

Cas clinique interactif n° 2 :

Viroses respiratoires du patient allogreffé de CSH

5 octobre 2026

Séminaire national DES Maladies Infectieuses et Tropicales

Dr Anne Conrad

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital de la Croix-Rousse – Lyon

Monsieur X, 45 ans

- Leucémie aiguë myéloblastique
- Il y a 3 ans : **allogreffe de CSP phéno-identiques 9/10ème** après conditionnement myéloablatif
- Suites de greffe :
 - Réactivation CMV
 - GVH aiguë digestive grade III corticorésistante
 - **GVH chronique** cutanée, muqueuse, pulmonaire : photophérèse extracorporelle, ruxolitinib → rituximab (dernière cure il y a 3 mois), ciclosporine (en cours)

Monsieur X, 45 ans

- Traitements en cours : NEORAL, ORACILLINE, BACTRIM, VALACICLOVIR, VENTOLINE...
- Vacciné contre la grippe
- **Début novembre :**
 - Depuis 48h : AEG, fièvre 38,9 °C, un épisode de vomissements
 - Toux sèche, dyspnée, **SaO2 93% sous 3 L/min d'O2**. Auscultation pulmonaire libre

Quel agent pathogène suspectez-vous en priorité chez ce patient ?



① Haemophilus influenzae 2% 1

② Métapneumovirus humain 2% 1

③ Pneumocystis jirovecii 2% 1

④ Rhinovirus 2% 1

⑤ Streptococcus pneumoniae 5% 3

⑥ Virus influenza 76% 47

⑦ Virus parainfluenza type 3 (PIV-3) 0% 0

⑧ **Virus respiratoire syncytial** ✓ 13% 8



Les Community Acquired Respiratory Virus

Virus à ARN

Grippe A et B

Orthomyxoviridae

VRS, métapneumovirus

Pneumoviridae

Parainfluenza 1 à 4

Paramyxoviridae

Rhinovirus, entérovirus

Picornaviridae

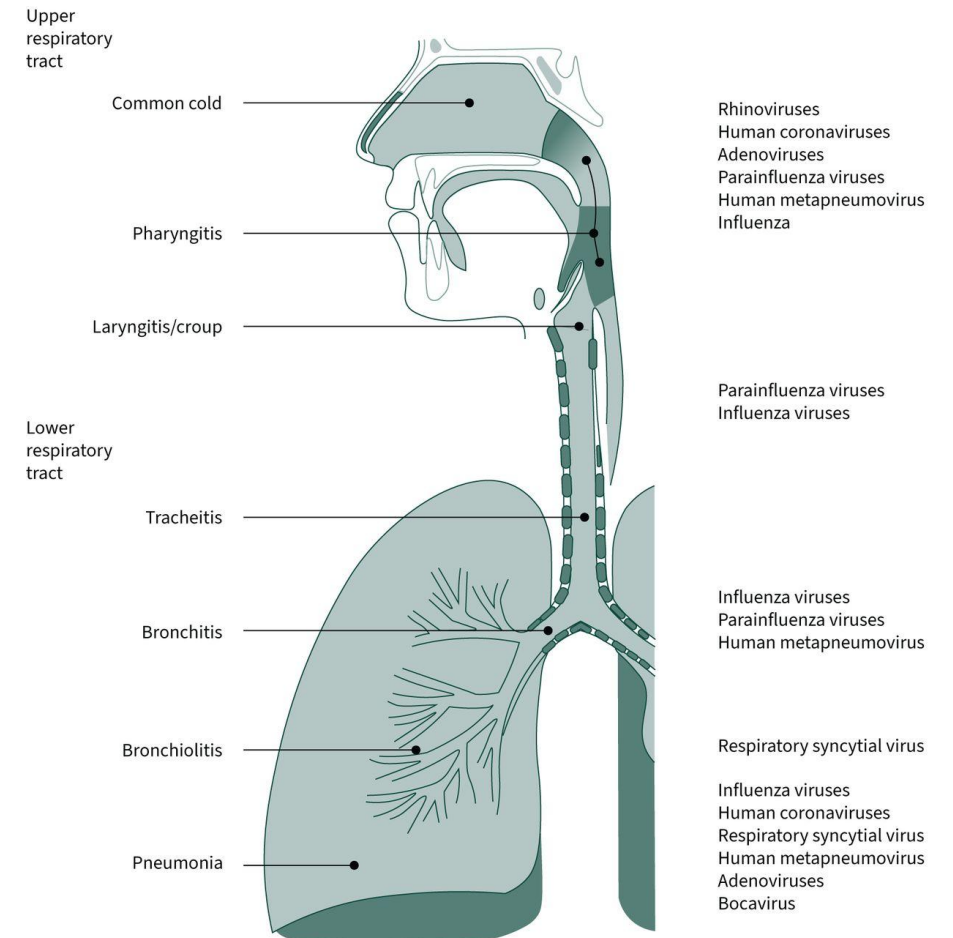
Coronavirus saisonniers, SARS-CoV-2

Coronaviridae

Virus à ADN

Adénovirus

Bocavirus



www.breathe.ersjournals.com

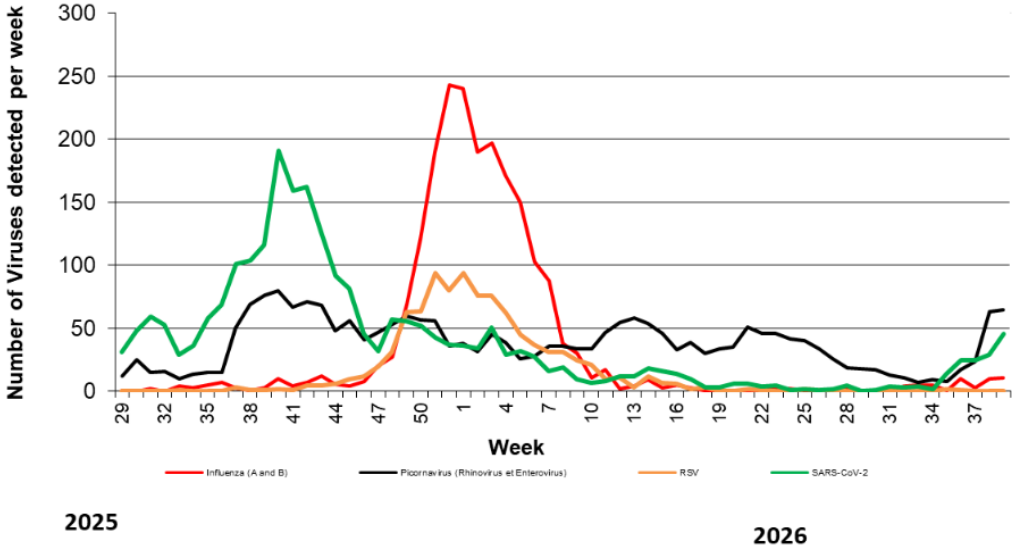
Saisonnalité des CARV

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



Saison 26-27- Numéro 5

IAI, Centre de Biologie et Pathologie Nord, LYON.



Respiratory Virus Infections and Pulmonary Impairment After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

*cohorte prospective (Fred Hutch), n=471 âgés ≥6 ans, 2005-2010

62 % ≥1 épisode de virose respi

incidence cumulée à 1 an de l'allogreffe

7,6 % → 30 %

progression vers une atteinte des voies aériennes inférieures (LRTID)

> 30 %

mortalité des LRTID en cas d'immunodépression profonde (< 5 % globalement)

poids de l'immunosuppression

Epidémiologie

- Rhinovirus : le plus fréquent
- VRS et grippe, hMPV : principales causes de LRTID sévères
- Grippe : principale cause de mortalité
- CARV : excrétion prolongée >1 mois



Cohorte *rétrospective*, n=235/353 CARV LRTID

Survie J100 : 78 à 90 %

Mortalité davantage liée à l'immunodépression qu'au type de virus

Are any specific respiratory viruses more severe than others in recipients of allogeneic stem cell transplantation? A focus on lower respiratory tract disease

Délai de survenue des CARV



Avant la greffe

Fréquent et associé à une surmortalité

J0 → prise de greffe

Neutropénie et lymphopénie profondes : **risque maximal de progression vers les VAI (=LRTID) // décès**

J30 → 6 mois – 1 an

GVH, immunosuppresseurs, lymphopénie : risque élevé ; mortalité ~ délai post-greffe

≥1 an

Gravité potentielle ~ immunodépression (GVH +++)

Epidemiological characteristics and outcome of viral respiratory tract infections in the first year after allogeneic hematopoietic cell transplantation

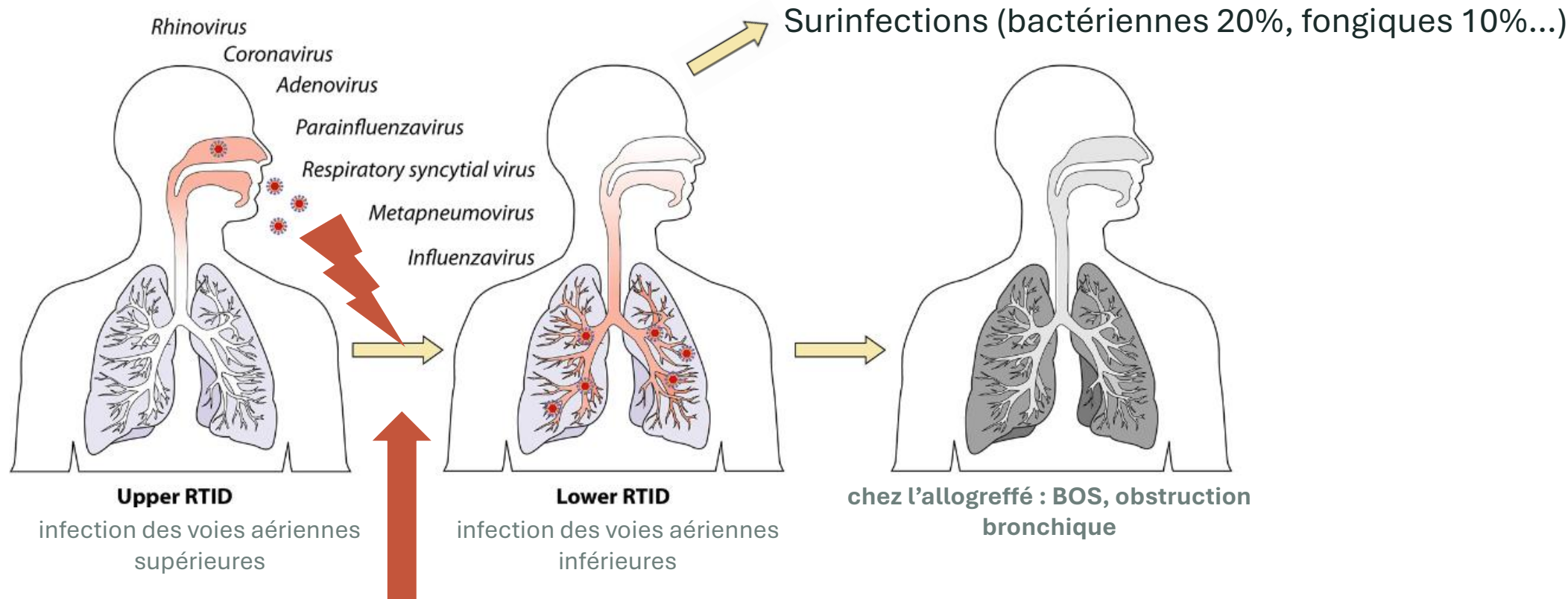
The effect of timing on community acquired respiratory virus infection mortality during the first year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective epidemiological survey

Community-Acquired Respiratory Virus Infections: A Threat to Long-Term Survivors After Allogeneic Stem Cell Transplant?

➔ **Pronostic ~ degré d'immunosuppression / délai depuis la greffe**

Physiopathologie : pourquoi c'est grave ?

Maladie respiratoire virale → maladie inflammatoire



Le déficit immunitaire est le moteur de la progression

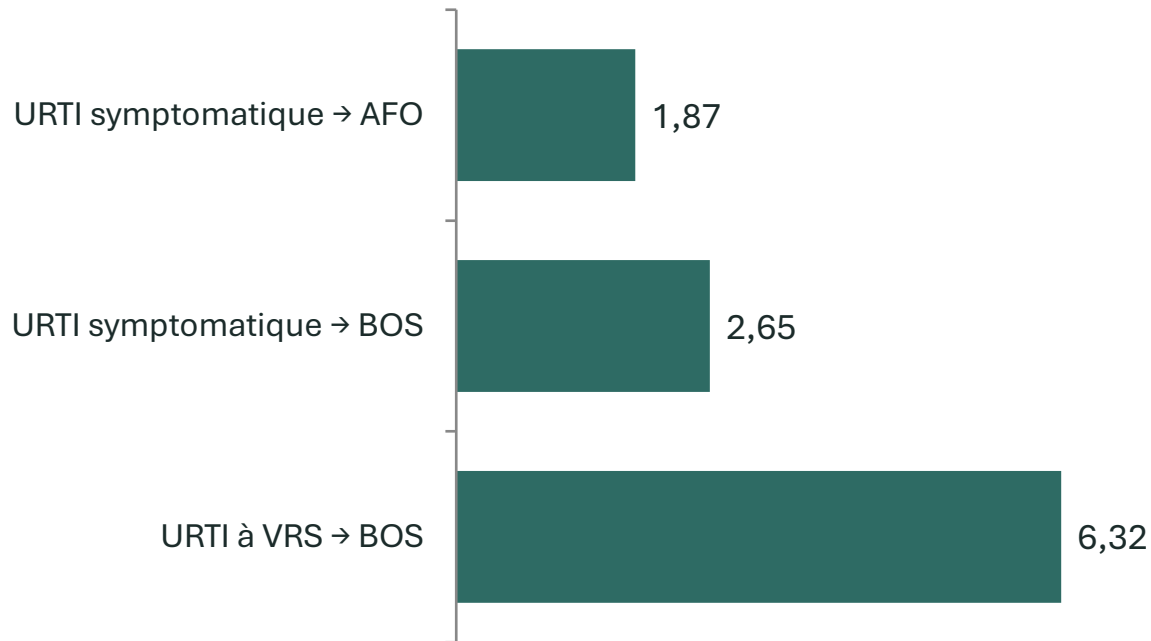
*BOS : Bronchiolitis Obliterans Syndrome (GVH pulmonaire)

adapté de Ison & Hirsch Clin Microbiol Rev 2019

Respiratory Virus Infections and Pulmonary Impairment After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

*cohorte prospective (Fred Hutch), n=471 âgés ≥6 ans, 2005-2010
Spirométrie hebdomadaire (Piko-6)

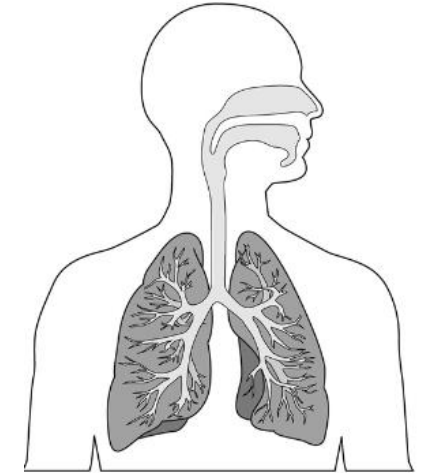
Infection virale et fonction respiratoire tardive (aHR)



*AFO : Airflow obstruction

*BOS : Bronchiolitis Obliterans Syndrome (GVH pulmonaire)

Conséquences à long terme



Autres complications



Mortalité

- ✓ toute LRTID
- ✓ grippe +++



Excrétion virale prolongée

Médiane > 2 mois pour influenza

➔ risque de résistance / inhibiteurs de neuraminidase



Retard thérapeutique

report de la greffe, de la chimiothérapie

Monsieur X, 45 ans

- Traitements en cours : ORACILLINE, WELLVONE, VALACICLOVIR, NEORAL, VENTOLINE...
- Vacciné contre la grippe
- Début novembre :
 - Depuis 48h : AEG, fièvre 38,9 °C, un épisode de vomissements
 - Toux sèche, dyspnée, SaO2 93% sous 3 L/min d'O2. Auscultation pulmonaire libre

Q2

Quel bilan paraclinique proposez-vous de réaliser en première intention ?

Quel bilan paraclinique proposez-vous de réaliser ?

- | | | | |
|----------|---------------------------------------|-------|--|
| 1 | dosage pondéral des ... | ✓ 30% | 18  |
| 2 | dosage du beta-D-glucane | 43% | 26  |
| 3 | échographie ... | 26% | 16  |
| 4 | gazométrie artérielle | ✓ 70% | 43  |
| 5 | NFP | ✓ 74% | 45  |
| 6 | PCR grippe/SARS-CoV-2 s... | 43% | 26  |
| 7 | PCR virus respiratoires ... | ✓ 84% | 51  |
| 8 | radiographie thoracique fac... | 41% | 25  |
| 9 | scanner thoracique | ✓ 67% | 41  |



Q2

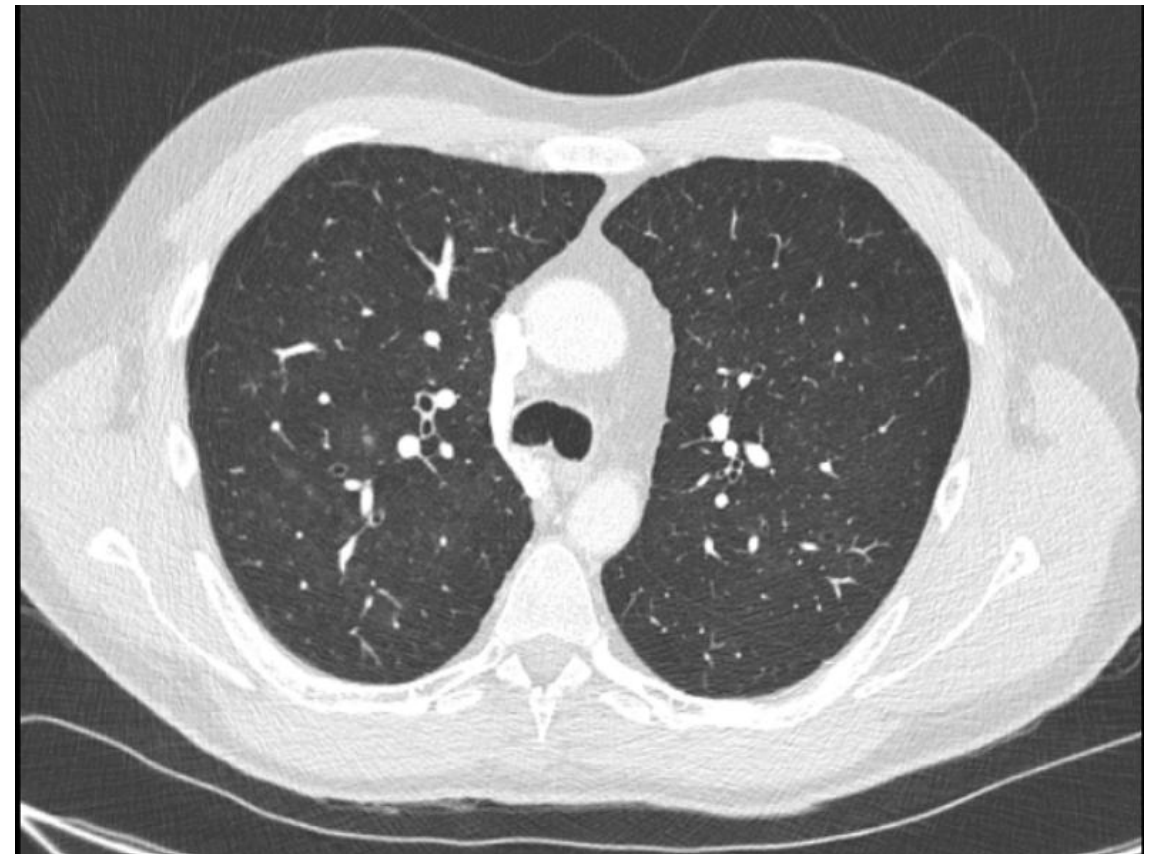
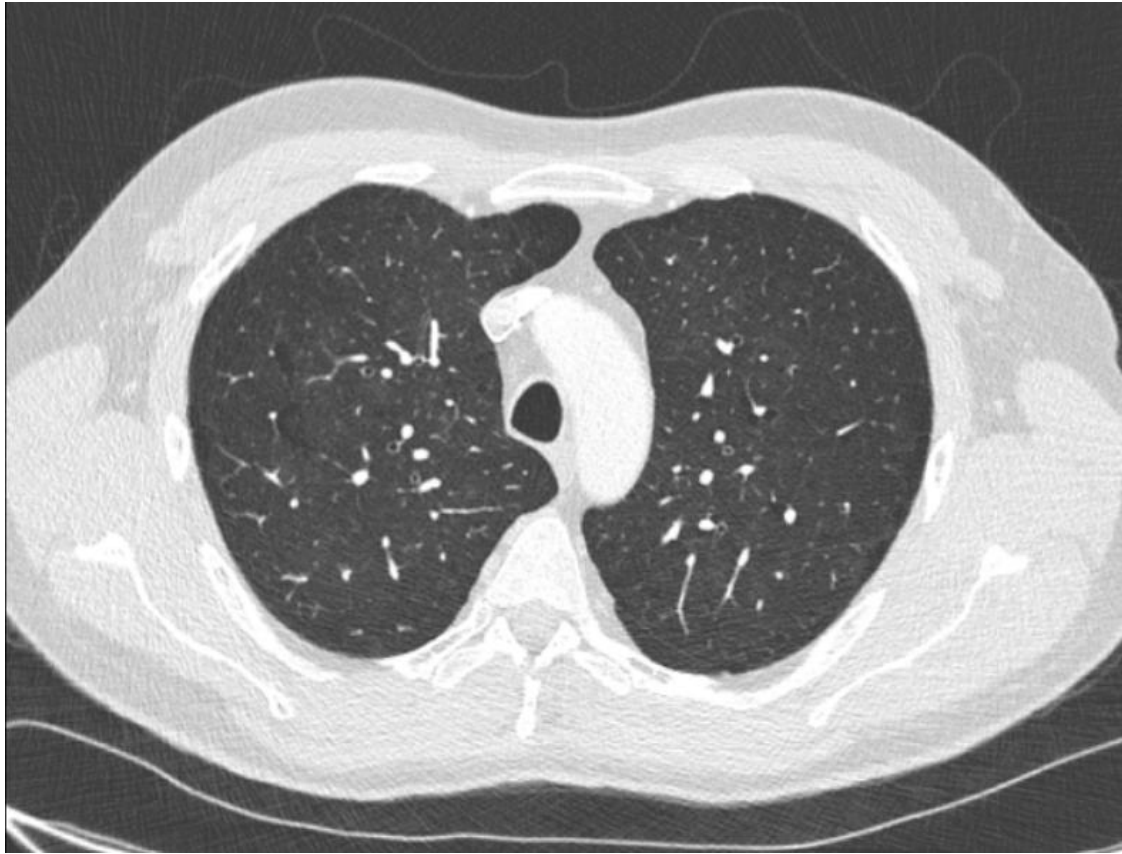
Quel bilan paraclinique proposez-vous de réaliser en première intention ?

- PCR virus respiratoires multiplex
> PCR virus respiratoires
quadraplex
- +/- prélèvements respiratoires
profonds, selon situation
clinique
- Scanner thoracique
- Dosage ponderal Ig
- NFP

Community-acquired respiratory virus infections in patients with haematological malignancies or undergoing haematopoietic cell transplantation: updated recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia

For all patients with RTID due to be admitted to hospital or already admitted, comprehensive diagnostic NAT (CARV multiplex NAT) is recommended, covering influenzavirus A and B, SARS-CoV-2, RSV, HPIV, HMPV, HRhV, HCoV, and HAdV	BIII
In health-care centres not providing CARV multiplex NAT, first-line diagnostic testing should be done for influenzavirus A and B, SARS-CoV-2, and RSV, and if negative, followed by second-line diagnostic testing for HMPV and HPIV 1–4 or other specific CARVs (eg, HRhV and HAdV) as epidemiologically indicated	Allt
Specimens should be taken from the site of clinical involvement, preferably nasal, nasopharyngeal, or naso-oro-pharyngeal swabs for URTID, or by bronchoalveolar lavage fluids for LRTID (or tracheal aspirate if bronchoalveolar lavage is not feasible)	All

Monsieur X, 45 ans



Prélèvement nasopharyngé positif pour le VRS

TABLE 1 Case definitions of CARV-RTID^a

Case definition

Case classification

• Case types

- Possible case: meeting the clinical criteria of RTID
- Probable case: meeting the clinical criteria of RTID and having an epidemiological link
- Presumptive case: meeting the clinical criteria of RTID and the laboratory criteria (laboratory confirmed)
- Proven case: histological evidence of CARV pathology

Clinical criteria

- New onset of 1 of the following systemic symptoms/signs in the previous 5 days
 - Fever
 - Feverishness
 - Myalgia
 - Nausea

La fièvre peut être absente !

AND

- At least 1 of the following 4 respiratory symptoms
 - Cough
 - Sore throat
 - Shortness of breath
 - Coryza

AND

- Clinician's judgment that the illness is due to an infectious agent

Epidemiological criteria

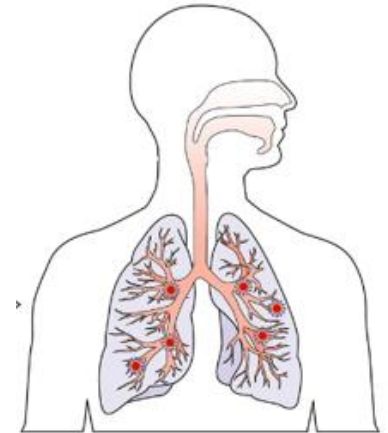
- An epidemiological link to human-to-human transmission, such as
 - CARV activity in the community
 - Contact with visitor, another patient, or healthcare worker

Laboratory criteria

- Detection of CARV in a clinical specimen, preferably from the site of clinical involvement, by at least 1 of the following
 - Nucleic acid amplification testing (NAT)
 - Virus isolation by cell culture (VIC)
 - Direct virus antigen detection (DAD)

AND

- Exclusion of a major role of other etiologies (another infectious agent or disease)



Lower RTID

respiratory tract infectious disease

- ✓ expectoration
- ✓ hypoxie
- ✓ infiltrats radiologiques

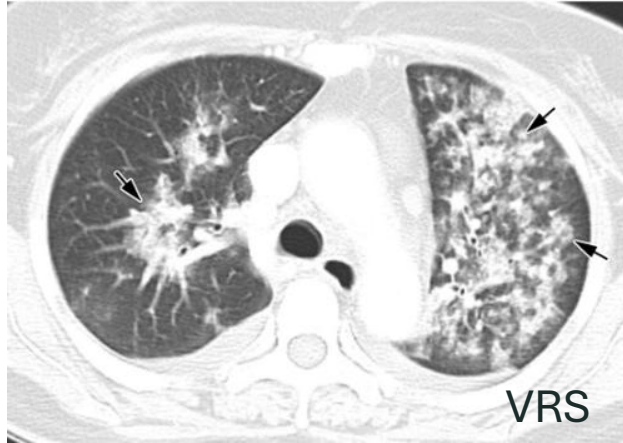
^aModified from reference 5.

Présentation radiologique

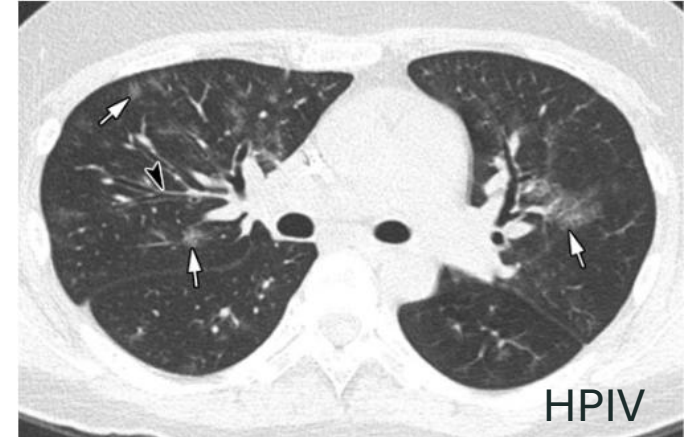
Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia¹

Scanner : lésions bilatérales et multifocales de type bronchiolite

- micronodules centrolobulaires, arbre en bourgeon
- **épaississement des parois bronchiques**
- verre dépoli, condensations



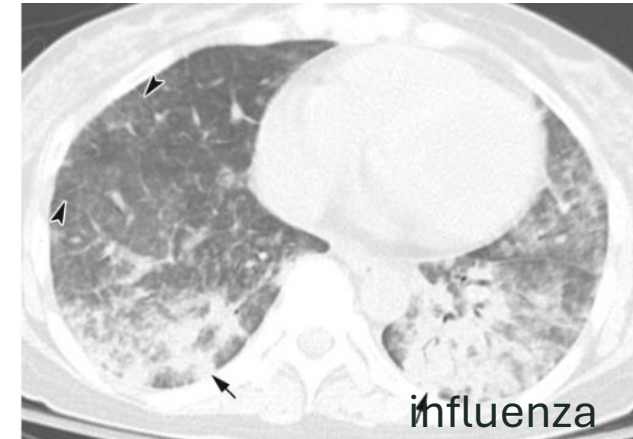
opacités en arbre en bourgeon



verre dépoli péribronchovasculaire



micronodules centrolobulaires



verre dépoli et lésions de condensation

Aucun aspect spécifique d'un virus

Monsieur X, 45 ans

- Traitements en cours : NEORAL, ORACILLINE, WELLVONE, VALACICLOVIR, VENTOLINE...
- Vacciné contre la grippe
- Début novembre :
 - Depuis 48h : AEG, fièvre 38,9 °C, un épisode de vomissements
 - Toux sèche, dyspnée, SaO2 93% sous 3 L/min d'O2. Auscultation pulmonaire libre

Q3

Quel(s) est/sont le(s) facteur(s) de risque de mauvaise évolution présents dans cette observation ?

Quel(s) est/sont le(s) facteur(s) de risque de mauvaise évolution présents dans cette observation ?



1

âge > 40 ans



35%

16

2

délai depuis la greffe

20%

9

3

GVH chronique



96%

44

4

mismatch HLA



24%

11

5

oxygénoréquérance



78%

36

6

traitement immunosuppresseur en ...



91%

42

7

traitement récent par rituximab



100%

46



Facteurs de risque

Respiratory virus infections after allogeneic stem cell transplantation: Current understanding, knowledge gaps, and recent advances

Immunodépression de l'hôte >> virulence du virus



Progression vers l'atteinte des VAI (LRTID)

- Lymphopénie (< 0,2 G/L), neutropénie
- Hypogammaglobulinémie
- Corticothérapie, surtout ≥ 1 mg/kg/j
- GVH active
- Mismatch HLA
- Âge ≥ 40 -50 ans
- Période précoce, péri-prise de greffe
- Co-infection
- ...



Mortalité

- Atteinte des VAI (LRTID)
- Lymphopénie (< 0,2 G/L)
- Corticothérapie > 1 mg/kg/j au diagnostic de LRTID
- Mismatch HLA
- Greffe de sang placentaire
- Hypoxémie, recours à la ventilation
- Age ≥ 65 ans
- Période précoce
- ISI élevé
- ...

Immunodeficiency

Scoring Index (ISI) – grade BII

Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections

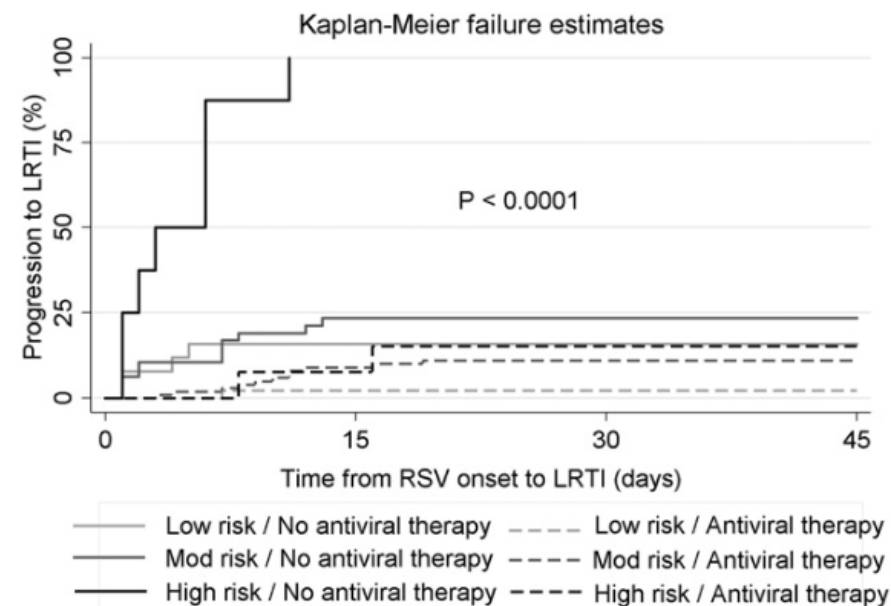
*cohorte rétrospective, n=237 allogeffés VRS+, 1996-2009

Critère au diagnostic	Points
PNN < 0,5 G/L	3
Lymphocytes < 0,2 G/L	3
Âge ≥ 40 ans	2
Conditionnement myéloablatif	1
GVH aiguë ou chronique	1
Corticoïdes (30 derniers jours)	1
Greffe récente (< 30 j) ou avant prise de greffe	1

Faible 0–2

Modéré 3–6

Élevé 7–12



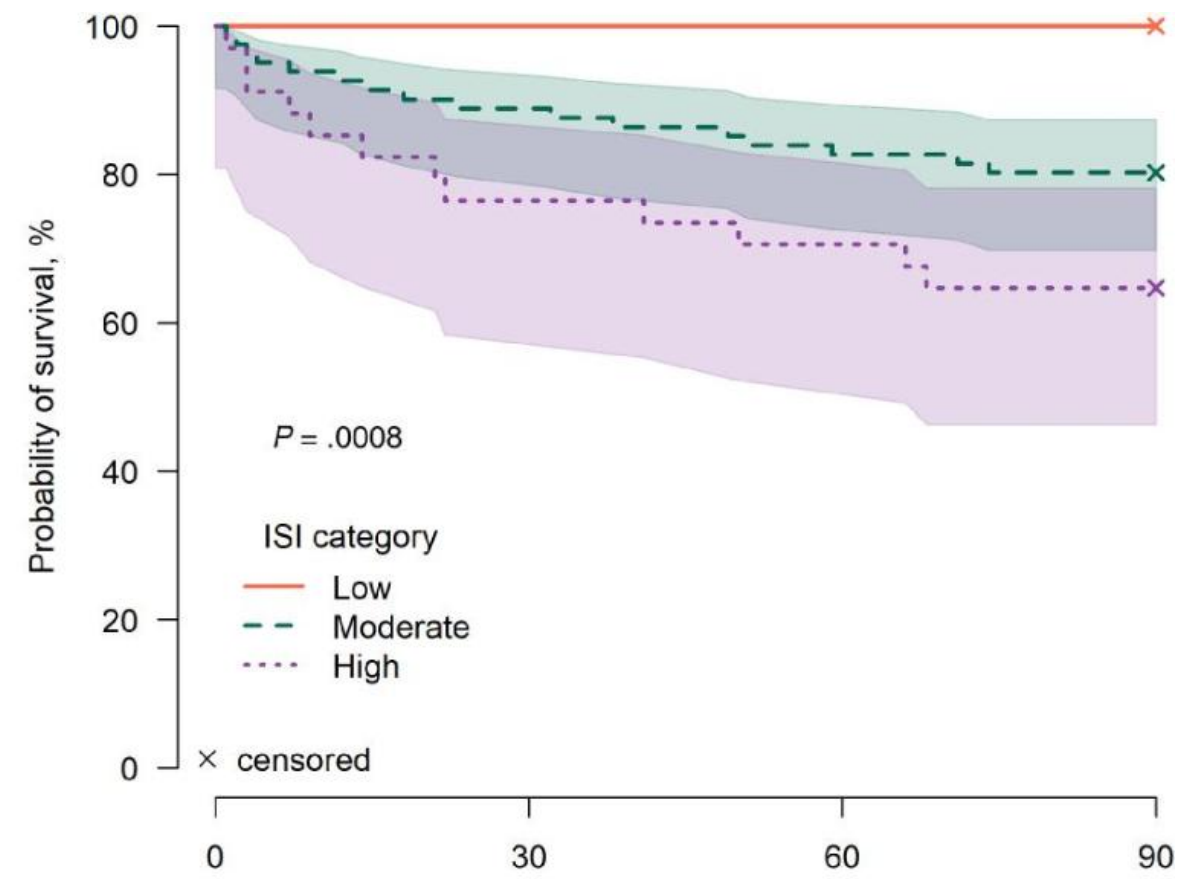
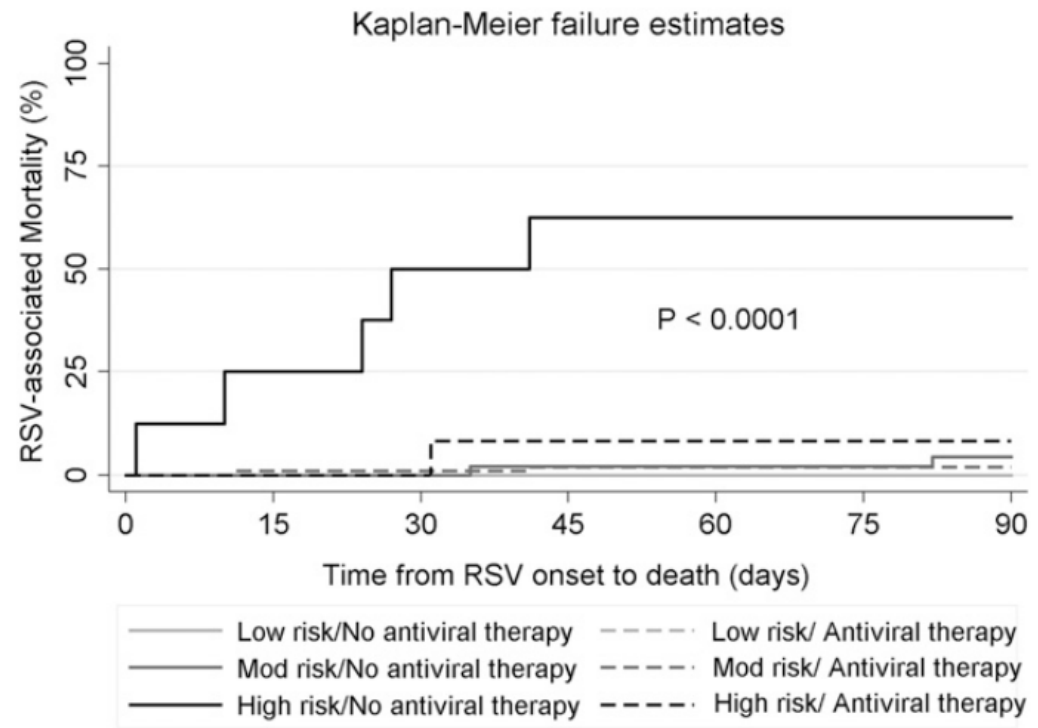
Haut risque sans antiviral : progression HR 6,5 ; décès HR 8,1

- Développé pour le VRS
- Utile pour grippe, PIV, adénovirus, hMPV et rhinovirus
- Score Basel SID : alternative ECIL, moins discriminant

Outil d'aide à la décision thérapeutique

Shah Blood 2014 ; Houist BMT 2021 ; van Praet J Infect Dis 2024 ; Pérez BMT 2024 ; Micò-Cerdà Transplant Cell Ther 2025 ; von Lilienfeld-Toal (ECIL-10) Lancet Infect Dis 2026

Immunodeficiency Scoring Index (ISI)



Epidemiological Characteristics and Outcome of Viral Respiratory Tract Infections in the First Year After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

Outil pronostique

*cohorte rétrospective, n=242 allogreffés, RVI, 2013-2019

Monsieur X, 45 ans

- Traitements en cours : NEORAL, ORACILLINE, WELLVONE, VALACICLOVIR, VENTOLINE...
- Vacciné contre la grippe
- Début novembre :
 - Depuis 48h : AEG, fièvre 38,9 °C, un épisode de vomissements
 - Toux sèche, dyspnée, SaO2 93% sous 3 L/min d'O2. Auscultation pulmonaire libre

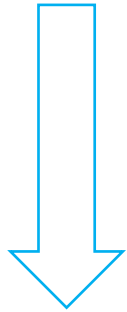
Q4

Quelle prise en charge thérapeutique proposez-vous ?

Comment traiter ?

Community-acquired respiratory virus infections in patients with haematological malignancies or undergoing haematopoietic cell transplantation: updated recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia

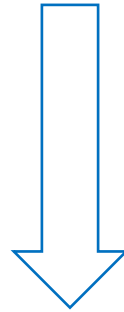
Influenza (grade AII)



Inhibiteurs de
neuraminidase

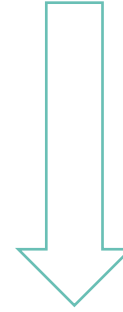
*y compris en prophylaxie post-exposition

VRS +++ (ECIL-10 : grade BII)
hMPV ? PIV ?
Rhinovirus



RIBAVIRINE

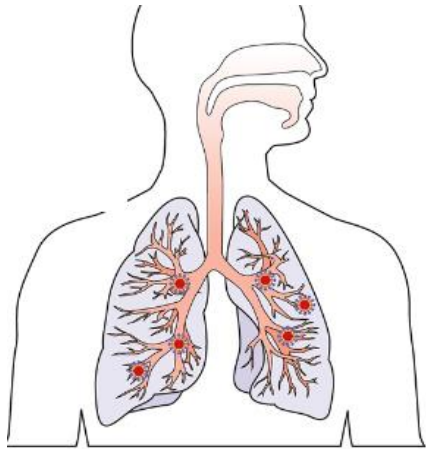
Adénovirus



Cidofovir ???

Qui traiter par ribavirine ?

*Pas d'essai randomisé : données observationnelles (**VRS** +++), bénéfice concentré chez les plus à risque traités tôt*

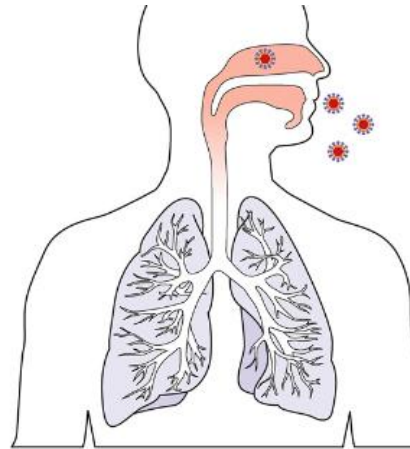


Lower RTID

CURATIF

LRTID

Traiter toute atteinte des VAI

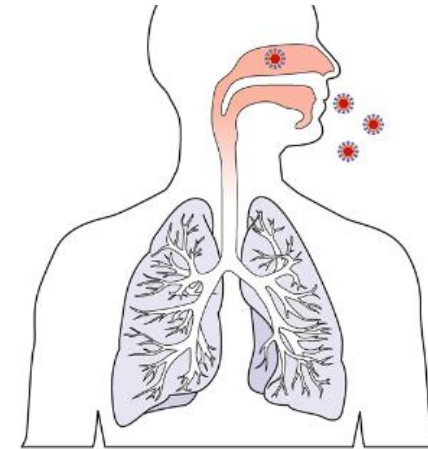


Upper RTID

PRÉ-EMPTIF

URTID + haut risque (ECIL-10 : BII)

ISI élevé et jugement clinique :
traiter TÔT, avant l'atteinte des VAI



Upper RTID

ABSTENTION

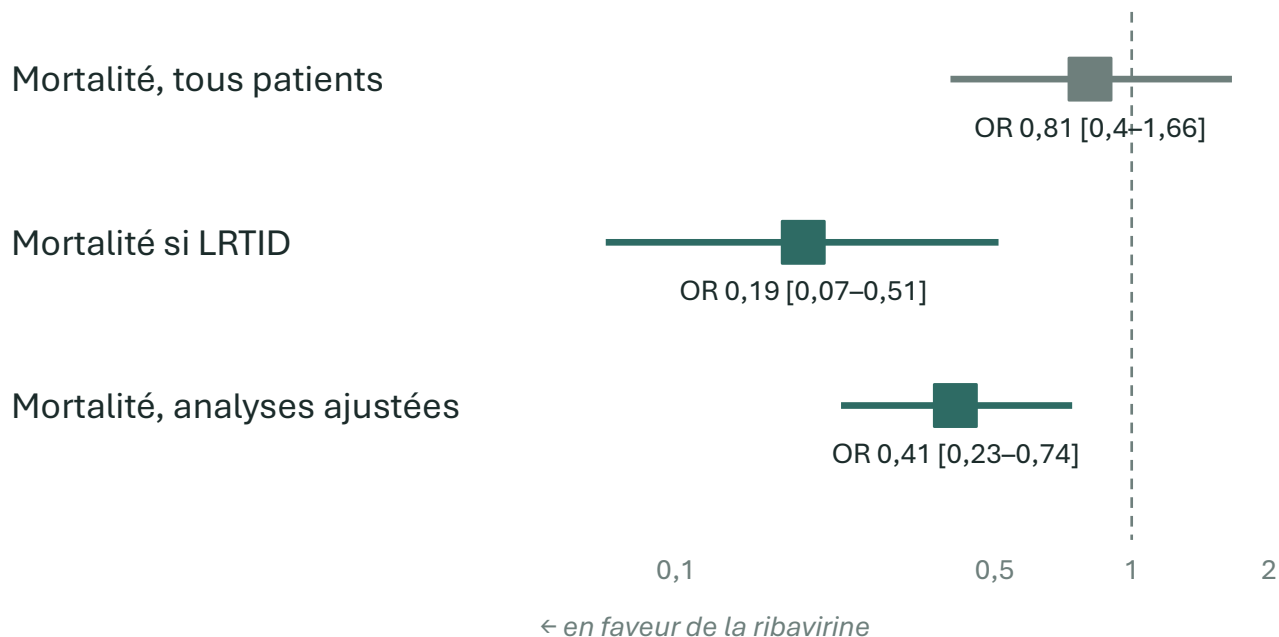
URTID + faible risque

Surveillance ; pas de ribavirine (ECIL-10
BIII)



Ribavirine : quel niveau de preuve ?

Méta-analyse : 1 ECR + 14 études observationnelles, 1 125 patients



Aérosol : moins de progression vers la LRTID (OR 0,27).
Seul ECR (aérosol vs support) arrêté après 14 patients

Ribavirin treatment for respiratory syncytial virus infection in patients with haematologic malignancy and haematopoietic stem cell transplant recipients: a systematic review and meta-analysis

Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections

-83 % // -57 %

de LRTID // mortalité avec la ribavirine au stade URTID
*cohorte retrospective, n=280 allogreffés VRS+

OR 0,49

de progression vers la LRTID sous ribavirine
*cohorte rétrospective, 262 épisodes RVI VRS+

Assessment of the Immunodeficiency Scoring Index for Predicting Outcomes After Respiratory Syncytial Virus Infection in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients

Monsieur X, 45 ans

- Traitements en cours : NEORAL, ORACILLINE, WELLVONE, VALACICLOVIR, VENTOLINE...
- Vacciné contre la grippe
- Début novembre :
 - Depuis 48h : AEG, fièvre 38,9 °C, un épisode de vomissements
 - Toux sèche, dyspnée, SaO2 93% sous 3 L/min d'O2. Auscultation pulmonaire libre

Q5

Au sujet de la ribavirine, quelle(s) affirmation(s) est/sont correcte(s) ?

Au sujet de la ribavirine, quelle(s) affirmation(s) est/sont correcte(s) ?

- 1

a l'AMM pour le traitement des infections à VRS

55% 22 
- 2

nécessité d'une dose de charge

 43% 17 
- 3

peut occasionner des cytopénies

 80% 32 
- 4

privilégier l'administration par aérosol

0% 0 
- 5

s'adapte à la fonction rénale

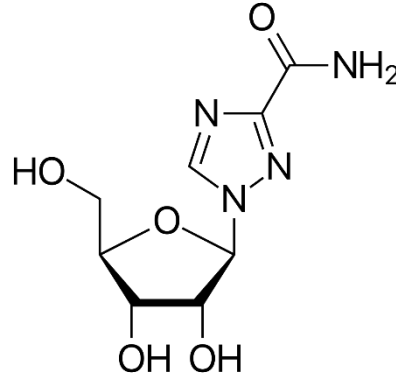
 70% 28 

Ribavirine : modalités et surveillance



Mécanisme

Analogue nucléosidique de la guanosine
large spectre : VRS, PIV, hMPV, VHC, VHE,
fièvres hémorragiques virales...



Anémie hémolytique

Dose-dépendante
Surveillance NFP, marqueurs hémolyse



Élimination rénale

Adapter à la clairance ; surveillance
fonction rénale
Pas de métabolisation ni élimination
hépatique



Tératogène

Contraception efficace du patient +
partenaire



Voie PO +++, IV

Même posologie ; aérosol délaissé
(coût, exposition des soignants)

RIBAVIRINE



Pharmacocinétique

Biodisponibilité orale ~ 50–65 %,
meilleure avec un repas gras
Bonne diffusion tissulaire
Longue demi-vie

Dosages plasmatiques si disponibles

Ribavirine (PO, IV) : schémas posologiques

Escalade progressive

ECIL-4, 2013 (CIII)

- J1 : 600 mg (dose de charge), puis 200 mg/8 h
- J2 : 400 mg/8 h
- J3 : jusqu'à 10 mg/kg/8 h ($\approx$ 30 mg/kg/j)
- Clairance 30–50 : max 200 mg/8 h ; 10–30 : pas de reco

Poids-dépendant

ECIL-10, 2026 (BII)

- **10 à 30 mg/kg/j en 3 prises**
- **Max 600 mg/8 h, soit 1 800 mg/j**
- **PO et IV dosés de la même façon**
- **Durée : 7-14 jours**

Dose fixe

Wilpshaar, 2026

- 800 mg/8 h de J1 à J3
- puis 600 mg/12 h
- **Concentrations cibles atteintes : 59 % vs 13 % avec le schéma adapté au poids. Pas de différence // outcomes cliniques**

Ribavirin for Paramyxovirus Infections in Hematopoietic Stem-Cell Transplant and Lung Transplant Recipients: Evaluation of an Optimized Dosing Regimen

*cohorte rétrospective, n=45 allogreffés VRS / hMPV / PIV. Dose-poids versus dose fixe

Importance de la dose de charge

Traitements adjuvants



Alléger l'immunosuppression

Corticoïdes < 1 mg/kg/j si la GVH le permet : > 1 mg/kg/j au diagnostic de LRTID est associé à la progression et au décès



Immunoglobulines polyvalentes

≥ 3 doses de 0,5 g/kg sur 1 à 2 semaines, surtout si IgG < 4,5 g/L (ECIL CIII)

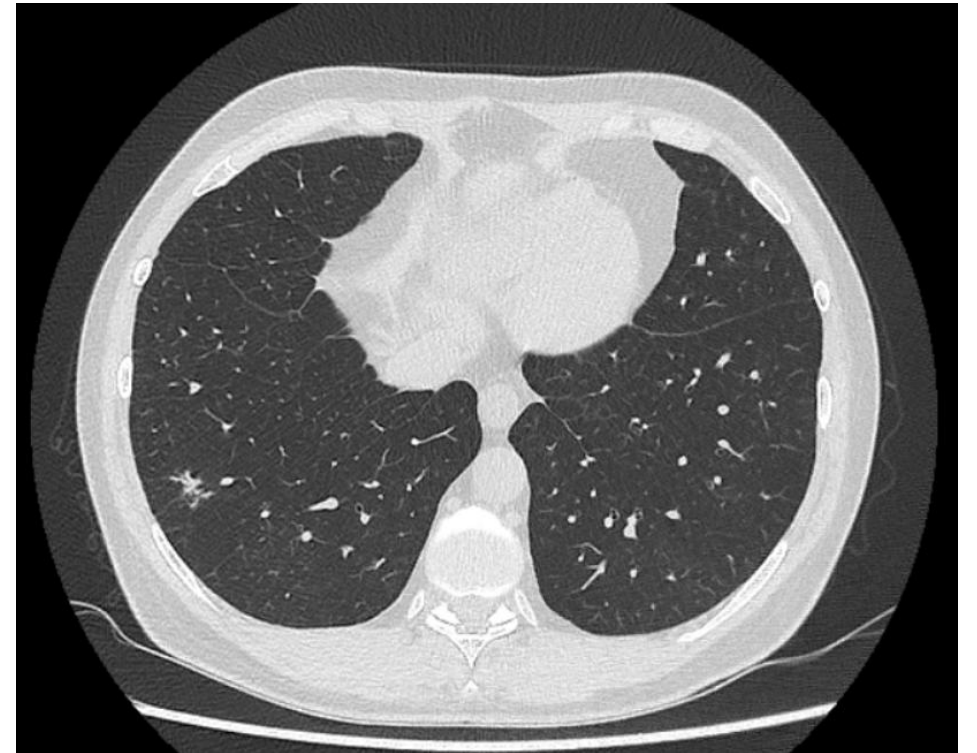


Chercher les co-infections

Soins de support

Monsieur X, 45 ans

- Deux mois plus tard (début janvier), il est de nouveau hospitalisé pour récurrence de dyspnée et fièvre à 39°C
- **Prélèvement nasopharyngé positif pour la grippe A**
- Le scanner thoracique :



Q6

Quel agent pathogène – autre que le virus influenza – suspectez-vous ?
→ *Aspergillus*

Prévention



Mesures barrières

Hygiène des mains

Masque

Isolement

Eviction des visiteurs symptomatiques



Entourage, dont PS

Vaccination grippe, COVID-19 (et VRS si éligible) : stratégie de cocooning



Vaccination du patient

Grippe dès 3 mois post-greffe (2e dose possible)

COVID-19 (3+1 doses)

Vaccin VRS ?

Hors reco, peu de données

Immunogénicité faible avant 12 mois



Prophylaxie ciblée

Oseltamivir post-exposition

Anticorps monoclonaux VRS ??? (<2 ans)

Take-home messages

1. Fréquentes, graves par la LRTID et les séquelles respiratoires (BOS)
2. L'immunosuppression du patient pèse plus que le virus : lymphopénie, corticoïdes, GVH, délai → ISI
3. PCR multiplex au moindre symptôme ; scanner ± LBA si doute d'atteinte basse
4. VRS : ribavirine PO précoce si haut risque ou LRTID, + IgIV (surtout si hypogammaglobulinémie) ; réduire les corticoïdes
5. Prévention : mesures barrières et vaccination du patient et de l'entourage