



Prophylaxie antivirale pour le CMV, l'HSV/VZV et le VHB après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Eolia Brissot, Tamim Alsuliman, David Beauvais, Agnès Bonnin, Jean-Baptiste Mear, Laetitia Souchet, Alban Villate, Ibrahim Yakoub-Agha, Ali Bazarbachi

► To cite this version:

Eolia Brissot, Tamim Alsuliman, David Beauvais, Agnès Bonnin, Jean-Baptiste Mear, et al.. Prophylaxie antivirale pour le CMV, l'HSV/VZV et le VHB après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bulletin du Cancer, 2020, 107, pp.S1 - S6. <10.1016/j.bulcan.2019.09.002>. <hal-03489354>

HAL Id: hal-03489354

<https://hal.science/hal-03489354v1>

Submitted on 7 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Prophylaxie antivirale pour le CMV, l'HSV/VZV et le VHB après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Antiviral prophylaxis for CMV, HSV/VZV and HBV in allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult patients: guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

Eolia Brissot^{1*}, Tamim Alsuliman¹, David Beauvais², Agnès Bonnin¹, Jean-Baptiste Mear³, Laetitia Souchet⁴, Alban Villate⁵, Ibrahim Yakoub-Agha², Ali Bazarbachi⁶

1. Sorbonne Université, service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, INSERM, UMRs 938, 75 012, Paris, France
2. CHU de Lille, LIRIC, INSERM U995, Université de Lille, 59000 Lille, France.
3. Service d'hématologie clinique, CHRU de Rennes, Rennes, France.
4. Sorbonne Université, service d'hématologie clinique, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, 75 013, Paris, France.
5. Service d'hématologie clinique, CHRU de Tours, Tours, France.
6. Department of internal medicine, American University of Beirut, Beyrouth, Liban.

* Auteur correspondant: Eolia Brissot

Sorbonne Université, Service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire, Hôpital Saint-Antoine, INSERM, UMRs 938, 75 012, Paris, France
e-mail : eolia.brissot@aphp.fr

Résumé

Les ateliers d'harmonisation de la société francophone 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 question de la prophylaxie antivirale pour le cytomégalo virus (CMV), le virus de l'*Herpes simplex* (HSV) et le virus de la varicelle et du zona (VZV) ainsi que le virus de l'hépatite B (VHB) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte.

Mots-clés : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; CMV ; HVS ; VZV ; VHB ; prophylaxie

Abstract

The Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) organizes annual workshops in the attempt to harmonize clinical practices among different francophone transplantation centers. Here we report our recommendations regarding the prophylaxis of cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), varicella zoster virus (VZV) and hepatitis B virus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult patients.

Keywords: Allogeneic stem cell transplantation; CMV; HSV; VZV; HBV; prophylaxis,

État actuel de la question :

- Quelles sont les prophylaxies possibles anti-cytomégalo virus (CMV) ? À quel patient proposer une prophylaxie anti-CMV ?
- Quelles sont les prophylaxies contre les virus de l'herpès et varicelle-zona ? Pour quels patients et combien de temps ? Quelle est la prise en charge d'un patient allogreffé en cas de contagion avec le VZV ?
- Quelles sont les modalités de prophylaxie pour éviter une réactivation du virus de l'hépatite B selon le type d'immunosuppression ?

Méthode suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC (1)

Le cytomégalovirus (CMV)

État actuel de la question :

Le cytomégalovirus (CMV) est un herpès virus ubiquitaire endémique. La prévalence de l'immunité à CMV est très variable en fonction des régions géographiques, statuts socioéconomiques et ethnies. La séroprévalence chez les adultes dans les pays industrialisés est d'environ 50 % mais dans les pays en voie de développement, elle peut atteindre 90-100 %(2). Sa réactivation après allogreffe peut aboutir à une infection à CMV(3) ou à une maladie à CMV(4-6) responsables d'une morbi-mortalité importante. Plusieurs facteurs de risque d'infection à CMV ont été définis : i) pour les infections précoces : un receveur séropositif, une greffe myéloablatrice T déplétée *in vivo* (*alemtuzumab*, *sérum antilymphocytaire*) ou *ex vivo*, les greffes d'unité de sang placentaire et la présence d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) ; ii) pour les infections tardives, s'ajoute aux facteurs de risque précédent le fait d'avoir un antécédent d'infection à CMV (6-8). De plus, la prise en charge d'un patient allogreffé avec une réactivation ou infection à CMV induit un coût important (9). La persistance voire l'augmentation des réactivations à CMV n'est pas clairement exposée. Une des principales hypothèses est l'augmentation de l'âge du receveur, donc une séroprévalence plus élevée qu'auparavant et l'utilisation croissante de greffes de donneurs non familiaux avec de jeunes donneurs donc avec faible séroprévalence, et de ce fait une augmentation de la proportion des couples D-/R+. Jusqu'à récemment, l'approche était dans la grande majorité des centres uniquement préemptive. Depuis, suite à l'étude de Marty et al (10), le letermovir en prophylaxie a obtenu son autorisation de mise sur le marché par l'agence européenne du médicament (EMA). De plus, Per Ljungman et al ont récemment publié les recommandations des infections à CMV après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) de l'ECIL 2017(11).

Le letermovir est un agent antiviral avec un nouveau mécanisme d'action inhibant le complexe terminase du CMV (12, 13). Cette molécule a été étudiée en prophylaxie du CMV dans 2 études randomisées avec un bras placebo chez au total 686 patients ayant reçu une allogreffe de CSH entre 2010 et 2016 (10, 14). L'étude de Marty et al. était une étude de supériorité du letermovir

versus placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle chez les patients ≥ 18 ans ayant reçu une allogreffe de CSH dans les 28 jours précédents, séropositifs pour le CMV (IgG positives dans l'année précédente) et en l'absence de virémie CMV détectable dans les 5 jours précédents l'initiation du traitement (10). C'est une étude de phase 3.

Les principaux critères d'exclusion étaient : un antécédent de maladie à CMV dans les 6 mois précédents la greffe, un traitement anti-CMV en cours, une insuffisance hépatique sévère ou insuffisance hépatique modérée associée à une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 50 mL/min) ou une sérologie positive au VIH, au VHC ou au VHB.

La randomisation était stratifiée selon le centre et le niveau de risque d'infection à CMV (élevé versus faible).

- Un risque élevé était défini par :
 - donneur HLA-apparenté (enfants de mêmes parents) avec au moins un mismatch sur l'un des trois loci HLA parmi HLA-A, HLA-B ou HLA-DR,
 - donneur haplo-identique,
 - donneur non apparenté avec au moins un mismatch sur l'un des loci parmi HLA-A, -B, -C, -DRB1,
 - greffon issu de sang de cordon,
 - greffon T-déplété *ex vivo* (y compris par alemtuzumab *ex vivo*),
 - GVHD de grade 2 ou plus requérant des corticostéroïdes par voie systémique (doses ≥ 1 mg/kg/j de prednisone ou dose équivalente).

Le traitement était donné par voie intraveineuse ou par voie orale à la dose de 480mg/jour ou 240mg/jour si le patient recevait aussi de la ciclosporine. Le letermovir (ou placebo) était donné jusqu'à J100. Le critère principal d'évaluation était le nombre d'infections significatives à CMV (« terme « composite » associant la survenue d'une maladie à CMV ou l'instauration d'un traitement préemptif en raison d'une virémie) à J180. Un total de 570 patients a été randomisé et 565 ont reçu au moins une dose de traitement : 373 dans le groupe letermovir et 192 dans le groupe placebo.

La durée médiane de letermovir a été de 82 jours (~~1-113~~) avec une médiane de 12 jours (~~1-47~~) pour la voie IV et de 78 jours (~~1-109~~) pour la voie orale.

Au total, il a été noté une diminution de la proportion d'infections cliniquement significatives à la semaine 24, (37,5 % dans le groupe letermovir versus 60,6 % dans le groupe placebo soit une différence de -23,5 % (IC95 % [-32,5 % ; -14,6 %], $p < 0,0001$). Le sous-groupe à haut risque bénéficiait davantage de la différence letermovir/placebo, cependant l'ensemble des sous-groupes bénéficiaient finalement de façon significative de l'effet positif du letermovir sur le critère principal. Les 5 patients sous letermovir ayant eu une maladie à CMV au cours des 24 premières semaines ont été traités soit par ganciclovir (2 patients) soit par foscarnet (3 patients).

Il a été montré une augmentation significative de la survie globale à la semaine 24 (toutes causes confondues) mais pas à la semaine 48. Le bénéfice de survie était plus évident chez les patients à haut risque à la semaine 24 mais ce bénéfice n'était pas retrouvé à la semaine 48.

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe letermovir (17 % versus 12 %). Le traitement était bien toléré, en effet, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez au moins 1 % des patients du groupe letermovir et à une fréquence supérieure à celle du placebo ont été : les diarrhées (2 %), les vomissements (2 %) et nausées (7 %). Il faut noter cependant un effet rebond du nombre de réactivation à CMV après arrêt du letermovir.

Le consensus de la SFGM-TC est d'instaurer une prophylaxie par letermovir chez tous les patients adultes ayant une sérologie CMV positive. Le traitement sera initié le plus tôt possible soit à J1 post-greffe afin d'éviter les réactivations à CMV dans la première semaine (16 %). Il faut rappeler que l'interaction médicamenteuse principale du letermovir est la ciclosporine.

La posologie du letermovir est de 240 mg/jour en cas d'association à la ciclosporine, sinon 480 mg/jour. Pour rappel, La prophylaxie anti-HSV/VZV doit être administrée de façon concomitante car le letermovir a un mécanisme d'action spécifique du CMV.

Il est recommandé d'arrêter le letermovir à 100 jours après allogreffes, en l'absence de données dans la littérature au-delà de J100. Cependant, la SFGM-TC propose de discuter la possibilité de poursuivre le letermovir si le patient est encore sous corticothérapie pour une GVH à J100. En l'absence de données, il ne peut être défini un seuil d'arrêt du letermovir en fonction de la posologie de la corticothérapie.

Le monitoring hebdomadaire de la charge virale CMV doit être poursuivie sous letermovir selon les recommandations (11), afin de ne pas méconnaître une réactivation ou infection à CMV.

Les autres molécules évaluées en prophylaxie sont disponibles dans les tableaux 1 et 2.

Les traitements préemptifs ont été traités au cours des ateliers d'harmonisation 2016 (6).

Le virus de l'Herpès simplex (HSV) et le virus varicelle-zona (VZV)

L'herpès simplex virus (HSV) de type 1 et 2 et le virus de la varicelle et du zona (VZV) font partie de la sous famille des α Herpesvirus. La prévalence de la séropositivité pour ces virus est élevée dans la population adulte, proche de 95 %. Après la primo-infection, les virus HSV et VZV persistent sous forme latente non répliquante dans les neurones de la corne dorsale de la moelle. Les réactivations sont fréquentes chez les personnes présentant une immunodépression cellulaire, et en particulier après allogreffe de CSH, dans les 24 premiers mois post allogreffe, voire plus en cas d'immunosuppression prolongée (ECIL5).

État actuel de la question :

Il est recommandé de prescrire un traitement prophylactique de l'HSV à tous les patients séropositifs.

L'ECIL2 préconisait le valaciclovir à la dose de 500 mg deux fois par jour, soit de l'aciclovir IV 250 mg/m² ou 5 mg/kg/12h(17). Plusieurs publications ont depuis montré l'efficacité d'une prophylaxie par aciclovir faible dose.

Il n'y a pas de reconstitution immunitaire T anti-VZV en l'absence d'infection patente, d'où l'intérêt d'une vaccination anti-VZV en post allogreffe (18) .

Recommandations :

- Prophylaxie anti-HSV1/2 : valaciclovir à la dose de 500 mg 2 fois par jour, soit de l'aciclovir IV 250 mg/m² ou 5 mg/kg/12h
- Prophylaxie anti-VZV par valaciclovir 500 mg 1 ou 2 fois/j pour une durée minimale d'un an, ou plus en cas de GVHD chronique ou d'immunosuppression prolongée(17).
- Vaccination anti-varicelle des patients séronégatifs pour le VZV au minimum 2 ans après l'allogreffe, et au minimum 3 mois après l'arrêt de l'immunosuppression, en

l'absence de rechute de l'hémapathie sous-jacente et d'administration immunoglobulines polyclonales dans les 3 mois précédents le vaccin(19). Le schéma vaccinal contre la varicelle recommandé est de deux doses administrées à deux mois d'intervalle (HAS 2015).

-
- En cas d'exposition d'un patient allogreffé avec un sujet porteur d'une infection active à VZV(20).

-Définition du contact : présence dans une même pièce pendant plus de 5 minutes avec un sujet porteur d'une varicelle ou d'un zona étendu en phase éruptive, dans les 3 jours précédents la première éruption, ou dans les 5 jours suivant la dernière éruption ; contact rapproché avec un sujet porteur d'un zona simple; contact avec un sujet présentant un rash post vaccination anti-VZV :

-Conduite à tenir :

- Patient séropositif pour le VZV : risque de réinfection. Indication à un traitement curatif par valaciclovir 1 gramme x 3/j pendant 21 jours
- Patient séronégatif pour le VZV : immunoglobulines anti-VZV à débiter dans les 96 heures post-exposition + valaciclovir à dose curative pendant 28 jours (les Ig anti-VZV pouvant augmenter le délai d'incubation) ou 21 jours si pas d'administration d'Ig anti-VZV.
- La posologie recommandée pour les Ig anti-VZV est de 5 à 25 UI/kg. En cas d'insuffisance rénale on privilégiera une posologie de 5 à 10 UI/kg. En cas de contage massif (exposition prolongée) en l'absence d'insuffisance rénale, une posologie élevée de 15 à 25 UI/kg est recommandée.

Le virus de l'hépatite B (VHB)

Les patients allogreffés présentent un risque particulièrement élevé de réactivation et de complications sévères liées au VHB.

Il est recommandé de vacciner dès que possible les patients séronégatifs pour lesquels une allogreffe est envisagée avec un donneur anti-HBc positif(19). La vaccination est également recommandée dès 6 mois post-greffe, pour les patients non vaccinés précédemment, ainsi que pour les patients vaccinés en pré-greffe avec un taux d'anticorps anti-HBs < 10 UI/L post-greffe. Il est nécessaire de surveiller les titres d'anticorps anti-HBs régulièrement chez les

patients ayant été en contact avec le VHB (antigène HBs positifs et anticorps anti-HBc positifs) et en cas de taux non -protecteurs, de vacciner ces patients.

Une prophylaxie antivirale est recommandée pour les receveurs avec anticorps anti-HBc ou antigène HBs positifs, ainsi que pour les receveurs négatifs avec donneur ayant un anticorps anti-HBc positif. Cette prophylaxie est à poursuivre minimum 12 mois après la greffe, ou après arrêt de tout traitement immunosuppresseur. Il est recommandé de vacciner, après allogreffe, les patients ayant un donneur anti-HBc positif afin de faciliter l'arrêt des antiviraux et pour éviter une « réactivation ». Il est nécessaire de contrôler l'efficacité du vaccin et de faire une éventuelle seconde série de vaccination si nécessaire(19).

La prophylaxie est réalisée de préférence par tenofovir (Viread® ou générique 245 mg/j). L'entecavir (Baraclude® 0,5 mg/j) doit être discuté en cas d'atteinte rénale. Le Zeffix® (lamivudine) n'est plus recommandé en première ligne (30 % de résistance après 1 an de traitement) (21-23).

Questions résiduelles

- Quelle est la durée optimale de letermovir ?
- Le letermovir serait-il bénéfique pour les patients séronégatifs pour le CMV recevant un donneur séropositif pour le CMV ?
- Quelle la place des Ig enrichies anti-CMV (ex : Cytotect) (24) ?
- Intérêt de la prophylaxie secondaire par letermovir ?

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs suivants déclarent leurs liens d'intérêt :

IYA : a reçu des honoraires des laboratoires, MSD, Astellas et Biotest.

Les autres auteurs ne déclarent pas de lien d'intérêts.

Remerciements

La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette neuvième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ASTELLAS, BIOTEST, CELGENE, GILEAD, JAZZPHARMACEUTICAL, KEOCYT,

MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NEOVII,
NOVARTIS, OCTAPHARMA, PFIZER, SANOFI.

Références

1. Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bulletin du cancer*. 2016;103(11S):S193-S7.
2. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010;20(4):202-13.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Brissot E, Alsuliman T, Gruson B, Hermet E, Tirefort Y, Yakoub-Agha I, et al. [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)]. *Bulletin du cancer*. 2017;104(12S):S181-S7.
7. Ariza-Heredia EJ, Nesher L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett*. 2014;342(1):1-8.
8. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood*. 2003;101(2):407-14.
9. Robin C, Hemery F, Dindorf C, Thillard J, Cabanne L, Redjoul R, et al. Economic burden of preemptive treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of 208 consecutive patients. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):747.
10. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2433-44.
11. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet infectious diseases*. 2019.
12. Goldner T, Hewlett G, Ettischer N, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H, Lischka P. The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letermovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. *J Virol*. 2011;85(20):10884-93.
13. Ligat G, Cazal R, Hantz S, Alain S. The human cytomegalovirus terminase complex as an antiviral target: a close-up view. *FEMS Microbiol Rev*. 2018;42(2):137-45.
14. Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhauser M, Groth C, et al. Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1781-9.

15. Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, Vance E, Papanicolaou GA, Mullane KM, et al. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2013;369(13):1227-36.
16. Marty FM, Winston DJ, Chemaly RF, Mullane KM, Shore TB, Papanicolaou GA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Oral Brincidofovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(2):369-81.
17. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. 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(10):757-70.
18. Jamani K, MacDonald J, Lavoie M, Williamson TS, Brown CB, Chaudhry A, et al. Zoster prophylaxis after allogeneic hematopoietic cell transplantation using acyclovir/valacyclovir followed by vaccination. *Blood Adv*. 2016;1(2):152-9.
19. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet infectious diseases*. 2019;19(6):e200-e12.
20. Weinstock DM, Boeckh M, Sepkowitz KA. Postexposure prophylaxis against varicella zoster virus infection among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(10):1096-7.
21. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American Gastroenterological Association I. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-9; quiz e16-7.
22. Mallet V, van Bommel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *The Lancet infectious diseases*. 2016;16(5):606-17.
23. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1297-309.
24. Alsuliman T, Kitel C, Dulery R, Guillaume T, Larosa F, Cornillon J, et al. Cytotect(R)CP as salvage therapy in patients with CMV infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter retrospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(10):1328-35.

Tableau 1- Drogues et immunoglobulines (Ig) en prophylaxie de la réactivation à CMV en allogreffe de CSH (recommandations selon ECIL 2017)

***tableau 2**

Drogues	Grade de recommandations*	Références	Commentaires
Aciclovir	CI	Prentice, Lancet 1994 Milano, Blood 2011	Moins efficace que le valaciclovir
Valaciclovir	BI	Ljungman, Blood 2002	En association avec stratégie préemptive
Ganciclovir/ Valganciclovir	CI CII	Winston CID 2003 Milano, Blood 2011 Montesinos, BBMT 2009	Unité de sang placentaire
Foscarnet	DII	Ordemann, Ann Heatol 2000 Gergante et al, BMT 2000	
Letermovir	AI	Ljungman, EBMT 2017 Marty, NEJM 2017	
Ig polyvalentes	DI	Cordonnier, Ann Intern Med 2003 Winston BMT 2003 Raanani, JCO 2009	
Ig polyvalentes	DI	Cordonnier, Ann Intern Med 2003 Winston BMT 2003 Raanani, JCO 2009	

Tableau 2- Niveau de preuve et grade de recommandations selon ECIL

Niveau de preuve	Grade de recommandation
I- preuve \geq 1 essai clinique contrôlé, randomisé	A- importante _ bénéfice clinique importante, hautement recommandé
II- preuve \geq 1 essai clinique bien élaboré, sans randomisation: études de cohorte ou cas/témoins (préférentiellement multicentrique); résultats majeurs dans études non contrôlées	B- importante ou preuve modérée de l'efficacité, mais efficacité clinique limités, généralement recommandée
III- rapports d'experts ou des autorités, Pas de groupes de sujets contrôles, série de patients	C- insuffisante- pas assez efficace ou efficacité contre-balancée par effets secondaires (toxicité, interactions) ou approche alternative possible, optionnelle
	D- modérée concernant efficacité et effets secondaires, non recommandée
	E- preuve d'inefficacité ou effets négatifs sur le devenir : jamais recommandée