

Université de Montréal

**Association entre l'utilisation de la prophylaxie antivirale et la virémie du
cytomégalovirus et du virus Epstein-Barr chez les receveurs pédiatriques d'une
greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques**

Par

Ndeye Soukeyna Diop

Département de Médecine Sociale et préventive, École de Santé Publique

Faculté de Médecine

Mémoire présenté

En vue de l'obtention du grade

Maitrise en Épidémiologie

Août, 2020

© Ndeye Soukeyna Diop, 2020

Résumé

Les infections virales en particulier celles dues aux virus de la famille des *Herpesviridae* pendant la période d'aplasie et de lymphopénie à la suite d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) peuvent occasionner des complications très graves, souvent associées à une morbidité et mortalité élevées. Les recommandations cliniques actuelles préconisent l'utilisation des antiviraux pour la prévention de certaines de ces infections. L'efficacité du famciclovir et de l'acyclovir contre les virus de l'herpès simplex (HSV), le virus varicella-zoster (VZV) et l'herpèsvirus humain de type 6 (HHV-6) est bien reconnue, cependant il nous manque des données quant à leur effet contre le virus Epstein-Barr (EBV) et le cytomegalovirus (CMV) dans la population pédiatrique.

L'objectif principal de ce projet de maîtrise a été de mesurer l'incidence de l'infection aux virus HSV, VZV, EBV, CMV et HHV-6 et de mesurer l'association entre l'utilisation de la prophylaxie antivirale (acyclovir et famciclovir) et l'infection (virémie asymptomatique et maladie) avec le CMV et l'EBV dans une cohorte pédiatrique de GCSH allogéniques.

Les données d'une cohorte de sujets ayant subis pour la première fois une GCSH enrôlés dans quatre centres de greffes pédiatriques au Canada entre juillet 2013 et mars 2017 (Étude TREASuRE) ont été utilisées. Le recrutement a été effectué au : CHU Sainte-Justine (Montréal) (n=86), British Columbia Children's Hospital (Vancouver) (n=31), Winnipeg Children's Hospital and CancerCare Manitoba (n=28) et Alberta Children's Hospital (n=11). Le suivi des patients avait débuté 1 mois avant la greffe et avait duré 13 mois. L'âge médian des patients au recrutement était de 6,3 ans. Les courbes de Kaplan-Meier ont permis d'estimer l'incidence cumulée des infections CMV et EBV avec intervalle de confiance (IC) à 95% à 100 jours post-greffe en fonction de la prophylaxie antivirale (acyclovir ou famciclovir). Les modèles multivariés de régression de Cox à risques proportionnels ont permis de mesurer l'association entre la prise d'antiviraux (acyclovir ou famciclovir) et le développement de ces infections.

L'étude a inclus 156 sujets âgés de 0 à 21 ans. Les incidences cumulées de la virémie des virus de HSV, VZV, EBV, CMV et HHV-6 à 100 jours de suivi ont été respectivement de 2.5% (IC 95% : 0.8–7.6), 0.8% (IC 95% : 0.1–6.1), 34.5% (IC 95% : 27.6–42.6), 19.9% (IC 95% : 14.5–27.1) et 3.4% (IC 95% : 1.2–9.1). Les incidences

cumulées pour CMV et EBV n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes ayant reçu la prophylaxie antivirale (acyclovir ou famciclovir) et ceux qui ne l'ont pas reçu. Les analyses de Cox n'ont montré aucun effet significatif des antiviraux sur le CMV avec un HR ajusté de 0.55 (IC 95% : 0.24–1.26) pour l'acyclovir et de 0.82 (IC 95% : 0.30–2.29) pour le famciclovir. Il en était de même pour l'EBV avec un HR ajusté de 1.41 (IC 95% : 0.63–3.14) pour l'acyclovir et de 0.79 (IC 95% : 0.36–1.72) pour le famciclovir.

Notre étude n'a montré aucune preuve d'effet de la prophylaxie antivirale avec le famciclovir et l'acyclovir contre l'EBV et le CMV. Très peu de cas de HSV et de VZV ont été diagnostiqués dans cette cohorte ce qui est conforme avec l'idée selon laquelle l'acyclovir et le famciclovir sont efficaces pour ces virus.

Mots clés : virus Epstein-Barr (EBV), cytomégalovirus (CMV), virus varicella zoster (VZV), virus herpès simplex (HSV), herpèsvirus humain type 6 (HHV-6), herpèsvirus humains (HHV), prophylaxie antivirale, acyclovir, famciclovir, greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) pédiatrique.

Abstract

Viral infections, especially those involving members of the *Herpesviridae* during the period of aplasia and lymphopenia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), cause very serious complications, often associated with high morbidity and mortality. Current clinical guidelines recommend prophylactic use of antivirals, which has proven to be effective against certain viruses. The efficacy of famciclovir and acyclovir against herpes simplex viruses (HSV), varicella zoster virus (VZV) and human herpesvirus type 6 (HHV-6) is well-recognized, however, we lack data on their effects against Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) in the pediatric population.

The main objective of this master's project was to measure the incidence of herpes virus infection, specifically by HSV, VZV, EBV, CMV and HHV-6, and to measure the association between the use of antiviral prophylaxis (acyclovir and famciclovir) and infection (including both asymptomatic viremia and disease) by CMV and EBV in a pediatric cohort of allogeneic HSCT.

We used data from the TREASuRE cohort, which includes patients enrolled for a first allogeneic HSCT in four pediatric centers in Canada between July 2013 and March 2017. Recruitment was carried out at: CHU Sainte-Justine (Montreal) (n = 86), British Columbia Children's Hospital (Vancouver) (n = 31), Winnipeg Children's Hospital and CancerCare Manitoba (n = 28) and Alberta Children's Hospital (n = 11). Patient follow-up began 1 month before transplant and lasted 13 months. Median patient age at recruitment was 6.3 years. Kaplan-Meier curves were used to estimate the cumulative incidence of CMV and EBV infections with 95% confidence interval (CI) at 100 days post-transplant according to antiviral prophylaxis (acyclovir or famciclovir). Multivariate proportional hazards Cox regression models were used to measure the association between antiviral use (acyclovir or famciclovir) and the detection of these infections.

The study included 156 subjects aged 0 to 21 years. The cumulative incidences of viremia due to HSV, VZV, EBV, CMV and HHV-6 at day 100 of follow-up were respectively 2.5% (CI 95%: 0.8–7.6), 0.8% (CI 95%: 0.1-6.1), 34.5% (CI 95%: 27.6-42.6), 19.9% (CI 95%: 14.5-27.1) and 3.4% (95% CI: 1.2-9.1). The cumulative incidences for CMV and EBV did not show a statistically significant difference between the groups who

received antiviral prophylaxis (acyclovir or famciclovir) and those who did not. Cox analyses showed no significant effect of antivirals on CMV with an adjusted HR of 0.55 (95% CI: 0.24–1.26) for acyclovir and 0.82 (95% CI: 0.30–2.29) for famciclovir. The same was true for EBV with an adjusted HR of 1.41 (95% CI: 0.63–3.14) for acyclovir and 0.79 (95% CI: 0.36–1.72) for famciclovir.

Our study showed no evidence of an effect with use of famciclovir or acyclovir prophylaxis on EBV and CMV infections. Very few cases of HSV and VZV infections were diagnosed in this cohort, which is consistent with the idea that acyclovir and famciclovir are effective against the latter viruses.

Keywords: antiviral prophylaxis, famciclovir, acyclovir, human herpesviruses (HHV), Epstein Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), varicella zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), human herpesviruse-6 (HHV-6), pediatric hematopoietic stem cells transplant (HSCT).

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	iii
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Liste des sigles	ix
Remerciements.....	xi
Chapitre 1 : Introduction.....	1
Chapitre 2 : État actuel des connaissances	4
1. Épidémiologie des herpèsvirus humains (HHV) dans la population générale et chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).....	4
a. Herpèsvirus humain-1 et -2 (HHV-1 et HHV-2) (ou virus de l'herpès simplex 1 et 2 (HSV 1/2)).....	4
b. Herpèsvirus humain-3 (HHV-3) (ou virus varicella-zoster VZV).....	5
c. Herpèsvirus humain-4 (HHV-4) (ou virus d' <i>Epstein-Barr</i> (EBV)).....	7
d. Herpèsvirus humain-5 (HHV-5) (ou cytomégalovirus (CMV)).....	8
e. Herpèsvirus humain-6 et -7 (HHV-6 et HHV-7)	9
f. Herpèsvirus humain-8 (HHV-8) (ou virus herpès associé au sarcome de Kaposi, KSHV).....	10
2. Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).....	11
a. La greffe de cellules souches hématopoïétiques et complications associées	11
b. Prophylaxie dans le cadre de la prévention des infections herpétiques chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques	13
3. Conclusion.....	17
Chapitre 3 : Méthodologie.....	19
1. Objectif	19
2. Questions de recherche	19
3. Devis	19
4. Variables d'intérêt	19
a. Issue.....	19
b. Exposition.....	19
c. Autres variables.....	19
5. Description de la cohorte TREASuRE et de l'échantillon des patients.....	20
6. Méthode et collecte de données.....	20

7. Analyses statistiques	21
8. Puissance de l'étude.....	22
9. Contributions spécifiques de la candidate au projet de recherche.....	22
10. Informations spécifiques sur la publication à venir de l'article.....	22
Chapitre 4: Article.....	23
Association between the use of antiviral prophylaxis and cytomegalovirus and Epstein-Barr virus viremia in pediatric recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant	Erreur ! Signet non défini.
Chapitre 5 : Discussion.....	43
1. Retour sur les résultats.....	43
2. Limites et sources de biais	46
a. Limites.....	46
b. Biais d'information	46
c. Biais de sélection	46
d. Biais de confusion.....	46
e. Validité externe.....	47
Chapitre 6 : Conclusion	48
Bibliographie.....	i
Annexe 1 : Questionnaires.....	xxvi
Annexe 2 : Tableau 1 : liste des variables et co-variables de l'étude.....	lvii
Annexe 3 : Tableau 2 : études sur la prophylaxie antivirale des virus de l'herpès avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques	lviii
Annexe 4 : Tableau 3: Caractéristiques des patients recevant une GCSH allogéniques en fonction de l'utilisation des antiviraux (acyclovir ou famciclovir).....	lxiii

LISTE DES TABLEAUX

Dans l'article

Table 1 : Characteristics of HSCT recipients according to post-transplant HHV infections

Table 2 : Hazard ratios for the associations between antiviral prophylaxis (acyclovir or famciclovir) and post-transplant infections EBV and CMV

Dans les annexes

Tableau 1 : liste des variables et co-variables de l'étude

Tableau 2 : études sur la prophylaxie antivirale des virus de l'herpès avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Tableau 3 : Caractéristiques des patients recevant une GCSH allogéniques en fonction de l'utilisation des antiviraux (acyclovir ou famciclovir)

LISTE DES FIGURES

Dans l'article

Figure 1 : Cumulative incidence of CMV infection according to use of acyclovir or famciclovir

Figure 2 : Cumulative incidence of EBV infection according to use of acyclovir or famciclovir

LISTE DES SIGLES

ADN : acide désoxyribonucléique

CERES : Comité d'éthique de la recherche en santé

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : cytomégalovirus

CRF : case report form

CSH : cellules souches hématopoïétiques

Thérapie CTL : thérapie par lymphocyte T cytotoxique

CTL therapy : cytotoxic T lymphocyte therapy

EBV : Epstein-Barr virus

GVHD : La maladie de la greffe contre l'hôte / graft-versus-host disease

GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques

HHV : Herpesvirus humain

HSV : virus herpes simplex

HR : hazard ratio

IC : intervalle de confiance

IP : infection primaire

IV : intra-veineuse

Kg : kilogramme

m² : mètre carré

mg : milligramme

MI : mononucléose infectieuse

OR : odds ratio

PCR : polymerase chain reaction

PTLD : post-transplant lymphoproliferative disease/syndrome lymphoprolifératif post-transplantation

SD : standard deviation

VHH : Virus herpes humain

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VZV : Virus varicella zoster

À mes très chers parents

Remerciements

Je souhaite exprimer ma grande reconnaissance et ma gratitude à mes deux directrices de mémoire. Merci pour votre esprit critique et votre exigence dont vous m'avez fait part au quotidien et qui m'ont permis de réaliser ce travail

À ma directrice Dre Helen Trottier, qui m'a encadrée et aidée durant toute la réalisation de ce travail. Je vous remercie pour votre grande disponibilité, votre aide précieuse, votre expertise et surtout pour votre patience et compréhension durant toute la durée de ce projet. Merci de m'avoir encouragé et d'avoir cru en moi.

À ma co-directrice Dre Carolina Alfieri, je vous remercie pour votre grande aide, votre disponibilité et pour toute l'expertise apportée dans la réalisation de ce projet.

Un grand merci à Dre Chantal Buteau pour votre expertise et votre disponibilité depuis le début de ce projet.

Merci à toute l'équipe de Dre Helen Trottier particulièrement à Pascal et Louise pour toute l'aide et le soutien que vous m'avez apportés.

Merci aux co-auteurs de l'article pour leur expertise.

À Papa et Maman, à mes frères et sœurs, à mes nièces et neveux, à ma belle-famille et à mes amis. Avec toute mon affection et mon amour. Que Dieu vous garde encore de très longues années et vous bénisse.

À mon cher époux Assane. Merci pour ton soutien, et tes prières. Amoureusement et éternellement.

À mon fils Mouhamed, avec tout mon amour. Maman t'aime énormément.

Chapitre 1 : Introduction

Les infections virales pendant la période d'aplasie et de lymphopénie suite à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogéniques peuvent occasionner des complications très graves, souvent associées à une morbidité et une mortalité élevée. Les virus les plus souvent retrouvés dans les infections post-greffes comprennent les virus de la famille *Herpesviridae*, dont huit genres sont des pathogènes humains désignés par les herpesvirus humains (HHV). Il s'agit du virus de l'herpès simplex (HSV ou HHV-1/2), du virus varicella zoster (VZV ou HHV-3), du virus Epstein-Barr (EBV ou HHV-4) et du cytomégalovirus (CMV ou HHV-5). On retrouve moins souvent l'herpèsvirus humain type 6 (HHV-6) (deux sous-types HHV-6A et HHV-6B ou roseolavirus) et l'herpèsvirus humain type 7 (HHV-7) associé au pityriasis rosé de Gibert (Björklund et al., 2007; Gratwohl et al., 2005; Rieger et al., 2009; Shiley et al., 2010; Welniak et al., 2007). Encore plus rarement, l'herpèsvirus humain type 8 (HHV-8) associé au sarcome de Kaposi et à la maladie de Castleman est retrouvé chez les patients pédiatriques (Rosenzweig et al., 1999; Sala et al., 2011). Les infections herpétiformes sont souvent le résultat d'une réactivation virale chez les greffés (Cheng et al., 2010). Les receveurs de GCSH allogéniques sont sujets à des déficits immunitaires temporaires à médiation cellulaire et humorale et ainsi sont exposés à tous types d'infections particulièrement dans les 100 premiers jours post-greffe (Debaugnies et al., 2014).

Pour diminuer le risque de réactivation des infections herpétiformes, certaines pratiques visant à instaurer une prophylaxie antivirale sont de plus en plus utilisées (Centers for Disease Control and Prevention et al., 2000). Une surveillance virologique pour la détection précoce des primo-infections et réactivations virales est utilisée plus spécifiquement pour le CMV et l'EBV (Debaugnies et al., 2014). Les lignes directrices actuelles recommandent une prophylaxie antivirale pour les receveurs de GCSH allogéniques séropositifs au HSV et au VZV. La prophylaxie anti-HSV seule est utilisée si le receveur est séropositif pour le HSV. Les recommandations préconisent d'utiliser l'acyclovir ou le famciclovir à partir du début du conditionnement jusqu'à la prise de greffe et la résolution de la mucosité soit environ 30 jours après l'infusion du greffon (Kawamura et al., 2013; Maltezou et al., 2000; Styczynski et al., 2009; Sullivan et al., 2001). Pour

prévenir le VZV, une prophylaxie à long terme par l'acyclovir (environ 1 an) ainsi que par la valacyclovir (6-12 mois) en présence de traitement immunosuppresseur ou de la maladie du greffon contre l'hôte, seraient efficaces (Styczynski et al., 2009). Les lignes directrices actuelles recommandent aussi l'utilisation du ganciclovir pour prévenir le CMV chez les receveurs allogéniques de GCSH à risque de réactivation (receveurs CMV-séropositifs ou donneurs CMV-séropositifs) et ce, à partir de la prise de greffe jusqu'au jour 100 ou jusqu'à l'absence de détection sanguine de l'ADN du CMV (Kawamura et al., 2013; Sullivan et al., 2001).

L'acyclovir est un analogue nucléotidique avec une activité inhibitrice marquée contre le HSV et le VZV (Styczynski et al., 2009). De même que le famciclovir qui est aussi un analogue nucléosidique et partage le même spectre antiviral que l'acyclovir pour le HSV et a une puissance et une sélectivité similaires (Tyring et al., 2003). Le valacyclovir et le famciclovir sont préférés pour le traitement du HSV et du VZV chez les receveurs pédiatriques atteints d'une maladie localisée stable si le traitement oral est possible (Styczynski et al., 2009; Sullivan et al., 2001).

Le ganciclovir inhibe préférentiellement l'ADN polymérase virale du CMV (Bauters et al., 2016). Le foscarnet et le cidofovir sont moins utilisés (malgré leur efficacité qui est supérieure aux autres antiviraux) à cause d'une très grande néphrotoxicité qui est surtout accentuée en présence d'autres médicaments néphrotoxiques ou un manque d'hydratation. Le foscarnet est utilisé dans le cas d'une résistance à l'acyclovir chez les receveurs de greffes séropositifs au HSV ou au VZV. Chez les receveurs séropositifs au CMV le foscarnet est utilisé en cas de résistance au ganciclovir ou chez les patients présentant une neutropénie ou une leucopénie limitant l'utilisation de celle-ci. Le cidofovir est utilisé en cas de résistance au foscarnet pour le HSV, le VZV et le CMV (Bauters et al., 2016; Biron, 2006; Styczynski et al., 2009; Sullivan et al., 2001). Dans l'ensemble on utilise donc principalement l'acyclovir et le famciclovir chez les greffés pédiatriques ce qui rend possible l'étude de ces deux derniers antiviraux dans une étude observationnelle alors que les autres antiviraux sont utilisés beaucoup plus rarement.

Bien que l'on reconnaisse une efficacité de certains antiviraux dans la prévention d'infections causées par certains types de HHV, on demeure avec des incertitudes chez les greffés en période d'immunosuppression et particulièrement en pédiatrie. On utilise

beaucoup l'acyclovir et le famciclovir en pédiatrie pour la prophylaxie des HSV, du VZV et du HHV-6 qui s'avère efficace. Leurs effets restent cependant moins certains pour le CMV et l'EBV. De ce fait l'objectif principal de ce mémoire par article a été de mesurer l'incidence des différents virus herpétiques humains (HSV, VZV, EBV, CMV, HHV-6) et de mesurer l'association entre l'utilisation de la prophylaxie antivirale (acyclovir et famciclovir) et l'infection à CMV et EBV dans une cohorte pédiatrique de GCSH allogéniques.

Après ce premier chapitre, l'état des connaissances sur l'épidémiologie générale des HHV dans la population générale et chez les greffés de CSH est adressé dans le chapitre 2. Une revue de littérature sur les mesures d'association entre l'utilisation de la prophylaxie antivirale et les infections herpétiformes est aussi présentée particulièrement chez les greffés pédiatriques de CSH dans ce chapitre. Le chapitre 3 porte sur la méthodologie et présente l'étude de cohorte TREASuRE, les analyses statistiques et les considérations éthiques. Le chapitre 4 présente l'article qui inclut les résultats. Finalement, le chapitre 5 présente la discussion et les retombées potentielles de ce projet de recherche.

Chapitre 2 : État actuel des connaissances

1. Épidémiologie des herpèsvirus humains (HHV) dans la population générale et chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)

a. Herpèsvirus humain-1 et -2 (HHV-1 et HHV-2) (ou virus de l'herpès simplex 1 et 2 (HSV 1/2))

Les HSV, de la sous-famille *Alpha-herpesvirinae*, comprennent le virus de l'herpès simplex 1 (HSV-1) et le virus de l'herpès simplex 2 (HSV-2) (Meylan et al., 2011). Le HSV-1 est un virus hautement infectieux qui se transmet principalement par contact oral-oral et qui cause l'herpès oro-labial (notamment l'herpès labial) chez les personnes infectées. Le virus est très répandu et endémique dans le monde entier (Gupta et al., 2007; Looker et al., 2015). Après l'infection primaire, le HSV-1 persiste en état de latence dans les cellules neuronales des ganglions sensoriels et peut se réactiver à la suite d'une période d'immunosuppression, ce qui arrive, par exemple, lors de l'administration des traitements immunosuppresseurs aux greffés de moelle osseuse (Ramphal et al., 2007; Styczynski et al., 2009). La majorité des infections au HSV-1 surviennent pendant l'enfance et le virus reste latent, avec un potentiel à vie pour des épisodes d'excrétions virales symptomatiques ou asymptomatiques. Dans de rares cas, l'infection peut entraîner des complications plus graves, telle que l'encéphalite. Dans les pays développés, le HSV-1 est la cause d'encéphalite sporadique la plus fréquemment identifiée chez les enfants et les adultes (Looker et al., 2015). Le HSV-2, en revanche, est transmis sexuellement dans la majorité des cas et est donc le plus étroitement associé à l'herpès génital. Bien que la présentation asymptomatique soit la plus fréquente, la présentation clinique classique de l'infection génitale primaire aux HSV se caractérise par des amas bilatéraux de papules et de vésicules érythémateuses sur les organes génitaux externes, généralement 4 à 7 jours après l'exposition sexuelle (Gupta et al., 2007; Looker et al., 2015).

La séroprévalence du HSV-1 est de 70% dans les pays développés et de 100% dans les pays en développement. Cependant, dans la dernière décennie, les États-Unis, le Canada et plusieurs pays européens ont vu une recrudescence des infections génitales

HSV-1, qui représentent désormais au moins la moitié des premiers épisodes de l'herpès génital (Looker et al., 2015). La séroprévalence du HSV-2 augmente avec l'initiation de l'activité sexuelle à l'adolescence et augmente régulièrement à l'âge adulte. Les femmes sont plus susceptibles aux infections à HSV-2 que les hommes. La prévalence sérologique du HSV-2 varie de 7% à 40% chez les femmes enceintes, de 60% à 95% chez les personnes infectées par le VIH et les professionnelles du sexe (Gupta et al., 2007). Dans la population générale nord-américaine cette prévalence est de 26% chez les femmes et de 18% chez les hommes (Smith et al., 2002).

La séroprévalence du HSV-1 chez les receveurs de GCSH est de 50% à 70% chez les adultes aux États-Unis et de 20% à 40% dans la population pédiatrique américaine (Fishman, 2013). La réactivation de HSV-1 est d'environ 12% en greffe pédiatrique (Ramphal et al., 2007). Pour le HSV-2 la séroprévalence chez les enfants est de 0% à 5% et donc fait rarement l'objet de réactivation chez les greffés pédiatriques (Fishman, 2013). L'infection par le HSV-1 chez les greffés met rarement la vie en danger, néanmoins elle peut causer une grave ulcération buccale ou génitale, une œsophagite et des maladies systémiques telles que la pneumonie ou encore l'encéphalite (Eisen et al., 2003; Kawamura et al., 2013). Avec l'avènement de la prophylaxie antivirale à l'acyclovir, de plus en plus de souches de HSV sont devenues résistantes à l'acyclovir (Erard et al., 2007; Kakiuchi et al., 2017; Venard et al., 2001).

b. Herpèsvirus humain-3 (HHV-3) (ou virus varicella-zoster VZV)

Les VZV de la famille ~~des~~ *Alpha-herpesvirinae* (Meylan et al., 2011) produisent deux syndromes cliniques distincts : la varicelle et le zona. La varicelle est la principale manifestation de l'infection par le VZV. Dans les climats tempérés, en l'absence de vaccin, le risque de varicelle au cours de la vie dépasse 95%. Plus de 90% des cas surviennent au cours des quinze premières années de la vie et le fardeau de la maladie est principalement lié aux enfants en bonne santé. La varicelle se manifeste par une éruption vésiculeuse généralisée, prurigineuse. Le virus, qui reste en état de latence dans les cellules suite à la primo-infection, peut également se réactiver à tous âges et spécialement aux âges avancés pour causer le zona, une pathologie très morbide qui survient chez une proportion significative de la population (Brisson et al., 2001). Dans le zona, des lésions vésiculaires

douloureuses groupées apparaissent avec généralement un à trois dermatomes atteints chez l'hôte immunocompétent (Styczynski et al., 2009).

Un vaccin vivant atténué contre le VZV a été mis au point en 1975. Le vaccin a été homologué dans de nombreux pays et a été introduit en 1995 dans le calendrier de vaccination systématique des enfants en bonne santé aux États-Unis (Brisson et al., 2001). Au Canada avant la recommandation des vaccins contre la varicelle en 1999 (Tan et al., 2012), 50% de la population avait contracté la varicelle à l'âge de 5 ans et 90% à 12 ans (Kwong et al., 2008). L'incidence de la varicelle a diminué de 82% dans certains états américains par rapport à l'ère pré-vaccinale (Russell et al., 2005). Au Canada, l'incidence de la varicelle est difficile à estimer compte tenu de la sous-déclaration des cas. Cependant on note une diminution drastique allant de 81% à 88% selon les provinces depuis l'introduction de la vaccination (Tan et al., 2012).

La réactivation du VZV est une complication fréquente à la suite d'une GCSH allogénique. Cette réactivation se présente habituellement sous la forme d'une éruption cutanée dermatologique localisée (Berman et al., 2006) pouvant entraîner des complications potentiellement mortelles (Koc et al., 2000). Il existe un risque de varicelle sévère progressive caractérisée par des éruptions cutanées continues, des lésions et une forte fièvre dans la deuxième semaine. Des concentrations élevées d'aminotransférases hépatiques (enzymes hépatiques) pourraient être le premier signe de réactivation du VZV après une GCSH. Il existe plusieurs rapports de cas décrivant des douleurs épigastriques sévères dues à une gastrite à VZV, d'autres cas de douleurs abdominales, d'hépatites, de méléνας, d'iléus paralytiques, d'ascites, de douleurs abdominales sévères associées à une sécrétion ou une hyponatrémie sur syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, d'herpès zoster ophtalmique et de méningo-encéphalite en période post-greffe. La varicelle hémorragique peut parfois survenir chez les patients atteints de leucémie et les receveurs de GCSH. Le zona peut se disséminer dans plusieurs autres dermatomes ou dans tout le corps, avec un risque d'atteinte viscérale pouvant s'avérer fatal (Styczynski et al., 2009).

La séroprévalence du VZV chez ceux ayant une GCSH est de 85% à 95% chez les adultes et de 50% à 75% chez les enfants (Fishman, 2013). Une réactivation de celle-ci peut dépasser 30% chez ceux ayant une GCSH survenant le plus souvent entre le

troisième et le douzième mois post-greffe (Boeckh et al., 2006). Avec l'arrivée des cohortes de personnes vaccinées cependant, on devrait voir une diminution de la problématique de réactivation du VZV même si dans les faits, l'utilisation de la prophylaxie est toujours considérée comme importante comme il n'est pas possible de distinguer les anticorps de la souche vaccinale et de la souche sauvage et qu'on reste avec une possibilité d'activer la souche vaccinale en période de forte immunosuppression.

c. Herpèsvirus humain-4 (HHV-4) (ou virus Epstein-Barr (EBV))

L'EBV, un membre de la sous-famille des *Gamma-herpesvirinae*, est omniprésent dans la population humaine, avec une séroprévalence pouvant être de plus de 95% dans la population générale (Karrer et al., 2014).

La mononucléose infectieuse (MI) est la forme symptomatique de l'infection EBV primaire. La MI survient principalement chez les adolescents et les jeunes adultes. Jusqu'à 77% des infections primaires de l'EBV sont cliniquement symptomatiques chez les patients âgés de 18 ans à 22 ans, tandis que les infections primaires chez le jeune enfant sont généralement asymptomatiques (Amiel, 2013). La MI peut nécessiter une hospitalisation en raison de troubles bénins (dysphagie aiguë, fatigue aiguë, hépatite) ou sévères (syndrome hémophagocytaire, encéphalite, splénomégalie) (Fourcade et al., 2017). Chez la majorité des jeunes enfants, il y a une séroconversion en l'absence des symptômes classiques de la MI, et l'infection devient latente par la suite. L'infection latente est associée à plusieurs tumeurs malignes comme le lymphome de Burkitt, la maladie de Hodgkin, le carcinome du nasopharynx, entre autres (Xiong et al., 2014).

Chez les greffés de CSH, elle peut évoluer vers l'apparition d'un syndrome malin appelé maladie lymphoproliférative post-transplantation (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disease*). La virémie EBV et le PTLD surviennent le plus fréquemment au cours de la première année post-GCSH allogéniques. La virémie EBV chez les greffés peut se manifester par une fièvre, un PTLD et une atteinte des organes vitaux entraînant des pathologies comme la pneumonie, l'encéphalite, la myélite et l'hépatite (Xuan et al., 2013).

Dans les pays en développement, 75% des personnes sont infectées par l'EBV avant l'âge de 5 ans, avec une infection asymptomatique permanente (Ahmed et al., 2012; Balfou et al., 2015; Bordon et al., 2012). Dans les pays industrialisés par contre, la primo-infection

est nettement plus tardive depuis ces 50 dernières années. Aux États-Unis, dans la population caucasienne, environ 40% des enfants de 5 ans sont séropositifs pour l'EBV. Ce pourcentage augmente à 55% à 14 ans et à pratiquement 80% à 19 ans (Karrer et al., 2014).

La séroprévalence chez les enfants greffés peut cependant aller jusqu'à près de 80% qui est supérieure à celle dans la population pédiatrique générale en raison d'un transfert passif d'anticorps EBV qui peut survenir avec les quantités importantes de transfusions reçues chez ces derniers (Trottier et al., 2012).

d. Herpèsvirus humain-5 (HHV-5) (ou cytomégalovirus (CMV))

Le CMV appartient à la sous-famille des *Beta-herpesvirinae*. Les manifestations cliniques de l'infection à CMV sont principalement minimales, voire inexistantes chez les hôtes immunocompétents. Un syndrome similaire à une mononucléose infectieuse peut survenir. Il peut cependant entraîner une atteinte systémique sévère et des séquelles importantes chez les nouveau-nés infectés in utero (Bauters et al., 2016). Chez les patients immunodéprimés l'infection à CMV est aussi associée à une morbidité élevée pouvant aller jusqu'à la mortalité (Bauters et al., 2016). La séroprévalence diffère grandement d'un pays à l'autre, allant de 50% à 90%, en fonction de nombreux facteurs, notamment l'ethnicité et le statut socioéconomique (Hassan et al., 2016).

Dans de nombreux pays en développement, le CMV infecte les enfants en bas âge (incidence jusqu'à 80%). Cette infection est retardée dans les sociétés industrialisées (Schuster et al., 2017). On retrouve dans la population générale française et nord-américaine une séroprévalence de 50% à 60% (Essomba et al., 2015). Chez les enfants et les adolescents cette séroprévalence varie de 20,7% à 41% avec un pourcentage moins élevé chez les enfants âgés de 1 an à 5 ans dans les pays industrialisés (Aarnisalo et al., 2003; Lanzieri et al., 2015; Staras et al., 2006).

La maladie à CMV demeure une complication potentiellement mortelle après une GCSH allogéniques malgré l'amélioration du traitement par de nouveaux médicaments antiviraux (Bordon et al., 2007). L'incidence de l'infection et de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques receveurs de la GCSH est respectivement de 30% à 40% et de 5% à 7%. Les manifestations cliniques de la maladie peuvent se présenter sous forme de pneumonie, d'encéphalite, de rétinite, d'hépatite et de gastro-entérite (Wattles et al., 2017).

e. Herpèsvirus humain-6 et -7 (HHV-6 et HHV-7)

En tant que virus lymphotropes, les herpèsvirus humains 6 (HHV-6) et 7 (HHV-7) de la sous-famille des *Bêta-herpesvirinae* sont étroitement apparentés (Berneman et al., 1992; Chevret et al., 2008). Les infections primaires de ces virus se produisent tôt dans la vie: HHV-6 (roséole) généralement en dessous de deux ans et HHV-7 généralement en dessous de trois ans (Clark et al., 1993; Levy et al., 1990). Deux variantes génétiquement distinctes du HHV-6 ont été identifiées (A et B) et le sous-type B qui cause la roséole est principalement lié aux infections après transplantation de cellules souches (Savolainen et al., 2005).

L'infection à HHV-6 est généralement associée à une maladie fébrile indifférenciée, bien que certains enfants présentent la manifestation classique de la roseola infantum, également appelée exanthem subitum ou sixième maladie causé principalement par le variant B du virus (Chevret et al., 2008). De plus, l'infection primaire par le HHV-6 peut être associée à des symptômes gastro-intestinaux, une otite, une détresse respiratoire et des convulsions (Feldstein et al., 2003; Ylinen et al., 2017). Le HHV-7 est étroitement lié au HHV-6 et l'infection primaire a une histoire naturelle similaire chez les jeunes enfants, provoquant parfois un exanthem subitum, et plus rarement un état de mal épileptique avec fièvre (Ljungman et al., 2008). Ces virus demeurent latents dans les cellules T après l'infection primaire et peuvent se réactiver chez un hôte immunodéprimé (Ljungman et al., 2008).

Les infections primaires à HHV-6 surviennent chez plus de 90% des enfants au cours des deux premières années de leur vie, et à l'âge adulte, plus de 95% des personnes ont eu l'infection à un moment donné de leur vie dans les pays développés. Dans la population pédiatrique la séroprévalence du HHV-7 est de 50% à 80% (Fishman, 2013).

Le HHV-6 est détecté le plus souvent entre 2 à 4 semaines après la GCSH alors que le HHV-7 n'apparaît pas à un moment constant post-transplantation (Segondy, 2008). Dans la plupart des études prospectives une infection à HHV-6 a été détectée dans 30% à 70% des receveurs de GCSH (Savolainen et al., 2005). L'incidence de la virémie HHV-6 chez les receveurs pédiatriques de GCSH variait de 3% à 68% (Savolainen et al., 2005). La réactivation du HHV-6 survient principalement au cours du premier mois suivant la transplantation et peut expliquer jusqu'à 30% de fièvre d'origine inconnue (Verhoeven et

al., 2015). Cette réactivation est plus fréquente chez les patients qui reçoivent des régimes de conditionnement myéloablatifs, des greffes de sang de cordon ombilical, des greffes secondaires ou des corticostéroïdes (Chevallier et al., 2010; Mori et al., 2010; Zerr et al., 2005). Les manifestations cliniques des infections à HHV-6 sont souvent reliées à une affection du système nerveux donnant une encéphalite ou une affection de la moelle osseuse entraînant un échec de la greffe (Brissot et al., 2017).

Le HHV-7 n'a cependant pas été associé à des syndromes cliniques spécifiques après la transplantation (Savolainen et al., 2005).

f. Herpèsvirus humain-8 (HHV-8) (ou virus herpès associé au sarcome de Kaposi, KSHV)

Le HHV-8, membre de la sous-famille des *Gamma-herpesvirinae* (Plancoulaine et al., 2002), est l'agent étiologique du sarcome de Kaposi (KSHV, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) et est associé à un lymphome primitif des épanchements (lymphome des cavités corporelles), ainsi qu'à la maladie multicentrique de Castleman. La séroprévalence du HHV-8 varie selon les régions géographiques et les sous-populations, se situant entre 6% et 50% (Rohner et al., 2014). Dans la population adulte, sa séroprévalence globale varie de moins de 5% dans la plupart des pays occidentaux (USA, Europe du Nord) et de l'Asie du Sud-Est, à plus de 50% en Afrique de l'Est et en Afrique Centrale, et est de l'ordre de 10 à 20% dans les pays du bassin méditerranéen (Italie, Grèce), ainsi qu'en Amérique du Sud et en Afrique de l'Ouest (Meignin et al., 2009). Dans les régions où la séroprévalence de l'infection HHV-8 est faible (par exemple, en Amérique du Nord et en Europe), les études épidémiologiques ont montré que le HHV-8 était transmis principalement par voie sexuelle chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (Butler et al., 2011; Rohner et al., 2014).

Dans le contexte de la transplantation d'organes, l'infection HHV-8 survient dans 0,1% à 1% des zones à faible endémie et jusqu'à 5% des patients des zones à prévalence plus élevée. Cette prévalence est très faible dans le cas de greffe de cellules souches allogéniques. Ce virus est aussi très rarement retrouvé chez les patients pédiatriques (Sala et al., 2011). Toutefois chez un patient pédiatrique décrit par Luppi et al., ce virus a été associé à une insuffisance aiguë de la moelle osseuse (Luppi et al., 2000). L'immunosuppression a été décrite comme un facteur de risque de réactivation et

d'infection primaire du HHV-8, d'où la nécessité d'en prendre compte. Cependant aucune recommandation n'existe quant au dépistage des patients greffés (Segondy, 2008).

2. Greffe de cellules souches hématopoïétiques

a. La greffe de cellules souches hématopoïétiques et complications associées

La GCSH a été établie comme traitement pour de nombreuses maladies hématologiques graves, d'ordre cancéreux et immunologique. Malgré les progrès effectués, l'infection reste une cause majeure de morbidité liée à la greffe. Il existe plusieurs facteurs de risque d'infection connus chez ces patients. La première est l'intensité du régime de conditionnement. La majorité des agents chimio thérapeutiques utilisés dans les régimes de conditionnement traditionnels conduit à une lésion gastro-intestinale significative qui sert alors de portail d'entrée des micro-organismes dans la circulation sanguine. Deuxièmement, le type de GCSH joue un rôle important dans l'infection. Les patients qui subissent une greffe allogénique avec donneur non apparenté sont plus à risque d'épisodes infectieux à la suite de la prise de médicaments immunosuppresseurs pour prévenir la GVHD. La sévérité et l'étendue de la GVHD ont également un impact sur les risques d'infection (Leather et al., 2001).

L'incidence et la sévérité des infections herpétiformes servent souvent d'indicateurs du degré d'immunosuppression et du rythme de la reconstitution immunitaire après transplantation. Ces infections agissent également en tant que contributeurs clés à la morbidité liée au traitement et à la mortalité post-transplantation (Meyers, 1986; Miller et al., 1986; Ochs et al., 1995; Olkinuora et al., 2007; Storek et al., 2001; Tutschka, 1988; Wasserman et al., 1988).

Les infections et les réactivations causées par les membres du groupe des herpesvirus surviennent avec un profil temporel unique pour chaque virus. Le HSV, l'EBV et le HHV-6 sont détectés le plus souvent dans les 30 premiers jours après la transplantation, tandis que le VZV et le CMV ont tendance à être réactivés plus tard dans la période post-transplantation (Cheng et al., 2010), avec plus des deux tiers des patients qui développent une réactivation virale / primo-infection au cours des 3 premiers mois suivant la GCSH (Olkinuora et al., 2010). Bien que les infections primaires par les divers virus d'herpès soient possibles, c'est leur capacité à se réactiver à partir de la latence qui

entraîne la majorité de la morbidité et de la mortalité chez les enfants recevant une GCSH (Fisher et al., 2011).

La surveillance prospective permet de détecter la réactivation CMV chez les bénéficiaires pédiatriques de GCSH allogéniques avec une incidence allant de 12,9% à 29% (Behrendt et al., 2009; Matthes-Martin et al., 2003; Morfin et al., 2004). En dépit d'un traitement préventif, jusqu'à un tiers des patients ayant une réactivation du CMV présentent une maladie à CMV et entre 33% et 75% de ces patients succombent à leur maladie à CMV (Behrendt et al., 2009; Matthes-Martin et al., 2003). La réactivation du HSV semble être moins fréquente chez les enfants mais peut compliquer les épisodes de fièvre et de neutropénie et prolonger la mucosité (Ramphal et al., 2007). De même, la réactivation du VZV est fréquente chez les receveurs pédiatriques de GCSH (30% à 33%) et chez les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) (9% à 28%) (Kawasaki et al., 1996; Leung et al., 2000; Poulsen et al., 1996; Sorensen et al., 2011). La surveillance prospective des greffés allogéniques pédiatriques de CSH suggère que plus de 60% auront des signes de réactivation à l'EBV (Cesaro et al., 2010). Parmi ceux ayant une réactivation, 1,0% à 2,8% développeront un PTLD post-GCSH associé à un taux de mortalité supérieur à 80% (Cesaro et al., 2010; Ocheni et al., 2008). Le rituximab, administré à une dose de 375mg/j, permet de prévenir le PTLD en détruisant les cellules B matures qui sont les cellules cibles de l'EBV (Ahmad et al., 2009; Bordon et al., 2012). Cependant certaines études ont montré que le rituximab n'est pas un traitement inoffensif montrant un risque plus élevé d'infections liées à un déficit immunitaire prolongé (Petropoulou et al., 2012), ceci à cause de l'hypogammaglobulinémie secondaire à la destruction des cellules B. Ceci survient particulièrement lorsque le rituximab est administré pendant de longues périodes (Kelesidis et al., 2011).

Au cours de la greffe, et en conséquence du régime de conditionnement précédent, les lymphocytes T sont réduits en nombre et leur fonction est altérée pendant plusieurs mois. Cet effet est encore plus prononcé avec l'utilisation accrue de sang de cordon non apparenté et de greffes appauvries en lymphocytes T, ce qui entraîne une période prolongée de reconstitution des lymphocytes T après la greffe (Ballen et al., 2011; Brown et al., 2008; Huang, 2010; Jacobson et al., 2011). De plus, les complications post-greffe

comme la GVHD peuvent nécessiter un traitement immunosuppresseur prolongé, ce qui nuit davantage au rétablissement de l'immunité T (Breuer et al., 2012).

b. Prophylaxie dans le cadre de la prévention des infections herpétiques chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques

La prophylaxie antivirale est de plus en plus utilisée de manière systématique pour prévenir la réactivation de certains herpèsvirus, notamment le HSV, le VZV et le CMV. En effet, parmi les antiviraux servant pour la prophylaxie de ces virus, les plus utilisés sont l'acyclovir, le famciclovir et la valacyclovir pour la prévention des HSV et du VZV, et le ganciclovir et le valganciclovir pour la prévention du CMV (Styczynski et al., 2009). Bien que la réactivation de l'EBV soit très fréquente et peut causer de graves complications comme le PTLD, à ce jour aucune étude n'a montré l'efficacité d'une quelconque prophylaxie antivirale pour sa prévention.

Par ailleurs, quelques études ont été faites sur la relation entre les infections herpétiformes et la prophylaxie virale. Ces études concernent le plus souvent le HSV, le VZV et le CMV, mais aussi le HHV-6 (Asano-Mori et al., 2008; Boeckh et al., 2006; Broers et al., 2000; Erard et al., 2007; Jamani et al., 2016; Kanda et al., 2001; Kawamura et al., 2013; Klein et al., 2011; Leung et al., 2000; Meyers et al., 1988; Pai et al., 2013; Steer et al., 2000; Tokimasa et al., 2002; Winston et al., 2003). L'efficacité de l'acyclovir comme traitement prophylactique du HSV semble bien établie. Des lignes directrices mondiales sur la prise en charge infectieuse après une GCSH recommandent la prophylaxie à l'acyclovir et au famciclovir (posologie de 2x500mg/j) du début du traitement de conditionnement jusqu'à la prise de greffe ou la disparition de la mucosite (environ jusqu'à J30) chez les patients qui sont HSV-séropositifs (Styczynski et al., 2009; Tomblyn et al., 2009). Pour l'acyclovir, une posologie de 250mg x 2 / j, 750mg/j, 160mg/j par voie IV, ou encore 1200mg/j, 1000mg/j, 800mg/j administré jusqu'à au moins le jour de la prise de greffe ont montré leur efficacité pour la prophylaxie du HSV (Boeckh et al., 2006; Cheng et al., 2010; Erard et al., 2007; Kawamura et al., 2013; Kim et al., 2008; Leung et al., 2000; Steer et al., 2000). Une prophylaxie avec le foscarnet ou la cidofovir est recommandée en cas de résistance des souches de HSV à l'acyclovir (Styczynski et al., 2009). Les résultats de ces différentes études sont résumés en Annexe 3 (Tableau 2). Sans prophylaxie, environ 80% des patients séropositifs subissant une GCSH développeront une réactivation du

HSV. Chez les patients pédiatriques, même avec une prophylaxie, jusqu'à 10% des enfants HSV-séropositifs développeront une réactivation (Patrick et al., 2015).

Par ailleurs, une prophylaxie à long terme à base d'acyclovir est systématiquement recommandée au cours de la première année suivant la greffe chez les receveurs allogéniques VZV-séropositifs et peut être poursuivie au-delà de 1 an chez les patients immunosupprimés (Tomblin et al., 2009). Les différentes études ont montré une efficacité de la prophylaxie à l'acyclovir ou à la valacyclovir autant sur la population adulte que pédiatrique. La posologie usuelle de l'acyclovir varie de 200mg/j à 800mg/j chez l'adulte et de 20mg/kg/j chez les enfants, pour la valacyclovir de 500mg/j à 2000mg/j; ceci pendant au moins 6 mois ou 1 an après la fin du traitement immunosuppresseur (Asano-Mori et al., 2008; Boeckh et al., 2006; Erard et al., 2007; Han et al., 2017; Jamani et al., 2016; Kanda et al., 2001; Kawamura et al., 2013; Kim et al., 2008; Klein et al., 2011; Leung et al., 2000; Pai et al., 2013; Seo et al., 2017; Steer et al., 2000). On peut avoir cependant une réactivation du VZV après la période de prophylaxie qui entraîne souvent une augmentation de l'incidence de la maladie si la prophylaxie est arrêtée tôt ou si une vaccination n'est pas effectuée après celle-ci. Les résultats de ces études sont résumés dans le Tableau 2 de l'Annexe 3.

L'acyclovir est un analogue nucléosidique synthétique ayant une activité inhibitrice marquée contre les HSV et le VZV. Le médicament est activé par phosphorylation et converti en acyclovir triphosphate. La conversion en acyclovir monophosphate nécessitant une thymidine kinase codée par le HSV et le VZV, l'acyclovir est préférentiellement activé dans les cellules infectées par ces virus (Styczynski et al., 2009). La prophylaxie à l'acyclovir et à la valacyclovir (forme orale de l'acyclovir) réduit le risque de réactivation du VZV, et ceci, lorsque donné pendant un an, s'est avéré très efficace (Patrick et al., 2015). Le famciclovir est le promédicament oral du penciclovir, un analogue nucléosidique qui partage le même spectre antiviral que l'acyclovir pour les virus de l'herpès et a une puissance et une sélectivité similaires. La biodisponibilité après administration orale du famciclovir est de 77%, ce qui est nettement supérieur à la biodisponibilité de l'acyclovir (10% à 20%). De plus, la demi-vie intracellulaire du penciclovir triphosphate dans les cellules infectées par le HSV (10-20 heures) et dans les cellules infectées par le VZV (7 heures) est significativement plus

longue que celle de l'acyclovir triphosphate (1 heure ou moins pour le HSV) (Tyring et al., 2003). Même si peu ou pas d'études existent sur l'effet antiviral du fosciclovir sur le HSV, il est l'antiviral de choix utilisé en pédiatrie au CHU Sainte Justine.

Pour la prévention du CMV, la stratégie préventive consiste à tester la présence d'ADN du CMV par PCR au moins une fois par semaine, du jour 10 au jour 100 après la transplantation et à initier un traitement antiviral si le test révèle une réplication du CMV. Une stratégie de prophylactique contre la réplication précoce du CMV chez les receveurs allogéniques consiste à administrer une prophylaxie à tous les receveurs à risque (receveurs CMV-séropositifs ou donneurs CMV-séropositifs) pendant la période allant de la prise de greffe à 100 jours. Le ganciclovir en IV, le valganciclovir par voie orale et l'acyclovir à forte dose pouvant aller jusqu'à 18mg/kg par 8 heures chez l'enfant ont tous montré une efficacité pour réduire le risque d'infection par le CMV après la greffe (Burns et al., 2002; Chen et al., 2018; Tomblyn et al., 2009). Selon l'information tirée de différentes études le ganciclovir à une posologie de 5mg/kg x 2/j en IV ou le valganciclovir 2g/6 heures ou 900mg /j par voie orale et l'acyclovir en IV à 500mg/m²/8 heures ont été administrés jusqu'à au moins 100 jours post-greffe et ont démontré leur efficacité pour le CMV (Broers et al., 2000; Kawamura et al., 2013; Meyers et al., 1988; Rosu et al., 2016; Winston et al., 2003). Le ganciclovir nécessite une triple phosphorylation, la première nécessitant l'activité du gène *UL97*, qui code pour la protéine kinase virale. Après une triple phosphorylation, le ganciclovir exerce son action en inhibant l'ADN polymérase, qui est le produit du gène *UL54*. Bien qu'efficace contre le CMV, le ganciclovir peut entraîner une myélosuppression significative, limitant son utilisation. Si le ganciclovir est utilisé, une surveillance étroite du nombre absolu de neutrophiles est nécessaire. Les lignes directrices recommandent une surveillance du nombre absolu de neutrophiles au minimum deux fois par semaine et une utilisation prudente chez les patients présentant un nombre de neutrophiles sous 1000/mm³. L'utilisation d'un facteur stimulant les colonies de granulocytes peut être envisagée pour surmonter la myélosuppression. Malgré des études suggérant une incidence réduite de la maladie à CMV associée à une prophylaxie par le ganciclovir, due à une forte incidence de myélosuppression et à une néphrotoxicité potentielle, le ganciclovir n'est généralement pas recommandé pour le traitement prophylactique (Bauters et al., 2016). Le valganciclovir, qui est un promédicament oral du

ganciclovir, est couramment utilisé après un traitement par le ganciclovir pour compléter la thérapie contre le CMV lorsqu'un traitement par voie orale plus pratique est souhaité. Il peut également entraîner une myélosuppression ce qui pourrait limiter le dosage (Fisher et al., 2012). Malgré ces traitements préventifs, un tiers des patients ayant une réactivation du CMV continue à souffrir du CMV et entre 33% et 75% de ceux-ci succombent à leur maladie (Fisher et al., 2012).

D'autres antiviraux seraient efficaces pour la prévention et le traitement du CMV cependant demeurent très peu utilisés. Il s'agit du foscarnet à une dose de 60mg/12 heures. Il agit en bloquant le site de liaison du pyrophosphate de l'ADN polymérase. Il ne nécessite pas de phosphorylation pour l'activation, mais a le potentiel de provoquer une toxicité rénale significative et, par conséquent, les patients doivent recevoir une hydratation intraveineuse (IV) avant et après tout traitement au foscarnet. Les patients doivent également faire l'objet d'une surveillance étroite en cas de troubles électrolytiques, en particulier en cas d'hypocalcémie, d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie, d'hypophosphatémie et d'hyperphosphatémie, avec remplacement hydrique si nécessaire. En dépit des préoccupations concernant la néphrotoxicité, le foscarnet est utile comme traitement de deuxième intention en cas d'échec du traitement par le ganciclovir ou de neutropénie sévère (Bauters et al., 2016).

Parmi les médicaments anti-CMV, il y a aussi le cidofovir à une dose de 5mg/12 heures. Cependant, des stratégies de 1 mg/kg tous les deux jours ou trois fois par semaine sont recommandées chez les patients présentant une insuffisance rénale, dans le but d'éviter une toxicité supplémentaire. C'est un agent antiviral de remplacement pour le CMV et pourrait être préféré au ganciclovir pendant certaines phases de la GCSH lorsque le risque de dépression médullaire est trop important. Son mécanisme d'action est similaire à celui du ganciclovir, mais ne nécessite pas de phosphorylation initiale par l'intermédiaire de la thymidine kinase virale. Le cidofovir est susceptible de provoquer une toxicité rénale significative et des perturbations électrolytiques ultérieures. Ce qui fait que les liquides intraveineux doivent être administrés avant et après les doses de cidofovir (Bauters et al., 2016).

En 2012, des données ont été publiées suggérant une incidence du CMV résistant au ganciclovir de 5,1% chez les patients pédiatriques transplantés de CSH (Wattles et al.,

2017). Les facteurs de risque potentiels pour le développement de la résistance aux médicaments anti-CMV comprennent les antiviraux précédents, une charge virale initiale accrue, une greffe haplo-identique ou déficiente en cellules T, des immunodéficiences sous-jacentes et des épisodes récurrents d'infection à CMV (Wattles et al., 2017). Le plus souvent, cela entraînerait un changement du ganciclovir au foscarnet, en raison du risque de résistance croisée entre le ganciclovir et le cidofovir (Wattles et al., 2017).

Les quelques études trouvées sur la relation entre la prophylaxie antivirale et la réactivation du HHV-6 confirment l'efficacité de la ganciclovir à une dose d'au moins 5mg/kg/j jusqu'à 100 jours ou plus et le foscarnet à une dose de 60-180mg/kg/j pendant au moins 15 jours post-greffe (Ogata et al., 2018; Rapaport et al., 2002; Tokimasa et al., 2002; Ueki et al., 2016). Les détails de ces études sont résumés dans le Tableau 2 de l'Annexe 3.

Peu d'études ont été réalisées sur la relation entre l'infection à l'EBV et la prophylaxie antivirale dans un contexte de GCSH pédiatrique (Liu et al., 2013) et les résultats ne montraient aucun effet. On trouve un peu plus d'études dans la population de greffés d'organes solides (AlDabbagh et al., 2017; Cameron et al., 2017; Green, 2017; Green et al., 1997). Cependant ces résultats chez les greffés d'organes solides n'avaient pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes ayant bénéficié d'une prophylaxie (soit acyclovir, ganciclovir, famciclovir, valacyclovir ou encore valganciclovir) versus ceux qui n'ont pas reçu de prophylaxie. Les antiviraux s'avèrent inefficaces contre l'EBV chez les GCSH; d'ailleurs les lignes directrices internationales ne recommandent pas la prise d'antiviraux comme prophylaxie pour l'EBV (Ullmann et al., 2016).

3. Conclusion

La réactivation et la primo-infection par les herpèsvirus humains sont très fréquentes chez les patients immunosupprimés ayant subi une GCSH. Certaines études ont analysé la relation entre la prophylaxie et l'incidence des infections herpétiformes. Le CMV, l'EBV, le VZV et le HSV sont les plus étudiés étant les plus fréquents et les plus morbides en contexte de greffe. Quelques études ont étudié la relation entre la prophylaxie et l'incidence des HHV chez les adultes mais peu d'études prennent en compte les patients pédiatriques.

Les données de certains essais cliniques ont confirmé l'efficacité de la prophylaxie par le ganciclovir par rapport au placebo chez les receveurs de GCSH séropositifs au CMV (Fisher et al., 2012; Winston et al., 1993). Il n'existe cependant pas de consensus clair, et les recommandations publiées pour adultes ont appuyé l'approche prophylactique ou préventive chez les receveurs de GCSH à risque élevé (exemple : chez le receveur et/ou donneur séropositifs, greffe appauvrie en lymphocytes T, ou donneur HLA-incompatible) (Boeckh et al., 1996; Fisher et al., 2012; Ljungman et al., 2004; Sullivan et al., 2001). Pour les HSV, la plupart des recommandations pour adultes préconisent l'administration de la prophylaxie à l'acyclovir ou au famciclovir chez les receveurs de GCSH allogéniques HSV-séropositifs jusqu'à la prise de greffe et la résolution de la mucosite (Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America et al., 2000; Fisher et al., 2012; Styczynski et al., 2009; Sullivan et al., 2001). Une approche similaire est suggérée pour les receveurs pédiatriques de GCSH séropositifs au HSV (Fisher et al., 2012; Styczynski et al., 2009). De façon similaire, les dernières lignes directrices publiées soutiennent l'administration d'acyclovir jusqu'à 1 an post-greffe à des patients VZV-séropositifs ayant reçu une GCSH allogéniques (Fisher et al., 2012; Styczynski et al., 2009). En résumé, l'efficacité du famciclovir et de l'acyclovir contre les HSV, le VZV et le HHV-6 est bien reconnue. Ces antiviraux sont donc systématiquement utilisés chez les receveurs de GCSH pédiatriques qui sont séropositifs aux HSV, VZV ou HHV-6 en vue de prévenir la réactivation de ces virus en suivi post-greffe. Par contre, on demeure avec des interrogations quant à l'efficacité potentiel de ces antiviraux contre l'EBV et le CMV, et ce, particulièrement dans la population pédiatrique des greffés de cellules souches.

Chapitre 3 : Méthodologie

1. Objectif

L'objectif principal est de mesurer l'incidence des infections herpétiques humains (HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6) et de mesurer l'association entre la prophylaxie antivirale avec l'acyclovir et le famciclovir et le CMV, EBV chez les enfants ayant subi une GCSH allogéniques et la survenue d'infections (virémie asymptomatique et maladie) par le CMV et l'EBV.

2. Questions de recherche

Nous cherchons à répondre aux questions suivantes :

- 1- Quelle est l'incidence à 100 jours post-greffe des infections avec les HSV, le VZV, le HHV-6, le CMV et l'EBV dans la population pédiatrique ayant subi une GCSH dans la cohorte TREASuRE ?
- 2- Quelle est l'efficacité potentielle de la prophylaxie contre le CMV et EBV chez la population pédiatrique ayant subi une GCSH allogéniques dans la cohorte TREASuRE?

3. Devis

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective chez des patients âgés de moins de 21 ans ayant reçu une GCSH allogéniques pour la première fois.

4. Variables d'intérêt

a. Issue

L'issue est définie par la présence d'ADN viral pour l'EBV et le CMV dans le sang détecté par la méthode de PCR utilisée dans chaque site à partir de la date de la greffe jusqu'à 100 jours post-greffe.

b. Exposition

L'exposition étudiée est la prise d'antiviraux (acyclovir et famciclovir) en prophylaxie selon les protocoles d'utilisation clinique.

c. Autres variables

Les autres variables considérées sont présentées dans le Tableau 1 (en Annexe 2). Cela inclut l'ensemble des variables qui pourraient avoir un rôle potentiellement confondant en raison de leur association avec l'infection EBV ou CMV selon la littérature.

5. Description de la cohorte TREASuRE et de l'échantillon des patients

TREASuRE est une étude de cohorte prospective multicentrique chez des receveurs allogéniques de CSH impliquant des centres pédiatriques de soins tertiaires canadiens ayant des programmes de GCSH (le chercheur principal de cette étude est Dre Helen Trottier). Les objectifs de l'étude TREASuRE sont multiples mais visaient entre autres à analyser le lien entre l'infection EBV et la transfusion de produits sanguins (globules rouges, plaquettes, plasma) dans cette population. L'étude a été décrite et publiée précédemment. (Bonong et al., 2020). Brièvement, l'étude a recruté 156 sujets âgés de moins de 21 ans et ayant subi pour la première fois une GCSH allogéniques de tout type (moelle osseuse, sang de cordon et cellules souches du sang périphérique). Cette étude constitue une des plus grandes cohortes prospectives mondiales de greffés pédiatriques. Le recrutement a été effectué dans différents sites : CHU Sainte-Justine (Montréal) (n=86), British Columbia Children's Hospital (Vancouver) (n=31), Winnipeg Children's Hospital and CancerCare Manitoba (n=28) et Alberta Children's Hospital (n=11). Les patients ont été recrutés environ 1 mois avant la transplantation (avant la chimiothérapie de conditionnement et l'évaluation préopératoire) et suivis jusqu'à 1 an après la transplantation. Ainsi le temps de suivi des patients a été de 13 mois. Le recrutement a débuté en juillet 2013 et s'est terminé en mars 2017.

6. Méthode et collecte de données

À l'entrée, un formulaire de rapport de cas (CRF), qui documentait les données sociodémographiques et les indicateurs cliniques de pré-transplantation (âge, sexe, diagnostic primaire, chimiothérapie, historique de transfusion, utilisation de prophylaxie et type de greffe), a été rempli (voir Annexe, CRF de recrutement). Pendant le suivi, les CRF ont permis la déclaration prospective de toutes les variables relatives à la transplantation, à la transfusion de produits sanguins, aux complications, aux infections diagnostiquées et à la sérologie EBV (voir Annexe, CRF de suivi). Toutes les infections herpétiformes

(incluant virémie asymptomatique et maladie) ont été diagnostiquées par le test de PCR. Les CRF ont été élaborés et validés par le Centre de coordination et ont été fournis aux sites participants. La gestion des données a été effectuée au CHU Sainte-Justine. Le projet a reçu toutes les approbations éthiques requises dans chacun des sites participants. Le Comité d'éthique de la recherche en santé (CERES) a aussi donné l'autorisation éthique spécifique à la production des analyses présentées dans ce mémoire de maîtrise. Le consentement des patients n'a pas été requis compte tenu que les données étaient collectées aux dossiers médicaux. La levée du consentement a été autorisée par la DSP (direction des services professionnelles) du CHU Sainte-Justine.

7. Analyses statistiques

Les courbes de Kaplan-Meier ont été utilisées pour évaluer l'incidence cumulée des infections herpétiformes détectées dans la cohorte, à savoir HSV, VZV, EBV, CMV et HHV-6 et leur intervalle de confiance (IC) à 95% à jour 100. La courbe de Kaplan-Meier pour l'incidence de l'EBV a été stratifiée en fonction du statut sérologique EBV pré-greffe des receveurs.

Les modèles de régression de Cox à risques proportionnels ont été utilisés pour mesurer l'association entre l'infection CMV et EBV et la prise d'antiviraux (acyclovir ou famciclovir). Les *Hazard ratio* (HR) (avec intervalle de confiance à IC 95%) bruts et ajustés ont été estimés. La confusion a été contrôlée empiriquement avec la méthode de changement de l'estimé en utilisant +/- 5% pour les variables suivantes : âge (continue), type de greffe (sang du cordon/moelle osseuse ou cellules souches de sang périphérique), diagnostic primaire (maligne ou non-maligne), sexe (féminin ou masculin), sérologie EBV pré-transplant du receveur (EBV+, EBV- ou inconnue), sérologie EBV du donneur (EBV+, EBV- ou inconnue), conditionnement utilisé (conditionnements myéloablatifs, conditionnements non myéloablatifs), appariement donneur (donneur apparié ou donneur alternatif) et l'utilisation de l'antithymocyte globulin (ATG) (oui ou non), Alemtuzumab (oui ou non), tacrolimus ou CsA (cyclosporine A) (oui ou non), méthotrexate (oui ou non) et mycophenolate mophetil (MMF) (oui ou non) (voir Tableau 1 en Annexe 2). La variable d'exposition a été traitée individuellement pour l'acyclovir et le famciclovir. Le temps de suivi a été pris en compte à partir de la date de la transplantation jusqu'à une infection par EBV ou CMV, ou pour des informations censurées, jusqu'à 100 jours après la

transplantation. L'hypothèse de risque proportionnelle pour le modèle de Cox a été vérifiée par le test statistique résiduel de Schoenfeld.

8. Puissance de l'étude

Avec une taille d'échantillon à 156, un alpha fixé à 0,05 et un ratio d'allocation de 3 (3 fois plus de gens exposés à la prophylaxie), une proportion d'infection de 10% chez les exposés et de 30% chez les non-exposés, notre étude avait une puissance de 0.8159.

9. Contributions spécifiques de la candidate au projet de recherche

La candidate à la maîtrise et auteure de ce mémoire, Ndeye Soukeyna Diop, a joué un rôle majeur dans le cadre de ce projet de recherche. Après son admission à cette maîtrise, la candidate a rencontré sa directrice principale du projet de recherche, Dre Helen Trottier, pour définir l'objectif de ce projet et vérifier sa faisabilité. Elle a participé activement à la rédaction du protocole spécifique à ce mémoire avec ses directrices Dre Trottier et Dre Carolina Alfieri. Plusieurs rencontres ont été initiées par la candidate avec les co-chercheurs pour discuter de la méthodologie et valider les résultats. Elle a aussi effectué toutes les analyses ainsi que les tableaux. Enfin, la rédaction du mémoire a été réalisée par la candidate à la maîtrise.

10. Informations spécifiques sur la publication à venir de l'article

L'article présenté au chapitre suivant sera soumis au Journal of Clinical Virology une fois que les corrections finales seront effectuées.

Chapitre 4: Article

Association between antiviral prophylaxis and cytomegalovirus and Epstein-Barr virus viremia in pediatric recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant

Ndeye Soukeyna Diop,¹ Pascal R. Enok Bonong,¹ Chantal Buteau,² Michel Duval,³ Jacques Lacroix,⁴ Louise Laporte,⁵ Marisa Tucci,⁴ Nancy Robitaille,⁶ Philip C. Spinella,⁷ Geoffrey Cuvelier,⁸ Suzanne Vercauteren,⁹ Victor Lewis,¹⁰ Caroline Alfieri,¹¹ Helen Trottier¹

¹ Department of Social and Preventive Medicine, CHU Sainte-Justine Research Centre, Université de Montréal, Montreal, Canada.

² Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, CHU Sainte-Justine Research Centre, Université de Montréal, Canada.

³ Department of Pediatrics, Division of Hematology-Oncology, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Canada.

⁴ Department of Pediatrics, Division of Pediatric Intensive Care Medicine, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Canada.

⁵ CHU Sainte-Justine Research Centre, Montreal, Canada.

⁶ Department of Pediatrics, Division of Hematology-Oncology, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, and Medical Affairs, Transfusion Medicine, Héma-Québec, Ville Saint-Laurent, Canada.

⁷ St. Louis Children's Hospital, Washington University School of Medicine, St. Louis, USA.

⁸ Department of Pediatrics and Child Health, CancerCare Manitoba, University of Manitoba, Canada.

⁹ Department of Pathology and Laboratory Medicine, BC Children's Hospital, University of British Columbia, Canada.

¹⁰ Department of Pediatrics and Department of Oncology, Alberta Children's Hospital, University of Calgary, Canada.

¹¹ Department of Microbiology, Infectiology and Immunology, Université de Montréal, CHU Sainte-Justine Research Centre, Université de Montréal, Canada.

*Corresponding author: Dr. Helen Trottier, CHU Sainte-Justine Research Centre, Department of Social and Preventive Medicine, Université de Montréal, 3175 Côte Sainte-Catherine, Room B.17.002, Montreal H3T 1C5, QC, Canada; Phone: (514) 345-4931, ext. 7152; helen.trottier@umontreal.ca

Abstract

Background: Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) infections can have serious consequences during the period of aplasia and lymphopenia following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The aim of this study was to analyse the potential effect of antiviral prophylaxis (acyclovir and famciclovir) on active post-transplant EBV and CMV infections in a pediatric cohort of allogeneic HSCT recipients.

Methods: We used data from the TREASuRE cohort, consisting of 156 patients who had a first allogeneic HSCT, enrolled in four pediatric centers in Canada between July 2013 and March 2017. Follow-up was performed from the time of transplant until 100 days post-transplant. Adjusted hazard ratio (HR) with 95% confidence intervals (CI) for the association between antiviral prophylaxis with acyclovir and/or famciclovir and EBV and CMV viremia were estimated using multivariate Cox regression models.

Results: The post-transplant cumulative incidence of EBV and CMV infections at 100 days of follow-up were, respectively, 34.5% (95% CI: 27.6-42.6) and 19.9% (95% CI: 14.5-27.1). For acyclovir, the adjusted HR for CMV and EBV infection were 0.55 (95% CI: 0.24-1.26) and 1.41 (95% CI: 0.63-3.14), respectively. For famciclovir, the adjusted HR were 0.82 (95% CI: 0.30-2.29) and 0.79 (95% CI: 0.36-1.72) for CMV and EBV infections, respectively.

Conclusion: The antivirals famciclovir and acyclovir did not reduce the risk of post-transplant CMV and EBV infections among HSCT recipients in our pediatric population.

Keys Words: antiviral prophylaxis, hematopoietic stem cell transplantation, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus

Introduction

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is used for the treatment of malignant tumors and certain blood or immune system disorders (1–4). The immunosuppressed state correlates with a significant risk of post-transplant infection, and these infections play a major role in treatment-related morbidity and post-transplant mortality in pediatric HSCT (5–10). Among the most morbid virus infections are those caused by the human herpesviruses (HHV), namely herpes simplex viruses (HSV or HHV-1/2), varicella-zoster virus (VZV or HHV-3), Epstein-Barr virus (EBV or HHV-4) and cytomegalovirus (CMV or HHV-5) (11,12). Active infection with HHV-6 (roseolavirus) and HHV-7 can also occur but is less common (1,11–14). HHV-8 infection (associated with Kaposi's sarcoma and Castleman's disease) is infrequent in pediatric HSCT (15,16). Active HHV infections can occur either during primary infection or following reactivation of latent virus (8), predominantly during the early post-transplant period when the patient's cell-mediated immune system is severely compromised (9-11). More than two-thirds of patients develop viral reactivation or primary HHV infections in the first 3 months after HSCT (12).

Antiviral prophylaxis is used in clinical protocols to prevent some of these infections after HSCT (20). Antivirals are generally used systematically to prevent reactivation of specific human herpesviruses, namely HSV, VZV and CMV (21,22). The Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy, and the European Conference on Leukemia recommend prophylaxis for HSV seropositive patients from the start of conditioning until the end of granulocytopenia and resolution of mucositis. Specific recommendations involve the use of intravenous acyclovir or famciclovir for 3 to 6 weeks after the start of chemotherapy or grafting, or until the end of the aplasia (21,23). Long-term prophylaxis with acyclovir (up to 1 year post-transplant or until immunosuppressive drugs are discontinued) is also recommended for VZV seropositive HSCT recipients. Ganciclovir is recommended to prevent CMV infection in allogeneic HSCT recipients who are at risk (CMV seropositive recipient or CMV seropositive donor) of engraftment until day 100 (24,25). Although active EBV infection is very common and may lead to serious complications such as post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD), the International Medical Societies do not recommend the use of antiviral prophylaxis for EBV as there is no proven clinically effective antiviral against this virus (26).

Viral blood monitoring can also be done for early detection of HHV viral DNA and consequent treatment. In this case, valaciclovir and famciclovir are preferred for the oral treatment of HSV and VZV in pediatric HSCT recipients with stable localized disease (21). Intravenous ganciclovir can also be used for the treatment of CMV disease and antigenemia monitoring during the year following HSCT (24,25). Although there are no recognized clinically effective antivirals for EBV viremia, virologic monitoring is usually performed to preemptively treat patients with significant spikes in viral load using the anti-CD20 monoclonal (rituximab) thereby preventing the development of PTLD (21).

Overall, the prophylactic efficacy of acyclovir and famciclovir for HSV and VZV is well recognized as a standard-of-care in the clinical guidelines of various transplant societies. However, questions remain about the potential effect of these antivirals on other HHV such as EBV and CMV. The main goal of this study was to measure the association between antiviral prophylaxis with acyclovir and famciclovir and post-transplant EBV and CMV viremia among pediatric recipients of allogeneic HSCT.

Methods

Study design and participants

We used data from the TREASuRE study, which is a multicenter prospective cohort study of allogeneic HSCT recipients involving four Canadian pediatric tertiary care centers with HSCT programs. Study design and methods have been published previously (27). Briefly, the study enrolled 156 patients under the age of 21 who had undergone allogeneic HSCT (bone marrow, cord blood and peripheral blood stem cells). Recruitment was conducted at different sites: CHU Sainte-Justine in Montreal (n=86), British Columbia Children's Hospital of Vancouver (n=31), Winnipeg Children's Hospital and CancerCare Manitoba (n=28) and Alberta Children's Hospital (n=11). Patients were recruited approximately 1 month before transplant and followed up to 1 year post-transplant for a total maximum follow-up time of 13 months. Recruitment and follow-up began in July 2013 and ended in March 2017. At entry, a case report form (CRF) documented demographic data and pre-transplant clinical indicators such as age, sex, primary diagnosis, previous chemotherapy, conditioning regimen, graft source, donor type (matched or mismatched), EBV serology and antiviral prophylaxis. During follow-up, data were collected prospectively through CRFs for variables related to diagnosed infections and treatment received. All HHV

infections (including asymptomatic viremia and disease manifestations) were diagnosed following confirmed positive testing by Polymerase Chain Reaction (PCR). Completed CRFs were sent prospectively to the coordination center at Sainte-Justine Hospital and data were included in the ACCESS database. This study protocol was approved by the research ethics boards of all participating institutions with patient consent waived as all data used in this analysis were collected through medical charts.

Statistical analysis

Cumulative incidence (and 95% confidence interval (CI)) of EBV and CMV infections (viremia) were estimated using the Kaplan-Meier method and compared according to the antivirals (acyclovir and famciclovir) using log-rank testing. The curve for EBV infection was stratified according to the pre-transplant EBV serological status of recipients. Follow-up time was considered from date of transplant up to the EBV or CMV infection or, for censored information, up to 100 days post-transplant. A proportional hazard Cox regression model was used to measure the association between EBV and CMV infections and antiviral use (famciclovir or acyclovir). Adjusted hazard ratio (HR) and 95% CI were estimated. Confounding was empirically controlled using the 5% change in estimate method for the following potential variables: age (continuous), primary diagnosis (malignant or non-malignant), graft source (stem cell peripheral blood/bone marrow or cord blood), conditioning regimen (myeloablative conditioning or other conditioning), sex (female or male), donor match (alternative or match related donor), recipient pre-transplant EBV serology (negative, positive or unknown), graft EBV serostatus (negative, positive or unknown), and for the use (yes or no) of antithymocyte globulin (ATG), alemtuzumab, tacrolimus (FK506) or cyclosporine A (CsA), methotrexate (MTX) and mycophenolate mophetil (MMF). Multivariate models included the above-mentioned variables that changed the HR by +/-5%. All analyses were done using STATA statistical software, version 14.2 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Results

Table 1 represents characteristics of 156 patients included in the TREASuRE study according to the occurrence of post-transplant HHV infections diagnosed during follow-up. Of these, 79 (50.6%) had at least one active HHV infection throughout the follow-up

period (until day 100 post-transplant) including 53 (34%) EBV and 31 (19.9%) CMV infections. Only few cases of HSV (n=3), VZV (n=1) and HHV-6 (n=4) infections were diagnosed. The post-transplant cumulative incidence of infection with HSV, VZV, EBV, CMV and HHV-6 after 100 days of follow-up were, respectively, 2.5% (95% CI 0.8-7.6), 0.9% (95% CI: 0.1-6.1), 34.5% (95% CI: 27.6-42.6), 19.9% (95% CI: 14.5-27.1) and 3.4% (95% CI: 1.2-9.1). The mean age at transplant for all patients included in the analysis was 7.3 years (standard deviation (SD) \pm 5.3). There were 117 patients (75%) treated with intravenous acyclovir and 43 patients (27.6%) with famciclovir.

Figures 1 and 2 represent the cumulative incidence of CMV and EBV viremia in transplant recipients according to antiviral treatment. Table 2 shows the estimates for the associations between antivirals (acyclovir or famciclovir) and post-transplant EBV and CMV infections. There was no significant difference between patient groups on antiviral treatment versus untreated. The adjusted HR for the relationship between acyclovir and EBV and CMV infections were respectively 1.41 (95% CI: 0.63 - 3.14) and 0.55 (95% CI: 0.24 - 1.26). For famciclovir, the adjusted HR for EBV and CMV infections were, respectively, 0.80 (95% CI: 0.42 - 1.51) and 0.82 (95% CI: 0.30 - 2.29).

Discussion

In this study, we found no protective effect of acyclovir or famciclovir prophylaxis on EBV and CMV infection incidence in our HSCT pediatric population. Other herpesvirus infections were infrequent with less than 5% cumulative incidence. Only three patients in our study had HSV infection within day 100 post-transplant. The efficacy of acyclovir in the prophylaxis of HSV among seropositive patients has been demonstrated in numerous studies (23,29,30). There was only one case of VZV infection in our cohort of 156 HSCT patients. The efficacy of acyclovir in the prevention of VZV reactivation has also been shown in many prior studies (23,27,28–36). Moreover, universal vaccination against VZV with an attenuated wild strain recommended since 1999 in all Canadian provinces (37) has also likely reduced wild-type VZV exposure in our cohort.

CMV is one of the most common viruses found after allogeneic HSCT (35). In our cohort, the cumulative incidence of CMV at 100 days post-transplant was 19.9% (95% CI: 14.5 - 27.1) while it varied between 21.8% and 24% within 4 months in similar pediatric HSCT studies (39–41). Importantly, the incidence of CMV was not different with the use

of acyclovir or famciclovir in our study. This is similar to Selby et al. (42), Lundgren et al. (43), Ljungman et al. (44) and Prentice et al. (45) who showed that acyclovir was ineffective for the prevention of CMV infection. However, some studies have shown that a high dose of acyclovir might have a protective effect on CMV among HSCT recipients. Prentice et al. (46), in a randomized study, compared the long-term (1 year) efficacy of acyclovir in three groups: group A (intravenous acyclovir 500 mg/m² given three times/day from day -3 to day 30, then oral acyclovir 800 mg four times/day from day 31 to 210); group B (intravenous acyclovir 500 mg/m², three times/day from day -3 to day 30, then placebo from day 31 to day 210); and group C (oral acyclovir 400 mg, four times/day from day -3 to day 30, then placebo from day 31 to day 210). Their survival analysis showed a cumulative incidence of CMV infection at 360 days post-transplant of 54% in group A, 50% in group B and 60% in group C. The difference between group B and group C was statistically significant (p=0.03). Meyers et al. (47), who studied the efficacy of acyclovir in a cohort of CMV seropositive HSCT recipients also showed that acyclovir significantly reduced the probability of CMV infection (0.70% vs 0.87% p=0.0001) and CMV disease (22% vs 38% p=0.008) at 100 days of follow-up among the group of patients who received intravenous acyclovir 500 mg/m² every 8 hours from day -5 to day 30 post-transplant, in comparison to the group which did not receive acyclovir. Another randomized study by Gluckman et al. (48) on the prophylaxis of herpesviruses with oral acyclovir 200 mg every 6 hours from day 8 to day 35 post-transplant revealed that oral acyclovir was effective against CMV compared to placebo on day 35 (0% vs 7% p<0.007). It appears from these available studies that the use of high dose acyclovir may have a certain effect on CMV infection. However, despite a possible protective effect noted in some studies, the number of incident cases of CMV remains high in the exposed groups. Indeed, at the dose commonly prescribed as prophylaxis for HSV or VZV seropositive recipients, acyclovir does not appear to influence the incidence of CMV infection. Our study also showed no potential impact of famciclovir on CMV. The effect of famciclovir on CMV has been studied in only one study among adults (Graef et al. (49)) and showed that CMV reactivation was higher in seropositive patients who received oral acyclovir or famciclovir (p=0.0001) compared to those who received oral valacyclovir and ganciclovir.

In our cohort, the cumulative incidence of EBV infection at 100 days post-transplant was 34.5% (95% CI: 27.6-42.6). This is similar to the cumulative incidence reported in several studies varying from 22.6% to 32% in a follow-up period of one to two years among pediatric HSCT recipients (50–52). Our study showed no effect of acyclovir or famciclovir on the incidence of EBV. Hann et al (53) also found no reduction in the risk of EBV infection with the use of acyclovir in a randomized study. This is similar to others such as Paula et al (54), Krzysztof et al (55) and Zutter et al (56) who showed no effect of acyclovir on EBV incidence. To our knowledge, no study on famciclovir and EBV has been conducted among pediatric HSCT recipients. However, among children with solid organ transplants, a meta-analysis (57) showed no significant effect of famciclovir on EBV infection (adjusted HR= 0.80 (95% CI: 0.42 - 1.51)).

Our study has numerous strengths and limitations. This is a multicenter study with a good sample size and external validity. Our cohort is one of the largest prospective studies on EBV outcomes in pediatric HSCT. However, like any limitation of observational studies, residual confounding cannot be excluded, although we have applied rigorous adjustment. Our study focused on HHV measured by qPCR and did not distinguish between viremia and disease. This must be interpreted accordingly. It is also difficult to study the effect of different antiviral doses in an observational cohort study. Exposure to antivirals was analysed by taking into account standard doses administered according to clinical guidelines and monitoring in pediatric HSCT programs. However, even if some beneficial effect of acyclovir and famciclovir on EBV and CMV can be observed with higher doses, future clinical studies should target pediatric populations for the effect of different antivirals against CMV (such as Maribavir, a new antiviral) and EBV, although other therapies show a more promising therapeutic cure (such as cytotoxic T lymphocyte (CTL) therapy). In conclusion, our study confirms the absence of an effect of antiviral prophylaxis with acyclovir and famciclovir on EBV and CMV infections in a large cohort of pediatric HSCT recipients. The prevention of herpesvirus infections causing severe morbidity in HSCT recipients is crucial to the success of the transplant. Therefore, novel therapies are needed to counter these viruses.

References

1. Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser P, et al. Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias: an EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplant.* nov 2005;36(9):757-69.
2. Dominietto A, Lamparelli T, Raiola AM, Van Lint MT, Gualandi F, Berisso G, et al. Transplant-related mortality and long-term graft function are significantly influenced by cell dose in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1 déc 2002;100(12):3930-4.
3. Frassoni F, Labopin M, Gluckman E, Prentice HG, Vernant JP, Zwaan F, et al. Results of allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia have improved in Europe with time - A report of the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* janv 1996;17(1):13-8.
4. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Camitta BM, Stevens C, Cairo MS, et al. Comparable long-term survival after unrelated and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. *J Clin Oncol.* 1 janv 2006;24(1):145-51.
5. Wasserman R, August C, Plotkin S. Viral-Infections in Pediatric Bone-Marrow Transplant Patients. *Pediatr Infect Dis J.* févr 1988;7(2):109-15.
6. Olkinuora HA, Taskinen MH, Saarinen-Pihkala UM, Vettenranta KK. Multiple viral infections post-hematopoietic stem cell transplantation are linked to the appearance of chronic GVHD among pediatric recipients of allogeneic grafts. *Pediatric Transplantation.* 14(2):242-8.
7. Meyers J. Infection in Bone-Marrow Transplant Recipients. *Am J Med.* 28 juill 1986;81(1A):27-38.

8. Miller W, Flynn P, Mccullough J, Balfour H, Goldman A, Haake R, et al. Cytomegalovirus-Infection After Bone-Marrow Transplantation - an Association with Acute Graft-V-Host Disease. *Blood*. avr 1986;67(4):1162-7.
9. Ochs L, Shu X, Miller J, Enright H, Wagner J, Filipovich A, et al. Late Infections After Allogeneic Bone-Marrow Transplantation - Comparison of Incidence in Related and Unrelated Donor Transplant Recipients. *Blood*. 15 nov 1995;86(10):3979-86.
10. Tutschka P. Infections and Immunodeficiency in Bone-Marrow Transplantation. *Pediatr Infect Dis J*. mai 1988;7(5):S22-9.
11. Shiley K, Blumberg E. Herpes viruses in transplant recipients: HSV, VZV, human herpes viruses, and EBV. *Infect Dis Clin North Am*. juin 2010;24(2):373-93.
12. Rieger CT, Rieger H, Kolb HJ, Peterson L, Huppmann S, Fiegl M, et al. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: incidence in matched-related and matched-unrelated transplant settings. *Transpl Infect Dis*. juin 2009;11(3):220-6.
13. Björklund A, Aschan J, Labopin M, Remberger M, Ringdén O, Winiarski J, et al. Risk factors for fatal infectious complications developing late after allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1 déc 2007;40:1055-62.
14. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:139-70.
15. Rosenzweig M, Fery N, Bons V, Damaj G, Gluckman E, C Gluckman J. Human herpes virus 8 (HHV8) serology in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone marrow transplantation*. 1 sept 1999;24:351-4.
16. Sala I, Faraci M, Magnano GM, Sementa A, di Marco E, Garaventa A, et al. HHV-8-related visceral Kaposi's sarcoma following allogeneic HSCT: report of a pediatric case and literature review. *Pediatric Transplantation*. févr 2011;15(1):E8-11.

17. Fisher BT, Alexander S, Dvorak CC, Zaoutis TE, Zerr DM, Sung L. Epidemiology and potential preventative measures for viral infections in children with malignancy and those undergoing hematopoietic cell transplantation. *Pediatric Blood & Cancer*. 59(1):11-5.
18. Debaugnies F, Busson L, Ferster A, Lewalle P, Azzi N, Aoun M, et al. Detection of Herpesviridae in whole blood by multiplex PCR DNA-based microarray analysis after hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Microbiology*. juill 2014;52(7):2552-6.
19. Maltezou HC, Kafetzis DA, Abisaid D, Mantzouranis EC, Chan KW, Rolston KVI. Viral infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Infect Dis J*. avr 2000;19(4):307-12.
20. GETMON: Spanish Working Party for Blood and Marrow Transplantation in Children, Verdeguer A, de Heredia CD, González M, Martínez AM, Fernández-Navarro JM, et al. Observational prospective study of viral infections in children undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: a 3-year GETMON experience. *Bone Marrow Transplantation*. janv 2011;46(1):119-24.
21. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, Camara R de la, 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 Transplantation*. mai 2009;43(10):757-70.
22. Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep*. oct 2000;49(RR-10):1-125, CE1-7.
23. Lewalle P, Pochon C, Michallet M, Turlure P, Brissot E, Paillard C, et al. Prophylaxie des infections post-allogreffe : recommandations de la Société francophone de greffe de

- moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*. 1 janv 2019;106(1, Supplement):S23-34.
24. Kawamura K, Wada H, Yamasaki R, Ishihara Y, Sakamoto K, Ashizawa M, et al. Low-dose acyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Infectious Disease*. oct 2013;15(5):457-65.
 25. 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*. 1 janv 2001;2001(1):392-421.
 26. 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;95:1435-55.
 27. Bonong PRE, Buteau C, Delage G, Lacroix J, Duval M, Laporte L, et al. Transfusion-related Epstein-Barr virus (EBV) infection : a multicenter prospective cohort study among pediatric recipients of hematopoietic stem cell transplant (TREASuRE study). 2020.
 28. 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 Transplantation*. mars 2000;25(6):657-64.
 29. 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 Transplantation*. oct 2001;28(7):689-92.

30. Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood*. 1 mars 2006;107(5):1800-5.
31. Erard V, Wald A, Corey L, Leisenring WM, Boeckh M. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *Journal of Infectious Diseases*. juill 2007;196(2):266-70.
32. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Kako S, Shinohara A, Nakasone H, et al. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology*. 1 juin 2008;83(6):472-6.
33. 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 Transplantation*. févr 2011;46(2):294-9.
34. Pai VB, Davis DI, Clayton J, Pietryga DW. Efficacy of Low-Dose Acyclovir Prophylaxis Against Varicella Zoster Virus in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1 févr 2013;19(2, Supplement):S378-9.
35. Jamani K, MacDonald J, Lavoie M, Williamson TS, Brown CB, Chaudhry A, et al. Zoster prophylaxis after allogeneic hematopoietic cell transplantation using acyclovir/valacyclovir followed by vaccination. *Blood Adv*. 30 nov 2016;1(2):152-9.
36. Kim DH, Kumar D, Messner HA, Minden M, Gupta V, Kuruvilla J, et al. Clinical efficacy of prophylactic strategy of long-term low-dose acyclovir for Varicella-Zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation*. *Clinical Transplantation*. 1 nov 2008;22(6):770-9.

37. Tan B, Bettinger J, McConnell A, Scheifele D, Halperin S, Vaudry W, et al. The Effect of Funded Varicella Immunization Programs on Varicella-related Hospitalizations in IMPACT Centers, Canada, 2000–2008. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. sept 2012;31(9):956–963.
38. Bordon V, Padalko E, Benoit Y, Dhooge C, Laureys G. Incidence, kinetics, and risk factors of Epstein–Barr virus viremia in pediatric patients after allogeneic stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation*. 16(2):144-50.
39. Haastrup E, Müller K, Baekgaard H, Heilmann C. Cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplant in children. *Pediatric Transplantation*. 2005;9(6):734-40.
40. Yoon HS, Lee JH, Choi ES, Seo JJ, Moon HN, Kim M-N, et al. Cytomegalovirus infection in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation at a single center: A retrospective study of the risk factors. *Pediatric Transplantation*. 2009;13(7):898-905.
41. Olkinuora HA, Taskinen MH, Saarinen-Pihkala UM, Vettenranta KK. Multiple viral infections post-hematopoietic stem cell transplantation are linked to the appearance of chronic GVHD among pediatric recipients of allogeneic grafts. *Pediatric Transplantation*. 2010;14(2):242-8.
42. Selby PJ, Powles RL, Easton D, Perren TJ, Stolle K, Jameson B, et al. The prophylactic role of intravenous and long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Cancer*. mars 1989;59(3):434-8.
43. Lundgren G, Wilczek H, Lönnqvist B, Lindholm A, Wahren B, Ringdén O. Acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1985;47:137-44.
44. Ljungman P, Wilczek H, Gahrton G, Gustavsson A, Lundgren G, Lonnqvist B, et al. Long-term acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients and lymphocyte proliferation responses to herpes virus antigens in vitro. *Bone*. mars 1986;1(2):185-92.

45. Prentice HG. Use of acyclovir for prophylaxis of herpes infections in severely immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* 1 janv 1983;12(suppl_B):153-9.
46. Prentice HG, Gluckman E, Powles R, Ljungman P, Milpied NJ, Fernandez-Rañada JM, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. *The Lancet.* 26 mars 1994;343(8900):749-53.
47. Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, Thornquist M, Dandliker PS, Vicary CA, et al. Acyclovir for Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease after Allogeneic Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine.* 14 janv 1988;318(2):70-5.
48. Gluckman E, Devergie A, Melo R, Nebout T, Lotsberg J, Zhao XM, et al. PROPHYLAXIS OF HERPES INFECTIONS AFTER BONE-MARROW TRANSPLANTATION BY ORAL ACYCLOVIR. *The Lancet.* 24 sept 1983;322(8352):706-8.
49. Graef T, Bobrikova T, Adams O, Fenk R, Ruf L, Zohren F, et al. Prognostic Factors for CMV Reactivation/Infection after Stem Cell Transplantation and Value of Oral Valganciclovir for Preemptive Therapy. *Blood.* 16 nov 2005;106(11):5369-5369.
50. Düver F, Weißbrich B, Eyrich M, Wöfl M, Schlegel PG, Wiegering V. Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A single center 11-year analysis. *PLoS One* [Internet]. 4 févr 2020 [cité 7 juill 2020];15(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6999888/>
51. Bordon V, Padalko E, Benoit Y, Dhooge C, Laureys G. Incidence, kinetics, and risk factors of Epstein–Barr virus viremia in pediatric patients after allogeneic stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation.* 2012;16(2):144-50.
52. Tsumakas K, Giamaïou K, Goussetis E, Graphakos S, Kossyvakis A, Horefti E, et al. Epidemiology of viral infections among children undergoing hematopoietic stem cell transplant: A prospective single-center study. *Transplant Infectious Disease.* 2019;21(4):e13095.

53. 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)*. 6 août 1983;287(6389):384-8.
54. Catalán P, Alba A. [Prophylaxis against Epstein Barr disease in pediatric and adult patients undergoing solid organ and hematopoietic stem cells transplantation]. *Rev Chilena Infectol*. sept 2012;29 Suppl 1:S29-31.
55. Czyzewski K, Dziedzic M, Salamonowicz M, Fraczkiewicz J, Zajac-Spychala O, Zaucha-Prazmo A, et al. Epidemiology, Outcome and Risk Factors Analysis of Viral Infections in Children and Adolescents Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation: Antiviral Drugs Do Not Prevent Epstein–Barr Virus Reactivation. *Infect Drug Resist*. 17 déc 2019;12:3893-902.
56. Zutter MM, Martin PJ, Sale GE, Shulman HM, Fisher L, Thomas ED, et al. Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation. *Blood*. août 1988;72(2):520-9.
57. AlDabbagh MA, Gitman MR, Kumar D, Humar A, Rotstein C, Husain S. The Role of Antiviral Prophylaxis for the Prevention of Epstein–Barr Virus–Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(3):770-81.

Table 1. Characteristics of HSCT recipients according to post-transplant HHV viremia

Variables		Overall	HSV-1+	VZV+	EBV+	CMV+	HHV-6+	Total positive HHV	Total negative HHV
Number of patients (n)		N=156	n=3	n=1	n=53	n=31	n=4	n=77	n=79
Sex, n (%)	Male	83 (53.2)	2(66.7)	0	26 (49.1)	14 (45.2)	3 (75.0)	44 (57.1)	39 (49.4)
	Female	73(46.8)	1(33.3)	1 (100)	27 (50.9)	17 (54.8)	1 (25.0)	33 (42.9)	40 (50.6)
Recipient age at transplant	Mean (SD)	7.3 (5.3)	4.0 (2.5)	6.8	8.0 (5.6)	6.8 (4.9)	4.9 (2.8)	7.3 (5.4)	7.3 (5.3)
	Median (IQR)	6.3 (2.5,10.4)	5.2 (1.2,5.6)	6.8	7.3 (3.8, 10.6)	5.8 (2.3, 9.6)	4.9 (2.7, 7.1)	6.1 (2.4, 11.2)	6.5 (2.9, 10.1)
Primary diagnosis, n (%)	Malignant	69 (44.2)	1(33.3)	1 (100)	21 (39.6)	12 (38.7)	2 (50.0)	35 (45.5)	34 (43)
	Non-malignant	87 (55.8)	2(66.7)	0	32 (60.4)	19 (61.3)	2 (50.0)	42 (54.5)	45 (57)
Recipient pre-transplant EBV serology, n (%)	Negative	42 (26.9)	0	0	8 (15.1)	8 (25.8)	1 (25.0)	26 (33.8)	16 (20.3)
	Positive	101(64.8)	3(100)	1 (100)	40 (75.5)	21 (67.7)	3 (75.0)	43 (55.8)	58 (73.4)
	Unknown	13 (8.3)	0	0	5 (9.4)	2 (6.5)	0	8 (10.4)	5 (6.3)
Graft EBV serostatus, n (%)	Negative	62 (39.7)	2 (66.7)	1 (100)	8 (15.1)	12 (38.7)	3 (75.0)	39 (50.6)	23 (29.1)
	Positive	63 (40.4)	1 (33.3)	0	32 (60.4)	15 (48.4)	1 (25.0)	20 (26)	43 (54.4)
	Unknown	31 (19.9)	0	0	13 (24.5)	4 (12.9)	0	18 (23.4)	13 (16.5)
Donor match, n (%)	Donor matched	53 (34.0)	0	1 (100)	18 (34.0)	14 (45.2)	0	28 (36.4)	25 (31.6)
	Alternative donor	103 (66.0)	3 (100)	0	35 (66.0)	17 (54.8)	4 (100)	49 (63.6)	54 (68.4)
Graft source, n (%)	CB	39 (25.0)	2 (66.7)	0	5 (9.4)	9 (29.0)	3 (75.0)	23 (29.9)	16 (20.3)
	BM/PBSC	117 (75.0)	1 (33.3)	1 (100)	48 (90.6)	22 (71.0)	1 (25.0)	54 (70.1)	63 (79.7)
Conditioning regimen, n (%)	Other	98 (62.8)	2 (66.7)	0	35 (66.0)	18 (58.1)	1 (25.0)	50 (64.9)	48 (60.8)
	MAC	58 (37.2)	1 (33.3)	1 (100)	18 (34.0)	13 (41.9)	3 (75.0)	27 (35.1)	31 (39.2)
Antithymocyte globulin, n (%)	No	92 (59.0)	3 (100)	1 (100)	19 (35.8)	19 (61.3)	3 (75.0)	52 (67.5)	40 (50.6)
	Yes	64 (41.0)	0	0	34 (64.2)	12 (38.7)	1 (25.0)	25 (32.5)	39 (49.4)
Alemtuzumab, n (%)	No	118(75.6)	1 (33.3)	1 (100)	44 (83.0)	24 (77.4)	3 (75.0)	55 (71.4)	63 (79.7)
	Yes	38 (24.4)	2 (66.7)	0	9 (17.0)	7 (22.6)	1 (25.0)	22 (28.6)	16 (20.3)
Tacrolimus or CsA, n (%)	No	15 (9.6)	0	0	3 (5.7)	3 (9.7)	2 (50.0)	8 (10.4)	7 (8.9)
	Yes	141(90.4)	3 (100)	1 (100)	50 (94.3)	28 (90.3)	2 (50.0)	69 (89.6)	72 (91.1)
MTX, n (%)	No	92 (59.0)	1 (33.3)	0	23 (43.4)	18 (58.1)	3 (75.0)	52 (67.5)	40 (50.6)
	Yes	64 (41.0)	2 (66.7)	1 (100)	30 (56.6)	13 (41.9)	1 (25.0)	25 (32.5)	39 (49.4)
MMF, n (%)	No	100(64.1)	2 (66.7)	1 (100)	46 (86.8)	21 (67.7)	2 (50.0)	39 (50.6)	61 (77.2)
	Yes	56 (35.9)	1 (33.3)	0	7 (13.2)	10 (32.3)	2 (50.0)	38 (49.4)	18 (22.7)
Acyclovir, n (%)	No	39 (25.0)	0	1 (100)	9 (17.0)	10 (32.3)	0	21 (27.3)	18 (22.8)
	Yes	117(75.0)	3 (100)	0	44 (83.0)	21 (67.7)	4 (100)	56 (72.7)	61 (77.2)
Famciclovir, n (%)	No	113(72.4)	2 (66.7)	1 (100)	39 (73.6)	24 (77.4)	4 (100)	54 (70.1)	59 (74.7)
	Yes	43 (27.6)	1 (33.3)	0	14 (26.4)	7 (22.6)	0	23 (29.9)	20 (25.3)

HSV-1: herpes simplex virus 1; VZV: varicella-zoster virus; EBV: Epstein-Barr virus; CMV: cytomegalovirus, HHV-6 : human herpesvirus 6; HHV: human herpesvirus; ATG: antithymocyte globulin; BM: bone marrow; CB : cord blood; ; CsA: cyclosporine A; HSCT: hematopoietic stem cell transplant; IQR: interquartile range; MAC: myeloablative conditioning; MMF: mycophenolate mofetil; MTX: methotrexate; NA: not applicable; PBSC: peripheral blood stem cells; SD: standard deviation.

Table 2: Hazard ratios for the associations between antiviral prophylaxis (acyclovir or famciclovir) and post-transplant EBV and CMV viremia

Variable		Number of cases	Person-time (month)	Incidence rate (95% CI)	HR Crude (95% CI)	HR Adjusted (95% CI)
EBV infection		53	406.87	0.13 (0.1-0.17)		
Acyclovir ^(a)	No	9	106.28	0.08 (0.04-0.16)	1	1
	Yes	44	300.58	0.15 (0.11-0.20)	1.68 (0.82-3.44)	1.41 (0.63-3.14)
Famciclovir ^(b)	No	39	287.61	0.14 (0.10-0.19)	1	1
	Yes	14	119.26	0.12 (0.07-0.20)	0.85 (0.46-1.58)	0.79 (0.36-1.72)
CMV infection		31	425.95	0.07 (0.05-0.10)		
Acyclovir ^(c)	No	10	100.47	0.10 (0.05-0.18)	1	1
	Yes	21	325.49	0.06 (0.04-0.10)	0.64 (0.30-1.36)	0.55 (0.24-1.26)
Famciclovir ^(d)	No	24	304.23	0.08 (0.05-0.12)	1	1
	Yes	7	121.72	0.06 (0.03-0.12)	0.77 (0.33-1.78)	0.82 (0.30-2.29)

^(a)The following variables were considered to estimate the adjusted hazard ratio: recipient age at transplant (continuous), recipient pre-transplant EBV serology (negative, positive or unknown), graft EBV serostatus (negative, positive or unknown), antithymocyte globulin (yes or no) and site of study.

^(b)The following variables were considered to estimate the adjusted hazard ratio: recipient age at transplant (continuous), recipient pre-transplant EBV serology (negative, positive or unknown), graft source (bone marrow/peripheral blood stem cells or cord blood), conditioning regimen (myeloablative or other), antithymocyte globulin (yes or no), mycophenolate mofetil (yes or no) and site of study.

^(c)The following variables were considered to estimate the adjusted hazard ratio: recipient sex (female or male) and recipient pre-transplant EBV serology (negative, positive or unknown).

^(d)The following variables were considered to estimate adjusted hazard ratio: graft EBV serostatus (negative, positive or unknown), donor match (alternative or matched related donor), conditioning regimen (myeloablative or other) and site of study.

Figure 1. Cumulative incidence of CMV infection according to acyclovir or famciclovir use

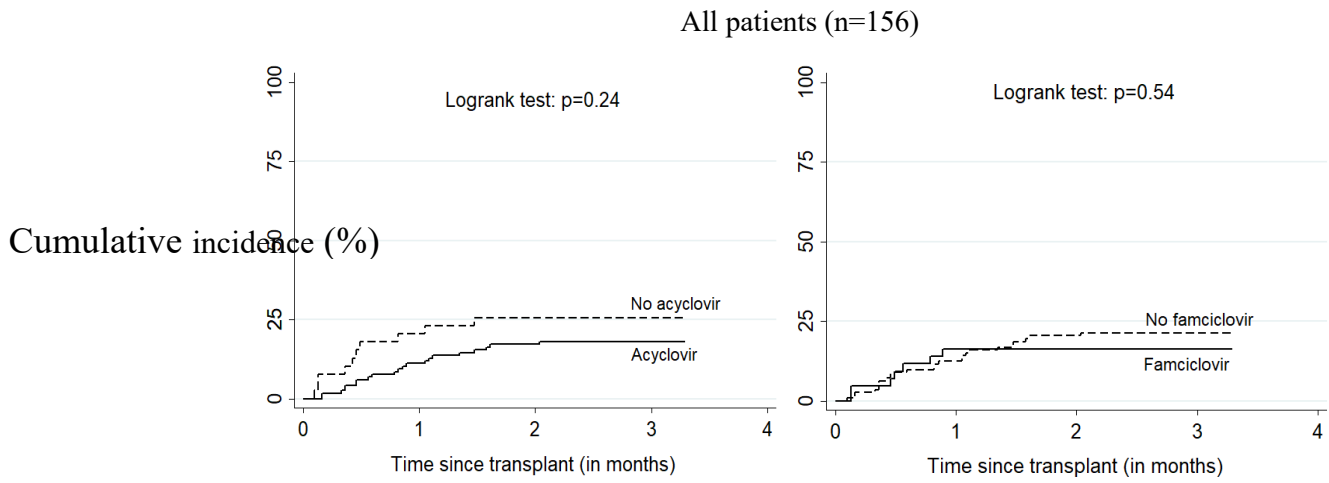
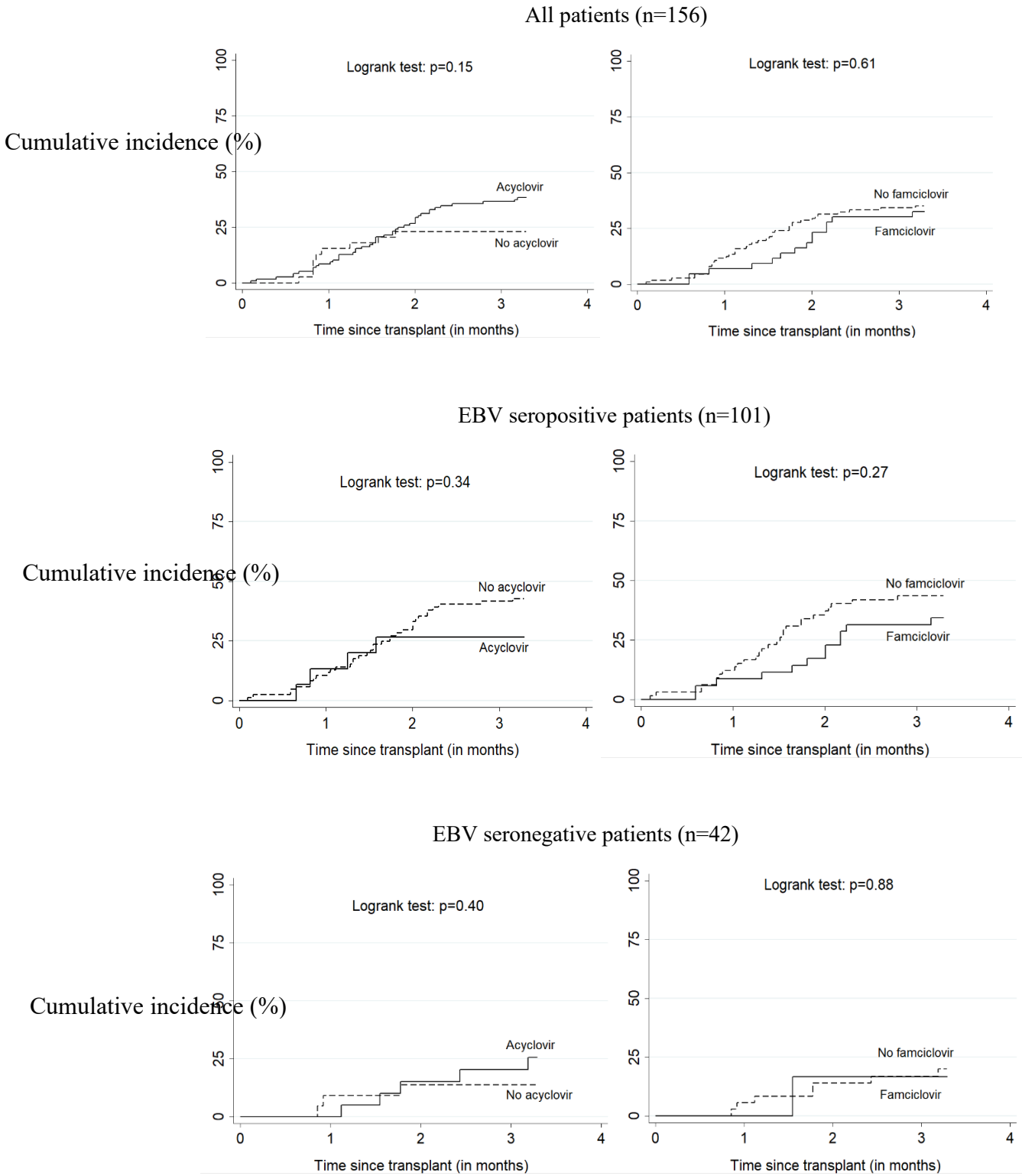


Figure 2. Cumulative incidence of EBV infection according to acyclovir and famciclovir use



Chapitre 5 : Discussion

1. Retour sur les résultats

Les résultats de notre étude ne montraient aucun effet ni pour l'acyclovir, ni pour le famciclovir sur la survenue d'infection au CMV et EBV. Les virus d'herpès les plus fréquents dans la cohorte ont été l'EBV et le CMV. L'incidence cumulée du CMV à 100 jours post-greffe dans notre étude était de 19.94% (IC 95% : 14.46-27.13) alors qu'elle varie de 12.9% à 29% sur une période de 4 mois dans les études effectuées chez la population pédiatrique recevant une GCSH (Fisher et al., 2011; Haastrup et al., 2005; Olkinuora et al., 2010; Yoon et al., 2009). Notre analyse montre un HR ajusté de 0.55 (IC 95% : 0.24-1.26) pour l'acyclovir et de 0.82 (IC 95% : 0.30-2.29) pour le famciclovir. Les résultats des analyses n'étaient pas statistiquement significatifs pour les deux antiviraux.

Ainsi l'acyclovir et le famciclovir n'ont pas montré un effet significatif sur le CMV. Dans la plupart des études, l'acyclovir à titre prophylactique s'avère être inefficace contre le CMV (Ljungman et al., 1986; Lundgren et al., 1985; Prentice, 1983; Selby et al., 1989). Contrairement à ces études, certaines ont montré un effet prophylactique sur le CMV avec des doses d'acyclovir plus élevées que le standard. Prentice et al. ont effectué une étude de randomisation avec trois groupes d'étude : groupe A (acyclovir IV 500mg/m² 3 fois par jour de j3 à j30 puis 800mg acyclovir oral 4 fois par jour de j31 à j210), groupe B (acyclovir IV 500mg/m² 3 fois par jour de j3 à j30 puis placebo de j31 à j210) et le groupe C (acyclovir oral 400mg/m² 4 fois par jour de j3 à j30 puis placebo de j31 à j210). L'analyse de survie a montré une incidence cumulée de l'infection à CMV 360 jours après la transplantation de 54% dans le groupe A, 50% dans le groupe B et 60% dans le groupe C. La différence entre le groupe B et le groupe C était statistiquement significative (p=0,03) (Prentice et al., 1994). L'étude de Meyers et al. sur l'efficacité de l'acyclovir sur le CMV a aussi montré une réduction statistiquement significative de l'infection à CMV (70% vs 87%, p=0,0001) et une amélioration de la survie (p=0,002) à 100 jours post-greffe dans une étude de cohorte chez les patients séropositifs au CMV (Meyers et al., 1988). Ces différentes études sont contradictoires, cependant elles montrent que la posologie d'acyclovir utilisée serait importante. En effet, il semble que des doses élevées pourraient avoir une certaine efficacité même si l'incidence reste élevée chez les patients qui reçoivent l'acyclovir.

Enfin, une seule étude sur l'effet du famciclovir sur le CMV a été trouvée chez l'adulte. Il s'agit d'une étude de Graef et al. qui comparait l'effet de plusieurs antiviraux oraux sur le CMV. L'étude a montré une réactivation plus élevée du CMV chez les patients qui ont reçu l'acyclovir ou le famciclovir comparé à ceux qui avaient reçu la valganciclovir et la ganciclovir ($p=0.0001$) (Graef et al., 2005).

Pour EBV, on a trouvé une incidence cumulée de 34.5% (IC 95% : 27.6–42.6) à 100 jours post-greffe dans notre cohorte. Cette incidence est similaire à celle retrouvée dans plusieurs études qui variait de 22,6% à 32% chez les patients pédiatriques recevant une GCSH pendant un suivi de 1 à 2 ans (Bordon et al., 2012; Düver et al., 2020; Liu et al., 2013; Tsoumakas et al., 2019). Notre étude n'a montré aucun effet de l'acyclovir ou du famciclovir sur l'incidence de l'EBV, ce qui est aussi trouvé dans les quelques études qui ont étudié l'effet de l'acyclovir sur l'EBV chez les transplantés pédiatriques. En effet, aucun des études n'a montré un effet de l'acyclovir sur l'EBV (Catalán et al., 2012; Czyzewski et al., 2019; Hann et al., 1983; Zutter et al., 1988). Pour le famciclovir, des études portant sur l'EBV ont été trouvées chez les greffés d'organes solides. Elles sont regroupées dans une méta-analyse et n'ont montré aucun effet statistiquement significatif du famciclovir sur EBV (HR ajusté= 0.80 (IC 95% : 0.42-1.51)) (AIDabbagh et al., 2017) ce qui est similaire à ce qui a été retrouvé dans notre cohorte (HR ajusté =0.79 (IC 95% : 0.36-1.72). La stratification des patients selon le statut sérologique pré-greffe effectuée dans l'analyse de survie montrait plus de cas de réactivation de l'EBV par rapport à la primo-infection (40,31% vs 19,33% à 100 jours puisque la primo infection s'explique uniquement chez les sujets séronégatifs. Ceci est comparable à ce qui a été trouvé dans une autre étude de Cheng et al., 41.55% vs 26.67% à 3 mois de suivi dans le cas de GCSH, cependant cette différence n'était pas statistiquement significative comme dans notre étude (Cheng et al., 2010).

On a trouvé une incidence cumulée de 2.5% (IC 95% : 0.8–7.6) pour le HSV et de 0.9% (IC 95% : 0.13–6.12) pour le VZV à 100 jours post-greffe. On a trouvé bien évidemment comme dans plusieurs études une incidence très faible des HSV et VZV chez les patients qui ont reçu une prophylaxie à l'acyclovir ou au famciclovir. Ces mêmes résultats sont trouvés par Kawamura et al. dans une étude de cohorte chez les patients qui ont reçu leur première GCSH entre juin 2007 et décembre 2011 et séropositifs pour le HSV. L'acyclovir a été administré de j7 à j35 post-greffe. La posologie était de 1000mg/jour dans

la première cohorte et de 200mg/jour pour la deuxième cohorte. L'incidence cumulative de la maladie à HSV 100 jours après la GCSH était de 0,0% (95% IC : 0,0-0,0%) dans la première cohorte et de 3,6% (95% IC : 0,7-11,2%) dans la deuxième cohorte. La différence entre les deux cohortes n'était pas statistiquement significative (Kawamura et al., 2013). D'autres études trouvées ont tous confirmé l'efficacité de l'acyclovir pour la prophylaxie HSV avec des résultats statistiquement significatifs (Hann et al., 1983; Ljungman et al., 1986; Saral et al., 1981; Wade, 1984). L'acyclovir s'avère aussi efficace pour la prophylaxie du VZV si administré pendant au moins 1 an post-greffe ou jusqu'à la fin de l'immunosuppression comme l'atteste certaines études. C'est le cas de Boeckh et al. dans un essai randomisé avec placebo chez 83 patients âgés de 10 ans et plus et ayant reçu une GCSH allogéniques pour cancer hématologique et séropositive au HSV ou au VZV. L'acyclovir était administré de j7 à j30 post-greffe chez les patients séropositifs au HSV et de j30 à j100 chez ceux séropositifs au VZV. L'analyse des données à 1 an a montré une incidence cumulée du VZV de 2 (5%) des patients ayant reçu de l'acyclovir contre 10 (26%) chez ceux recevant du placebo avec un OR : 0,16 (95%IC : 0.035 – 0,74, p=0,006) (Boeckh et al., 2006). L'étude de cohorte de Erard et al. dans une comparaison de trois cohortes de GCSH (cohorte 1 : pas de prophylaxie, cohorte 2 : acyclovir puis valacyclovir jusqu'à 1 an post-greffe et cohorte 3 : acyclovir puis valacyclovir plus de 1 an post-greffe) avait conclu à une réduction significative de la maladie à VZV (p<0,001) sans preuve de rebond de la maladie et la poursuite de celle-ci au-delà de 1 an chez les receveurs allogéniques sous médicaments immunosuppresseurs avait conduit à une réduction supplémentaire du VZV (p=0.01) (Erard et al., 2007). D'autres études sur la prophylaxie à l'acyclovir avaient toutes conclu à une efficacité de celui-ci contre le VZV en prophylaxie (Asano-Mori et al., 2008; Jamani et al., 2016; Kanda et al., 2001; Klein et al., 2011; Pai et al., 2013; Steer et al., 2000). À cela s'ajoute l'implantation d'une vaccination universelle contre la varicelle instaurée depuis 2004 au Canada (Kwong et al., 2008) qui aurait diminué la survenue d'infection au VZV précoce. On n'a pas trouvé d'études sur l'efficacité du famciclovir comme prophylaxie du HSV bien que recommandé par la société francophone de transplantation de moelle osseuse et de thérapie cellulaire (Styczynski et al., 2009); ce dernier est très utilisé au CHU Sainte-Justine.

En ce qui concerne le HHV-6, il n'est pas très étudié. Dans notre cohorte nous avons une incidence cumulée de 3.4% (95% IC : 1.2-9.1) à 100 jours post-greffe. Peu d'études ont été trouvées sur la relation HHV-6 et la prophylaxie antivirale. L'étude de Rapaport et al. qui a évalué la prophylaxie antivirale des deux médicaments, l'acyclovir et le ganciclovir avait conclu à une meilleure efficacité de la ganciclovir. Cependant la population n'était pas représentative (Rapaport et al., 2002). Le peu de cas de notre cohorte pourraient nous faire penser à une efficacité de la prophylaxie à l'acyclovir ou du famciclovir; cependant le nombre de cas ne nous permettait pas de faire une analyse statistique pour confirmer cette hypothèse.

2. Limites et sources de biais

a. Limites

Une des limites de notre étude est le fait qu'on n'ait pas eu les renseignements concernant la posologie, la durée et le moment de prise des antiviraux utilisés pour comparer avec les autres études.

b. Biais d'information

Notre étude peut comporter un biais d'information. La mesure de toutes les variables peut être affectée par des biais de mesure. Par exemple, la sensibilité des tests PCR et la limite inférieure de détection variait entre les sites. Cependant, il n'y pas lieu de croire que ce biais d'information variait en fonction de la prophylaxie. Nous pouvons dire que ce biais est non différentiel, donc aurait plus tendance à faire tendre les estimés vers la valeur nulle.

c. Biais de sélection

Il existe toujours un potentiel biais de sélection mais il est peu probable compte-tenu que la cohorte a recruté systématiquement tous les patients qui répondaient aux critères et il n'y a eu aucune perte de suivi.

d. Biais de confusion

Il y a un potentiel important de biais de confusion dans toute étude observationnelle. Pour minimiser ces biais, nous avons ajusté les hasards ratio pour différentes variables pour un ensemble exhaustif de variables qui ont été associés à l'infection HHV chez les greffés. La méthode de changements des estimés de 10% a été utilisée afin de faire l'ajustement

requis dans les modèles. Seules les variables parmi cette liste potentielle ont été conservées dans les modèles multivariés lorsqu'elles changeaient le risque relatif par plus ou moins 10%. Cela a permis d'avoir plus de puissance tout en permettant un ajustement adéquat. Par contre, cette méthode a ses limites. Il est possible dans ce contexte d'avoir ajusté de façon erronée pour un « collider ». Ce phénomène (aussi appelé « *M-Bias* ») aurait pu biaiser la mesure ajustée en ouvrant une porte de chemin arrière sur le DAG (« directed Acyclic graph »). Il est aussi possible qu'il persiste de la confusion résiduelle en lien avec des variables non ou mal mesurées.

e. Validité externe

Cette étude concerne une large cohorte de patients pédiatriques avec des diagnostics différents qui ont bénéficié d'une GCSH et répartie dans presque toutes les provinces du Canada. Ce qui fait que les résultats peuvent être généralisés dans une population pédiatrique plus large.

Chapitre 6 : Conclusion

Cette étude de cohorte prospective est l'une des plus grandes études chez les patients pédiatriques ayant subi une GCSH allogénique. Elle a permis de mesurer la relation entre la prophylaxie et la survenue des infections CMV et EBV dans la population pédiatrique de greffés allogéniques. Les résultats de cette étude confirment ceux trouvés dans les quelques études effectuées chez les enfants quant à l'efficacité de la prophylaxie à l'acyclovir et au famciclovir contre le HSV et le VZV. Cependant, même si certains effets bénéfiques de l'acyclovir et du famciclovir contre l'EBV et le CMV peuvent être observés à des doses plus élevées, les études cliniques futures devraient cibler la population pédiatrique pour l'effet d'autres antiviraux contre le CMV (comme par exemple le maribavir, un nouvel antiviral) ou pour l'effet d'autres thérapies contre EBV (comme par exemple la thérapie par lymphocytes T cytotoxiques) qui ont plus d'espoir thérapeutique. En conclusion, notre étude confirme l'absence d'effet de la prophylaxie antivirale avec acyclovir et famciclovir sur les infections à EBV et CMV dans une grande cohorte de receveurs de GCSH allogéniques pédiatriques. La prévention des infections herpétiformes qui provoquent une morbidité sévère chez les receveurs de GCSH, est très importante et nécessite plus de recherche pour être poussée vers la découverte d'une thérapie préventive capable de réduire leur occurrence.

Bibliographie

- Aarnisalo, J., Ilonen, J., Vainionpää, R., Volanen, I., Kaitosaari, T., & Simell, O. (2003).
Development of antibodies against cytomegalovirus, varicella-zoster virus and herpes
simplex virus in Finland during the first eight years of life : A prospective study.
Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 35(10), 750-753.
<https://doi.org/10.1080/00365540310015881>
- Ahmad, I., Cau, N. V., Kwan, J., Maaroufi, Y., Meuleman, N., Aoun, M., Lewalle, P., Martiat, P.,
Crokaert, F., & Bron, D. (2009). Preemptive management of Epstein-Barr virus
reactivation after hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*, 87(8),
1240-1245. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31819f1c49>
- Ahmed, H. G., Osman, S. I., & Ashankyty, I. M. (2012). Incidence of Epstein-Barr Virus in
Pediatric Leukemia in the Sudan. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 12(2),
127-131. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2011.11.006>
- AlDabbagh, M. A., Gitman, M. R., Kumar, D., Humar, A., Rotstein, C., & Husain, S. (2017). The
Role of Antiviral Prophylaxis for the Prevention of Epstein–Barr Virus–Associated
Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant Recipients : A
Systematic Review. *American Journal of Transplantation*, 17(3), 770-781.
<https://doi.org/10.1111/ajt.14020>
- Amiel, C. (2013). Le virus Epstein-Barr (EBV) : Physiopathogenèse et diagnostic. *Revue
Francophone des Laboratoires*, 2013(456), 47-55. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(13\)72223-8](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(13)72223-8)
- Asano-Mori, Y., Kanda, Y., Oshima, K., Kako, S., Shinohara, A., Nakasone, H., Sato, H.,
Watanabe, T., Hosoya, N., Izutsu, K., Asai, T., Hangaishi, A., Motokura, T., Chiba, S., &
Kurokawa, M. (2008). Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus

- reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology*, 83(6), 472-476. <https://doi.org/10.1002/ajh.21152>
- Balfou, H. H., Dunmire, S. K., & Hogquist, K. A. (2015). Infectious mononucleosis. *Clinical & Translational Immunology*, 4, e33. <https://doi.org/10.1038/cti.2015.1>
- Ballen, K. K., & Spitzer, T. R. (2011). The great debate : Haploidentical or cord blood transplant. *Bone Marrow Transplantation*, 46(3), 323-329. <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.260>
- Bauters, T., Bordon, V., Florin, L., Padalko, E., Andrei, G., Gillemot, S., Fiten, P., Opendakker, G., Snoeck, R., & Laureys, G. (2016). Multidrug-resistant cytomegalovirus infection in a pediatric stem cell transplantation patient. *Antiviral Research*, 132, 149-153. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.05.020>
- Behrendt, C. E., Rosenthal, J., Bolotin, E., Nakamura, R., Zaia, J., & Forman, S. J. (2009). Donor and Recipient CMV Serostatus and Outcome of Pediatric Allogeneic HSCT for Acute Leukemia in the Era of CMV-Preemptive Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15(1), 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.10.023>
- Berman, J. N., Wang, M., Berry, W., Neuberger, D. S., & Guinan, E. C. (2006). Herpes zoster infection in the post-hematopoietic stem cell transplant pediatric population may be preceded by transaminitis : An institutional experience. *Bone Marrow Transplantation*, 37(1), 73-80. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705191>
- Berneman, Z., Ablashi, D., Li, G., Egerfletcher, M., Reitz, M., Hung, C., Brus, I., Komaroff, A., & Gallo, R. (1992). Human Herpesvirus-7 Is a T-Lymphotropic Virus and Is Related to, but Significantly Different from, Human Herpesvirus-6 and Human Cytomegalovirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(21), 10552-10556. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.21.10552>
- Biron, K. K. (2006). Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Research*, 71(2), 154-163. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.05.002>

- Björklund, A., Aschan, J., Labopin, M., Remberger, M., Ringdén, O., Winiarski, J., & Ljungman, P. (2007). Risk factors for fatal infectious complications developing late after allogeneic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*, *40*, 1055-1062.
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705856>
- Boeckh, M., Gooley, T. A., Myerson, D., Cunningham, T., Schoch, G., & Bowden, R. A. (1996). Cytomegalovirus pp65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation : A randomized double-blind study. *Blood*, *88*(10), 4063-4071.
- Boeckh, Michael, Kim, H. W., Flowers, M. E. D., Meyers, J. D., & Bowden, R. A. (2006). Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—A randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood*, *107*(5), 1800-1805. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-09-3624>
- Bonong PRE, Buteau C, Delage G, Lacroix J, Duval M, Laporte L, Tucci M, Robitaille N, Spinella PC, Cuvelier G, Vercauteren S, Lewis V, Alifieri C, & Trottier H.(2020). Transfusion-related Epstein-Barr virus (EBV) infection : A multicenter prospective cohort study among pediatric recipients of hematopoietic stem cell transplant (TREASuRE study). *Transfusion*. In press.
- Bordon, V., Bravo, S., Renterghem, L. V., Moerloose, B. D., Benoit, Y., Laureys, G., & Dhooge, C. (s. d.). Surveillance of cytomegalovirus (CMV) DNAemia in pediatric allogeneic stem cell transplantation : Incidence and outcome of CMV infection and disease. *Transplant Infectious Disease*, *10*(1), 19-23. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2007.00242.x>
- Bordon, Victoria, Padalko, E., Benoit, Y., Dhooge, C., & Laureys, G. (s. d.). Incidence, kinetics, and risk factors of Epstein–Barr virus viremia in pediatric patients after allogeneic stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation*, *16*(2), 144-150.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2011.01634.x>

- Bordon, Victoria, Padalko, E., Benoit, Y., Dhooge, C., & Laureys, G. (2012). Incidence, kinetics, and risk factors of Epstein–Barr virus viremia in pediatric patients after allogeneic stem cell transplantation. *Pediatric Transplantation, 16*(2), 144-150.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2011.01634.x>
- Breuer, S., Rauch, M., Matthes-Martin, S., & Lion, T. (2012). Molecular Diagnosis and Management of Viral Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Molecular Diagnosis & Therapy, 16*(2), 63-77. <https://doi.org/10.1007/BF03256431>
- Brisson, M., Edmunds, W. J., Law, B., Gay, N. J., Walld, R., Brownell, M., Roos, L., & De Serres, G. (2001). Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiology and Infection, 127*(2), 305-314.
- Brissot, E., Alsuliman, T., Gruson, B., Hermet, E., Tirefort, Y., Yakoub-Agha, I., & Alain, S. (2017). Conduite à tenir devant une réactivation EBV et un syndrome lymphoprolifératif à EBV, une réactivation ou infection à CMV et à HHV-6 après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : Recommandations de la SFGM-TC (mises à jour). *Bulletin du Cancer, 104*(12, Supplement), S181-S187.
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.022>
- Broers, A. E. C., Holt, R. van der, Esser, J. W. J. van, Gratama, J.-W., Henzen-Logmans, S., Kuenen-Boumeester, V., Löwenberg, B., & Cornelissen, J. J. (2000). Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell–depleted stem cell transplantation. *Blood, 95*(7), 2240-2245.
- Brown, J. A., & Boussiotis, V. A. (2008). Umbilical cord blood transplantation : Basic biology and clinical challenges to immune reconstitution. *Clinical Immunology, 127*(3), 286-297.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.02.008>
- Burns, L. J., Miller, W., Kandaswamy, C., DeFor, T. E., MacMillan, M. L., van Burik, J.-A., & Weisdorf, D. J. (2002). Randomized clinical trial of ganciclovir vs acyclovir for

- prevention of cytomegalovirus antigenemia after allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 30(12), 945-951. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703770>
- Butler, L. M., Were, W. A., Balinandi, S., Downing, R., Dollard, S., Neilands, T. B., Gupta, S., Rutherford, G. W., & Mermin, J. (2011). Human Herpesvirus 8 Infection in Children and Adults in a Population-based Study in Rural Uganda. *The Journal of Infectious Diseases*, 203(5), 625-634. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq092>
- Cameron, B. M., Kennedy, S. E., Rawlinson, W. D., & Mackie, F. E. (2017). The efficacy of valganciclovir for prevention of infections with cytomegalovirus and Epstein-Barr virus after kidney transplant in children. *Pediatric Transplantation*, 21(1), e12816. <https://doi.org/10.1111/ptr.12816>
- Catalán, P., & Alba, A. (2012). [Prophylaxis against Epstein Barr disease in pediatric and adult patients undergoing solid organ and hematopoietic stem cells transplantation]. *Revista Chilena De Infectologia: Organo Oficial De La Sociedad Chilena De Infectologia*, 29 Suppl 1, S29-31. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182012000500005>
- Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America, & American Society of Blood and Marrow Transplantation. (2000). Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly Report*. *Recommendations and Reports*, 49(RR-10), 1-125, CE1-7.
- Cesaro, S., Pegoraro, A., Tridello, G., Calore, E., Pillon, M., Varotto, S., Abate, D., Barzon, L., Mengoli, C., Carli, M., & Messina, C. (2010). A Prospective Study on Modulation of Immunosuppression for Epstein-Barr Virus Reactivation in Pediatric Patients Who Underwent Unrelated Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Transplantation*, 89(12), 1533-1540. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181dd6c0a>
- Chen, K., Cheng, M. P., Hammond, S. P., Einsele, H., & Marty, F. M. (2018). Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell

- transplantation. *Blood Advances*, 2(16), 2159-2175.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016493>
- Cheng, F. W. T., Chan, P. K. S., Lee, V., Leung, W. K., Shing, M. K., Li, C. K., & Leung, T. F. (2010). Lymphoproliferative response to herpes simplex virus type 1, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, varicella zoster virus, human herpes virus 6, 7, and 8 antigen stimulation in pediatric allogeneic stem cell transplant recipients. *Pediatric Transplantation*, 14(6), 761-769. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2010.01333.x>
- Chevallier, P., Hebia-Fellah, I., Planche, L., Guillaume, T., Bressolette-Bodin, C., Coste-Burel, M., Riolland, F., Mohty, M., & Imbert-Marcille, B.-M. (2010). Human herpes virus 6 infection is a hallmark of cord blood transplant in adults and may participate to delayed engraftment : A comparison with matched unrelated donors as stem cell source. *Bone Marrow Transplantation*, 45(7), 1204-1211. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.326>
- Chevret, L., Boutolleau, D., Halimi-Idri, N., Branchereau, S., Baujard, C., Fabre, M., Gautheret-Dejean, A., & Debray, D. (2008). Human herpesvirus-6 infection : A prospective study evaluating HHV-6 DNA levels in liver from children with acute liver failure. *Journal of Medical Virology*, 80(6), 1051-1057. <https://doi.org/10.1002/jmv.21143>
- Clark, D., Freeland, J., Mackie, P., Jarrett, R., & Onions, D. (1993). Prevalence of Antibody to Human Herpesvirus-7 by Age. *Journal of Infectious Diseases*, 168(1), 251-252.
<https://doi.org/10.1093/infdis/168.1.251>
- Czyzewski, K., Dziedzic, M., Salamonowicz, M., Fraczkiewicz, J., Zajac-Spychala, O., Zaucha-Prazmo, A., Gozdzik, J., Galazka, P., Bartoszewicz, N., Demidowicz, E., & Styczynski, J. (2019). Epidemiology, Outcome and Risk Factors Analysis of Viral Infections in Children and Adolescents Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation : Antiviral Drugs Do Not Prevent Epstein–Barr Virus Reactivation. *Infection and Drug Resistance*, 12, 3893-3902. <https://doi.org/10.2147/IDR.S224291>

- de Pagter, P. J. A., Schuurman, R., Visscher, H., de Vos, M., Bierings, M., van Loon, A. M., Uiterwaal, C. S. P. M., van Baarle, D., Sanders, E. A. M., & Boelens, J. (2008). Human herpes virus 6 plasma DNA positivity after hematopoietic stem cell transplantation in children : An important risk factor for clinical outcome. *Biology of Blood &*, *14*(7), 831-839. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.04.016>
- Debaugnies, F., Busson, L., Ferster, A., Lewalle, P., Azzi, N., Aoun, M., Verhaegen, G., Mahadeb, B., de Marchin, J., Vandenberg, O., & Hallin, M. (2014). Detection of Herpesviridae in whole blood by multiplex PCR DNA-based microarray analysis after hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Microbiology*, *52*(7), 2552-2556. <https://doi.org/10.1128/JCM.00061-14>
- Dominietto, A., Lamparelli, T., Raiola, A. M., Van Lint, M. T., Gualandi, F., Berisso, G., Bregante, S., di Grazia, C., Soracco, M., Pitto, A., Frassoni, F., & Bacigalupo, A. (2002). Transplant-related mortality and long-term graft function are significantly influenced by cell dose in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Blood*, *100*(12), 3930-3934. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0339>
- Düver, F., Weißbrich, B., Eyrich, M., Wöfl, M., Schlegel, P. G., & Wiegering, V. (2020). Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients – A single center 11-year analysis. *PLoS ONE*, *15*(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228451>
- Eapen, M., Rubinstein, P., Zhang, M. J., Camitta, B. M., Stevens, C., Cairo, M. S., Davies, S. M., Doyle, J. J., Kurtzberg, J., Pulsipher, M. A., Ortega, J. J., Scaradavou, A., Horowitz, M. M., & Wagner, J. E. (2006). Comparable long-term survival after unrelated and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. *Journal of Clinical Oncology*, *24*(1), 145-151. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4612>

- Eisen, D., Essell, J., Broun, E. R., Sigmund, D., & DeVoe, M. (2003). Clinical utility of oral valacyclovir compared with oral acyclovir for the prevention of herpes simplex virus mucositis following autologous bone marrow transplantation or stem cell rescue therapy. *Bone Marrow Transplantation*, 31(1), 51-55. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703817>
- Erard, V., Wald, A., Corey, L., Leisenring, W. M., & Boeckh, M. (2007). Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation : Impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *Journal of Infectious Diseases*, 196(2), 266-270.
- Essomba, N. E., Ngaba, G. P., Koum, D. C. K., Momo, L., Lehman, L., & Coppieters, Y. (2015). *Séroprévalence de l'infection au cytomégalo virus chez les donneurs de sang à l'hôpital de district de Bonassama Douala-Cameroun*. 7.
- Feldstein, A. E., Razonable, R. R., Boyce, T. G., Freese, D. K., El-Youssef, M., Perrault, J., Paya, C. V., & Ishitani, M. B. (2003). Prevalence and clinical significance of human herpesviruses 6 and 7 active infection in pediatric liver transplant patients. *Pediatric Transplantation*, 7(2), 125-129. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3046.2003.00028.x>
- Fisher, B. T., Alexander, S., Dvorak, C. C., Zaoutis, T. E., Zerr, D. M., & Sung, L. (s. d.). Epidemiology and potential preventative measures for viral infections in children with malignancy and those undergoing hematopoietic cell transplantation. *Pediatric Blood & Cancer*, 59(1), 11-15. <https://doi.org/10.1002/pbc.23417>
- Fishman, J. A. (2013). Overview : Cytomegalovirus and the Herpesviruses in Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 13(s3), 1-8. <https://doi.org/10.1111/ajt.12002>
- Fourcade, G., Germi, R., Guerber, F., Lupo, J., Baccard, M., Seigneurin, A., Semenova, T., Morand, P., & Epaulard, O. (2017). Evolution of EBV seroprevalence and primary infection age in a French hospital and a city laboratory network, 2000–2016. *PLOS ONE*, 12(4), e0175574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175574>

- Frassoni, F., Labopin, M., Gluckman, E., Prentice, H. G., Vernant, J. P., Zwaan, F., Granena, A., Gahrton, G., DeWitte, T., Gratwohl, A., Reiffers, J., & Gorin, N. C. (1996). Results of allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia have improved in Europe with time—A report of the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplantation*, *17*(1), 13-18.
- GETMON: Spanish Working Party for Blood and Marrow Transplantation in Children, Verdeguer, A., de Heredia, C. D., González, M., Martínez, A. M., Fernández-Navarro, J. M., Pérez-Hurtado, J. M., Badell, I., Gómez, P., González, M. E., Muñoz, A., & Díaz, M. A. (2011). Observational prospective study of viral infections in children undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation : A 3-year GETMON experience. *Bone Marrow Transplantation*, *46*(1), 119-124. <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.52>
- Gluckman, E., Devergie, A., Melo, R., Nebout, T., Lotsberg, J., Zhao, X. M., Gomez-Morales, M., Mazon, M. C., & Perol, Y. (1983). PROPHYLAXIS OF HERPES INFECTIONS AFTER BONE-MARROW TRANSPLANTATION BY ORAL ACYCLOVIR. *The Lancet*, *322*(8352), 706-708. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)92248-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)92248-1)
- Graef, T., Bobrikova, T., Adams, O., Fenk, R., Ruf, L., Zohren, F., Gattermann, N., Haas, R., & Kobbe, G. (2005). Prognostic Factors for CMV Reactivation/Infection after Stem Cell Transplantation and Value of Oral Valganciclovir for Preemptive Therapy. *Blood*, *106*(11), 5369-5369. <https://doi.org/10.1182/blood.V106.11.5369.5369>
- Gratwohl, A., Brand, R., Frassoni, F., Rocha, V., Niederwieser, D., Reusser, P., Einsele, H., Cordonnier, C., Acute and Chronic Leukemia Working Parties, & Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. (2005). Cause of death after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in early leukaemias : An EBMT analysis of lethal infectious complications and changes over calendar time. *Bone Marrow Transplantation*, *36*(9), 757-769. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705140>

- Green, M. (2017). Preventing CMV and EBV in children undergoing organ transplantation : Retrospective studies can only teach us so much. *Pediatric Transplantation*, 21(1), e12866. <https://doi.org/10.1111/ptr.12866>
- Green, M., Kaufmann, M., Wilson, J., & Reyes, J. (1997). Comparison of Intravenous Ganciclovir Followed by Oral Acyclovir with Intravenous Ganciclovir Alone for Prevention of Cytomegalovirus and Epstein- Barr Virus Disease After Liver Transplantation in Children. *Clinical Infectious Diseases*, 25(6), 1344-1349. <https://doi.org/10.1086/516139>
- Gupta, R., Warren, T., & Wald, A. (2007). Genital herpes. *The Lancet*, 370(9605), 2127-2137. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61908-4)
- Haastrup, E., Müller, K., Baekgaard, H., & Heilmann, C. (2005). Cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplant in children. *Pediatric Transplantation*, 9(6), 734-740. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2005.00370.x>
- Han, S. B., Kim, S. koo, Lee, J. W., Lee, D.-G., Chung, N.-G., Jeong, D. C., Cho, B., & Kang, J.-H. (2017). Varicella zoster virus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children using a relatively short duration of acyclovir prophylaxis. *Medicine*, 96(14). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006546>
- Hann, I. M., Prentice, H. G., Blacklock, H. A., Ross, M. G., Brigden, D., Rosling, A. E., Burke, C., Crawford, D. H., Brumfitt, W., & Hoffbrand, A. V. (1983). Acyclovir prophylaxis against herpes virus infections in severely immunocompromised patients : Randomised double blind trial. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 287(6389), 384-388.
- Hassan, J., O'Neill, D., Honari, B., De Gascun, C., Connell, J., Keogan, M., & Hickey, D. (2016). Cytomegalovirus Infection in Ireland : Seroprevalence, HLA Class I Alleles, and Implications. *Medicine*, 95(6), e2735. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002735>
- Huang, X.-J. (2010). Unmanipulated HLA-Mismatched/Haploidentical Blood and Marrow Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In *Bone Marrow Transplantation Across*

- Major Genetic Barriers* (Vol. 1-0, p. 67-96). WORLD SCIENTIFIC.
https://doi.org/10.1142/9789814271271_0004
- Jacobson, C., Turki, A., McDonough, S., Stevenson, K., Kim, H., Herrera, M., Reynolds, C., Alyea, E., Ho, V., Koreth, J., Soiffer, R., Antin, J., Ballen, K., Cutler, C., & Ritz, J. (2011). Immune Reconstitution After Double Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplantation : Comparison With Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, *17*(2), S233.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.12.242>
- Jamani, K., MacDonald, J., Lavoie, M., Williamson, T. S., Brown, C. B., Chaudhry, A., Jimenez-Zepeda, V. H., Duggan, P., Tay, J., Stewart, D., Daly, A., & Storek, J. (2016). Zoster prophylaxis after allogeneic hematopoietic cell transplantation using acyclovir/valacyclovir followed by vaccination. *Blood Advances*, *1*(2), 152-159.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016000836>
- Kakiuchi, S., Tsuji, M., Nishimura, H., Yoshikawa, T., Wang, L., Takayama-Ito, M., Kinoshita, H., Lim, C.-K., Fujii, H., Yamada, S., Harada, S., Oka, A., Mizuguchi, M., Taniguchi, S., & Saijo, M. (2017). Association of the Emergence of Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus Type 1 With Prognosis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *Journal of Infectious Diseases*, *215*(6), 865-873.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jix042>
- Kanda, Y., Mineishi, S., Saito, T., Saito, A., Yamada, S., Ohnishi, M., Chizuka, A., Niiya, H., Suenaga, K., Nakai, K., Takeuchi, T., Makimoto, A., Tanosaki, R., Kami, M., Tanaka, Y., Fujita, S., Watanabe, T., Kobayashi, Y., Tobinai, K., & Takaue, Y. (2001). Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, *28*(7), 689-692.
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703214>
- Karrer, U., & Nadal, D. (s. d.). *Virus d'Epstein-Barr et mononucléose infectieuse*. 7.

- Kawamura, K., Wada, H., Yamasaki, R., Ishihara, Y., Sakamoto, K., Ashizawa, M., Sato, M., Machishima, T., Terasako, K., Kimura, S. I., Kikuchi, M., Nakasone, H., Yamazaki, R., Kanda, J., Kako, S., Tanihara, A., Nishida, J., & Kanda, Y. (2013). Low-dose acyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Infectious Disease, 15*(5), 457-465. <https://doi.org/10.1111/tid.12118>
- Kawasaki, H., Takayama, J., & Ohira, M. (1996). Herpes zoster infection after bone marrow transplantation in children. *Journal of Pediatrics, 128*(3), 353-356. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)70280-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70280-9)
- Kelesidis, T., Daikos, G., Boumpas, D., & Tsiodras, S. (2011). Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *International Journal of Infectious Diseases, 15*(1), e2-e16. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.03.025>
- Kim, D. H., Kumar, D., Messner, H. A., Minden, M., Gupta, V., Kuruvilla, J., Chae, Y. S., Sohn, S. K., & Lipton, J. H. (2008). Clinical efficacy of prophylactic strategy of long-term low-dose acyclovir for Varicella-Zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation*. *Clinical Transplantation, 22*(6), 770-779. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00877.x>
- Klein, A., Miller, K. B., Sprague, K., DesJardin, J. A., & Snyderman, D. R. (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of valacyclovir prophylaxis to prevent zoster recurrence from months 4 to 24 after BMT. *Bone Marrow Transplantation, 46*(2), 294-299. <https://doi.org/10.1038/bmt.2010.99>
- Koc, Y., Miller, K. B., Schenkein, D. P., Griffith, J., Akhtar, M., DesJardin, J., & Snyderman, D. R. (2000). Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation : Frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation, 6*(1), 44-49. [https://doi.org/10.1016/S1083-8791\(00\)70051-6](https://doi.org/10.1016/S1083-8791(00)70051-6)

- Kwong, J. C., Tanuseputro, P., Zagorski, B., Moineddin, R., & Chan, K. J. (2008). Impact of varicella vaccination on health care outcomes in Ontario, Canada : Effect of a publicly funded program? *Vaccine*, *26*(47), 6006-6012.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.08.016>
- Lanzieri, T. M., Kruszon-Moran, D., Amin, M. M., Bialek, S. R., Cannon, M. J., Carroll, M. D., & Dollard, S. C. (2015). Seroprevalence of Cytomegalovirus among Children 1 to 5 Years of Age in the United States from the National Health and Nutrition Examination Survey of 2011 to 2012. *Clinical and Vaccine Immunology*, *22*(2), 245-247.
<https://doi.org/10.1128/CVI.00697-14>
- Leather, H. L., & Wingard, J. R. (2001). INFECTIONS FOLLOWING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION. *Infectious Disease Clinics of North America*, *15*(2), 483-520. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(05\)70157-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70157-4)
- Leung, T. F., Chik, K. W., Li, C. K., Lai, H., Shing, M. M. K., Chan, P. K. S., Lee, V., & Yuen, P. M. P. (2000). Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, *25*(2), 167-172. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702119>
- Levy, J., Ferro, F., Greenspan, D., & Lennette, E. (1990). Frequent Isolation of Hhv-6 from Saliva and High Seroprevalence of the Virus in the Population. *Lancet*, *335*(8697), 1047-1050. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92628-U](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92628-U)
- Lewalle, P., Pochon, C., Michallet, M., Turlure, P., Brissot, E., Paillard, C., Puyade, M., Roth-Guepin, G., Yakoub-Agha, I., & Chantepie, S. (2019). Prophylaxie des infections post-allogreffe : Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*, *106*(1, Supplement), S23-S34.
<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.08.017>
- Liu, Q., Xuan, L., Liu, H., Huang, F., Zhou, H., Fan, Z., Zhao, K., Wu, M., Xu, L., Zhai, X., Zhang, F., Liu, C., Sun, J., & Huang, X. (2013). Molecular monitoring and stepwise

- preemptive therapy for Epstein–Barr virus viremia after allogeneic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology*, 88(7), 550-555.
<https://doi.org/10.1002/ajh.23452>
- Ljungman, P., Camara, R. de la, Cordonnier, C., Einsele, H., Engelhard, D., Reusser, P., Styczynski, J., & Ward, K. (2008). Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 42(4), 227-240.
<https://doi.org/10.1038/bmt.2008.162>
- Ljungman, P., Reusser, P., Camara, R. de la, Einsele, H., Engelhard, D., Ribaud, P., & Ward, K. (2004). Management of CMV infections : Recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*, 33(11), 1075-1081.
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704505>
- Ljungman, P., Wilczek, H., Gahrton, G., Gustavsson, A., Lundgren, G., Lonnqvist, B., Ringden, O., & Wahren, B. (1986). Long-term acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients and lymphocyte proliferation responses to herpes virus antigens in vitro. *Bone*, 1(2), 185-192.
- Looker, K. J., Magaret, A. S., Turner, K. M. E., Vickerman, P., Gottlieb, S. L., & Newman, L. M. (2015). Global Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 2 Infections in 2012. *PLOS ONE*, 10(1), e114989.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114989>
- Lundgren, G., Wilczek, H., Lönnqvist, B., Lindholm, A., Wahren, B., & Ringdén, O. (1985). Acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases. Supplementum*, 47, 137-144.
- Luppi, M., Barozzi, P., Schulz, T. F., Setti, G., Staskus, K., Trovato, R., Narni, F., Donelli, A., Maiorana, A., Marasca, R., Sandrini, S., Torelli, G., & Sheldon, J. (2000). Bone marrow failure associated with human herpesvirus 8 infection after transplantation. *New England*

- Journal of Medicine*, 343(19), 1378-1385.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200011093431905>
- Maltezou, H. C., Kafetzis, D. A., Abisaid, D., Mantzouranis, E. C., Chan, K. W., & Rolston, K. V. I. (2000). Viral infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 19(4), 307-312. <https://doi.org/10.1097/00006454-200004000-00009>
- Matthes-Martin, S., Lion, T., Aberle, S. W., Fritsch, G., Lawitschka, A., Bittner, B., Frommlet, F., Gadner, H., & Peters, C. (2003). Pre-emptive treatment of CMV DNAemia in paediatric stem cell transplantation : The impact of recipient and donor CMV serostatus on the incidence of CMV disease and CMV-related mortality. *Bone Marrow Transplantation*, 31(9), 803-808. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703927>
- Meignin, V., & Galicier, L. (2009). Hémopathies lymphoïdes et HHV-8 (human herpes virus 8). *Annales de Pathologie*, 29(5), 376-382. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2009.09.006>
- Meyers, J. (1986). Infection in Bone-Marrow Transplant Recipients. *American Journal of Medicine*, 81(1A), 27-38. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90511-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90511-5)
- Meyers, J. D., Reed, E. C., Shepp, D. H., Thornquist, M., Dandliker, P. S., Vicary, C. A., Flournoy, N., Kirk, L. E., Kersey, J. H., Thomas, E. D., & Balfour, H. H. (1988). Acyclovir for Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease after Allogeneic Marrow Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 318(2), 70-75.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198801143180202>
- Meylan, P., Kempf, W., Gerber, S., Aebi, C., Agosti, R., Büchner, S., Coradi, B., Garweg, J., Hirsch, H. H., Kind, C., Lauper, U., Lautenschlager, S., Reusser, P., Rued, C., & Wunderli, W. (s. d.). *Recommandations suisses pour la prise en charge des infections dues au virus de la varicelle-zoster*. 14.
- Miller, W., Flynn, P., Mccullough, J., Balfour, H., Goldman, A., Haake, R., Mcglave, P., Ramsay, N., & Kersey, J. (1986). Cytomegalovirus-Infection After Bone-Marrow

- Transplantation—An Association with Acute Graft-V-Host Disease. *Blood*, 67(4), 1162-1167.
- Morfin, F., Boucher, A., Najjioullah, F., Bertrand, Y., Bleyzac, N., Poitevin-Later, F., Bienvenu, F., Simonet, V., Galambrun, C., Philippe, N., Aymard, M., Thouvenot, D., & Souillet, G. (2004). Cytomegalovirus and adenovirus infections and diseases among 75 paediatric unrelated allogeneic bone marrow transplant recipients. *Journal of Medical Virology*, 72(2), 257-262. <https://doi.org/10.1002/jmv.10577>
- Mori, Y., Miyamoto, T., Nagafuji, K., Kamezaki, K., Yamamoto, A., Saito, N., Kato, K., Takenaka, K., Iwasaki, H., Harada, N., Abe, Y., Teshima, T., & Akashi, K. (2010). High Incidence of Human Herpes Virus 6-Associated Encephalitis/Myelitis following a Second Unrelated Cord Blood Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16(11), 1596-1602. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.05.009>
- Ocheni, S., Kroeger, N., Zabelina, T., Sobottka, I., Ayuk, F., Wolschke, C., Muth, A., Lellek, H., Petersen, L., Erttmann, R., Kabisch, H., Zander, A. R., & Bacher, U. (2008). EBV reactivation and post transplant lymphoproliferative disorders following allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 42(3), 181-186. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.150>
- Ochs, L., Shu, X., Miller, J., Enright, H., Wagner, J., Filipovich, A., Miller, W., & Weisdorf, D. (1995). Late Infections After Allogeneic Bone-Marrow Transplantation—Comparison of Incidence in Related and Unrelated Donor Transplant Recipients. *Blood*, 86(10), 3979-3986.
- Ogata, M., Takano, K., Moriuchi, Y., Kondo, T., Ueki, T., Nakano, N., Mori, T., Uoshima, N., Nagafuji, K., Yamasaki, S., Shibasaki, Y., Sakai, R., Kato, K., Choi, I., Jo, Y., Eto, T., Kako, S., Oshima, K., & Fukuda, T. (2018). Effects of Prophylactic Foscarnet on Human Herpesvirus-6 Reactivation and Encephalitis in Cord Blood Transplant Recipients : A Prospective Multicenter Trial with an Historical Control Group. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 24(6), 1264-1273. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.02.008>

- Olkinuora, H. A., Taskinen, M. H., Saarinen-Pihkala, U. M., & Vettenranta, K. K. (s. d.).
Multiple viral infections post-hematopoietic stem cell transplantation are linked to the appearance of chronic GVHD among pediatric recipients of allogeneic grafts. *Pediatric Transplantation*, 14(2), 242-248. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2009.01226.x>
- Olkinuora, H. A., Taskinen, M. H., Saarinen-Pihkala, U. M., & Vettenranta, K. K. (2010).
Multiple viral infections post-hematopoietic stem cell transplantation are linked to the appearance of chronic GVHD among pediatric recipients of allogeneic grafts. *Pediatric Transplantation*, 14(2), 242-248. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2009.01226.x>
- Olkinuora, H., Talvensaari, K., Kaartinen, T., Siitonen, S., Saarinen-Pihkala, U., Partanen, J., & Vettenranta, K. (2007). T cell regeneration in pediatric allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 39(3), 149-156.
<https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705557>
- Pai, V. B., Davis, D. I., Clayton, J., & Pietryga, D. W. (2013). Efficacy of Low-Dose Acyclovir Prophylaxis Against Varicella Zoster Virus in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 19(2, Supplement), S378-S379. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.11.614>
- Patrick, K., Ali, M., Richardson, S. E., Gassas, A., Egeler, M., Krueger, J., Lowry, J., Allen, U., & Schechter, T. (2015). The yield of monitoring for HSV and VZV viremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatric Transplantation*, 19(6), 640-644.
<https://doi.org/10.1111/petr.12551>
- Petropoulou, A. D., Porcher, R., Peffault de Latour, R., Xhaard, A., Weisdorf, D., Ribaud, P., Rodriguez-Otero, P., Agbalika, F., Talbot, A., Toubert, A., Moins-Teisserenc, H., Carmagnat, M., Socie, G., & Robin, M. (2012). Increased infection rate after preemptive rituximab treatment for Epstein-Barr virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation*, 94(8), 879-883.
<https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182664042>

- Plancoulaine, S., Abel, L., & Gessain, A. (2002). Épidémiologie du virus herpès humain 8 (HHV-8) ou virus herpès associé au sarcome de Kaposi (KSHV). *Pathologie Biologie*, 50(8), 496-502. [https://doi.org/10.1016/S0369-8114\(02\)00317-6](https://doi.org/10.1016/S0369-8114(02)00317-6)
- Poulsen, A., Schmiegelow, K., & Yssing, M. (1996). Varicella Zoster infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology*, 13(3), 231-238. <https://doi.org/10.3109/08880019609030821>
- Prentice, H. G., Gluckman, E., Powles, R., Ljungman, P., Milpied, N. J., Fernandez-Rañada, J. M., Mandelli, F., Kho, P., Bell, A. R., & Kennedy, L. (1994). Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. *The Lancet*, 343(8900), 749-753. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91835-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91835-X)
- Prentice, H. Grant. (1983). Use of acyclovir for prophylaxis of herpes infections in severely immunocompromised patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 12(suppl_B), 153-159. https://doi.org/10.1093/jac/12.suppl_B.153
- Ramphal, R., Grant, R. M., Dzolganovski, B., Constantin, J., Tellier, R., Allen, U., Weitzman, S., Matlow, A., Petric, M., & Sung, L. (2007). Herpes simplex virus in febrile neutropenic children undergoing chemotherapy for cancer—A prospective cohort study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 26(8), 700-704. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31805cdc11>
- Rapaport, D., Engelhard, D., Tagger, G., Or, R., & Frenkel, N. (2002). Antiviral prophylaxis may prevent human herpesvirus-6 reactivation in bone marrow transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, 4(1), 10-16.
- Rieger, C. T., Rieger, H., Kolb, H. J., Peterson, L., Huppmann, S., Fiegl, M., & Ostermann, H. (2009). Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation : Incidence in matched-related and matched-unrelated transplant settings. *Transplant Infectious*

- Disease: An Official Journal of the Transplantation Society*, 11(3), 220-226.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00379.x>
- Rohner, E., Wyss, N., Trelle, S., Mbulaiteye, S. M., Egger, M., Novak, U., Zwahlen, M., & Bohlius, J. (2014). HHV-8 seroprevalence : A global view. *Systematic Reviews*, 3, 11.
<https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-11>
- Rosenzwajg, M., Fery, N., Bons, V., Damaj, G., Gluckman, E., & C Gluckman, J. (1999). Human herpes virus 8 (HHV8) serology in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone marrow transplantation*, 24, 351-354. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701931>
- Rosu, V. A., Pharm, B., & Capilnean, A. (s. d.). *Prophylaxie ou traitement anticipé prolongé contre le cytomégalo­virus après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques : Avantage du valganciclovir? 7.*
- Russell, M. L., Svenson, L. W., Yiannakoulis, N., Schopf­locher, D. P., Virani, S. N., & Grimsrud, K. (2005). The changing epidemiology of chickenpox in Alberta. *Vaccine*, 23(46), 5398-5403. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.05.008>
- Sala, I., Faraci, M., Magnano, G. M., Sementa, A., di Marco, E., Garaventa, A., Micalizzi, C., Lanino, E., Morreale, G., Moroni, C., & Castagnola, E. (2011). HHV-8-related visceral Kaposi's sarcoma following allogeneic HSCT : Report of a pediatric case and literature review. *Pediatric Transplantation*, 15(1), E8-11. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2010.01315.x>
- Saral, R., Burns, W. H., Laskin, O. L., Santos, G. W., & Lietman, P. S. (1981). Acyclovir Prophylaxis of Herpes-Simplex-Virus Infections. *New England Journal of Medicine*, 305(2), 63-67. <https://doi.org/10.1056/NEJM198107093050202>
- Savolainen, H., Lautenschlager, I., Piiparinen, H., Saarinen-Pihkala, U., Hovi, L., & Vettenranta, K. (2005). Human herpesvirus-6 and -7 in pediatric stem cell transplantation. *Pediatric Blood & Cancer*, 45(6), 820-825.

- Schuster, K., Goelz, R., Speckmann, C., & Henneke, P. (2017). Symptomatic Cytomegalovirus Infections in the First Year of Life : When Is Antiviral Therapy Conceived to Be Justified? *Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(2), 224-227.
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001407>
- Segondy, M. (2008). Infections virales chez les patients transplantés. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008(403), 31-40. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(08\)73333-1](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(08)73333-1)
- Selby, P. J., Powles, R. L., Easton, D., Perren, T. J., Stolle, K., Jameson, B., Fiddian, A. P., Tryhorn, Y., & Stern, H. (1989). The prophylactic role of intravenous and long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *British Journal of Cancer*, 59(3), 434-438.
- Seo, H.-M., Kim, Y. S., Bang, C. H., Lee, J. H., Lee, J. Y., Lee, D.-G., & Park, Y. M. (2017). Antiviral prophylaxis for preventing herpes zoster in hematopoietic stem cell transplant recipients : A systematic review and meta-analysis. *Antiviral Research*, 140, 106-115.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.01.011>
- Shiley, K., & Blumberg, E. (2010). Herpes viruses in transplant recipients : HSV, VZV, human herpes viruses, and EBV. *Infectious Disease Clinics of North America*, 24(2), 373-393.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.01.003>
- Smith, J. S., & Robinson, N. J. (2002). Age-Specific Prevalence of Infection with Herpes Simplex Virus Types 2 and 1 : A Global Review. *The Journal of Infectious Diseases*, 186(Supplement_1), S3-S28. <https://doi.org/10.1086/343739>
- Sorensen, G. V., Rosthoj, S., Wurtz, M., Danielsen, T. K., & Schroder, H. (2011). The Epidemiology of Herpes Zoster in 226 Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 57(6), 993-997. <https://doi.org/10.1002/pbc.22969>
- Staras, S. A. S., Dollard, S. C., Radford, K. W., Flanders, W. D., Pass, R. F., & Cannon, M. J. (2006). Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994.

- Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 43(9), 1143-1151. <https://doi.org/10.1086/508173>
- Steer, C. B., Szer, J., Sasadeusz, J., Matthews, J. P., Beresford, J. A., & Grigg, A. (2000).
Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation : Incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplantation*, 25(6), 657-664. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702190>
- Storek, J., Dawson, M. A., Storer, B., Stevens-Ayers, T., Maloney, D. G., Marr, K. A., Witherspoon, R. P., Bensinger, W., Flowers, M. E. D., Martin, P., Storb, R., Appelbaum, F. R., & Boeckh, M. (2001). Immune reconstitution after allogeneic marrow transplantation compared with blood stem cell transplantation. *Blood*, 97(11), 3380-3389. <https://doi.org/10.1182/blood.V97.11.3380>
- Styczynski, J., Reusser, P., Einsele, H., Camara, R. de la, Cordonnier, C., Ward, K. N., Ljungman, P., & Engelhard, D. (2009). 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 Transplantation*, 43(10), 757-770. <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.386>
- Sullivan, K. M., Dykewicz, C. A., Longworth, D. L., Boeckh, M., Baden, L. R., Rubin, R. H., & Sepkowitz, K. A. (2001). 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. *ASH Education Program Book*, 2001(1), 392-421. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2001.1.392>
- Tan, B., Bettinger, J., McConnell, A., Scheifele, D., Halperin, S., Vaudry, W., Law, B., & for Members of the Canadian Immunization Monitoring Program, A. (IMPACT). (2012). The Effect of Funded Varicella Immunization Programs on Varicella-related

- Hospitalizations in IMPACT Centers, Canada, 2000–2008. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(9), 956–963. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318260cc4d>
- Tokimasa, S., Hara, J., Osugi, Y., Ohta, H., Matsuda, Y., Fujisaki, H., Sawada, A., Kim, J. Y., Sashihara, J., Amou, K., Miyagawa, H., Tanaka-Taya, K., Yamanishi, K., & Okada, S. (2002). Ganciclovir is effective for prophylaxis and treatment of human herpesvirus-6 in allogeneic stem cell transplantation. *Bone*, 29(7), 595-598.
- Tomblyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., Wingard, J. R., Young, J.-A. H., & Boeckh, M. A. (2009). Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients : A Global Perspective. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 15(10), 1143-1238. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019>
- Trottier, H., Buteau, C., Robitaille, N., Duval, M., Tucci, M., Lacroix, J., & Alfieri, C. (s. d.). Transfusion-related Epstein-Barr virus infection among stem cell transplant recipients : A retrospective cohort study in children. *Transfusion*, 52(12), 2653-2663. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03611.x>
- Tsoumakas, K., Giamaïou, K., Goussetis, E., Graphakos, S., Kossyvakis, A., Horefti, E., Mentis, A., Elefsiniotis, I., & Pavlopoulou, I. D. (2019). Epidemiology of viral infections among children undergoing hematopoietic stem cell transplant : A prospective single-center study. *Transplant Infectious Disease*, 21(4), e13095. <https://doi.org/10.1111/tid.13095>
- Tutschka, P. (1988). Infections and Immunodeficiency in Bone-Marrow Transplantation. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 7(5), S22-S29.
- Tyring, S. K., Diaz-Mitoma, F., Shafran, S. D., Locke, L. A., Sacks, S. L., & Young, C. L. (2003). Oral Famciclovir for the Suppression of Recurrent Genital Herpes : The Combined Data from Two Randomized Controlled Trials. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery: Incorporating Medical and Surgical Dermatology*, 7(6), 449-454. <https://doi.org/10.1007/s10227-002-0141-2>

- Ueki, T., Kaiume, Hi., Takeda, W., Kirihara, T., Kurihara, T., Sato, K., Hiroshima, Y., Sumi, M., Ueno, M., Ichikawa, N., Ogata, M., Satou, T., Fukuda, T., & Kobayashi, H. (2016). Prophylactic Administration of Foscarnet Early after Cord Blood Transplantation through Engraftment Could Prevent Human Herpesvirus 6-Associated Central Nervous System Complications. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22(3), S179.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.11.551>
- Ullmann, A. J., Schmidt-Hieber, M., Bertz, H., Heinz, W. J., Kiehl, M., Krüger, W., Mousset, S., Neuburger, S., Neumann, S., Penack, O., Silling, G., Vehreschild, J. J., Einsele, H., & Maschmeyer, G. (2016). Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation : Prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Annals of Hematology*, 95, 1435-1455. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2711-1>
- Venard, V., Dauendorffer, J. N., Carret, A. S., Corsaro, D., Edert, D., Bordigoni, P., & Le Faou, A. (2001). Infection due to acyclovir resistant herpes simplex virus in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pathologie Biologie*, 49(7), 553-558.
- Verhoeven, D. H. J., Claas, E. C. J., Jol-van der Zijde, C. M., Thijssen, J. C. P., Lankester, A. C., Bredius, R. G. M., Putter, H., Kroes, A. C. M., Egeler, R. M., Schilham, M. W., & van Tol, M. J. D. (2015). Reactivation of Human Herpes Virus-6 After Pediatric Stem Cell Transplantation : Risk Factors, Onset, Clinical Symptoms and Association With Severity of Acute Graft-Versus-Host Disease. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 34(10), 1118-1127. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000824>
- Wade, J. C. (1984). Oral Acyclovir for Prevention of Herpes Simplex Virus Reactivation After Marrow Transplantation. *Annals of Internal Medicine*, 100(6), 823.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-100-6-823>
- Wasserman, R., August, C., & Plotkin, S. (1988). Viral-Infections in Pediatric Bone-Marrow Transplant Patients. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 7(2), 109-115.
<https://doi.org/10.1097/00006454-198802000-00009>

- Wattles, B. A., Kim, A. J., Cheerva, A. C., Lucas, K. G., & Elder, J. J. (2017). Cytomegalovirus Treatment in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. [Review]. *Journal of Pediatric Hematology*, 39(4), 241-248.
<https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000730>
- Welniak, L. A., Blazar, B. R., & Murphy, W. J. (2007). Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annual Review of Immunology*, 25, 139-170.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141606>
- Winston, D. J., Ho, W. G., Bartoni, K., Du Mond, C., Ebeling, D. F., Buhles, W. C., & Champlin, R. E. (1993). Ganciclovir prophylaxis of cytomegalovirus infection and disease in allogeneic bone marrow transplant recipients. Results of a placebo-controlled, double-blind trial. *Annals of Internal Medicine*, 118(3), 179-184.
- Winston, Drew J., Yeager, A. M., Chandrasekar, P. H., Snyderman, D. R., Petersen, F. B., & Territo, M. C. (2003). Randomized Comparison of Oral Valacyclovir and Intravenous Ganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, 36(6), 749-758.
<https://doi.org/10.1086/367836>
- Xiong, G., Zhang, B., Huang, M., Zhou, H., Chen, L., Feng, Q., Luo, X., Lin, H., & Zeng, Y. (2014). Epstein-Barr Virus (EBV) Infection in Chinese Children : A Retrospective Study of Age-Specific Prevalence. *PLOS ONE*, 9(6), e99857.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099857>
- Xuan, L., Jiang, X., Sun, J., Zhang, Y., Huang, F., Fan, Z., Guo, X., Dai, M., Liu, C., Yu, G., Zhang, X., Wu, M., Huang, X., & Liu, Q. (2013). Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation*, 96(6), 560-566. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31829d38af>
- Ylinen, E., Lehtinen, S., Jahnukainen, T., Karlsson, T., Loginov, R., Mannonen, L., Lautenschlager, I., & Jalanko, H. (2017). Human herpes virus 6 infection in pediatric

- organ transplant patients. *Pediatric Transplantation*, 21(4).
<https://doi.org/10.1111/petr.12905>
- Yoon, H. S., Lee, J. H., Choi, E. S., Seo, J. J., Moon, H. N., Kim, M.-N., & Im, H. J. (2009). Cytomegalovirus infection in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation at a single center : A retrospective study of the risk factors. *Pediatric Transplantation*, 13(7), 898-905. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.01084.x>
- Zerr, D. M., Corey, L., Kim, H. W., Huang, M. L., Nguy, L., & Boeckh, M. (2005). Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, 40(7), 932-940.
<https://doi.org/10.1086/428060>
- Zutter, M. M., Martin, P. J., Sale, G. E., Shulman, H. M., Fisher, L., Thomas, E. D., & Durnam, D. M. (1988). Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation. *Blood*, 72(2), 520-529.

ANNEXE 1 : Questionnaires

Inclusion criteria

All questions must be answered ___ to recruit the patient:

- | | | |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| 1. Patient will undergo an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 2. Patient is under 21 years old | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |
| 3. Patient will undergo his/her first transplantation | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No |

Transplantation date: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
D D M M M Y Y Y Y

Part 1: SOCIODEMOGRAPHIC and PRE-TRANSPLANT INDICATORS

1. Date of hospital admission: |_|_|/|_|_|/|_2_0_1_|_|
D D M M M Y Y Y Y

2. Birth date: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
D D M M M Y Y Y Y

3. Gender: Male Female

4. Primary diagnosis:

- | | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|
| 4.1. Acute myelogenous leukemia (AML or ANLL) | <input type="checkbox"/> yes | <input type="checkbox"/> no |
| 4.2. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) | <input type="checkbox"/> yes | <input type="checkbox"/> no |
| 4.3. Other acute leukemia | <input type="checkbox"/> yes | <input type="checkbox"/> no |
| 4.4. Chronic myelogenous leukemia (CML) | <input type="checkbox"/> yes | <input type="checkbox"/> no |
| 4.5. Other leukemia | <input type="checkbox"/> yes | <input type="checkbox"/> no |
| 4.6. Myelodysplastic (MDS)/myeloproliferative (MPS) diseases | <input type="checkbox"/> yes | <input type="checkbox"/> no |
| 4.7. Non-Hodgkin lymphoma | <input type="checkbox"/> yes | <input type="checkbox"/> no |
| 4.8. Hodgkin lymphoma | <input type="checkbox"/> yes | <input type="checkbox"/> no |
| 4.9. Severe aplastic anemia | <input type="checkbox"/> yes | <input type="checkbox"/> no |

4.10. Inherited abnormalities of erythrocyte differentiation or function	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.11. Disorders of the immune system	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.12. Inherited abnormalities of platelets	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.13. Inherited disorders of metabolism	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.14. Histiocytic disorders	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.15. Autoimmune diseases	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.16. Other disease (specify : _____)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
5. Date of primary diagnosis: _ _ / _ _ / _ _ _ _ D D M M M Y Y Y Y	
6. Chemotherapy received (other than pre-transplant conditioning chemotherapy):	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no

Part 2: HSCT	
1. Graft source:	
1.1. Cord blood	<input type="checkbox"/>
1.2. Marrow	<input type="checkbox"/>
1.3. Peripheral blood stem cells	<input type="checkbox"/>
2. Donor match	
2.1. Syngeneic (monozygotic twin)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.2. HLA-identical sibling (may include non-monozygotic twin)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.3. HLA-matched other relative	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.4. HLA-mismatched relative	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
<i>If yes, degree of mismatch</i>	
2.4.1. 1 HLA antigen mismatch	<input type="checkbox"/>
2.4.2. 2 HLA antigen mismatch (full haploidentical)	<input type="checkbox"/>
2.5. Unrelated match	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no

2.6. Unrelated mismatch	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
<i>If yes, degree of mismatch</i>	
2.6.1. 1 HLA antigen mismatch	<input type="checkbox"/>
2.6.2. <input checked="" type="checkbox"/> 2 HLA antigen mismatch (full haploidentical)	<input type="checkbox"/>

PART 3: CONDITIONING and GVH PROPHYLAXIS

1. Pre-transplant conditioning chemotherapy	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2. Was the following performed as part of the pre-HSCT preparative regimen? <i>If yes, complete the following</i>	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.1. Busulfan, total dose 12 mg/kg	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.2. Busulfan, total dose <12 mg/kg	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.3. Total body irradiation \geq 10 Gy	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.4. Total Body Irradiation <10 Gy	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.5. Melphalan	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.6. Cyclophosphamide	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.7. Ara-C	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.8. Fludarabine	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.9. Thiotepa	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no

PART 3: CONDITIONING and GVH PROPHYLAXIS

2.10. Other	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.10.1. If yes, specify _____	
2.10.2. If yes, specify _____	
3. Was the graft in vitro T-depleted?	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4. Was specific therapy used after the start of the preparative regimen ? <i>If yes, please complete</i>	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.1. <input type="checkbox"/> ALS <input type="checkbox"/> ALG <input type="checkbox"/> ATS <input type="checkbox"/> ATG <input type="checkbox"/> Campath or similar antibodies	

4.2. Corticosteroids (systemic)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.3. Cyclosporine (CSA) (Sandimmune, Neoral)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.4. FK 506 (Tacrolimus, Prograf)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.5. Methotrexate (MTX) (Amethopterin)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.6. Mycophenolate mofetil (MMF) (CellCept)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.7. Rituximab	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.8. Sirolimus	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.9. Other agent (specify : _____)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no

PART 4: ANTIVIRAL PROPHYLAXIS

1. Antiviral drugs	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
<i>If yes, please check one or more of the following drugs</i>	
1.1. Acyclovir	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.2. Valaciclovir	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.3. Famciclovir	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.4. Ganciclovir	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.5. Valganciclovir	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.6. Cidofovir	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.7. Foscarnet	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.8. Other (please specify: _____)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2. IVIG or IM immunoglobulins prophylaxis	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no

PART 5: DONOR: ALL PRE-TRANSPLANT EBV SEROLOGY

1. Cord-blood transplantation yes no
 If yes, go to Part 6

2. Serology testing for the donor yes no
 If yes, complete question

DONOR EBV serology*: *confirm the interpretation (positive, negative, doubtful or N/A)*

	DATE (dd/mmm/yyyy)	VCA (IgG)	EBNA (IgG)	EA (IgG)
		pos neg doub N/D tful	pos neg doub N/D tful	pos neg doub N/D tful
2.1.	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____
2.2.	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____

* list all if more than one (see extra sheet at the end of the CRF)

PART 6: RECIPIENT: ALL PRE-TRANSPLANT EBV SEROLOGY

1. Serology testing for the recipient yes no *If*
yes, complete question

RECIPIENT EBV serology*: *confirm the interpretation (positive, negative, doubtful or N/A)*

	DATE (dd/mmm/yyyy)	VCA (IgG)	EBNA (IgG)	EA (IgG)
		pos neg doub N/D tful	pos neg doub N/D tful	pos neg doub N/D tful
1.1.	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____
1.2.	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____
1.3.	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/_____

1.4.	___/___/201___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/____
1.5.	___/___/201___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Titre _____/____

* list all if more than one (see extra sheet at the end of the CRF)

PART 7: BLOOD PRODUCTS RECEIVED (During the 2 months prior the day of HSCT)

1. **RED BLOOD CELLS** (detail each unit of red blood received) Yes No

	Date of each unit transfused (dd/mmm/yyyy)	Volume transfused (ml) (per transfusion)	Unit #
1.1.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.2.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.3.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.4.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.5.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.6.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.7.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.8.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.9.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.10.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.11.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.12.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.13.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.14.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.15.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	
1.16.	___/___/20___	I _ I _ I _ I _ I	

1.17.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.18.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.19.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.20.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.21.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.22.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.23.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.24.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.25.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.26.	<p>More than 25 red blood cells (RBC) transfusions have been done <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>If yes, please use extra sheet for RBC products received (ES-RBCR) at the end of the CRF</p>		

PART 7: BLOOD PRODUCTS RECEIVED (During the 2 months prior the day of HSCT)

2. PLATELETS (detail each unit of platelets received) Yes No

	Date of each unit transfused (dd/mmm/yyyy)	Volume transfused (ml) (per transfusion)	Unit #
2.1.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.2.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.3.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.4.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.5.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.6.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.7.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.8.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.9.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.10.	__ / __ / 20 __	I _ I _ I _ I _ I	

2.11.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.12.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.13.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.14.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.15.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.16.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.17.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.18.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.19.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.20.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.21.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.22.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.23.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.24.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.25.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
2.26.	<p>More than 25 platelets transfusions have been done <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>If yes, use extra sheet for platelets received (ES-PT-R) at the end of the CRF</p>		

PART 7: BLOOD PRODUCTS RECEIVED (During the 2 months prior the day of HSCT)			
3. FRESH FROZEN PLASMA (detail each unit of FFP received)			<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
	Date of each unit transfused (dd/mmm/yyyy)	Volume transfused (ml) (per transfusion)	Unit #
3.1.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	

3.2.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.3.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.4.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.5.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.6.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.7.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.8.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.9.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.10.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.11.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.12.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.13.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.14.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.15.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.16.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.17.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.18.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.19.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.20.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.21.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.22.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.23.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.24.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.25.	___ / ___ /20 ___	I _ I _ I _ I _ I	
3.26.	<p>More than 25 fresh frozen plasma (FFP) transfusions have been <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No done If yes, use extra sheet for FFP products received (ES-FFP-R) at the end of the CRF</p>		

PART 7: BLOOD PRODUCTS RECEIVED (During the 2 months prior the day of HSCT)

4. CRYOPRECIPITATES (detail each unit of cryoprecipitate received) Yes No

	Date of each unit transfused (dd/mmm/yyyy)	Volume transfused (ml) (per transfusion)	Unit #
4.1.	___/___/20__	I__I__I__I__I	
4.2.	___/___/20__	I__I__I__I__I	
4.3.	___/___/20__	I__I__I__I__I	
4.4.	___/___/20__	I__I__I__I__I	
4.5.	___/___/20__	I__I__I__I__I	
4.6.	___/___/20__	I__I__I__I__I	
4.7.	___/___/20__	I__I__I__I__I	
4.8.	___/___/20__	I__I__I__I__I	
4.9.	___/___/20__	I__I__I__I__I	
4.10.	___/___/20__	I__I__I__I__I	
4.11.	More than 10 cryoprecipitate (CR) transfusions have been done If yes, use extra sheet for CR received (ES-CR-R) at the end of the CRF		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

5. ALBUMIN (5%) (detail each unit of albumin 5% received) Yes No

	Date of each unit transfused (dd/mmm/yyyy)	Volume transfused (ml) (per transfusion)	Expiry date (dd/mmm/yyyy)
5.1.	___/___/20__	I__I__I__I__I	___/___/20__
5.2.	___/___/20__	I__I__I__I__I	___/___/20__
5.3.	___/___/20__	I__I__I__I__I	___/___/20__
5.4.	___/___/20__	I__I__I__I__I	___/___/20__
5.5.	___/___/20__	I__I__I__I__I	___/___/20__
5.6.	___/___/20__	I__I__I__I__I	___/___/20__

5.7.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I	___ / ___ /20__
5.8.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I	___ / ___ /20__
5.9.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I	___ / ___ /20__
5.10.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I	___ / ___ /20__
5.11.	More than 10 albumin 5% (A5) transfusions have been done If yes, use extra sheet for A5 received (ES-A5-R) at the end of the CRF		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

PART 7: BLOOD PRODUCTS RECEIVED (During the 2 months prior the day of HSCT)

6. **ALBUMIN (25%)** (detail each unit of albumin 25% received) Yes No

	Date of each unit transfused (dd/mmm/yyyy)	Volume transfused (ml) (per transfusion)	Expiry date (dd/mmm/yyyy)
6.1.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I	___ / ___ /20__
6.2.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I	___ / ___ /20__
6.3.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I	___ / ___ /20__
6.4.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I	___ / ___ /20__
6.5.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I	___ / ___ /20__
6.6.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I	___ / ___ /20__
6.7.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I	___ / ___ /20__
6.8.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I	___ / ___ /20__
6.9.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I	___ / ___ /20__
6.10.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I	___ / ___ /20__
6.11.	More than 10 albumin 25% (A25) transfusions have been done If yes, use extra sheet for A25 received (ES-A25-R) at the end of the CRF		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

7. **IMMUNOGLOBULIN** (detail each unit of immunoglobulin received) Yes No

	Date of each unit transfused (dd/mmm/yyyy)	Qty transfused (g or µg per transfusion)	Expiry date (dd/mmm/yyyy)
7.1.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I <input type="checkbox"/> g or <input type="checkbox"/> µg	___ / ___ /20__
7.2.	___ / ___ /20__	I ___ I ___ I ___ I ___ I <input type="checkbox"/> g or <input type="checkbox"/> µg	___ / ___ /20__

7.3.	___/___/20___	I ___ I ___ I ___ I.I ___ I ___ g or ___ μg	___/___/20___
7.4.	___/___/20___	I ___ I ___ I ___ I.I ___ I ___ g or ___ μg	___/___/20___
7.5.	___/___/20___	I ___ I ___ I ___ I.I ___ I ___ g or ___ μg	___/___/20___
7.6.	___/___/20___	I ___ I ___ I ___ I.I ___ I ___ g or ___ μg	___/___/20___
7.7.	___/___/20___	I ___ I ___ I ___ I.I ___ I ___ g or ___ μg	___/___/20___
7.8.	___/___/20___	I ___ I ___ I ___ I.I ___ I ___ g or ___ μg	___/___/20___
7.9.	___/___/20___	I ___ I ___ I ___ I.I ___ I ___ g or ___ μg	___/___/20___
7.10.	___/___/20___	I ___ I ___ I ___ I.I ___ I ___ g or ___ μg	___/___/20___
7.11.	<p>More than 10 immunoglobulin (I) transfusions have been done If yes, use extra sheet for I received (ES-I-R) at the end of the CRF</p>		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

PART 7: BLOOD PRODUCTS RECEIVED (During the 2 months prior the day of HSCT)

8. **OTHER PRODUCTS** (detail each unit of other products received): Yes No
 If yes, specify: _____

	Date of each unit transfused (dd/mmm/yyyy)	Volume transfused (g, µg or ml per transfusion)	Expiry date (dd/mmm/yyyy)
8.1.	___/___/20__	I__I__I__I.I__I__g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/20__
8.2.	___/___/20__	I__I__I__I.I__I__g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/20__
8.3.	___/___/20__	I__I__I__I.I__I__g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/20__
8.4.	___/___/20__	I__I__I__I.I__I__g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/20__
8.5.	___/___/20__	I__I__I__I.I__I__g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/20__
8.6.	___/___/20__	I__I__I__I.I__I__g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/20__
8.7.	___/___/20__	I__I__I__I.I__I__g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/20__
8.8.	___/___/20__	I__I__I__I.I__I__g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/20__
8.9.	___/___/20__	I__I__I__I.I__I__g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/20__
8.10.	___/___/20__	I__I__I__I.I__I__g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/20__
8.11.	More than 10 other product (OP) transfusions have been done If yes, use extra sheet for OP received (ES-OP-R) at the end of the CRF		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

TREASuRE study BASELINE	CRF 1	Patient I__I__I-I__I__I__I Site ID
----------------------------	--------------	---------------------------------------

SIGNATURE(S)

SIGNATURES		
Site Investigator (mandatory)	_____ Printed name	_____ Signature
Site Research Coordinator/assistant (optional)	_____ Printed name	_____ Signature

I reviewed the content of the CRF and I hereby confirm that the data of the case report form has been as accurate and complete. **Site Researcher:** Signature mandatory
Assistant: Signature optional

**PLEASE FAX THIS COMPLETED CRF TO THE TREASuRE COORDINATOR
AT 514-345-2160**

Day-100 date: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|
D D M M M Y Y Y Y

PART 1: PATIENT STATUS

1. Patient still in the hospital at day-100		<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.1. If no, date of hospital discharge: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		
D D M M M Y Y Y Y		
2. Has the patient been re-hospitalized since the first hospital discharge and day-100 <i>If yes, complete</i>		<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.1. Number of re-hospitalisation(s)		<input type="text"/>
2.2. Reason(s) for re-hospitalisation(s)		
2.2.1.	Relapse	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.2.2.	GVHD (<i>If yes, complete PART 7</i>)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.2.3.	Infection	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.2.4.	Other (specify _____)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.2.5.	Other (specify _____)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.2.6.	Other (specify _____)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.2.7.	Other (specify _____)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
3. Patient alive at day-100? <i>If no, complete below</i>		<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
3.1. Date of death <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>		
D D M M M Y Y Y Y		
3.2. Main cause of death		
3.2.1.	ARDS	<input type="checkbox"/>
3.2.2.	Due to protocol treatment	<input type="checkbox"/>
3.2.3.	Due to primary diagnosis	<input type="checkbox"/>
3.2.4.	GVHD	<input type="checkbox"/>
3.2.5.	Hemorrhages	<input type="checkbox"/>
3.2.6.	Infection, please specify _____	<input type="checkbox"/>
3.2.7.	Multi-organ failure	<input type="checkbox"/>
3.2.8.	Other malignant tumor	<input type="checkbox"/>
3.2.9.	VOD	<input type="checkbox"/>

CRF 2 – day-100 follow up
Version February 04, 2014

PART 2: POST-TRANSPLANTATION PCR RESULTS FOR EBV TESTING IN RECIPIENTS (from HSCT to day-100)

1. **PCR Results:** list all EBV PCR tests performed on the recipient's **blood**

NONE

(there should be at least one EBV PCR test result per week during hospitalisation)

	Date PCR EBV (dd/mmm/yyyy)	Results for PCR EBV			If positive, number of copies
		Pos.	Neg.	Unkn.	
1.1.	___/___/201___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or µl <input type="checkbox"/>
1.2.	___/___/201___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or µl <input type="checkbox"/>
1.3.	___/___/201___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or µl <input type="checkbox"/>
1.4.	___/___/201___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or µl <input type="checkbox"/>
1.5.	___/___/201___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or µl <input type="checkbox"/>
1.6.	___/___/201___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or µl <input type="checkbox"/>
1.7.	___/___/201___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or µl <input type="checkbox"/>
1.8.	___/___/201___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or µl <input type="checkbox"/>
1.9.	___/___/201___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or µl <input type="checkbox"/>
1.10.	___/___/201___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or µl <input type="checkbox"/>
1.11.	___/___/201___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or µl <input type="checkbox"/>
1.12.	___/___/201___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or µl <input type="checkbox"/>
1.13.	___/___/201___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or µl <input type="checkbox"/>
1.14.	___/___/201___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or µl <input type="checkbox"/>

1.15.	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or μ l <input type="checkbox"/>
1.16.	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or μ l <input type="checkbox"/>
1.17.	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or μ l <input type="checkbox"/>
1.18.	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or μ l <input type="checkbox"/>
1.19.	More than 20 PCR have been done If yes, please use extra sheet for PCR testing in blood (ES-PCR-B) at the end of the CRF		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

PART 3: BLOOD PRODUCTS RECEIVED (from HSCT to day-100)			
1. RED BLOOD CELLS (detail each unit of red blood received) <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
	Date of each unit transfused (dd/mm/yyyy)	Volume transfused (ml) (per transfusion)	Unit #
1.1.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
1.2.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
1.3.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
1.4.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
1.5.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
1.6.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
1.7.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
1.8.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
1.9.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
1.10.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
1.11.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
1.12.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
1.13.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	

1.14.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.15.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.16.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.17.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.18.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.19.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.20.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.21.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.22.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.23.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.24.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.25.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
1.26.	<p>More than 25 red blood cells (RBC) transfusions have been done <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No</p> <p>If yes, please use extra sheet for RBC products received (ES-RBCR) at the end of the CRF</p>		

PART 3: BLOOD PRODUCTS RECEIVED (from HSCT to day-100)

2. PLATELETS (detail each unit of platelets received) Yes No

	Date of each unit transfused (dd/mmm/yyyy)	Volume transfused (ml) (per transfusion)	Unit #
2.1.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.2.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.3.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.4.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.5.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.6.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.7.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	
2.8.	__ __ / __ __ __ /201 __	I _ I _ I _ I _ I	

2.9.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.10.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.11.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.12.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.13.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.14.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.15.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.16.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.17.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.18.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.19.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.20.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.21.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.22.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.23.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.24.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.25.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
2.26.	More than 25 platelets transfusions have been done If yes, use extra sheet for platelets received (ES-PT-R) at the end of the CRF		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

PART 3: BLOOD PRODUCTS RECEIVED (from HSCT to day-100)			
3. FRESH FROZEN PLASMA (detail each unit of FFP received) <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No			
	Date of each unit transfused (dd/mm/yyyy)	Volume transfused (ml) (per transfusion)	Unit #
3.1.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.2.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	

3.3.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.4.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.5.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.6.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.7.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.8.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.9.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.10.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.11.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.12.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.13.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.14.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.15.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.16.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.17.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.18.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.19.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.20.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.21.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.22.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.23.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.24.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.25.	__ / __ / 201__	I _ I _ I _ I _ I	
3.26.	<p>More than 25 fresh frozen plasma (FFP) transfusions have been <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No done If yes, use extra sheet for FFP products received (ES-FFP-R) at the end of the CRF</p>		

PART 3: BLOOD PRODUCTS RECEIVED (from HSCT to day-100)

4. CRYOPRECIPITATES (detail each unit of cryoprecipitate received) Yes No

	Date of each unit transfused (dd/mmm/yyyy)	Volume transfused (ml) (per transfusion)	Unit #
4.1.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
4.2.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
4.3.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
4.4.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
4.5.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
4.6.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
4.7.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
4.8.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
4.9.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
4.10.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	
4.11.	More than 10 cryoprecipitate (CR) transfusions have been done If yes, use extra sheet for CR received (ES-CR-R) at the end of the CRF		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

5. ALBUMIN (5%) (detail each unit of albumin 5% received) Yes No

	Date of each unit transfused (dd/mmm/yyyy)	Volume transfused (ml) (per transfusion)	Expiry date (dd/mmm/yyyy)
5.1.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
5.2.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
5.3.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
5.4.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
5.5.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
5.6.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
5.7.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__

5.8.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
5.9.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
5.10.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
5.11.	More than 10 albumin 5% (A5) transfusions have been done If yes, use extra sheet for A5 received (ES-A5-R) at the end of the CRF		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

PART 3: BLOOD PRODUCTS RECEIVED (from HSCT to day-100)

6. **ALBUMIN (25%)** (detail each unit of albumin 25% received) Yes No

	Date of each unit transfused (dd/mmm/yyyy)	Volume transfused (ml) (per transfusion)	Expiry date (dd/mmm/yyyy)
6.1.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
6.2.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
6.3.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
6.4.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
6.5.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
6.6.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
6.7.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
6.8.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
6.9.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
6.10.	___/___/201__	I _ I _ I _ I _ I	___/___/201__
6.11.	More than 10 albumin 25% (A25) transfusions have been done If yes, use extra sheet for A25 received (ES-A25-R) at the end of the CRF		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

7. **IMMUNOGLOBULIN** (detail each unit of immunoglobulin received) Yes No

	Date of each unit transfused (dd/mmm/yyyy)	Qty transfused (g or µg per transfusion)	Expiry date (dd/mmm/yyyy)
7.1.	___/___/201__	I _ I _ I _ I.I _ I <input type="checkbox"/> g or <input type="checkbox"/> µg	___/___/201__
7.2.	___/___/201__	I _ I _ I _ I.I _ I <input type="checkbox"/> g or <input type="checkbox"/> µg	___/___/201__
7.3.	___/___/201__	I _ I _ I _ I.I _ I <input type="checkbox"/> g or <input type="checkbox"/> µg	___/___/201__

7.4.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g or <input type="checkbox"/> µg	___/___/201__
7.5.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g or <input type="checkbox"/> µg	___/___/201__
7.6.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g or <input type="checkbox"/> µg	___/___/201__
7.7.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g or <input type="checkbox"/> µg	___/___/201__
7.8.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g or <input type="checkbox"/> µg	___/___/201__
7.9.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g or <input type="checkbox"/> µg	___/___/201__
7.10.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g or <input type="checkbox"/> µg	___/___/201__
7.11.	More than 10 immunoglobulin (I) transfusions have been done If yes, use extra sheet for I received (ES-I-R) at the end of the CRF		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

PART 3: BLOOD PRODUCTS RECEIVED (from HSCT to day-100)

8. **OTHER PRODUCTS** (detail each unit of other products received): Yes No
If yes, specify: _____

	Date of each unit transfused (dd/mmm/yyyy)	Volume transfused (g, µg or ml per transfusion)	Expiry date (dd/mmm/yyyy)
8.1.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/201__
8.2.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/201__
8.3.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/201__
8.4.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/201__
8.5.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/201__
8.6.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/201__
8.7.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/201__
8.8.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/201__
8.9.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/201__
8.10.	___/___/201__	I__I__I__I.I__I <input type="checkbox"/> g, <input type="checkbox"/> µg or <input type="checkbox"/> ml	___/___/201__
8.11.	More than 10 other product (OP) transfusions have been done If yes, use extra sheet for OP received (ES-OP-R) at the end of the CRF		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

PART 4: PTLD

1. Suspected post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) <i>If yes, please complete. If no, go to Part 5</i>	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.1. Date of PTL D suspicion: _ _ / _ _ / _ _ _ _ D D M M M Y Y Y Y	
PTLD DIAGNOSTIC CRITERIA	
1.2. Fever	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.3. Splenomegaly	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.4. Lymphadenopathy	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.4.1. If yes, please specify location _____	
1.5. Hepatomegaly	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.6. Nephromegaly	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.7. Effusion <i>If yes, complete</i>	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.7.1. Pleural	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.7.2. Pericardial	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.7.3. Ascitis	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.7.4. Other, please specify _____	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.8. Mouth lesion (leukoplakia)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.9. Tonsil abnormalities (e.g. enlargement)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.10. Other, please specify _____	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no

PART 4: PTL D				
2. EBV PCR testing in other than blood specimen <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <i>If yes, please complete</i>				
	Type of specimen*	Date PCR EBV (dd/mmm/yyyy)	PCR EBV Pos Neg Unkn.	If positive, number of copies

2.1.	lymph node <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or μ l <input type="checkbox"/>
2.2.	BAL <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or μ l <input type="checkbox"/>
2.3.	CSF <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or μ l <input type="checkbox"/>
2.4.	Ascites <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or μ l <input type="checkbox"/>
2.5.	Pleural fluid <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or μ l <input type="checkbox"/>
2.6.	Pericardial fluid <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or μ l <input type="checkbox"/>
2.7.	Other <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no _____	___/___/201__	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	ml <input type="checkbox"/> or μ l <input type="checkbox"/>
2.8.	More than one PCR (PCR) have been tested If yes, use extra sheet for PCR (ES-PCR) at the end of the CRF			<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

PART 4: PTLD

3. IMAGING yes no

If yes, please complete below

3.1. FDG-PET scan yes no

3.1.1. How many negative were performed? _____

3.1.2. How many positive (PTLD, lymphoma or Lymphoproliferative-type lesion) _____

■ List all positive (date and conclusion)

3.1.2.1. / /
 D D M M M Y Y Y Y

- PTLD
- Lymphoma
- Lymphoproliferative-type lesion

3.1.2.2. / /
 D D M M M Y Y Y Y

- PTLD
- Lymphoma
- Lymphoproliferative-type lesion

3.1.2.3. / /
 D D M M M Y Y Y Y

- PTLD
- Lymphoma
- Lymphoproliferative-type lesion

3.2. CT scan yes no

3.2.1. How many negative were performed? _____

3.2.2. How many positive (PTLD, lymphoma or Lymphoproliferative-type lesion) _____

■ List all positive (date and conclusion)

3.2.2.1. / /
 D D M M M Y Y Y Y

- PTLD
- Lymphoma
- Lymphoproliferative-type lesion

3.2.2.2. / /
 D D M M M Y Y Y Y

- PTLD
- Lymphoma
- Lymphoproliferative-type lesion

3.2.2.3. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> PTLD <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> Lymphoproliferative-type lesion
3.3. MRI	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
3.3.1. How many negative were performed?	_____
3.3.2. How many positive (PTLD, lymphoma or Lymphoproliferative-type lesion)	_____

PART 4: PTLD

■ List all positive (date and conclusion)	
3.3.2.1. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> PTLD <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> Lymphoproliferative-type lesion
3.3.2.2. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> PTLD <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> Lymphoproliferative-type lesion
3.3.2.3. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> PTLD <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> Lymphoproliferative-type lesion
3.4. Ultrasonography	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
3.4.1. How many negative were performed?	_____
3.4.2. How many positive (PTLD, lymphoma or Lymphoproliferative-type lesion)	_____
■ List all positive (date and conclusion)	
3.4.2.1. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> PTLD <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> Lymphoproliferative-type lesion
3.4.2.2. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> PTLD <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> Lymphoproliferative-type lesion

3.4.2.3. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> PTLD <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> Lymphoproliferative-type lesion
3.5. Chest X-ray	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
3.5.1. How many negative were performed?	_____
3.5.2. How many positive (PTLD, lymphoma or Lymphoproliferative-type lesion)	_____
■ List all positive (date and conclusion)	
3.5.2.1. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> PTLD <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> Lymphoproliferative-type lesion
3.5.2.2. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> PTLD <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> Lymphoproliferative-type lesion
3.5.2.3. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> PTLD <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> Lymphoproliferative-type lesion

PART 4: PTLD

3.6. Other	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
3.6.1. If yes, specify _____	
3.6.2. How many negative were performed?	_____
3.6.3. How many positive (PTLD, lymphoma or Lymphoproliferative-type lesion)	_____
■ List all positive (date and conclusion)	
3.6.3.1. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> PTLD <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> Lymphoproliferative-type lesion
3.6.3.2. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> PTLD <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> Lymphoproliferative-type lesion

3.6.3.3. / / D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> PTLD <input type="checkbox"/> Lymphoma <input type="checkbox"/> Lymphoproliferative-type lesion
3.7. More imaging test has been performed If yes, please use extra sheet for radiology (ES-R) at the end of the CRF	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
4. BIOPSY / FLUID ANALYSIS <i>If yes, please complete</i>	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.1. Lymph node	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.1.1. How many histopathology negative were performed?	_____
4.1.2. How many histopathology positive (Early lesions, Polymorphic PTLD, Monomorphic PTLD, Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD)	_____
█ List all positive (date and conclusion)	
4.1.2.1. / / D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
4.1.2.2. / / D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
4.2. Liver	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
4.2.1. How many histopathology negative were performed?	_____
4.2.2. How many histopathology positive (Early lesions, Polymorphic PTLD, Monomorphic PTLD, Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD)	_____

PART 4: PTLD	
█ List all positive (date and conclusion)	
4.2.2.1. / / D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD

4.2.2.2. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
4.3. GI <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	
4.3.1. How many hystopathology negative were performed?	_____
4.3.2. How many hystopathology positive (Early lesions, Polymorphic PTLD, - Monomorphic PTLD, Classical Hodgkin lymphoma type PTLD)	_____
■ List all positive (date and conclusion)	
4.3.2.1. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
4.3.2.2. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
4.4. Kidney <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	
4.4.1. How many hystopathology negative were performed?	_____
4.4.2. How many hystopathology positive (Early lesions, Polymorphic PTLD, - Monomorphic PTLD, Classical Hodgkin lymphoma type PTLD)	_____
■ List all positive (date and conclusion)	
4.4.2.1. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
4.4.2.2. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
4.5. Ascites <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	
4.5.1. How many hystopathology negative were performed?	_____

4.5.2. How many hystopathology positive (Early lesions, Polymorphic PTLD, Monomorphic PTLD, Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD)	_____
---	-------

PART 4: PTLD

■ List all positive (date and conclusion)

4.5.2.1. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
--	---

4.5.2.2. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
--	---

4.6. CSF yes no

4.6.1. How many hystopathology negative were performed? _____

4.6.2. How many hystopathology positive (Early lesions, Polymorphic PTLD, - Monomorphic PTLD, Classical Hodgkin lymphoma type PTLD) _____

■ List all positive (date and conclusion)

4.6.2.1. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
--	---

4.6.2.2. <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
--	---

4.7. Pleural fluid yes no

4.7.1. How many hystopathology negative were performed? _____

4.7.2. How many hystopathology positive (Early lesions, Polymorphic PTLD, - Monomorphic PTLD, Classical Hodgkin lymphoma type PTLD) _____

■ List all positive (date and conclusion)

PART 4: PTLD

■ List all positive (date and conclusion)

<p>4.8.2.1. <input type="text"/>/ <input type="text"/>/ <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y</p>	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
<p>4.8.2.2. <input type="text"/>/ <input type="text"/>/ <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y</p>	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
<p>4.9. More biopsy/fluid analysis test has been performed <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No If yes, please use extra sheet for radiology (ES-BFA) at the end of the CRF</p>	
<p>4.7.2.1. <input type="text"/>/ <input type="text"/>/ <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y</p>	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
<p>4.7.2.2. <input type="text"/>/ <input type="text"/>/ <input type="text"/> D D M M M Y Y Y Y</p>	<input type="checkbox"/> Early lesions <input type="checkbox"/> Polymorphic PTLD <input type="checkbox"/> Monomorphic PTLD <input type="checkbox"/> Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD
<p>4.8. Other <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no</p>	
<p>4.8.1. How many hystopathology negative were performed?</p>	<p>_____</p>
<p>4.8.2. How many hystopathology positive (Early lesions, Polymorphic PTLD, Monomorphic PTLD, Classical Hodgkin lymphoma-type PTLD)</p>	<p>_____</p>

If you have checked at least one positive biopsy/fluid analysis, please contact the coordinating center at:

514-345-4931 ext. 2760

PART 4: PTLD

5. List of drugs use for PTLD (preventive or treatment) <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no		
DRUGS	Date treatment starts	Reason for prescription
	Date treatment ends	
5.1. Rituximab® <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	Start: ___ / ___ / ___ End: ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> Preventive <input type="checkbox"/> Treatment for confirmed PTLD
5.2. Ganciclovir <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	Start: ___ / ___ / ___ End: ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> Preventive <input type="checkbox"/> Treatment for confirmed PTLD
5.3. Donor Lymphocyte Infusion (DLI) <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	Start: ___ / ___ / ___ End: ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> Preventive <input type="checkbox"/> Treatment for confirmed PTLD
5.4. Specific Cytotoxic T Lymphocytes (CTLs) <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	Start: ___ / ___ / ___ End: ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> Preventive <input type="checkbox"/> Treatment for confirmed PTLD
5.5. Other _____ <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	Start: ___ / ___ / ___ End: ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> Preventive <input type="checkbox"/> Treatment for confirmed PTLD

PART 5: OTHER CONDITIONS		
1. Other conditions diagnosed <i>If yes, complete below</i>		<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
Conditions / Infections	Yes No	Date of diagnosis (dd/mmm/yyyy)
1.1. Hemophagocytic syndrome	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___ / ___ / ___
1.2. Viral (ABC) Hepatitis:	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___ / ___ / ___
1.3. CMV disease	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___ / ___ / ___
1.4. GVH disease	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___ / ___ / ___
1.5. Idiopathic pneumonitis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___ / ___ / ___

1.6. Thrombocytopenia	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/___
1.7. Encephalitis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/___
1.8. Fungal infection	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/___
1.9. Sepsis	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/___

PART 5: OTHER CONDITIONS

Conditions / Infections	Yes No	Date of diagnosis (dd/mm/yyyy)
1.10. Viral infection, please specify (e.g. adenovirus) _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/___
1.11. Other, please specify _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/___
1.12. Other, please specify _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	___/___/___
1.13. More than 2 other conditions or infections have been diagnosed	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	If yes, please use extra sheet for other conditions / infections (ES-OC) at the end of the CRF

PART 6: ADDITIONAL INFORMATION

1. Did patient undergo another graft (HSCT)? <i>If yes, complete below</i>	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
1.2 Date of graft: _ _ / _ _ / _ _ _ _ D D M M M Y Y Y Y	
1.3 Graft source:	
1.3.1 Cord blood	<input type="checkbox"/>
1.3.2 Marrow	<input type="checkbox"/>

1.3.3 Peripheral blood stem cells <input type="checkbox"/>													
1.4 Serology* testing for the donor <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no													
DONOR EBV serology*: <i>confirm the interpretation (positive, negative, doubtful or N/A)</i>													
	DATE (dd/mmm/yyyy)	VCA (IgG) pos neg doubt. N/D				EBNA (IgG) pos neg doubt. N/D				EA (IgG) pos neg doubt. N/D			
1.4.1	___/___/201__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Titre _____/_____				Titre _____/_____				Titre _____/_____			
1.4.2	___/___/201__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Titre _____/_____				Titre _____/_____				Titre _____/_____			
2.	Did patient undergo another graft(s) (HSCT)? <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no												
	If yes, please use extra sheet for additional information (ES-AI) at the end of the CRF												

PART 7: GVHD : GRADE AND TREATMENT

(If PART 1, question 2.2.2 is yes)

Complete below **only if** you answered **yes** at PART 1 question 2.2.2

1. Maximum overall grade of acute GVHD (*check one*)

grade I grade II grade III grade IV

2. Was specific therapy used to **treat** acute GVHD? yes no
If yes, complete below

2.1 ALS, ALG, ATS, ATG yes no
If yes, specify source

2.1.1 Horse yes no

2.1.2 Rabbit yes no

2.1.3 Other (specify _____) yes no

2.2 Azathioprine yes no

2.3 Corticosteroids (systemic) yes no

2.4 Corticosteroids (topical) yes no

2.5 Cyclosporine (CSA) (Sandimmune, Neoral) yes no

2.6 ECP (extra-corporeal photopheresis) yes no

2.7 Etretinate yes no

2.8 FK 506 (Tacrolimus, Prograf) yes no

2.9 Hydroxychloroquine (Plaquenil) yes no

2.10 In vivo monoclonal antibody yes no
If yes, specify

2.10.1 Anti CD 25 (Zenapax, Daclizumab, AntiTAC) yes no

2.10.2 Campath yes no

2.10.3 Etanercept (Enbrel) yes no

2.10.4 Infliximab (Remicade) yes no

2.10.5 Other in vivo monoclonal antibody (specify _____)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.11 Lamprene (Clofazimine)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.12 Methotrexate (MTX) (Amethopterin)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.13 Mycophenolate mofetil (MMF) (CellCept)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.14 Pentostatin	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.15 PUVA (Psoralen and UVA)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no

CRF 2 – day-100 follow up
Version February 5 2014

PART 7: GVHD : GRADE AND TREATMENT	
<i>(If PART 1, question 2.2.2 is yes)</i>	
2.16 Sirolimus (Rapamycin, Rapamune)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.17 Thalidomide	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.18 Ursodiol	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no
2.19 Other agent (specify _____)	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no

CRF 2 – day-100 follow up
Version February 5 2014

TREASuRE study Day-100 follow up	CRF-2	Patient I__I__I-I__I__I__I Site ID
-------------------------------------	--------------	---------------------------------------

SIGNATURE(S)

SIGNATURES		
Site Investigator (mandatory)	_____ Printed name	_____ Signature
Site Research Coordinator/assistant (optional)	_____ Printed name	_____ Signature

I reviewed the content of the CRF and I hereby confirm that the data of the case report form has been as accurate and complete. **Site Research Assistant:** Signature optional

**PLEASE FAX THIS COMPLETED CRF TO THE
TREASuRE COORDINATING CENTER**

ANNEXE 2 : Tableau 1 : liste des variables et co-variables de l'étude

EXPOSITION	ISSUE	COVARIABLES
ACYCLOVIR	<ul style="list-style-type: none"> - HHV TOTAL - HSV-1 ET 2 - VZV - EBV - CMV - HHV-6 - HHV-7 - HHV-8 	<ul style="list-style-type: none"> - Age (variable continue) -Type de greffe (sang du cordon/moelle osseuse ou cellules souches de sang périphériques) -Compatibilité (donneur apparié/donneur alternatif) - Régime de conditionnement (régime myéloablatif/autres régime) - Diagnostic primaire (maligne/non-maligne) - Sérologie EBV receveur (négative/positive/inconnue) - Sérologie EBV donneur (négative/positive/inconnue) - Antithymocine globuline (ATG) (oui/non) - Alemtuzumab (oui/non) - Tracolimus ou cyclosporine (oui/non) - Mycophenolate mofetil (MMF) (oui/non) - Méthotrexate (MTX) (oui/non)
FAMCICLOVIR	<ul style="list-style-type: none"> - HHV TOTAL - HSV-1 ET 2 - VZV - EBV - CMV - HHV-6 - HHV-7 - HHV-8 	<ul style="list-style-type: none"> - Age (variable continue) - Type de greffe (sang du cordon/moelle osseuse ou cellules souches de sang périphériques) -Compatibilité (donneur apparié/donneur alternatif) - Régime de conditionnement (régime myéloablatif/autres régime) - Diagnostic primaire (maligne/non-maligne) - Sérologie EBV receveur (négative/positive/inconnue) - Sérologie EBV donneur (négative/positive/inconnue) - Antithymocine globuline (ATG) (oui/non) - Alemtuzumab (oui/non) - Tracolimus ou cyclosporine (oui/non) - Mycophenolate mofetil (MMF) (oui/non) - Méthotrexate (MTX) (oui/non)

Annexe 3 : Tableau 2 : études sur la prophylaxie antivirale des virus de l'herpès avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Virus	Auteurs	But de l'étude	Patients	Prophylaxie	Résultats
HSV	(Drew J. Winston et al., 2003). États-Unis. Étude randomisée	Comparer sécurité valacyclovir po et ganciclovir iv	168 Greffés allogéniques de 13 ans et plus CMV+ recrutés de sept 1995 à juin 1998	- Acyclovir 500mg/m ² /8h du jour de la greffe jusqu'à la fin de la greffe	7 patients : infections par le HSV
	(Michael Boeckh et al., 2006). États-Unis. Essai contrôlé randomisé	Déterminer efficacité de 800mg x2/j d'acyclovir pour la réactivation de VZV	Greffés allogéniques pour cancer hématologiques de 10 ans et plus aux atcds de varicelle _ groupe acyclovir : 38 patients d'âge moyen 29 ans Groupe placebo : 39 patients d'âge moyen de 32 ans	-Patients HSV+ : acyclovir 250mg/m ² iv de j-7 à j30	- À 1 an : HR = 0,64 avec p=0,42
	(Kawamura et al., 2013) Japon. Étude de cohorte rétrospective	Comparer incidence de la maladie HSV entre 2 groupes	Greffés allogéniques entre juin 2007 et décembre 2011, HSV+= 93	-Avant Aout 2009 : acyclovir 200mgx5/j en po de j-7 à j35 - Après septembre 2009 : acyclovir 200mg/j Aciclovir 200mg poursuivi dans les deux groupes jusqu'à au moins 1 an	À 100 jours -0% dans le groupe avec 1000mg/j -3,6% dans le groupe 200mg/j À 1 an -2,6% dans le groupe 1000mg/j - 5.9% dans le groupe 200mg/j avec p=0,43
VZV	(Leung et al., 2000). Hong Kong. Étude de cohorte prospective	Évaluer incidence, facteurs de risques, traitement et résultats cliniques de l'infection par le VZV	109 greffés allogéniques entre février 1991 et juin 1998 d'âge médian 9 ans	-Patients HSV+ ou atcds HSV : 250mg/m ² x2/j en iv de j0 à j30 -Patients CMV+ ou donneur CMV+ : acyclovir 500mg/m ² /8h iv de j-7 à j30 avant 1992 puis ganciclovir 5mg/kg/j x3/ semaine iv de j1 à j84	- 31% infections VZV après la greffe - 17% à 6 mois - 26% à 1 an
	(Steer et al., 2000) Allemagne. Étude de	Examiner efficacité prophylaxie orale d'acyclovir po	Greffés allogéniques entre aout 1990 et septembre 1997 ayant	-HSV+ : 1200mg po ou 750mg iv d'acyclovir x3/j toutes les 8hrs de j0	-pas d'infection VZV sous acyclovir ou ganciclovir

	cohorte prospective	ou ganciclovir iv pour la prévention du VZV	survécu plus de 100 jours	au jour de prise de greffe -CMV+ ou donneurs CMV+ :5mg/kgx3/j iv du jour de la greffe jusqu'à j84	-1an post-greffe :13% -2ans post-greffe :32% -28mois post-greffe :38% Infections VZV augmentent après l'arrêt prophylaxie (OR=1,14 avec p=0.001)
	(Kanda et al., 2001) Japon. Étude de cohorte rétrospective	Évaluer efficacité administration à long terme d'acyclovir pour la prévention du VZV	86 Greffés allogéniques reçu de janvier 1996 à mars 2000 d'âge médian 35ans	-prophylaxie VZV : acyclovir 400mg/j po jusqu'à la fin de la thérapie immunosuppressive	-incidence cumulative VZV à 1an : 22,8% -prophylaxie acyclovir à long terme réduit réactivation VZV (p=0.025)
	(Michael Boeckh et al., 2006) États-Unis. Essais contrôlés randomisé	Déterminer efficacité 800mgx2/j acyclovir pendant 1 an pour le VZV	Greffés allogéniques âgés de 10ans et plus avec des atcds de varicelle. -groupe acyclovir : 38 d'âge moyen de 29ans -groupe placebo : 39 d'âge moyen de 32ans	- acyclovir oral 800mgx2/j débuté entre j30 et j100 jusqu'à 1 an après GCSH -placebo x2/j débuté entre j30 et j100 jusqu'à 1 an après GCSH	Réduction maladie VZV à 1 an avec un OR=0,16 (p=0,006)
	(Kim et al., 2008) Canada et Corée. Étude de cohorte prospective	Comparer incidence VZV après une GCSH allogéniques selon différentes stratégies sur 5ans	Greffés allogéniques de l'hôpital de Toronto (PMH) et de l'hôpital de Corée du sud (KNUH) entre janvier 2000 et décembre 2005 -Groupe PNH : 193 patients -groupe KNUH : 73 patients	-Groupe PMH : pas de prophylaxie systématique -Groupe KNUH : 400mgx2/j d'acyclovir jusqu'à l'arrêt du ttt immunosuppressive	Prophylaxie acyclovir à long terme à faible dose diminue risque réactivation VZV avec OR =0.296 (p<0,001)
	(Erard et al., 2007) États-Unis. Étude de cohorte rétrospective	Évaluer l'efficacité d'une prophylaxie d'acyclovir d'1 an pour le VZV	Greffés allogéniques séropositifs au VZV entre janvier 1996 et décembre 2003.	-cohorte 1 : pas de prophylaxie -cohorte 2 : receveur VZV+ acyclovir 250mg/m2 x 2/j iv puis 800mg x2/j po	Cohorte 1 : HR = 3.3 (p<0.001) Cohorte 2 : HR = 1.0

			<p>-cohorte 1 : 932 patients d'âge médian 42 ans entre janvier 1996 et novembre 1998</p> <p>-cohorte 2 : 1117 patients d'âge médian 45 ans entre novembre 1998 et mai 2002</p> <p>-cohorte 3 : 586 patients d'âge médian 47ans entre mai 2002 et janvier 1996</p>	<p>ou valacyclovir 500mgx2/j po jusqu'à la prise de greffe</p> <p>-cohorte 3 : receveur VZV+ acyclovir 250mg/m2 x 2/j iv puis 800mg x2/j po ou valacyclovir 500mgx2/j po jusqu'à 1 an après greffe ou 6 mois après arrêt traitement immunosuppresseur</p>	<p>Cohorte 3 : HR= 0.5 (p=0.01)</p>
(Asano-Mori et al., 2008) Japon. Étude de cohorte rétrospective	Évaluer efficacité prophylaxie à long terme avec de l'acyclovir à ultra faible dose contre le VZV	137 greffés allogéniques adultes de 1995 à 2006	<p>-avant juillet 2001 : pas de prophylaxie</p> <p>-à partir de juillet 2001 : acyclovir 200mg/j po jusqu'à la fin du traitement immunosuppresseur et au moins 1 an après la transplantation</p>	<p>-acyclovir long terme : 20%</p> <p>-pas d'acyclovir : 50%</p> <p>OR= 0,23 avec p=0,001</p>	
(Klein et al., 2011) États-Unies.	Efficacité valacyclovir pour la prévention VZV	<p>53 greffés séropositifs au VZV entre janvier 1998 et juillet 2001 ayant survécu au moins 4 mois après la transplantation</p> <p>-groupe valacyclovir : 27 patients d'âge médian 45</p> <p>-groupe placebo : 26 patients d'âge médian 47 ans</p>	<p>-Groupe valacyclovir : valacyclovir 1000mg x 2/j de 4 mois à 24 mois</p> <p>- Groupe placebo : placebo de 4 mois à 24 mois</p>	<p>- À 2ans 0% dans le groupe valacyclovir 23% dans le groupe placebo. (p=0.025)</p> <p>-après 2 ans 2 cas de zona dans le groupe valacyclovir et 0 cas dans le groupe placebo</p>	
(Pai et al., 2013) États-Unis. Étude de cohorte prospective	Déterminer efficacité prophylaxie à faible dose d'acyclovir pour la prévention du VZV	88 greffés allogéniques VZV+ âgés de moins de 18ans entre janvier 2000 et avril 2010 d'âge médian 6 ans	Acyclovir : dose médian 20mg/kg x 2/j	Empêche réactivation chez 99% des enfants	
(Kawamura et al., 2013) Japon. Étude	Évaluer rôle prophylactique acyclovir à ultra faible dose à	141 greffés allogéniques ayant subi leur première greffe	Acyclovir 200mg/j de j36 jusqu'à la fin du traitement immunosuppresseur	Incidence cumulative VZV -à 1 an 4,5%	

	de cohorte prospective	long terme contre le VZV après une GCSH allogénique	entre juin 2007 et juin 2012 d'âge médian 45 ans	et pendant au moins 1 an après la GCSH	-à 2 ans 18.3% Arrêt acyclovir augmente développement maladie VZV avec OR= 5.90 (p<0,001)
	(Jamani et al., 2016) Canada. Étude de cohorte prospective	Comparer 2 stratégies prophylactiques contre le VZV	Greffés allogéniques entre 1 ^{er} juin 2003 et 31 décembre 2011	-Groupe 1 : acyclovir 400mg x 2/j ou valacyclovir 500mg/j de j1 jusqu'à 1 an -Groupe 2 : acyclovir 400mg x 2/j ou valacyclovir 500mg/j de j1 jusqu'à 2 ans suivi d'une vaccination VZV	Incidence cumulative groupe 1 vs groupe 2 : 33% vs 17% à 5 ans avec p<0.01
CMV	(J. D. Meyers et al., 1988) États-Unis. Étude cas-témoins	Efficacité acyclovir iv pour la prévention du CMV après une GCSH	Greffés allogéniques séropositifs au CMV -Cas (CMV+ et HSV +) : 86 patients d'âge médian 31 ans -Témoins (CMV+) : 65 patients d'âge médian 24 ans	Acyclovir iv 500mg/m2/8h de j-5 à j30 ou jusqu'à la sortie de l'hôpital	100 premiers jours : -59% chez les cas -75% chez les témoins Avec p= 0,002 Maladie invasive CMV -22% chez cas -38% chez témoins P=0.008
	(Broers et al., 2000) Rotterdam. Étude cas-témoins	Évaluer efficacité de la ganciclovir chez les patients séropositifs au CMV	115 greffés allogéniques entre 1991 et 1996. -Groupe 1 : 80 patients CMV + d'âge médian 43 ans -Groupe 2 : 35 patients CMV- d'âge médian 37 ans	Surveillance antigène CMV dans le groupe 1 du jour de la greffe jusqu'à 150 jours. Si antigène CMV positif instauré ganciclovir 5mg/kg x2/j en iv jusqu'à CMV-	Survie à 5 ans -Groupe 1= 40% -Groupe 2= 64% Avec p=0.01
	(Drew J. Winston et al., 2003) États-Unis. Étude randomisée	Comparer le valacyclovir po et la ganciclovir iv pour la prévention du CMV chez les greffés allogéniques	168 greffés allogéniques de 13 ans et plus séropositifs au CMV avant la transplantation de septembre 1995 à juin 1998 -Groupe 1 : 83 patients d'âge médian 42 ans traités au valacyclovir	- Groupe 1 : valacyclovir po 2g/6h de j1 à j100 -Groupe 2 : ganciclovir iv 5mg/kg/12h pour 1 semaine puis 6mg/kg 5 jours par semaine les autres semaines de j1 à j100	Incidence CMV infection -Groupe 1 : 12% -Groupe 2 : 19% HR= 1,042 avec p=0.934 Incidence maladie CMV -Groupe 1 : 2.5% -Groupe 2 : 1%

			-Groupe 2 : 85 patients d'âge médian de 41 ans traités à la ganciclovir		HR= 1.943 avec p=0.588
HHV-6	(Tokimasa et al., 2002) Japon. Étude de cohorte prospective	Efficacité de la ganciclovir pour le traitement prophylactique du HHV-6 chez les greffés allogéniques	49 greffés allogéniques entre juin 1989 et avril 2000 -Groupe 1 : 13 patients traités avec la ganciclovir d'âge médian 10 ans -Groupe 2 : 36 patients sans ganciclovir d'âge médian 8 ans	Ganciclovir 5mg/kg x 2/j iv de j-7 jusqu'au jour de la greffe puis 5mg/kg/j du jour de la greffe à j120 après greffe	Incidence -Groupe 1 : 0 patients -Groupe 2 : 11 patients P<0.01
	(Ogata et al., 2018) Japon. Étude de cohorte prospective	Déterminer efficacité du foscarnet pour la prévention du HHV-6	Greffés allogéniques de 16 ans et plus -Groupe standard :63 greffés de moelle osseuse reçu entre avril 2010 et mars 2014 - Groupe de prophylaxie : 57 greffés de moelle osseuse reçu entre novembre 2014 et février 2016	Prophylaxie : foscarnet 90mg/kg en iv pendant 2heures de j7 à j27 après la greffe	À 60 jours -57.3% dans le groupe standard -18.3% dans le groupe avec prophylaxie Avec p<0.001 Dans le groupe foscarnet RR= 0.24 avec p<0.001

Annexe 4 : Tableau 3: Caractéristiques des patients recevant une GSCH allogéniques en fonction de l'utilisation des antiviraux (acyclovir ou famciclovir)

Variable		All patients	Acyclovir use		Famciclovir use	
			No	Yes	No	Yes
		n=156	n=39	n=117	n=113	n=43
Recipient sex	Male	83 (53.2%)	24 (61.5%)	59 (50.4%)	59 (52.2%)	24 (55.8%)
	Female	73 (46.8%)	15 (38.5%)	58 (49.6%)	54 (47.8%)	19 (44.2%)
Recipient age at transplant	mean (SD)	7.3 (5.3)	5.4 (4.4)	7.9 (5.5)	6.5 (5.3)	9.2 (5.0)
	median (IQR)	6.3 (2.5, 10.4)	4.6 (1.5, 9.1)	6.6 (2.9, 11.2)	5.2 (1.9, 10.3)	7.8 (4.6, 14.4)
Primary diagnosis	Malignant	69 (44.2%)	14 (35.9%)	55 (47.0%)	48 (42.5%)	21 (48.8%)
	Non-malignant	87 (55.8%)	25 (64.1%)	62 (53.0%)	65 (57.5%)	22 (51.2%)
Recipient pre-transplant EBV serology	Negative	42 (26.9%)	22 (56.4%)	20 (17.1%)	36 (31.9%)	6 (14.0%)
	Positive	101 (64.7%)	15 (38.5%)	86 (73.5%)	66 (58.4%)	35 (81.4%)
	Unknown	13 (8.3%)	2 (5.1%)	11 (9.4%)	11 (9.7%)	2 (4.7%)
Graft EBV serostatus	Negative	62 (39.7%)	17 (43.6%)	45 (38.5%)	43 (38.1%)	19 (44.2%)
	Positive	63 (40.4%)	16 (41.0%)	47 (40.2%)	43 (38.1%)	20 (46.5%)
	Unknown	31 (19.9%)	6 (15.4%)	25 (21.4%)	27 (23.9%)	4 (9.3%)
Donor match	Donor matched	53 (34.0%)	16 (41.0%)	37 (31.6%)	35 (31.0%)	18 (41.9%)
	Alternative donor	103 (66.0%)	23 (59.0%)	80 (68.4%)	78 (69.0%)	25 (58.1%)
Graft source	CB	39 (25.0%)	10 (25.6%)	29 (24.8%)	32 (28.3%)	7 (16.3%)
	BM/PBSC	117 (75.0%)	29 (74.4%)	88 (75.2%)	81 (71.7%)	36 (83.7%)
Conditioning regimen	Other	98 (62.8%)	23 (59.0%)	75 (64.1%)	62 (54.9%)	36 (83.7%)
	MAC	58 (37.2%)	16 (41.0%)	42 (35.9%)	51 (45.1%)	7 (16.3%)
Antithymocyte globulin (ATG)	No	92 (59.0%)	20 (51.3%)	72 (61.5%)	65 (57.5%)	27 (62.8%)
	Yes	64 (41.0%)	19 (48.7%)	45 (38.5%)	48 (42.5%)	16 (37.2%)
Alemtuzumab	No	118 (75.6%)	30 (76.9%)	88 (75.2%)	84 (74.3%)	34 (79.1%)
	Yes	38 (24.4%)	9 (23.1%)	29 (24.8%)	29 (25.7%)	9 (20.9%)
Tacrolimus or CsA	No	15 (9.6%)	4 (10.3%)	11 (9.4%)	13 (11.5%)	2 (4.7%)
	Yes	141 (90.4%)	35 (89.7%)	106 (90.6%)	100 (88.5%)	41 (95.3%)
Methotrexate (MTX)	No	92 (59.0%)	27 (69.2%)	65 (55.6%)	69 (61.1%)	23 (53.5%)
	Yes	64 (41.0%)	12 (30.8%)	52 (44.4%)	44 (38.9%)	20 (46.5%)
Mycophenolate mofetil (MMF)	No	100 (64.1%)	25 (64.1%)	75 (64.1%)	76 (67.3%)	24 (55.8%)
	Yes	56 (35.9%)	14 (35.9%)	42 (35.9%)	37 (32.7%)	19 (44.2%)
Famciclovir	No	113 (72.4%)	29 (74.4%)	84 (71.8%)	NA	NA
	Yes	43 (27.6%)	10 (25.6%)	33 (28.2%)	NA	NA
Acyclovir	No	39 (25.0%)	NA	NA	29 (25.7%)	10 (23.3%)
	Yes	117 (75.0%)	NA	NA	84 (74.3%)	33 (76.7%)

ATG: Antithymocyte globulin; BM: Bone marrow; CB : Cord blood; CsA: Cyclosporine A; EBV: Epstein-Barr virus; HSCT: Hematopoietic stem cell transplant; IQR: Interquartile range; MAC: Myeloablative conditioning; MMF: Mycophenolate mofetil; MTX: Methotrexate; NA: Not applicable; PBSC: Peripheral blood stem cells; SD: Standard deviation

