

Prise en charge de la cystite hémorragique après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques - Mise à jour 2014

<i>Responsable</i>	Ali Bazarbachi
<i>Participants</i>	Jérôme Cornillon Rémy.Dulery Phaktra Fedele-Sok Thierry Guillaume Yosr Hicheri Hélène Labussière-Wallet Stavroula Masouridi-Levrat
<i>Expert</i>	
<i>Lecteurs</i>	Francis Bauters Florent Mallard Cécile Pautas Ibrahim Yakoub-Agha
<i>Questions posées</i>	Reprendre les textes des ateliers de 2010 pour mettre à jour les données

ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

Afin d'harmoniser les pratiques entre les différents centres de greffe de cellules souches hématopoïétiques français, la Société Française de Greffe de Moelle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) a tenu ses cinquièmes ateliers d'harmonisation annuels qui regroupent des praticiens provenant des différents centres français. Ces ateliers se sont tenus en septembre 2014 à Lille. L'objectif de notre atelier était de reprendre et de revoir les recommandations sur la prise en charge de la cystite hémorragique et le syndrome obstructif sinusoidal. Cet article aborde les recommandations concernant la prise en charge de la cystite hémorragique.

La cystite hémorragique (CH) est une complication majeure de l'allogreffe de CSH. Dans la littérature, l'incidence est de 16 à 26 %. En cas de greffe haploidentique, l'incidence est nettement supérieure (30 à 75% selon les études). On prévoit en conséquence une augmentation significative de l'incidence de la CH dans les années à venir. En cas de virurie à BK virus (BKV), le risque de développer une CH est multiplié par 4. L'augmentation ≥ 3 log de la charge virale dans les urines représente un des principaux facteurs de risque de CH. En cas de greffe à risque, on recommande la réalisation d'une PCR quantitative hebdomadaire du BKV dans les urines jusqu'à J100. En cas d'augmentation ≥ 3 log de la charge virale urinaire, on recommande un traitement pré-emptif comportant une reprise de l'hyperdiurèse, une correction des anomalies de l'hémostase et dans la mesure du possible une diminution de l'immunosuppression. Un traitement anti-BKV par ciprofloxacine peut être discuté. En cas de CH de grade > 2 , en plus des mesures précédentes, une prise en charge multidisciplinaire est recommandée. Un traitement antiviral par cidofovir pourra être envisagé en cas d'infection à BK virus.

La cystite hémorragique (CH) est une complication majeure de l'allo-CSH. Dans la littérature, l'incidence de CH chez les patients en post-greffe est de 16-26 % [1, 2]. En cas de greffe haploidentique, l'incidence est nettement supérieure (30-75% selon les études). On prévoit en conséquence une augmentation significative de l'incidence de la CH dans les années à venir.

Facteurs de risque

- Dans la forme précoce de la CH (24 à 72 heures post-greffe), la cause principale est toxique: **cyclophosphamide**, mais aussi busulfan, vépéside et irradiation corporelle totale.
- La forme tardive (> 7 jours post-greffe) est plus souvent liée à une **réactivation virale (polyomavirus BK, adénovirus, CMV)** [3-6] et peut être favorisée par **l'importance de l'immunosuppression** (SAL, greffe de sang placentaire, **greffe haplo-identique**, greffe mismatch et GVHD aiguë de grades II-IV) [2]. L'incidence de la virurie BK virus dans cette population est de 81%, alors que celle de la virémie est de 28 % [1]. Il existe toutefois des viruries ou virémies asymptomatiques. En cas de virurie, le risque de développer une CH est multiplié par 4. L'augmentation ≥ 3 log de la charge virale dans les urines représente un des principaux facteurs de risque de CH.

METHODOLOGIE

L'atelier s'est basé sur les recommandations de la SGMT-TC édictées en 2010 et sur une revue de la bibliographie récente (2010-2014) (indexation PubMed).

RECOMMANDATIONS

1) Définir le grade de la cystite hématurique

- Grade 1 : hématurie microscopique.
- Grade 2 : hématurie macroscopique.
- Grade 3 : hématurie avec caillotage.
- Grade 4 : hématurie macroscopique avec caillotage et insuffisance rénale aiguë par obstruction de l'arbre urinaire.

2) Bilan étiologique

- Examen cyto bactériologique des urines (ECBU).
- Recherche virale: PCR BK virus (BKV) quantitative et PCR Adénovirus dans les urines et le sang, et PCR CMV dans le sang (ou antigénémie CMV).
- Bilan de l'arbre urinaire : échographie rénale (éliminer une hydronéphrose) et vésicale (caillotage, épaisseur de la paroi).

3) Traitement préventif

- Hyperhydratation pendant le conditionnement, contenant notamment de la cyclophosphamide, afin de maintenir une diurèse > 3L par 24h. Diurèse alcaline
 - Uromitexan (Mesna®) avec le cyclophosphamide.
 - Recherche d'hématurie à la bandelette tous les jours pendant le conditionnement.
- Augmenter l'hyperhydratation en cas d'hématurie microscopique (CH grade 1) et discuter un doublement de la posologie de l'uromitexan si le cyclophosphamide est toujours en cours.

4) Traitement pré-emptif

En cas de greffe à risque, on recommande la réalisation d'une PCR quantitative hebdomadaire du BKV dans les urines jusqu'à J100. En cas d'augmentation ≥ 3 log de la charge virale :

- Reprendre une hyperdiurèse. Dans les formes modérées, on peut mettre en place une hydratation à domicile avec un suivi rapproché en HDJ (2 fois par semaine) sans qu'il soit indispensable d'hospitaliser le patient.
- Maintenir le taux de plaquettes > 50 G/L (en cas d'hématurie microscopique).
- Correction des troubles de la coagulation.
- Discuter l'arrêt des traitements anticoagulants.
- Discuter une diminution de l'immunosuppression.
- Discuter l'initiation d'un traitement anti-BKV par Ciprofloxacine (cf. questions résiduelles).

5) Traitement curatif

Mesures générales

- Hyperhydratation (1,5-3 L/m²/24 h).
 - Maintenir le taux de plaquettes > 50 G/L.
 - Arrêt des traitements anticoagulants.
 - Correction des troubles de la coagulation.
- L'utilisation d'agents procoagulants comme l'acide aminocaproïque ou l'acide tranéxamique (Exacyl®) est contre-indiquée car elle favorise la formation de caillots dans la vessie.
- Diminution de l'immunosuppression dans la mesure du possible.

Mesures urologiques dans l'ordre [8, 9]

- En cas d'hématurie macroscopique sévère (si possible avant l'apparition de caillots): pose d'une sonde double voie (calibre \geq charrière 20) pour lavage vésical avec sérum physiologique en débit libre (ne gonfler le ballonnet qu'à 15 mL, au-delà de ce volume il existe un risque d'irritation vésicale). Irrigation continue jusqu'à l'obtention des urines rosées puis ralentir le débit pour maintenir les urines claires ou rosées.
- Décaillotage au lit du malade soit à travers la sonde double voie soit par une sonde « Couvelaire » (sonde plus rigide que double voie, posée par les urologues). Si échec au bout de 48 h, passer à l'étape suivante.
- Décaillotage au bloc opératoire sous anesthésie générale, évaluation de la vessie par cystoscopie et biopsie de la vessie si lésion suspecte, électrocoagulation sélective ou pancoagulation.
- Dérivation par des sondes urétérales et/ou néphrostomie bilatérale (exclusion de la vessie).

- Lavage intravésical par une solution d'alun de potassium : 3L par jour. Le délai d'obtention n'est pas immédiat (préparation magistrale hospitalière, définir le protocole avec les urologues et les pharmaciens). Les lavages ne devront être débutés qu'après décaillotage (risque de solidification des caillots). Il faut faire attention au risque d'acidose métabolique et de toxicité neurologique (encéphalopathie) en cas d'insuffisance rénale. Une surveillance du taux de prothrombine et un dosage de l'aluminium sanguin sont impératifs [8]. En cas d'encéphalopathie, une dialyse et un traitement par déféroxamine (Desféral®) pourront être proposés.
- Envisager une embolisation sélective des artères vésicales en radiologie interventionnelle. En cas d'impossibilité, on peut discuter une embolisation ou une ligature bilatérale de la branche antérieure des artères hypogastriques tout en sachant qu'il existe un risque non négligeable de nécrose de la vessie.
- Urétérostomie bilatérale (permet d'assécher efficacement la vessie tout en la conservant) néanmoins il y a un risque d'irréversibilité.
- Cystectomie sus-trigonale.

Traitement antiviral

En l'absence d'études prospectives disponibles, le cidofovir peut être proposé aux patients ayant des signes cliniques de CH > grade 2 avec une virurie BKV ou adénovirus positive [10, 11]. Actuellement, ce produit n'est disponible que dans le cadre d'une ATU. Deux options thérapeutiques antivirales peuvent être envisagées :

- Cidofovir intraveineux [10-12] :

Surveillance avant l'injection de cidofovir de la créatininémie et la protéinurie (mais difficile à interpréter en cas d'hématurie massive).

Modalités d'administration : 5 mg/kg/j en IV lent sur 1 h une fois par semaine pendant 2 semaines consécutives en traitement d'attaque puis une fois toutes les 2 semaines à partir de 15 jours après la fin du traitement d'attaque pour total de 3 à 4 injections maximum. La réponse clinique est obtenue dans un délai médian de 27 jours.

Hydratation : 500-1 000 mL de sérum salé 9 % sur 1 h avant le début de la perfusion puis 500-1 000 mL de sérum salé 9 % sur 1 à 3 heures pendant et après la perfusion en tenant compte, bien évidemment, de l'état cardiaque du patient. Les volumes sont ajustés à la surface corporelle chez l'enfant (600 mL/m²).

Probénécide : 2 g *per os* pendant un repas si possible à H - 3 avant le début de la perfusion puis 1 g à H + 2 et H + 8 après la fin de la perfusion.

– Cidofovir intravésical [13]

Cette modalité est à privilégier en cas d'insuffisance rénale. Les données publiées restent limitées à quelques patients. La toxicité semble minime. La posologie est de 5 mg/kg avec un clampage de la sonde urinaire pendant 20 à 30 minutes sans probénécide. La perfusion intravésicale doit être précédée par la réalisation d'un ECBU. Elle est contre-indiquée en cas de risque de reflux vésico-rénal ou en cas de présence de sonde double J. L'injection pourra être répétée au rythme d'une fois par semaine jusqu'à disparition des signes cliniques.

Autres mesures décrites dans la littérature dont l'efficacité reste à démontrer ou de réalisation difficile

- Colle de fibrine : ce produit est instillé par cystoscopie après dilation vésicale par insufflation de CO₂. Son efficacité a été suggérée dans une cohorte de 35 patients avec 83% de rémission complète à 14 jours. Le délai d'obtention de la réponse semble rapide (médiane < 7 jours). La réponse semble indépendante du taux de plaquettes et de la virurie à BKV. Ce produit est disponible en France (Tissucol®).

- Eptacog alfa activé (Novoseven®) : il est important de considérer le rapport coût/efficacité de ce médicament.

- Facteur XIII.

- Oxygénothérapie hyperbare afin de faciliter la cicatrisation de la muqueuse vésicale notamment dans le cas de cystite postradique.

6) Traitement symptomatique de la douleur :

- Antispasmodique (Ditropan®), benzodiazépine, morphine.

QUESTIONS RESIDUELLES A EXPLORER

- Place des quinolones de 1^{ère} génération, de la Ciprofloxacine comme inhibiteur de la réplication du BKV dans le traitement de la CH.

- Place du léflunomide (Arava®) : bonne activité *in vitro*, utilisé en transplantation rénale en cas de néphropathie à BKV (Josephson et al. *Transplantation* 2006, Farasati N et al. *Transplantation* 2005). Une publication a suggéré une efficacité après allogreffe de CSH (6).

- L'efficacité thérapeutique doit-elle être évaluée uniquement sur le plan clinique et/ou par une surveillance virale ?

- Le CMX001, cidofovir liposomal oral, est actuellement en développement pour le cytomégalovirus et l'adénovirus. Sa place dans le traitement BKV est à définir dans l'avenir.

DECLARATION D' INTERET

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

REFERENCES

1. Gaziev J, Paba P, Miano R, et al. Late-onset hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia and sickle cell anemia: a prospective evaluation of polyoma (BK) virus infection and treatment with cidofovir. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 ; 16 : 662-71.
2. Savona MR, Newton D, Frame D, Levine JE, Mineishi S, Kaul DR. Low-dose cidofovir treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in recipients of hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2007 ; 39 : 783-7.
3. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1103-9.
4. Arthur RR, Shah KV, Charache P, Saral R. BK and JC virus infections in recipients of bone marrow transplants. *J Infect Dis* 1988 ; 158 : 563-9.
5. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK viremia with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 230-4.
6. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2008 ; 41 : 11-8.
7. de Silva LM, Bale P, de Courcy J, Brown D, Knowles W. Renal failure due to BK virus infection in an immunodeficient child. *J Med Virol* 1995 ; 45 : 192-6.
8. Harkensee C, Vasdev N, Gennery AR, Willetts IE, Taylor C. Prevention and management of BK-virus associated haemorrhagic cystitis in children following haematopoietic stem cell transplantation—a systematic review and evidence-based guidance for clinical management. *Br J Haematol* 2008 ; 142 : 717-31.
9. Traxer O, Desgrandchamps F, Sebe P, et al. Hemorrhagic cystitis: etiology and treatment. *Prog Urol* 2001 ; 11 : 591-601.
10. Cesaro S, Hirsch HH, Faraci M, et al. Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: a retrospective study. *Clin Infect Dis* 2009 ; 49 : 233-40.
11. Cesaro S, Zhou X, Manzardo C, et al. Cidofovir for cytomegalovirus reactivation in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Virol* 2005 ; 34 : 129-32.
12. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2001 ; 97 : 388-92.
13. Bridges B, Donegan S, Badros A. Cidofovir bladder instillation for the treatment of BK hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2006 ; 81 : 535-7.
14. Wong AS, Chan KH, Cheng VC, Yuen KY, Kwong YL, Leung AY. Relationship of pretransplantation polyoma BK virus serologic findings and BK viral reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 : 830-7.