15] de Pagter PJ, Schuurman R, Meijer E, van Baarle D, Sanders EA, Boelens JJ. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2008;43(4):361-6.
- [16] Yamane A, Mori T, Suzuki S, Mihara A, Yamazaki R, Aisa Y, et al. Risk factors for developing human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its association with central nervous system disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(1):100-6.
- [17] Zerr DM. Human herpesvirus 6 (HHV-6) disease in the setting of transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25(4):438-44.
- [18] Agut H. Deciphering the clinical impact of acute human herpesvirus 6 (HHV-6) infections. *J Clin Virol* 2011;52(3):164-71.
- [19] Mori Y, Miyamoto T, Nagafuji K, Kamezaki K, Yamamoto A, Saito N, et al. High incidence of human herpes virus 6-associated encephalitis/myelitis following a second unrelated cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(11):1596-602.
- [20] Ogata M, Satou T, Kadota J, Saito N, Yoshida T, Okumura H, et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis* 2013;57(5):671-81.
- [21] Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(4):227-40.
- [22] Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, Agut H, Caserta MT, Descamps V, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol* 2012;22(3):144-55.