

Infections virales pneumotropes chez le patient immunodéprimé (hors SARS-CoV-2)

Sophie LANDRE & Gabriel SARCIRON

Internes DES Maladies Infectieuses et Tropicales

Hospices Civils de Lyon



Modératrice

Pr Florence ADER

Journée DES / G2I

31 mars 2021

Cas clinique



Mme A, 31 ans, est hospitalisée en secteur stérile pour réalisation d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour une aplasie médullaire idiopathique. Elle a bénéficié d'un conditionnement par sérum anti-lymphocytaire et CYCLOPHOSPHAMIDE et d'une prophylaxie anti GVH par METHOTREXATE

Le conditionnement a été marqué par une colite non documentée en aplasie, pour laquelle la patiente est sous PIPERACILLINE TAZOBACTAM

L'allogreffe s'est déroulée le 07/02, sans complication.

A J1, la patiente présente une toux sèche et une rhinorrhée claire, sans dyspnée ni fièvre. L'auscultation cardiopulmonaire est sans particularité

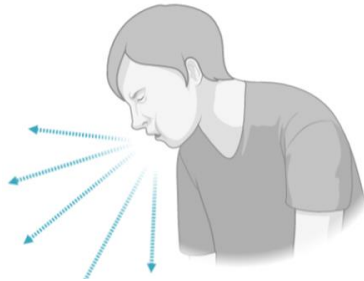
En reprenant l'interrogatoire, vous apprenez que son nourrisson de 8 mois qu'elle a vu il y a 3 jours est actuellement gardé par le père en raison d'une rhinopharyngite avec toux et respiration sifflante, sans fièvre

Cas clinique



Quelle est votre principale hypothèse diagnostique?

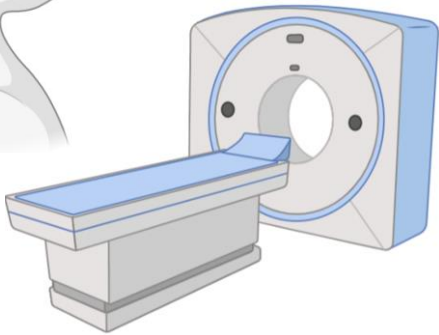
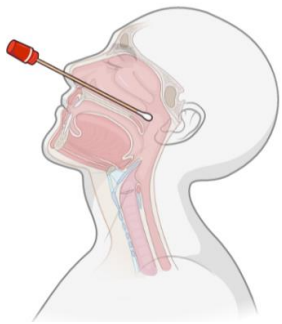
Quel(s) pathogène(s) soupçonnez-vous?



- Tableau de rhinopharyngite

Etiologie virale probable : contexte épidémiologique et contagion infectieuse

Comment précisez-vous votre suspicion diagnostique?



- PCR Multiplex kit virus pneumotrope sur écouvillon bilatéral nasopharyngée poolé avec écouvillon oropharyngé
- TDM thoracique sans injection de produit de contraste

Virus pneumotropes communautaires

Virus à ADN

Adenoviridae
Adénovirus

Parvoviridae
Bocavirus

Polyomaviridae

Virus à ARN

Orthomyxoviridae
Virus Influenza A, B et C

Paramyxoviridae
Virus Parainfluenza
Virus Respiratoire Syncytial
Métapneumovirus

Coronaviridae
Coronavirus humain

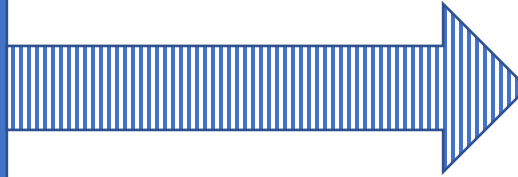
Picornaviridae
Rhinovirus

Présentation clinique

Non spécifique d'une étiologie virale

Infection des voies respiratoires supérieures

- Toux
- Coryza
- Maux de gorge
- Dyspnée



Infection des voies respiratoires inférieures

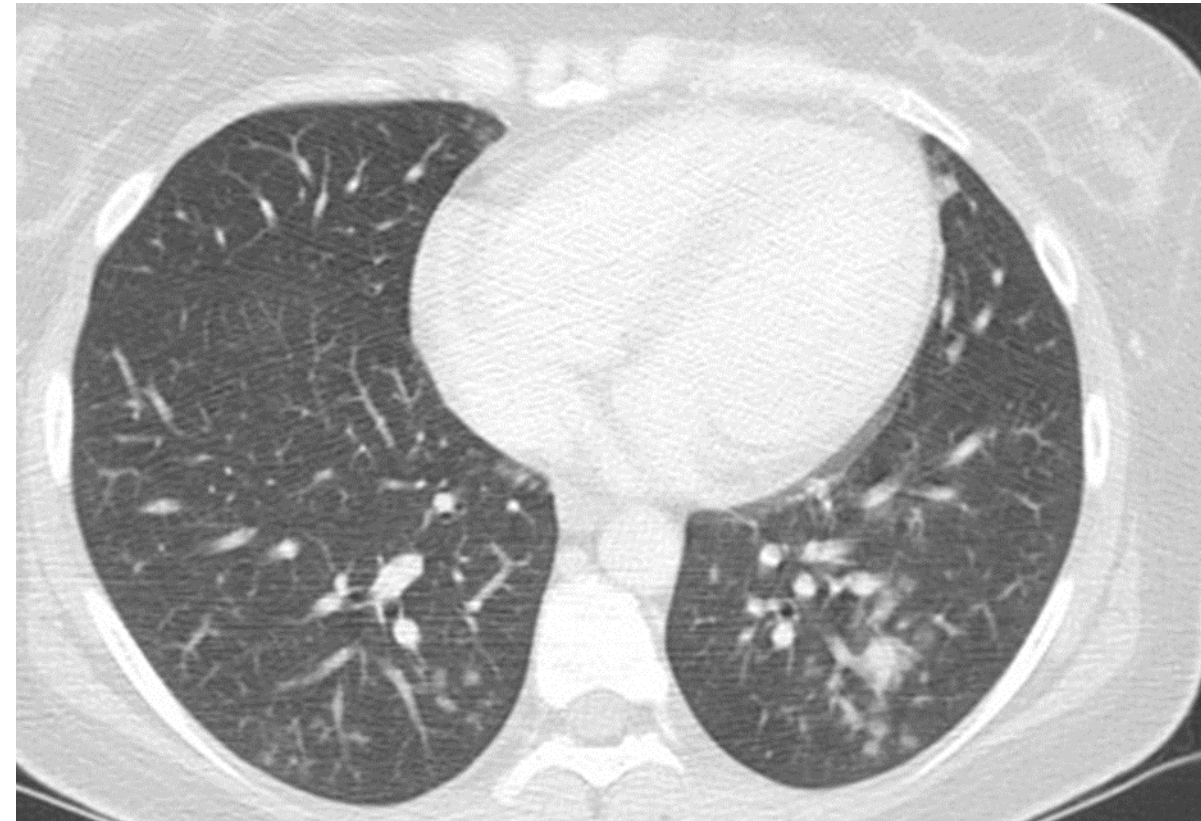
- Expectorations
pathologiques
- Hypoxie
- Infiltrats
radiologiques

+/-

syndrome pseudogrippal avec
fièvre, myalgies, céphalées

Imagerie thoracique

- Lésions non spécifique à une étiologie virale



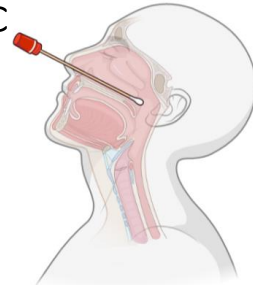
HJ Koo et al, Radiographics, 2018
W Miller et al, AJR Am Roentgenol, 2011

Voies respiratoires supérieures

Ecouvillon bilatéral nasopharyngé poolé avec écouvillon oropharyngé

>

Aspiration et lavage nasopharyngé



Voies respiratoires inférieures

Lavage bronchoalvéolaire

>

Aspiration trachéale



Identification du virus par :

- 1) Amplification des acides nucléiques par PCR Multiplex virus pneumotrope +++
- 2) Détection d'antigène viraux
- 3) (Isolement viral par culture cellulaire)



Bilan microbiologique large en raison de co infections fréquentes

Estimées jusqu'à 47% de co infections chez l'allogreffé présentant une infections des voies respiratoires inférieures documentée par LBA



15% de co infection virale



20% de co infection bactérienne (*P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*)



11% de co infection fongique



Augmentation de la mortalité à J60 en cas de co infection bactériennes (HR 2,65

IC95 [1,2 – 6,9])

Cas clinique



Vous réalisez une PCR multiplex sur écouvillon nasopharyngé. Celle-ci revient positive à VRS A

Le TDM thoracique ne montre pas d'atteinte parenchymateuse.

Quelle est votre conduite à tenir ?

Surveillance rapprochée? Traitement antiviral?

Comment la traitez-vous?

Cas clinique



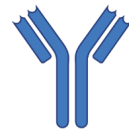
Vous réalisez une PCR multiplex sur écouvillon nasopharyngé. Celle-ci revient positive à VRS A

Le TDM thoracique ne montre pas d'atteinte parenchymateuse.

Quelle est votre conduite à tenir ?

Infection des voies respiratoires supérieures à VRS. Indication d'un traitement antivirale du fait du risque de progression

Comment la traitez-vous?

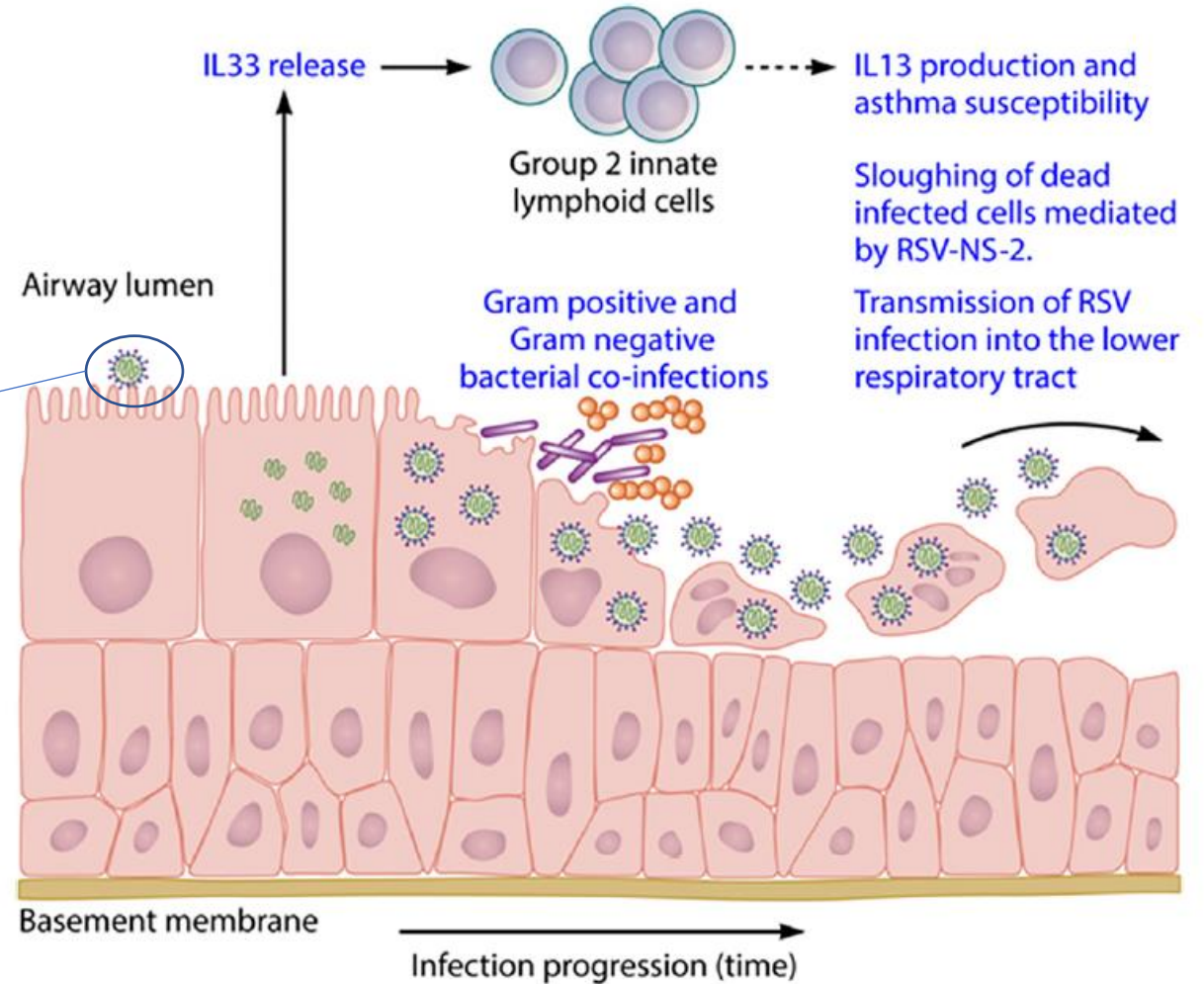
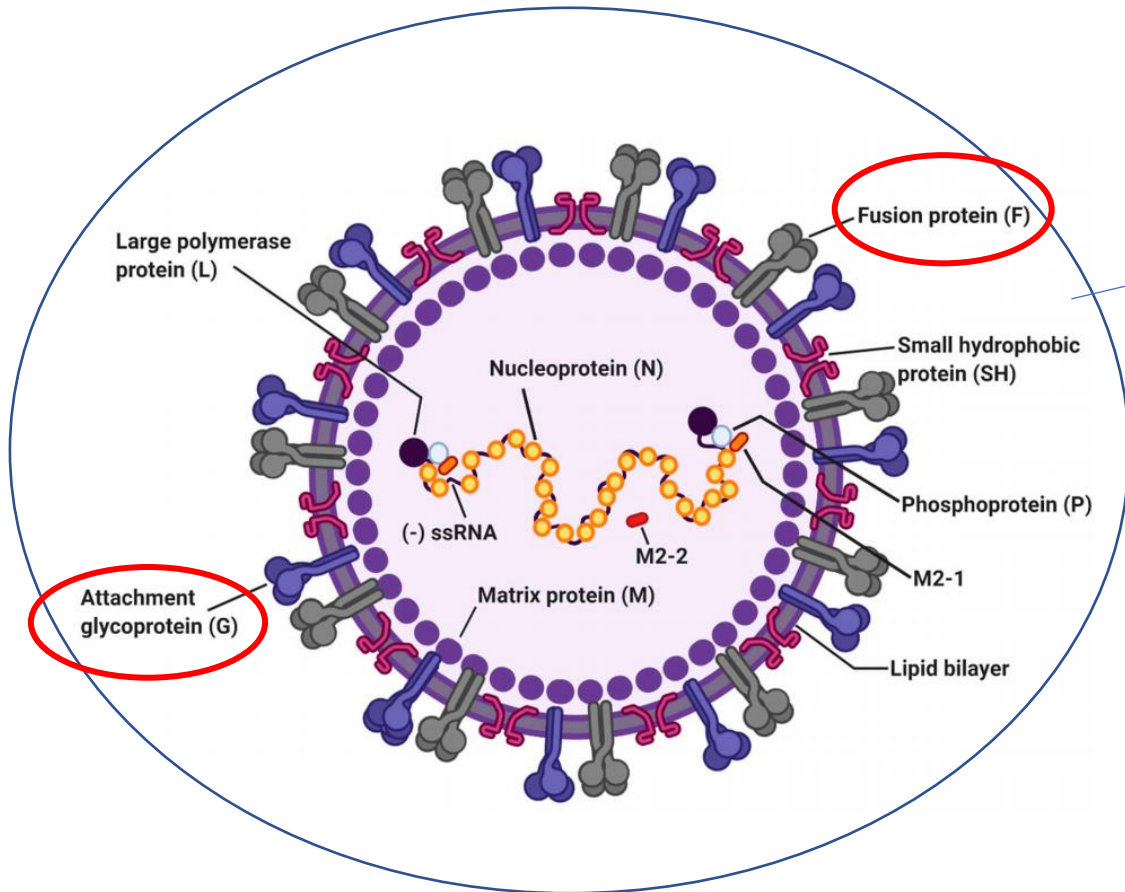


Immunoglobulines polyvalentes



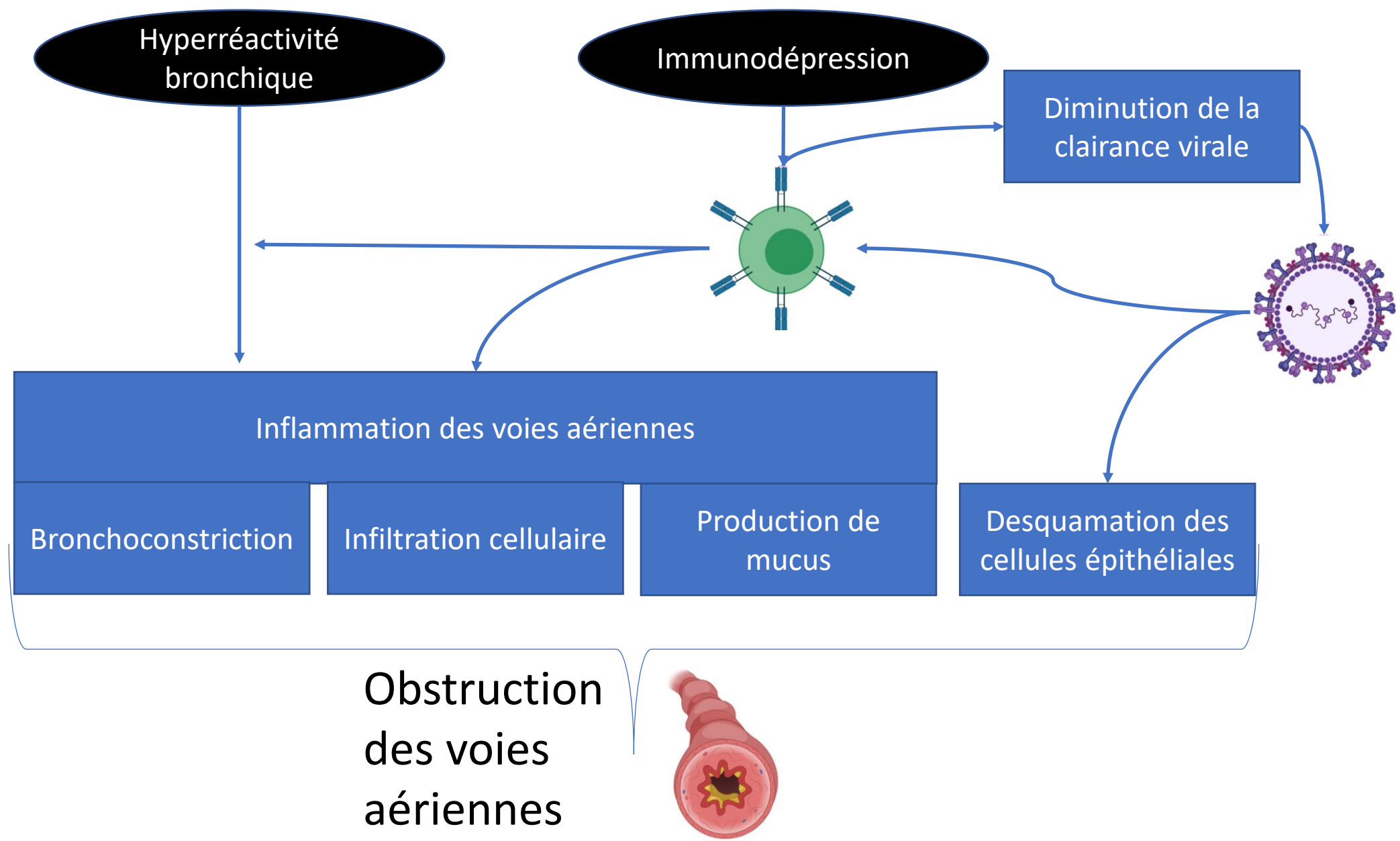
Ribavirine

Physiopathologie de l'infection à VRS



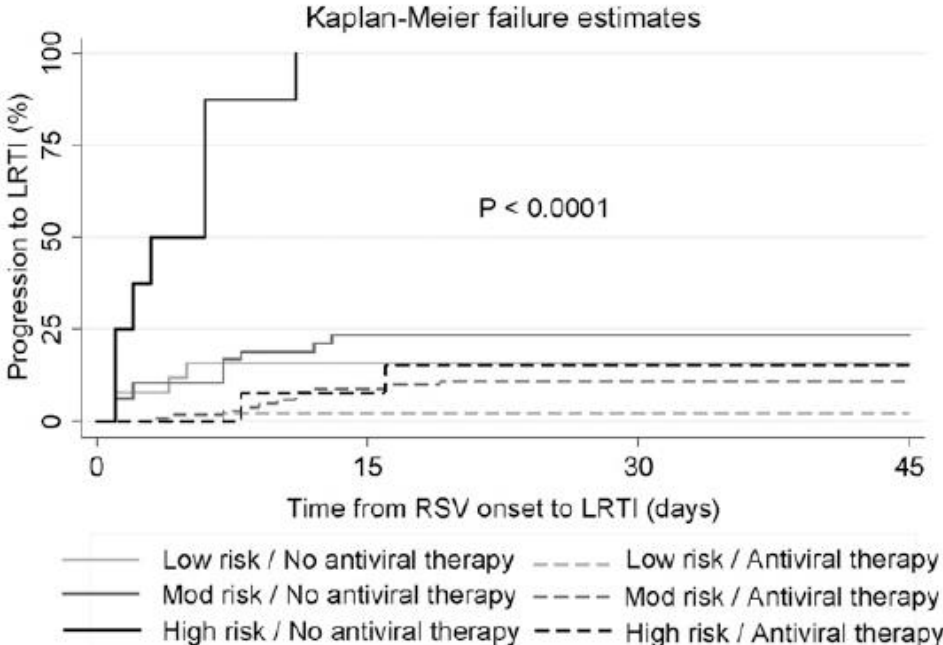
Griffith et al, Clin Microbiol Rev, 2017
 Adapté de Jung et al, Viruses 2020

Physiopathologie de l'infection à VRS

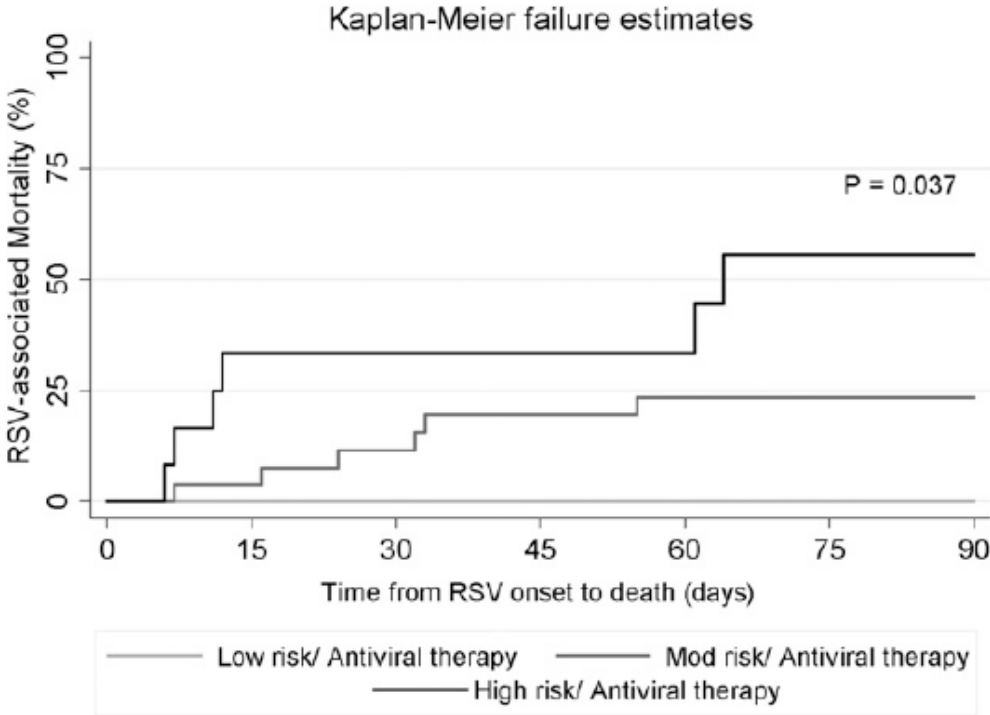


Pronostic des infections à VRS chez l'allogreffé de Cellules Souches Hématopoïétiques

Risque de progression d'une infection des voies respiratoires supérieures vers une infection des voies respiratoires inférieures stratifié selon le score ISI RSV



Mortalité stratifiée selon le score ISI



Traitement d'une infection à VRS chez l'allogreffé de cellules souches hématopoïétiques

- Pour tous :

→ Supplémentation en **Immunoglobulines G polyvalentes IV** si hypogammaglobulinémie < 4g/l



→ Reporter la chimiothérapie ou le conditionnement si possible

- Si infection des voies respiratoires inférieures :

- Si Infection des voies respiratoires supérieures à haut risque de progression :

→ **RIBAVIRINE** (~~aérosol~~, PO ou IV)

→ **PALIVIZUMAB** IV (si enfant < 2 ans) → rescue therapy

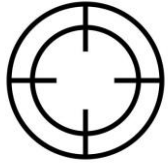


Ribavirine



Mécanisme d'action

Analogue nucléosidique de la guanosine



Spectre

VRS (+ activité sur autres virus pneumotropes Parainfluenzae, Metapneumovirus)

VHC

VHE

Virus des fièvres hémorragique



Pharmacocinétique

Biodisponibilité 70%

Bonne diffusion tissulaire

Élimination rénale.

Pas de métabolisation, ni d'élimination hépatique



Effets indésirables

Anémie hémolytique dose dépendante et réversible

Toxicité cutanée : xérose cutanée, prurit, rash

Tératogénicité

Nausée



Bon à savoir

Meilleure absorption si pris au cours d'un repas gras

Adaptation de la posologie au poids et à la fonction rénale

Traitement d'une infection à VRS chez l'allogreffé de cellules souches hématopoïétique : Ribavirine

Oral or intravenous ribavirin maximal dosing 10 mg/kg body weight every 8 h for adults

Day 1: Start with 600 mg loading dose, then 200 mg every 8 h

Day 2: 400 mg every 8 h

Day 3: Increase the dose to a maximum of 10 mg/kg body weight every 8 h

In case of adverse events:	Decrease dose or discontinue ribavirin
----------------------------	--

Creatinine clearance:	Oral or intravenous administration
-----------------------	------------------------------------

30–50 mL/min	Maximal 200 mg every 8 h
--------------	--------------------------

10–30 mL/min	No recommendation can be given ^b
--------------	---

Traitement à poursuivre pour 7 à 10 jours

Sous traitement, monitoring :

- NFS
- Bilan hépatique
- Créatinine

Traitement d'une infection à VRS hors allogreffe de CSH

- **Cancers hors hémopathie**

→ Traitement par RIBAVIRINE recommandé pour infections des voies respiratoires inférieures et pour infections des voies respiratoires supérieures à haut risque

- **Transplantations d'organe solide**

Transplantation pulmonaire :

→ Traitement par RIBAVIRINE recommandé pour infections des voies respiratoires supérieures et inférieures

→ Traitement adjuvant par IgG IV et par corticoïdes

Autres transplantations :

→ Traitement par RIBAVIRINE recommandé pour infections des voies respiratoires inférieures

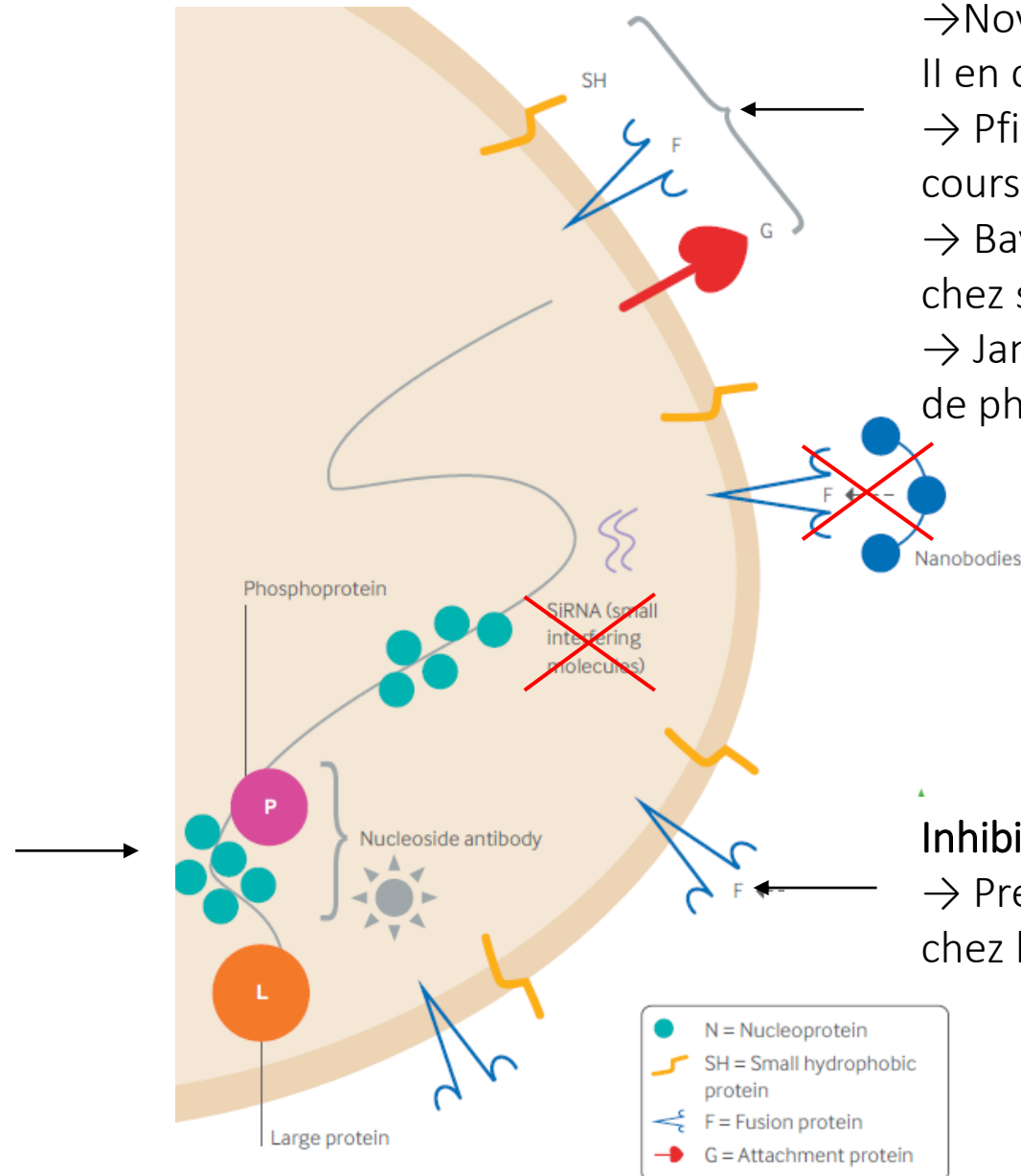
Nouveaux traitements anti VRS

Vaccination et Anticorps monoclonaux

- Novavax RSV F nanoprotéine : étude de phase II en cours chez sujet âgé
- Pfizer RSV F protein : étude de phase II en cours chez sujet âgé et la femme enceinte
- Bavarian Nordic : étude de phase II en cours chez sujet âgé
- Janssen Pharmaceutical - Adenovirus : étude de phase II en cours chez sujet âgé l'enfant

Inhibiteur de fusion :

- Présatovir : étude de phase IIb en cours chez l'allogreffé de CSH



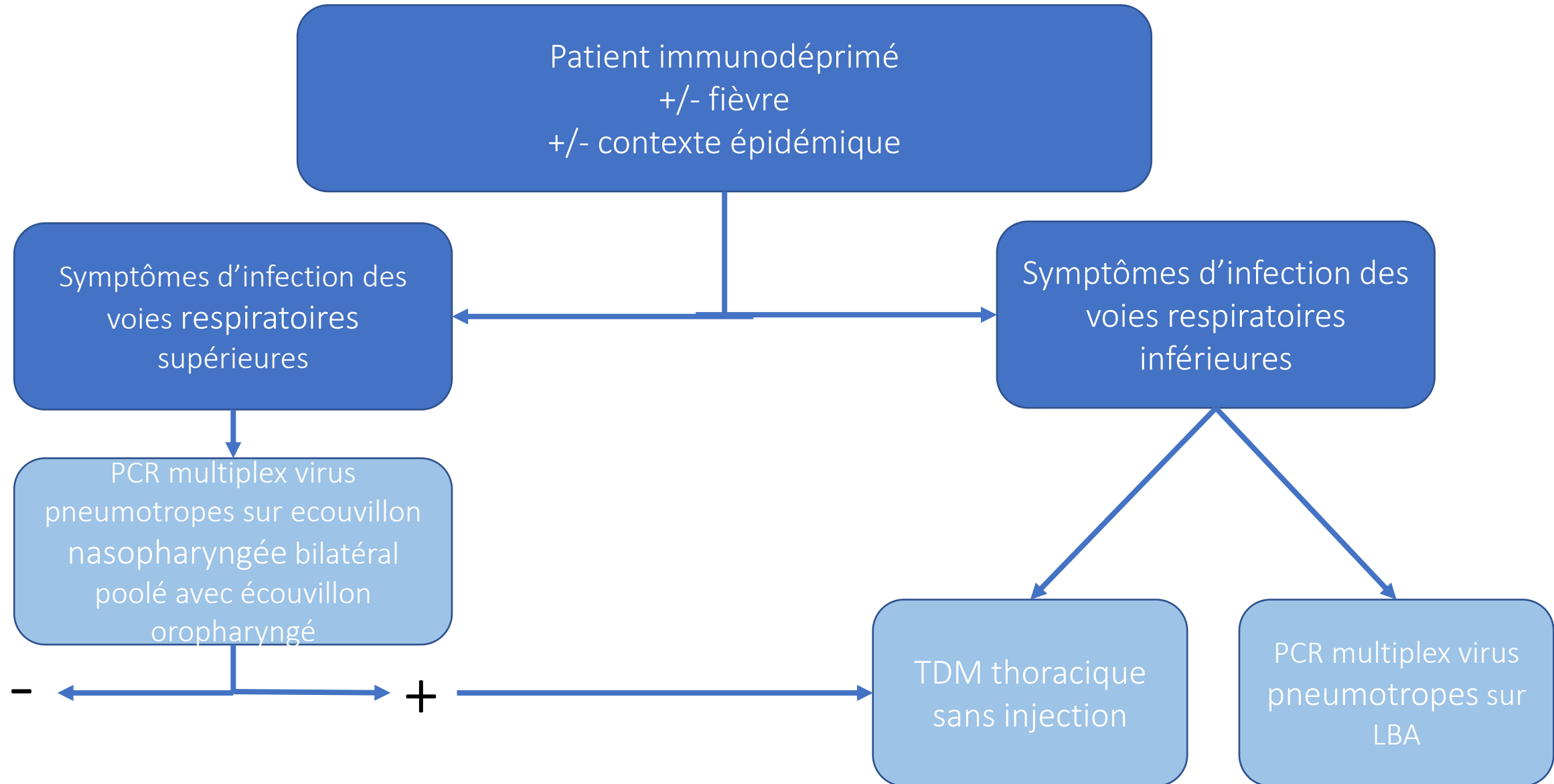
Analogue nucléosidique :

- Lumicitabine : étude de phase IIb en cours chez l'allogreffé de CSH

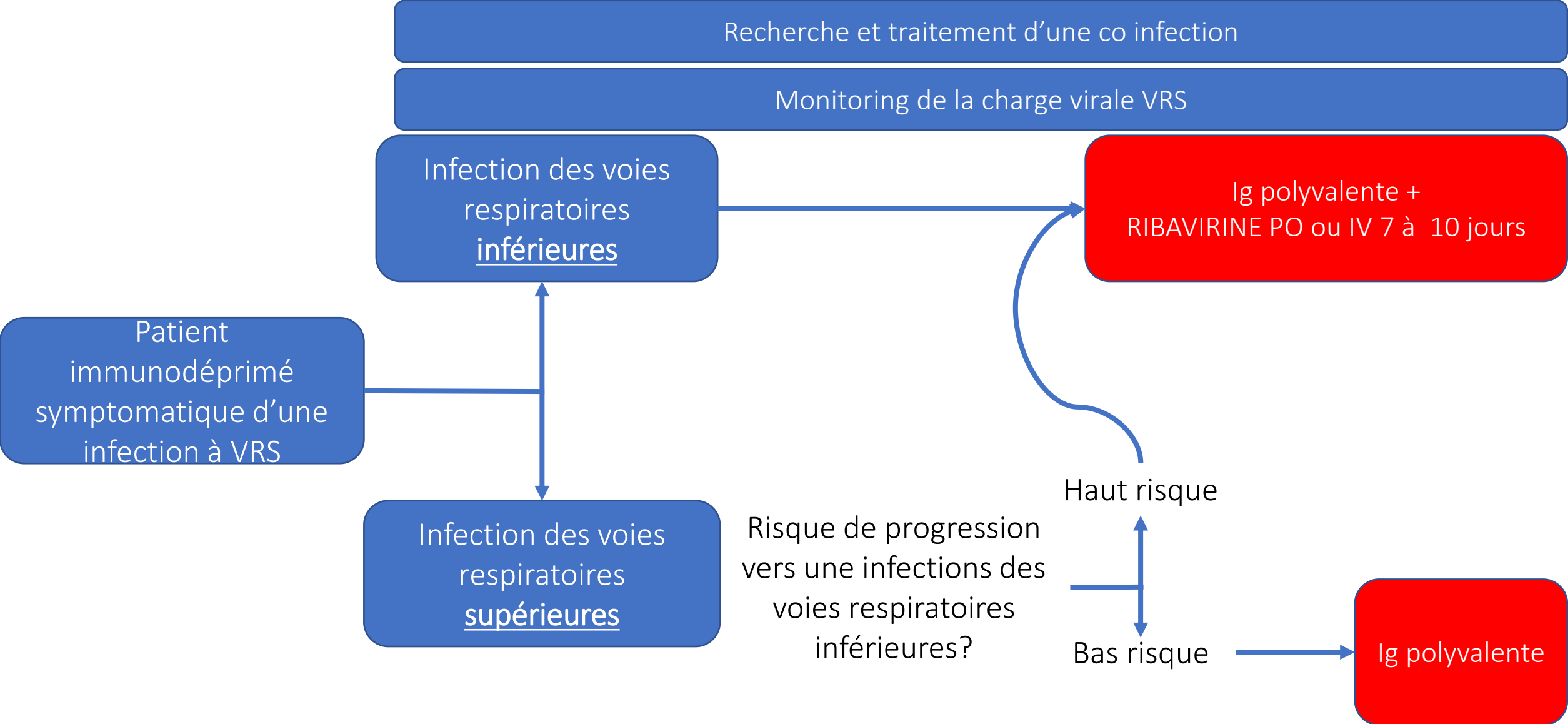
Traitements des autres infections virales pneumotropes chez le patient immunodéprimé

- Correction d'une hypogammaglobulinémie si Ig < 4g/l
- Recommandation d'un traitement par RIBAVIRINE pour les infections des voies respiratoires inférieures chez l'allogreffé de cellules souches hématopoïétiques à virus **Parainfluenza** et à **Métapneumovirus** avec un faible niveau de preuve

Take home message : CAT diagnostique



Take home message : traitement d'une infection à VRS chez le patient immunodéprimé



Focus TOS : un cas clinique

Jean Michel 65 ans, transplanté bi pulmonaire depuis 6 mois sans complication majeure en post greffe, sous MMF, ciclosporine et prednisone, vous consulte en octobre 2018 pour un syndrome pseudo-grippal. Il n'a pas de fièvre, mais présente des myalgies, une rhinorrhée et une toux sèche.

Q1. Quel(s) est/sont les virus respiratoire(s) les plus probables ?

- A. Influenzae
- B. VRS
- C. Rhinovirus
- D. Para-influenzae
- E. Metapneumovirus

Saisonnalité des virus pneumotropes

Month	June	July	Aug.	Sep.	Oct.	Nov.	Dec.	Jan.	Feb.	Mar.	Apr.	May
Winter virus						Influenza virus						
						HCoV						
						RSV						
All-year virus	Adenovirus/HBoV											
Type-specific	PIV3		PIV1									
Spring	hMPV											
Spring/Fall	Rhinovirus											
Summer virus	Non-rhinovirus enteroviruses											

Focus TOS : un cas clinique

Jean Michel 65 ans, transplanté bi pulmonaire depuis 6 mois sans complication majeure en post greffe, sous MMF, ciclosporine et prednisone, vous consulte en octobre 2018 pour un syndrome pseudo-grippal. Il n'a pas de fièvre, des myalgies, une rhinorrhée et une toux sèche.

Q1. Quel(s) est/sont les virus respiratoire(s) les plus probables ?

A. Influenzae

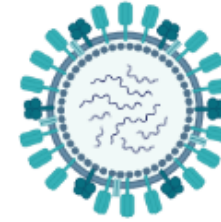
B. VRS

C. Rhinovirus

D. Para-influenzae

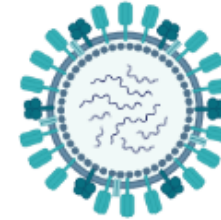
E. Metapneumovirus

Vous aviez perdu la tête, nous sommes en décembre 2018, et vous diagnostiquez une grippe à votre patient.



- Q2. À propos de la grippe chez le patient transplanté d'organe solide :
- A. La mortalité dépasse souvent 5% dans les études
 - B. Le risque d'évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë est évalué à 5%
 - C. Le sur risque de surinfection bactérienne est équivalent parmi tous les transplantés d'organes solides
 - D. La virémie CMV concomitante concerne 3% des patients
 - E. L'évolution vers une infection fongique invasive est une complication non rare et très sévère chez les transplantés pulmonaires

Vous aviez perdu la tête, nous sommes en décembre 2018, et vous diagnostiquez une grippe à votre patient.



Q2. À propos de la grippe chez le patient transplanté d'organe solide :

A. La mortalité dépasse souvent 5% dans les études

B. Le risque d'évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë est évalué à 5%

C. Le sur risque de surinfection bactérienne est équivalent parmi tous les transplantés d'organes solides

D. La virémie CMV concomitante concerne 3% des patients

E. L'évolution vers une infection fongique invasive est une complication non rare et très sévère chez les transplantés pulmonaires

Focus TOS et CARV : complications aiguës

✓ Morbi-mortalité de la grippe ⁽¹⁾



décès : 3-30% des cas



SDRA : 5% des cas

✓ Surinfection des pneumopathies CARV



Bactérien : 15% pour tous les TOS, 40% pour les transplantés pulmonaires ⁽¹⁾



IFI : 15% chez les transplantés pulmonaires ( **20%**) ⁽²⁾



Réactivation CMV : incidence de 3% ⁽³⁾

1 Influenza virus and transplantation, Kumar, Transplantation 2020

2 Phoompoung AJT 2020

3 Kumar LID 2010

Q3. À propos des complications tardives des infections respiratoires virales des transplantés d'organe solide

- A. Le risque de rejet aiguë à M3 de l'infection est 3x plus important chez les transplantés pulmonaires
- B. Le risque principal chez les greffés pulmonaires est la bronchiolite oblitérante
- C. Le VRS est le virus respiratoire qui engendre le plus de rejet
- D. L'exposition d'antigène tissulaire du transplant est la principale hypothèse physiopathologique expliquant le rejet aiguë

Q3. À propos des complications tardives des infections respiratoires virales des transplantés d'organe solide

- A. Le risque de rejet aiguë à M3 de l'infection est 3x plus important chez les transplantés pulmonaires**
- B. Le risque principal chez les greffés pulmonaires est la bronchiolite oblitérante**
- C. Le VRS est le virus respiratoire qui engendre le plus de rejet**
- D. L'exposition d'antigène tissulaire du transplant est la principale hypothèse physiopathologique expliquant le rejet aiguë**

Focus TOS : complications à distance chez Tx pulmonaire

✓ CLAD : chronic lung allograft dysfunction, 2 types ⁽¹⁾ ⁽²⁾

→ BOS : syndrome de bronchiolite oblitérante = obstruction des petites bronches irréversibles et chroniques à l'EFR



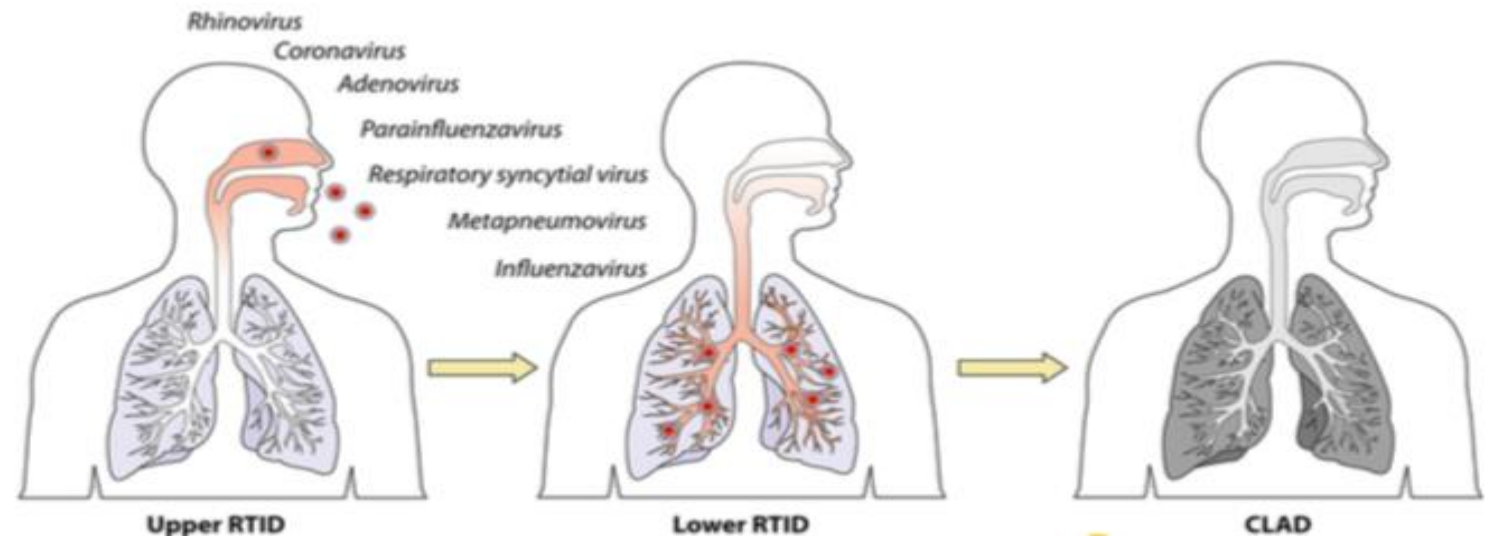
→ Syndrome restrictif, versant fibrosant



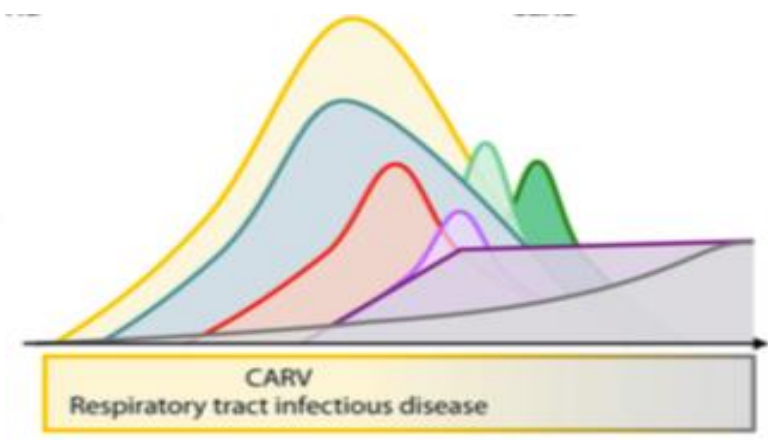
1 Bailey Front. Immunol. 2019

2 Kumar AJT 2005

Focus TOS : schéma récapitulatif



- CARV (respiratory tract infectious disease)
- Cytopathology/Direct virus damage
- Inflammation/"innate immunity"/Alarm and initial containment
- Inflammation/"adaptive immunity"/Antigen clearance
- Bacterial superinfection
- Fungal superinfection
- Rejection: Acute–Chronic (BOS/CLAD)
- Fibrosis



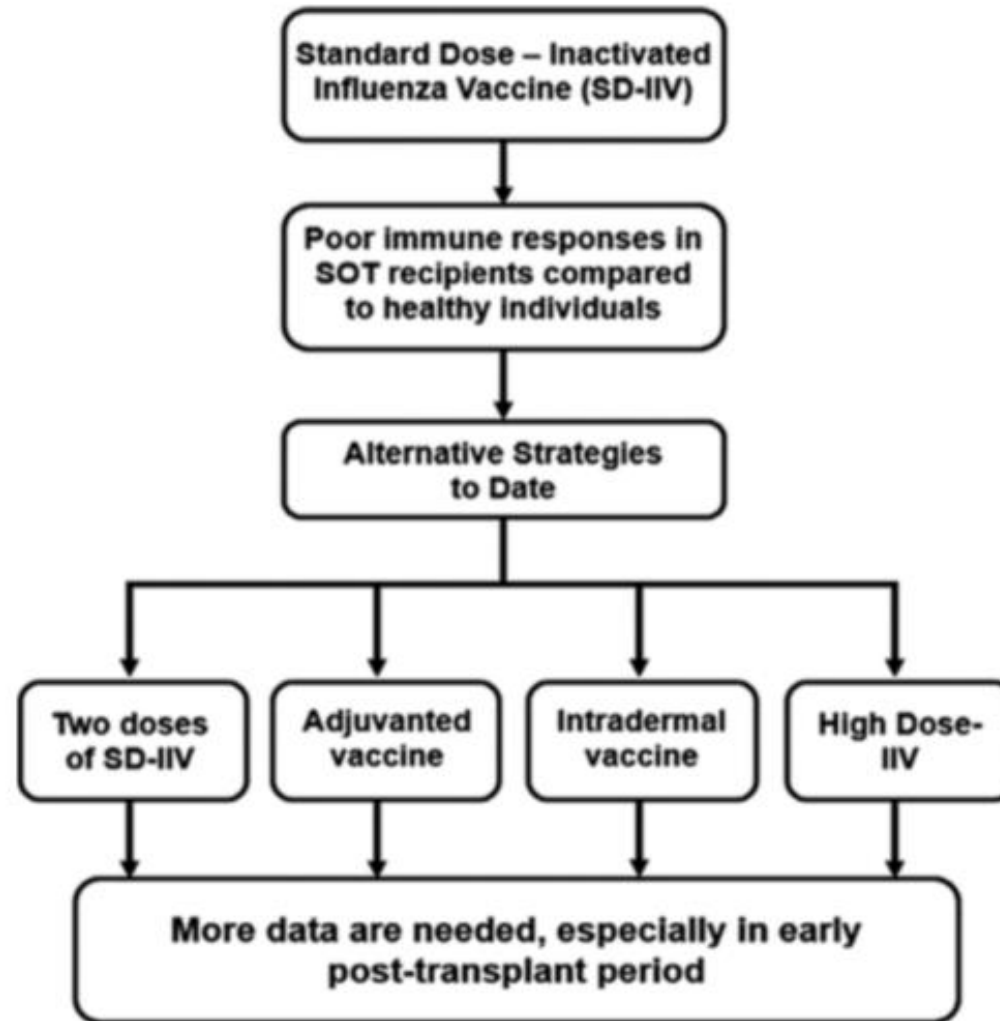
Q5. Jean Michel s'en tire avec des inhibiteurs de neuraminidases, il n'aura pas besoin d'être hospitalisé. Il vous demande comment pourrait-il à l'avenir s'en protéger ?

- A. Vous l'aviez bien sûr vacciné avec une dose de vaccin avant la saison grippale
- B. L'immunogénicité du vaccin anti grippal est inférieure chez les transplantés d'organe solide
- C. Un schéma à double dose améliore l'immunogénicité du vaccin anti grippal
- D. Une vaccination transdermique améliore l'immunogénicité du vaccin anti grippal
- E. Un vaccin hautement dosé améliore l'immunogénicité du vaccin anti grippal

Q5. Jean Michel s'en tire avec des inhibiteurs de neuraminidases, il n'aura pas besoin d'être hospitalisé. Il vous demande comment pourrait-il à l'avenir s'en protéger ?

- A. Vous l'aviez bien sûr vacciné avec une dose de vaccin avant la saison grippale**
- B. L'immunogénicité du vaccin anti grippal est inférieur chez les transplantés d'organe solide**
- C. Un schéma à double dose améliore l'immunogénicité du vaccin anti grippal**
- D. Une vaccination transdermique améliore l'immunogénicité du vaccin anti grippal**
- E. Un vaccin hautement dosé améliore l'immunogénicité du vaccin anti grippal**

Vaccination anti grippale



Haddadin AJT 2021

Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus

Hans H. Hirsch,^{1,2} Rodrigo Martino,³ Katherine N. Ward,⁴ Michael Boeckh,⁵ Hermann Einsele,⁶ and Per Ljungman^{7,8}

¹Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital Basel, ²Transplantation and Clinical Virology, Department of Biomedicine, University of Basel, Switzerland; ³Department of Hematology, Autonomous University of Barcelona, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ⁴Division of Infection and Immunity, University College London, United Kingdom; ⁵Vaccine and Infectious Disease Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington; ⁶Department of Internal Medicine II, Julius-Maximilians-University Würzburg, Germany; ⁷Department of Hematology; Karolinska University Hospital, and ⁸Division of Hematology, Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

BCSH/BSBMT/UK clinical virology network guideline: diagnosis and management of common respiratory viral infections in patients undergoing treatment for haematological malignancies or stem cell transplantation

Fiona L. Dignan,¹ Andrew Clark,² Celia Aitken,³ Maria Gilleece,⁴ Vishal Jayakar,⁵ Pramila Krishnamurthy,⁶ Antonio Pagliuca,⁷ Michael N. Potter,⁸ Bronwen Shaw,⁸ Roderick Skinner,⁹ Andrew Turner,¹⁰ Robert F. Wynn,¹¹ Peter Coyle,¹² on behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and the British Society for Blood and Marrow Transplantation and the UK Clinical Virology Network

Community acquired respiratory virus infections in cancer patients—Guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for haematology and Medical Oncology



Marie von Lilienfeld-Toal^{a,b,c,*}, Annemarie Berger^d, Maximilian Christopeit^e, Marcus Hentrich^f, Claus Peter Heussel^{g,h,i}, Jana Kalkreuth^a, Michael Klein^j, Matthias Kochanek^k, Olaf Penack^l, Elke Hauf^m, Christina Riegerⁿ, Gerda Silling^o, Maria Vehreschild^{k,p}, Thomas Weber^q, Hans-Heinrich Wolf^q, Nicola Lehnert^{r,†}, Enrico Schalk^{s,†}, Karin Mayer^{t,†}

Patient d'onco hématologie
Patient Transplanté d'organe solide

SPECIAL ISSUE-TRANSPLANT INFECTIOUS DISEASES

WILEY **Clinical TRANSPLANTATION**
The Journal of Clinical and Translational Research

RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice

Oriol Manuel¹ | Michele Estabrook² | on behalf of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice