



Info.suppl.

## Prophylaxie des infections post-allogreffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Philippe Lewalle<sup>1</sup>, Cécile Pochon<sup>2</sup>, Mauricette Michallet<sup>3</sup>, Pascal Turlure<sup>4</sup>, Eolia Brissot<sup>5</sup>, Catherine Paillard<sup>6</sup>, Mathieu Puyade<sup>7</sup>, Gabrielle Roth-Guepin<sup>8</sup>, Ibrahim Yakoub-Agha<sup>9,10</sup>, Sylvain Chantepie<sup>11</sup>

Reçu le 14 mai 2018

Accepté le 27 août 2018

Disponible sur internet le :

1. Institut Jules-Bordet, université Libre-de-Bruxelles, service d'hématologie, 1, rue Héger-Bordet, 1000 Bruxelles, Belgique
2. CHU de Nancy, service d'onco-hématologie pédiatrique, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France
3. Centre Léon-Bérard, service d'hématologie, 69008 Lyon, France
4. Centre hospitalier universitaire, service d'hématologie, 87042 Limoges, France
5. Assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP), hôpital Saint-Antoine, département d'hématologie, 75012 Paris, France
6. Hôpital de Haute-pierre, 67200 Strasbourg, France
7. CHU de Poitiers, service de médecine interne, unité d'hospitalisation d'aval, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers cedex, France
8. CHU de Braibois, service d'hématologie, Nancy, France
9. CHRU de Lille, service des maladies du sang, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France
10. Université de Lille 2, LIRIC, Inserm U995, 59000 Lille, France
11. Institut d'hématologie de Basse-Normandie, centre hospitalier universitaire, avenue de la Côte-de-Nacre, 14000 Caen, France

### Correspondance :

Sylvain Chantepie, Institut d'hématologie de Basse-Normandie, centre hospitalier universitaire, avenue de la Côte-de-Nacre, 14000 Caen, France.  
[chantepie-s@chu-caen.fr](mailto:chantepie-s@chu-caen.fr)

### Mots clés

Allogreffe de cellules  
souches hématopoïétiques  
Traitements  
prophylactiques  
Complications infectieuses

### Résumé

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCH) est un traitement curatif de nombreuses hémopathies. Cette procédure expose toutefois le receveur à développer des complications infectieuses diverses. Des traitements prophylactiques sont administrés en pratique courante, bien que le niveau de preuve ne soit pas toujours élevé. De plus, les modifications des pratiques de greffes (usage des conditionnements réduits, développement de greffes alternatives) doivent conduire à repenser les attitudes prophylactiques. Le groupe de travail a basé ses recommandations à partir d'une analyse d'articles originaux et revues publiées référencées dans la littérature. Ces recommandations concernent la prophylaxie des infections à HSV1, HSV2, Varicelle Zona, Hépatite B, prophylaxie antibactérienne et décontamination digestive, prévention de la pneumocystose, de la toxoplasmose, de la tuberculose, ainsi que la prophylaxie des infections fongiques. Les autres agents infectieux habituellement impliqués dans les infections après allogreffe ont déjà fait l'objet de recommandations de la SFGM-TC.

## Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation  
Infectious complications  
Prophylaxis

## Summary

### Prophylaxis of infections post-allogeneic transplantation: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

*Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a curative treatment for many hematological diseases. However, this procedure causes the patient to be susceptible to infection. Prophylactic treatments are administered in clinical practice even though the level of evidence of their effectiveness is not always high. In addition, changes in the transplantation procedures – use of reduced intensity conditioning, development of alternative graft sources – must lead to a rethinking of attitudes towards prophylaxis. Our working group based its recommendations on a review of referential articles and publications on the subject found in the literature. These recommendations concern the prophylaxis of infections caused by HSV1, HSV2, varicella zoster, and hepatitis B, as well as anti-bacterial and digestive decontamination prophylaxis, prevention of pneumocystis, toxoplasmosis, tuberculosis, as well as prophylaxis of fungal infections. Other infectious agents usually involved in infections post-allotransplant have been the subject of another set of recommendations from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy.*

## Questions posées

- Quelles sont les mesures de prophylaxie antivirale post-greffe allogénique à adopter ? À l'exception des virus déjà traités dans les ateliers précédents c'est-à-dire, le CMV (atelier 2016), l'EBV (atelier 2016), VRS, HHV6, Adenovirus (atelier 2012), BK virus (atelier 2011&2014). Les vaccinations post-allogreffe ne seront pas traitées dans la mesure où ce sujet a également été traité en 2012. D'autres virus ont déjà fait l'objet de recommandations et ne seront pas traités dans cet atelier : le CMV (atelier 2016), l'EBV (atelier 2016), VRS, HHV6, Adenovirus (atelier 2012), BK virus (atelier 2011&2014) ;
- Quelle prophylaxie antibactérienne pendant et après l'allogreffe faut-il recommander : y a-t-il encore une place pour la décontamination digestive par des antibiotiques non absorbés ? Pour une prophylaxie par fluoroquinolone ? Quel est le rôle de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinal ? Quel est le rôle de l'antibiothérapie sur le risque d'émergence de bactéries multirésistantes ? Faut-il recommander une prophylaxie des germes encapsulés après allogreffe ?
- Quelle stratégie de prophylaxie primaire et secondaire antifongique faut-il recommander en fonction du niveau de risque ?
- Quelle est la place de la prophylaxie antiparasitaire et antituberculeuse après allogreffe ?

Les mesures d'hygiène générale ne seront pas traitées puisque des recommandations nationales de société savantes sont disponibles (SF<sub>2</sub>H : <https://sh2h.net/>).

## Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [1].

Le groupe de travail a basé ses recommandations sur les articles originaux et revues publiés dans la littérature et indexés dans PUBMED.

## Prophylaxie antivirale

### HSV1 et HSV2

Les patients à risque d'infection herpétique sont les receveurs séropositifs pour HSV au bilan prégreffe. Dans la population, 58 % des gens sont séropositifs pour HSV1 et 10 % pour HSV2 [2]. L'incidence des infections herpétiques après allogreffe myéloablatrice est de l'ordre de 80 %, la majorité dans les quatre semaines suivant la greffe [3,4].

La prophylaxie est recommandée chez les patients séropositifs uniquement du début du conditionnement jusqu'à la sortie d'aplasie et la guérison de la mucite [5-7]. Au-delà de la sortie d'aplasie, il n'y pas de données pouvant justifier la poursuite de la prophylaxie primaire, mais peut être proposée aux malades avec récurrences fréquentes (prophylaxie secondaire) ou en cas de maladie du greffon contre l'hôte (GVH) sous traitement immunosuppresseur. Une prophylaxie antivirale est poursuivie pour le VZV.

### Recommandation de l'atelier

En prophylaxie primaire pour les greffes myéloablatrices et non myéloablatrices après le début de la chimiothérapie : aciclovir 5 mg/kg/8 h à 12 heures intraveineux ou voie orale OU aciclovir 3 × 200 mg/j jusqu'à 2 × 800 mg/j par voie orale ou valaciclovir 2 × 500 mg/j voie orale jusqu'à sortie d'aplasie.

### VZV

Les allogreffés séropositifs pour le VZV sont à risque de développer un zona dans 20 à 50 % des cas dans les trois à douze mois post-transplantation (médiane environ cinq mois) [8] jusqu'à 80 % pour les greffes à partir d'USP [9].

Les patients les plus à risque sont ceux séropositifs pour le VZV (86 %), traités pour une hémopathie lymphoïde, greffés à partir d'un donneur avec *mismatch* HLA et ceux recevant un traitement pour une GVH [2,10].

**Prophylaxie des infections post-allogreffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)**

La vaccination des membres de la famille et de l'entourage proche connu comme séronégatif ou des enfants sans antécédent d'infection VZV est recommandée par l'ECIL3 avec un niveau de preuve faible.

Une prophylaxie par aciclovir (800 mg × 2/j) des receveurs séropositifs pour le VZV a montré une réduction du risque d'infection versus placebo [11-14]. D'autres études ont utilisé le valaciclovir de M4 à M24 à 500 mg × 2/j, le zona survenant principalement dans les douze premiers mois [4,15].

**Recommandation de l'atelier**

Éviter l'exposition aux personnes présentant une varicelle ou zona.

Ig spécifiques anti-VZV en cas d'exposition 0,2-1 mL/kg dans les 96 heures ou prophylaxie par valaciclovir (dose augmentée) ou acyclovir jusqu'à 22 jours après l'exposition.

Prophylaxie primaire par valaciclovir 500 × 2 mg/j ou aciclovir 800 mg × 2/j est recommandée pour une durée de 12 mois minimum ou plus si GVH et/ou immunosuppression persistante.

**Prophylaxie de la réactivation de l'hépatite B (Ag HBs négatif, anti-HBc positif et/ou Ac anti-HBs+ non vaccinaux)**

La fréquence des réactivations HBV chez les patients avec Ag HBs négatif et Ac anti-HBc positifs après allogreffe va de 2,6 % à 42,9 % [16-21]. En cas d'anticorps anti-HBc positifs, la fréquence des réactivations est de l'ordre de 4,1 à 41,5 % pendant la chimiothérapie [22].

Les facteurs de risque sont l'âge >50 ans, l'existence d'une GVH chronique GVH, l'absence d'Ac anti-HBs et l'usage d'anticorps monoclonaux [21,23].

Les recommandations de l'ECIL 5 sont récapitulées dans le [tableau I](#) [24-26].

La lamivudine et l'entecavir ont été comparés dans une étude monocentrique rétrospective de 216 patients Ag HBs négatifs et anticorps anti-HBc positifs. L'incidence cumulée des réactivations virales était de 24 % avec la lamivudine et seulement 2 %

avec l'entecavir supportant son utilisation en première intention [27].

**Recommandations de l'atelier**

Indication de traitement en cas d'Ac anti-HBc+, en cas de donneur Ac anti-HBc+ : traitement par entecavir or tenofovir au moins 12 mois après arrêt des immunosuppresseurs.

Surveillance de la charge virale VHB par PCR et ALAT tous les trois mois pendant un an ou plus si immunosuppression persistante et contrôl mensuel de la charge virale à l'arrêt des antiviraux.

**Autres hépatites**

Hépatite C : pas de prophylaxie médicamenteuse à l'heure actuelle, surveillance de la charge virale.

Hépatite E : pas de recommandation actuellement pour la prophylaxie.

**Virus de la grippe**

L'incidence est de 14-20 % chez l'adulte en post-transplantation avec une mortalité historique de l'ordre de 50-85 % [28-32], mais probablement moindre actuellement du fait des soins de support [33].

Les facteurs de risques sont un âge élevé, l'existence d'une lymphopénie, la période des douze premiers mois post-allogreffe, l'existence d'une GVH et/ou d'un traitement immunosuppresseur et une greffe à partir d'un donneur de ficher ou une greffe avec *mismatch* HLA [34].

À l'heure actuelle, la vaccination de la famille et des proches ainsi que du receveur chaque année (pas dans les trois premiers mois post-allogreffe) est recommandée [35].

Il n'y a pas de bénéfice d'une seconde dose de vaccin [36].

**Recommandation de l'atelier**

La prophylaxie repose sur la vaccination de l'entourage proche, du personnel hospitalier et de la personne greffée à partir de trois mois post-greffe.

En cas d'exposition à risque à un cas dans les douze mois post-allogreffe : oseltamivir au moins dix jours.

TABLEAU I  
**Récapitulatif des recommandations ECIL sur la prise du risque de réactivation de l'hépatite B**

Indication de traitement	Tous les patients Ag HBs positif
	Tous les patients avec des anticorps anti-HBc et/ou anti-HBs+ non vaccinaux
	Tous les patients négatifs pour anti-HBs, anti-HBc et anti-HBs recevant un greffon anti-HBc positif
Début du traitement	Au démarrage du conditionnement
Choix de la molécule	Tenofovir et entecavir
Durée du traitement	Jusqu'à 1 an après la fin du traitement immunosuppresseur ou plus longtemps en cas de GVH
Surveillance	Charge virale HBV et ALAT tous les 3 mois et tous les mois après arrêt du traitement antiviral

## Prophylaxie antibactérienne

### **Décontamination digestive par des antibiotiques non absorbés dans la prévention des translocations bactériennes et/ou de la GVH aigüe digestive**

Initialement proposée par Stoutenbeek et al. en 1984 chez des polytraumatisés en soins intensifs [37] pour réduire la flore Gram négative et fongique et prévenir les infections, la décontamination intestinale sélective prophylactique a été prônée il y a quelques années dans la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. De nombreux centres l'ont alors utilisée pour diminuer le risque de bactériémie chez les patients allogreffés neutropéniques et atteints de mucite. Durant la transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques, la diversité et la stabilité du microbiote intestinal sont en effet perturbées et ce dernier devient dominé par des bactéries associées à des bactériémies subséquentes [38]. Il reste toutefois difficile d'établir l'efficacité de la décontamination digestive prophylactique sur les épisodes de bactériémies en raison de la grande diversité des schémas d'antibiotiques utilisés dans les différents centres et l'absence d'études prospectives randomisées contrôlées comparant la décontamination à un placebo. Cette décontamination est donc toujours restée controversée et a été remise en question par l'émergence de germes multirésistants dans l'épidémiologie hospitalière et par les données récentes sur le microbiome.

### **Antibioprophyllaxie par quinolones**

L'émergence de germe résistant (MRSA) a mené à l'abandon de l'utilisation des quinolones en prophylaxie. L'incidence de GVH pourrait néanmoins être diminuée notamment en cas d'ajout de métronidazole à la ciprofloxacine lorsqu'une antibioprophyllaxie par les quinolones est utilisée [39].

Les études sur la décontamination digestive et l'incidence de la GVH sont récapitulées dans le [tableau II](#).

### **Impact de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinal**

L'utilisation d'antibiotiques à large spectre d'activité, comme piperacilline-tazobactam ou imipenem-cilastatine, entraîne une augmentation des dommages au microbiote et augmente la sévérité des GVH [40]. Une étude rétrospective menée au *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*(MSKCC) de 1992 à 2015 sur l'impact des antibiotiques sur le devenir clinique de 857 patients adultes allogreffés montre qu'une augmentation des traitements avec des antibiotiques ayant une activité anti-aérobies accrue est corrélée avec une augmentation de la mortalité liée à la GVH et perturbe la flore intestinale des patients allogreffés présentant une neutropénie fébrile. Des analyses univariées incluant les risques identifiés précédemment de GVH révèlent que les traitements antibiotiques par soit l'aztreonam, soit le cefepime, sont significativement associés à une diminution du risque de mortalité par GVH [41-43].

Bien que les thérapies probiotiques et la surveillance du microbiote intestinal ne fassent pas encore partie de la prise en charge

de routine des patients allogreffés, des stratégies capables de modifier le microbiome intestinal ou d'influencer favorablement la reconstitution immunitaire pourraient très probablement optimiser le devenir post-allogreffe. Le choix d'une antibiothérapie la plus adaptée à chaque situation, des modifications diététiques ou l'usage de suppléments diététiques ou de suppléments bactériens, voire le transfert de matériel fécal, sont en cours d'évaluation. À titre d'exemple une nutrition entérique enrichie d'un mixte de bactéries lactiques et de fibres réduit le taux d'infections bactériennes après greffe hépatique [44].

### **Risques liés à l'émergence de bactéries multirésistantes**

Depuis 1996, la lente émergence d'entérobactéries productrices de carbapénémases a encore compliqué l'organigramme de la décontamination digestive et a soulevé la question de la prise en charge des patients colonisés par ces germes avant allogreffe. La colonisation se prolonge plus de neuf mois chez 50 % des patients [45].

La prise en charge de ces patients est difficile notamment pour la question de la faisabilité d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

### **Prophylaxie antibiotique des germes encapsulés après la sortie d'aplasie**

Les allogreffés sont à haut risque de développer une infection sévère à pneumocoque, surtout en cas de GVH chronique. Des études ont montré que le risque d'infection invasive à pneumocoque est de 20 à 30 fois supérieur chez ces patients comparativement à la population générale justifiant une antibioprophyllaxie spécifique [46-48].

Les facteurs de risque sont l'existence d'une GVH chronique indépendamment de la vaccination et l'utilisation de l'irradiation corporelle totale [49].

La vaccination est recommandée dès trois mois après l'allogreffe.

Bien qu'il n'y ait pas d'étude, l'amoxicilline ou l'oracilline sont largement prescrites jusqu'à la réalisation du programme vaccinal complet et sont poursuivies en cas de GVH sous immunosuppresseurs (IS) [49,50].

### **Recommandations de l'atelier**

Pas d'indication à la décontamination digestive.

Pas d'indication d'antibioprophyllaxie par quinolones.

L'antibiothérapie des malades candidats à une allogreffe de CSH doit éviter autant que possible l'usage d'antibiotiques à large spectre tels que pipéracilline-tazobactam, carbapénèmes et préférer cefepime-aztréonam avec ou sans métronidazole.

Nécessité d'études cliniques prospectives pour étudier l'intérêt des manipulations du microbiome pour prévenir les infections et la GVH, et traiter la GVH corticorésistante.

La colonisation à un germe multirésistant n'est pas un critère d'exclusion de l'allogreffe, mais doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas. L'intérêt d'une transplantation de matériel fécal (TMF) doit être également étudié dans ce cas de figure.

TABLEAU II  
Tableau des études sur l'utilisation de la décontamination digestive

Année	Type d'essai	Population	Groupe témoin	Type de décontamination	Impact sur la GVH aigüe <sup>1</sup>
Buckner, 1978 [79]	Prospectif, randomisé, unicentrique	Adultes	Pas de décontamination	Variable, incluant gentamicine, mycostatine, vancomycine, paromomycine, polymyxine	Pas de différence sur l'incidence de GVH aigüe <sup>1</sup> (mais différence sur le délai d'apparition plus précoce dans le groupe aplasie médullaire décontaminé)
Allogreffes géno-identiques, aplasie médullaire et leucémies aigües <i>n</i> = 90					
Storb, 1983 [80]	Rétrospectif	Adultes, allogreffes géno-identiques pour aplasie médullaire	Pas de décontamination	Non décrite	Incidence cumulative de GVH aigüe <sup>1</sup> plus faible ( <i>p</i> = 0,05) et meilleure survie globale ( <i>p</i> = 0,03) dans le groupe décontaminé
<i>n</i> = 130					
Vossen, 1990 [81]	Rétrospectif	Enfants, allogreffes géno-identiques pour aplasie médullaire et leucémie aigüe <sup>1</sup>	2 stratégies de décontamination différentes	Stratégie 1 : néomycine, polymyxine B, céphalodrine, amphotéricine B  Stratégie 2 : acide nalidixique, co-trimoxazole, polymyxine B, néomycine, amphotéricine B	Incidence de GVH aigüe <sup>1</sup> ≥ grade II plus faible dans la stratégie 1 ( <i>p</i> < 0,01)
<i>n</i> = 65					
Beelen, 1992 [82]	Rétrospectif	Adultes (surtout), allogreffes géno-identiques aplasie médullaire et leucémie	Décontamination prolongée ou non	Gentamicine/tobramycine ou nétilmycine et amphotéricine B/nystatine (22 premiers patients avec céphalozine per os)	Incidence plus faible de GVH aigüe <sup>1</sup> II-IV dans le groupe décontamination prolongée ( <i>p</i> < 0,006)
<i>n</i> = 194					
Beelen, 1999 [83]	Prospectif, randomisé, unicentrique	Adultes (surtout), allogreffes géno-identiques et phéno-identiques pour hémopathies	2 stratégies de décontamination différentes	Ciprofloxacine per os versus ciprofloxacine et métronidazole	Incidence plus faible de GVH II-IV pour le groupe avec métronidazole ( <i>p</i> < 0,0005) pour les greffes géno-identiques. Pas de différence dans les greffes phéno-identiques
<i>n</i> = 134					
Vossen, 2014 [84]	Rétrospectif	Enfants, allogreffes géno-identiques pour leucémies	Décontamination efficace versus inefficace (selon charge bactérienne dans les selles)	1988-1993 : amphotéricine B et gentamicine + céphaloridine  1993-1995 : ceftriaxone IV et vancomycine per os  Après 1995 : pipéracilline-tazobactam IV	GVH aigüe <sup>1</sup> chez 1/57 patients avec décontamination efficace versus 8/55 patients avec décontamination inefficace ( <i>p</i> = 0,013)
<i>n</i> = 112					

L'usage d'une antibioprofylaxie par oracilline ou amoxicilline ne repose pas sur un haut niveau de preuve. Il pourrait être bénéfique chez les patients présentant une GVH chronique sous IS et dans les suites d'une allogreffe myéloablatrice avec irradiation corporelle totale (ICT).

### Prophylaxie antituberculeuse

La tuberculose est une infection opportuniste grave en post-allogreffe. Une prophylaxie générale n'est toutefois pas justifiée dans nos populations. Néanmoins certains groupes ciblés à haut risque (arrivée récente d'un pays endémique, quotidien dans un milieu familial et social à risque, antécédents de tuberculose ou quantiféron positif) pourraient bénéficier d'une prophylaxie. Des études épidémiologiques montrent que la tuberculose peut se déclarer rapidement (onze jours) aussi bien que très tardivement (3337 jours) après l'allogreffe. La maladie est généralement agressive et le patient peut rapidement développer des complications potentiellement mortelles.

Dans les pays dans lesquels la tuberculose est endémique, des études ont identifié les facteurs de risque de développer une tuberculose : greffe non apparentée, utilisation de la ICT et existence d'une GVH chronique [51-54].

Une prophylaxie par isoniazide pendant 6 mois peut être justifiée pour les groupes à haut risque particulièrement s'ils ont une forte immunosuppression liée au type de greffon (non apparenté, cordon, haplo-identique), au conditionnement (ICT) ou à la GVH et à son traitement [55].

### Recommandation de l'atelier

En cas d'antécédent de tuberculose ou de facteur de risque, l'IDR à la tuberculine (en l'absence de contre-indication) et le quantiféron sont recommandés. En cas d'antécédent de tuberculose ou de positivité de l'IDR ou du quantiféron, un traitement par isoniazide 300 mg/j est indiqué pour 6 mois.

### Prophylaxie de la pneumocystose

Actuellement l'association, triméthoprime/sulfaméthoxazole (TMP/SMX) est le traitement prophylactique de choix. L'incidence de pneumocystose est réduite de 91 % (risque relatif [RR] = 0,09) comparé au placebo.

Les pneumocystoses se développent aussi bien de façon précoce (entre les J0-60) que tardive (après le J270) après allogreffe de CSH. Les pneumocystoses arrivent à une moyenne de 120 jours (range, 2-620 jours). La prophylaxie est généralement recommandée pour les six premiers mois post-greffe. Mais il apparaît au vu de la temporalité de l'incidence qu'une prophylaxie plus longue est nécessaire pour les patients ayant des facteurs de risque additionnels, incluant un taux de lymphocytes bas (400 lymphocytes totaux/mm<sup>3</sup> chez les patients infectés versus 800 dans le groupe témoin), en particulier une lymphopénie T CD4+, un traitement par corticostéroïdes (équivalent de dose  $\geq 20$  mg de prednisone pour quatre semaines), et une GVH chronique (GVHc) [56,57].

En cas d'allergie au sulfamidés ou de pancytopenie l'atovaquone et la dapsonne ou les aérosols de pentamidine peuvent être utilisés. Il faut toutefois garder en mémoire que les aérosols de pentamidine ne protègent pas de la toxoplasmose. En cas d'utilisation d'atovaquone, des dosages plasmatiques sont recommandés [58].

En pédiatrie une prophylaxie par pentamidine intraveineuse deux fois par mois peut être utilisée chez le jeune enfant [59,60].

### Recommandation de l'atelier

La prophylaxie recommandée est le TMP/SMX<sup>®</sup> Fort (160/800) 1 cp  $\times$  3/semaine ou TMP/SMX<sup>®</sup> 80/400 1/j pendant six mois minimum ou plus en fonction de la reconstitution immunitaire, de greffe à partir de donneur alternatif et/ou de l'existence d'une GVHc sous IS.

Une supplémentation en acide folinique est recommandée (à titre d'exemple 25 mg d'acide folinique par semaine).

Le [tableau III](#) résume les différentes options recommandées.

### Prophylaxie de la toxoplasmose

La toxoplasmose post-allogreffe est une infection sévère avec un taux de mortalité élevé même lorsque le diagnostic est posé rapidement. Un traitement prophylactique est recommandé pour les patients à haut risque ayant une sérologie toxoplasmose positive avant allogreffe de CSH. Cependant, il n'y a pas de consensus ou de schéma clair sur les patients devant bénéficier d'une prophylaxie et sur les traitements ou leur durée.

Approximativement deux tiers des cas de toxoplasmoses post-allogreffe sont diagnostiqués chez des patients séropositifs en prégreffe confirmant l'importance des réactivations d'infections latentes dans ce groupe de patients. La mortalité liée à la toxoplasmose chez l'allogreffé peut atteindre 62 % dépendant de la précocité de la détection et du traitement [61,62]. Il n'y a pas d'étude randomisée comparant l'efficacité des différentes prophylaxies. Plusieurs études observationnelles ont montré l'efficacité du TMP/SMX pour diminuer l'incidence de la toxoplasmose. Il y a très peu de données sur d'autres agents alternatifs. L'atovaquone apparaît comme une alternative valide au TMP/SMX pour les patients chez qui le TMP/SMX doit être arrêté [63].

Une stratégie alternative est la réalisation de PCR sanguines de routine pour pouvoir développer une stratégie préemptive qui semble bénéfique pour diminuer le risque d'infections avérées. L'attitude préemptive doit être recommandée lorsque la prophylaxie de la pneumocystose par TMP/SMX est interrompue pour allergie ou hématotoxicité.

Recommandation de l'atelier : Prophylaxie universelle par TMP/SMX pour tous les patients à partir de la sortie d'aplasie. L'atovaquone à la dose de 750 mg  $\times$  2/j peut être une alternative en cas d'impossibilité d'utiliser TMP/SMX. TMP/SMX forte<sup>®</sup> au moins trois par semaine pour une durée de six mois minimum

TABLEAU III

Tableau de recommandation sur la prophylaxie contre la pneumocytose [56]

	Adultes		Enfants	
	Niveau d'évidence	Dose	Niveau d'évidence	Dose
<b>Première ligne</b>				
Triméthoprimé/sulfaméthoxazole	A-II	Comprimés : 80/400 mg 1 comprimé/j	A-I	150/750 mg/m <sup>2</sup> /j en 1 ou 2 prises/j ou même dose ; 2 à 3 × /semaine : A-I 1 × /semaine : B-II
		Comprimés forte : 160/800 mg 1 comprimé/j ou 3 × /semaine (B-II)		
<b>Seconde ligne</b>				
Dapsone	A-II	50 mg 2 × /j : B-II	C-II	2-4 mg/kg/j
Atovaquone	B-II	1500 mg/j : B-II	B-II	30 mg/kg/j si âgé de > 24 mois 45 mg/kg/j entre 4 et 24 mois
Aérosols de pentamidine	A-II	300 mg 1 × /mois : B-II	B-II	300 mg 1 × /mois à partir de l'âge de 5 ans
Pentamidine intraveineux	Absence de données		C-II	4 mg/kg toutes les 4 semaines

ou plus en fonction de la reconstitution immunitaire, donneurs alternatifs et de l'existence d'une GVHC sous IS.

En cas d'absence de prophylaxie, une attitude basée sur des PCR sanguines de routine (par exemple tous les 15 jours) et un traitement préemptif sont recommandés pendant cette période.

### Prophylaxie antifongique

L'incidence des infections fongiques invasives (IFI) est d'environ 8 % après allogreffe phéno-identique, 6 % après allogreffe géno-identique, et de moins de 2 % dans les autogreffes [64]. Dans le cas des candidémies, l'augmentation de leur incidence a été rapportée comme liée à l'augmentation de la résistance aux azolés tels que le fluconazole, et à l'augmentation de la résistance aux échinocandines [65,66].

Une étude prospective française a montré 15 % d'aspergillose invasive prouvée, et 92 % une atteinte pulmonaire chez 393 adultes (78 % de maladie hématologique sous-jacente). Les leucémies aiguës (34,6 %) et les greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques (21,4 %) représentent le risque principal. La mortalité globale liée aux infections fongiques invasives à 12 semaines était de 44,8 % ; elle était de 41 % lorsque le traitement de première ligne incluait le voriconazole et de 60 % dans le cas contraire ( $p < 0,001$ ) [67,68].

### Définition des groupes de risque

Les patients à haut risque d'infections fongiques ont été définis par l'European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) en 2013.

Avant la prise de greffe, sont définis comme à haut risque les patients avec hémopathie réfractaire, les patients recevant une allogreffe de sang placentaire, l'association d'une surcharge ferrique (seuil non défini), d'une infection précoce à CMV, d'une greffe avec donneur alternatif (9/10) à une GVH aigüe, et enfin les patients ayant un antécédent d'IFI. L'âge avancé, le retard à la prise de greffe, les infections pulmonaires virales et bactériennes, les greffes haplo-identiques et les leucémies aiguës myéloïdes sont à considérer d'emblée dans ce groupe de haut risque [69].

Après la prise de greffe, sont définis comme à haut risque les patients ayant une GVH aigüe de grade III-IV ou une GVH aigüe de grade II en cas de donneur alternatif ou GVH corticorésistante, les patients ayant une neutropénie secondaire, et enfin l'association d'une greffe alternative à une infection précoce à CMV et à une corticothérapie de plus d'une semaine.

À noter que la GVH chronique n'a pas été retenue comme un critère de haut risque si non associée aux facteurs mentionnés ci-dessus.

## Recommandations de prophylaxies médicamenteuses

### Prophylaxie primaire

Pour les patients de groupe de risque faible avant la prise de greffe, il est recommandé de délivrer une prophylaxie primaire par fluconazole (6 à 8 mg/kg/j, per os) au minimum durant la période d'aplasie.

Pour les patients de haut risque d'emblée (avant la prise de greffe), il est préconisé de délivrer une prophylaxie primaire par voriconazole (B-I) à partir de 48 heures après la fin du conditionnement (éviter les azolés durant la chimiothérapie) et jusqu'à J100 post-greffe [70].

Les alternatives au voriconazole sont l'itraconazole (B-I), le posaconazole (B-II) et la micafungine (C-I), voire l'amphotéricine B liposomale (C-II). Le manque de données ne permet pas de statuer sur l'intérêt de la caspofungine.

Pour les patients du groupe de haut risque après la prise de greffe, est recommandée une prophylaxie primaire par posaconazole (A-I), avec une absorption facilitée par la formulation en comprimés [71].

Les alternatives à ce traitement peuvent être l'itraconazole (B-I), le voriconazole (B-I), voire la micafungine (C-II) et l'amphotéricine B (C-II). Aucune donnée suffisante ne permet de recommander la caspofungine.

### Prophylaxie secondaire (pour les patients ayant un antécédent d'IFI, mais sans infection active)

Le voriconazole débuté 48 heures après la fin du conditionnement et au minimum jusqu'à J100 a été corrélé à un faible taux de récurrence d'IFI après greffe chez les patients ayant un antécédent d'IFI (aspergillaire ou non) avant greffe [72].

#### Recommandation de l'atelier

##### Avant prise de greffe

Groupe de faible risque avant prise de greffe : fluconazole en cas de conditionnement myéloablatif (MAC) jusqu'à sortie d'aplasie minimum et de préférence jusqu'à J100 [73]. En cas de conditionnement réduit avec greffon de CSP et à l'exception des greffes à partir de donneurs alternatifs, l'intérêt de la prophylaxie par fluconazole n'est pas démontré et une attitude préemptive ou empirique est alors indispensable [74].

Groupe de haut risque : voriconazole à partir de 48 heures après la fin du conditionnement jusqu'à J100. Les alternatives au voriconazole sont l'itraconazole, le posaconazole et la micafungine, voire l'amphotéricine B liposomale.

##### Après prise de greffe

Pour les patients du groupe de haut risque après la prise de greffe (GVH), est recommandée une prophylaxie primaire par posaconazole, avec une absorption facilitée par la formulation en comprimés jusqu'à un mois après la fin de la corticothérapie ou en cas corticothérapie au long cours jusqu'à une posologie de corticoïdes inférieure à 0,3 mg/kg/j.

Les alternatives à ce traitement peuvent être l'itraconazole, le voriconazole, voire la micafungine et l'amphotéricine B liposomale. Aucune donnée suffisante ne permet de recommander la caspofungine.

##### Prophylaxie secondaire

Un traitement par voriconazole est recommandé jusqu'au moins six mois après l'allogreffe [72].

En cas de GVH, le traitement sera poursuivi jusqu'à un mois après la fin de la corticothérapie ou en cas de corticothérapie au long cours jusqu'à une posologie de corticoïdes inférieure à 0,5 mg/kg/j. Un *switch* pour le posaconazole est possible (AMM).

### Recommandations de suivi biologique prophylactique

En prophylaxie primaire, le suivi systématique repose classiquement sur le dosage du galactomannane (un composant de la paroi de l'*Aspergillus*) dans le sang tous les trois à quatre jours chez les patients allogreffés en phase précoce (en aplasie) (A-II) [75].

La PCR *Mucor* peut être utile lors de situation de prophylaxie secondaire.

### Recommandations de dosage des azolés

Le dosage systématique des azolés (voriconazole, posaconazole et itraconazole) est recommandé chez tous les patients, en raison d'une grande variabilité interindividuelle, et même intra-individuelle selon les traitements co-administrés métabolisés par le cytochrome P450. Le dosage du voriconazole est préconisé à partir de J3 du début du traitement, avec un taux cible entre 1 et 5 µg/mL. Les posologies peuvent être ajustées à plus ou moins 25 % et un contrôle de voriconazémie est fait à trois jours de la modification. La posaconazémie est dosée à partir de J3 (forme cp) et J5 (suspension) du début du traitement et le taux cible en prophylaxie est supérieur à 0,7 µg/mL. La formulation en comprimés assure une meilleure absorption. Les modifications du traitement immunosuppresseur doivent donner lieu à un nouveau contrôle du dosage des azolés, qui peut donc être proposé une fois/15 jours ou par mois chez les patients [76-78].

Une synthèse des recommandations de cet atelier est présentée dans le [tableau IV](#).

### Questions résiduelles

- Nouvelles thérapeutiques antivirales : brincidofovir, letermovir et maribavir (prophylaxie primaire CMV Letermovir [abstract EBMT] ; phase 2 b + phase 3 pivotale ([www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02137772](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02137772)) ;
- nécessité d'études cliniques prospectives pour étudier l'intérêt des manipulations du microbiote pour prévenir les infections et la GVH, et traiter la GVH corticorésistante. L'intérêt d'une transplantation de microbiote fécal (TMF) doit être également étudié dans la prise en charge de la colonisation à un germe multirésistant ;
- place de l'isavuconazole en cas d'allergie au voriconazole (DOI : 10.1111/tid.12772) ou de QT long (DOI : 10.1111/tid.12712) ou d'hépatopathie, en relais des autres azolés plus toxiques ;
- la prophylaxie primaire par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses en cas d'hypogammaglobulinémie pourrait faire l'objet d'un groupe de travail dans un futur atelier.



TABEAU IV  
Synthèse des recommandations de l'atelier

Agents infectieux	Prophylaxie médicamenteuse	MAC <sup>1</sup>	RIC <sup>1</sup>	Donneurs alternatifs <sup>2</sup>	GVH aigüe <sup>3</sup> ou chronique
<b>HSV 1 et 2</b>	Aciclovir 5 mg/kg × 2 à 3/j IV ou 200 mg × 3 po ou 800mg × 2 po ou valaciclovir 500 mg × 2/j po	Sortie d'aplasie	Sortie aplasie	Sortie aplasie	Sortie aplasie
<b>VZV</b>	Aciclovir 800 mg × 2/j po ou valaciclovir 500 mg × 2/j po	12 mois	12 mois	12 mois minimum	Jusqu'à arrêt de tout immunosuppresseur, 12 mois minimum
<b>Hépatite B</b>	Entecavir or tenofovir	En cas d'Ac anti-HBc+, en cas de donneur Ac anti-HBc+ : traitement au moins			12 mois après arrêt de l'IS
<b>Toxoplasmose</b>	TMP/SMX po 400 mg/j ou 800 mg × 3/semaine ou Atovaquone 750 mg × 2/j	6 mois	6 mois	12 mois	Jusqu'à arrêt de la corticothérapie
<b>Pneumocystose</b>	TMP/SMX po 800 mg × 3/semaine ou aerosol Pentamidine 300 mg/mois ou Atovaquone 750 mg × 2/j ou Dapsone 50 mg × 2/j	12 mois	12 mois	12 mois minimum	Minimum 12 mois, jusqu'à 6 mois après l'arrêt des immunosuppresseurs
<b>Décontamination digestive</b>	Antibiotiques non absorbés	Discutable	Non recommandée	Discutable	Non recommandée
<b>Pneumocoque</b>	Quinolones Oracilline 1 MUI × 2/j	Non	Non	Non	Non
<b>Tuberculose</b>	Isoniazide 300 mg/j	Si TBI uniquement, jusqu'à vaccination pendant 6 mois si atcd de tuberculose ou de facteur de risque, IDR à la tuberculine+ et quantiféron+			Non recommandée (pas de niveau de preuve)
<b>Champignons<sup>3</sup></b>					
<b>Avant greffe</b>					
<b>Faible risque</b>	Fluconazole 6-8 mg/kg/j	J1-J100	Discutable pendant aplasie	NA	NA
<b>Haut risque</b>	Voriconazole				
<b>Après greffe</b>	6 mg/kg × 2/j, J1, puis 4 mg/kg × 2/j ou posaconazole	J1-J100	J1-J100	J1-J100	NA
<b>Haut risque</b>	Posaconazole 3cp de 200 mg × 2/j, J1, puis 3cp de 200 mg/j en 1 prise				si GVH sous corticoïdes Jusqu'à 1 mois après l'arrêt de la corticothérapie (J100 minimum) ou dose <0,3 mg/kg si corticothérapie prolongée
<b>Prophylaxie secondaire</b>	Voriconazole 6 mg/kg × 2/j, J1, puis 4 mg/kg × 2/j				Dosages recommandés

po : per os ; cp : comprimé.

<sup>1</sup>Greffes géno-identiques, phéno-identiques HLA 10/10, CSP ou MO.

<sup>2</sup>Greffes alternatives : USP, haplo-identique, *mismatch* HLA 9/10.

<sup>3</sup>En cas de contre-indication aux azolés, la micafungine ou amphotéricine B liposomale sont des alternatives.

**Remerciements** : La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette huitième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : Astellas, Biotest, Celgene, Gilead, Jazzpharmaceutical, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt Therakos, MSD France, Neovii, Novartis, Octapharma, Pfizer, Sanofi.

**Déclaration de liens d'intérêts** : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.08.017>.

## Références

- [1] Tipton R, Yakoub-Agha I. How we harmonize HSC clinical practices among the SFGM-TC centers. *Bull Cancer* 2016;103(11):S193-7.
- [2] Przybylski M, Majewska A, Dzieciatkowski T, Rusicka P, Basak GW, Nasilowska-Adamska B, et al. Infections due to alphaherpesviruses in early post-transplant period after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: results of a 5-year survey. *J Clin Virol* 2017;87:67-72.
- [3] Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis* 1980;142(3):338-46.
- [4] 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.
- [5] Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, Boeckh M, Baden LR, Rubin RH, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001;392-421.
- [6] Saral R, Burns WH, Laskin OL, Santos GW, Lietman PS. Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. *N Engl J Med* 1981;305(2):63-7.
- [7] Hann IM, Prentice HG, Blacklock HA, Ross MG, Brigden D, Rosling AE, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes virus infections in severely immunocompromised patients: randomised double blind trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6389):384-8.
- [8] Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, Griffith J, Akhtar M, Desjardin J, et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6(1):44-9.
- [9] Tomonari A, Iseki T, Takahashi S, Ooi J, Takasugi K, Shimohakamada Y, et al. Varicella-zoster virus infection in adult patients after unrelated cord blood transplantation: a single institute experience in Japan. *Br J Haematol* 2003;122(5):802-5.
- [10] Steer CB, Szer J, Sasadeusz J, Matthews JP, Beresford JA, Grigg A. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(6):657-64.
- [11] Kanda Y, Mineishi S, Saito T, Saito A, Yamada S, Ohnishi M, et al. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(7):689-92.
- [12] Ljungman P, Wilczek H, Gahrton G, Gustavsson A, Lundgren G, Lönnqvist B, et al. Long-term acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients and lymphocyte proliferation responses to herpes virus antigens in vitro. *Bone Marrow Transplant* 1986;1(2):185-92.
- [13] Kim DH, Messner H, Minden M, Gupta V, Kuruvilla J, Wright J, et al. Factors influencing varicella zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: low-dose acyclovir prophylaxis and pre-transplant diagnosis of lymphoproliferative disorders. *Transpl Infect Dis* 2008;10(2):90-8.
- [14] Perren TJ, Powles RL, Easton D, Stolle K, Selby PJ. Prevention of herpes zoster in patients by long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med* 1988;85(2):99-101.
- [15] Klein A, Miller KB, Sprague K, Desjardin JA, Snyderman DR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valacyclovir prophylaxis to prevent zoster recurrence from months 4 to 24 after BMT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(2):294-9.
- [16] Viganò M, Vener C, Lampertico P, Annaloro C, Pichoud C, Zoulim F, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(1):125-31.
- [17] Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, Ho VT, Baden LR, Marty FM. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(9):1049-59.
- [18] Nakamoto S, Kanda T, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, et al. Reactivation of hepatitis B virus in hematopoietic stem cell transplant recipients in Japan: efficacy of nucleos(t)ide analogues for prevention and treatment. *Int J Mol Sci* 2014;15(11):21455-67.
- [19] Mikulska M, Nicolini L, Signori A, Rivoli G, Del Bono V, Raiola AM, et al. Hepatitis B. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(10):O694-701.
- [20] Park S, Kim K, Kim DH, Jang JH, Kim SJ, Kim WS, et al. Changes of hepatitis B virus serologic status after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and impact of donor immunity on hepatitis B virus. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(11):1630-7.
- [21] Seto WK, Chan TS, Hwang YY, Wong DK, Fung J, Liu KS, et al. Hepatitis B reactivation in occult viral carriers undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2017;65(5):1451-61.
- [22] Sarmati L, Andreoni M, Antonelli G, Arcese W, Bruno R, Coppola N, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy of hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation—a position paper. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(12):935-40.
- [23] Chang CS, Tsai CY, Yan SL. Hepatitis B reactivation in patients receiving targeted therapies. *Hematology* 2017;1-7.
- [24] Mallet V, van Bömmel 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). *Lancet Infect Dis* 2016;16(5):606-17.
- [25] Liver EAFTSOT. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1):167-85.
- [26] Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50(3):661-2.
- [27] Shang J, Wang H, Sun J, Fan Z, Huang F, Zhang Y, et al. A comparison of lamivudine vs entecavir for prophylaxis of hepatitis B virus reactivation in allogeneic hematopoietic stem

**Prophylaxie des infections post-allogreffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)**

- cell transplantation recipients: a single-institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(4):581-6.
- [28] Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, Parker A, Martino R, Shaw PJ, et al. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28(5):479-84.
- [29] Martino R, Porrás RP, Rabella N, Williams JV, Rámila E, Margall N, et al. Prospective study of the incidence, clinical features, and outcome of symptomatic upper and lower respiratory tract infections by respiratory viruses in adult recipients of hematopoietic stem cell transplants for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(10):781-96.
- [30] Bowden RA. Respiratory virus infections after marrow transplant: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Am J Med* 1997;102(3):27-30 [Discussion 42-43].
- [31] Champlin RE, Whimbey E. Community respiratory virus infections in bone marrow transplant recipients: the M.D Anderson Cancer Center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7 [8S-10S].
- [32] Whimbey E, Elting LS, Couch RB, Lo W, Williams L, Champlin RE, et al. Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1994;13(4):437-40.
- [33] Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1300-6.
- [34] Ljungman P, de la Camara R, Perez-Bercoff L, Abecasis M, Nieto Campuzano JB, Cannata-Ortiz MJ, et al. Outcome of pandemic H1N1 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica* 2011;96(8):1231-5.
- [35] Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis* 2013;15(3):219-32.
- [36] Karras NA, Weeres M, Sessions W, Xu X, Defor T, Young JA, et al. A randomized trial of one versus two doses of influenza vaccine after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):109-16.
- [37] Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, Zandstra DF. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984;10(4):185-92.
- [38] Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, Ubeda C, Goldberg J, Gobourne A, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2012;55(7):905-14.
- [39] Routy B, Letendre C, Enot D, Chénard-Poirier M, Mehraj V, Séguin NC, et al. The influence of gut-decontamination prophylactic antibiotics on acute graft-versus-host disease and survival following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Oncoimmunology* 2017;6(1) [e1258506].
- [40] Shono Y, Docampo MD, Peled JU, Perobelli SM, Velardi E, Tsai JJ, et al. Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Sci Transl Med* 2016;8(339) [339ra71].
- [41] Jenq RR, Ubeda C, Taur Y, Menezes CC, Khanin R, Dudakov JA, et al. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med* 2012;209(5):903-11.
- [42] Weber D, Frauenschläger K, Ghimire S, Peter K, Panzer I, Hiergeist A, et al. The association between acute graft-versus-host disease and antimicrobial peptide expression in the gastrointestinal tract after allogeneic stem cell transplantation. *PLoS One* 2017;12(9) [e0185265].
- [43] Koh AY. The microbiome in hematopoietic stem cell transplant recipients and cancer patients: opportunities for clinical advances that reduce infection. *PLoS Pathog* 2007;13(6) [e1006342].
- [44] Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – A randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005;5(1):125-30.
- [45] Haverkate MR, Weiner S, Lolans K, Moore NM, Weinstein RA, Bonten MJ, et al. Duration of colonization with klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing bacteria at long-term acute care hospitals in Chicago, Illinois. *Open Forum Infect Dis* 2016;3(4) [ofw178].
- [46] Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002;117(2):444-50.
- [47] Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Siegal D, Franke N, Green K, et al. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(8):743-7.
- [48] Torda A, Chong Q, Lee A, Chen S, Dodds A, Greenwood M, et al. Invasive pneumococcal disease following adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2014;16(5):751-9.
- [49] Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, Riley U, Singhal S, Horton C, et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood* 2000;95(12):3683-6.
- [50] Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol* 2016;95(9):1435-55.
- [51] Ahmed P, Anwar M, Khan B, Altaf C, Ullah K, Raza S, et al. Role of isoniazid prophylaxis for prevention of tuberculosis in haemopoietic stem cell transplant recipients. *J Pak Med Assoc* 2005;55(9):378-81.
- [52] Erdstein AA, Daas P, Bradstock KF, Robinson T, Hertzberg MS. Tuberculosis in allogeneic stem cell transplant recipients: still a problem in the 21st century. *Transpl Infect Dis* 2004;6(4):142-6.
- [53] Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Evans DA. Infections caused by mycobacterium tuberculosis in patients with hematological disorders and in recipients of hematopoietic stem cell transplant, a twelve year retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007;6:16.
- [54] Lee HJ, Lee DG, Choi SM, Park SH, Cho SY, Choi JK, et al. The demanding attention of tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: high incidence compared with general population. *PLoS One* 2017;12(3):e0173250.
- [55] Muñoz L, Santin M. Prevention and management of tuberculosis in transplant recipients: from guidelines to clinical practice. *Transplantation* 2016;100(9):1840-52.
- [56] Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(9):2397-404.
- [57] Williams KM, Ahn KW, Chen M, Aljurf MD, Agwu AL, Chen AR, et al. The incidence, mortality and timing of pneumocystis jirovecii pneumonia after hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(4):573-80.
- [58] Robin C, Lê MP, Melica G, Massias L, Redjoul R, Khoudour N, et al. Plasma concentrations of atovaquone given to immunocompromised patients to prevent Pneumocystis jirovecii. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(9):2602-6.
- [59] Levy ER, Musick L, Zinter MS, Lang T, Cowan MJ, Weintrub PS, et al. Safe and effective prophylaxis with bimonthly intravenous pentamidine in the pediatric hematopoietic stem cell transplant population. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(2):135-41.
- [60] Diri R, Anwer F, Yeager A, Krishnadasan R, McBride A. Retrospective review of intravenous pentamidine for pneumocystis

- pneumonia prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2016;18(1):63-9.
- [61] Martino R, Maertens J, Bretagne S, Rovira M, Deconinck E, Ullmann AJ, et al. Toxoplasmosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2000;31(5):1188-95.
- [62] Gajurel K, Dhakal R, Montoya JG. Toxoplasma prophylaxis in haematopoietic cell transplant recipients: a review of the literature and recommendations. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28(4):283-92.
- [63] Mendorf A, Klyuchnikov E, Langebrake C, Rohde H, Ayuk F, Regier M, et al. Atovaquone for prophylaxis of toxoplasmosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Haematol* 2015;134(3):146-54.
- [64] Omrani AS, Almghrabi RS. Complications of hematopoietic stem transplantation: fungal infections. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2017;10(4):239-44.
- [65] Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoed-Ndam L, Wolff M, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med* 2014;40(9):1303-12.
- [66] Organization WHO. Antimicrobial. Resistance: global report on surveillance; 2014.
- [67] Lortholary O. Épidémiologie de l'aspergilliose invasive en France : résultat du réseau SAIF (2005-2007). In: Gangneux J-P, editor. BEH. 2013. p. 121-4.
- [68] Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis* 2014;20(7):1149-55.
- [69] Atilla E, Atilla PA, Bozdağ SC, Demirel T. A review of infectious complications after haploidentical hematopoietic stem cell transplantations. *Infection* 2017;45(4):403-11.
- [70] Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010;116(24):5111-8.
- [71] Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356(4):335-47.
- [72] Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Cornely OA, Ljungman P, Einsele H, et al. Voriconazole as secondary antifungal prophylaxis in stem cell transplant recipients. *Haematologica* 2011;96(2):e9-10 [Author reply e1].
- [73] Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96(6):2055-61.
- [74] Brissot E, Cahu X, Guillaume T, Delaunay J, Ayari S, Peterlin P, et al. Initial fluconazole prophylaxis may not be required in adults with acute leukemia or myelodysplastic/myeloproliferative disorders after reduced intensity conditioning peripheral blood stem cell allogeneic transplantation. *Ann Hematol* 2015;94(4):663-9.
- [75] Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S, et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(6):846-54.
- [76] Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(5):1162-76.
- [77] Chau MM, Kong DC, van Hal SJ, Urbancic K, Trubiano JA, Cassumbhoy M, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy. *Intern Med J* 2014;44(12):1364-88.
- [78] Laverdiere M, Bow EJ, Rotstein C, Autmizguine J, Broady R, Garber G, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles: a needs assessment review and recommendations from a Canadian perspective. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014;25(6):327-43.
- [79] Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Meyers JD, Counts GW, Farewell VT, Thomas ED. A prospective study. *Ann Intern Med* 1978;89:893-901.
- [80] Storb R, Prentice RL, Buckner CD, Clift RA, Appelbaum F, Deeg J, Doney K, Hansen JA, Mason M, Sanders JE, et al. Graft-versus-host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective environment. *N Engl J Med* 1983;308:302-7.
- [81] Vossen JM, Heidt PJ, van den Berg H, Gerritsen EJ, Hermans J, Dooren LJ. Prevention of infection and graft-versus-host disease by suppression of intestinal microflora in children treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9(1):14-23.
- [82] Beelen DW, Haralambie E, Brandt H, Linzenmeier G, Müller KD, Quabeck K, et al. Evidence that sustained growth suppression of intestinal anaerobic bacteria reduces the risk of acute graft-versus-host disease after sibling marrow transplantation. *Blood* 1992;80(10):2668-76.
- [83] Beelen DW, Elmaagacli A, Müller KD, Hirche H, Schaefer UW. Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and ciprofloxacin or ciprofloxacin alone on the development of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation in patients with hematologic malignancies: final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial. *Blood* 1999;93(10):3267-75.
- [84] Vossen JM, Guiot HF, Lankester AC, Vossen AC, Bredius RG, Wolterbeek R, et al. Complete suppression of the gut microbiome prevents acute graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *PLoS One* 2014;9(9) [e105706].