



RICAI 2018

38eme Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

FACTEURS DE RISQUE DE TRANSLOCATION DIGESTIVE DE L'ADENOVIRUS CHEZ LES ENFANTS TRANSPLANTES D'ORGANE SOLIDE



RICAI, 17/12/2018

Dr. E. Frobort, Pr. D. Maucort Boulch, Pr. Y. Gillet,
Pr. E. Javouhey, Pr. A. Lachaux, **Semama Camille**

Surveillance ADV

- Portage ADV avant conditionnement
- Screening hebdomadaire par PCR

Facteurs de risque d'atteinte sévère

- allogreffe de CSH avec déplétion lymphocytaire T
- donneur non apparenté

Indications thérapeutiques

- Diminution du traitement immunosuppresseur en cas de :
 - * CV > 1000 copies ADV/mL
 - * CD3 < 25/ μ L
 - * taux croissant ADV dans les selles
- Cidofovir (1 mg/kg x 3/semaine) + Probenécide + Hyperhydratation en cas de :
 - * CV > 1000 copies ADV/mL
 - * taux croissant ADV dans les selles
- Ribavirine + Cidofovir en cas de :
 - * ADV sérotype C

• Atteinte digestive systématique

Objectif

- Prise en charge non codifiée chez le TOS
- Incidence 5-50%
- Risque mortalité jusqu'à 50%
- Pas de recherche systématique
 - Adénovirémie non prédictive de l'évolution clinique
 - Surveillance évolution des charges virales

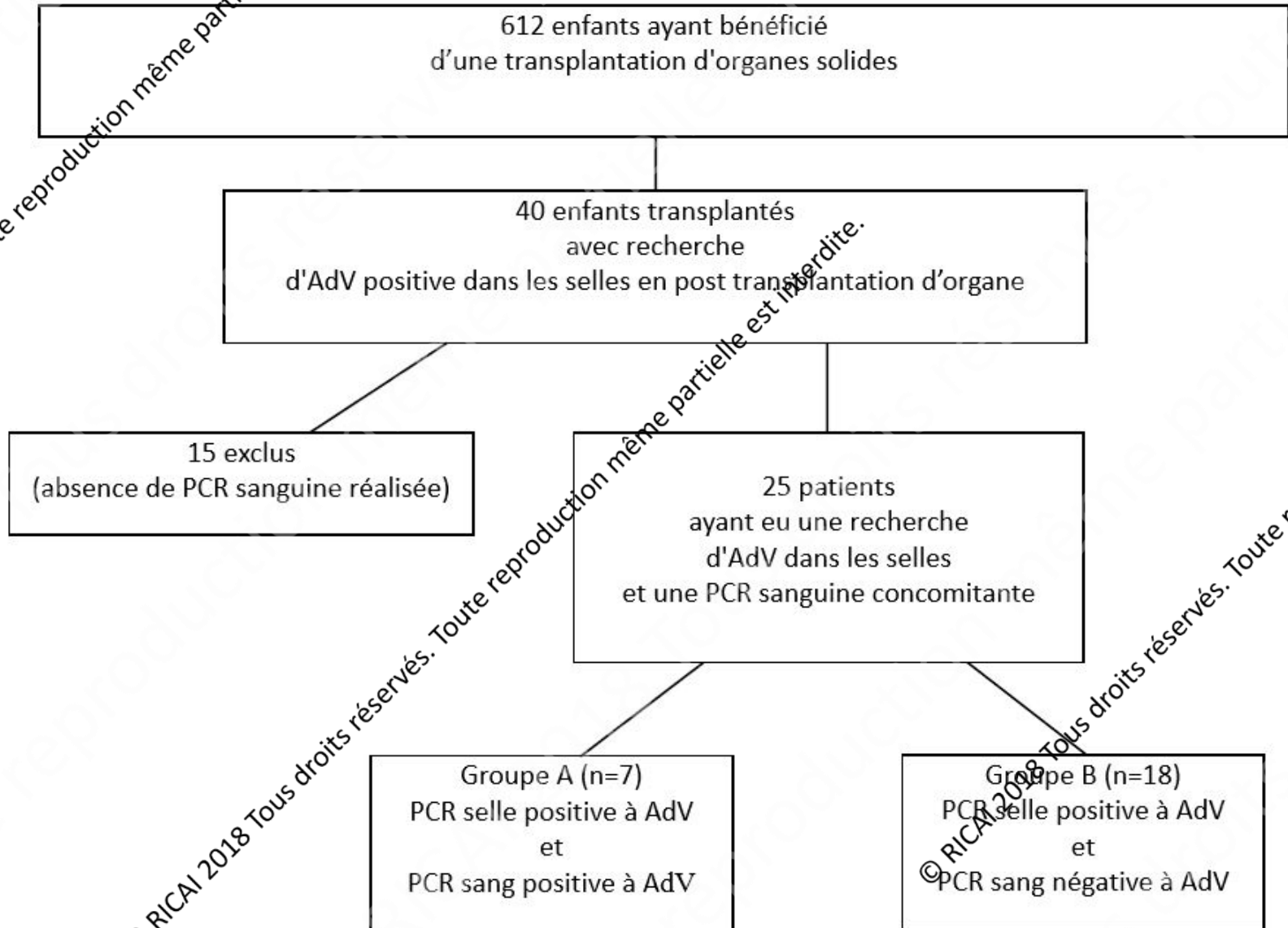
Objectif

- HFM et atteinte digestive
 - Recherche selon symptomatologie
 - Service dépendant
- Etude transversale rétrospective
- Facteurs de risque de translocation digestive
- Sélection des patients pour le screening
- Protocole standardisé de surveillance

Matériel et méthodes

- Population :
 - Enfants transplantés d'organe solide suivis à l'HFME de 2011 à 2017
 - Atteinte digestive à ADV (Ridagene, R-Biopharm)
 - Recherche sanguine ADV (R-gene Q, Biomérieux)
- Deux groupes
- Comité éthique (12/06/2018)

Diagramme de Flux



RESULTATS (1)

Caractéristiques épidémiologiques	Groupe A (n=7)	Groupe B (n=18)
Âge au moment de la greffe (médiane en mois ; [Q1-Q3])	14,5 [13-34,5]	32,0 [17,4-59,3]
Sexe masculin	4 (57,1%)	12 (66,7%)
Pathologie à l'origine de la greffe		
AVBEH	3 (42,9%)	6 (33,3%)
Cardiomyopathie dilatée	1 (14,3%)	1 (5,6%)
Cholangiopathie post SHU	1 (14,3%)	1 (5,6%)
Fibrose pulmonaire	1 (14,3%)	0 (0,0%)
Mutation TCF2	0 (0,0%)	1 (5,6%)
Grêle court post ECUN	0 (0,0%)	1 (5,6%)
Hirschsprung et atrésie du grêle	0 (0,0%)	1 (5,6%)
MVO	0 (0,0%)	1 (5,6%)
Néphronophtise	0 (0,0%)	1 (5,6%)
Oxalose	1 (14,3%)	3 (16,7%)
Syndrome de Bartter	0 (0,0%)	1 (5,6%)
Valve de l'urètre postérieur	0 (0,0%)	1 (5,6%)
Comorbidités associées	4 (57,1%)	7 (38,9%)
Consanguinité parentale	0 (0,0%)	7 (41,2%)
Organe greffé		
Foie	5 (71,4%)	12 (66,7%)
Rein	1 (14,3%)	7 (38,9%)
Cœur	2 (28,6%)	1 (5,6%)
Poumon	1 (14,3%)	0 (0,0%)
Intestin	0 (0%)	1 (11,1%)
Donneur intrafamilial	1 (14,3%)	2 (11,1%)
Délai entre infection et greffe (médiane en mois ; [Q1-Q3])	6[2-8]	13[3,3-22,3]
Délai entre positivité dans les selles et recherche sanguine (médiane en mois ; [Q1-Q3])	0,5 [0,0-2,5]	4,0 [2-8,3]
Décès	0 (0,0%)	0 (0,0%)

RESULTATS (2)

Caractéristiques cliniques	Groupe A (n=7)	Groupe B (n=18)
Symptômes		
Diarrhées	5 (71,4%)	15 (83,3%)
Vomissements	2 (28,6%)	5 (27,8%)
Fièvre	7 (100%)	9 (50%)
Sepsis	2 (28,6%)	0 (0%)
Ballonnement/douleurs abdominales	5 (71,4%)	12 (66,7%)
Respiratoire	3 (42,9%)	1 (5,6%)
Asymptomatique	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Atteinte multiviscérale	2 (28,6%)	0 (0,0%)
Durée des symptômes avant recherche d'ADV (médiane en jours ; [Q1-Q3])	1 [1,0-3,5]	2 [1,0-4,5]
Colite à l'échographie digestive	0 (0,0%)	1 (5,6%)
Données manquantes	2 (28,6%)	3 (16,7%)
Rejet	2 (28,6%)	2 (11,1%)
Données manquantes	2 (28,6%)	14 (77,8%)

RESULTATS (3)

Thérapeutiques	Groupe A (n=7)	Groupe B (n=18)
Traitement immunosuppresseur dans les 3 mois précédant l'infection à AdV		
Corticothérapie	3 (42,9%)	11 (61,1%)
Tacrolimus	5 (71,4%)	15 (83,3%)
Cellcept	3 (42,9%)	12 (66,7%)
Ciclosporine	2 (28,6%)	3 (16,7%)
Inhibiteur de mTOR	1 (14,3%)	0 (0%)
Traitement prophylactique anti-CMV au moment de l'infection à AdV	1 (14,3%)	5 (27,8%)
Traitement anti AdV	2 (28,6%)	0 (0%)
Cidofovir	1 (14,3%)	NC
Cidofovir + brincidofovir	1 (14,3%)	NC
Baisse du traitement immunosuppresseur	5 (71,4%)	5 (27,8%)

RESULTATS (4)

Caractéristiques	Groupe A (n=7)	Groupe B (n=18)	P
Délai entre infection à ADV et transplantation (médiane en mois ; [Q1-Q3])	6 [2,0-8,0]	13 [3,3-22,3]	p=0,203
Age au moment de l'infection à ADV (médiane en mois ; [Q1-Q3])	21 [20,0-38,8]	51,4 [42,5-76,3]	p=0,065
Traitement anti-CMV	1 (14,3%)	5 (27,8%)	p=0,637
Coinfections virales digestives	0 (0,0%)	5 (27,8%)	p=0,374
Coinfections EBV	2 (28,6%)	3 (16,7%)	p=0,597
Neutropénie	3 (42,9%)	8 (44,4%)	p=1
Lymphopénie	6 (85,7%)	8 (44,4%)	p=0,090
Hypoalbuminémie	3 (42,9%)	12 (66,7%)	p=0,378
Cytolyse (apparition ou majoration)	3 (42,9%)	7 (38,9%)	p=1
Cholestase (apparition ou majoration)	1 (14,3%)	6 (33,3%)	p=0,626

DISCUSSION (1)

- Incidence d'atteinte digestive : 6,5%
- Incidence d'atteinte systémique : 28%
- Absence de décès
 - 2 atteintes multiviscérales
 - autres formes modérées

DISCUSSION (2)

- Facteurs de risque :

- Âge au moment de l'infection à ADV < 4 ans

- Étude de Florescu et al. (2013)
- Épidémiologie de l'ADV

- Lymphopénie

- Seuil 200/ μL
- Immunosuppression dans les premiers mois post greffe

DISCUSSION (3)

- **Biais :**

- 15 exclus
- Echantillon de petite taille
- Rétrospectif

- **Points positifs**

- Pas de données sur population Rhône-Alpes
- Recueil exhaustif
- A explorer

REFERENCES

- [1] Smith JG, Wiethoff CM, Stewart PL, Nemerow GR. Adenovirus. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010;343:195–224.
- [2] KhanaS, Ghimire P, Dharmoon AS. The repertoire of adenovirus in human disease: the innocuous to the deadly. *Biomedicines* 2018;6:1-12.
- [3] Lion T. Adenovirus Infections in Immunocompetent and Immunocompromised Patients. *Clin Microbiol Rev* 2017;27:441-62.
- [4] Florescu DF, Islam MK, Mercer DF, et al. Adenovirus infections in pediatric small bowel transplant recipients. *Transplantation* 2010;90:198-204.
- [5] Humar A, Kumar D, Mazzuli T, et al. A surveillance study of adenovirus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:2555–9.
- [6] Hoffman JA. Adenovirus infections in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:625–33.
- [7] Lynch JP, Kajon AE. Adenovirus: epidemiology, global spread of novel serotypes, and advances in treatment and prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 2016;37:586-602.
- [8] Ruuskanen O, Meurman O, Sarkkinen H. Adenoviral diseases in children: a study of 105 hospital cases. *Pediatrics* 1985;76:79-83.
- [9] Jobran S, Kattan R, Hamama J, Marzouga H, Hindiyeh M. Adenovirus respiratory tract infections in infants: a retrospective chart-review study. *Lancet* 2018;39:S43.
- [10] Ghebremedhin B. Human adenovirus : viral pathogen with increasing importance. *Eur J Microbiol Immunol* 2013;4:26-33.
- [11] Dudding BA. Fatal pneumonia associated with adenovirus type 7 in three military trainees. *N Engl J Med* .1972;286:1289-92.
- [12] Shirali GS, Ni J, Chinnock RE, Johnston JK, Rosenthal GL, Bowles NE, Towbin JA. Association of viral genome with graft loss in children after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2001;344:498–503.
- [13] Liu M, Mallory GB, Schecter MG, et al. Long-term impact of respiratory viral infection after pediatric lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2010;14:431–6.
- [14] Engelmann G, Heim A, Greil J, et al. Adenovirus infection and treatment with cidofovir in children after liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2009;13:421–8.
- [15] Schaberg KB, Kambham N, Sibley RK, Higgins JPT. Adenovirus Hepatitis : clinicopathologic analysis of 12 consecutive cases from a single institution. *Am J Surg Pathol* 2017;41:810-19.
- [16] Xu J, Patel KV, Dsouza M, Almendral J, Mody K, Lyer D. Disseminated adenovirus infection in heart and kidney transplant. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2017;46:231-3.13
- [17] Lion T, Baumgartinger R, Watzinger F, et al. Molecular monitoring of adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. *Blood* 2003;102:1114–20.
- [18] Matthes-Martin S, Feuchtinger T, Shaw PJ, et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECLIP 4 (2011). *Transpl Infect Dis* 2012;14:555–63.
- [19] Hiwarkar P, Kosulin K, Cesaro S, Mikulska M, Styczynski J, Wynn R, Lion T. Management of adenovirus infection in patients after haematopoietic stem cell transplantation : state-of-art and real life current approach : a position statement on behalf of the Infectious Diseases Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Rev Me Virol* 2018;28(3):e1980.
- [20] Echavarría M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:704–15.
- [21] Lion T, Kosulin K, Landlinger C, et al. Monitoring of adenovirus load in stool by real-time PCR permits early detection of impending invasive infection in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2010;24:706–14.
- [22] Florescu DF, Hoffman JA, AST Infectious Diseases Community of Practice. Adenovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:S206–11.
- [23] Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2006;43:331–9.
- [24] Kojaoglanian T, Flomenberg P, Horwitz MS. The impact of adenovirus infection on the immunocompromised host. *Rev Med Virol* 2003;13:155.
- [25] De Mezerville MH, Tellier R, Richardson S, Hebert D, Doyle J, Allen U. Adenoviral infections in pediatric transplant recipients: A hospital-based study. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 815–818.
- [26] Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, et al. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood* 2002;100:1619–27.
- [27] Hofherr SE, Adams KE, Chen CY, et al. Real-time dynamic imaging of virus distribution in vivo. *PLoS One* 2011;6: e17076.
- [28] Naesens L, Lenaerts L, Andrei G, et al. Antiadenovirus activities of several classes of nucleoside and nucleotide analogues. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1010–6.
- [29] Martinez-Aguado P, Serna-Gallego A, Marrugal-Lorenzo JA, Gomez-Marin I, Sanchez-Céspedes J. Antiadenovirus drug discovery : potential targets and evaluation methodologies. Elsevier. 2015; 20(10) : 1235-42.
- [30] Ramanan P, Razonable R. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infection & chemotherapy* 2013;45:260–71.



RICA I

RICA I 2018

38ème Réunion Interdisciplinaire
de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Merci de votre attention



Hospices Civils de Lyon

© RICA I 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA I 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.