



Les infections à adénovirus après allogreffes de cellules souches hématopoïétiques avec donneurs non apparentés: facteurs de pronostic

Alexandra Salmon

► To cite this version:

Alexandra Salmon. Les infections à adénovirus après allogreffes de cellules souches hématopoïétiques avec donneurs non apparentés: facteurs de pronostic. Sciences du Vivant [q-bio]. 2003. hal-01733623

HAL Id: hal-01733623

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733623>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Alexandra SALMON

le 31 octobre 2003

**Les infections à adénovirus après allogreffes de cellules
souches hématopoïétiques avec donneurs non apparentés :
Facteurs de pronostic**

Examineurs de la thèse :

M. BORDIGONI

Professeur

Président

M. LE FAOU

Professeur

Juge

M. CHASTAGNER

Professeur

Juge

Mme. BENSOUSSAN

Docteur en pharmacie

Juge



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Alexandra SALMON

le 31 octobre 2003

**Les infections à adénovirus après allogreffes de cellules
souches hématopoïétiques avec donneurs non apparentés :
Facteurs de pronostic**

Examineurs de la thèse :

M. BORDIGONI	Professeur	Président
M. LE FAOU	Professeur	Juge
M. CHASTAGNER	Professeur	Juge
Mme. BENSOUSSAN	Docteur en pharmacie	Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Henri HEPNER – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU

Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER – Gérard FIEVE

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LÉCOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Henri HEPNER – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. BORDIGONI
Professeur d'Hématologie (option clinique)

Vous nous avez fait l'honneur de nous inspirer
le sujet de cette thèse et d'en accepter la direction.

Nous avons pu apprécier, durant notre internat, la qualité de
votre enseignement théorique et clinique, votre dévouement aux
patients comme aux étudiants.

Nous vous remercions de nous avoir encouragé à réaliser un
semestre en immuno-hématologie à l'hôpital Necker-enfants
malades.

Nous vous sommes reconnaissante de l'honneur que vous nous
faites d'accepter la présidence de ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère admiration et
de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur A. LE FAOU

Professeur de Bactériologie, Virologie-Hygiène

Nous vous sommes reconnaissante de votre spontanéité avec laquelle vous nous avez répondu.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur P. CHASTAGNER

Professeur de Pédiatrie

Vous avez su nous inspirer le goût pour la pédiatrie lors de notre formation d'externe.

Nous vous sommes reconnaissante de votre soutien lors de l'examen du diplôme inter-universitaire d'oncologie pédiatrique.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude et de notre sincère admiration.

A NOTRE JUGE

Mme le docteur D. BENSOUSSAN

Docteur en pharmacie

Nous vous sommes reconnaissante de votre aide apportée à
l'initiation de notre thèse.

C'est sans hésitation que vous avez accepté de juger notre travail.

Veillez trouver ici l'expression de nos remerciements les plus
sincères.

A mes parents,

Pour votre patience, votre confiance, votre soutien, vos sacrifices, l'amour... que vous m'avez apportés chaque jour tout au long de mes études.

Avec tout mon amour.

A Pierre Jean,

Pour ta compréhension, ta patience, ton aide, tes encouragements.

Avec tout mon A....

A Gégé,

Pour nos différences et ressemblances... Ne change rien.

Avec toute mon affection.

A mes grands-parents,

Certainement l'influence de l'un de vous quatre, il se reconnaîtra.

Une pensée émue et remplie de bons souvenirs pour papy « momo », mamie « malou » et mamie « gueguette ».

A mes amis,

Merci d'être là toujours au bon moment, les chaumontais comme les nancéens.

Florian, Xavier, Arnaud, Corinne, Céline, Sylvie, Fanny, Lionel....

Sophie, Stéphane, Laetitia T, Laetitia R, Cyril

Mes amies internes : Gene et Fanny F

A Matthias, Pauline, Marine, Agnès, Emmanuel et Marie-Pierre,

A toute la famille de PJ,

A tous mes anciens chefs de service,

Merci pour tous les semestres réalisés dans vos services, et vos enseignements.

A tous mes chefs de clinique,

et tout particulièrement à Laurence, merci pour ton aide précieuse,
à Valérie, Ludovic.

A toutes les infirmières et auxiliaires,

Pour mes « nombreuses » gardes, merci aux équipes de réanimation pédiatrique et tout particulièrement Mague et Laurence P.

Merci à toute l'équipe de transplantation médullaire, de MI 2 secteur 2, MI 1 secteur 2 et MI 3 secteur 1, néphrologie pédiatrique pour leurs accueil, gentillesse et tout le reste.

Pour mon dernier semestre,

Merci à tous ceux qui m'ont permis de le réaliser, et à toutes celles et ceux qui m'ont aidée dans ma formation.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	page 18
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	page 19
II. GENERALITES	page 19
1. Définition et description du virus	page 19
a. Structure du virus	page 19
b. Multiplication et réplication virale	page 20
2. Physiopathologie des infections à adénovirus	page 21
3. Réponse immunitaire physiologique	page 21
4. Aspects cliniques de l'infection à adénovirus chez le sujet immunocompétent	page 22
a. Epidémiologie	page 22
b. Manifestations cliniques et rôle des différents sérotypes	page 23
c. Moyens diagnostiques	page 24
c.1 Diagnostic direct	page 25
c.2 Diagnostic indirect	page 26
5. Pouvoir pathogène de l'adénovirus chez l'immunodéprimé	page 27
III. MATERIEL ET METHODES	page 28
1. Patients	page 28
2. Modalités de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	page 29
a. Donneur	page 29
b. Le greffon	page 29
c. Le conditionnement	page 30
d. Prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte et traitement	page 30
e. Prévention des infections et soins associés	page 32
3. Les infections virales	page 33
a. Adénovirus	page 33
b. Autres virus	page 34
4. Etude de la reconstitution hématologique	page 35
5. Etude de la reconstitution immunitaire	page 35
6. Analyse statistique	page 36

IV. RESULTATS	page 37
1. Incidence et caractéristiques des infections à adénovirus – évolution	page 37
2. Autres infections virales	page 39
3. La reconstitution hématologique	page 41
4. La reconstitution immunitaire	page 41
a. Apparition de l’adénovirus	page 42
b. A J30	page 42
c. De J60 à J180	page 42
5. Evolution-complications	page 44
a. La réaction du greffon contre l’hôte (GVH) aiguë	page 44
b. GVH chronique	page 45
c. Causes de décès	page 45
6. Facteurs pronostiques dans la survenue d’une adénovirose	page 46
a. Nombre de sites	page 46
b. L’âge	page 46
c. Le type de greffon	page 47
d. Le conditionnement	page 47
e. Rôle du sérum antilymphocytaire	page 47
f. T déplétion du greffon	page 48
g. La réaction du greffon contre l’hôte	page 48
h. La reconstitution immunitaire	page 48
 V. DISCUSSION	 page 51
1. Incidence et caractéristiques des infections à adénovirus – évolution	page 51
a. Incidence	page 51
b. Incidence et âge	page 54
c. Jour d’apparition du virus	page 54
d. Sites d’isolement	page 55
e. Sérotypes	page 56
f. Signes cliniques	page 56
g. Adénovirose maladie et évolution	page 59

2. Le type de greffon	page 60
3. Le conditionnement	page 61
4. Rôle du sérum anti-lymphocytaire	page 61
5. T déplétion ex vivo du greffon	page 62
6. La réaction du greffon contre l'hôte	page 62
7. Les co-infections virales	page 63
10. Etude de la reconstitution de l'immunité cellulaire	page 64

CONCLUSION	page 67
------------	---------

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	page 68
-----------------------------	---------

ANNEXES	page 72
---------	---------

INTRODUCTION

Les adénovirus peuvent être responsables d'infections aiguës ou d'infections persistantes souvent asymptomatiques chez un sujet sain.

Ces virus sont des agents pathogènes, entraînant une morbidité et une mortalité importantes chez les patients immunodéprimés, notamment après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ils sont responsables d'infections sévères mettant en jeu le pronostic vital ; tout organe peut être le siège d'une adénovirose. La plupart des infections disséminées et invasives sont létales. Le diagnostic précoce de cette infection chez les sujets immunodéprimés permet d'assurer une meilleure prise en charge.

Pour ce travail, nous nous sommes intéressés à la survenue des infections à adénovirus chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH avec donneurs non apparentés dans l'unité de transplantation médullaire du CHU de Nancy.

Les indications de greffe de CSH sont variées et de plus en plus nombreuses. Les résultats prometteurs avec guérison de plus en plus fréquente et des survies de plus en plus prolongées. C'est pourquoi, il apparaît nécessaire de bien connaître les complications liées à l'adénovirus et les facteurs de risque éventuels. Une meilleure connaissance de cette infection pourrait permettre de diminuer la morbidité et la mortalité qui restent encore très élevées chez l'immunodéprimé.

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Ce travail a pour but d'étudier les caractéristiques cliniques et les facteurs pronostiques, notamment immunologiques de la survenue d'une adénovirose au décours d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans un groupe homogène de patients ayant tous bénéficié d'une transplantation de moelle osseuse avec donneur non apparenté.

II. GENERALITES

1. Définition et description du virus

Il appartient à la famille des adenoviridae groupe adénovirus.

Les adénovirus ont été isolés pour la première fois en 1953 par l'équipe de Rowe, alors qu'il étudiait le développement et la croissance des poliovirus dans le tissu adénoïdien, en découvrant des anomalies tissulaires (effet cytopathogène) en l'absence de poliovirus [1].

Ils sont répartis en fonction de leurs propriétés biologiques en six espèces : A, B, C, D, E, F ; réparties en 51 sérotypes actuellement identifiés [2, 3].

a. Structure du virus (annexe 1)

Les adénovirus sont des virus non enveloppés à ADN, de 50 à 80 nm de diamètre.

L'ADN central est entouré d'une capsidie icosaédrique composée de 252 capsomères : 240 hexons et 12 pentons. Les pentons constituent les 12 sommets de l'icosaèdre et portent une fibre glycoprotéique à activité hémagglutinante. La capsidie renferme le core de la particule contenant le génome (ADN) associé à des protéines. On dénombre au moins 10 protéines dans la particule complète. Le génome viral est linéaire, non segmenté, formé d'ADN double brin dont la taille varie entre 30 000 et 38 000 paires de bases. Ce génome a la capacité théorique de coder pour 30 à 40 protéines. Les extrémités de chaque brin contiennent une répétition inversée, qui permet la formation d'une structure en « manche de poêle » après dénaturation. Une protéine *terminal protein* (TP) de 55 kD est liée de façon covalente à l'extrémité 5' de chaque brin (figure n°1, annexe 1).

b. Multiplication et réplication virale

L'attachement des particules virales est réalisé par l'intermédiaire des fibres à un récepteur primaire (identité inconnue à ce jour) ; puis un récepteur secondaire, de la classe des intégrines reconnaissant la fibronectine, contacte ensuite les protéines à la base du penton. Le complexe adénovirus-récepteur est internalisé par endocytose, la particule virale est libérée dans le cytoplasme [4-6]. A ce stade, elle a perdu les fibres glycoprotéiques. La décapsidation se poursuit avec la perte des pentons et des hexons. Le core migre alors vers le noyau, où l'ADN est complexé avec des histones de l'hôte.

La réplication virale se déroule en deux étapes successives :

- *Une étape précoce :*

Les gènes précoces sont lus dès le début de l'infection, avec synthèse de protéines nécessaires pour la suite de la réplication : gènes E1A, E1B, E2A, E2B, E3 et E4.

La protéine E1A est la première synthétisée. Il s'agit d'une protéine de régulation de la transcription nécessaire à l'activation des autres gènes précoces.

Le gène E1B permet l'expression des gènes viraux tardifs.

Les gènes E2A et E2B correspondent à l'ADN polymérase virale, à la TP et aux protéines qui se lient à l'ADN. Ces 3 protéines participent à la réplication de l'ADN.

Le gène E3 code pour des protéines qui interagissent avec le système immunitaire, comme la glycoprotéine E3-19k qui, par son action diminue l'expression des molécules de classe I.

Le gène E4 code pour une protéine qui réprime l'expression des gènes de l'hôte et régule la transcription des gènes de E2 et des protéines tardives [7].

- *Une étape tardive :*

Les gènes tardifs codent pour la plupart des protéines du virion.

L'assemblage des nouvelles particules virales se fait dans le noyau. Les virus s'accumulent dans le noyau et sont visibles au microscope optique sous forme de corps d'inclusions. En fin de cycle, la lyse cellulaire libère les particules virales [7].

2. Physiopathologie des infections à adénovirus [7]

La description est réalisée initialement chez le sujet immunocompétent.

Seuls les épithéliums respiratoires et intestinaux sont intéressés par les infections à adénovirus à la différence de l'immunodéprimé. L'adénovirus est présent dans les sécrétions nasopharyngées, les selles et les urines.

Le virus vient se fixer à la surface de l'épithélium, il est capable d'envahir les cellules et de se développer. Après une adsorption à la surface des cellules (décrite précédemment), il pénètre dans les cellules et s'y réplique. La lyse cellulaire entraîne la production d'un exsudat à travers la membrane basale. Les phagocytes de l'hôte affluent, alors que l'infection virale se termine. Une production d'anticorps est constatée.

Dans la plupart des infections à adénovirus, il s'agit d'infections localisées, restant limitées à l'épithélium. L'infection peut se répandre de proche en proche, et gagner l'ensemble de l'arbre respiratoire. Plus rarement une atteinte sévère peut survenir, avec une réaction systémique.

Après cette infection, s'installe une immunité protectrice spécifique de type, ce qui n'empêche pas la survenue d'autres infections à adénovirus de sérotype différent tout au long de la vie.

Après une infection à adénovirus, ce dernier peut persister dans le tissu lymphoïde. La durée de ce portage est inconnue. Une éventuelle réactivation ultérieure peut se rencontrer, en particulier chez le sujet immunodéprimé.

3. Réponse immunitaire physiologique

A la naissance, le passage transplacentaire d'IgG spécifiques à l'adénovirus, d'origine maternelle, semble conférer une protection durant les 6 premiers mois.

De nombreuses personnes rencontrent un adénovirus, le plus fréquemment issu du sous-groupe C, sérotype 1, 2, 5. La majorité des adultes ont des anticorps spécifiques circulants. Ces anticorps sont dirigés contre l'hexon de la capside virale. Des infections secondaires à d'autres sérotypes sont possibles.

L'immunité cellulaire joue un rôle important dans le contrôle d'une infection à adénovirus. En réponse à une infection, il est constaté une augmentation des lymphocytes T, puis un retour à la normale une fois le contrôle de l'infection assuré.

La réponse cellulaire T spécifique concerne surtout les lymphocytes T CD4+ [8, 9]. La présence de cellules infectées par l'adénovirus, avec expression des protéines virales liées aux molécules de classe II stimule les lymphocytes T CD4+ [8], dont le rôle majeur est de stimuler la production des anticorps par les lymphocytes B. En cas d'immunodépression, il se produit un déséquilibre entre la réponse cellulaire T spécifique adénovirus et la réplication virale [9].

4. Aspects cliniques de l'infection à adénovirus chez le sujet sain, immunocompétent

a. Epidémiologie [10]

Les infections à adénovirus évoluent sous forme endémique ou épidémique.

La période d'incubation est de 5 à 8 jours.

Infections endémiques :

La grande majorité des infections humaines à adénovirus se rencontre chez le jeune enfant, avec une fréquence plus importante chez le nourrisson et à l'âge préscolaire : entre six mois et cinq ans.

Dans une étude anglaise, impliquant de nombreux enfants hospitalisés, il est constaté que la majorité des infections à adénovirus surviennent dans cette tranche d'âge ; 61,3 % des infections à adénovirus se manifestent chez les enfants âgés de 6 mois et cinq ans contre seulement 5-6 % chez les enfants d'âge scolaire [11].

Les adénovirus sont responsables de 5 à 10 % des viroses respiratoires de l'enfant et de 10 à 15 % des gastro-entérites infantiles.

Ces infections peuvent se rencontrer tout au long de l'année avec une recrudescence à la fin de l'hiver et au printemps. Elles évoluent sous forme de foyers d'infection peu extensifs, localisés à des collectivités d'enfants telles que la crèche, les écoles, les familles.... [10].

Infections épidémiques :

Elles correspondent le plus souvent à des conjonctivites, kérato-conjonctivites, parfois à des gastro-entérites ou des infections respiratoires.

La transmission est assurée soit par la voie aérienne (toux, éternuement : sécrétions rhino-pharyngées), soit par la voie oro-fécale. Il est important de préciser que les adénovirus sont très résistants dans le milieu extérieur, d'où un risque de transmission par les eaux de surface, les objets souillés et un risque de transmission nosocomiale [10].

b. Manifestations cliniques [10] et rôle des différents sérotypes

La plupart des infections sont sub-cliniques, asymptomatiques ou paucisymptomatiques.

Le pouvoir pathogène des adénovirus varie en fonction du sous groupe et du sérotype (cf. annexe 2).

Les pathologies rencontrées sont :

- les infections respiratoires hautes :

Environ 5 % des infections respiratoires aiguës du jeune enfant de moins de 5 ans sont dues à un adénovirus (rhinite, toux). Elles se manifestent parfois par un syndrome pseudo-grippal, (hyperthermie, céphalées, myalgies), une amygdalite.

Les sérotypes les plus fréquents sont les types 1, 2, 5 et 6 ; exceptionnellement le 3.

Une conjonctivite peut être présente, il s'agit alors d'une fièvre pharyngo-conjonctivale.

- les pneumonies :

L'adénovirus est responsable d'environ 10 % des pneumonies de l'enfant. Il s'agit essentiellement du type 7. Il existe un risque de séquelles respiratoires.

- les méningo-encéphalites sont surtout secondaires au type 7.

- les pathologies oculaires :

Les conjonctivites sont fréquentes, soit isolées, soit associées à une pharyngite. Elles s'accompagnent souvent d'une adénopathie rétro-auriculaire et apparaissent entre 6 et 9 jours d'incubation. Les adénovirus les plus fréquemment retrouvés sont les sérotypes 3 et 7.

La kératoconjonctivite hémorragique est due au sérotype 8 essentiellement, mais aussi aux types 19 et 37. Elle survient préférentiellement chez les sujets présentant des lésions des conjonctives, après une incubation de 8 jours. Elle évolue souvent sur un mode épidémique (usines où l'empoussièrisme est important).

Une conjonctivite hémorragique peut se rencontrer avec le sérotype 11.

- les infections du tube digestif :

Les gastroentérites aiguës à adénovirus sont responsables de 10 à 15 % des diarrhées aiguës de l'enfant. Les sérotypes les plus fréquemment responsables sont les types 40 et 41, et parfois les types 2, 3 et 31.

Certaines invaginations intestinales aiguës de l'enfant sont dues à une adénite mésentérique à adénovirus.

- les exanthèmes maculo-papuleux

- des cystites hémorragiques aiguës (sérotipe 11 et 21), des infections sexuellement transmissibles associées à une orchite, une cervicite, une urétrite peuvent également être secondaires aux adénovirus (sérotipe 2, 19 et 37).

- les adénovirus 4 et 7 peuvent être responsables de véritables épidémies et peuvent atteindre des enfants plus âgés. Des complications sont alors plus fréquemment observées : pneumonies et méningo-encéphalites.

c. Moyens diagnostiques

L'adénovirus peut être recherché dans le cadre du diagnostic étiologique chez le sujet immunocompétent devant la présence de signes cliniques tels qu'une conjonctivite, une gastroentérite, une atteinte respiratoire haute et/ou basse. Les différents prélèvements sont réalisés en fonction de la symptomatologie.

En revanche, chez le sujet immunodéprimé en particulier après allogreffe de CSH, du fait de la gravité des infections à adénovirus, il doit être recherché systématiquement même en l'absence de signes cliniques, afin de porter le plus rapidement possible le diagnostic d'une adénovirose infection avant une adénovirose maladie. Le dépistage systématique est réalisé au niveau des selles, des sécrétions rhinopharyngées, frottis de nez, des urines.... mais également dans le sang.

c.1. Diagnostic direct

- par culture cellulaire :

Cela convient pour tout type de prélèvement. Plusieurs systèmes cellulaires peuvent être utilisés : MRC5, HEK, Vero, Hep 2, HEL, Hela....

C'est une technique très sensible et le diagnostic est possible en 5 (délai de 5 à 21 jours). Elle permet de retrouver un aspect caractéristique des infections à adénovirus. il s'agit d'un aspect en dentelle du tapis cellulaire associée à une acidification du milieu [7]. Cette technique est la technique de référence et permet de disposer de la souche afin de préciser le groupe et le sérotype de l'adénovirus isolé.

Les sérotypes 40 et 41 ne sont cultivables que sur des systèmes cellulaires spécifiques (cellules 293), et, de ce fait sont peu recherchés.

- détection d'antigènes viraux :

L'immunofluorescence permet la détection, à l'aide d'anticorps monoclonaux, d'un antigène spécifique de genre, structure commune aux adénovirus humains située sur l'hexon. Cette méthode est réalisée sur frottis ou étalement des sécrétions respiratoires. La mise en évidence des cellules infectées est rapide, délai de 2heures. Cela permet un diagnostic de groupe mais n'identifie pas le sérotype en cause [10].

Des techniques rapides adaptées aux prélèvements de selles existent également, elles sont adaptées aux situations où le virus est excrété en grande quantité, telles que les gastroentérites ou les infections chroniques chez l'immunodéprimé. Il s'agit de techniques Elisa, résultat obtenu en 2 heures et d'agglutination de particules de latex, résultat en 10 minutes. Les techniques Elisa sont réalisées en microplaque et sont plus sensibles que les techniques d'agglutination de particules de latex. Ces dernières permettent la détection de l'adénovirus en combinaison avec celle des rotavirus. Une trousse Elisa est disponible pour la détection spécifique des sérotypes 40 et 41.

- détection du génome viral par amplification génique (PCR) :

L'utilisation récente de cette technique, la PCR qualitative ouvre un nouvel avenir dans la détection des infections à adénovirus [12, 13]. Il s'agit d'une méthode rapide, spécifique et très sensible ; elle est réalisée après extraction de l'ADN du prélèvement fourni (sang, sécrétions nasales...). Afin de diagnostiquer une infection à adénovirus, l'utilisation d'amorces capables de reconnaître le plus grand nombre de sérotypes est nécessaire. Ces amorces sont choisies dans le gène de l'hexon [7]. Le résultat est obtenu dans un délai de 1 à 3 jours.

La PCR quantitative joue également un rôle important, car il a été montré une corrélation (relation linéaire) entre le nombre de copies/ml et la gravité de la maladie, la survie, le taux de mortalité [14]. La PCR quantitative n'est pas disponible dans tous les laboratoires de virologie.

c.2. Diagnostic indirect

Il ne renseigne pas sur les types d'adénovirus impliqués.

- La réaction de fixation du complément [10] peut être utilisée, elle est effectuée avec l'antigène soluble spécifique de groupe (liquide de surnageant de culture).

Elle est peu sensible, positive dans moins de 50 % des cas. Elle n'est interprétable qu'en cas d'augmentation significative des anticorps. Le résultat est obtenu sous 2 jours.

- La sérologie adénovirus peut être intéressante si elle est effectuée sur deux sérums à 10 jours d'intervalle à la recherche d'une séroconversion ou d'une augmentation significative du taux d'anticorps. Cette méthode n'est pas utile après une greffe de moelle osseuse, compte tenu du déficit immunitaire induit par les traitements instaurés et la reconstitution immunitaire lente (prévention de la GVH, déplétion T du greffon....).

L'identification du virus est réalisée dans les services hospitaliers par des techniques moléculaires permettant une identification de sous-groupe. L'identification du sérotype est réalisée dans des laboratoires spécialisés par séroneutralisation ou inhibition d'hémagglutination. Il est nécessaire de posséder de nombreux sérums spécifiques.

La recherche d'éventuelles infections nosocomiales doit être réalisée si plusieurs infections à adénovirus surviennent dans le même temps ou à intervalle rapproché dans un service hospitalier, notamment chez des sujets immunodéprimés. L'identification du sérotype n'est pas suffisante pour différencier les souches, il faut recourir à l'utilisation d'enzymes de restriction (études par RFLP *restriction fragment length polymorphism* ou polymorphisme de restriction [7]). Cette technique (le génotypage) permet de classer un sérotype en différents génotypes. La présence de souches différentes permet d'écarter l'origine nosocomiale.

5. Pouvoir pathogène de l'adénovirus chez l'immunodéprimé

Après une primo-infection chez tout sujet, le virus peut persister dans l'organisme, avec une excrétion dans les selles et les urines pendant plusieurs mois. Il persiste également dans le tissu lymphoïde, les poumons et les voies aériennes supérieures [16].

Les infections à adénovirus chez l'immunodéprimé, dans ce cas, sont probablement secondaires à la réactivation d'un foyer local, d'où une origine endogène à ces infections. Cette réactivation est favorisée par une forte immunosuppression.

Selon Donald R. Carrigan, les infections à adénovirus chez le sujet immunodéprimé seraient soit secondaires à la réactivation d'un foyer latent, soit la conséquence d'une primo-infection. La première hypothèse se rencontrerait plus souvent chez l'adulte, et la seconde intéresserait l'enfant [17].

Dans l'étude de Flomenberg P et al. [15], presque la moitié des adultes présentant une infection à adénovirus 35 avaient une sérologie adénovirus positive avant la greffe de CSH, ce qui laisse supposer une probable réactivation d'un virus latent.

La présence d'anticorps de type IgG antiadénovirus en pré greffe, semblerait être un facteur de risque de survenue d'une infection chez les adultes selon l'étude de Runde et coll. [18].

Dernièrement, l'équipe du Dr Garnett et al. [19] a retrouvé la présence d'un adénovirus du groupe C, par technique PCR, dans 79 % des tissus examinés provenant d'amygdalectomie et adénoïdectomie d'enfants sains. La charge virale était la plus élevée chez les plus jeunes des enfants et au sein des lymphocytes T présents dans les tissus étudiés. Ces lymphocytes T abritaient-ils le virus à l'état latent ?

Néanmoins, les données actuelles sont insuffisantes pour permettre d'affirmer le mécanisme exact.

L'immunité cellulaire joue un rôle majeur dans la défense de l'organisme, vis-à-vis des infections virales à adénovirus, en particulier les lymphocytes T CD4+ [9]. Une anomalie qualitative et/ou quantitative des lymphocytes T favorise la survenue de ces infections, notamment chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

III. MATERIEL ET METHODES

1. Patients

Il s'agit d'un travail rétrospectif reprenant les 93 patients hospitalisés pour une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques de donneur non apparenté, dans l'unité de transplantation médullaire du service d'Oncologie et Hématologie pédiatriques du C.H.U de Nancy entre août 1987 et janvier 2003. La date des dernières nouvelles est fixée au 30 juin 2003.

Au total, 93 dossiers ont pu être consultés et séparés en deux groupes : le premier comportant les patients avec une adénovirose (infection asymptomatique, adénovirose maladie probable et maladie certaine) appelé groupe « adénovirus + » (Ad +), le deuxième sans adénovirose ou groupe « adénovirus - » (Ad -).

92 dossiers ont été inclus. Un dossier a dû être écarté en raison du décès précoce (à dix neuf jours de greffe) du patient secondaire à un choc septique (staphylocoque doré), cet enfant était porteur d'un adénovirus (portage asymptomatique) au moment de la greffe, mais le devenir de cette adénovirose n'a pu être étudiée ; soit un total de 92 patients dont 65 enfants et 27 adultes (> 18 ans). Le recueil des données est effectuée à partir des dossiers de greffe de chaque patient depuis la prise en charge au moment de la greffe jusqu'à J180, certains dossiers n'ont pu être exploités jusqu'à cette date en raison d'une greffe réalisée au début de cette année, du décès précoce de certains patients, de certaines données manquantes.

55,5 % des patients sont de sexe masculin, 44,5 % sont de sexe féminin.

Les pathologies pour lesquelles l'indication de greffe a été retenue sont :

79 patients présentent une hémopathie maligne : 33 leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), 1 syndrome myélodysplasique (MDS), 16 leucémies myéloïdes chroniques (LMC), 5 leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) secondaire à une myélodysplasie, 19 LAM, 2 LAL indifférenciées, 1 cas de splénomégalie myéloïde (SMM), 1 lymphome non hodgkinien (LNH), 1 maladie de hodgkin (MDH).

4 patients sont greffés pour une hémopathie non maligne : 3 aplasies médullaires (1 congénitale, 2 idiopathique), 1 syndrome hyperéosinophile.

9 patients sont greffés pour des pathologies non malignes : 1 leucodystrophie métachromatique, 1 ostéopétrose, 2 maladies de Wiskott-Aldrich, 3 lymphohistiocytoses, 1 histiocytose langherhansienne, 1 déficit immunitaire combiné.

2. Modalités de l'allogreffe de CSH

a. Donneurs

Tous les patients étudiés ont reçu une greffe à partir de donneur non apparenté. La compatibilité HLA entre le donneur et le receveur est nécessaire. Le groupage HLA doit être réalisé sur deux prélèvements sanguins différents en lymphocytotoxicité d'une part et en biologie moléculaire d'autre part. La technique de lymphocytotoxicité détermine les antigènes HLA de classe I (A, B) et de classe II (DR, DQ). En biologie moléculaire, le typage HLA est étudié au niveau générique pour les antigènes HLA de classe I (A,B,Cw) et au niveau allélique (technique PCR-SSP, sequence specific primer) pour les antigènes HLA de classe II (4 digits, DRB1, DQB1, DPB1, DQA). Pour les greffes avec sang de cordon non apparenté, la compatibilité HLA est étudiée au niveau générique pour les loci HLA-A et B et au niveau allélique pour le locus DRB1. Le groupage HLA est réalisé au laboratoire d'histocompatibilité du C.H.U de Nancy, laboratoire accrédité EFI, European Federation of Immunogenetics (centre donneur et receveur).

b. Le greffon

Le greffon de cellules souches hématopoïétiques peut provenir soit d'un prélèvement de moelle osseuse, soit de cellules souches périphériques, soit de sang de cordon. Le recueil des cellules souches périphériques est réalisé chez le donneur sain cinq jours après

l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF : 10 gamma/kg/jour). La richesse du greffon s'exprime le plus souvent en nombre de cellules souches par kilogramme, soit en nombre de CD 34.10⁶ / kg. Dans notre étude, il s'agit d'un prélèvement de moelle osseuse pour 65 patients (70,6 %), greffe de cellules souches périphériques dans 9 situations (9,8 %) et 18 greffes de sang de cordon (19,6 %).

c. Le conditionnement

Le conditionnement est le traitement réalisé en prégreffe. Il est nécessaire afin de créer une place virtuelle pour le greffon de CSH. Il peut être myéloablatif ou non (limiter les toxicités liées au conditionnement).

L'utilisation de l'irradiation corporelle totale (ICT) est possible soit en dose fractionnée (de 10 à 13 Gy), soit en dose unique (de 7,5 à 10 Gy). Elle n'est pas réalisée chez le petit enfant. L'utilisation de médicaments cytotoxiques est également réalisée. Les différentes drogues utilisées sont le busulfan (à la place de l'ICT), le cyclophosphamide (ENDOXAN*), le melphalan (ALKERAN*), la cytarabine (ARACYTINE*), la fludarabine (FLUDARA*), le thiotépa, l'étoposide (VEPESIDE*).

d. Prophylaxie de la GVH et traitement

La prévention de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) est assurée par un traitement médicamenteux et/ou par une T déplétion. Les prophylaxies médicamenteuses associent le plus souvent la ciclosporine et le méthotrexate (administration à J1, 3, 6 et 11) ; d'autres schémas thérapeutiques sont possibles : association ciclosporine et méthylprednisolone, ciclosporine seule, méthotrexate seul, ciclosporine, méthotrexate et méthylprednisolone, ciclosporine et cellcept. La ciclosporine est débutée les 24 heures précédant la greffe, la posologie initiale est de 3 mg/kg/jour, est adaptée secondairement en fonction des dosages plasmatiques réguliers (taux entre 250 et 300 ng/ml), un relais per os est réalisé dès que possible et cet immunosuppresseur est poursuivi jusqu'à J180. Le méthotrexate est administré par voie intraveineuse à la dose de 15 mg/m² à J1, puis 10 mg/m² à J3, J6 et J11 suivi d'une administration d'acide folinique 12 heures après (limiter la toxicité liée au méthotrexate).

La déplétion T ex vivo du greffon est réalisée selon différentes techniques : sélection positive des cellules souches CD34+ à l'aide du séparateur de cellules Clinimacs (MILTENYI), ou

sélection positive CD34+ sur système de colonne avidine-biotine (CELL-PRO), ou utilisation in vitro d'anticorps monoclonaux (anti-CD2, anti-CD7), élutriation. Cette T déplétion ex vivo est réalisée ou non en fonction des indications de l'allogreffe.

L'administration de sérum antilymphocytaire (SAL) joue également un rôle dans la prophylaxie de la GVH, mais aussi un rôle important dans la prévention du rejet. Il est administré en prégreffe à des posologies différentes en fonction du SAL utilisé. Les SAL utilisés sont la lymphoglobuline (sérum de cheval), le sérum de lapin (Thymoglobuline; SangStat, Lyon, France ou SAL Frésenius). Pour la Thymoglobuline, la dose totale reçue est soit de 7,5 mg/kg (faible dose), soit de 15 mg/kg (haute dose). La dose totale de SAL Frésenius est soit de 40 mg/kg (faible dose), soit de 90 mg/kg (haute dose).

Dans le groupe adénovirus, 26 patients reçoivent du SAL. 1 patient a reçu du SAL de cheval, 25 ont reçu du SAL de lapin : 18 Thymoglobuline dont 9 haute dose et 9 faible dose (< 15 mg/kg), 7 SAL Frésenius dont 6 haute dose et 1 faible dose.

Dans le groupe Ad-, 41 patients reçoivent du SAL de lapin : 21 Thymoglobuline dont 12 haute dose et 9 faible dose, 19 SAL Frésenius dont 6 haute dose et 13 faible dose (< 90 mg/kg), 1 patient reçoit de la Thymoglobuline puis du SAL Frésenius en raison d'une tolérance médiocre de la première molécule, 2 sujets reçoivent du SAL de cheval.

La GVH aiguë est classée en 4 stades selon Glucksberg [20]. La GVH chronique est évaluable si le décès ne survient pas avant J100. le diagnostic de GVH est confirmé en anatomopathologie après biopsie de l'organe atteint. La GVH chronique peut être limitée ou extensive, et de novo, quiescente ou progressive. Les traitements immunosuppresseurs sont nécessaires. Les différentes molécules utilisées sont les corticoïdes en première ligne à la posologie de 2,5 mg/kg/jour pendant 14 à 21 jours, puis devant le caractère cortico-dépendant ou cortico-réfractaire de la GVH, d'autres drogues sont nécessaires dont celles avec une action dirigée contre la chaîne α du récepteur de l'interleukine 2 (anticorps monoclonaux : LEUCOTAC*, ZENAPAX*), le sérum antilymphocytaire, les anti-TNF alpha... (anticorps monoclonaux : REMICADE*, EMBREL*).

e. Prévention des infections et soins associés

Tous les patients reçoivent une alimentation stérile jusqu'à J30 et une décontamination digestive par voie orale (association de vancomycine, amikacine et colimicine, fungizone). Tous les patients sont hospitalisés dans l'unité de transplantation médullaire, secteur stérile, sous lit à flux laminaire jusqu'en 1995, puis en chambre à flux laminaire avec haut renouvellement d'air et filtres HEPA.

La prévention de la pneumocystose est assurée par des aérosols de pentamidine si l'âge du patient le permet ou par l'administration de Bactrim* (sulfaméthoxazole-triméthoprimine) de J-7 à J360. La prophylaxie des infections virales fait appel à l'utilisation d'aciclovir (ZOVIRAX*) de J-7 à J360. Pour les germes encapsulés, l'administration de ceftriaxone (ROCEPHINE*) ou de céfuroxime axétil (ZINNAT*) est préconisée jusqu'à J 360. Une prophylaxie de la toxoplasmose est également recommandée par l'utilisation hebdomadaire de pyriméthamine et sulfadoxine (FANSIDAR*) de J-7 à J90. La prévention des infections fongiques est assurée par l'administration de fluconazole (TRIFLUCAN*) de J1 à J90.

La prophylaxie des infections à cytomégalovirus (CMV) a été modifiée ces dernières années. Jusqu'en 1993, aucune prévention n'est réalisée. De 1994 à 1996, pour les couples CMV positifs (donneur/receveur) l'administration préventive de ganciclovir (CYMEVAN*) est réalisée, puis un traitement préemptif partiel de 1997 à 1998 et préemptif complet depuis 1999. Le traitement préemptif est le suivant : la mise en évidence d'une antigénémie pp65 positive (> ou égale à un noyau) à deux reprises et/ou d'une ADNémie (par PCR semi-quantitative) positive à deux reprises conditionne la mise en route d'un traitement par CYMEVAN* (10 mg/kg/j pendant 14 jours), et/ou par FOSCAVIR* (foscarnet) en cas d'échec, ou récidive. Pour les couples séronégatifs, le traitement préemptif est assuré par l'utilisation de produits sanguins déleucocytés, CMV négatifs (déleucocytation obligatoire depuis 1998).

Tous les patients depuis 1998 reçoivent du métronidazole (FLAGYL*) dont le but est d'assurer une décontamination vis-à-vis des germes anaérobies, et cette molécule interviendrait dans la prophylaxie de la GVH.

L'administration d'immunoglobulines polyvalentes humaines est également réalisée de manière hebdomadaire jusqu'à J90 (100mg/kg/dose) puis mensuellement (400 mg/kg/dose) les neuf mois suivant l'allogreffe de CSH, afin de combler le déficit humoral transitoire.

Un support transfusionnel est nécessaire avec l'utilisation de produits sanguins déleucocytés et irradiés (20 Gy), transfusion de concentrés érythrocytaires si le taux d'hémoglobine est

inférieur à 8 g/dl, transfusion de concentré plaquettaire d'aphérèse si le taux de plaquettes est inférieur à 10 000-20 000/mm³.

La prophylaxie de la maladie veino-occlusive (MVO) est assurée par l'administration d'héparine à dose isocoagulante (100 UI/kg/jour jusqu'à J21), associée à de l'antithrombine III (25 UI/kg x 3/jour jusqu'à J14) chez les malades à haut risque de MVO (nourrisson, ATCD de chimiothérapie lourde).

3. Les infections virales

a. Adénovirus

Un dépistage systématique de l'adénovirus est réalisée de manière hebdomadaire. Le but est de détecter les porteurs et de faire le plus tôt possible le diagnostic d'une éventuelle dissémination et d'instaurer un traitement préemptif rapidement.

Ce virus est recherché systématiquement dans les selles, les urines, les sécrétions nasales, pharyngées une fois par semaine de J-7 à J100, et dans d'autres sites en cas de signes cliniques évocateurs tels que biopsies d'organes (foie, tube digestif...), lavage broncho-alvéolaire, ponction lombaire. Cette recherche de l'adénovirus est réalisée au laboratoire de Virologie du C.H.U de Nancy. Les techniques les plus souvent utilisées sont la culture cellulaire, la recherche d'antigènes viraux et l'utilisation de la PCR (techniques décrites dans le chapitre II.4.c.). La culture cellulaire est réalisée sur systèmes cellulaires MRC5. Les techniques Elisa à la recherche d'antigènes viraux concernent les selles, les urines et les prélèvements de gorge. Depuis 1999, la technique PCR est utilisée de manière hebdomadaire afin d'isoler l'ADN adénovirus. Elle est réalisée à partir de sang total après extraction de l'ADN. Il s'agit d'une PCR qualitative et semi-quantitative. Si une biopsie d'organe est nécessaire, les mesures adoptées pour identifier l'adénovirus sont la technique par PCR pour les organes « fermés » (foie, rate...) après extraction de l'ADN, et les méthodes immuno-enzymatiques pour les organes dits « ouverts » (intestins). L'identification du sérotype et de l'espèce est également réalisée après mise en évidence d'un adénovirus [21] à partir de la souche isolée en culture. Le génotypage peut aussi être réalisé dans un second temps.

Les différents stades des infections à adénovirus sont définis d'après les critères du Wisconsin [15] et permettent de différencier trois entités [22] : l'infection asymptomatique, la maladie probable et la maladie certaine.

L'infection asymptomatique (portage asymptomatique) correspond à la mise en évidence virologique de l'adénovirus par culture et/ou PCR, quelque soit le site de l'isolement (tissus, liquides biologiques : selles, urines, sécrétions rhinopharyngées...) sans symptômes cliniques associés.

La maladie probable est définie par la mise en évidence du virus dans au moins deux prélèvements différents d'un même site ou dans au moins deux sites différents d'isolement, associée à des symptômes cliniques sans autre cause identifiable.

La maladie certaine (adénovirose maladie) est définie comme la mise en évidence virologique par PCR et/ou par culture de l'adénovirus à partir d'un site normalement stérile (sang, LCR, biopsie d'organe...) associée à des symptômes cliniques, ou à la présence d'anomalies histopathologiques (inclusions virales tissulaires) associées à des symptômes cliniques sans autre cause identifiable [7, 15, 22].

Actuellement, si la recherche d'antigènes viraux dans les selles est positive à deux reprises et/ou présence du virus dans deux sites et/ou présence du virus dans les biopsies digestives (anatomo-pathologie) ou une virémie positive, un traitement par cidofovir (VISTIDE*, analogue de la cytidine, avec une action directe sur l'ADN polymérase virale) est instauré [39, 41]. La posologie est de 5 mg/kg/semaine pendant 2 à 3 semaines, puis administration tous les 15 jours. Compte tenu de la toxicité rénale du cidofovir, des mesures symptomatiques associées sont nécessaires afin d'augmenter l'élimination urinaire de la molécule : hyperhydratation par sérum physiologique associée au probénécide. La ribavirine, analogue nucléosidique de synthèse, était utilisée avant l'apparition du cidofovir sans réelle efficacité [22, 23, 36].

b. Autres virus

La recherche d'autres virus est réalisée, notamment le cytomégalovirus (infection ou maladie) par la recherche d'antigénémie pp65, d'ADNémie par technique PCR. Le virus EBV peut être responsable chez les sujets immunodéprimés de syndromes lymphoprolifératifs B, c'est pourquoi la recherche d'une répllication virale sanguine de ce virus est nécessaire. Le poliomavirus type BK est recherché en cas de cystite hémorragique (à l'aide de technique PCR).

4. Etude de la reconstitution hématologique

La sortie d'aplasie est définie par un nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) supérieur à $500/\text{mm}^3$ trois jours de suite. Elle est le plus souvent constatée vers J20-J30. Nous parlons de neutropénie secondaire, si le taux de PNN est de nouveau inférieur à $500/\text{mm}^3$, également de pancytopénie en cas d'atteinte des trois lignées. Dans certaines situations, il est constaté un rejet ou non prise du greffon, avec une auto-reconstitution.

5. Etude de la reconstitution immunitaire

Chaque patient a un suivi régulier de la reconstitution immunitaire, notamment l'immunité cellulaire : étude quantitative et qualitative avec respectivement le phénotype lymphocytaire et les proliférations lymphocytaires aux mitogènes (PHA, phytohémagglutinine A).

Nous nous sommes intéressés à l'immunité cellulaire chez chaque patient, car selon certaines études la lymphopénie, surtout les lymphocytes T, semble avoir un impact dans la survenue d'une adénovirose [24]. Le recueil du nombre total des lymphocytes, des lymphocytes T totaux (CD3+), des lymphocytes T CD4+ et CD8+, des lymphocytes naïfs CD4CD45RA a été réalisé à J30, J60, J90, J120, J150, J180 et au moment de la première mise en évidence de l'adénovirus chez les sujets Ad+. Le phénotype lymphocytaire (sous-populations lymphocytaires) est parfois irréalisable en raison d'une trop grande lymphopénie.

Le phénotypage lymphocytaire (sous populations lymphocytaires) est réalisé au laboratoire d'hématologie biologique du C.H.U de Nancy. La répartition des sous populations lymphocytaires est mesurée par cytométrie en flux (FACS.calibur de chez Becton-Dickinson) à partir de sang total prélevé en présence de l'anticoagulant EDTA (tube vacutainer). A l'aide de la trousse TruCOUNT, 50 μl de sang sont incubés avec 10 μl d'anticorps (multimarquage CD3/CD8/CD45/CD4) durant quinze minutes à l'obscurité. Après une lyse érythrocytaire, les cellules sont analysées au cytomètre en flux. Les résultats sont rendus en pourcentage de cellules positives pour un marqueur. Les sous populations lymphocytaires sont réalisées au minimum une fois par mois chez chaque patient, actuellement de manière hebdomadaire (jusqu'à J90, puis mensuellement). Nous avons relevé ces résultats en pourcentage initialement, puis nous les avons étudié en nombre absolu ($/\text{mm}^3$).

Le nombre normal de lymphocytes totaux, et des sous populations lymphocytaires chez le sujet sain varie selon l'âge du sujet. Quelques chiffres sont donnés à titre d'exemple : le

nombre moyen de lymphocytes à 12 mois, entre 5 et 10 ans, chez l'adulte est respectivement 5 500, 2 800, et 1 800/mm³ ; le nombre absolu moyen pour les lymphocytes T pour les mêmes classes d'âge est 3 400, 2 300 et 1 200/mm³ ; pour les CD4+, les valeurs sont 2 300/mm³ à 1 an, 1 300/mm³ entre 2 et 5 ans, 700/mm³ chez l'adulte. L'étude qualitative (prolifération lymphocytaire aux antigènes) est difficilement interprétable en raison de la difficulté de réaliser ces tests (lymphopénie sévère) et de quelques données manquantes.

6. Analyse statistique

Les caractéristiques de l'échantillon total et de chaque groupe (sujets ayant développé une infection par adénovirus ou non après l'allogreffe) ont été décrites en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne et écart-type pour les variables quantitatives.

La variable d'intérêt, c'est-à-dire le délai de survenue d'une infection à adénovirus (définie plus haut) au cours ou au décours de la greffe a été décrite par la méthode de Kaplan-Meier, qui permet de tenir compte du moment d'apparition de cette infection. Cette description a été réalisée dans l'ensemble de la cohorte et dans le groupe des infections à adénovirus.

La recherche des facteurs de développement de l'infection dans cette cohorte a également été réalisée en tenant compte du délai de survenue de l'infection après l'allogreffe. Les sujets qui n'ont pas eu d'infection au cours de la période de suivi, et ceux qui sont décédés ou qui ont été perdus de vue, ont été considérés comme censuré (pas d'information sur une éventuelle infection après la dernière information disponible) pour cette analyse.

Les différences de survenue de l'infection à adénovirus au cours du temps ont été recherchées pour plusieurs facteurs de risques par comparaison de la fréquence des infections en fonction de l'exposition à chaque facteur à l'aide d'un test du Log-rank. La prise en compte de plusieurs facteurs concomitants dans un modèle multivarié (modèle de Cox) a permis d'isoler les facteurs significatifs indépendamment associés à la survenue de cette infection. Le risque est exprimé en risque relatif, assorti de son intervalle de confiance à 95%, qui représente la probabilité ou l'excès de risque d'avoir une infection à adénovirus dans un groupe exposé au facteur (par exemple : âge jeune) par rapport aux sujets non exposés (âge élevé).

Nous avons également décrit l'évolution du profil des marqueurs lymphocytaires au cours du temps, et recherché la relation avec la survenue d'un adénovirus dans un modèle d'analyse de variance à mesure répétée.

L'ensemble des analyses a été réalisé à l'aide du logiciel SAS version 8.

IV. RESULTATS

1. Incidence et caractéristiques des infections à adénovirus - évolution

L'adénovirus a été isolé chez 33 patients parmi les 92 allogreffes étudiées soit une incidence cumulée de 35,9 %. Les caractéristiques des patients porteurs d'un adénovirus sont résumées dans le tableau, annexe 3.

La moyenne d'âge des patients est de 12,15 ans (2,64-40,72). 5 adultes et 28 enfants sont concernés par la mise en évidence d'un adénovirus. 14 patients sont de sexe féminin, 19 sont de sexe masculin.

14 (2 adultes et 12 enfants) ont présenté une adénovirose maladie certaine soit une incidence de 42,4 % parmi les patients porteurs d'un adénovirus et une incidence de 15,2 % dans la population étudiée (Ad+ et Ad-), 8 enfants avaient une maladie probable soit une incidence de 24,2 % dans la population Ad+ et une incidence de 8,7 % dans la population étudiée, 11 (3 adultes et 8 enfants) avaient une infection asymptomatique (portage asymptomatique) soit une incidence de 33,3 % dans la population Ad+ et une incidence de 11,9 % dans la population étudiée.

Le portage asymptomatique est surtout dans les selles (n = 10), un cas de localisation ORL.

La maladie probable est le plus souvent représentée par l'existence d'une diarrhée, avec mise en évidence du virus dans les selles et/ou dans les biopsies digestives (en virologie), associées parfois à une hyperthermie sans autre cause identifiable à cette symptomatologie. L'évolution vers une colite hémorragique est possible. L'étiologie virale seule est difficile à mettre en évidence car cette symptomatologie peut survenir au même moment qu'une GVH aiguë digestive (17 patients Ad+ ont présenté une GVHa digestive soit un taux de 51,5 %). Le recours à la biopsie digestive est très souvent nécessaire. Deux patients (enfants) étaient porteurs d'un adénovirus au niveau des selles, portage asymptomatique, à J0 de la greffe. Chacun va développer une adénovirose maladie (patient 16 et 19).

Les selles sont la source de mise en évidence de l'adénovirus la plus fréquente (n = 32), suivies par les sécrétions naso-pharyngées (n = 7) et les urines (n = 7).

Il apparaît pour la première fois à J54 de la greffe (J0-J188).

Parmi les enfants porteurs d'un adénovirus, il est mis en évidence en moyenne à J58 ; chez les 5 sujets adultes (patient 13, 17, 25, 26 et 30), il apparaît en moyenne à J33. Trois de ces 5

adultes sont des porteurs asymptomatiques et la disparition complète du virus est constatée (patient 13 à J25, patient 17 à J49, patient 26 à J18). Ils sont âgés de 40, 36 et 21 ans au moment de la greffe. Deux de ces cinq adultes (patient 25 et 30) vont développer une adénovirose maladie, avec une localisation dans plusieurs sites et une évolution fatale (3 sites différents dont un cas d'atteinte du SNC avec présence du virus au niveau du LCR) ; le virus avait été isolé dans les selles à J4 chez le patient 30 et à J120 chez le patient 25 (GVHa associée).

Un typage des adénovirus est réalisé chaque fois que cela est possible, actuellement chez 9 patients le sérotype n'a pu être identifié ou ne l'est pas encore.

Les sérotypes rencontrés sont les sérotypes 1, 2, 3, 5, 8 et 31 : 9 isollements de sérotype 1, 7 cas de sérotype 2, 4 appartenant au sérotype 31, 2 cas de sérotype 5, 1 cas de sérotype 8, 1 cas de sérotype 3. Les sérotypes 1, 2 et 5 appartiennent au sous groupe C, le sérotype 3 au sous groupe B, le 31 au sous groupe A et le 8 au sous groupe D. Chez les patients avec une adénovirose maladie, tous les sérotypes ne sont pas encore identifiés. Sur les 12 isolés, ont été mis en évidence 5 sérotypes 1, 2 pour chacun des sérotypes suivants : 2, 5 et 31, et 1 cas de sérotype 8.

Des signes généraux tels que l'hyperthermie, un exanthème maculo-papuleux peuvent co-exister également. Des cas de cystite hémorragique sont constatés. Quelques patients vont avoir une localisation ORL (n = 7), pouvant se révéler par une rhinite claire.

4 patients ont une localisation du virus au niveau du système nerveux central, avec manifestation clinique à type de méningo-encéphalite, (patients 4, 5, 25 et 30), 1 localisation probable au niveau du LCR existe pour le patient 25. L'évolution est fatale pour ces patients. L'adénovirose est la cause du décès pour trois patients.

5 localisations pulmonaires sont retrouvées, pneumopathie interstitielle hypoxémiante nécessitant une assistance ventilatoire, le virus est isolé au décours du lavage broncho-alvéolaire (patients 4, 12, 16, 22, 28). Ces 5 patients sont décédés, l'adénovirose maladie est responsable du décès chez 4 d'entre eux (patients 4, 16, 22, 28).

Une hépatite à adénovirus est constatée dans 7 situations (patient 2, 5, 11, 16, 19, 25, 30). Tous ces patients connaissent une évolution fatale. Pour les patients 5 et 19, l'adénovirose maladie ne serait pas la cause du décès. Nous pouvons constater que certains patients présentent dans le même temps plusieurs atteintes (patient 4, 16, 30...), notamment une

hépatite virale sévère et une pneumopathie, ou une hépatite associée à une méningo-encéphalite... .

Une réplication virale sanguine (ADNémie positive) a été identifiée chez 5 patients (sujet 6 à J48, patient 11 à J52, patient 21, 22, 33), 4 d'entre eux sont décédés. L'adénovirus est considéré comme l'agent responsable du décès chez 3 (sujets 11, 21 et 22) de ces 4 patients. Le patient 6 a connu une évolution favorable de ce virus avec disparition complète de toute réplication virale sanguine et de tout site initialement porteur d'adénovirus à J66. Un traitement par cidofovir avait été instauré.

Nous avons constaté une disparition du virus chez 15 des 33 patients. Parmi ces 15 patients, 2 avaient une adénovirose maladie (patient 6, 33), 5 ont présenté une maladie probable, et 8 avaient une infection asymptomatique. Trois patients adultes avec un portage asymptomatique n'ont bénéficié d'aucun traitement (patient 13, 17, 26), il s'agit d'une disparition spontanée du virus . Huit patients ont reçu un traitement par cidofovir (1 adénovirose maladie, 3 maladies probables et 4 infections asymptomatiques), le patient 33 a reçu de la ribavirine (intraveineuse) et l'éradication du virus a probablement été obtenue grâce à la réinjection de lymphocytes du donneur pour une rechute précoce de l'hémopathie maligne. La même constatation concerne le patient 10. Deux patients ont reçu de la ribavirine.

2. Autres infections virales

Nous nous sommes intéressés à la survenue d'autres infections virales au décours de l'allogreffe de moelle osseuse, telles que les infections à CMV, à EBV, à HHV6.

→ Infections à CMV :

19 patients (20,6 %) ont présenté une infection à CMV, dont 9 dans le groupe adénovirus (27,3 %) et 10 chez les sujets Ad- (16,9 %). La survenue de cette infection est constatée durant le premier trimestre après la greffe, excepté le patient 66 qui a présenté une infection à CMV à J112.

Chez tous ces patients, soit le receveur, soit le donneur, soit les deux avaient une sérologie CMV positive en pré greffe. Mais les greffes avec une sérologie CMV positives ne se sont pas toutes compliquées d'une infection à CMV (sérologie donneur CMV positive dans 36 situations, sérologie receveur CMV positive dans 34 situations).

Dans notre étude, lorsque nous comparons la survenue d'une adénovirus entre les patients présentant une infection à CMV et ceux sans infection à CMV, aucune différence significative n'apparaît ($p=0,15$).

9 patients (9,8 %) ont présenté une CMV virose maladie, dont 4 dans le groupe Ad+ (12,1 %) et 5 dans le groupe Ad- (8,47 %). Nous retrouvons également une sérologie pré greffe positive soit chez le donneur, soit le receveur, soit les deux.

La même notion est retrouvée, c'est-à-dire l'absence de différence significative dans la survenue d'une adénovirose entre les sujets avec une maladie CMV et ceux sans maladie CMV ($p=0,47$) dans notre étude.

Afin d'augmenter la puissance de notre étude, nous avons regroupé les CMV infections et les CMV maladies, soit 13 sujets atteints dans le groupe Ad+(39,4 %) et 15 patients infectés par le CMV dans le groupe Ad- (25,4 %).

Nos données ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative dans la survenue d'une adénovirose parmi les sujets sans infection et/ou sans maladie à CMV et ceux avec une infection et/ou avec maladie à CMV ($p=0,22$).

→ Infections à HHV6 :

7 patients ont présenté une infection à HHV6, 3 parmi les sujets porteurs d'adénovirus et 4 dans le second groupe. L'analyse statistique n'a pas été détaillée en raison du faible effectif d'infections à HHV6.

→ Infection à EBV :

Chez 13 malades (14,1 %), est retrouvée une réplication virale du virus EBV.

Dans le groupe des patients Ad+, nous avons recensé 7 cas de réplication virale EBV (21,2 %). 4 patients vont développer un syndrome lymphoprolifératif lié à l'EBV (patient 1, 4, 23, 31, respectivement à J180, J45, J87, J30) dont ce dernier est responsable de deux décès (sujet 23, 31) ; ces 4 patients sont tous des enfants. Les 3 autres patients (1 enfant et 2 jeunes adultes de 21 ans, patient 3, 25, 26) ont une réplication virale sanguine sans apparition de syndrome lymphoprolifératif.

Dans le groupe des patients sans adénovirose, la détection de l'EBV est retrouvée chez 6 d'entre eux (10,1 %). Il s'agit de 5 enfants et un jeune adulte de 19 ans (patient 41, 53, 63, 72, 79, 83). Un syndrome lymphoprolifératif lié à l'EBV est survenu chez 5 d'entre eux, considéré comme la cause du décès dans 4 situations (53, 63, 72, 83). Un patient a une réplication virale sanguine sans syndrome lymphoprolifératif associé.

Dans notre étude, nous retrouvons une association significative entre la survenue d'une adénovirose et d'une infection à EBV ($p=0,009$). En interprétant les données brutes, il apparaît que le risque relatif de développer une adénovirose est multiplié par 2,9 chez les sujets ayant ou ayant eu une infection à EBV ($RR = 2,9 [1,3 ; 6,5]$, $p = 0,009$) en analyse univariée.

Cette notion est également retrouvée lors de l'analyse multivariée avec un risque relatif de développer une adénovirose de 2,5 fois plus élevée chez les sujets ayant ou ayant eu une infection à EBV ($RR = 2,5 [1,1 ; 6,0]$, $p = 0,029$).

Nous reviendrons sur cette notion au cours de la discussion afin de ne pas arriver à des conclusions trop rapides et/ou erronées.

3. Reconstitution hématologique

La sortie d'aplasie a lieu en moyenne à J 23 (12-46) dans le groupe Ad+, les patients 25 et 30 vont présenter une pancytopenie secondaire équivalant à un rejet. Chez 14 patients soit 42,4% des sujets Ad+, une pancytopenie est survenue dont l'étiologie virale a été suspectée compte tenu de la présence de l'adénovirus dans plusieurs sites (11 cas d'adénovirose maladie). La localisation médullaire du virus est possible mais une étiologie multifactorielle de cette pancytopenie doit être suspectée (GVH, autre infection virale, médicaments myélotoxiques). Le rôle exact de l'adénovirus dans cette manifestation hématologique reste difficile à évaluer. Dans le groupe Ad-, la sortie d'aplasie est notée à J22 (13-34). Une non prise du greffon survient chez les patients 54, 69, 70, 74, avec auto reconstitution.

4. Reconstitution immunitaire

Nous nous sommes intéressés aux sous populations lymphocytaires, surtout à l'immunité cellulaire puisqu'elle semble jouer un rôle important dans la survenue des infections à adénovirus. Elle est représentée par des graphiques comportant chacun deux courbes. Chacune des courbes correspond au taux moyen des lymphocytes totaux et des sous populations lymphocytaires dans chacun des deux groupes. Ces graphiques correspondent aux résultats explicités ci-dessous (Annexe 9, figures 1-4).

a. Découverte de l'adénovirus

Chez les patients porteurs d'un adénovirus, le virus a été isolé en moyenne à J54 de la greffe. Les patients présentent tous une lymphopénie sévère.

Chez chaque patient, le nombre total des lymphocytes et des sous populations a été recueilli le jour de la mise en évidence l'adénovirus.

Le nombre moyen de lymphocytes totaux (33 dossiers exploitables) au J adénovirus est de $174,3/\text{mm}^3$ (0-762). Pour les lymphocytes T CD3+ (25 dossiers), il est de $19,56/\text{mm}^3$ (0-100). La lymphopénie T CD4+ (26 dossiers étudiés) est importante avec un nombre moyen de $9,27/\text{mm}^3$ (0-61), également pour les lymphocytes T CD8+ (26 dossiers étudiés) dont le nombre moyen est de $21,9/\text{mm}^3$ (0-100).

b. A J30

La mise en évidence de l'adénovirus étant de 54 jours après la greffe, nous avons comparé entre les deux groupes ces mêmes paramètres recueillis avant ce jour moyen, soit au J30 de notre étude (cf. annexe 7, 8).

Dans le groupe adénovirus, le taux moyen de lymphocytes à J 30 est de $323,1/\text{mm}^3$ (0-2046). Chez les témoins, il est de $328,2/\text{mm}^3$ (0-2398).

Les lymphocytes T CD3+, 29 dossiers, ont un taux moyen à J30 de $81,2/\text{mm}^3$ (0-1023) pour les patients Ad+ et de $120,3/\text{mm}^3$ (0-2158) dans le groupe Ad-. Le nombre moyen de lymphocytes T CD4+ (29 dossiers) est de $18/\text{mm}^3$ (0-184) chez les sujets porteurs d'un adénovirus, de $41,4/\text{mm}^3$ (0-532) pour les patients sans adénovirus. Pour les lymphocytes T CD8+ (29 dossiers), le nombre moyen est de $76,9/\text{mm}^3$ (0-1023) pour le groupe Ad+, de $122,8/\text{mm}^3$ (0-1942) pour le groupe Ad-.

A J30, 26 patients (28,8 %) ont un nombre de lymphocytes totaux supérieur à $300/\text{mm}^3$ (9 Ad+ et 17 Ad-). 17 patients (18,8 %) ont un taux de CD3+ supérieur à $100/\text{mm}^3$ (4 Ad+, 13 Ad-), 14 sujets (17,5 %) ont un taux de CD4+ supérieur à $40/\text{mm}^3$ (4 Ad+, 10 Ad-), 27 (33,7 %) ont un nombre de CD8+ supérieur à $70/\text{mm}^3$ (8 Ad+, 19 Ad-).

c. De J60 à J180

La mise en évidence la plus tardive de l'adénovirus est à J 188 chez un sujet.

Nous nous sommes intéressés aux lymphocytes et leurs sous populations à J60, J90, J120, J150, J180 dans chacun des deux groupes afin de juger la reconstitution immunitaire dans chaque groupe.

Les graphiques et tableaux (annexes 7, 8, 9) résument les données suivantes.

Pour les prochaines valeurs nous citerons toujours en premier les valeurs dans le groupe des patients porteurs d'un adénovirus, puis pour le groupe Ad-. Nous avons également indiqué le nombre de dossiers exploitables pour chaque valeur.

A J60, le nombre moyen de lymphocytes (Ad+ : 33 dossiers, Ad- : 55 dossiers) est de $299,6/\text{mm}^3$ (0-1586) et de $501,9/\text{mm}^3$ (0-2042); puis 29 dossiers et 50 dossiers sont étudiables dans les groupes Ad+ et Ad-, respectivement. Le taux moyen de lymphocytes T est de $26,3/\text{mm}^3$ (0-150) et de $124,2/\text{mm}^3$ (0-1108) ; les CD4+ ont un nombre moyen de $9,4/\text{mm}^3$ (0-60) et de $49,2/\text{mm}^3$ (0-430); le taux de CD8+ est de $37/\text{mm}^3$ (0-320) et de $101,8/\text{mm}^3$ (0-1004).

A J60, 28 patients (31,8 %) ont un nombre de lymphocytes totaux supérieur à $450/\text{mm}^3$ (6 Ad+ et 22 Ad-). 13 patients (16,4 %) ont un taux de CD3+ supérieur à $150/\text{mm}^3$ (1 Ad+, 12 Ad-), 13 sujets (16,4 %) ont un taux de CD4+ supérieur à $50/\text{mm}^3$ (1 Ad+, 12 Ad-), 22 (27,8 %) ont un nombre de CD8+ supérieur à $90/\text{mm}^3$ (4 Ad+, 18 Ad-).

A J 90, le nombre moyen de lymphocytes totaux (29 dossiers Ad+, 45 dossiers Ad-) est de $323,9/\text{mm}^3$ (0-1060) et de $709,1/\text{mm}^3$ (50-2630). Les valeurs suivantes sont étudiées dans 23 dossiers Ad+ et 36 Ad-. Pour les lymphocytes T totaux les valeurs moyennes sont de $67,8/\text{mm}^3$ (0-516) et $226,7/\text{mm}^3$ (0-1200) ; le taux moyen de CD4+ est de $30,9/\text{mm}^3$ (0-190) et de $68,7/\text{mm}^3$ (0-320) ; le nombre moyen de CD8+ est de $72,7/\text{mm}^3$ (0-397) et de $204,4/\text{mm}^3$ (0-937).

A J90, 24 patients (32,4 %) ont un nombre de lymphocytes totaux supérieur à $600/\text{mm}^3$ (4 Ad+ et 20 Ad-). 13 patients (21,6 %) ont un taux de CD3+ supérieur à $200/\text{mm}^3$ (2 Ad+, 11 Ad-), 10 sujets (16,9 %) ont un taux de CD4+ supérieur à $100/\text{mm}^3$ (3 Ad+, 7 Ad-), 17 (28,8 %) ont un nombre de CD8+ supérieur à $150/\text{mm}^3$ (2 Ad+, 15 Ad-).

A J120, le nombre moyen de lymphocytes totaux est de $428,8/\text{mm}^3$ (8-1 547) et de $825/\text{mm}^3$ (0-4380) respectivement 21 et 41 dossiers exploitables. Les valeurs suivantes sont étudiées dans 14 dossiers Ad+ et 29 Ad-. Pour les lymphocytes T totaux les valeurs moyennes sont de $123,7/\text{mm}^3$ (0-680) et de $354,8/\text{mm}^3$ (7-2150) ; le taux moyen de CD4+ est de $48,6/\text{mm}^3$ (0-

290) et de $119,4/\text{mm}^3$ (3-700) ; le nombre moyen de CD8+ est de $99,3/\text{mm}^3$ (0-540) et de $278,2/\text{mm}^3$ (0-1880).

A J150, le nombre moyen de lymphocytes totaux est de $579,8/\text{mm}^3$ (23-1930) et de $1036,4/\text{mm}^3$ (0-3706), le nombre de dossiers étudiables est de 14 Ad+ et 34 Ad-. Les valeurs suivantes sont étudiées dans 10 dossiers Ad+ et 23 Ad-. Pour les lymphocytes T totaux les valeurs moyennes sont de $233/\text{mm}^3$ (5-510) et de $398/\text{mm}^3$ (0-1964) ; le taux moyen de CD4+ est de $64,3/\text{mm}^3$ (7-200) et de $131,4/\text{mm}^3$ (0-460) ; le nombre moyen de CD8+ est de $202,4/\text{mm}^3$ (3-500) et de $263,8/\text{mm}^3$ (0-1075).

A J180, le nombre moyen de lymphocytes totaux est de $714,9/\text{mm}^3$ (90-2200) et de $1209,1/\text{mm}^3$ (153-4110), respectivement 13 et 32 dossiers interprétables. Pour les lymphocytes T totaux les valeurs moyennes sont de $218,1/\text{mm}^3$ (4-640) et de $582,6/\text{mm}^3$ (0-3024) ; le taux moyen de CD4 est de 90,3 (0-280) et de $227,3/\text{mm}^3$ (15-806) ; le nombre moyen de CD8 est de $149,7/\text{mm}^3$ (0-368) et de $414/\text{mm}^3$ (24-1310). Pour ces dernières valeurs, le nombre de dossiers est de 11 Ad+ et 23 Ad-.

5. Evolution-complications

a. GVH aiguë

La survenue d'une GVH aiguë (grade supérieur ou égal à 2) est rencontrée chez 57 patients (61,9 %). Parmi les sujets non infectés, une GVH aiguë (GVHa) est rencontrée chez 34 d'entre eux (57,6 %). Sont recensés 22 cas de GVH de grade 2, 7 de grade 3 et 5 de grade 4. Elle est diagnostiquée à J 33 en moyenne (11-69).

Dans le groupe adénovirus, la survenue d'une GVH aiguë est constatée chez 23 patients (69,7 %). Le délai moyen de son apparition est de 38 jours post greffe (13-79). 12 patients présentent une GVHa de grade 2, 7 une GVHa de grade 3 et 4 une GVH de grade 4 nécessitant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur (corticothérapie de première intention). Chez les 4 patients avec une GVHa de grade 4, une adénovirose maladie est retrouvée chez 3 d'entre eux, le dernier avait un portage asymptomatique du virus.

Parmi les 14 adénoviroses maladies, nous retrouvons une GVHa de grade 4 chez 3 sujets, de grade 3 chez 3 patients et de grade 2 chez 3 autres patients ; 5 patients n'ont pas présenté de

GVHa soit un nombre total de 10 patients avec une adénovirose maladie présentaient une GVHa (71,4 %).

Dans le sous groupe de maladie probable (n = 8), il est recensé 4 cas de GVHa de grade 2, 3 sujets avec une GVHa de grade 3 et un patient sans GVHa.

Pour les infections asymptomatiques (n = 11), nous retrouvons 4 patients sans GVHa, 5 avec une GVHa de grade 2, 1 cas de GVHa de grade 3 et 1 de grade 4.

b. GVH chronique

Au moment où une GVH chronique peut survenir, 72 patients restent évaluables (20 décès < J90). 25 patients non infectés présentent une GVH chronique sur 44 patients évaluables (56,8 %). Parmi les 28 patients porteurs d'un adénovirus, 18 ont présenté une GVH chronique (64,3 %). L'adénovirus a été mis en évidence après J 90 chez 6 patients (3 adénoviroses maladies et 3 maladies probables) ; tous ces patients avaient une GVH chronique, extensive chez 5 sujets et limitée pour un patient.

c. Causes de décès

La médiane de suivi est de 172,3 jours pour le groupe Ad + (11-820 jours), elle est de 835 jours soit 2,3 ans pour les patients Ad- (14-4645 jours soit 12,7 ans). Au moment de l'étude, 54 patients sont décédés (causes des décès exposées dans les tableaux, annexes 3 et 4), 26 dans le groupe Ad + et 28 dans le groupe Ad -, soit un taux respectif de survie dans chacun des deux groupes de 21,2 % et 52,5 % (courbes de survie, annexe 6). Une rechute de l'hémopathie maligne est responsable du décès pour 9 patients (17, 18, 27, 29, 39, 52, 64, 67, 71), soit un taux de rechute de 11,4 % (9 rechutes/79 hémopathies malignes). Les décès liés à la toxicité du conditionnement sont rares, deux cas de MVO chez les patients 87 et 90.

Parmi les 33 patients Ad+, 26 décès sont survenus (entre J64 et J820), 9 d'entre eux peuvent être imputés à l'adénovirus soit un taux de mortalité lié à l'adénovirus de 27 % dans la population Ad+. Ces 9 patients avaient une adénovirose maladie (sujet 2, 4, 11, 16, 21, 22, 25, 28, 30). Les autres causes de décès sont décrites dans le tableau, annexe 3.

Nous rappelons que 14 patients ont présenté une adénovirose maladie, 13 de ces sujets sont décédés (92,8 %) et l'adénovirus apparaît comme l'agent responsable du décès chez 9 patients (taux de décès des adénoviroses maladies, pour lesquelles l'adénovirus est considéré comme responsable : 64,2 %). Chez les 11 patients porteurs asymptomatiques et les 8 sujets ayant une

maladie probable, le nombre de décès est respectivement de 7 et de 6. Aucun des décès n'est imputable à l'adénovirus.

6. Facteurs pronostiques dans la survenue d'une adénovirose (annexe 5)

a. nombre de sites

L'adénovirus a été isolé en moyenne dans 1,97 site (1-5). Nous remarquons un nombre de sites atteints par l'adénovirus, chez les 9 patients décédés d'une adénovirose maladie, supérieur ou égal à deux, avec un nombre moyen de sites de 3,2 sites par patient. Pour les 14 sujets ayant une adénovirose maladie, le nombre moyen de sites par patient est de 2,9. Dans notre étude statistique, un nombre de sites supérieur ou égal à deux est un facteur de risque de développer une adénovirose maladie ($p < 0,05$).

b. L'âge

La moyenne d'âge des patients porteurs d'un adénovirus est de 12,15 ans (2,64-40,72). Elle est de 15,10 ans chez les sujets non infectés (0,34-45,12). Un nombre plus important d'enfants est concerné par les infections à adénovirus.

Parmi les 65 enfants étudiés, l'adénovirus a donc été isolé chez 28 d'entre eux soit une incidence de 43 % dans la population pédiatrique de cette cohorte. Par contre, parmi les 27 patients adultes, l'adénovirus a été retrouvé chez 5 d'entre eux, soit une incidence de 18,5 %.

Nous pouvons remarquer la survenue de 2 adénovirose maladies parmi les 5 adultes, il s'agissait de deux jeunes adultes (18 et 21 ans, patient 25 et 30).

Il existe une différence d'incidence entre les adultes et les enfants dans la survenue d'une infection à adénovirus, mais dans notre étude cette différence n'apparaît pas de manière significative ($p = 0,07$) en séparant les sujets de moins de 18 ans et ceux de plus de 18 ans. Les mêmes observations sont faites si nous comparons les moins de 15 ans et les plus de 15 ans ($p = 0,23$), également pour les moins de 25 ans et les plus de 25 ans ($p = 0,08$). Aucune influence de l'âge n'est constatée dans la survenue d'une adénovirose en analyse univariée.

La distinction entre les moins et les plus de 18 ans est proche de la significativité ($p < 0,1$; $> 0,5$). C'est pourquoi cette valeur a été étudiée en analyse multivariée mais aucune différence significative n'est retrouvée ($p = 0,13$).

Nous avons également comparé les adultes aux enfants dans la survenue d'une adénovirose en regroupant l'adénovirose maladie et la maladie probable versus l'infection asymptomatique et l'absence de virus. Pour la première fois, notre étude met en évidence une différence significative dans la survenue d'une adénovirose maladie et infection probable en fonction de l'âge ($p=0,03$).

Dans le groupe Ad+, nous avons séparé les maladies probables et les infections asymptomatiques des adénoviroses maladies. Aucune différence significative en fonction de l'âge n'apparaît dans la survenue d'une adénovirose maladie ($p=0,7$).

c. Le type de greffon

Parmi les 33 patients porteurs de l'adénovirus, 10 greffes ont été réalisées à partir de sang de cordon, 20 greffes de moelle osseuse et 3 issues de cellules souches périphériques (CSP). Chez les 59 patients non infectés, nous recensons 8 greffes de sang de cordon, 45 greffes de moelle osseuse et 6 greffes de CSP. Aucun rôle du type de greffon n'est remarqué dans notre étude, malgré une incidence respective de survenue d'une adénovirose de 55,5 %, 30 % et 33,3 % dans les allogreffes de cordon, de moelle osseuse et de CSP. Les données de notre étude ne permettent pas de mettre en évidence d'argument significatif.

Aucune différence significative n'apparaît en comparant les greffes de moelle osseuse et de CSP versus les greffes de cordon ($p = 0,16$).

d. Le conditionnement

2 patients du groupe Ad+ ont reçu un conditionnement non myéloablatif, et 10 chez les patients Ad-. Les données de notre étude ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative dans la survenue d'une infection à adénovirus selon le mode de conditionnement ($p = 0,19$).

e. Rôle du sérum anti-lymphocytaire

Au total, 69 (75 %) patients ont reçu du SAL, administré en pré-greffe en prévention du rejet et de la GVH, 26 dans le groupe des sujets porteurs d'un adénovirus (78,8 %) et 43 chez les patients Ad- (72,9 %).

Afin d'apprécier le rôle du SAL dans l'apparition d'une infection à adénovirus, nous avons regroupé les différents types de SAL versus l'absence de SAL. Dans notre étude, aucune différence significative n'est retrouvée dans la survenue d'une adénovirose entre les patients ayant reçu du SAL et ceux sans administration de SAL ($p=0,76$).

La survenue d'une adénovirose parmi les patients ayant reçu du SAL n'est pas influencée par la dose de SAL utilisée. Les données de notre étude ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative lorsque nous comparons le SAL haute dose versus SAL faible dose dans les groupes Ad+ et Ad- ($p=0,31$). Les mêmes constatations sont faites en comparant ces valeurs dans le groupe adénovirose maladie et dans le groupe associant l'infection asymptomatique et la maladie probable ($p=0,93$). Ceci est également constaté en regroupant les patients Ad-, l'infection asymptomatique et la maladie probable versus l'adénovirose maladie ($p=1$).

f. T déplétion ex vivo du greffon

Au total 23 greffons ont été T déplétés (25 %), 8 dans le groupe adénovirus (24,2 %) et 15 dans le groupe des témoins (25,4 %).

Nous avons comparé la survenue d'une adénovirose en fonction de la T déplétion ou non du greffon.

Aucune différence significative n'apparaît entre les patients ayant reçu un greffon T déplété et ceux avec un greffon non T déplété ($p=0,89$).

g. Rôle de la réaction du greffon contre l'hôte

Les résultats cités précédemment pourraient laisser supposer une proportion plus importante d'infections à adénovirus en cas de GVHa associée, notamment un risque plus élevé d'adénovirose maladie. Cependant, l'analyse statistique de notre étude ne retrouve pas cette hypothèse. Les données de notre étude ne permettent pas de mettre en évidence de différence significative dans la survenue d'une adénovirose entre les patients sans GVHa et ceux avec une GVHa en fonction du stade. En comparant la présence d'une GVH (en regroupant les grades 2, 3 et 4) versus l'absence de GVHa, aucune différence significative n'est retrouvée dans notre étude dans la survenue d'une adénovirose entre ces deux entités ($p=0,076$). Nous également comparé GVH de grade supérieur ou égal à 3 versus GVH de grade inférieur à 3, aucune différence significative n'apparaît dans la survenue d'une adénovirose ($p=0,25$).

Au sein du groupe Ad + (annexe 5, tableau 2), nous avons tenté d'établir une relation entre la présence d'une GVHa et la survenue d'une adénovirose maladie. Nous avons séparé le groupe Ad+ en deux sous groupes (le portage asymptomatique et la maladie probable vs l'adénovirose maladie) et étudié si la présence d'une GVH de grade supérieur ou égal à 2, puis de grade supérieur ou égal à 3 jouait un rôle dans la survenue d'une adénovirose maladie. Aucune différence significative statistiquement n'apparaît avec les données de notre étude ($p=0,84$; $p=0,53$).

Une GVH chronique est présente chez 43 patients (59,7 %). Le taux de GVHc plus élevé dans le groupe Ad+ par rapport au groupe Ad-, 64,3 % versus 56,8 %.

Devant ces données et les résultats auparavant, nous pourrions supposer que la présence d'une GVH chronique est un facteur de risque d'une adénovirose. Mais les données de notre étude ne permettent pas de mettre en évidence une différence significative dans la survenue d'une adénovirose entre les patients présentant une GVH chronique et ceux sans GVHc ($p=0,19$).

h. Rôle de la reconstitution immunitaire

A J30, pour les lymphocytes totaux, aucune différence n'est constatée entre les deux groupes et ceci est confirmé par notre étude avec l'absence de mise en évidence significative de l'impact du nombre de lymphocytes totaux ($p=0,88$).

Il existe une différence « brute » entre les deux groupes avec une lymphopénie T (CD3+) plus marquée dans le groupe Ad+. Mais les données de notre étude ne permettent pas de mettre de différence significative dans la survenue d'une adénovirose en fonction du nombre de lymphocytes T ($p=0,40$).

Nous retrouvons également un taux de CD4+, CD8+ plus effondré dans le groupe adénovirus par rapport au groupe Ad-. Mais aucune différence significative n'apparaît dans notre étude dans la survenue d'une adénovirose en fonction du nombre de lymphocytes T CD4+ ($p=0,39$), ni en fonction du nombre de lymphocytes T CD8+ ($p=0,56$).

Pour notre étude, comme le jour moyen de l'adénovirus est de 54 jours après la greffe, il nous est impossible de dire si les différents paramètres recueillis de J60 à J180 peuvent être des facteurs de risque dans la survenue d'une adénovirose. Ils sont considérés du fait de notre étude comme plutôt une conséquence que la cause (selon les études statistiques), avec une nuance pour les valeurs de J60, car nous sommes proches de J54. Par ailleurs, l'étude

statistique de nos résultats montre une différence significative dans la reconstitution immunitaire à J60 entre les deux groupes quand nous fixons une valeur seuil de $50/\text{mm}^3$ pour les CD4^+ et de $150/\text{mm}^3$ pour les CD3^+ . Le nombre de CD3^+ inférieur à $150/\text{mm}^3$ et de CD4^+ inférieur à $50/\text{mm}^3$ est plus important chez les patients Ad^+ à J60, et cela de manière significative ($p=0,039$; $p=0,03$). La même constatation concerne les lymphocytes T CD8^+ à J90, avec un taux inférieur à $150/\text{mm}^3$ plus sévère dans le groupe Ad^+ (cf. annexe 8). Il existe donc une lymphopénie CD3^+ et CD4^+ plus profonde dans le groupe Ad^+ à J 60.

Nous pouvons juste et également remarquer que dans le groupe adénovirus, les valeurs sont toujours plus basses par rapport à celles rapportées dans le groupe Ad^- (cf. figures 1-4, annexe 7).

V. DISCUSSION

Il s'agit d'une étude rétrospective, comparant deux groupes de patients, porteurs ou non d'un adénovirus, et étudiant les différents facteurs de risque de survenue d'une adénovirose. Néanmoins, l'interprétation des résultats doit rester prudente, malgré le caractère monocentrique de l'étude, en raison des limites induites par le nombre de patients inclus dans l'analyse, la non-randomisation des patients responsable d'un biais de sélection certain, l'évolution des techniques diagnostiques de l'adénovirus surtout par la mise en évidence d'une charge virale sanguine (ADNémie : meilleure détection, recherche systématique...), sources de biais possibles.

L'adénovirus est un agent opportuniste responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes dans les unités de transplantation médullaires. L'incidence des infections à adénovirus semble augmenter ces dernières années, cela pourrait en partie s'expliquer par une meilleure et rapide identification du virus (technique PCR), et par un meilleur contrôle d'autres infections virales (infections à CMV).

Une des premières études à s'intéresser aux infections à adénovirus est celle de Shields et al.[25]. Actuellement , ces études sont de plus en plus nombreuses et avec des mises au point fréquentes [26].

1. Incidence et caractéristiques des infections à adénovirus - évolution

a. Incidence

L'incidence des infections à adénovirus varie selon les différentes études réalisées, l'incidence relevée dans chaque étude tient compte des trois stades possibles des adénoviroses (cf. tableau, annexe 10).

En 1985, l'étude de Shields et al. révèlent une incidence peu élevée de ces infections, incidence de 4,8 %. En effet, l'adénovirus a été isolé chez 51 des 1051 patients (adultes et enfants) étudiés après une allogreffe de moelle osseuse entre 1976 et 1982 [25]. Nous pouvons nous demander si la recherche de l'adénovirus était réalisée systématiquement ou seulement devant des signes cliniques, ce qui pourrait expliquer cette incidence.

L'étude de Flomenberg P. et al. [15] s'est intéressée à 201 patients entre 1987 et 1990, dont 83 enfants et 118 adultes. Il s'agissait de greffes de moelle avec soit donneur apparenté HLA identique, soit donneur apparenté HLA partiellement identique, soit donneur de ficher non apparenté HLA identique. L'incidence des infections à adénovirus dans cette population est de 20,9 %. Les enfants sont plus souvent atteints que les adultes. L'adénovirus a été mis en évidence chez 26 (31,3 %) des 83 enfants et chez 16 (13,6 %) des 118 adultes. En 1999, Howard DS et al. [27] rapportent une incidence de 12 % des infections à adénovirus parmi les 532 patients étudiés entre Janvier 1986 et Mars 1997. L'incidence est plus élevée chez les enfants par rapport aux adultes (23 % versus 9 %). Elle est 16,6 % parmi les patients ayant reçu une allogreffe avec donneur de ficher. Baldwin A. et al. [28] retrouvent cette même notion, avec une incidence augmentée chez les enfants allogreffés 26 % contre 9 % dans la population adulte allogreffée. L'incidence dans la population de patients recevant une allogreffe de ficher est de 15,9 %.

Dans la population pédiatrique étudiée à Vienne par Lion et al. [14], l'incidence est de 27 % (36 patients parmi les 132 étudiés). Il s'agissait également d'allogreffes de CSH géno et phénoidentiques, et avec donneur apparenté HLA partiellement identique entre Juin 1996 et Mai 2002. Une incidence de 6 % est retrouvée entre novembre 1990 et Décembre 1994 dans la cohorte d'enfants et jeunes adultes étudiée par Hale et al. [29]. Il s'agit d'autogreffes et d'allogreffes de CSH. L'incidence est de 11,3 % pour les greffes avec donneurs non apparentés

A Nancy [22], notre équipe retrouve une incidence de 11,5 % des adénoviroses dans la population étudiée, allogreffes avec soit donneur apparenté (HLA identique, HLA partiellement identique), soit donneur non apparenté. Une étude prospective a été réalisée en Allemagne de Février 1998 à Janvier 1999 dans une population adulte et pédiatrique allogreffée, les différents types de manifestations cliniques ont été étudiés. L'incidence d'une infection à adénovirus, respiratoire, gastro-intestinales et des voies urinaires est de 19 %, 10 % et 9 % respectivement [18].

Dans une population composée uniquement d'adultes, l'incidence après une greffe de moelle osseuse est seulement de 3 % [30], mais les autogreffes ont été évaluées. Le risque d'une infection à adénovirus est plus élevé dans les allogreffes [17, 31].

Chakrabarti S. et al. [24] retrouvent une incidence de 19,7 % parmi les 76 patients allogreffés, étudiés de Mai 1997 à Avril 2001, âgés de 18 à 53 ans.

En résumé, l'incidence est variée de 4,8 % à 29 % selon les études.

Les différences entre ces études peuvent s'expliquer par l'absence d'enfants dans certaines cohortes étudiées, par l'utilisation de nouveaux outils diagnostiques (anciennes et récentes publications), par la meilleure sensibilité des techniques, par la recherche systématique et régulière du virus même en l'absence de signes cliniques, par le type de greffe réalisée (auto ou allogreffe géno/phéno-identique), par les différents traitements immunosuppresseurs utilisés et par le caractère rétrospectif de toutes ces études.

Dans notre étude, nous retrouvons une incidence de 35,8 % d'infections à adénovirus, chiffre plus élevé par rapport à toutes les autres études. Cette différence peut, en partie s'expliquer par le fait que nous avons étudié uniquement des patients ayant reçu une greffe de CSH à partir de donneur non apparenté. En effet l'incidence est plus élevée en cas de greffe allogénique par rapport aux autogreffes dans toutes les études citées précédemment.

Parmi les allogreffes, le risque est augmenté, en cas de donneur non apparenté ou de donneur intrafamilial HLA partiellement identique ; l'incidence est plus basse avec un donneur apparenté HLA identique [15]. Hale et al.[29] retrouvent un risque accru en cas d'allogreffe, mais le type de donneur n'intervient pas.

Dans une cohorte d'adultes, l'allogreffe interfère sur la survenue et le devenir de ces infections de manière significative par rapport aux autogreffes ($p = 0,049$). Pour les patients autogreffés infectés, les sites d'isolement de l'adénovirus sont les mêmes que dans les allogreffés, mais la survenue d'une adénovirose maladie existe mais celle-ci est très rare [30].

Les différences constatées entre allo- et autogreffes et entre allogreffe familiale HLA identique et les autres allogreffes peuvent s'expliquer par la lourdeur variable du traitement immunosuppresseur :

- Quasi inexistant dans les autogreffes
- « classique » dans les allogreffes géno-identiques
- « alourdi » en raison des risques de rejet et de GVH plus importants dans les allogreffes avec donneur non apparenté ou HLA partiellement identique (avec l'utilisation du SAL, traitement éventuel d'une GVH associée...).

L'incidence de notre étude reste néanmoins élevée par rapport aux taux retrouvés pour les patients bénéficiant d'une allogreffe de CSH, avec donneurs non apparentés dans les différentes études (16,6 % [27], 15,9 % [28], 11,3 % [29]).

Cette incidence élevée peut aussi s'expliquer par la recherche systématique de l'adénovirus même en l'absence de signes cliniques, par la recherche d'une réplication virale sanguine depuis 1999 dans notre service.

D'ailleurs, si nous nous intéressons aux dates des différentes études, nous constatons que les études récentes ont un taux d'infections à adénovirus plus important que les anciennes études, comme par exemple l'étude de Shields et al. menée de 1976 à 1982 [25] (incidence de 4,8 %) et l'étude de Baldwin de 1987 à 1998 (incidence de 17 %) [28]. Ces résultats sont-ils en rapport à une meilleure recherche de ce virus dans les services de transplantation médullaire ?

b. Incidence et âge

La population pédiatrique est davantage concernée par les infections à adénovirus dans notre étude, 43 % versus 18,5 % dans la population adulte. La plupart des études confirme cette donnée [27]. Le jeune âge apparaît comme un facteur de risque indépendant dans l'étude de Flomenberg et al. [15], de manière significative pour les infections probables. La survenue de la maladie est plus fréquente chez les enfants, mais non significativement dans ces certaines études. Les enfants semblent 3 fois plus à risque que les adultes de développer une adénovirose infection selon les équipes de Baldwin et de Howard [27, 28].

Cependant l'incidence dans notre population pédiatrique reste plus élevée, et ce pour les mêmes circonstances décrites auparavant. Dans notre étude cette différence d'incidence entre la population pédiatrique et la population adultes n'apparaît pas de manière significative, cela s'explique probablement par un manque de puissance dû à un nombre trop faible de sujets, notamment un manque de sujets adultes (65 enfants et 27 adultes).

c. Jour d'apparition de l'adénovirus

Dans la population pédiatrique, le virus apparaît souvent au cours du premier mois de greffe, une apparition plus tardive pendant le troisième mois est constatée chez les adultes.

Cette différence pourrait s'expliquer par la probable primo-infection chez l'enfant et d'une possible réactivation d'un foyer latent chez l'adulte [17].

Les diverses études ne diffèrent pas beaucoup sur la moyenne d'apparition de l'adénovirus dans la population étudiée. Howard et al. [27] retrouvent cette moyenne à 41 jours après la greffe. Dans notre équipe, la médiane était de 44 jours après la greffe [22]. L'équipe de Runde

et al. a séparé les différents sites positifs, avec pour les voies respiratoires une médiane de 44 jours, pour les urines une médiane de 37 jours et 53 jours pour les selles [18]. Dans deux cohortes d'adultes, la médiane d'apparition est de 62 jours dans la première [30], de 90 jours dans celle de Chakrabarti et al.[24].

Nous retrouvons une médiane proche de ces études : dans notre étude, la moyenne d'apparition de l'adénovirus est de 54 jours après la greffe, avec une moyenne de 58 jours pour les enfants et de 33 jours pour les adultes. Cette dernière valeur diffère de la littérature où l'adénovirus chez l'adulte apparaît souvent au cours du troisième mois. Le chiffre de notre étude doit être interprété très prudemment, et doit être cité juste à titre indicatif car seulement 5 adultes ont une adénovirose. L'étude d'une population adulte plus nombreuse permettrait de vérifier cette donnée.

d. Sites d'isolement

L'adénovirus est le plus souvent isolé dans les selles, les urines, les sécrétions rhinopharyngées [15]. Nous retrouvons également les selles comme le site le plus fréquent d'isolement du virus et nous arrivons aux mêmes constatations que l'équipe de Baldwin et al. [28] avec en deuxième position, les sécrétions nasales et rhinopharyngées.

Le nombre de sites atteints et la présence d'une charge virale sanguine jouent également un rôle important dans la survenue d'une adénovirose maladie [27, 28, 29].

La survenue d'une adénovirose maladie dépend de la présence de plusieurs facteurs de risque, mais l'un d'entre eux est souvent retrouvé dans la littérature ; il s'agit du nombre de sites où l'adénovirus a été isolé. Howard et al. [27] déterminent un nombre supérieur ou égal à 2 sites, comme valeur de mauvais pronostic. La revue de la littérature semble adopter cette même notion [14]. Seule l'étude de Chakrabarti et al. ne retrouve pas le nombre de sites atteints comme un facteur prédictif d'une maladie invasive [24].

Dans notre étude, nous retrouvons un nombre moyen de sites de 1,97 site par patient. Ce nombre est plus élevé en cas d'adénovirose maladie, il est de 2,9 sites par patient. Nos résultats sont voisins de ceux retrouvés dans la littérature, notamment la valeur de 2 sites ou plus comme facteur de risque de développer une adénovirose maladie.

La réplication virale sanguine joue un rôle important. En effet, en monitorant la PCR adénovirus dans le sang, Lion et al.[14] confirment le rôle néfaste de cette dernière, avec la survenue d'une adénovirose maladie chez tous les patients porteurs d'une charge virale sanguine. La PCR quantitative semble également avoir une valeur pronostique importante, avec une corrélation (relation linéaire) entre le nombre de copies/ml et la gravité de la maladie, la survie, le taux de mortalité [14].

Dans notre étude, seulement 5 patients ont une ADNémie adénovirus positive (PCR semi-quantitative), mais tous ces patients ont présenté une adénovirose maladie, avec un seul survivant (2 décès imputés à l'adénovirus). Nous ne pouvions établir une corrélation statistique en raison du nombre faible de virémie positive dans notre étude.

e. Les sérotypes

Les sérotypes rencontrés chez l'enfant immunodéprimé sont le plus souvent les sérotypes 1, 2, 3, 5, responsables d'infections banales chez l'enfant immunocompétent [7].

Dans chaque série, des sérotypes différents sont identifiés, ce qui rend improbable l'origine commune et/ou une éventuelle transmission de ces infections [21]. Néanmoins, d'autres types, moins communs, peuvent être retrouvés. L'étude de Flomenberg et al. [15] met en évidence un adénovirus de type 35, sous groupe B, pathogène le plus fréquent, et en deuxième position un adénovirus de type 1, sous groupe C. Les sérotypes 1 et 2 sont également les plus fréquents, ainsi que le type 7 dans le rapport de Baldwin ; cette même équipe décrit les sérotypes suivants chez 3 des patients avec une évolution fatale : 1, 5 et 32 [28]. Ce type 32 a été décrit par Morris et al. [34], avec une atteinte pulmonaire mortelle, également relaté par Charles et al.[37]. Le sérotype 11 est le plus souvent retrouvé en cas de cystite hémorragique [29, 33].

Notre étude retrouve dans l'ensemble les mêmes sérotypes rencontrés dans les différentes populations étudiées de la littérature. Il est difficile d'établir une relation entre les différents sérotypes et la survenue soit d'une maladie, soit d'une infection probable, soit d'un portage asymptomatique en raison d'un faible nombre de cas pour chaque sérotype.

f. Signes cliniques

Les manifestations cliniques de notre étude sont semblables à celles rencontrées dans les différentes études de la littérature. La diarrhée est la manifestation la plus communément

rencontrée, mais une GVH et d'autres infections entériques peuvent en être responsables également [26].

Chez 100 patients présentant une infection à adénovirus, 83 % des premières mises en évidence du virus est au niveau des selles dans l'étude de Baldwin et al. [28]. La symptomatologie digestive peut se limiter à une diarrhée, ou alors évoluer vers une colite hémorragique. Flomenberg et al.[15] décrivent la survenue de 4 maladies invasives d'évolution fatale chez 8 patients souffrant de colite hémorragique ; 2 patients ont guéri et les 2 derniers avaient une colite persistante et sont décédés d'une autre étiologie.

Dans notre étude, l'adénovirus a été mis en évidence dans les selles chez 32 patients (96 %). Le rôle exact de l'adénovirus reste difficile à préciser car de nombreux patients présentent des signes de GVH digestive. Nos données rejoignent celles exposées dans la littérature.

Les infections des voies urinaires peuvent être asymptomatiques ou se manifester par la survenue d'une cystite hémorragique.

Après allogreffe de CSH, c'est une complication relativement fréquente. Son étiologie peut être multiple : secondaire à la toxicité du conditionnement en particulier le cyclophosphamide, secondaire à un agent infectieux tel que le poliomavirus type BK, le CMV et l'adénovirus. L'apparition précoce d'une cystite hémorragique (au décours du conditionnement ou dans les 72 heures qui le suivent) est plutôt en faveur d'une origine toxique. En cas de survenue plus tardive, l'origine virale est plus probable.

Dans une population de 282 sujets de plus de 15 ans, allogreffés, 45 patients soit 15,9 % ont présenté une cystite hémorragique, l'adénovirus était responsable de 26 de ces cystites, avec mise en évidence d'un adénovirus de type 11 chez 22 sujets [33]. Une seconde étude réalisée chez 56 patients âgés de 12 à 58 ans, allogreffés, 9 d'entre eux (16 %) ont présenté une cystite hémorragique, l'adénovirus est responsable de 4 d'entre elles [34].

Dans notre étude, l'adénovirus est retrouvé dans les urines de 7 patients (21 %), avec comme principale manifestation clinique une cystite hémorragique.

Les manifestations les plus sévères des maladies à adénovirus sont, en général, pulmonaires avec un risque de détresse respiratoire aiguë majeur.

Dans une étude réalisée au Brésil sur les différents agents pathogènes responsables d'infections respiratoires après une greffe de moelle, l'adénovirus est retrouvé seulement dans 3 % des cas, après le Virus Respiratoire Syncytial, influenza virus de type A, influenza virus de type B. Mais la mortalité est supérieure aux autres virus (taux de mortalité globale : 37 %)

[35]. L'évolution des atteintes pulmonaires est souvent fatale. Une publication relate le cas d'une enfant âgée de cinq mois décédée cinq semaines après une allogreffe de moelle pour une maladie de Hurler, d'une pneumonie. Un adénovirus de type 2 avait été isolé deux semaines auparavant dans les urines. L'autopsie a confirmé une maladie invasive avec présence d'adénovirus dans les poumons et le foie [32].

Une autre étude retrouve chez 14 patients atteints d'une maladie à adénovirus à localisation respiratoires, la survenue de 10 décès des suites d'une pneumonie évolutive [27].

Dans la cohorte étudiée par Baldwin et al. (100 patients), sept sujets ont présenté une pneumonie sévère. Parmi ces patients, quatre avaient des infections virales concomitantes (2 cytomégalovirus, 1 virus influenza type A, 1 virus respiratoire syncytial) l'adénovirus seul a été isolé chez 3 patients : 2 dans le lavage broncho-alvéolaire, 1 dans les sécrétions rhinopharyngées. Aucun de ces patients n'a eu de biopsie pulmonaire, ni d'examen post-mortem [28].

Au sein de notre étude, l'atteinte pulmonaire (5 cas) connaît aussi une évolution fatale (4 décès imputables à l'adénovirus) et reste très difficile à contrôler avec les thérapeutiques actuelles.

L'atteinte hépatique est également associée aux formes de mauvais pronostic du fait d'une évolution souvent fatale. Il s'agit d'une hépatite avec ou sans avec nécrose cellulaire associée. Des perturbations du bilan hépatique peuvent également se rencontrer en cas de GVH hépatique ou autres infections virales (cytomégalovirus), d'où la possibilité de difficultés diagnostiques.

Chakrabarti et al.[36] décrivent la survenue d'une hépatite fulminante à adénovirus chez un adulte, trente semaines après une allogreffe de moelle phéno-identique. Il présentait un ictère cutanéomuqueux, des hépatalgies à la palpation. Biologiquement, une cytolyse et une cholestase ictérique majeures sont retrouvées (ASAT 2488 UI/l, bilirubine totale 148 mg/ml, phosphatases alcalines 1469 μ /l). La semaine précédente, un adénovirus de type 2 est isolé dans les selles (examen de routine, réalisé sans signe clinique). La recherche de l'ADN du virus est positive dans le sang au décours de cet épisode (délai d'apparition du virus dans le sang non précisé). L'évolution est malheureusement fatale malgré un traitement par ribavirine. L'examen autopsique retrouve un parenchyme hépatique avec des grandes plages de nécrose, un infiltrat inflammatoire, des inclusions virales. L'adénovirus de type 2 est également retrouvé [36].

Dans notre étude, nous avons recensé 7 cas d'atteintes hépatiques. Les 7 patients sont décédés dont 5 en rapport avec l'adénovirose. Les données de notre étude confirment la gravité de ces localisations, l'évolution souvent fatale et la difficulté de confirmer l'étiologie virale.

Quelques cas d'atteintes neurologiques, à type d'encéphalite ont été rapportés, avec mise en évidence de l'adénovirus au niveau du LCR. Baldwin et al. décrivent la survenue de troubles neurologiques (confusions) chez 4 patients des 100 patients infectés ; l'adénovirus a été isolé dans le LCR chez un seul de ces quatre patients, qui présentait une maladie disséminée, avec présence également du virus sur les biopsies gastriques et dans le liquide d'ascite [28].

Les 4 patients avec atteinte du SNC dans notre étude sont décédés. Parmi les quatre décès, trois sont imputables à l'adénovirus. Nous retrouvons un pronostic extrêmement péjoratif de ces atteintes, un petit nombre de patients atteints.

D'autres signes peuvent se rencontrer comme une pancytopénie, un rejet mais la responsabilité de l'adénovirus est encore difficile à prouver. Dans l'étude de Baldwin et al., un rejet est constaté chez 8 patients ; tous ces patients sont décédés, mais dans un seul cas, l'adénovirus est la seule cause possible ; 3 cas de prise de greffe tardives sont attribuées en partie à l'adénovirus [28]. Plusieurs des patients de notre étude sont pancytopéniques (n=14), mais le rôle exact de l'adénovirus reste difficile à établir.

Au total, les manifestations cliniques retrouvées au cours de notre étude sont en accord avec la littérature. Les manifestations digestives sont au premier plan des infections à adénovirus. Les atteintes pulmonaires et hépatiques restent des formes de très mauvais pronostic, de même que les atteintes neurologiques. Le rôle exact de l'adénovirus reste, dans certaines situations, difficile à établir, compte tenu de la présence d'autres complications telles que une GVH aiguë, d'autres infections virales.

g. Adénovirose maladie et évolution

L'adénovirus est isolé chez 5 à 25 % des patients ayant reçu une allogreffe de moelle osseuse, il est constaté la survenue d'une maladie invasive chez 20 à 30 % de ces patients [14, 15, 25], soit une incidence de 1 à 6,5 % dans la population étudiée.

En cas d'adénovirose maladie, l'évolution peut être fatale dans une grande majorité des cas, avec un risque majoré si il existe une localisation hépatique ou pulmonaire de la maladie [28,

35]. Dans une des premières études réalisées en 1985, le taux de mortalité des patients avec adénovirose disséminée était de 55 % [25]. Actuellement ce taux varie de 10 à 60 % [22, 39]. Il est important de préciser que les patients présentent de nombreux facteurs cliniques de comorbidité et de co-mortalité, et il est difficile d'affirmer que l'adénovirose maladie soit responsable à elle seule du décès du patient : survenue d'autres infections, GVH aigue ou chronique sévère, réévolution de la maladie initiale.

Dans notre étude, la survenue d'une maladie invasive (42,4 % parmi les patients infectés et 15,2 % dans notre population étudiée) est plus fréquente. Ceci s'explique également par l'étude seule des patients allogreffés, avec un donneur non apparenté et par l'apparition de la technique PCR (permettant un diagnostic rapide et précis). Le taux de mortalité des patients avec une adénovirose disséminée (27 %) est comparable à ceux rapportés dans la littérature. Néanmoins, ce taux reste très difficile à préciser, car souvent les patients avec une adénovirose maladie présentent plusieurs complications cliniques. Le rôle de l'adénovirus reste difficile à établir, ce qui explique cette grande variation du taux de mortalité lié à l'adénovirus dans toutes les études réalisées y compris la notre.

2. Le type de greffon

Aucune étude ne s'est intéressée à la source du greffon : moelle osseuse, cellules souches périphériques, sang de cordon. Il serait intéressant de savoir si ce facteur peut avoir un impact dans le développement d'une infection à adénovirus, notamment comparer la reconstitution immunitaire en fonction du type de greffon car la lymphopénie sévère semble constituer un facteur favorisant à ces infections [24].

Dans notre étude, aucune différence significative n'est mise en évidence lorsque nous comparons l'origine des CSH, mais aucune corrélation statistique ne peut être faite en raison d'un faible nombre de cas (greffe de sang de cordon (n=18), cellules souches périphériques (n=9), greffes de moelle osseuse (n=65)).

3. Le conditionnement

Hale et al.[29] rapportent dans leur étude un risque plus élevé de l'irradiation corporelle totale est réalisée (risque multiplié par 14 ; $p=0,002$) par rapport à un conditionnement chimiothérapique par busulfan dans la survenue d'une adénovirose.

Dans notre étude, nous avons comparé les conditionnements myéloablatifs et non myéloablatifs, aucune différence significative n'apparaît dans la survenue d'une adénovirose en fonction du type de conditionnement. Le faible effectif (12 patients) ne nous permet pas de conclure.

Dans la plupart des études, le conditionnement est toujours précisé mais peu d'études s'intéressent au rôle éventuel joué par ce dernier.

4. Rôle du sérum anti-lymphocytaire

L'utilisation de sérum anti-lymphocytaire, souvent administré en pré-greffe, en prévention du rejet et de la GVH, est un facteur de risque par majoration de l'immunosuppression [24, 28, 40]. Le SAL aurait une longue durée d'action, se poursuivant dans les quinze premiers jours suivant l'allogreffe, d'où un rôle sur la reconstitution immunitaire. Waller et al.[49] démontrent la persistance de SAL circulant en moyenne jusqu'à J15 (8-38 jours) chez des patients bénéficiant d'une allogreffe de moelle avec donneur apparenté, HLA partiellement identique. Duval et al.[40] remarquent que la dose totale de SAL administré en pré-greffe influence la reconstitution immunitaire avec un déficit cellulaire (CD3+ et CD4+) plus profond dans le groupe ayant reçu du SAL haute dose.

Chakrabarti et al.[24] utilisent un anticorps monoclonal anti-CD52 (Campath*) soit in vivo, soit ex vivo, soit ne l'utilisent pas. Les adénoviroses sont plus fréquentes en cas de déplétion T cellulaire du greffon (62 T-déplétions par Campath* : 15 infections à adénovirus, 14 greffons non manipulés : aucune infection à adénovirus ; $p = 0,05$). Au sein des T-déplétions, l'infection virale est plus fréquente en cas de déplétion in vivo ($p = 0,007$). L'utilisation du Campath* in vivo apparaît comme un facteur prédictif de la survenue d'une adénovirose.

Cette T-déplétion in vivo ou ex vivo entraîne surtout une lymphopénie profonde et prolongée, avec un risque important de survenue d'infections virales.

Dans notre étude, l'utilisation du SAL ne s'avère pas être un facteur de risque dans la survenue d'une adénovirose. Il est important de préciser que le Campath a pour conséquence une immunosuppression sévère et profonde, tout comme le SAL, mais cet anticorps monoclonal a une action contre les cellules porteuses de l'antigène CD52, c'est-à-dire les lymphocytes T, B et les monocytes. Cette molécule diffère donc légèrement du SAL (action spécifique au niveau des thymocytes), ce qui peut expliquer les données de Chakrabarti. L'étude de Chakrabarti et al.[24] analyse les greffes géno-identiques et phéno-identiques. Le SAL pourrait-il être un facteur de risque lors de l'étude de l'ensemble des greffes et ne pas l'être dans l'analyse des greffes non apparentées seules ? L'étude comportant que ce type de greffes serait-elle un facteur limitant pour établir des facteurs de risque dans la survenue d'une adénovirose ? Notre étude comporte peut-être un trop petit nombre de sujets n'ayant pas reçu de SAL pour permettre d'établir une relation entre les infections à adénovirus et l'utilisation du SAL, et/ou un nombre de sujets pas assez grand.

5. La T-déplétion du greffon

Le déficit de l'immunité est un facteur de risque majeur, notamment la lymphopénie T. La profonde immunodépression, secondaire aux traitements immunosuppresseurs, joue un rôle important dans la survenue de ces infections. L'une des thérapeutiques utilisées apparaît comme un facteur de risque majeur. Il s'agit de la T-déplétion du greffon.

Aucune différence significative n'est retrouvée dans notre étude quant à la T-déplétion ex vivo du greffon dans la survenue d'une adénovirose. Mais une corrélation statistique est difficile à établir en raison du nombre peu élevé de greffons T déplétés ex vivo.

6. La réaction du greffon contre l'hôte

Le grade intervient, et le risque de survenue d'une adénovirose est présent en cas de GVHa modérée grade 2 ou sévère grade 3-4. D'après les études de Flomenberg et al.[15], de Howard et al.[27], et de La Rosa et al.[30], il s'agit d'un facteur de risque indépendant.

La survenue d'une GVH de grade supérieur ou égal à 2 nécessite la mise en route de médicaments immunosuppresseurs (corticoïdes, mycophénolate, anti-chaînes α du récepteur de l'interleukine 2, etc..) aggravant l'immunosuppression et entraînant un retard à la reconstitution immunitaire.

Chez les patients porteurs d'une adénovirose, l'évolution est favorable si l'immunosuppression est diminuée. Par contre, si le traitement immunosuppresseur ne peut être modifié, l'évolution est le plus souvent fatale [24].

L'équipe de Shields et al. met en évidence un risque accru de survenue de ce virus chez les adultes présentant une GVH sévère [25], secondairement, il est constaté la même chose chez les enfants. Il s'agit du seul facteur de risque identifié de cette étude dans la survenue d'une adénovirose. Seule une GVH de grade 4 est reconnue comme facteur de risque indépendant selon Runde et al. [18].

Par contre dans l'étude de Hale et al.[29], aucune relation statistiquement significative entre l'existence d'une GVHa et la survenue d'une infection n'est rapportée.

Dans notre étude, le risque d'infection à adénovirus ne semble pas corrélé à l'existence d'une GVHa. Néanmoins notre étude statistique est proche du seuil de sensibilité avec $p=0,076$ et les résultats retrouvés se rapprochent des données de la littérature. Notre étude comportant que des greffes non apparentées serait-elle un facteur limitant pour établir des facteurs de risque dans la survenue d'une adénovirose ?

7. Les co-infections virales

Ce n'est pas un réel facteur de risque, mais il est souvent constaté lors de l'apparition d'une adénovirose chez un sujet allogreffé, d'autres virus sont également présents tels que le cytomégalovirus, le virus de l'herpès (HSV) ou de la varicelle (VZV) [28]. Le risque de survenue de plusieurs infections virales concomitantes est favorisé par l'immunodépression, par la présence d'une GVH et de ses traitements associés (corticoïdes, autres immunosuppresseurs).

Chakrabarti et al. ne montrent pas d'influence d'une cytomégalovirose sur le risque d'infections à adénovirus [24].

Dans notre étude, l'infection à CMV et/ou la maladie à CMV ne sont pas un facteur de risque de survenue d'infections à adénovirus.

Par contre un fait important est à souligner, c'est le rôle joué par l'EBV. Il nous semble juste de dire que l'association adénovirus et infection à EBV semble être plus importante, et ce de manière significative, pour les patients porteurs d'un adénovirus. Dans notre étude, l'EBV

apparaît comme un facteur pronostique. Celui-ci est-il influencé par la lenteur de la reconstitution immunitaire ?

8. Etude de la reconstitution de l'immunité cellulaire

La survenue d'une adénovirose est corrélée au nombre de lymphocytes totaux, et de lymphocytes T CD4+.

Ces paramètres sont également explorés dans l'étude de Chakrabarti et al.[24]. Cette étude analyse les infections à adénovirus au sein d'une population allogreffés, donneur apparenté et non apparenté.

Au moment de l'apparition de l'adénovirus (médiane de 90 jours dans cette étude), les patients infectés et non infectés sont tous lymphopéniques, mais cette lymphopénie est plus sévère et plus profonde dans le groupe des patients infectés, de manière significative (nombre de lymphocytes totaux et nombre de lymphocytes T CD4+, $p = 0,001$). Les patients porteurs d'une adénovirose maladie ont tous un nombre total de lymphocytes inférieur à $300/\text{mm}^3$ et un nombre moyen de CD4+ de $30/\text{mm}^3$ (contre $150 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ chez les patients infectés asymptomatiques). Le taux de lymphocytes totaux et lymphocytes T CD4+ est un facteur prédictif d'une maladie invasive. Il s'agit de la première étude démontrant cette notion. Aucune différence significative pour les lymphocytes CD8+ n'est retrouvée.

Pour ces mêmes auteurs, l'augmentation d'incidence des infections virales (non CMV) est le reflet d'une reconstitution immunitaire médiocre. Une ascension progressive des lymphocytes T CD4+ avec retour à la normale serait témoin d'une immunité cellulaire anti-adénovirus efficace. L'intensité du traitement immunosuppresseur apparaît comme un facteur de risque d'une maladie invasive [24].

De Vries et al.[43] ont analysé rétrospectivement la reconstitution des sous populations lymphocytaires après des allogreffes géno-, haplo-identiques et non apparentées chez l'enfant. Cette étude s'est intéressée au moment où le taux des lymphocytes T et des sous populations lymphocytaires atteignait le cinquième percentile (valeurs de référence selon l'âge et l'article de Comans-Bitter et al.[44]). Seulement un tiers des enfants ont un taux de lymphocytes T atteignant le cinquième percentile à 6 mois post greffe. La reconstitution semble plus longue pour les lymphocytes T CD4+ que pour les lymphocytes T CD8+. La croissance des lymphocytes T naïfs est également très lente.

Dans notre étude, tous les patients présentent une lymphopénie sévère et prolongée, elle est plus sévère parmi les patients Ad+. Mais cette différence n'est pas significative quand nous comparons les deux groupes de patients. Nous avons reporté le nombre absolu de lymphocytes et des sous populations lymphocytaires et non en pourcentage. La reconstitution est lente également dans notre étude, mais nous n'avons pas regardé pour chaque critère à quel moment le taux de lymphocytes totaux, de CD4+, de CD8+ atteignait le cinquième percentile.

Nous retrouvons des chiffres très bas de CD3+, CD4+, CD8+ dans le groupe des cas, avec au moment de l'apparition de l'adénovirus, un taux moyen de lymphocytes totaux de $174,3/\text{mm}^3$, les CD4 sont à $9,3/\text{mm}^3$, les CD8 à $21,9/\text{mm}^3$, absence de lymphocytes T naïfs.

Puis en s'intéressant à ces valeurs pendant les 6 mois post greffe, nous pouvons remarquer que la lymphopénie T, CD4+ et CD8+ est plus profonde chez les patients infectés. Néanmoins nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre les deux groupes de patients en comparant les taux moyens de lymphocytes totaux, T CD3+, T CD4+, T CD8+ .

Par contre une différence significative apparaît à J60 pour les lymphocytes totaux T CD3+ et les lymphocytes T CD4+ quand nous comparons les résultats en fonction d'un seuil atteint (cf. annexe 8), également pour les lymphocytes T CD8+ à J90. La lymphopénie apparaît donc significativement plus profonde à J60 après la greffe dans le groupe des patients ayant présenté une adénovirose (CD3+ < $150/\text{mm}^3$ et CD4+ < $50/\text{mm}^3$ plus nombreux dans le groupe Ad +). Il est important de préciser que le jour moyen d'apparition de l'adénovirus est J54, très proche du J60 de l'étude de la reconstitution immunitaire.

Donc la lymphopénie T totale CD3+, la lymphopénie T CD4+ constituerait un facteur de risque dans la survenue d'une adénovirose.

Au sein des allogreffes de CSH phéno-identiques, la lenteur de la reconstitution immunitaire est un facteur de risque de survenue des adénoviroses. Le déficit de l'immunité cellulaire joue un rôle important dans la survenue d'infections virales notamment à adénovirus, ce déficit est d'autant plus sévère et prolongé que la reconstitution immunitaire est longue.

Donc la lente reconstitution immunitaire après une allogreffe de CSH est un facteur favorisant la survenue d'une adénovirose, mais également la survenue d'une infection à EBV.

Nous pouvons aussi supposer que la greffe de CSH phéno-identique représente un facteur de risque à elle seule, et cela s'explique par la nécessité d'instaurer des traitements

immunosuppresseurs lourds en prégreffe, pour limiter le risque de rejet, de survenue d'une GVHa ou de traiter une éventuelle GVH en post greffe.

Il serait intéressant de réaliser une étude prospective en relevant la survenue d'infections virales (CMV, adénovirus), de contrôler le phénotype et les proliférations lymphocytaires, au moment exact de la mise en évidence du virus et d'établir des valeurs « seuils » précises, synonymes de facteurs de risque de survenue d'une adénovirose.

CONCLUSION

Les infections à adénovirus restent un problème majeur dans les unités de transplantation médullaire et sont responsables d'une morbidité et une mortalité importantes, notamment après les allogreffes de CSH, avec donneurs non apparentés.

Le but de notre travail était d'une part d'évaluer l'incidence et les caractéristiques des infections à adénovirus et, d'autre part de mettre en évidence des facteurs pronostiques de survenue de cette infection en étudiant un groupe homogène de malades, ayant tous bénéficié d'une allogreffe de CSH, avec donneurs non apparentés. 92 patients ont été inclus dans notre étude (65 enfants et 27 adultes), 14 cas d'adénovirose maladie ont été recensés et 19 cas d'adénovirose infection (infection asymptomatique et adénovirose maladie probable) soit une incidence de ces infections de 35,9 %. Parmi ces 33 patients atteints d'une adénovirose, 26 sont décédés dont 9 sont secondaires à l'adénovirose.

Plusieurs facteurs pronostiques ont été étudiés, notamment l'immunité cellulaire puisque la lymphopénie semble être un facteur de risque dans la survenue d'une adénovirose, lymphopénie secondaire à une déplétion en lymphocytes T soit ex vivo du greffon, soit in vivo par administration de sérum antilymphocytaire. Parmi les facteurs pronostiques étudiés, seuls deux facteurs sont significatifs. La lymphopénie T CD3 et CD4 est significativement plus profonde à J60 dans le groupe Ad+, à J90 elle concerne les lymphocytes T CD8+. Le deuxième facteur est la co-infection par le virus EBV, significativement plus fréquente chez les patients ayant présenté une adénovirose. Aucun autre facteur n'est retrouvé comme facteur pronostique, tel que l'âge, la fréquence et la gravité de la GVH aiguë.

Notre étude confirme le caractère péjoratif de la survenue d'une adénovirose au décours d'une allogreffe de CSH, avec donneurs non apparentés. La fréquence reste élevée, la morbidité et l'impact sur la survie globale ne sont pas négligeables. Il nous semble essentiel de surveiller assidûment la reconstitution de l'immunité cellulaire, afin de sélectionner une population à risque d'adénovirose. Cette population nécessite un suivi et un dépistage régulier, voire renforcé, de toute infection à adénovirus, afin de pouvoir entreprendre un traitement efficace le plus rapidement possible.

Références bibliographiques :

1. Rowe W, Huebner J, Gillmore L. Isolation of cytopathic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953 ; 84 : 570-73.
2. Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL. *et al.* Virus taxonomy. London. Family Adenoviridae, 2000 : 227-51.
3. De Jong JC, Wermenbol AG, Verweij-Uijterwaal MW, *et al.* Adenoviruses from human immunodeficiency virus-infected individuals, including two strains that represent new candidate serotypes Ad50 and Ad51 of species B1 and D, respectively. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 3940-3945.
4. Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, *et al.* Isolation fo a common receptor for coxsachie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science* 1997 ; 275 : 1320-3.
5. Bewley MC, Springer K, Zhang YB, Freimuth P, Flanagan JM. Structural analysis of the mechanism of adenovirus binding to its human cellular receptor, CAR. *Science* 1999 ; 286 : 1579-83.
6. Boulanger P. Cell receptors for human adenoviruses. *J Soc Biol* 1999 ; 193 : 77-84.
7. Venard V, Bordigoni P, Le Faou A. Les infections à adénovirus en milieu hospitalier. *Virologie* 2001 ; 5 : 245-53.
8. Flomenberg P, Piaskowski V, Truitt R, and Casper J. Characterization of human proliferative T cell responses to adenovirus. *J Infect Dis* 1995 ; 171 : 1090-6.
9. Sester M, Sester U, Alarcon Salvador S, Heine G, Lipfert S, Girndt M, Gärtner B, and Köhler H. Age-related decrease in adenovirus-specific T cell responses. *J Infect Dis* 2002 ; 185 : 1379-87.
10. Association des Professeurs de Microbiologie. *Virologie médicale* 14^{ème} édition 1992 : 141-147.
11. Cooper R, Hallett R, Tullo A, Klapper P. The epidemiology of adenovirus infection in Greater Manchester, UK 1982-96. *Epidemiol Infect* 2000 ; 125 : 333-45.
12. Echavarria M, Forman M, van Tol MJ, Vossen JM, Charache P, Kroes AC. Prediction of severe disseminated adenovirus infection by serum PCR. *Lancet* 2001 ; 358 : 384-385.
13. Legrand F, Berrebi D, Houhou N, Freymuth F, Faye A, Duval M, Mougenot JF, Peuchmaur, Vilmer E. Early diagnosis of adenovirus infection and treatment with cidofovir after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplantation* 2001 ; 27 : 621-626.
14. Lion T, Baumgartinger R, Watzinger F, Matthes-Martin S, Magdalena S, Preuner S, Futterknecht, Lawitschka A, Peters C, Pötschger, and Gadner H. Molecular

monitoring of adenovirus in peripheral blood after allogeneic bone marrow transplantation permits early diagnosis of disseminated disease. *Blood* 2003 ; 102 : 1114-1120.

15. Flomenberg P, Babbitt J, Drobyski W, Ash R, Carrigan D, Sedmak G, McAuliffe T, Camitta B, Horowitz M, Bunin N, and Casper J. Increasing incidence of adenovirus disease in bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1994 ; 169 : 775-81.
16. Matsuse T, Hayashi S, Kuwano K, *et al.* Latent adenoviral infection in the pathogenesis of chronic airways obstruction. *Am Rev Resp Dis* 1992; 146:177-84.
17. Carrigan DR. Adenovirus infections in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997 ; 102(3A) : 71-74.
18. Runde V, Ross S, Trenchel R, Lagemann E, Basu O, Renzing-Köhler K, Schaefer UW, Roggendorf M and Holler E. Adenoviral infection after allogeneic stem cell transplantation (SCT) : report on 130 patients from a single SCT unit involved in a prospective multi center surveillance study. *Bone Marrow Transplantation* 2001 ; 28 : 51-57.
19. Garnett C, Erdman D, Xu W, Gooding L. Prevalence and quantification of species C adenovirus DNA in human mucosal lymphocytes. *J Virol* 2002 ; 76: 10608-616
20. Glucksberg H, Storb R, Fefer A. Clinical manifestations of graft versus host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation*, 1974, 18, 295-304.
21. Venard V, Carret AS, Corsaro D, Bordigoni P and Le Faou A. Genotyping of adenoviruses isolated in an outbreak in a bone marrow transplant unit shows that diverse strains are involved. *J Hosp Infect* 2000 ; 44 : 71-74.
22. Bordigoni P, Carret AS, Venard V, Witz F, and Le Faou A. Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 1290-1297.
23. Gavin P, Katz B. Intravenous ribavirin treatment for severe adenovirus infection in immunocompromised children. *Paediatrics* 2002 ; 110 : e9.
24. Chakrabarti S, Mautner V, Osman H, Collingham K, Fegan C, Klapper P, Moss P, and Milligan D. Adenovirus infections following allogeneic stem cell transplantation: incidence and outcome in relation to graft manipulation, immunosuppression, and immune recovery. *Blood* 2002 ; 100 : 1619-1627.
25. Shields AF, Hackman RC, Fife KH, Corey L, Meyers JD. Adenovirus infections in patients undergoing bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 529-533.
26. Walls T, Shankar AG, and Shingadia D. Adenovirus: an increasingly important pathogen in pediatric bone marrow transplant patients. *Lancet Infect Dis* 2003 ; 3 : 79-86.

27. Howard D, Phillips G, Reece D, Munn R, Henslee-Downey J, Pittard M, Barker M, and Pomeroy C. Adenovirus infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1999 ; 29 : 1494-501.
28. Baldwin A, Kingman H, Darville M, Foot ABM, Grier D, Cornish JM, Goulden N, Oakhill A, Pamphilon DH, Steward CG, and Marks DI. Outcome and clinical course of 100 patients with adenovirus infection following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2000 ; 26 : 1333-38.
29. Hale GA, Heslop HE, Krance RA, Brenner MA, Jayawardene D, Srivastava DK, and Patrick CC. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1999 ; 23 : 277-282.
30. La Rosa A, Champlin R, Mirza N, Gajewski J, Giralt S, Rolston KV, Raad I, Jacobson K, Kontoyiannis, Elting L, and Whimbey E. Adenovirus infections in adults recipients of blood and marrow transplants. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 871-6.
31. Blanke C, Clark C, Broun R. Evolving pathogens in allogeneic bone marrow transplantation: increased fatal adenoviral infection. *Am J Med* 1995 ; 99 : 326-28.
32. Morris DJ, Corbitt G, Bailey AS, Newbould M, Smith E, Picton S, RF. Fatal disseminated adenovirus type 2 infection following bone marrow transplantation for Hurler's syndrome: a primary infection. *J Infect* 1993 ; 26 : 181-4.
33. Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, Inoue T, Mori S, Ohashi K, Tanikawa S, Sakamaki H, Onozawa Y, Chen Q, Zheng H, and Kitamura T. Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 1325-30.
34. Childs R, Sanchez C, Engler H, Preuss J, Rosenfeld C, Dunbar C, van Rhee F, Plante M, Phang S, and Barrett AJ. High incidence of adeno- and polyomavirus-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow allotransplantation for hematological malignancy following T cell depletion and cyclosporine. *Bone Marrow Transplantation* 1998 ; 22 : 889-893.
35. Raboni SM, Nogueira MB, Tsuchiya LR, Takahashi GA, Pereira LA, Pasquini R, and Siqueira MM. Respiratory tract viral infections in bone marrow transplant patients. *Transplantation* 2003 ; 76 : 142-6.
36. Chakrabati S, Collingham KE, Fegan CD and Milligan DW. Fulminant adenovirus hepatitis following unrelated bone marrow transplantation: failure of intravenous ribavirin therapy. *Bone Marrow Transplantation* 1999 ; 23 : 1209-1211
37. Charles AK, Caul EO, Porter HJ, Oakhill A. Fatal adenovirus 32 infection in a bone marrow transplant recipient. *J Clin Pathol* 1995 ; 48 : 779-81.
38. Hierholzer JC. Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiology Rev* 1992 ; 5 : 262-274.

39. Ljungman P, Ribaud P, Eyrich M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, Machaczka M, Bierings M, Bosi A, Gratecos N and Cordonnier C. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the infections diseases working party of the european group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2003 ; 31 : 481-486.
40. Duval M, Pédrón B, Rohrllich P, Legrand F, Faye A, Lescoeur B, Bensaid P, Larchee R, Sterkers and Wilmer E. Immune reconstitution after haematopoietic transplantation with two different doses of pre-graft antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplantation* 2002 ; 30, 421-426.
41. Hoffmann J, Shah A, Ross L, Kapoor N. Adenoviral infections and a prospective trial of cidofovir in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001 ; 7 : 388-394.
42. Hromas R, Cornetta K, Srour E, Blanke C, Broun ER. Donor leukocyte infusion as therapy of life-threatening adenoviral infections after T-cell-depleted bone marrow transplantation. *Blood* 1994 ; 84 : 1689-1690.
43. De Vries E, Van Tol MJD, Langlois van den Bergh R, Waaijer JLM, ten Dam MM, Hermans J and Vossen JM. Reconstitution of lymphocyte subpopulations after paediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2000 ; 25 : 267-275.
44. Comanns-Bitter WM, de Groot R, van den Beemd R et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 388-393.
45. Smith CA, Woodruff LS, Kitchingman GR, and Rooney CM. Adenovirus-pulsed dendritic cells stimulate human virus-specific T-cell responses in vitro. *Jour of Viro* 1996, p. 6733-6740.
46. Regn S, Raffegerst S, Chen X, Schendel D, Kolb H-J, and Roskrow. *Ex vivo* generation of cytotoxic T lymphocytes specific for one or two distinct viruses for the prophylaxis of patients receiving an allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplantation* 2001 ; 27 : 53-64
47. Smith CA, Woodruff LS, Rooney C, Kitchingman GR. Extensive cross-reactivity of adenovirus-specific cytotoxic T cells. *Hum Gene Ther* 1998 ; 9 : 1419-27.
48. Chakrabati S, Collingham KE, Fegan CD, Pillay D and Milligan DW. Adenovirus infections following haematopoietic cell transplantation: is there a role for adoptive immunotherapy? *Bone Marrow Transplantation* 2000 ; 26 : 305-307.
49. Waller EK, Langston AA, Lonial S, Cherry J, Somani J, Allen AJ, Rosenthal H, Redei I. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-thymocyte Globulin in Recipients of Partially HLA-Matched Blood Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003 ; 9 : 460-471.

ANNEXE 1

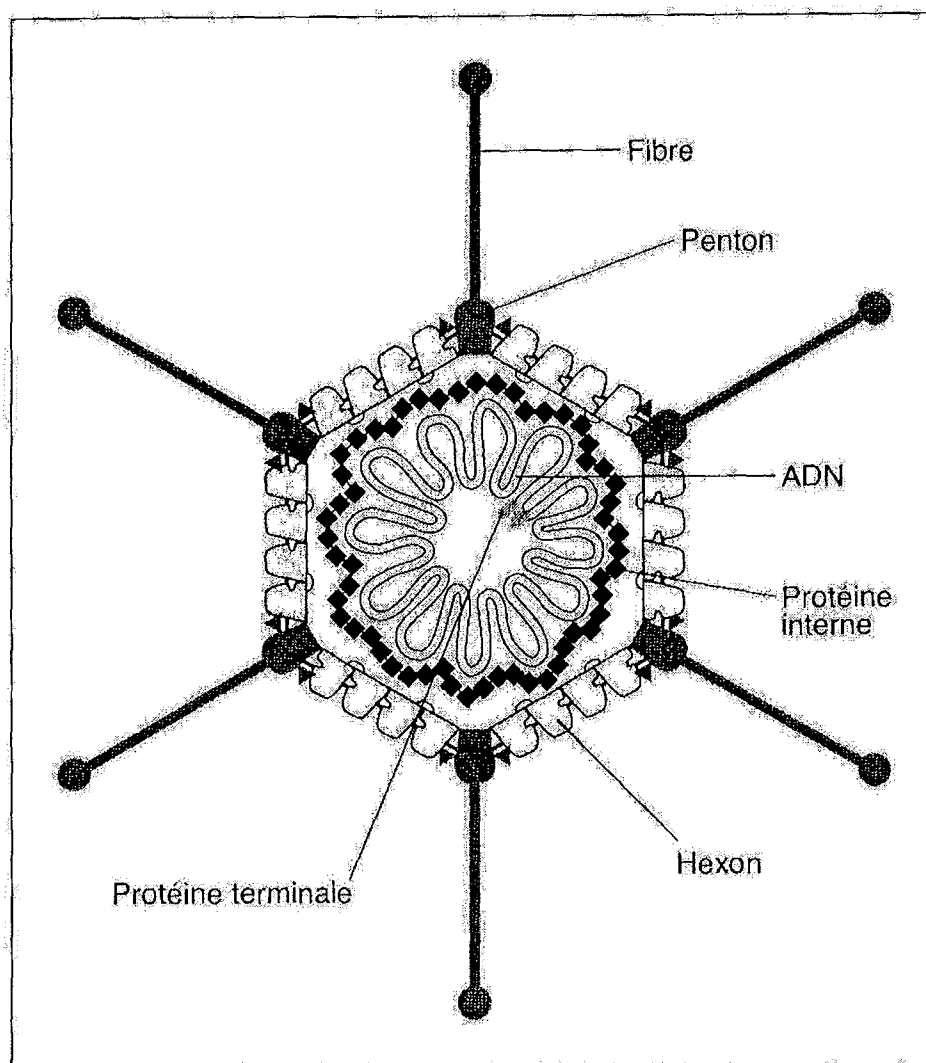


Figure 1. Particule virale de l'adénovirus [d'après www-micro.msb.le.ac.uk/335/Adenoviruses.html].

ANNEXE 2 : le pouvoir pathogène des adénovirus chez le sujet immunocompétent

sous groupes	sérotypes	Pouvoir pathogène
A	12,18,31	infections respiratoires hautes
B	3,7,11,14,16,21,34,35,50	infections respiratoires, oculaires, méningites, cystite hémorragique
C	1,2,5,6	infections respiratoires
D	8-10,13,15,17,19,20,22-30,32,33,36-39,42-49,51	kératoconjunctivites épidémiques, infections respiratoires
E	4	fièvre pharyngo-conjonctivale
F	40,41	gastroentérites

ANNEXE 3 : caractéristiques des patients Adénovirus+ (1/3)

patient	âge du patient	diagnostic	statut à J0	type de greffe	déplétion T	SAL
1	2	SMD		cordon	non	oui
2	16	LAL T	RC 3	moelle	non	non
3	15	aplasie med		moelle	non	oui
4	15	LMC	P aigue	moelle	non	non
5	8	LAL Phi+	RC 1	moelle	non	non
6	11	LAM (SMD)	RC	moelle	non	oui
7	9	LAL T	RC 2	cordon	non	non
8	9	LAM	RC 2	cordon	non	oui
9	6	LAM	RC 2	cordon	non	oui
10	9	LAM	RC 2	CSP	oui	oui
11	6	LNH	non RC	cordon	non	oui
12	12	LAL T	RC 2	moelle	oui	oui
13	40	LMC	P aigue	moelle	oui	oui
14	13	LAM (SMD)	RC	cordon	non	oui
15	13	LAL	RC 3	moelle	non	oui
16	5	LAL	RC 2	moelle	oui	oui
17	36	LA bi	RC 2	moelle	non	non
18	3	LAL T	RC 2	moelle	non	oui
19	16	LAM	RC 2	moelle	oui	oui
20	15	LAL	RC 2	moelle	non	non
21	5	LAL	RC 2	moelle	non	non
22	8	LAL T	RC 1	cordon	non	oui
23	6	LAM	RC 3	cordon	non	oui
24	4	leucodys mé		cordon	non	oui
25	21	LA bi	RC 2	CSP	non	oui
26	21	LAL T	RC 2	moelle	non	oui
27	12	LAM	RC 1	CSP	non	oui
28	8	LMC	PC	moelle	oui	oui
29	4	LAL	RC 2	cordon	non	oui
30	18	LAL	RC 3	moelle	oui	oui
31	14	LMC	PC	moelle	non	oui
32	14	LAM	RC 1	moelle	non	oui
33	7	LAL	RC 2	moelle	oui	oui

Légende : âge en années, MDS = syndrome myélodysplasique, aplasie med = aplasie médullaire, LAL = leucémie aiguë lymphoblastique, LAM = leucémie aiguë myéloblastique, LMC = leucémie lymphoïde chronique, LNH = lymphome non hodgkinien, LA bi = LA biphenotypique, leucodystrophie métachromatique, RC = rémission complète, P aiguë = phase aiguë, PC = phase chronique, CSP = cellules souches périphériques.

ANNEXE 3 : caractéristiques des patients Adénovirus+ (2/3)

patient	J apparition Ad	sites	entité	sérotype
1	38	selles, ORL	2	2
2	97	selles, intestins, foie, VU	1	5
3	25	selles, tube digestif	2	1
4	60	selles, tube digestif, SNC, VU, pneumopathie	1	1
5	46	selles, foie, SNC	1	2
6	48	selles, sang	1	5
7	61	selles	3	3
8	45	selles	3	1
9	65	selles	3	
10	57	selles, VU	2	2
11	11	selles, tube digestif, foie, sang	1	1
12	38	selles, PI, ORL	1	31
13	18	selles	3	
14	153	selles, ORL	2	2
15	120	selles, ORL	2	31
16	0	selles, biopsies digestives, foie, PI, VU	1	1
17	13	selles	3	
18	15	selles	3	
19	0	selles, biopsies digestives, foie	1	31
20	75	selles, biopsies digestives	2	2
21	66	selles, VU, sang	1	1
22	18	selles, biopsies digestives, PI, sang	1	
23	68	selles	3	
24	23	selles	3	
25	120	selles, biopsies digestives, ORL, foie, (SNC ?)	1	
26	11	ORL	3	1
27	55	selles	3	
28	188	selles, œil, VU, ORL, LBA	1	8
29	54	selles	2	1
30	4	selles, foie, SNC	1	1
31	41	selles, tractus génital	3	31
32	128	selles, biopsies digestives	2	2
33	32	selles, VU, sang	1	2

Légende : VU = voies urinaires, PI = pneumopathie interstitielle, entité 1 = adénovirose maladie, entité 2 = infection probable, entité 3 = portage asymptomatique

ANNEXE 3 : caractéristiques des patients Adénovirus+ (3/3)

patient	GVHa/grade	devenir	J décès	cause décès
1	3	décès	270	GVHc
2	4	décès	145	Ad
3	2	décès	730	acc. Hémor
4	4	décès	75	Ad
5	4	décès	68	Ad ?
6	2	vivant		
7	2	vivant		
8	2	vivant		
9	3	décès	148	défaillance mv
10	2	vivant		
11	3	décès	84	Ad
12	1	décès	96	défaillance mv
13	0	décès	820	Infection virale
14	2	vivant		
15	2	décès	161	MAT
16	1	décès	133	Ad
17	1	décès	180	rechute
18	2	décès	177	rechute
19	0	décès	159	mycose syst
20	0	décès	113	mycose syst
21	3	décès	190	Ad
22	0	décès	90	Ad
23	0	décès	100	lymphome EB
24	0	vivant		
25	3	décès	160	Ad
26	2	vivant		
27	2	décès	200	rechute
28	2	décès	390	Ad
29	3	décès	300	rechute
30	1	décès	64	Ad
31	4	décès	140	lymphome EB
32	3	décès	145	défaillance mv
33	2	décès	150	GVHc

Légende : défaillance multiviscérale (mv), mycose systémique (syst), Ad = adénovirose, lymphome EB = lymphome EBV induit, GVHa = GVH aiguë, GVHc = GVH chronique.

ANNEXE 4 : caractéristiques des patients Adénovirus- (1/4)

patient	âge du patient	diagnostic	statut à J0	type de greffe	déplétion T	SAL
34	10	LMC	PC	moelle	non	oui
35	22	LAM (SMD)	RC	cordons	non	oui
36	11	LAL	RC 3	moelle	non	oui
37	4	LMC	P aigue	moelle	oui	oui
38	24	LAM	RC 2	CSP	non	oui
39	10	LAM	RC 3	moelle	oui	non
40	5	LAL	RC 2	moelle	oui	non
41	5	LAL	RC 2	moelle	non	oui
42	18	LAL	RC 2	moelle	non	non
43	30	LMC	PC	moelle	oui	oui
44	8	LAL	RC 1	moelle	non	oui
45	43	LMC	P aigue	moelle	non	oui
46	19	LAM	RC 3	moelle	non	oui
47	2	LAL	RC 2	cordons	non	oui
48	22	LAL	RC 2	moelle	oui	non
49	2	ostéopétrose		moelle	non	oui
50	5	LAM	RC 2	moelle	non	oui
51	37	LMC	P aigue	moelle	non	non
52	9	LAL	RC 2	moelle	non	non
53	19	LMC	PC	cordons	non	oui
54	26	DIC		cordons	non	non
55	13	LAL	RC 1	moelle	non	oui
56	18	LAM (SMD)	RC	cordons	non	oui
57	21	MDH	RP	CSP	non	oui
58	4	LAL	RC 1	moelle	non	oui
59	15	LAL	RC 3	moelle	non	non
60	0,6	aplasie med		cordons	non	non
61	8	LAL	RC 3	moelle	non	non
62	44	LAL	RC 1	moelle	non	non
63	4	LAL	RC 3	moelle	oui	non
64	6	LAL	RC 3	cordons	non	oui
65	14	aplasie med		moelle	non	oui
66	22	LAM	RC 3	moelle	non	oui
67	23	LAM (SMD)	RC	moelle	non	oui
68	1	LAL	RC 1	moelle	non	oui
69	1	lymphohistio	RC 1	moelle	oui	oui
70	2	lymphohistio	RC 2	moelle	oui	oui

Légende : âge en années, MDS = syndrome myélodysplasique, aplasie med = aplasie médullaire, LAL = leucémie aiguë lymphoblastique, LAM = leucémie aiguë myéloblastique, LMC = leucémie lymphoïde chronique, LNH = lymphome non hodgkinien, LA bi = LA biphénotypique, lymphohistiocytose, MDH = maladie de Hodgkin, DIC = déficit immunitaire combiné, RC = rémission complète, P aiguë = phase aiguë, PC = phase chronique, CSP = cellules souches périphériques.

ANNEXE 4 : caractéristiques des patients Adénovirus- (2/4)

patient	âge du patient	diagnostic	statut à J0	type de greffe	déplétion T	SAL
71	0,4	LMC	P aiguë	moelle	non	non
72	14	LAL	RC 3	moelle	oui	oui
73	1	LMC	PC	moelle	non	oui
74	1	wiskott-aldrich		moelle	oui	oui
75	1	wiskott-aldrich		moelle	non	oui
76	0,6	lymphohistio		moelle	non	oui
77	30	LMC	P aiguë	moelle	non	non
78	5	LAM	RC 3	moelle	oui	oui
79	6	LAL	RC 2	moelle	oui	oui
80	2	LAM	RC 2	cordon	non	oui
81	3	histio lang		CSP	non	non
82	31	LMC	P aiguë	moelle	non	oui
83	16	LAM	RC 1	moelle	non	oui
84	45	LMC	P aiguë	moelle	oui	oui
85	10	LMC	P	moelle	oui	oui
86	37	LAM	RC 2	CSP	non	oui
87	24	syndrome éosino		moelle	non	oui
88	13	LAM	RC 1	moelle	non	oui
89	27	SMM		CSP	non	oui
90	17	LAL	RC 3	moelle	oui	non
91	4	LAM	RC 1	moelle	non	oui
92	37	LAM	RC 2	CSP	non	oui

Légende : âge en années, MDS = syndrome myélodysplasique, aplasie med = aplasie médullaire, LAL = leucémie aiguë lymphoblastique, LAM = leucémie aiguë myéloblastique, LMC = leucémie lymphoïde chronique, LNH = lymphome non hodgkinien, LA bi = LA biphénotypique, lymphohistiocytose, MDH = maladie de Hodgkin, DIC = déficit immunitaire combiné, RC = rémission complète, P aiguë = phase aiguë, PC = phase chronique, CSP = cellules souches périphériques.

ANNEXE 4 : caractéristiques des patients Adénovirus- (3/4)

patient	GVHa/grade	devenir	J décès	cause décès
34	2	vivant		
35	2	décès	154	aspergillose pulm
36	0	vivant		
37	0	décès	730	GVHc pulm
38	0	vivant		
39	0	décès	63	rechute
40	1	vivant		
41	0	décès	87	pneumo inters.
42	3	décès	43	GVHa
43	1	vivant		
44	2	vivant		
45	1	décès	180	GVHc
46	2	vivant		
47	3	vivant		
48	3	vivant		
49	4	décès	198	GVHc
50	3	vivant		
51	0	vivant		
52	2	décès	455	rechute
53	1	décès	84	lymphome EBV
54	0	vivant		
55	2	vivant		
56	2	décès	360	GCHc
57	2	vivant		
58	2	vivant		
59	2	décès	850	lymphome T
60	0	vivant		
61	4	décès	170	aspergillose pulm
62	4	décès	61	mycose systémique
63	3	décès	85	lymphome EBV
64	2	décès	395	rechute
65	0	vivant		
66	2	décès	135	défaillance mv
67	0	décès	630	rechute
68	0	décès	63	SDRA
69	0	vivant		
70	0	vivant		

Légende : défaillance multiviscérale (mv), mycose systémique (syst), aspergillose pulmonaire (pulm), lymphome EBV = lymphome EBV induit, GVHa = GVH aiguë, GVHc = GVH chronique.

ANNEXE 4 : caractéristiques des patients Adénovirus- (4/4)

patient	GVHa/grade	devenir	J décès	cause décès
71	2	décès	455	rechute
72	0	décès	84	lymphome EBV
73	2	vivant		
74	0	vivant		
75	2	vivant		
76	0	décès	31	SDRA
77	4	décès	99	aspergillose pulm
78	2	vivant		
79	2	décès	110	pneumo inters.
80	0	vivant		
81	2	décès	83	défaillance mv
82	2	vivant		
83	2	décès	90	lymphome EBV
84	4	décès	90	GVHa
85	2	décès	240	GVHc
86	1	vivant		
87	0	décès	18	MVO
88	2	vivant		
89	3	vivant		
90	0	décès	14	MVO
91	3	vivant		
92	1	vivant		

Légende : défaillance multiviscérale (mv), aspergillose pulmonaire (pulm), lymphome EBV = lymphome EBV induit, pneumo inters. = pneumopathie interstitielle, GVHa = GVH aiguë, GVHc = GVH chronique, MVO = maladie veino-occlusive.

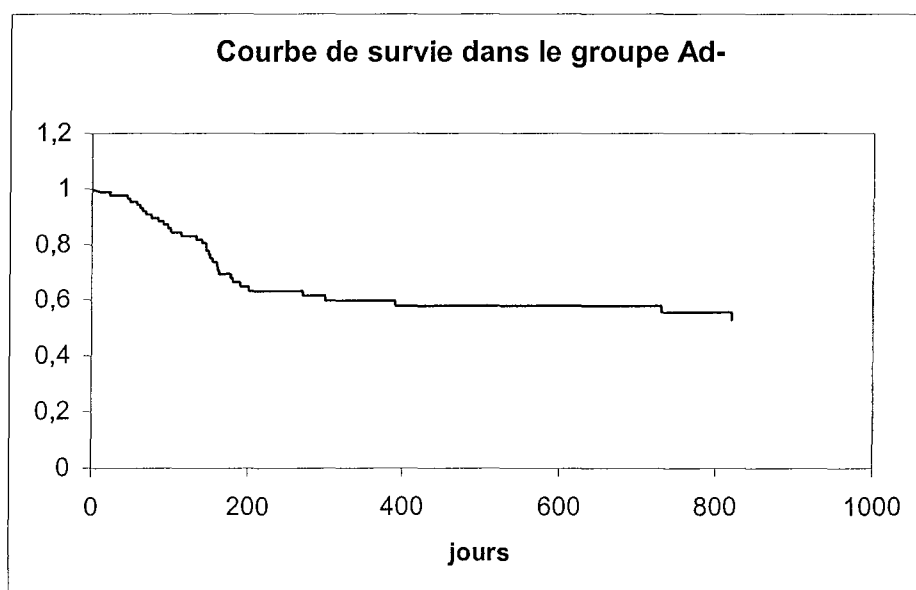
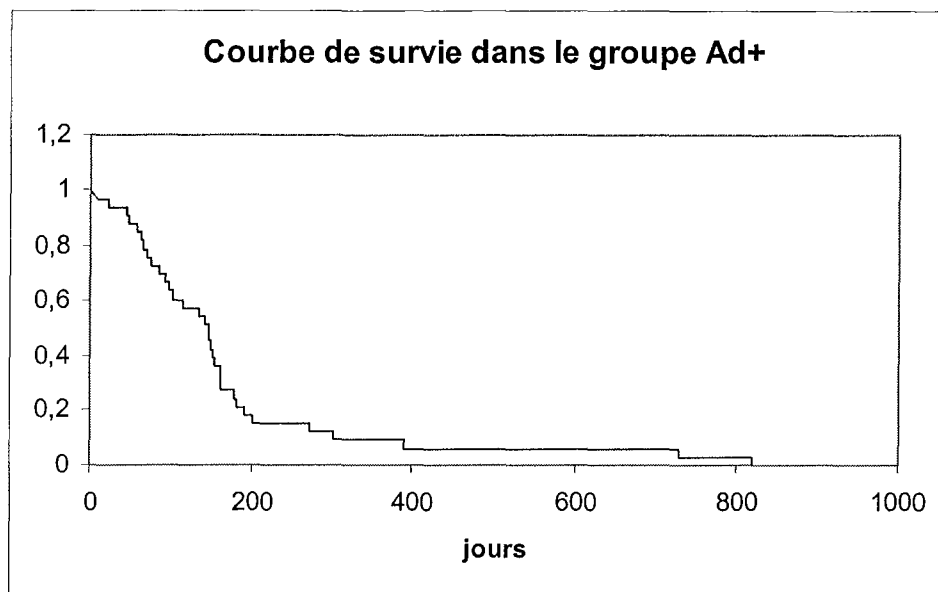
ANNEXE 5, tableau 1 : Caractéristiques et études statistiques des groupes Ad+ et Ad-

caractéristiques patients	Adénovirus + n = 33	Adénovirus - n = 59	p
âge moyen (années)	12,15	15,1	NS
âge: enfants/adultes	28 / 5	37 / 5	0,07
conditionnement myéloablatif : oui/non	31 / 2	49 / 10	NS
SAL oui/non	26 / 7	43 / 16	NS
SAL HD/LD	15 / 10	18 / 23	NS
déplétion T oui/non	8 / 25	15 / 44	NS
GVHa 0-1 / 2-3-4	23 / 10	34 / 25	0,076
GVHa 0-1-2 / 3-4	22 / 11	47 / 12	NS
GVHc	18	25	NS
CMV infection	9	10	NS
CMV maladie	4	5	NS
EBV +	7	6	0,009

Tableau 2 : caractéristiques des patients adénovirose maladie/patients infection probable et portage asymptomatique

caractéristiques patients	adénovirose maladie	maladie probable infection asymptomatique	p
âge : adulte/enfant	2 / 12	3 / 16	NS
SAL oui/non	10 / 4	16 / 3	NS
SAL HD/LD	5 / 4	10 / 6	NS
GVHa 0-1 / 2-3-4	5 / 9	5 / 14	NS
GVHa 0-1-2 / 3-4	8 / 6	14 / 5	NS
> ou égal à 2 sites	13	2	0,0001
décès	13	13	NS

ANNEXE 6 : courbes de survie



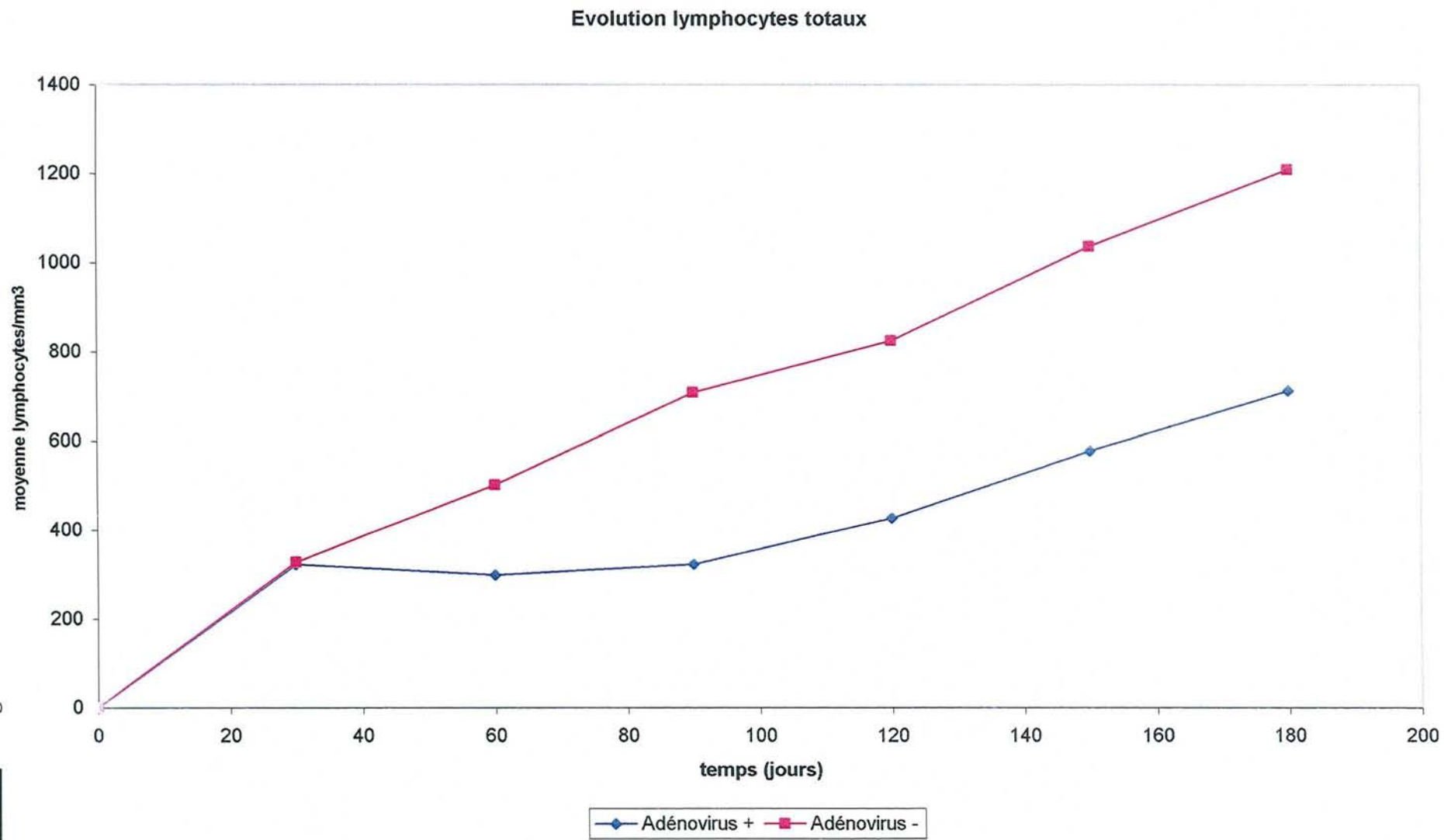
ANNEXE 7 : reconstitution immunitaire, nombre moyen des lymphocytes et des sous populations lymphocytaires dans le groupe Ad+ et le groupe Ad- de J30 à J180.

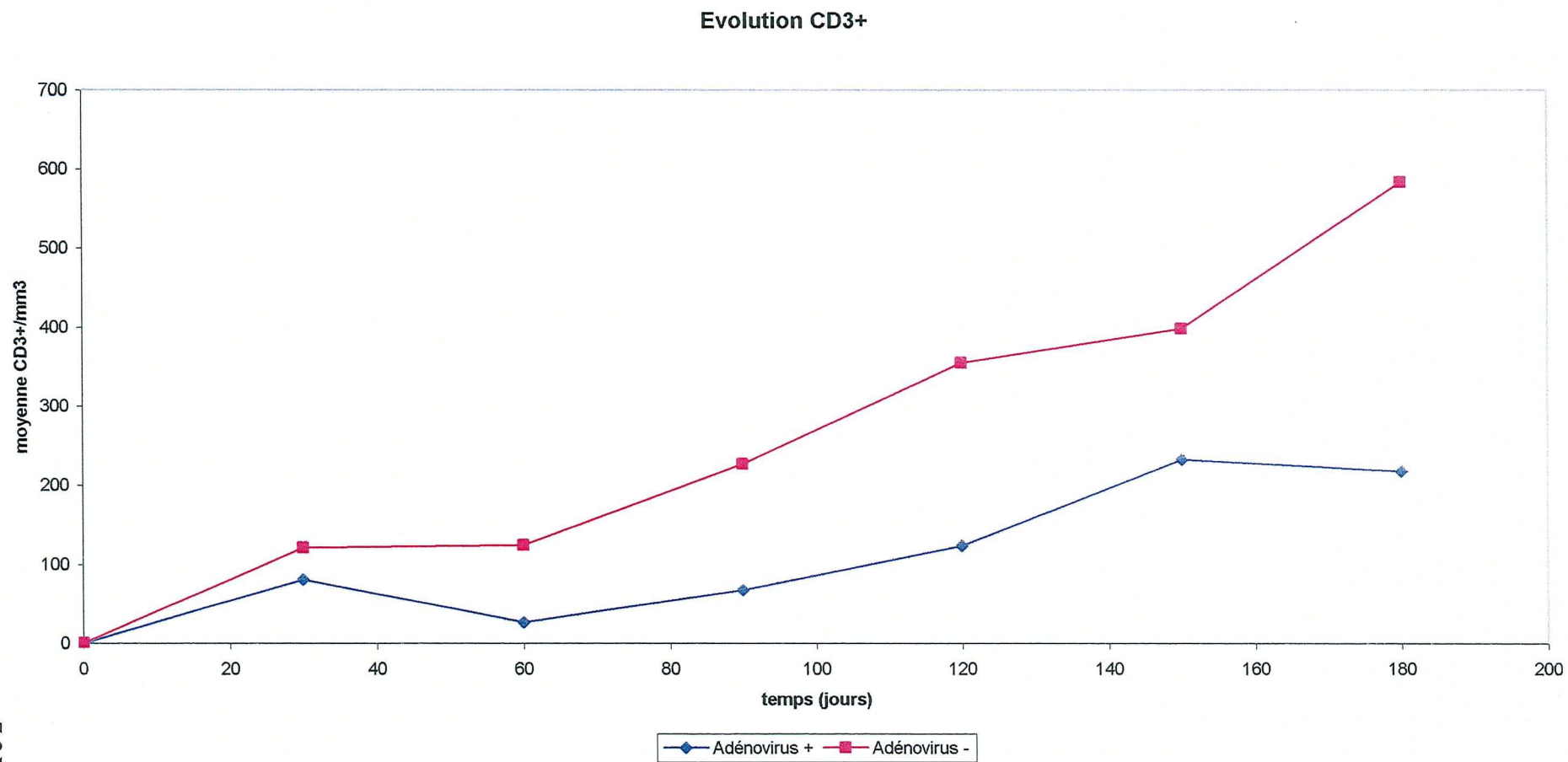
taux moyen/mm3	Ad +	Ad -	p
lymphocytes totaux J30	323	328,2	NS
CD3+ J30	81,2	120,3	NS
CD4+ J30	18	41,3	NS
CD8+ J30	76,8	122,8	NS
lymphocytes totaux J60	299	501,9	
CD3+ J60	26,3	124,2	
CD4+ J60	9,4	49,2	
CD8+ J60	37	101,8	
lymphocytes totaux J90	323	709,1	
CD3+ J90	67,8	226,7	
CD4+ J90	30,9	68,7	
CD8+ J90	72,7	204,4	
lymphocytes totaux J120	428	825	
CD3+ J120	123,7	354,7	
CD4+ J120	48,6	119,4	
CD8+ J120	99,3	278,2	
lymphocytes totaux J150	580	1 036,40	
CD3+ J150	233	397,5	
CD4+ J150	64,3	131,4	
CD8+ J150	202,4	263,8	
lymphocytes totaux J180	715	1 209,20	
CD3+ J180	218	582,6	
CD4+ J180	90,4	227,3	
CD8+ J180	149,7	414	

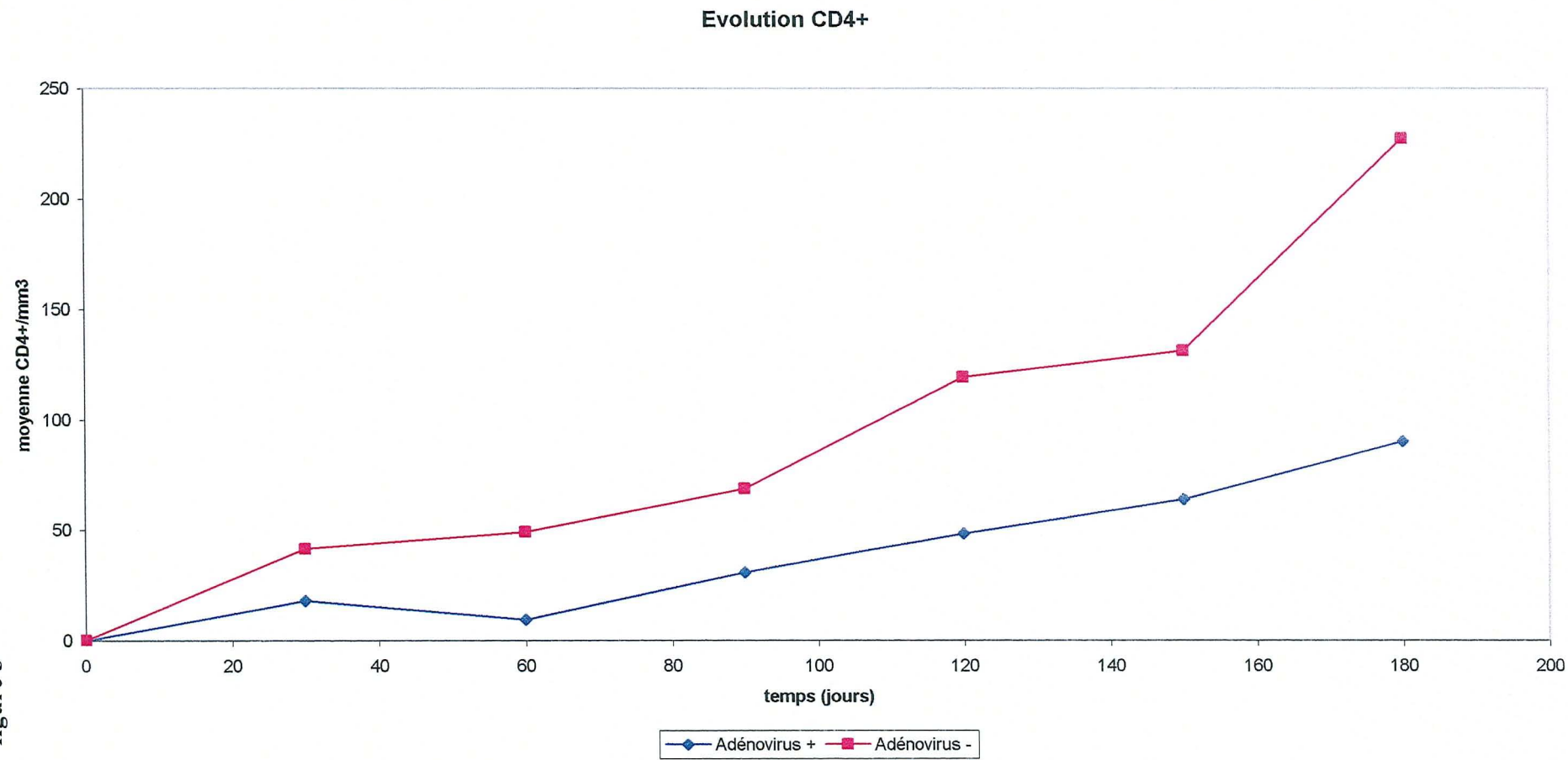
ANNEXE 8 : reconstitution de l'immunité cellulaire à J30, J60, J90 dans le groupe Ad+ et le groupe Ad- (test Chi2)

		Nb patientsAd+	Nb patients Ad-	p
J 30	lymphocytes > 300	9	17	NS
	lymphocytes < 300	24	40	
	CD3+ > 100	4	13	NS
	CD3+ < 100	25	38	
	CD4+ > 40	4	10	NS
	CD4+ < 40	25	41	
	CD8+ > 70	8	19	NS
	CD8+ < 70	21	32	
J 60	lymphocytes > 450	6	22	NS (0,058)
	lymphocytes < 450	27	33	
	CD3+ > 150	1	12	0,039
	CD3+ < 150	28	38	
	CD4+ > 50	1	12	0,03
	CD4+ < 50	28	38	
	CD8+ > 90	4	18	NS (0,06)
	CD8+ < 90	25	32	
J 90	lymphocytes > 600	4	20	0,012
	lymphocytes < 600	25	25	
	CD3+ > 200	2	11	NS
	CD3+ < 200	22	25	
	CD4+ > 100	3	7	NS
	CD4+ < 100	20	29	
	CD8+ > 150	2	15	0,01
	CD8+ < 150	21	21	

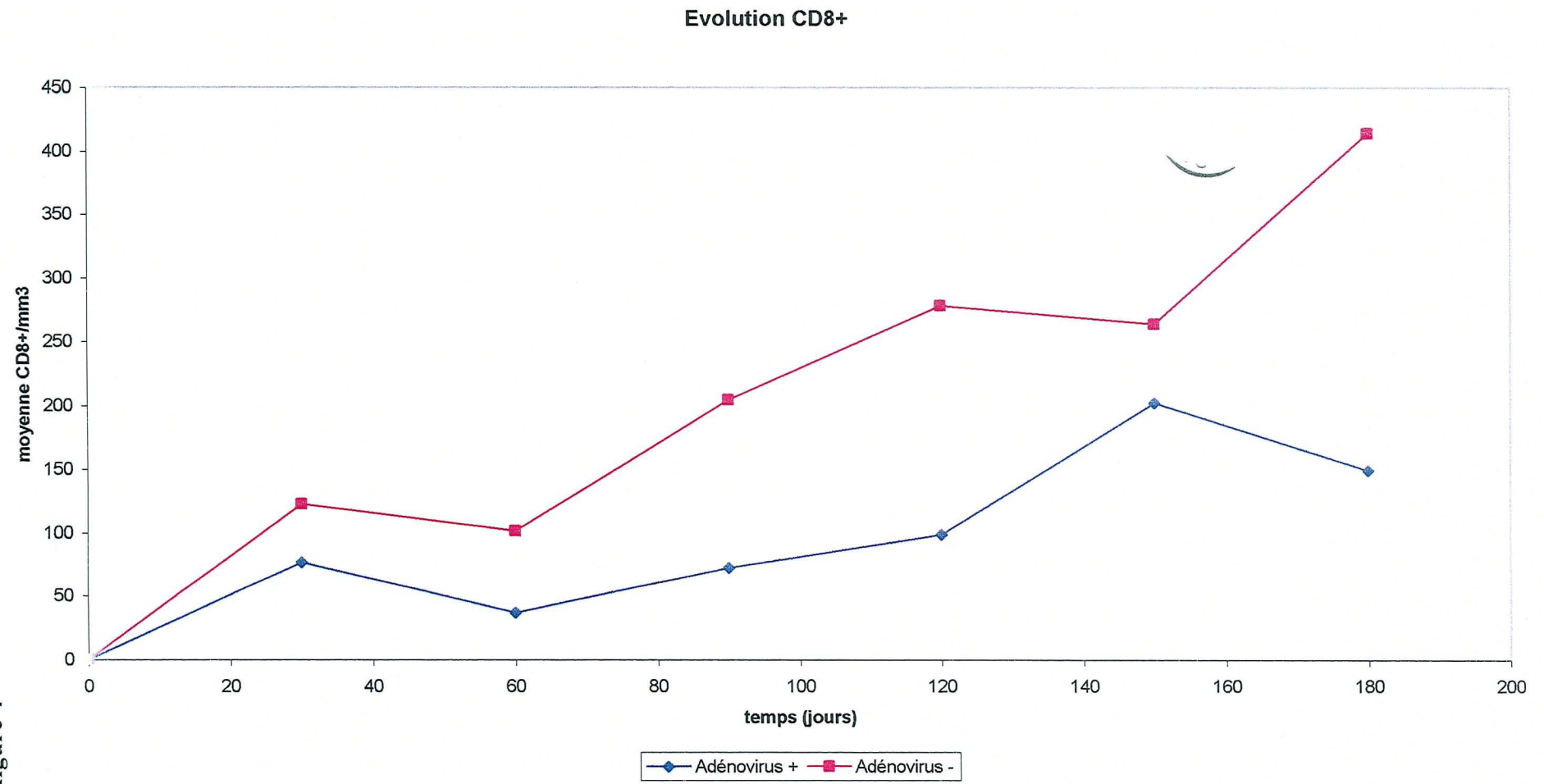
ANNEXE 9 : figure 1







ANNEXE 9 : figure 4



ANNEXE 10 : Incidence des infections à adénovirus selon les différentes études

Etudes	incidence des infections à adénovirus	nombre de patients	population concernée	type de greffe	incidence enfants/adultes
Bordigoni	11,50%	303	enfants et adultes	allogreffes haplo, géno et phénoïdétiques	ND
Flomenberg	20,90%	201	83 enfants, 118 adultes	autogreffes et allogreffes haplo,géno et phénoïdétiques	31,3 % / 13,6 %
Howard	12%	532	127 enfants, 405 adultes	autogreffes et allogreffes haplo,géno et phénoïdétiques	23 % / 9 %
Baldwin	17%	572	391 enfants, 181 adultes	autogreffes et allogreffes géno et phénoïdétiques	21 % / 9 %
Lion	27%	132	132 enfants	allogreffes haplo,géno et phénoïdétiques	
Shields	5%	1051	enfants et adultes	autogreffes, greffes syngéniques, allogreffes géno et phénoïdétiques	ND
Hale	6%	206	enfants et jeunes adultes	autogreffes et allogreffes haplo,géno et phénoïdétiques	ND
Runde	29%	130	enfants et adultes (1-59 ans)	allogreffes haplo,géno et phénoïdétiques	ND
La Rosa	3%	2889	adultes	autogreffes et allogreffes haplo,géno et phénoïdétiques	
Chakrabarti	19,70%	76	adultes	allogreffes haplo,géno et phénoïdétiques	

VU

NANCY, le **19 SEPTEMBRE 2003**

Le Président de Thèse

NANCY, le **16 OCTOBRE 2003**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **P. BORDOGONI**

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **20 OCTOBRE 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Professeur **C. BURLET**



RESUME DE LA THESE

Les infections à adénovirus représentent une cause de morbidité et de mortalité importante après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, particulièrement avec donneurs non apparentés. Le déficit de l'immunité cellulaire présent après une allogreffe et secondaire à une déplétion en lymphocytes T soit ex vivo du greffon, soit in vivo par administration de sérum antilymphocytaire, représente un facteur de risque. Les buts de l'étude sont d'une part d'étudier l'incidence de ces infections et, d'autre part de rechercher les facteurs pronostiques de l'apparition d'une adénovirose dans un groupe homogène de patients ayant tous bénéficié d'une allogreffe de CSH avec donneurs non apparentés entre août 1987 et janvier 2003. Il s'agit d'un travail rétrospectif concernant 92 patients (65 enfants et 27 adultes). La détection systématique de l'adénovirus est réalisée de manière hebdomadaire pendant les trois premiers mois après l'allogreffe, à partir de prélèvements périphériques et sanguins. L'infection à adénovirus est classée en adénovirose infection, adénovirose maladie probable et adénovirose maladie certaine. L'étude quantitative de l'immunité cellulaire a été étudiée (phénotype lymphocytaire CD3, CD4, CD8) mensuellement jusqu'à J180 après la greffe.

Une adénovirose a été diagnostiquée chez 33 patients (35,9 %) en moyenne 54 jours après la greffe, 14 présentaient une adénovirose maladie certaine. 26 patients sont décédés, l'adénovirus est l'agent responsable pour 9 sujets. Seuls deux facteurs de risque sont significatifs dans notre étude : la lenteur de reconstitution de l'immunité cellulaire (CD3+ et CD4+) à J60 après la greffe et la co-infection par le virus EBV. Nous retrouvons dans ce type de greffe la fréquence élevée, la morbidité et l'impact sur la survie globale de la survenue d'une infection à adénovirus. Une reconstitution immunitaire lente est un facteur favorisant la survenue d'une adénovirose.

TITRE EN ANGLAIS :

Adenovirus infections after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation, matched unrelated donor : prognosis factors

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2003

MOTS CLEFS :

Adénovirose – Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques – donneur non apparenté – immunité cellulaire.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex