

Impact de l'infection virale sur le pronostic des greffes d'organes solides.



Christophe Legendre,
Hôpital Necker &
Université Paris Descartes, Paris

61^{ème} Journée de l'hôpital Claude-Bernard
Paris , 15 novembre 2018.

Groupe Spiesser

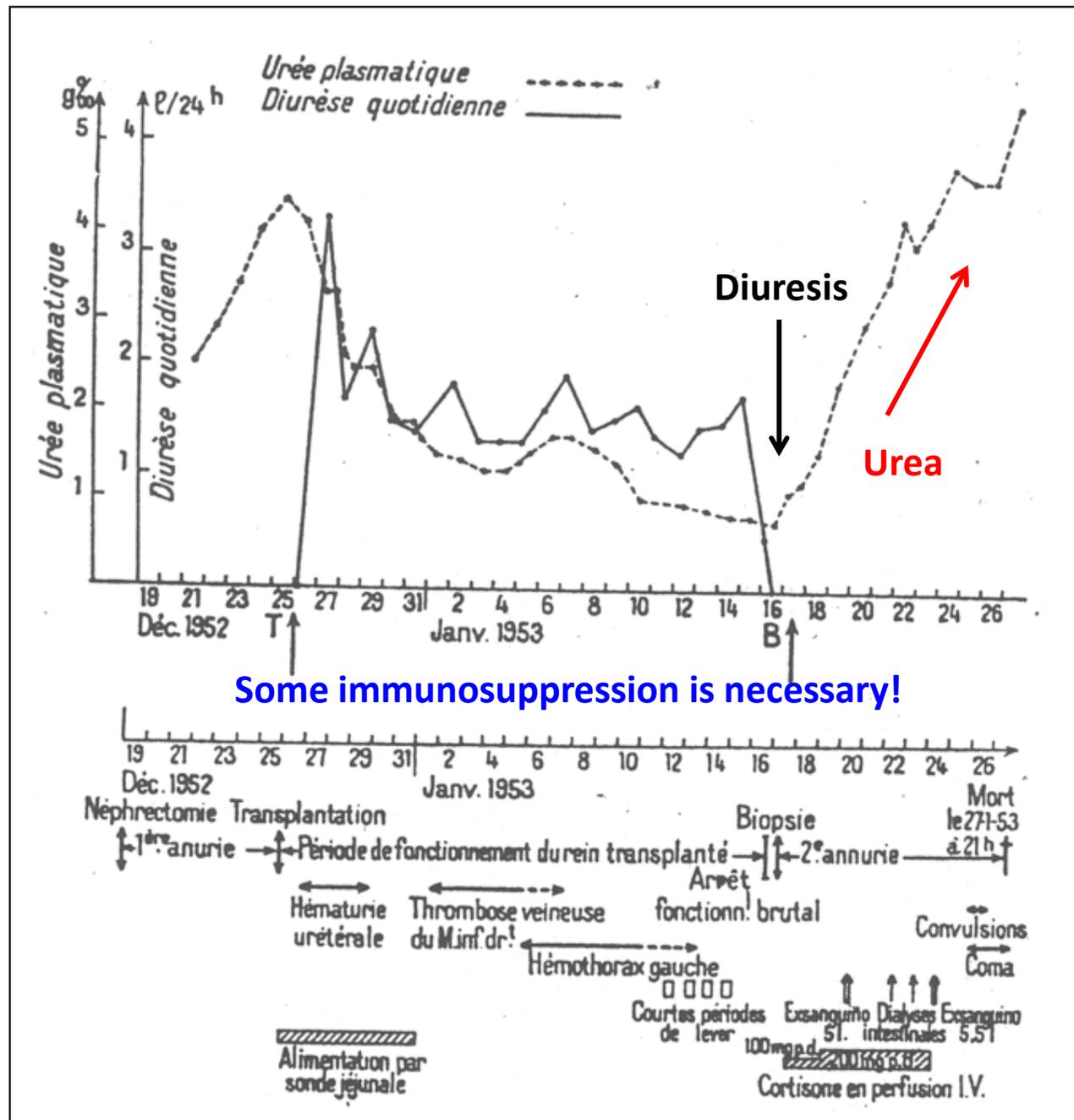
Fonds Boussard

Fondation
Day-Solvay

Kidney transplantation without immunosuppression



L Michon et al, La Presse Médicale 1953



Some immunosuppression is necessary!

L Michon et al, La Presse Médicale 1953

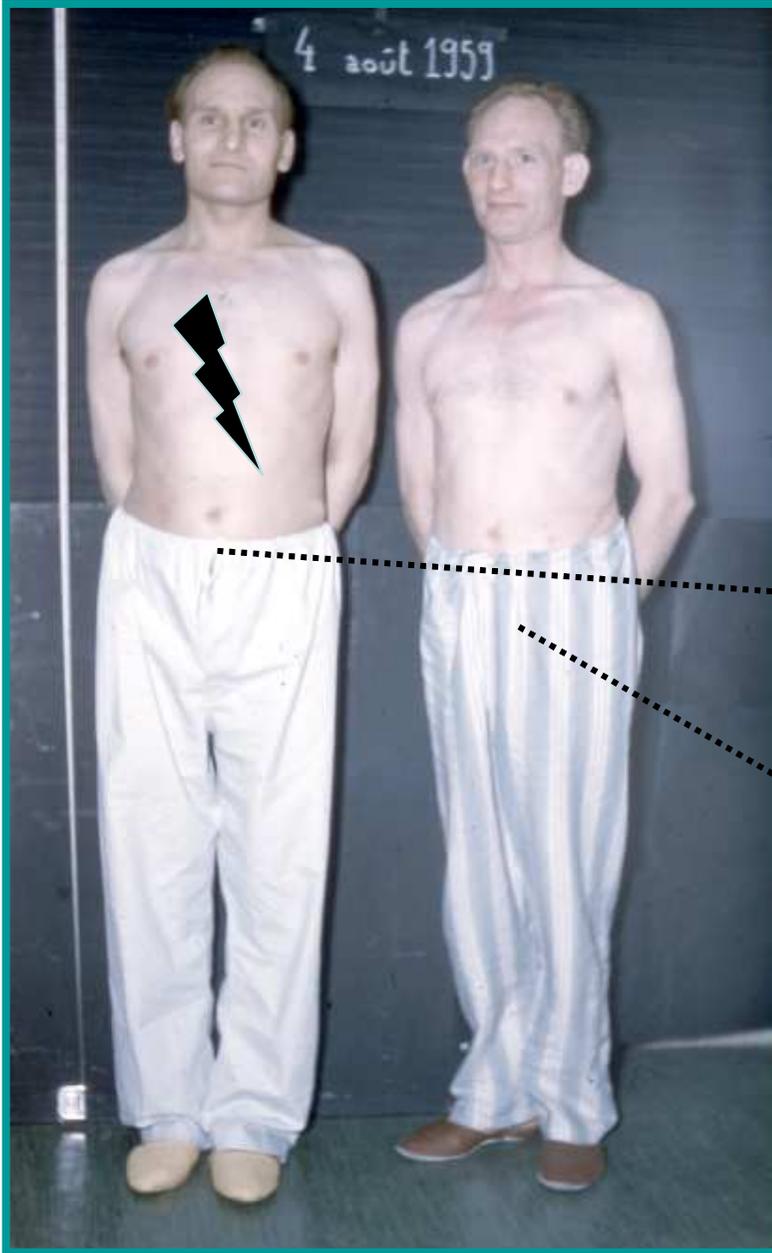


Tableau V. — Etat fonctionnel rénal du donneur et du receveur le 1^{er} Octobre 1959.

	RECEVEUR	DONNEUR
Urée sanguine (g/l)	0,33	0,32
Clearance de l'urée (ml/min).	41,5	52
PSP { en 15 min	21 %	27 %
en 70 min	53 %	55 %
Clearance du mannitol (ml/min)	78	102
Clearance du PAH (ml/min).	367	508

+

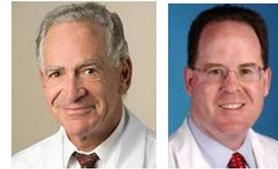
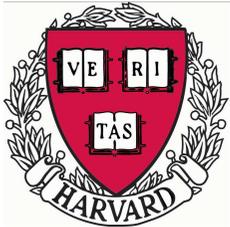
Recipient
1985 (63 years)

+

Donor
1987 (65 years)

Induction of tolerance

“Some” immunosuppression is necessary: at least at the beginning!



STANFORD
UNIVERSITY



HLA Match (n=10)
HLA Mismatch (n=12)

HLA Match (n=22)
HLA Mismatch (n=15)

Kawai NEJM 2008
Kawai NEJM 2013
Kawai AJT 2014

Scandling NEJM 2008
Scandling NEJM 2012
Scandling AJT 2015

n= 90



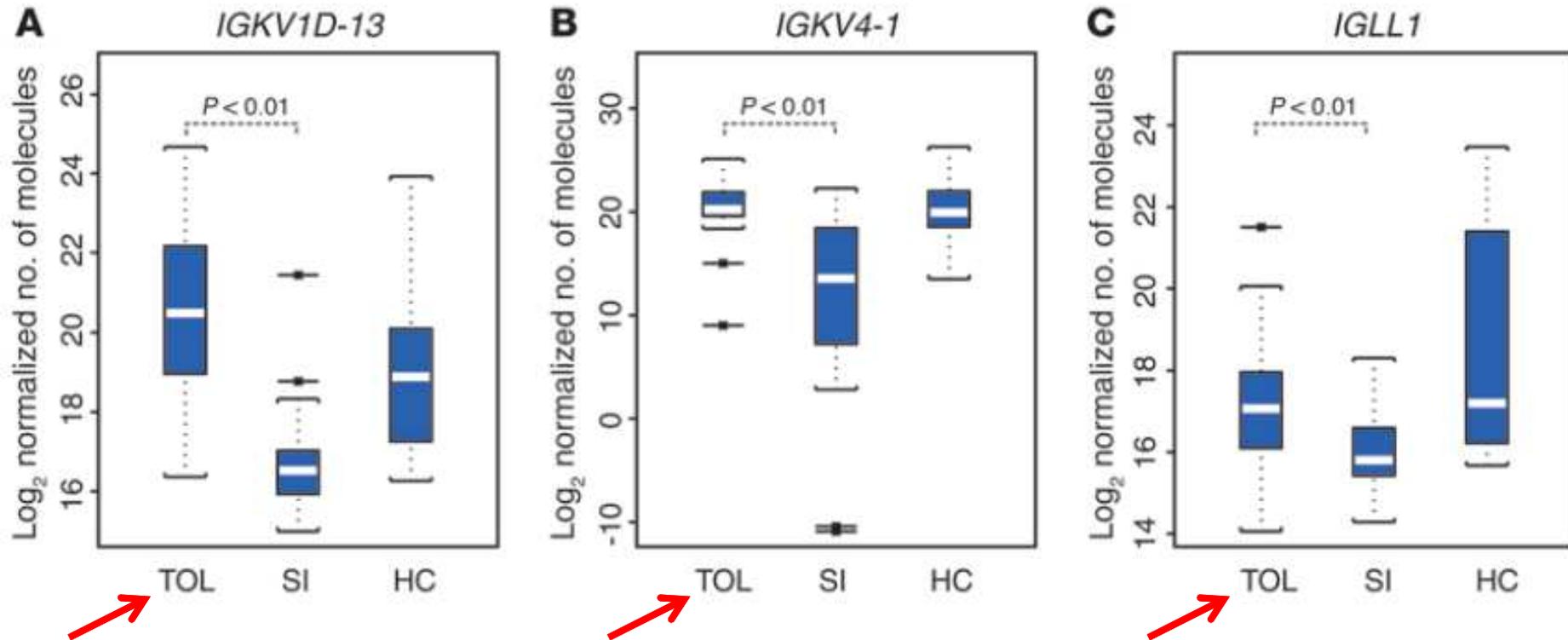
Leventhal Science Transl Med 2012
Leventhal Transplantation 2013
Leventhal Transplantation 2015



HLA Mismatch (n=31)

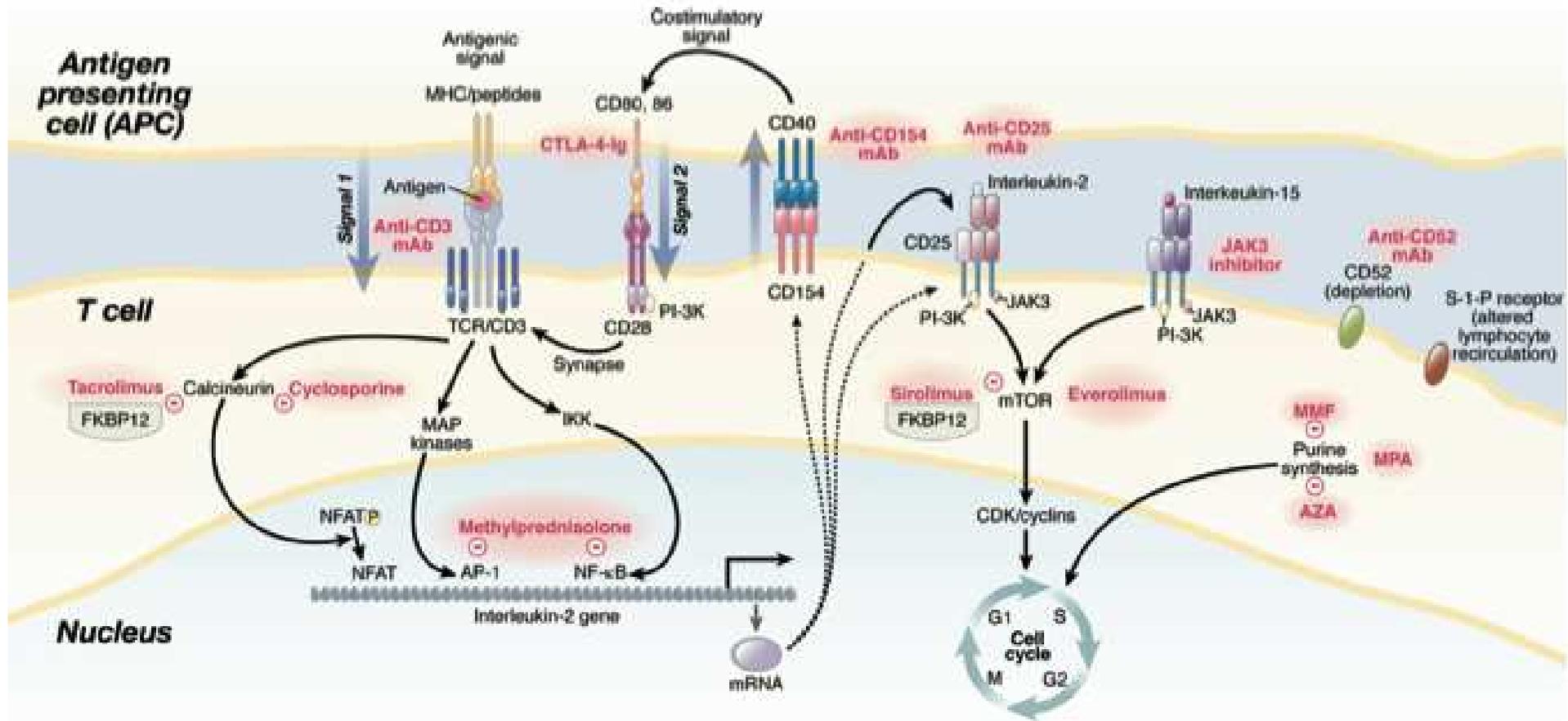
Operational tolerance

Lifelong IS may not be necessary: very rare instances!



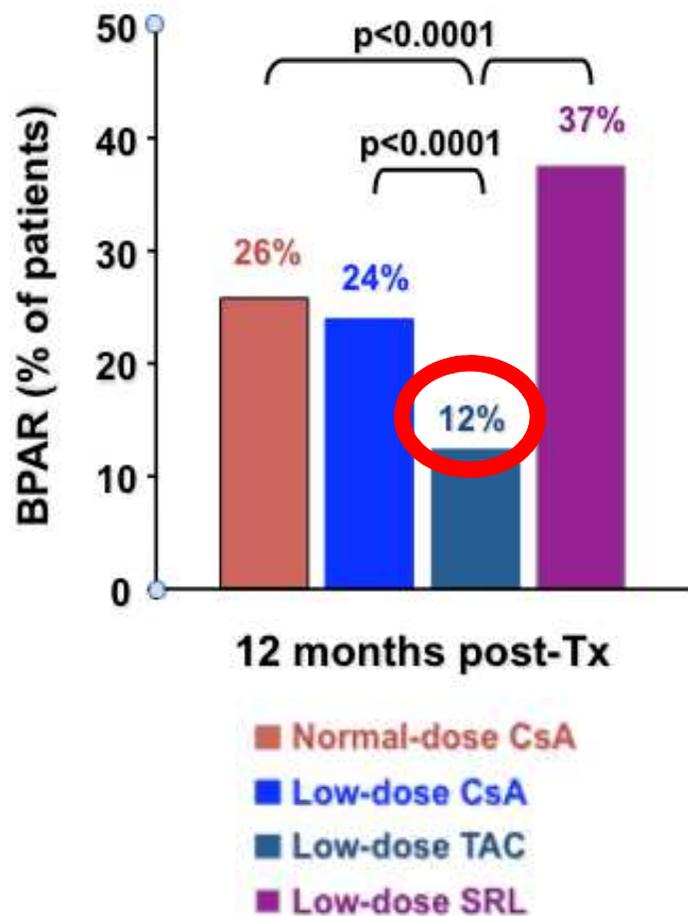
Unfortunately for the vast majority of patients

Immunosuppression is necessary and lifelong!

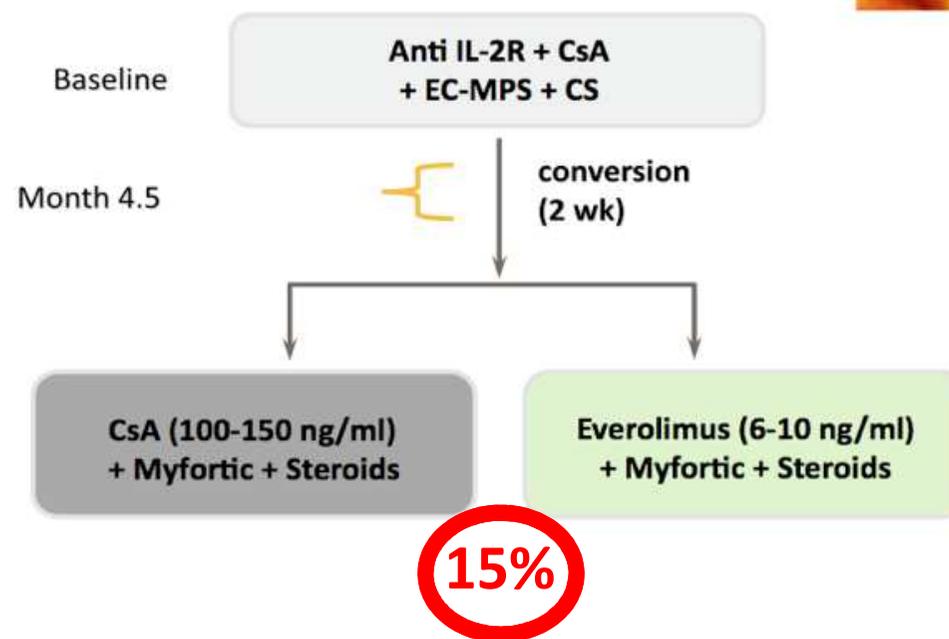


Successes

Acute rejection: a rare event in LIR patients



ZEUS: CNI stop at 4.5 months



Biopsy-proven AR in Low Immunological Risk patients

H Ekberg et al, NEJM 2007

K Budde et al, Lancet 2011

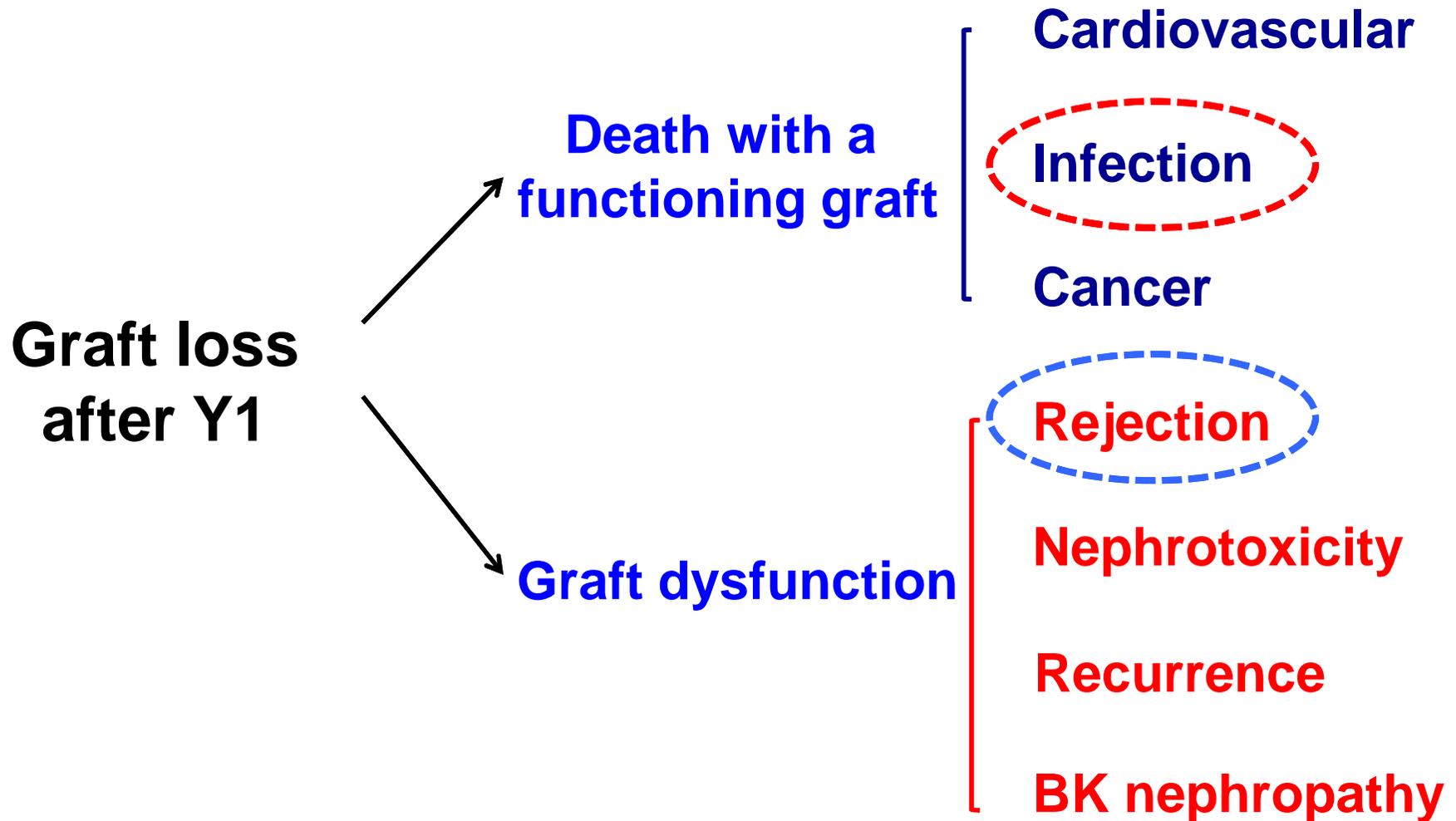


**Do we know how to measure
the level of immunosuppression?**



Not really!

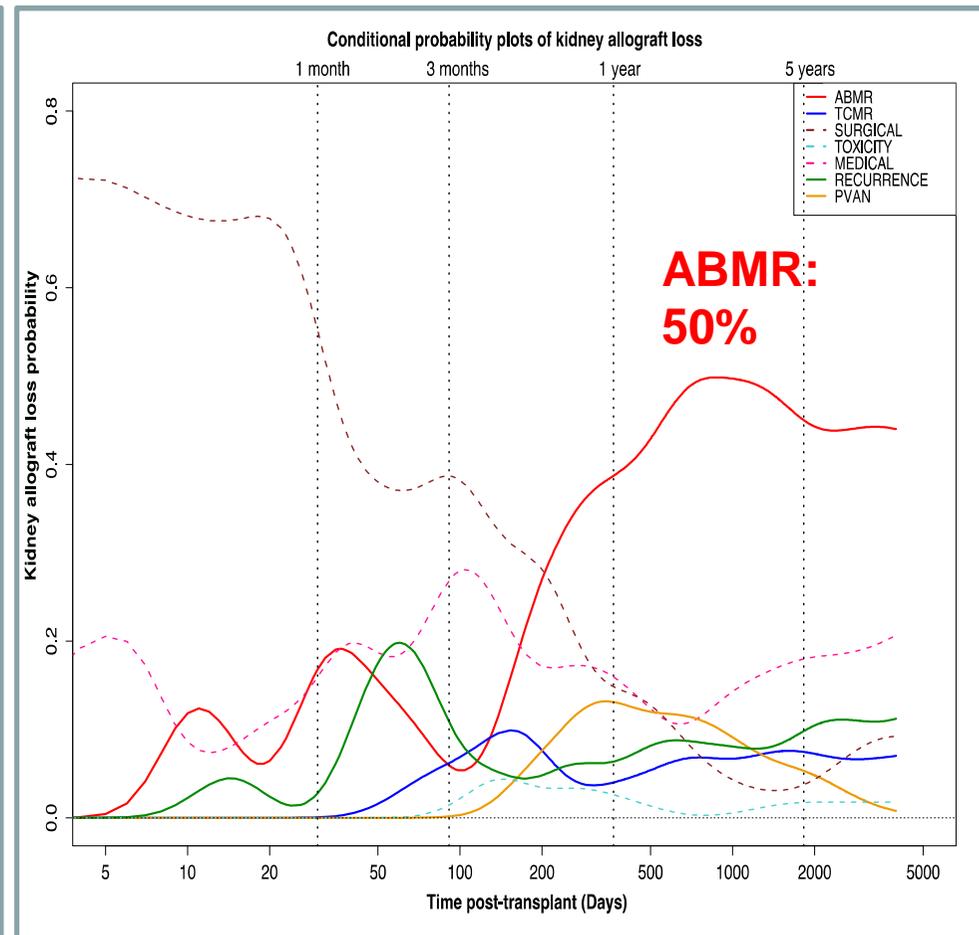
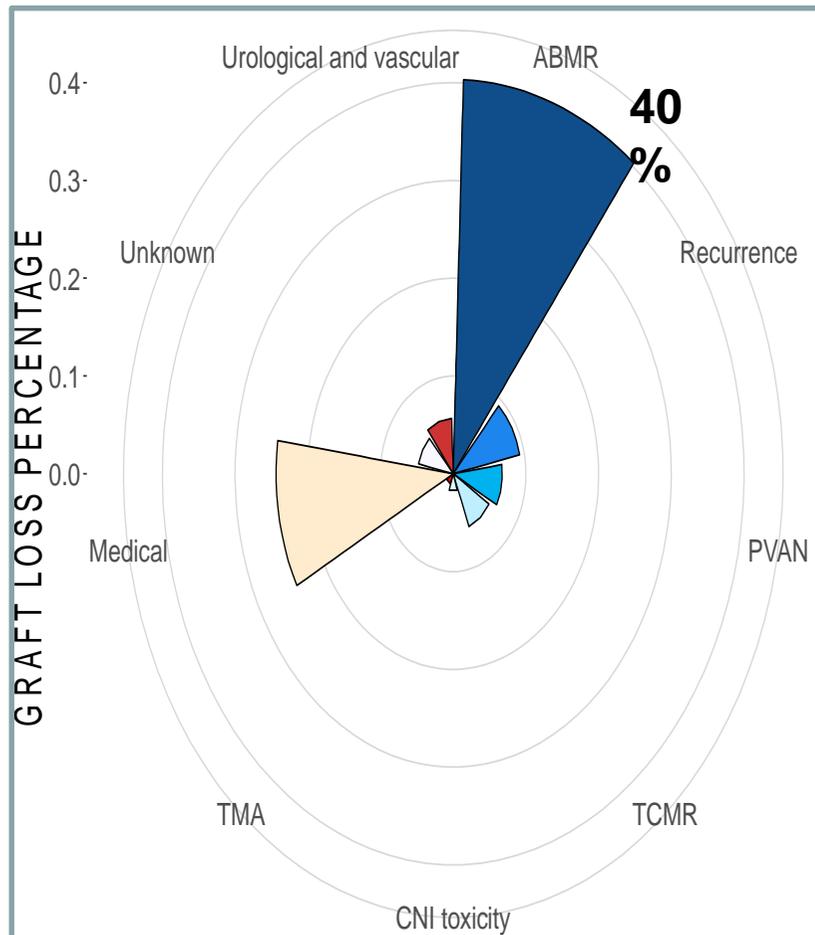
Over-immunosuppression ?



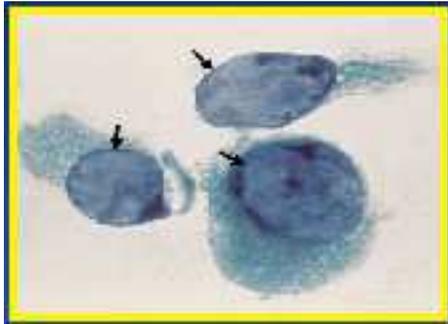
Under-immunosuppression ?

ABMR: the current main cause of graft loss.

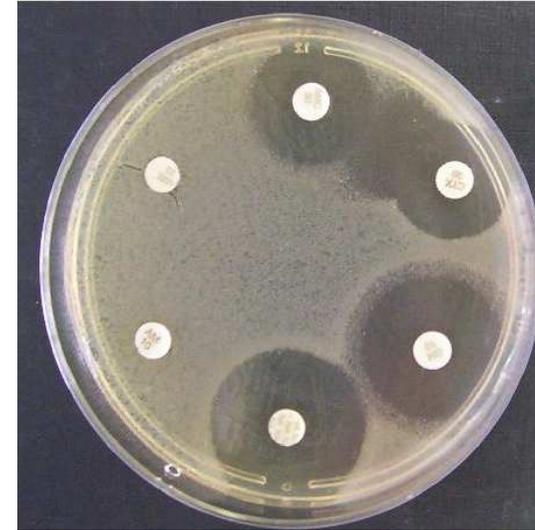
4 French centers: 4,921 kidney recipients and 10,293 kidney allograft biopsies
739 graft losses



IS-induced side effects = infections



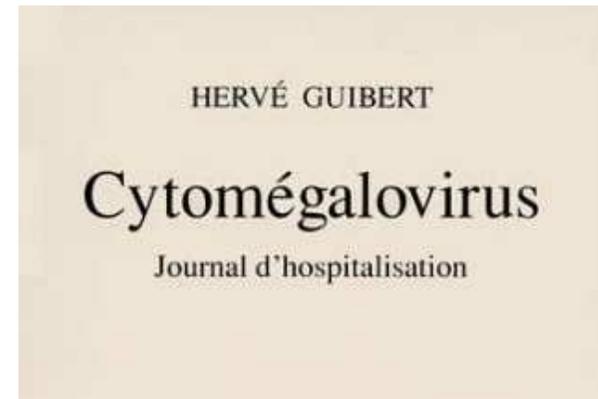
BK virus



ESBL

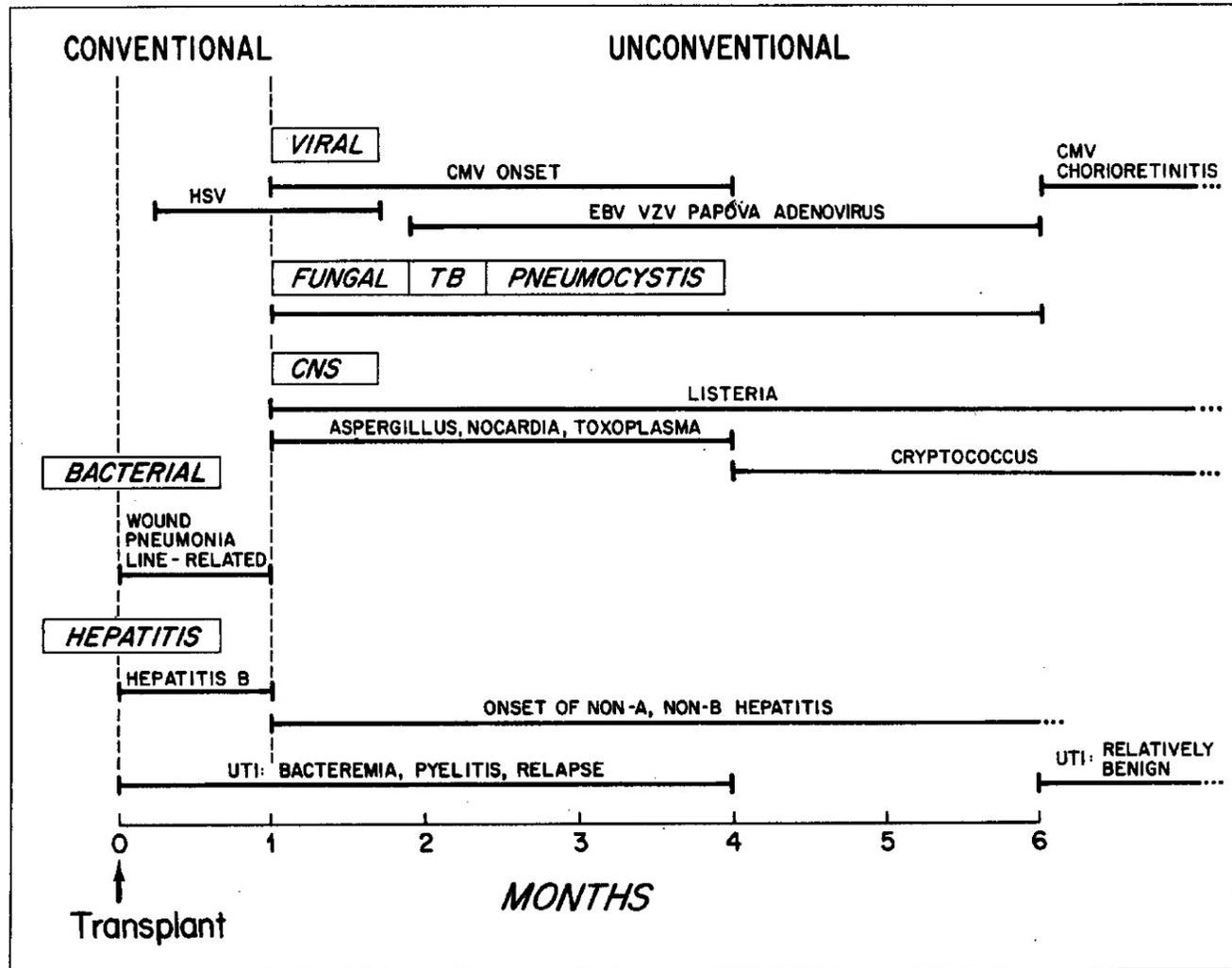


Norovirus

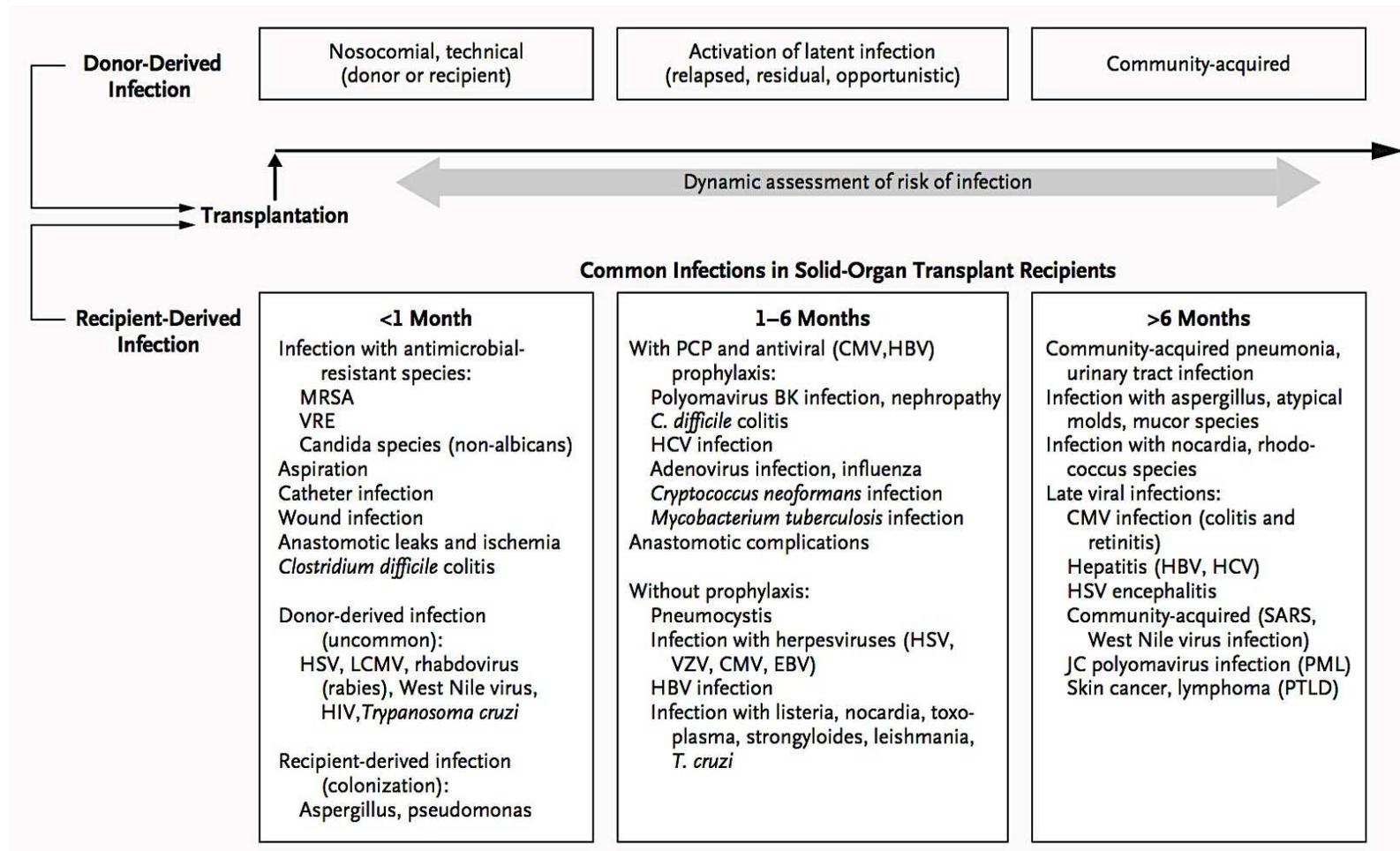


CMV

Infections en transplantation rénale : 1960-1980



Infections en transplantation rénale : 1990-2005



→ Synthèse des données de la littérature

INTRODUCTION

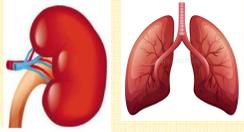
MATERIELS ET METHODES

RESULTATS

DISCUSSION

CONCLUSION

Localisation de l'infection



Type de germe



Recueil prospectif des infections 2000-2017

Base de données infectieuses

Thésaurus



Exclusion

- Colonisation
- Virémie asymptomatique
- Infections urinaires basses
- infections respiratoires hautes



Contrôle de l'exhaustivité par des procédures systématiques

Vérification de la qualité des données

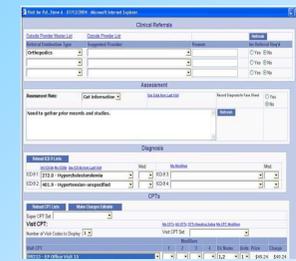
Extraction des données microbiologiques



Infectiologue
Attaché de recherche clinique
Statisticien



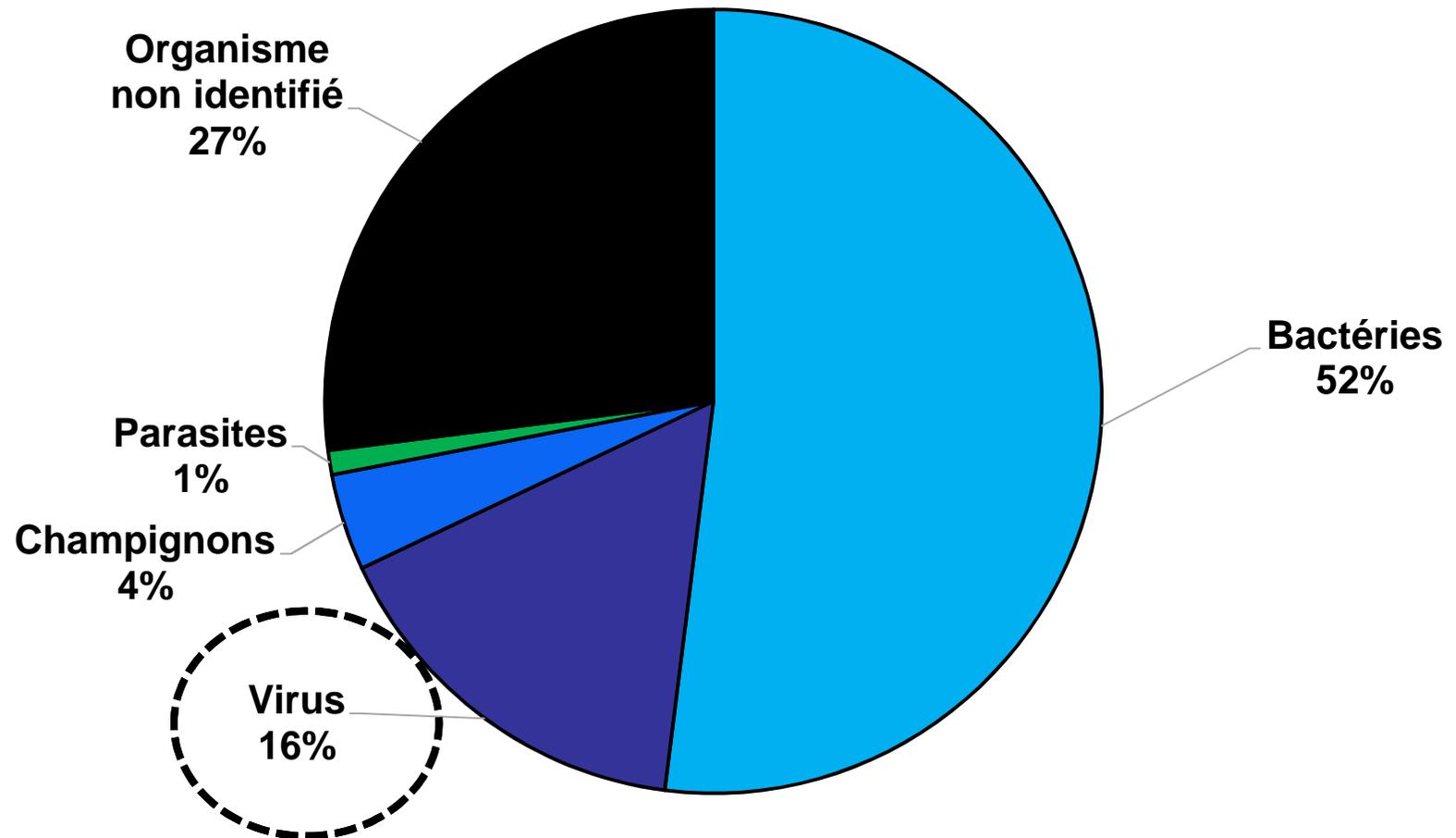
Retour dans les dossiers médicaux



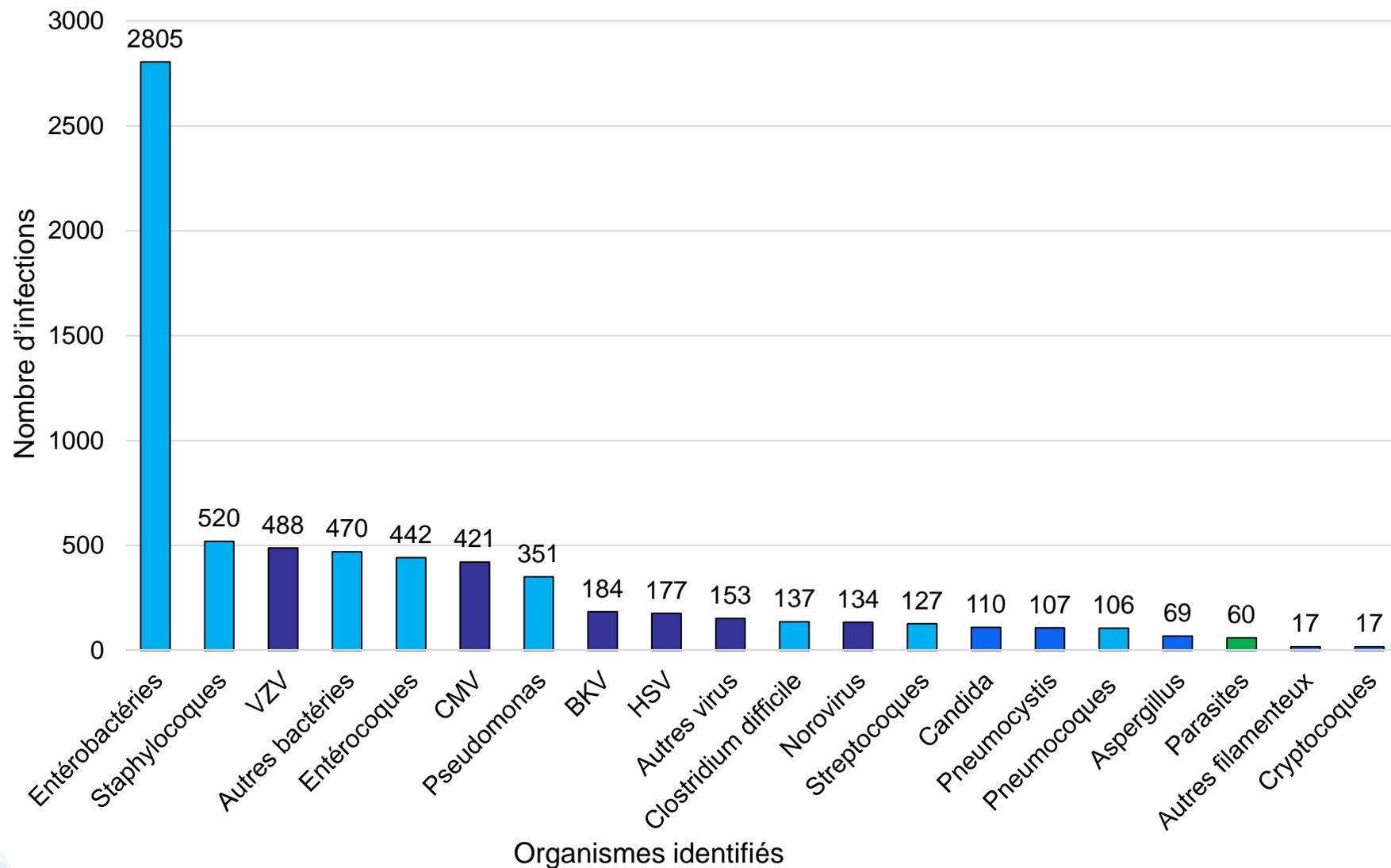
Microbiologie : généralités

N = 9 457 infections

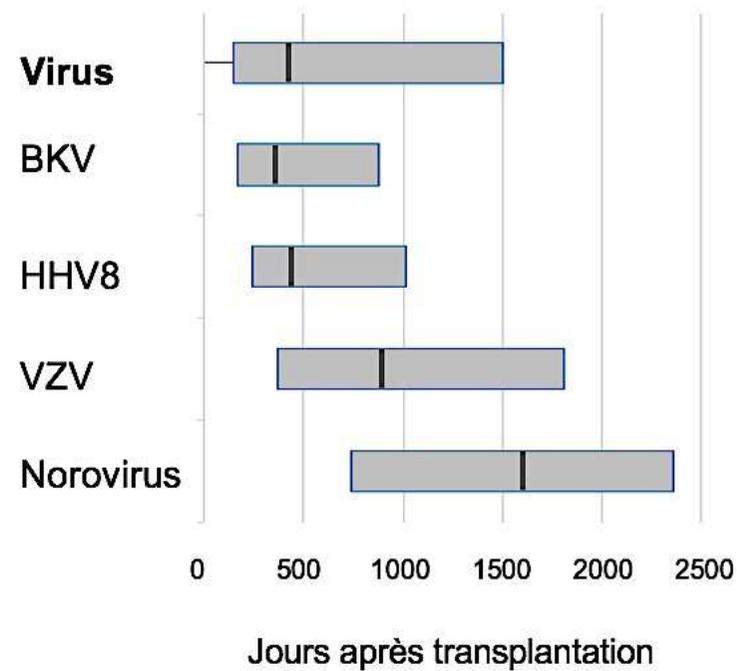
Identification d'un organisme N = 6 902



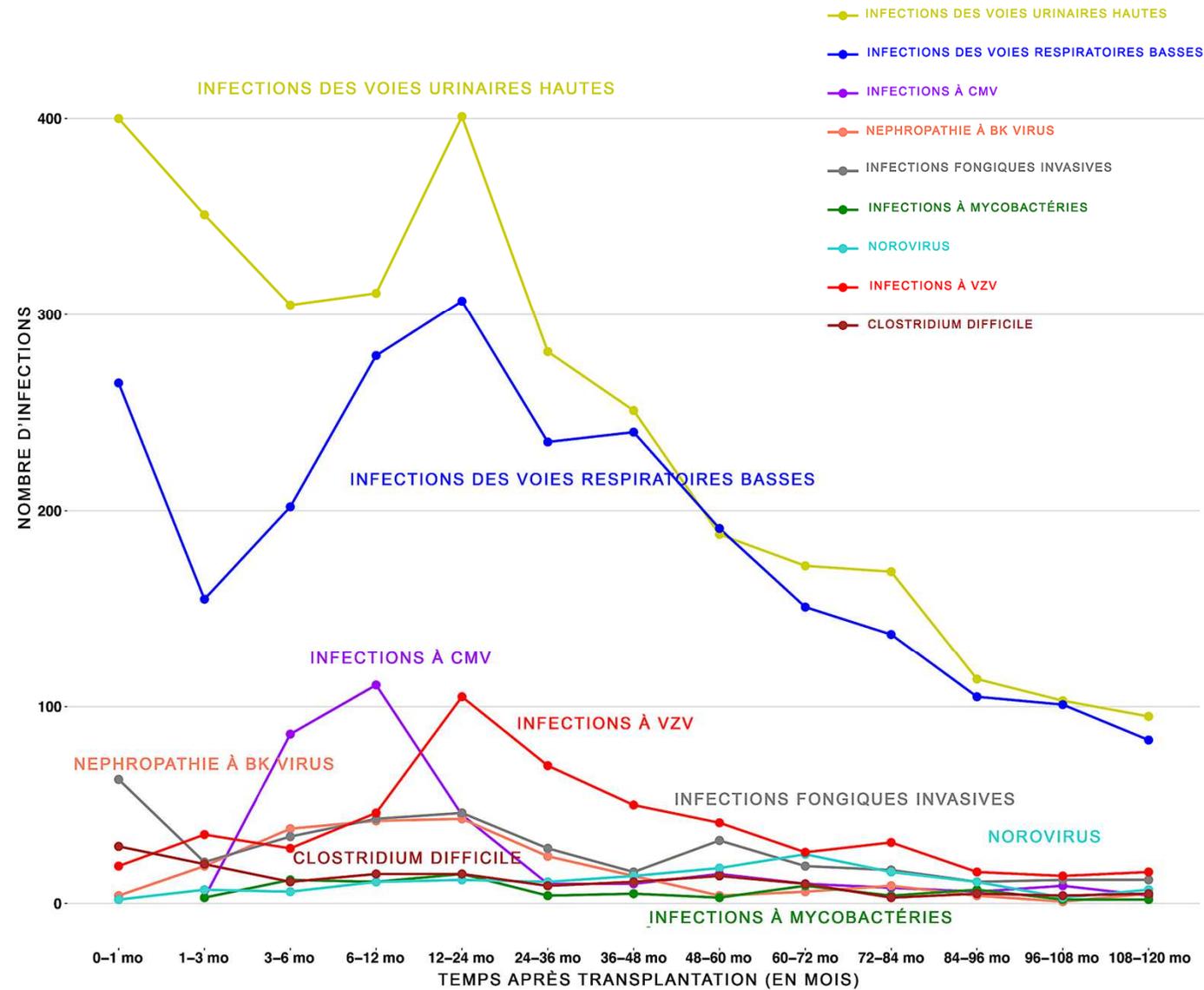
Microbiologie : description des germes retrouvés



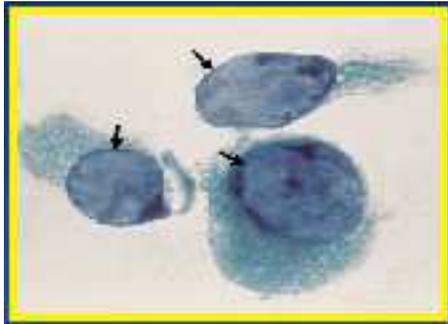
Délai médian de survenue des infections virales : 463 (148 - 1489) jours



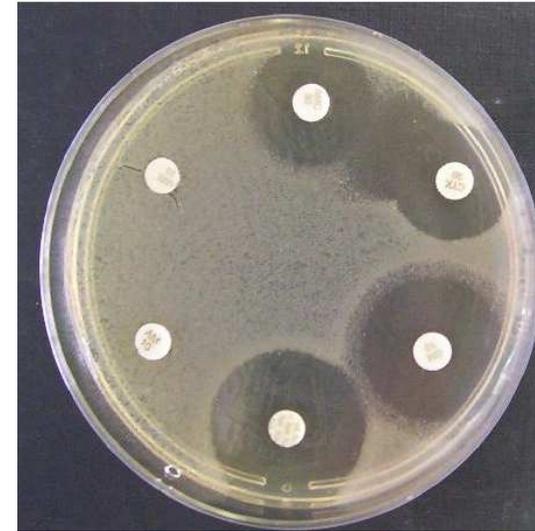
Distribution des infections en fonction du temps



Post-transplant viral infections



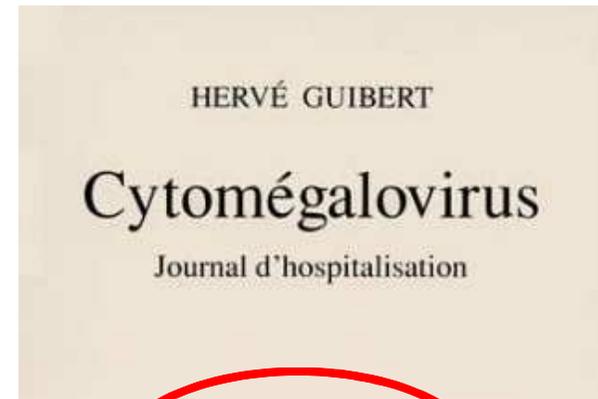
BK virus



ESBL



Norovirus



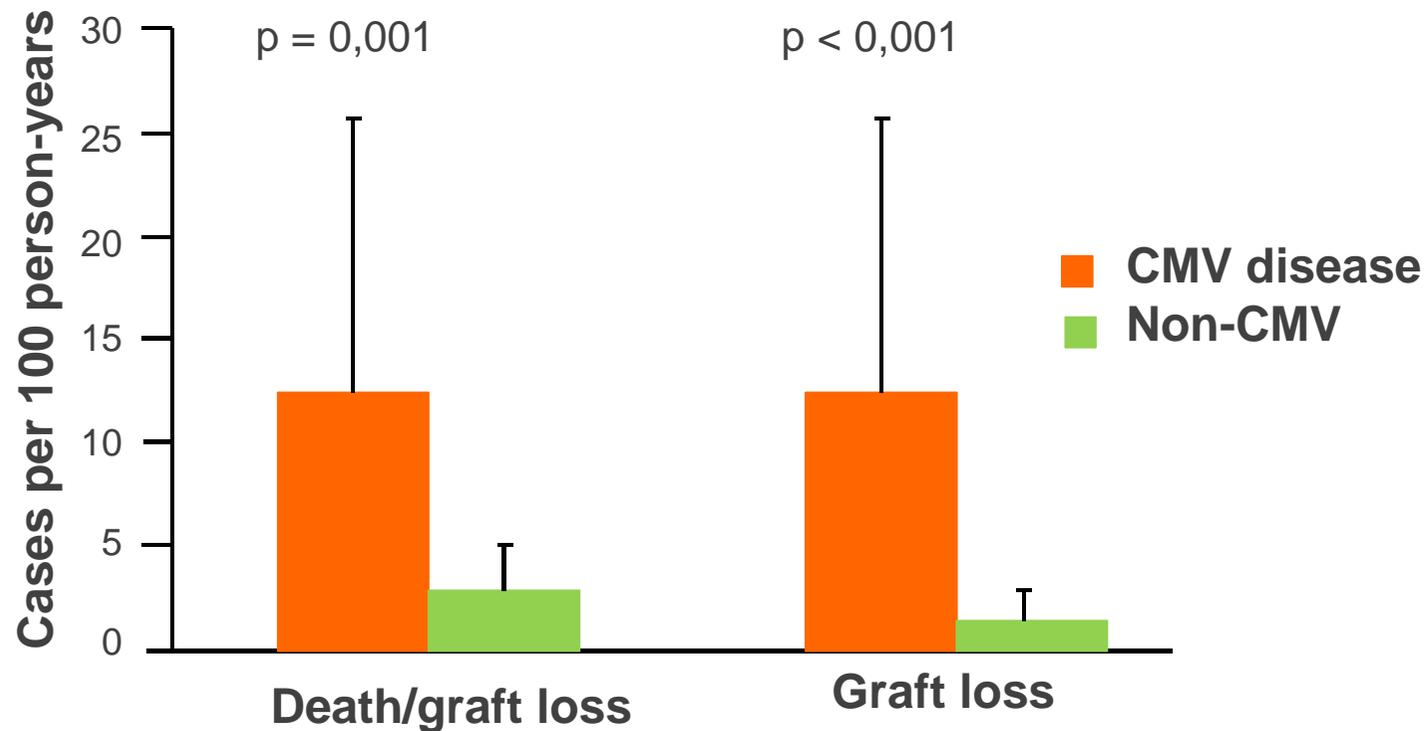
CMV

Recommendations for monitoring 2018

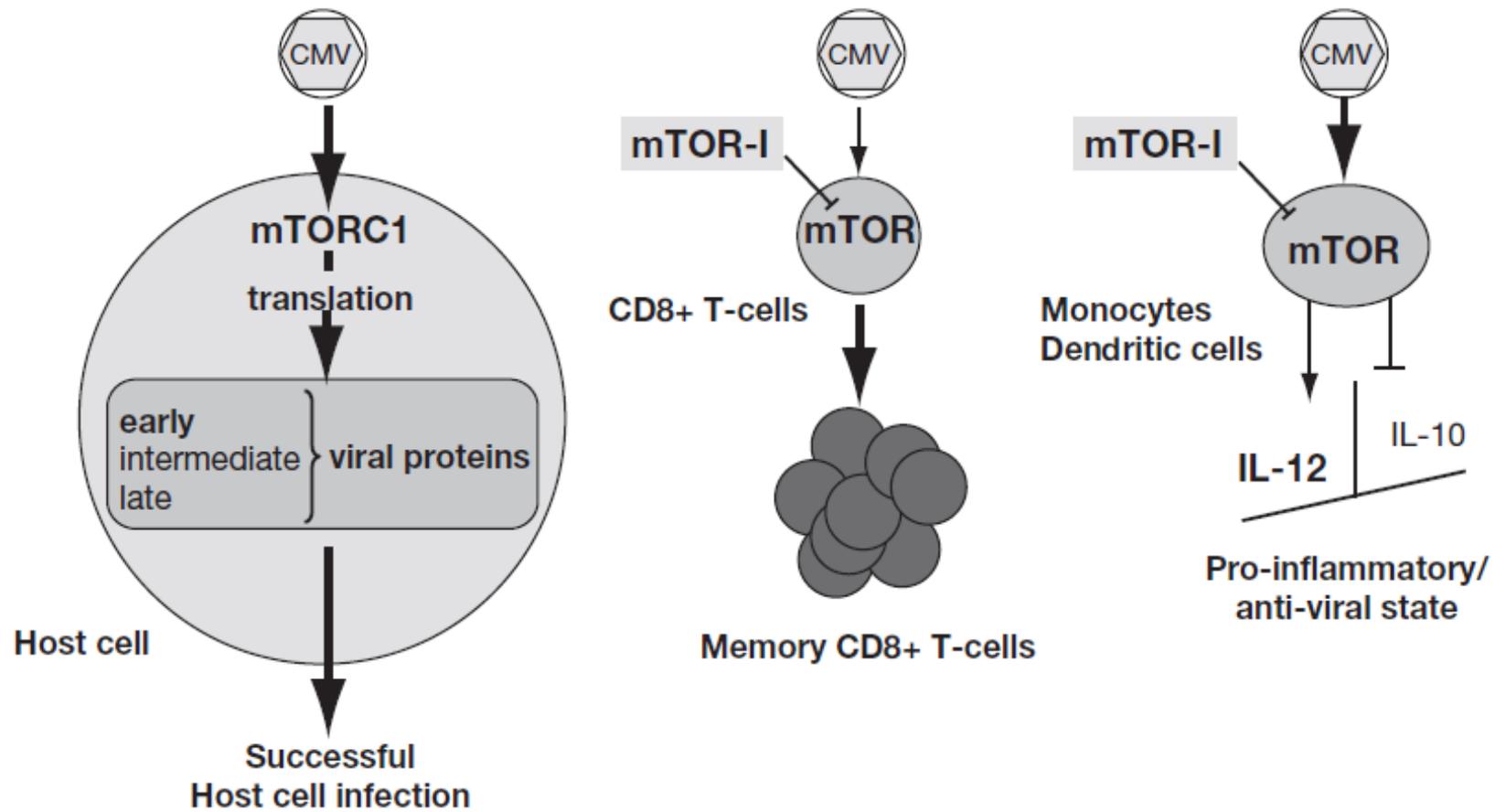
Organ	Serostatus	Risk Level	RECOMMENDED
All	D-/R-	Low	Monitoring for clinical symptoms; consider antiviral prophylaxis against other herpes infections
Kidney	D+/R-	High	6 months of GCV/VGCV OR Preemptive therapy
	R+	Intermediate	3 months of VGCV OR Preemptive therapy
Liver	D+/R-	High	3 -6 months of VGCV OR Preemptive therapy
	R+	Intermediate	3 months of VGCV (VGCV not FDA approved in liver) OR Preemptive therapy
Pancreas	D+/R-	High	3 -6 months of VGCV
	R+	Intermediate	3 months of VGCV OR Preemptive therapy
Islet	D+/R-	Intermediate	3 months of VGCV
	R+	Intermediate	3 months of VGCV OR Preemptive therapy

Maladie tardive à CMV

- Après 6 mois de prophylaxie / VGCV
- Incidence : 18,1% à 2 ans
- Association statistique avec la perte du greffon



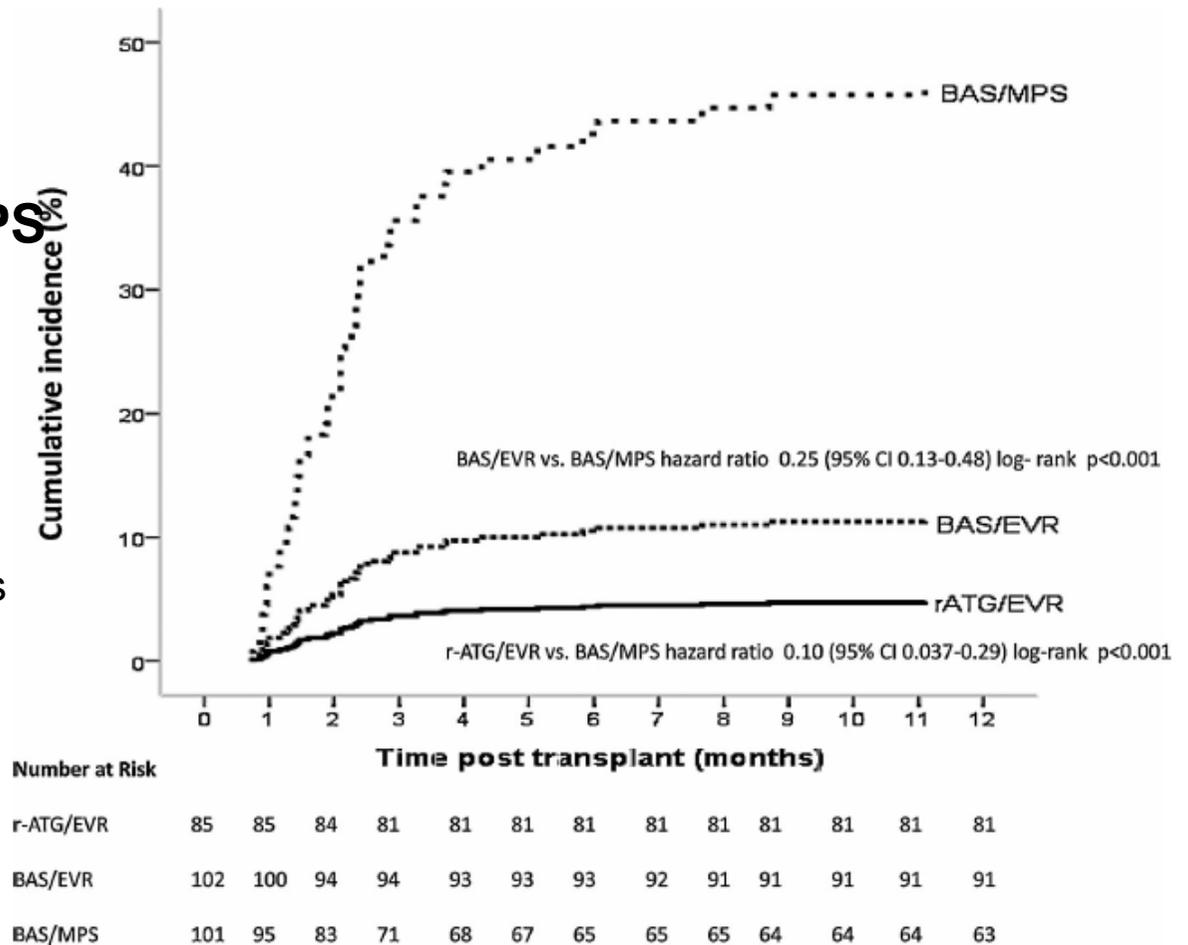
mTOR inhibitors et CMV: données *in vitro*



mTOR inhibitors et CMV chez R+

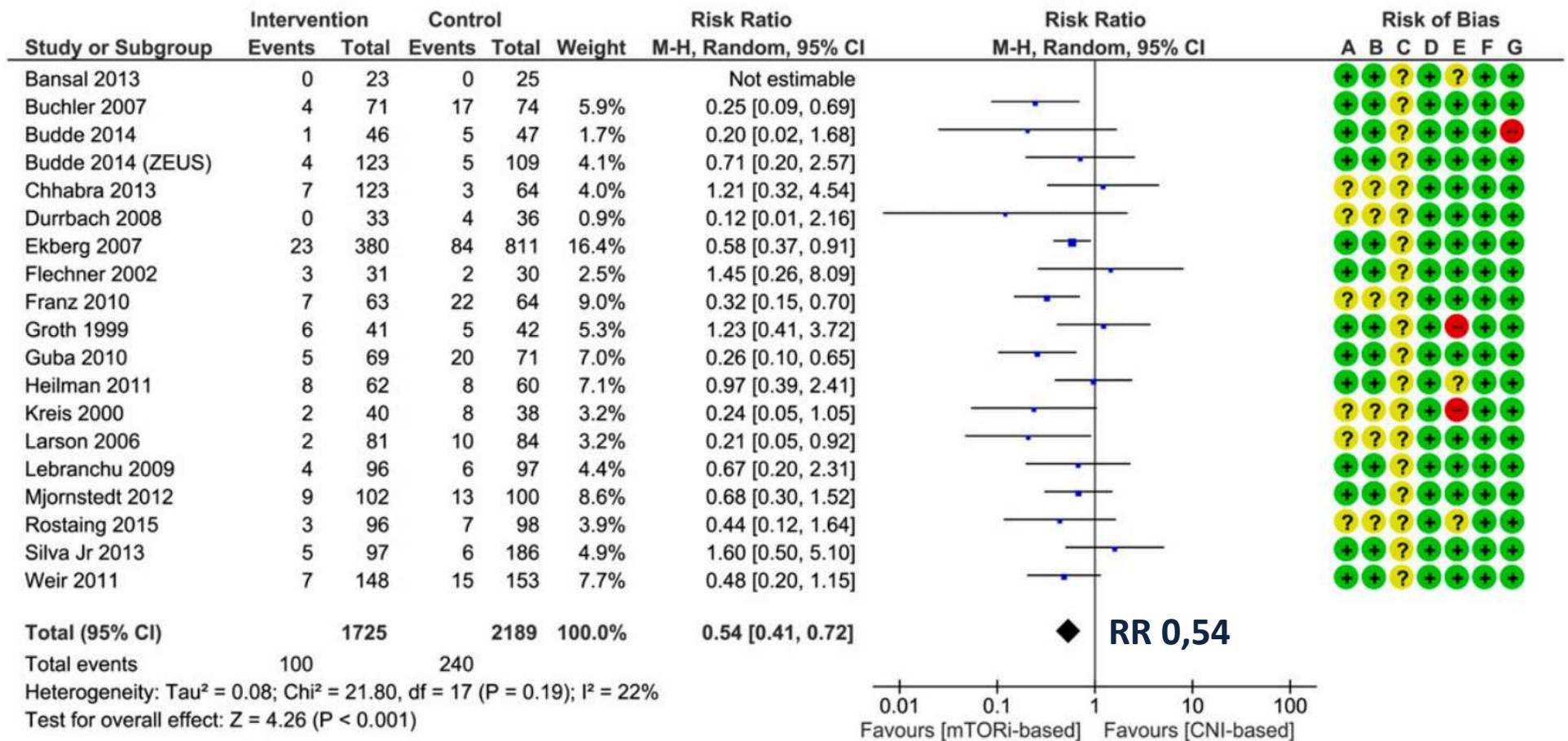
- n = 300
- Étude monocentrique
- Randomisé EVR vs. MPS
- 95% of R+
- Stratégie préemptive
- End-point : CMV

Ag pp65 >10 per 200 000 cells
Ou maladie à CMV



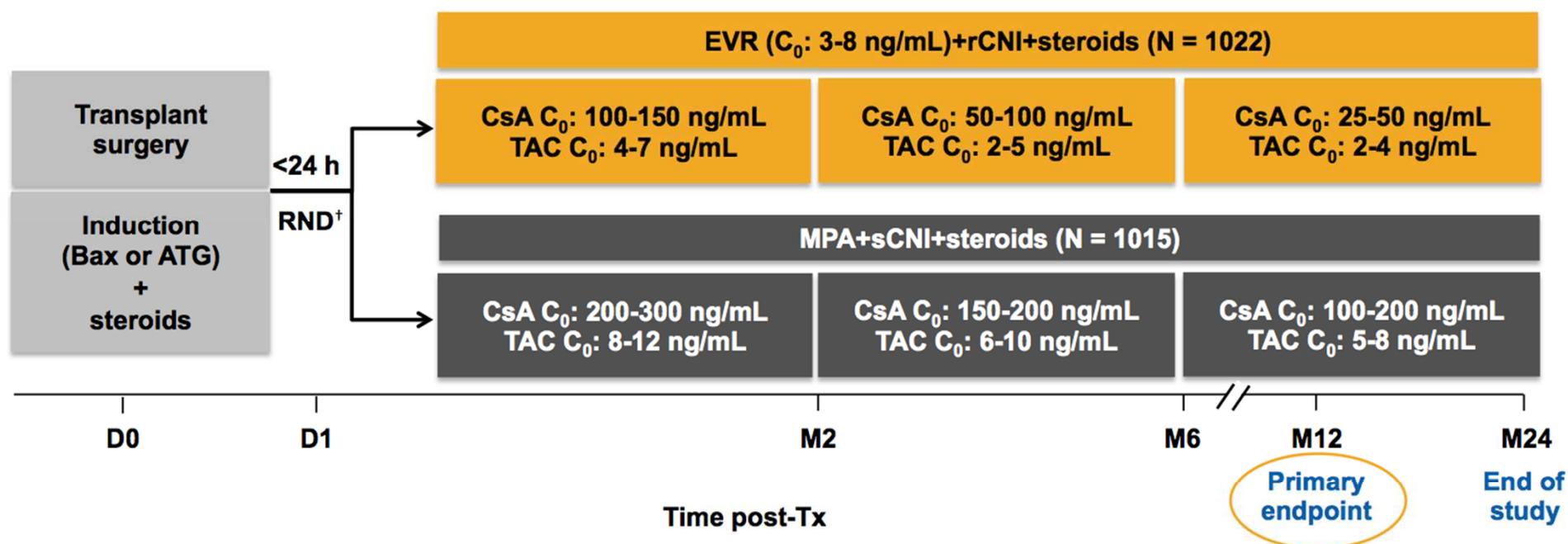
Méta-analyse comparant mTOR et CNI pour la prévention de la maladie à CMV

- 28 essais randomisés, 2611 patients



Study design

Largest randomised, multicentre, open-label, parallel group study to date

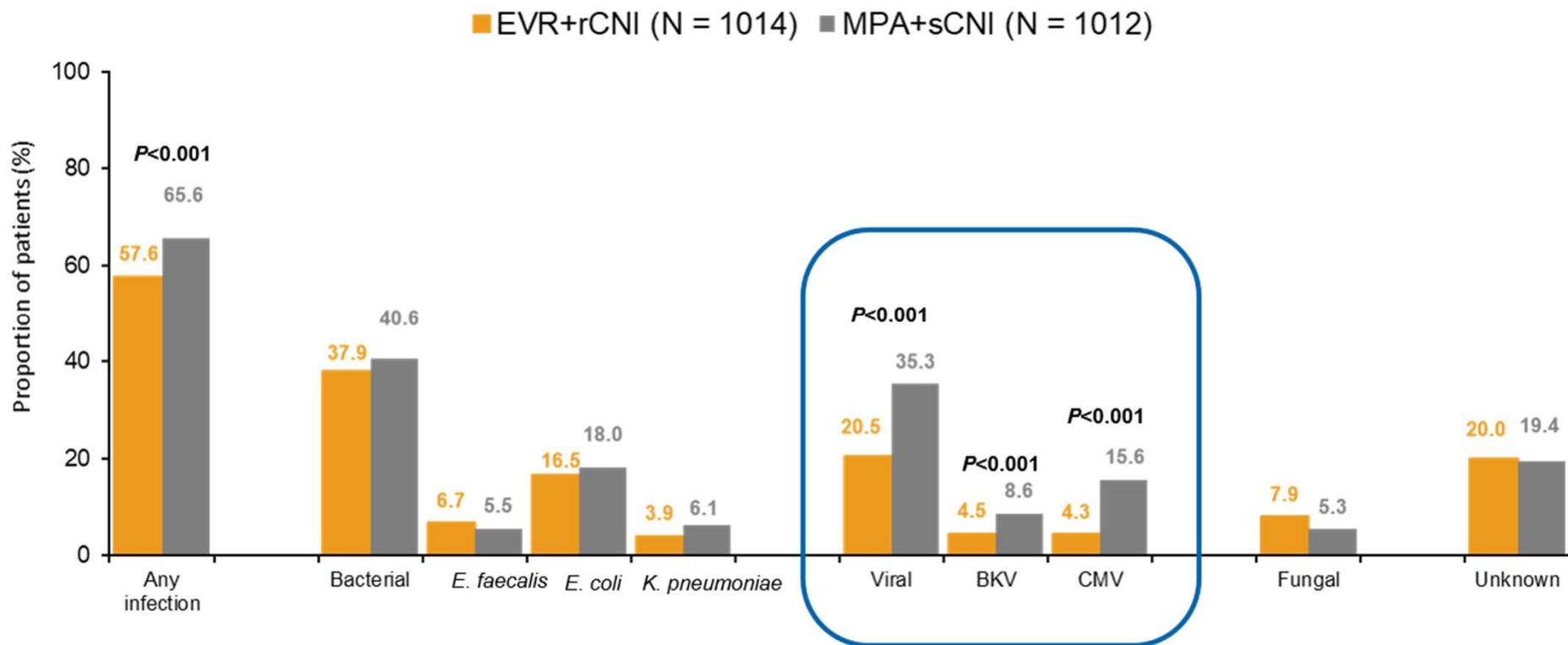


[†]Stratified at RND for CNI (CsA vs TAC) and donor type (living donors, deceased standard criteria donors, and deceased expanded criteria donors)

ATG, antithymocyte globulin; Bax, basiliximab; C₀, trough level; CNI, calcineurin inhibitor; CsA, cyclosporine A; D, day; EVR, everolimus; M, month; MPA, mycophenolic acid; rCNI, reduced-exposure calcineurin inhibitor; RND, randomisation; sCNI, standard-exposure calcineurin inhibitor; TAC, tacrolimus; Tx, transplantation

Infections ($\geq 5\%$ in any arm)

Significantly lower incidence with EVR+rCNI vs MPA+sCNI at M24



P-value based on Chi-square test

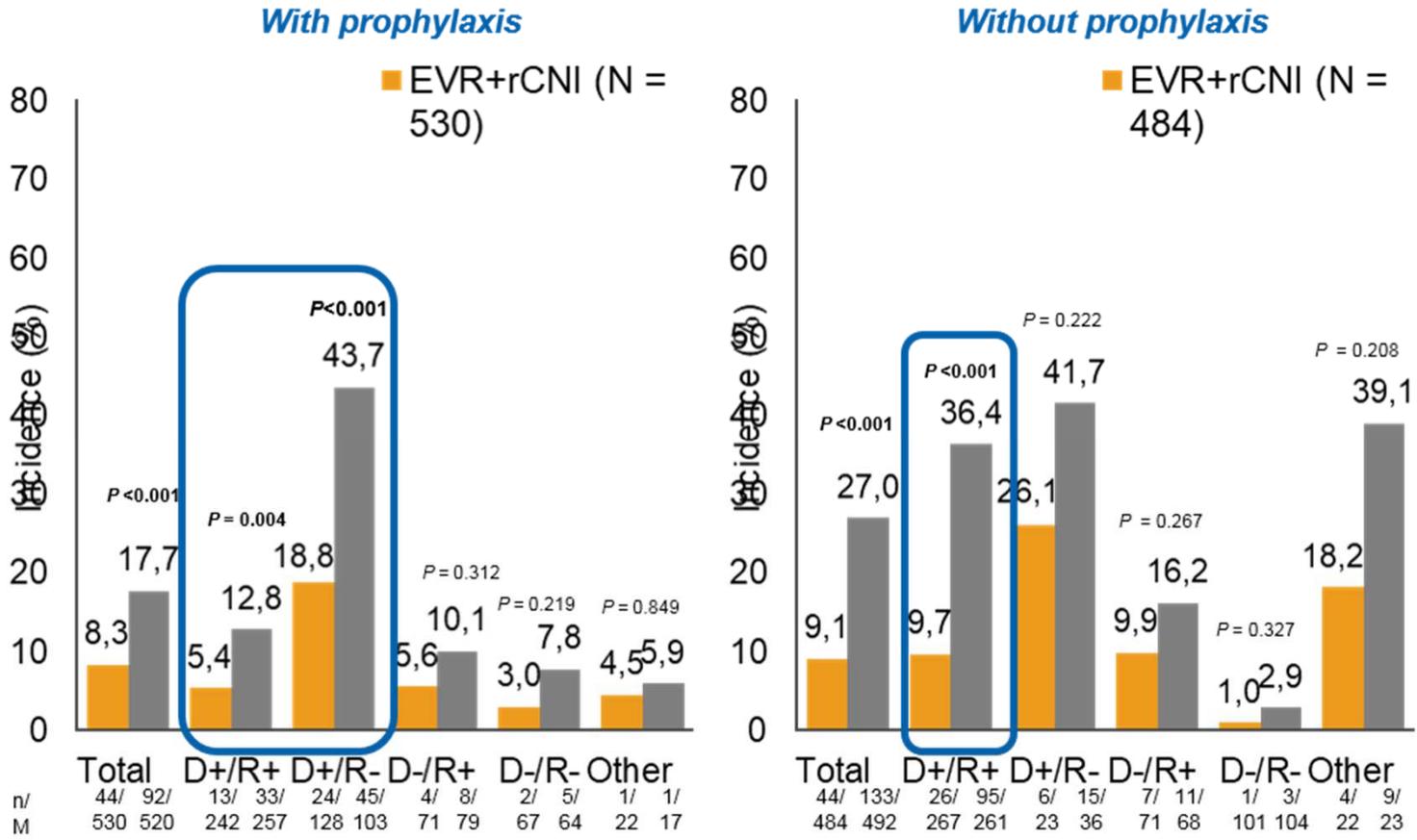
The dictionary used is the SNOMED. Preferred terms for micro-organisms are alphabetically sorted within each type of infection. A patient with multiple occurrences of an infection is counted only once in the infection category. A patient with multiple infections within a type of organism is counted only once in the Total row

BKV, BK virus; CMV, cytomegalovirus; EVR, everolimus; M, month; MPA, mycophenolic acid; rCNI, reduced-exposure calcineurin inhibitor; sCNI, standard-exposure calcineurin inhibitor

Safety set - M24

CMV events by serology status and prophylaxis

Irrespective of prophylaxis and serology status, incidence of CMV events were low with EVR+rCNI



□ favors EVR+rCNI

n, number of patients with CMV events within each category; M, total number of patients for that category
 CMV, cytomegalovirus; D, donor; EVR, everolimus; MPA, mycophenolic acid; R, recipient; rCNI, reduced-exposure calcineurin inhibitor; sCNI, standard-exposure calcineurin inhibitor

Post-transplant viral infections



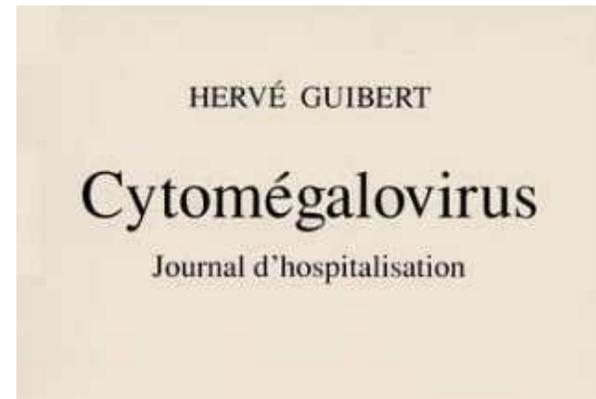
BK virus



Norovirus



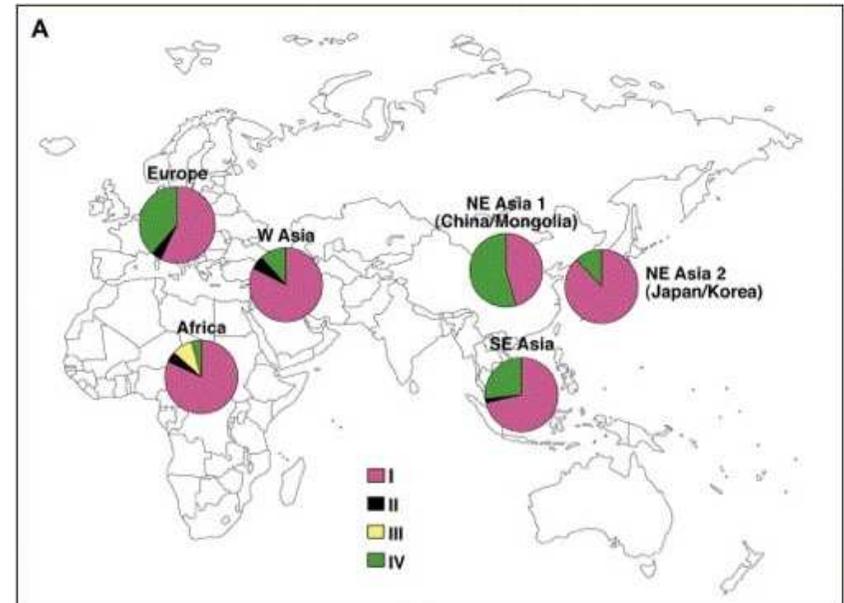
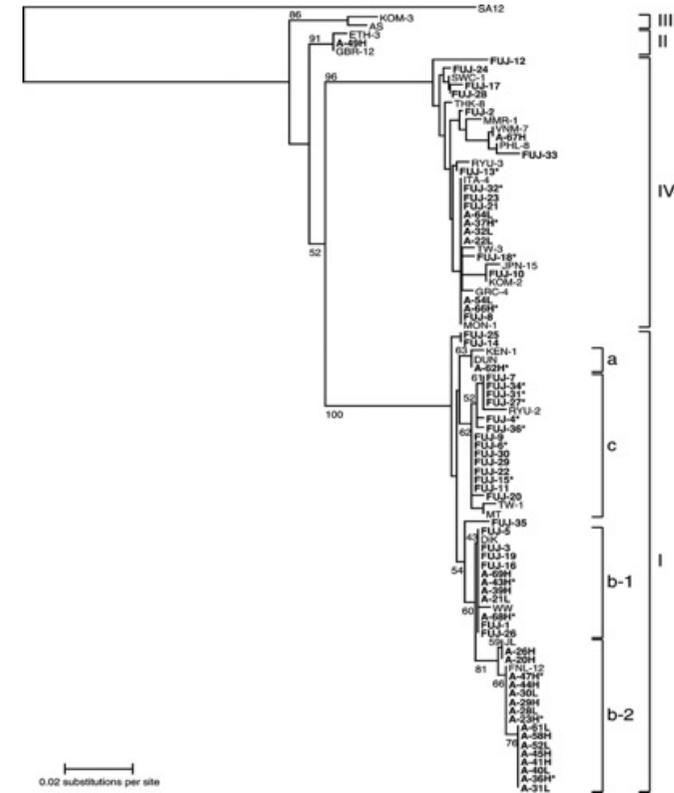
ESBL



CMV

Souches de BK

- Plusieurs génotypes
 - **I : 80%**
 - Ia, Ib1, Ib2, IC
 - **IV : 15% (Asie)**
 - IVa1, IVa2, IVb1, IVb2, IVc1, IVc2
 - **II**
 - **III**
- Distribution géographique spécifique
- Plusieurs souches chez un même patient*
- Anticorps neutralisants spécifiques de souche**



*Ledesma J *et al.*, *J Med Virol.* 2013;85(8):1402-8

**Pastrana DV *et al.*, *J Virol.* 2013;87(18):10105-13

Zhong S *et al.*, *J Gen Virol.* 2009;90(Pt 1):144-52

Luo C *et al.*, *J Virol.* 2009;83(5):2285-97

Origine du BKV

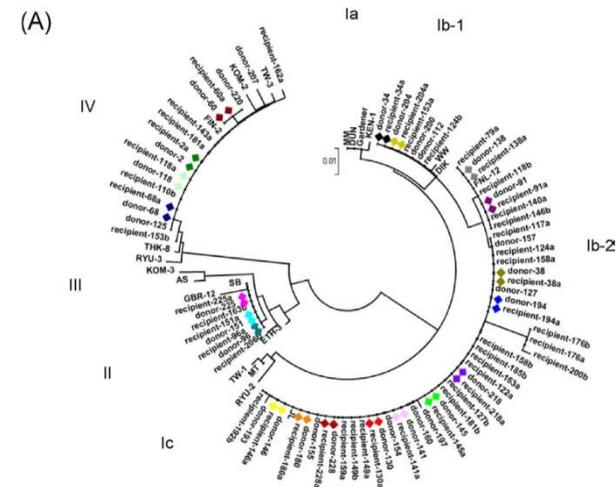
69 paires donneur/receveur

Receveurs BKV DNA-positifs, n=23

82,6% de concordance entre le profil génotypique des Ac neutralisants du donneur et la souche se répliquant chez le receveur

Ces résultats confortent l'hypothèse d'une **infection provenant du donneur** lors des cas précoces de réplication BKV

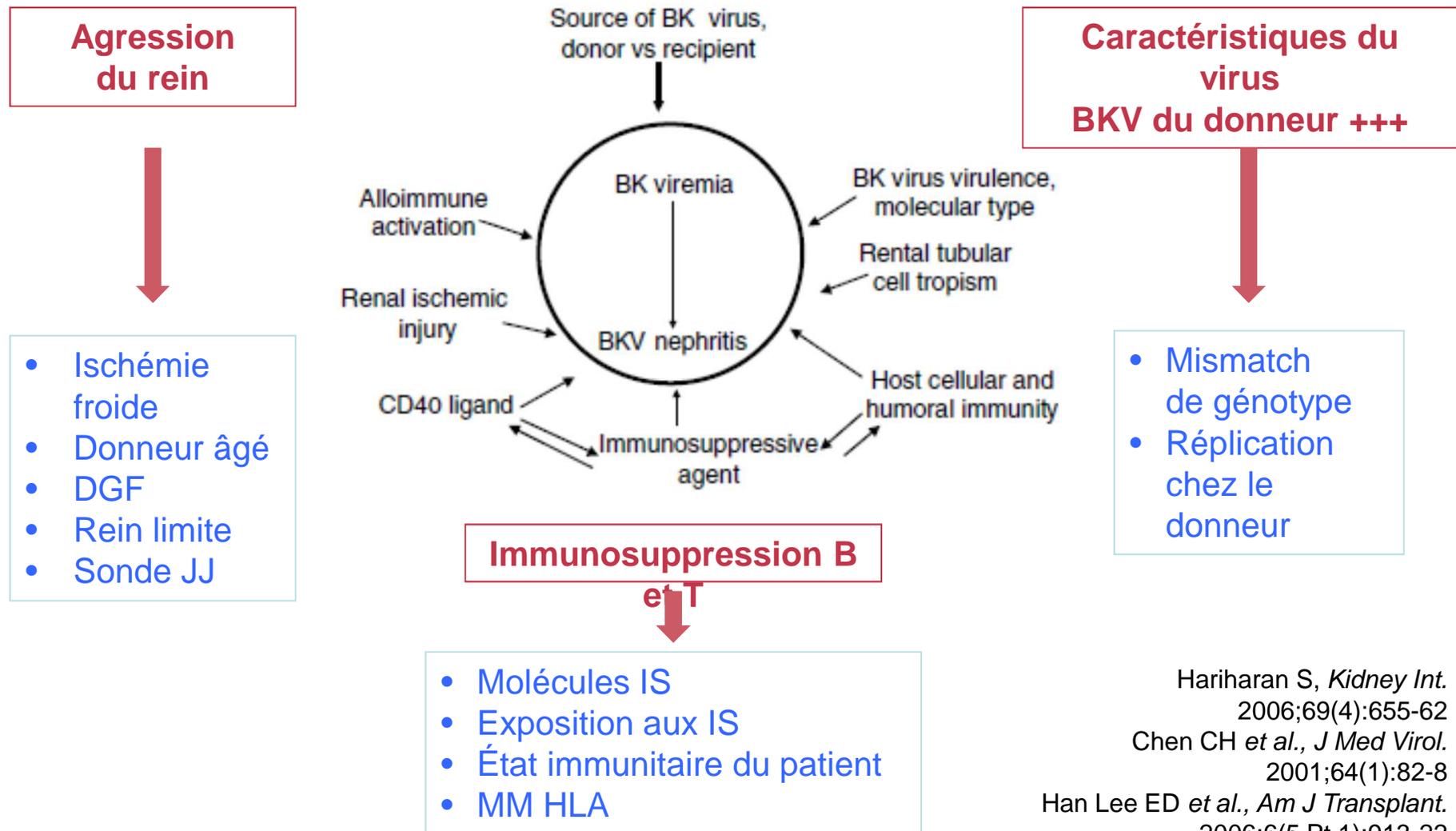
20 paires DV/receveur



Génotype du donneur dans 20 cas/20

Infection à BKV

Physio-pathologie



Hariharan S, *Kidney Int.*

2006;69(4):655-62

Chen CH *et al.*, *J Med Virol.*

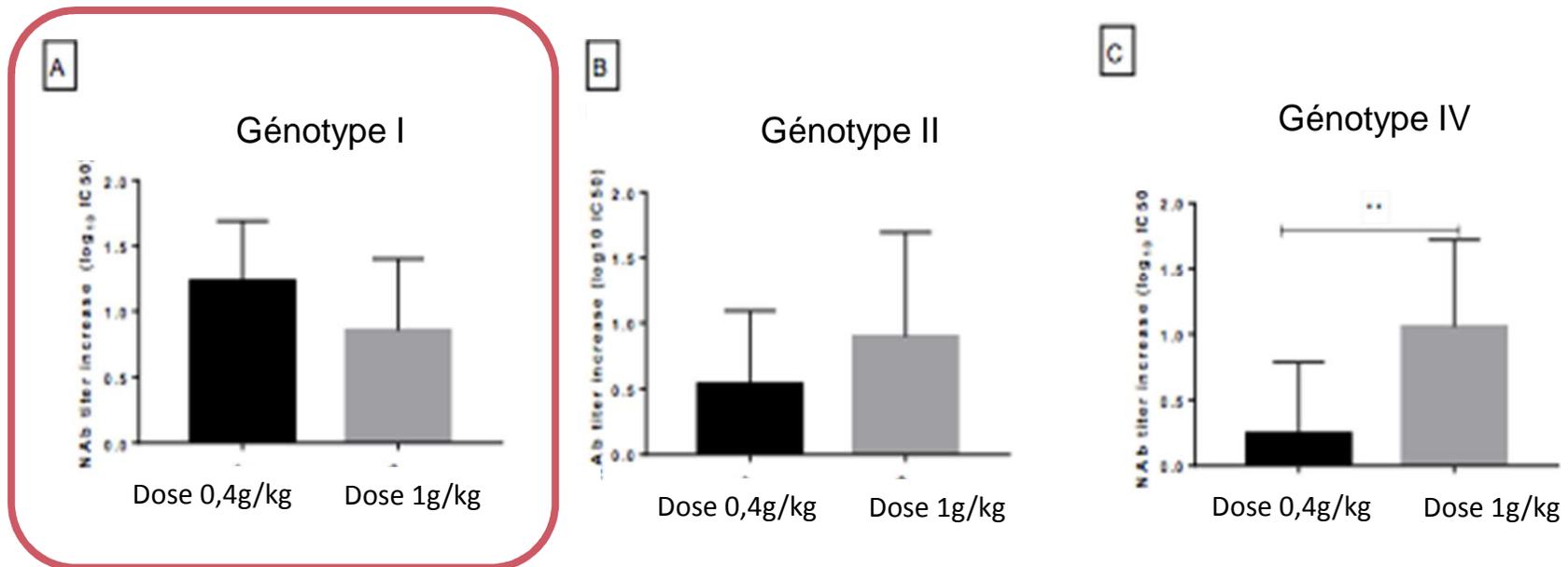
2001;64(1):82-8

Han Lee ED *et al.*, *Am J Transplant.*

2006;6(5 Pt 1):913-22

Peut-on prévenir l'infection ?

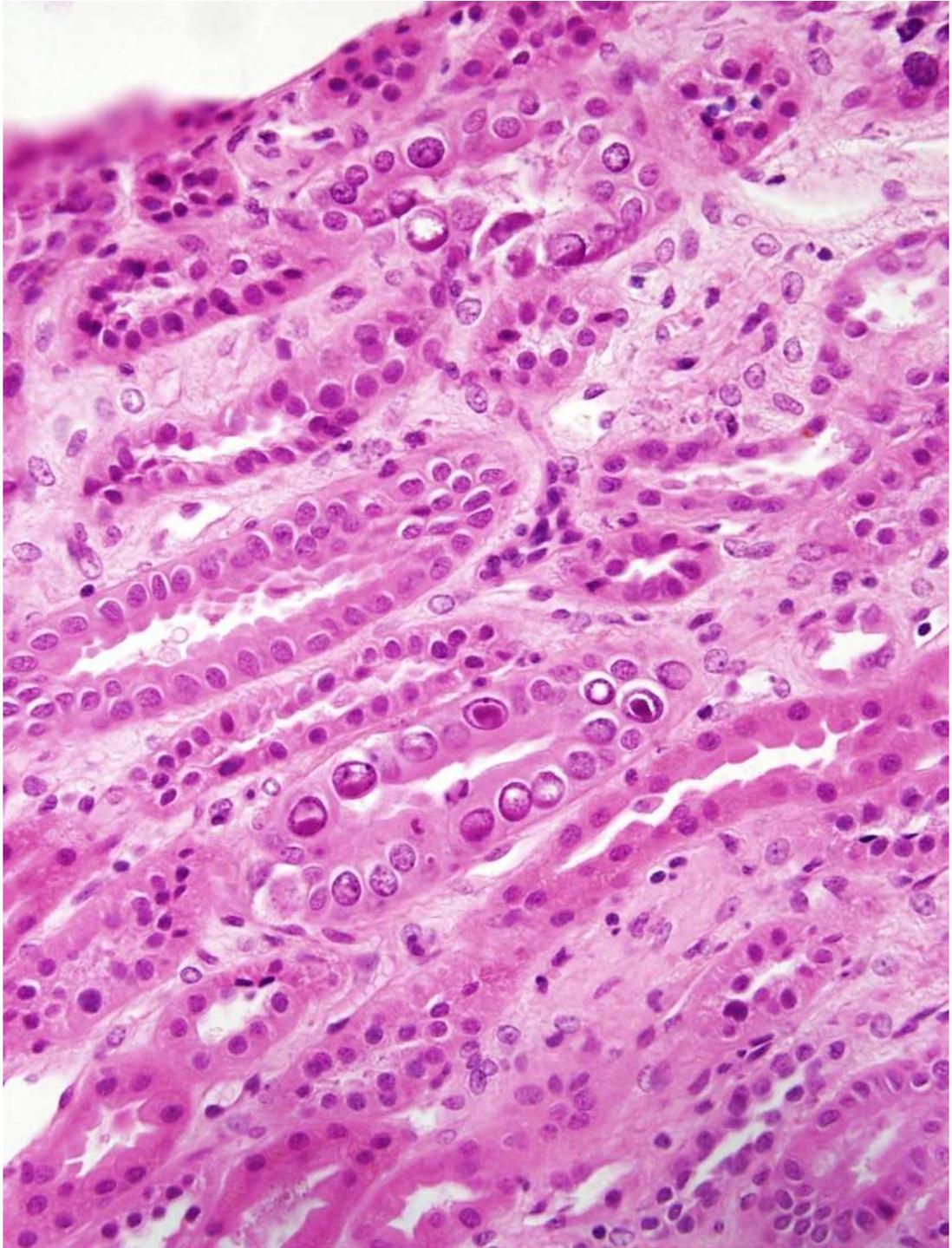
Forte ou faible dose d'IgIV augmente le titre d'AcN chez les transplantés ayant un titre < 4 log ?

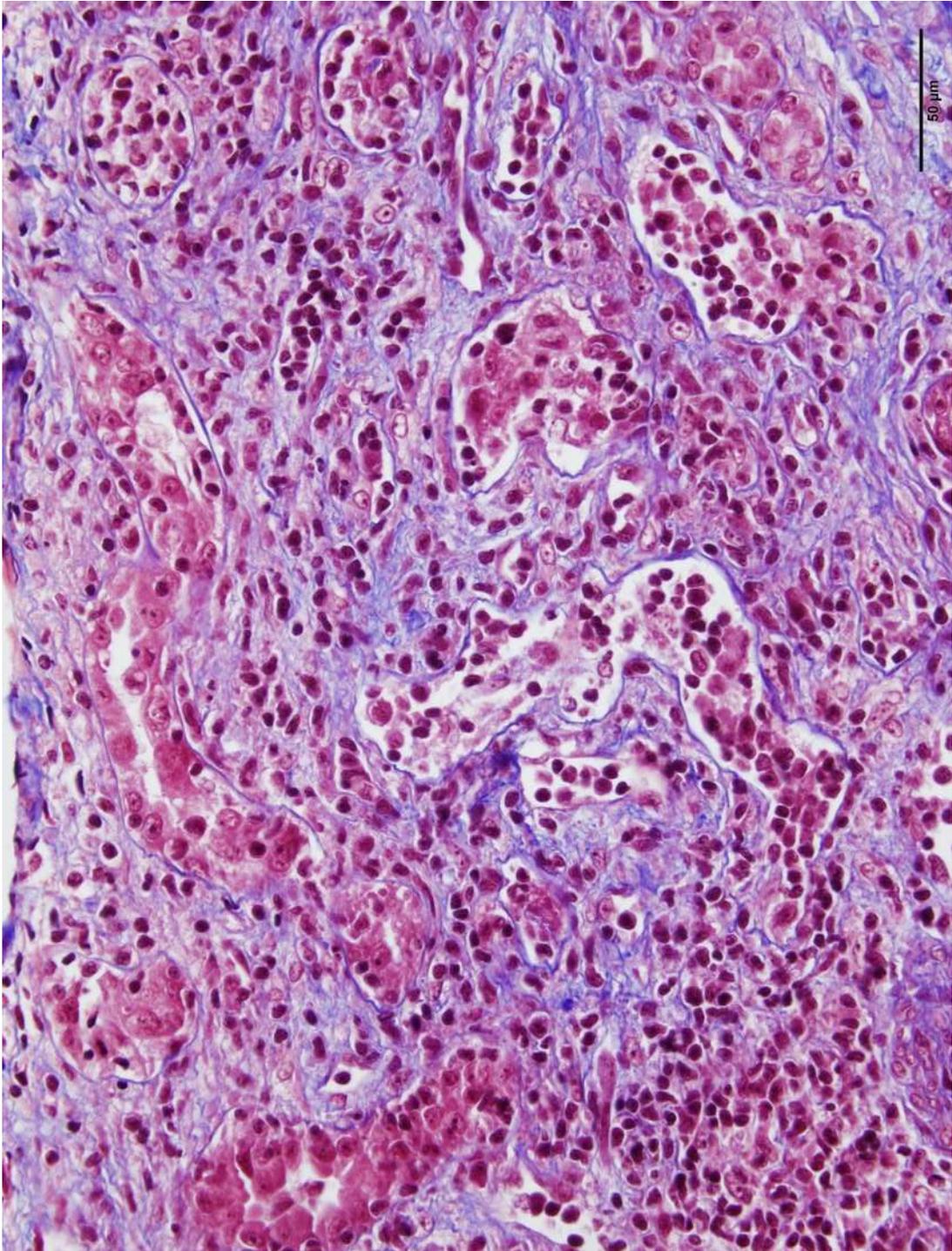


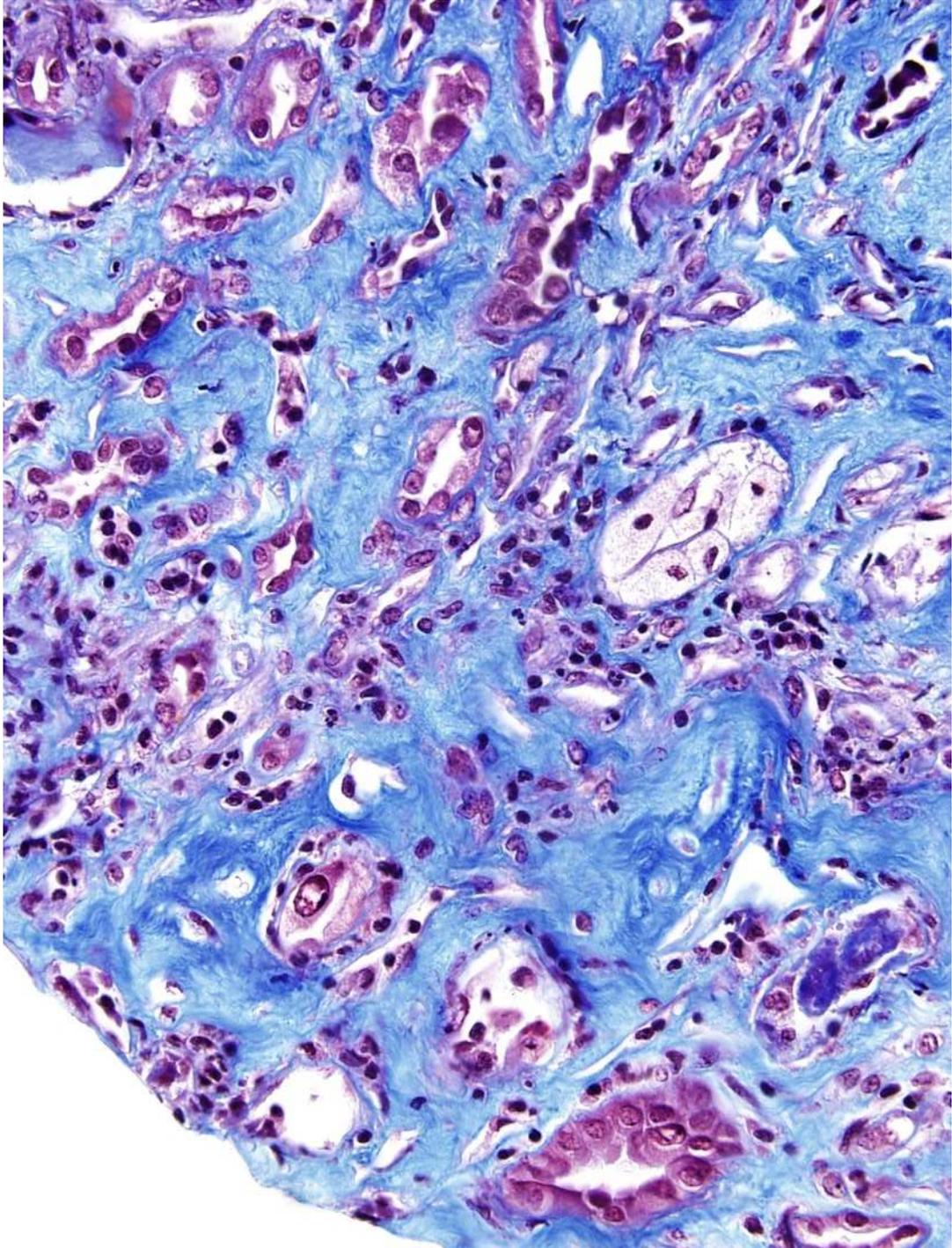
Un traitement par IgIV pourrait prévenir la réplication BKV chez les patients à haut risque

Diagnostic histologique = gold standard

- Quand **PCR sanguine > 10 000 copies/ml**
- Lésions focales et prédominant dans la **médullaire**
 - 2 fragments dont médullaire
 - Risques de faux négatifs : 36% à 60%
 - BKV mis en évidence par le **marquage SV40**
- Plusieurs classifications proposées
 - Classe A : **effet cytopathogène**, peu d'inflammation, peu de fibrose
 - Classe B : effet cytopathogène, **inflammation +++ (codée B1 à B3)**, peu de fibrose
 - Classe C : effet cytopathogène, peu d'inflammation, **fibrose +++**
- **La fibrose** est le facteur pronostique prédominant
- Diagnostic différentiel : **rejet aigu**







Baisse de l'immunosuppression

- **Indispensable**, si possible avant la survenue de la néphropathie
- **Modalités variables**
 - Arrêt anti métabolites (ou diminution ≤ 1000 mg/j)
 - Diminution 50% ACN
 - Ciclosporine 50-100 ou moins (reco < 150)
 - Tacrolimus 3-4 (reco < 6)
 - Switch tacrolimus \rightarrow ciclosporine
- **Clairance virale**
 - Rapportée dans 40 à 100% selon les séries
 - Délai moyen de 4 mois, parfois plus long
 - Associée à une amélioration de la fonction du greffon
- Risque de **rejet aigu** après baisse d'IS difficile à évaluer ($\approx 10\%$)

Baisse IS – Prudence !

CLINICAL RESEARCH

www.jasn.org

Persistent BK Viremia Does Not Increase Intermediate-Term Graft Loss but Is Associated with *De Novo* Donor-Specific Antibodies

Deirdre Sawinski,* Kimberly A. Forde,^{†‡} Jennifer Trofe-Clark,^{*§} Priyanka Patel,*
Beatriz Olivera,* Simin Goral,* and Roy D. Bloom*

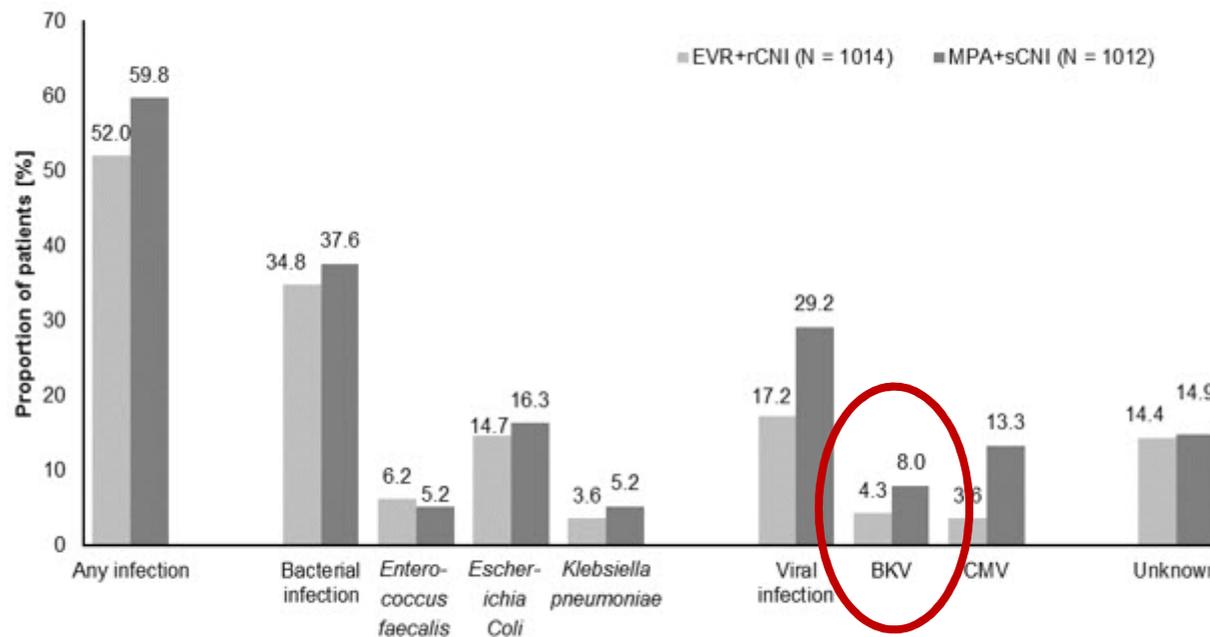
*Department of Medicine, Renal Electrolyte and Hypertension Division, [†]Department of Medicine, Gastroenterology Division, and [‡]Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, Department of Biostatistics and Epidemiology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; and [§]Department of Pharmacy Services, Hospital of the University of Pennsylvania Philadelphia, Pennsylvania

Étude TRANSFORM



- EVR+rCNI (n = 1022) ou MPA+sCNI (n = 1015)
- Infection à BKV 4.3% vs. 8.0% à 12 mois

Figure: Infections with incidence $\geq 5\%$ - safety analysis set 12 month analysis

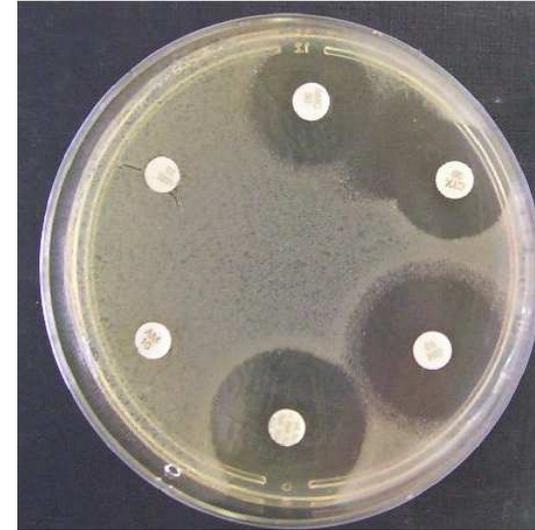


Patient with multiple AEs/infections within an infection type/preferred term is counted only once BKV, BK virus; CMV, cytomegalovirus; EVR, everolimus; MPA, mycophenolic acid; rCNI, reduced-exposure calcineurin inhibitor; sCNI, standard-exposure calcineurin inhibitor

Post-transplant viral infections



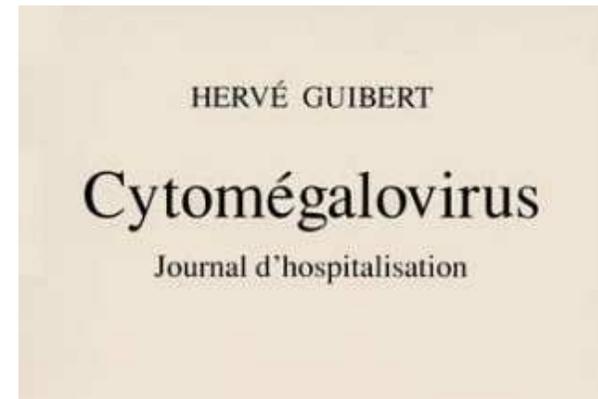
BK virus



ESBL



Norovirus



CMV

- Diarrhée chez le transplanté rénal-

Table 2. Categories of Diarrhea

Diarrhea Group	No. of Cases at 3 Years	Incidence (%)		
		1 Year	2 Years	3 Years
Overall	7,103	11.5 (11.1-11.8)	17.5 (17.0-17.9)	22.6 (22.1-23.1)
Other and unspecified diarrhea	5,871	9.0 (8.9-9.2)	14.4 (14.2-14.6)	19.0 (18.7-19.2)
Unspecified infectious diarrhea	510	0.8 (0.7-0.8)	1.2 (1.2-1.3)	1.7 (1.6-1.8)
Ulcerative colitis	946	1.8 (1.7-1.9)	2.3 (2.3-2.4)	2.9 (2.8-3.0)
Other noninfectious causes	132	0.2 (0.2-0.2)	0.3 (0.3-0.4)	0.4 (0.4-0.5)
Specified infectious cause	677	0.9 (0.9-1.0)	1.6 (1.5-1.7)	2.3 (2.2-2.4)

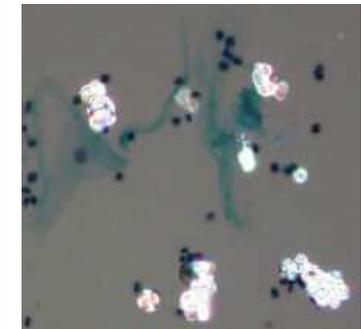
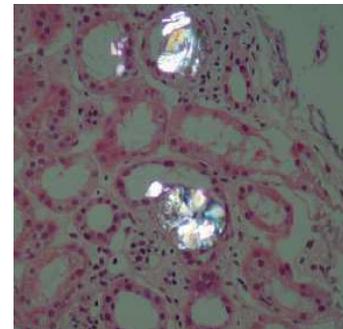
- Etude de 41 442 transplantés rénaux du registre USRDS
- Incidence cumulée de 22,6% à 3 ans, principalement de cause non infectieuse

- Retentissement fonctionnel -

Insuffisance rénale aiguë

- ⇒ Fonctionnelle / déshydratation
- ⇒ Surdosage en tacrolimus > néphrotoxicité aiguë
- ⇒ Hyperoxalurie entérique (diarrhées chroniques avec stéatorhée)

Acute renal failure secondary to oxalosis in a recipient of a simultaneous kidney–pancreas transplant: was mycophenolate the cause?



- Quel traitement: ↓ MMF ? -

Une réduction du MMF s'accompagne d'un risque accru de rejet aigu

⇒ Diminution dans 22% des cas pour troubles digestifs

⇒ Le risque relatif de rejet aigu augmente de 4% pour chaque semaine de traitement avec une dose réduite de MMF

⇒ Dans notre expérience, un arrêt supérieur à 6 jours du MMF est associé à un risque accru de rejet aigu

- Norovirus -

Idyllic cruise turns into nightmare

AN IDYLIC Pacific cruise became a stomach-churning experience for 150 passengers after a highly contagious stomach virus spread through the ship.

P&O Cruises managing director Gavin Smith said 150 of 1530 passengers and 16 of the 606 crew on its Pacific Sky liner had suffered vomiting and diarrhoea during a 10-day cruise in the South Pacific.

Doctors had identified the noro virus, also known as the stomach bug, which lasted for several days.

P&O commercial manager Gavin Smith said the Kiwis on board were mostly from the South Islands with Wales and New Zealanders.

scrubbed the ship and it sailed from Wellington on a cruise to the South Pacific. It is not the first time a cruise ship has had a public health problem.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

Norovirus Gastroenteritis

Roger I. Glass, M.D., Ph.D., Umesh D. Parashar, M.D., M.P.H., and Mary K. Estes, Ph.D.

Health officials count stomach virus cost

NIKKI MACDONALD

The outbreak was believed to have

operations were being but were likely to be three days after the last following symptoms. ises physician Tim the outbreak was ns of the impact on nd staff. pital had an oute was not aware of Wellington since he however, as only a

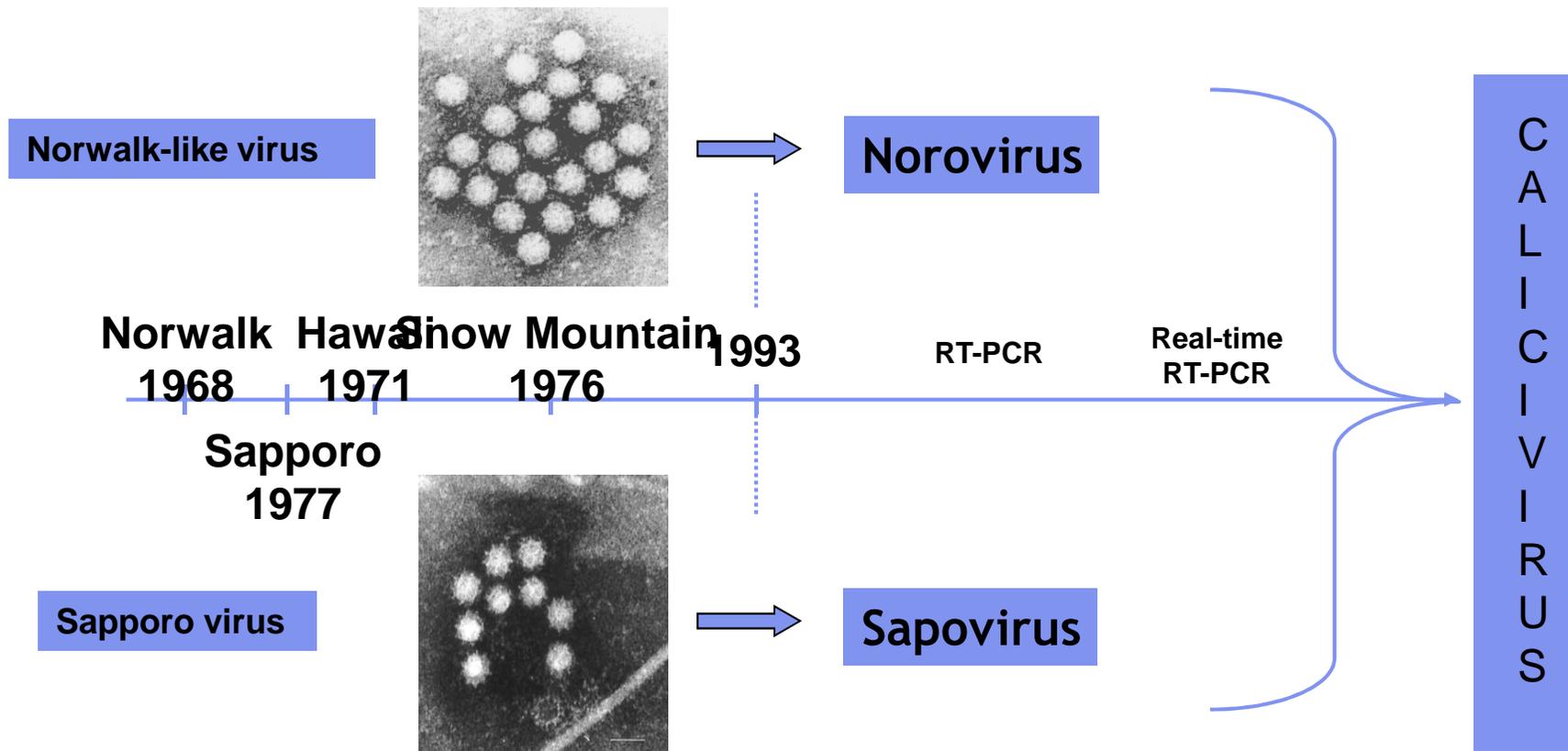
MacLean said the virus was a nasty tummy bug that often surfaced in winter and made people "feel dreadful for a few days".

While the disease was not usually serious, it could be dangerous for the elderly or children, Dr MacLean said. "You can die from it, but it's very rare."

Antibiotics were not effective and the illness usually got better in one to three days, she said.

People with tummy bug symptoms

- Norovirus -



1^{ère} et 2^{ème} cause chez l'adulte et chez l'enfant de diarrhée sporadique non bactérienne, 1^{ère} cause tout âge confondu de diarrhée épidémique

Norovirus

Chez l'immundéprimé

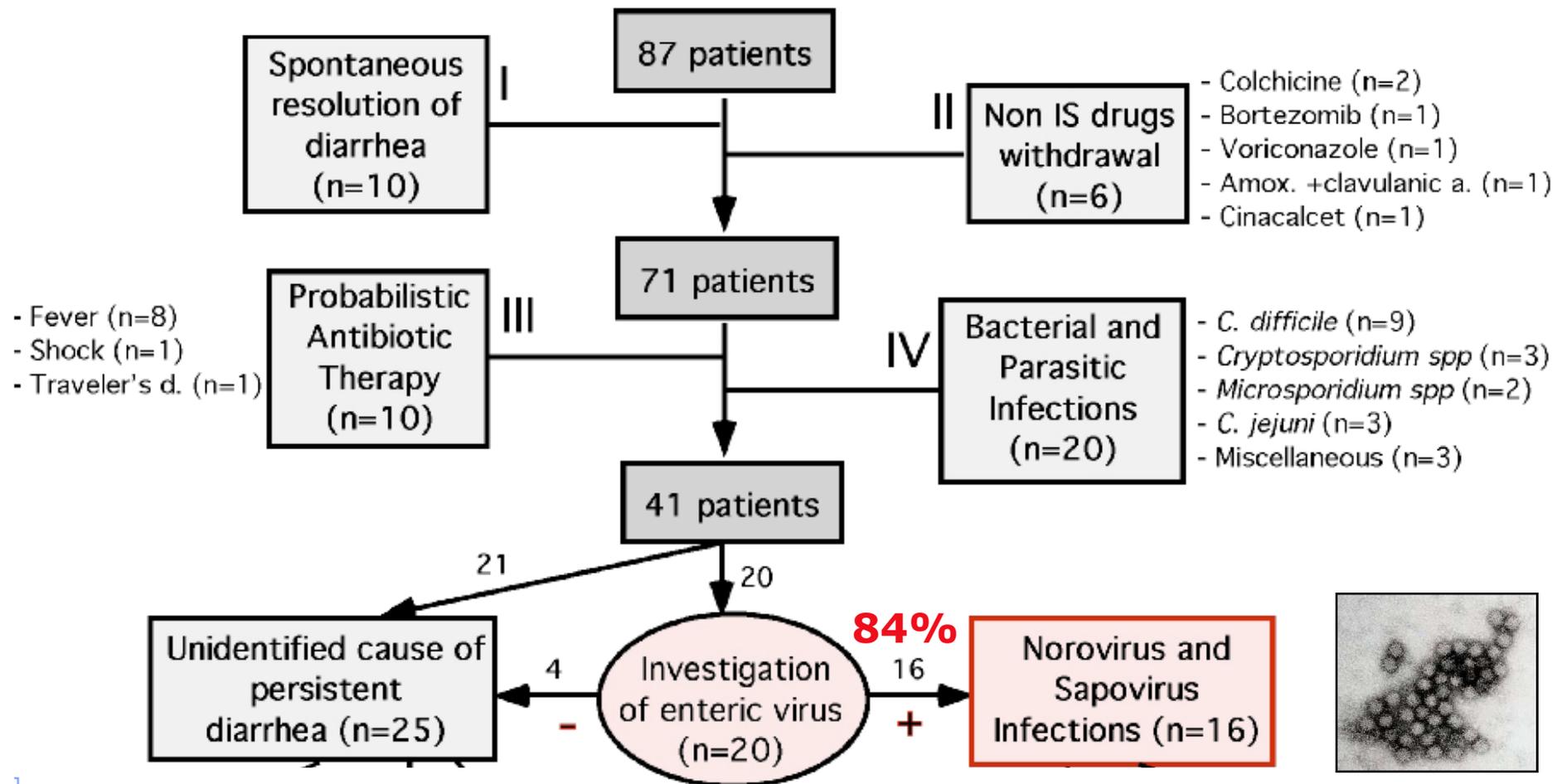
- Rapportées chez le transplanté d'organe et de moelle osseuse
- Observations sporadiques de diarrhées sévères et chroniques à norovirus.
- L'élimination virale peut être considérablement prolongée chez le transplanté (> 1 an vs 2-3 semaines)
- Associée à une morbi-mortalité accrue chez l'allogreffé de moelle osseuse
- Prise en charge: symptomatique + réduction de l'immunosuppression

Enjeu et plan de l'étude

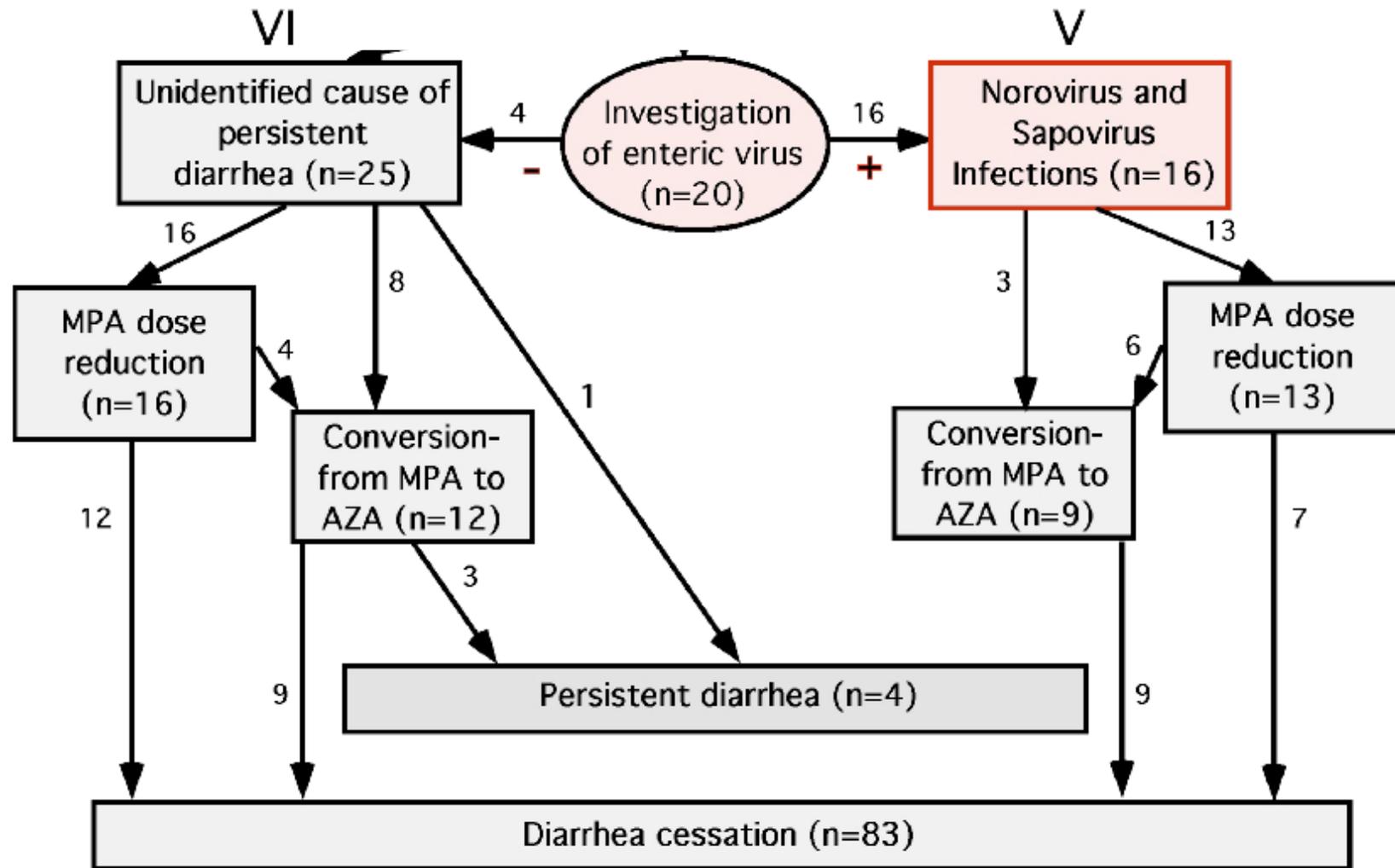
- Déterminer le poids épidémiologique des diarrhées chroniques à NoV chez le TR
- Apprécier le retentissement des diarrhées à NoV et de leur prise en charge

- Etude rétrospective mono-centrique
- Les données cliniques et le suivi étaient disponibles pour **87 des 96** transplantés hospitalisés pour diarrhée entre **Juil. 2008 et Nov. 2009**
- **123 séjours hospitaliers** (750 jours d'hospitalisation)
- Coproculture et EPS chez l'ensemble des patients
- PCR CMV en cas de symptômes évocateurs
- Recherche de virus entériques par RT-PCR

Résultats



Evolution et traitement



Élimination virale prolongée

Quatorze patients ont eu au moins une seconde recherche de NoV par PCR après un intervalle médian de 289 [107 à 902] jours après la première:

- 4 étaient négatives après 157, 196 et 440 et 902 jours
- 10 restaient positives après un délai médian de 289 jours [107 à 581], dont 6 après la rémission de la diarrhée

Réduction de l'immunosuppression ?

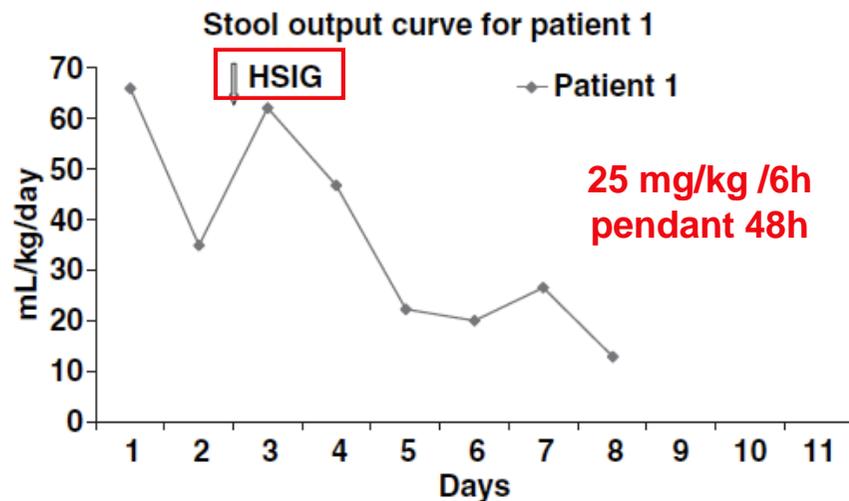
Oui mais, durée prolongée +++



⇒ **Quel effet à long terme** (DSA *de novo*, inflammation intra-greffon ...) ?

Ig polyvalentes orales

Oui mais, semble moins efficace chez l'adulte



Diarrhée chronique (>12 mois) chez un Tr intestinal
Résolution de la diarrhée en 3-4 jours et PCR
négative 22 jours après l'administration d'Ig orales

10 patients traités à Necker

- * Sur les 6 encore **symptomatiques** lors du traitement tous se sont remis au décours
- * Sur les 8 dont la **PCR** a été contrôlée 3 à 4 semaines après le traitement, seulement une s'était négativée

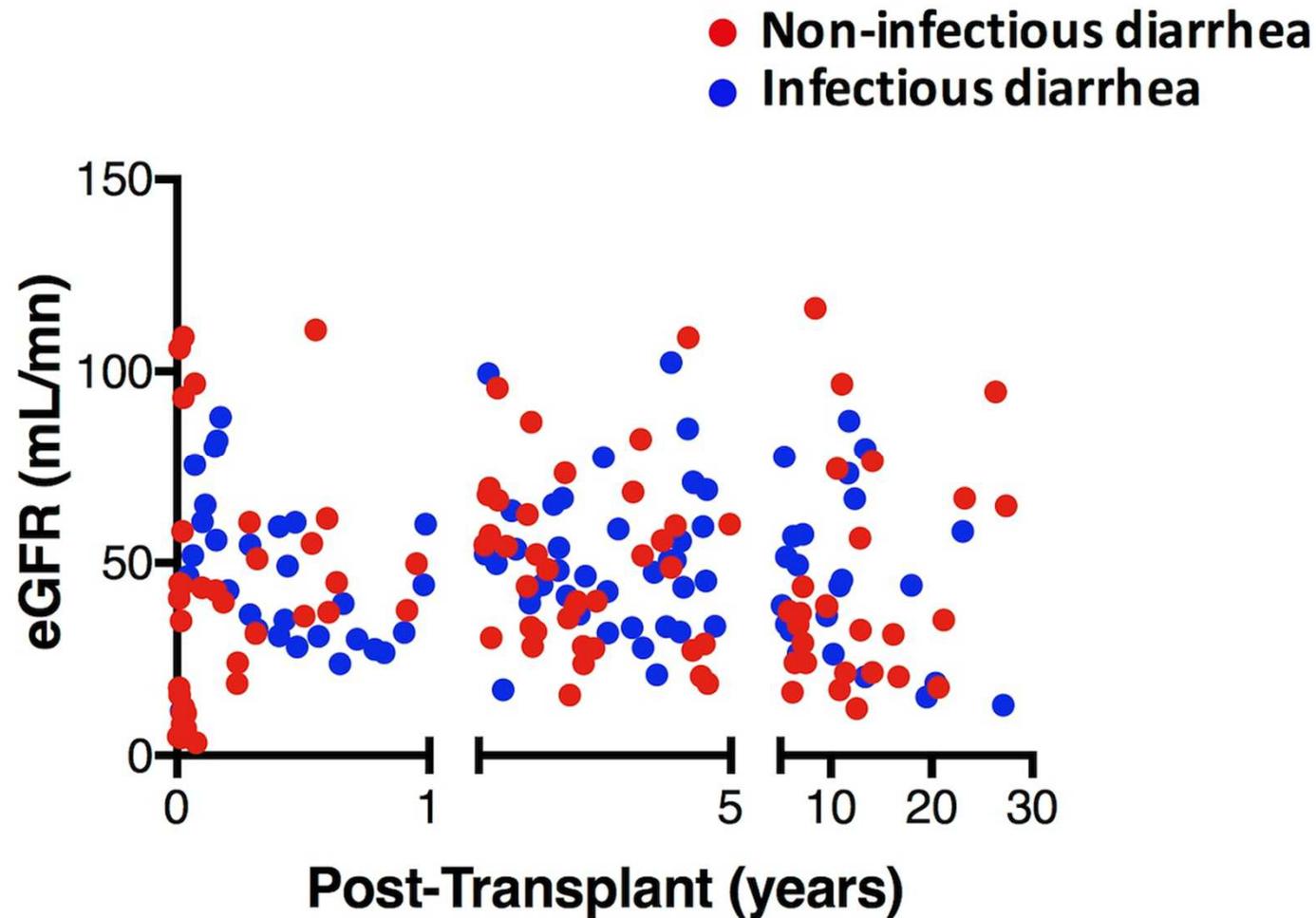
Ribavirine

Efficace in vitro, mais très **anémiant**

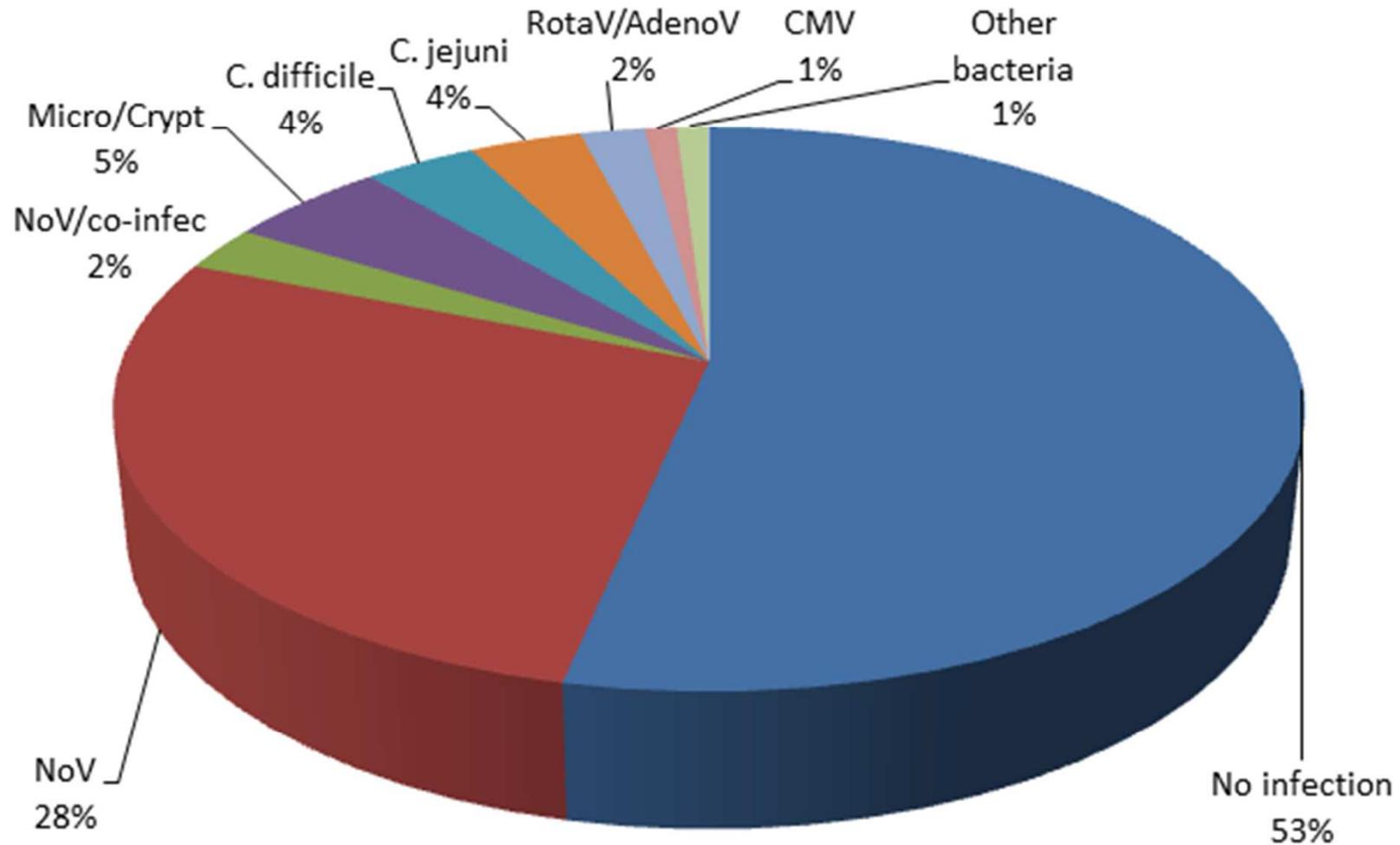
4 patients traités à la posologie de 12 mg/kg

- Anémie sévère (<8 g/dl) constamment observée
- Transfusion chez deux patients
- Efficacité clinique très probable chez deux patients

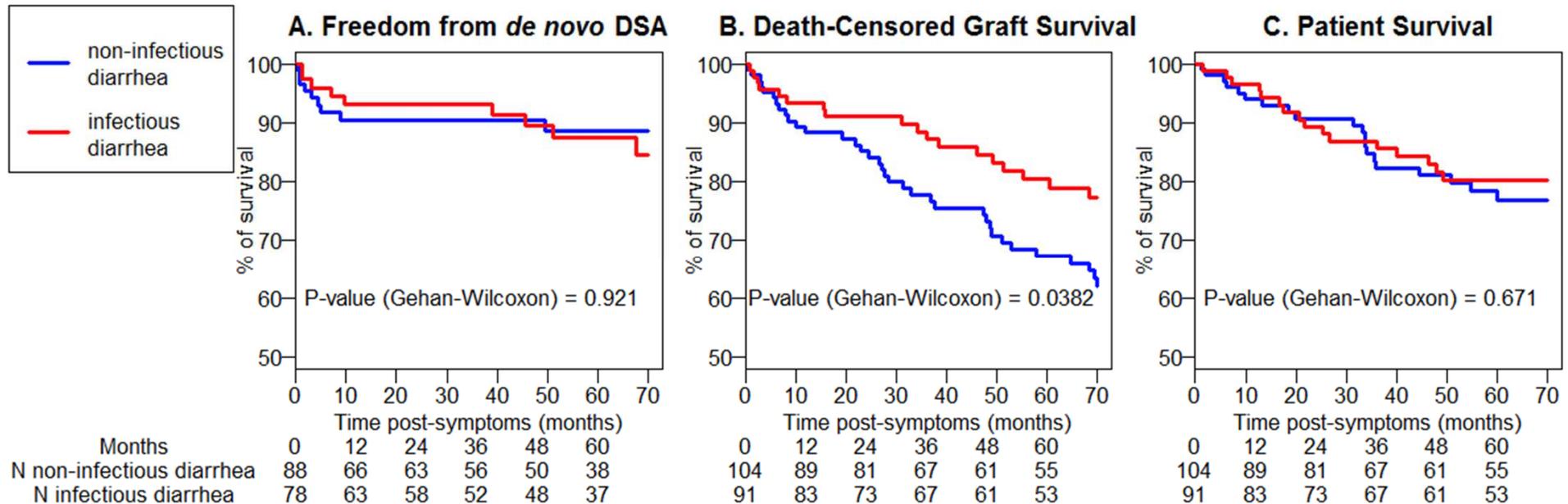
De 01/2010 à 08/2011: 195 épisodes de diarrhée



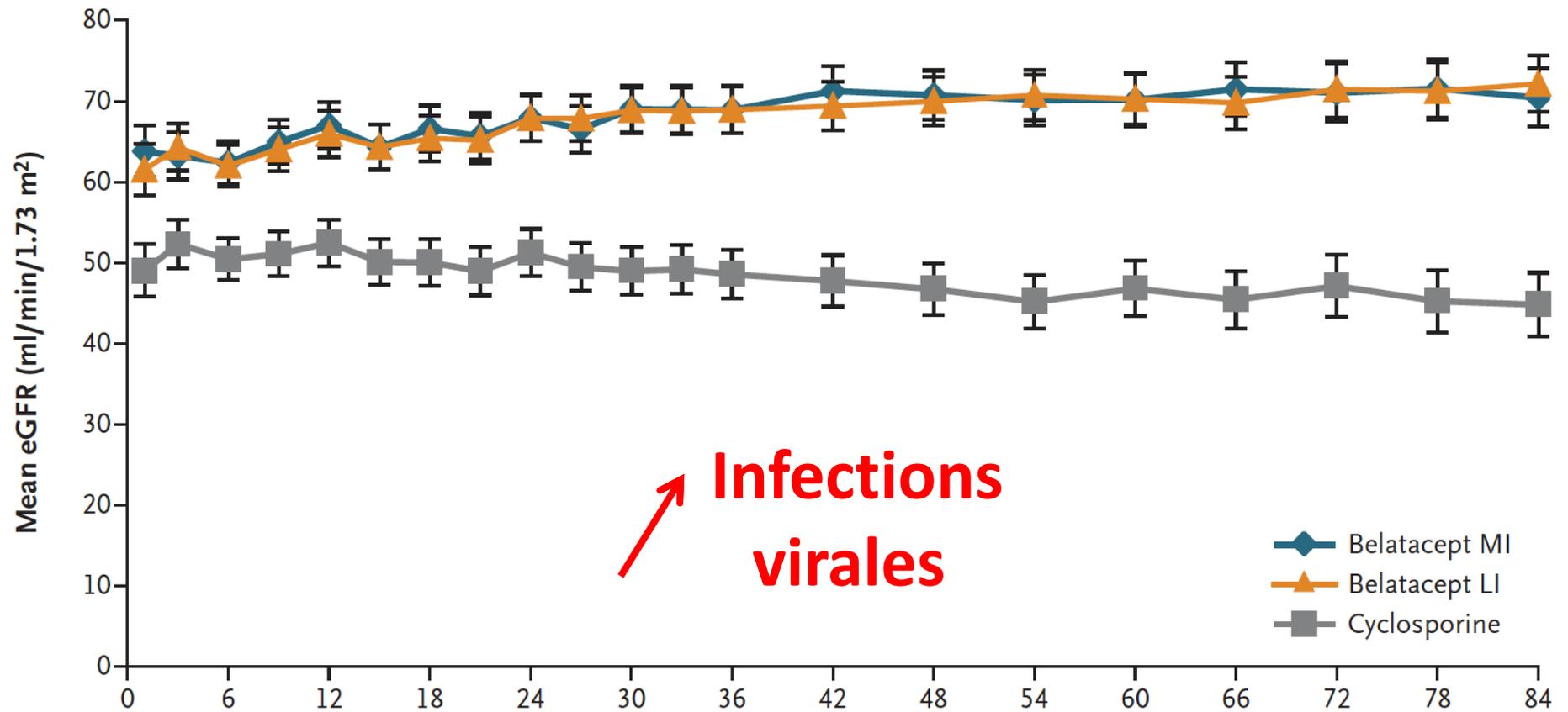
De 01/2010 à 08/2011: 195 épisodes de diarrhée



De 01/2010 à 08/2011: 195 épisodes de diarrhée



Belatacept vs Cyclosporine: 7 year data!



Intéractions hôte-virus en transplantation rénale

RESEARCH ARTICLE

Science
AAAS

VIRAL IMMUNOLOGY

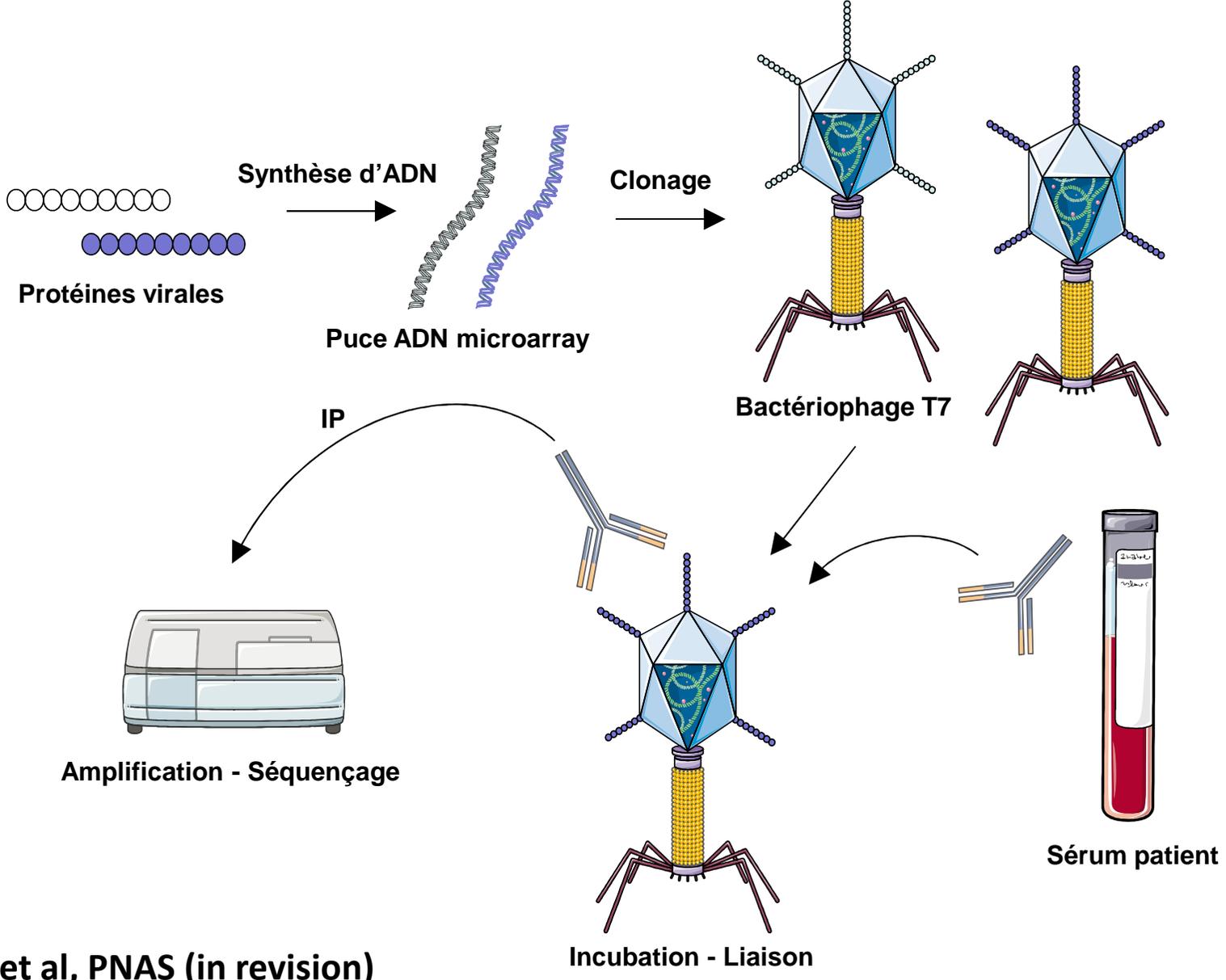
5 JUNE 2015 • VOL 348 ISSUE 6239

Comprehensive serological profiling of human populations using a synthetic human virome

isé

- George J. Xu,^{1,2,3,4*} Tomasz Kula,^{3,4,5*} Qikai Xu,^{3,4} Mamie Z. Li,^{3,4} Suzanne D. Vernon,⁶ Thumbi Ndung'u,^{7,8,9,10} Kiat Ruxrungtham,¹¹ Jorge Sanchez,¹² Christian Brander,¹³ Raymond T. Chung,¹⁴ Kevin C. O'Connor,¹⁵ Bruce Walker,^{8,9} H. Benjamin Larman,¹⁶ Stephen J. Elledge^{3,4,6†}
- Coût élevé

VirScan: conception et résultats

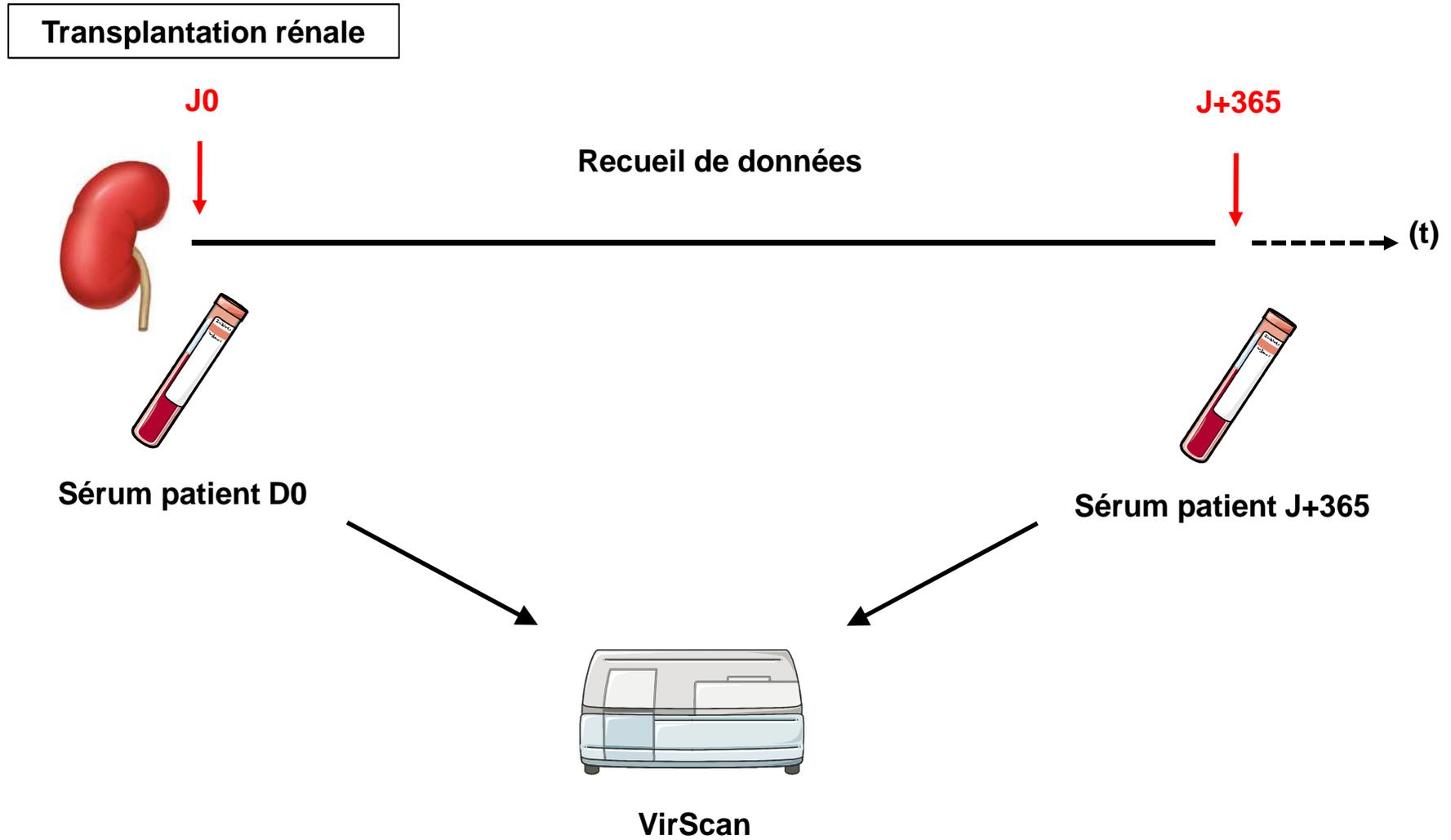


VirScan: conception et résultats

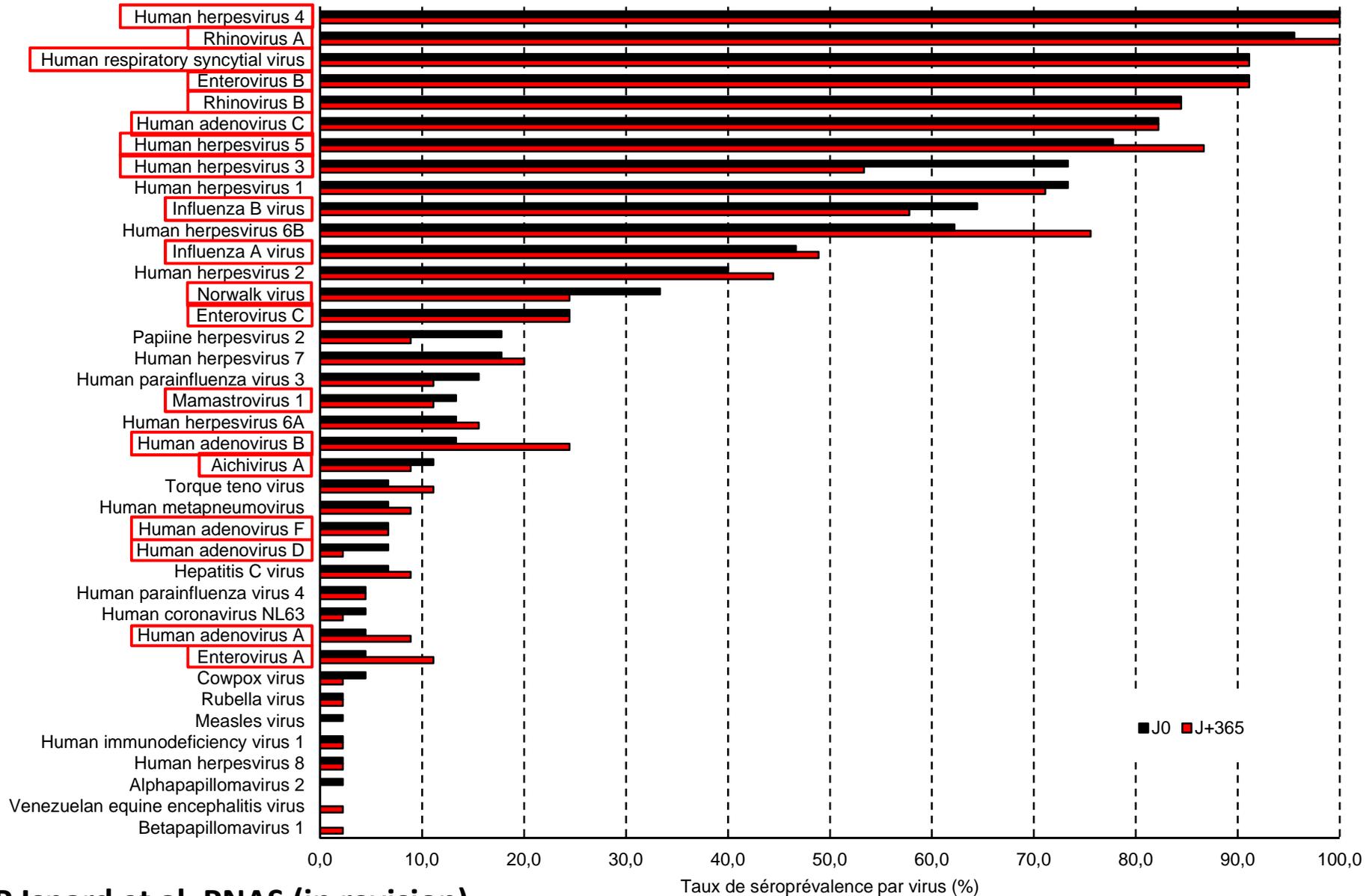
Virus Species	%
Human herpesvirus 4	87.1%
Rhinovirus B	71.8%
Human adenovirus C	71.8%
Rhinovirus A	67.3%
Human respiratory syncytial virus	65.7%
Human herpesvirus 1	54.4%
Influenza A virus	53.4%
Human herpesvirus 6B	52.8%
Human herpesvirus 5	48.5%
Influenza B virus	40.5%
Poliovirus	33.7%
Human herpesvirus 3	24.3%
Human adenovirus F	20.4%
Human adenovirus B	16.8%
Human herpesvirus 2	15.5%
Enterovirus A	15.2%
Enterovirus B	13.3%

Virus	Sensitivity (<i>n</i>)	Specificity (<i>n</i>)
Hepatitis C virus	92% (26) *	97% ** (34)
Human immunodeficiency virus 1	95% (61) *	100% (33)
Herpes simplex virus 1	97% (38)	100% (6)
Herpes simplex virus 2	90% (20)	100% (24)

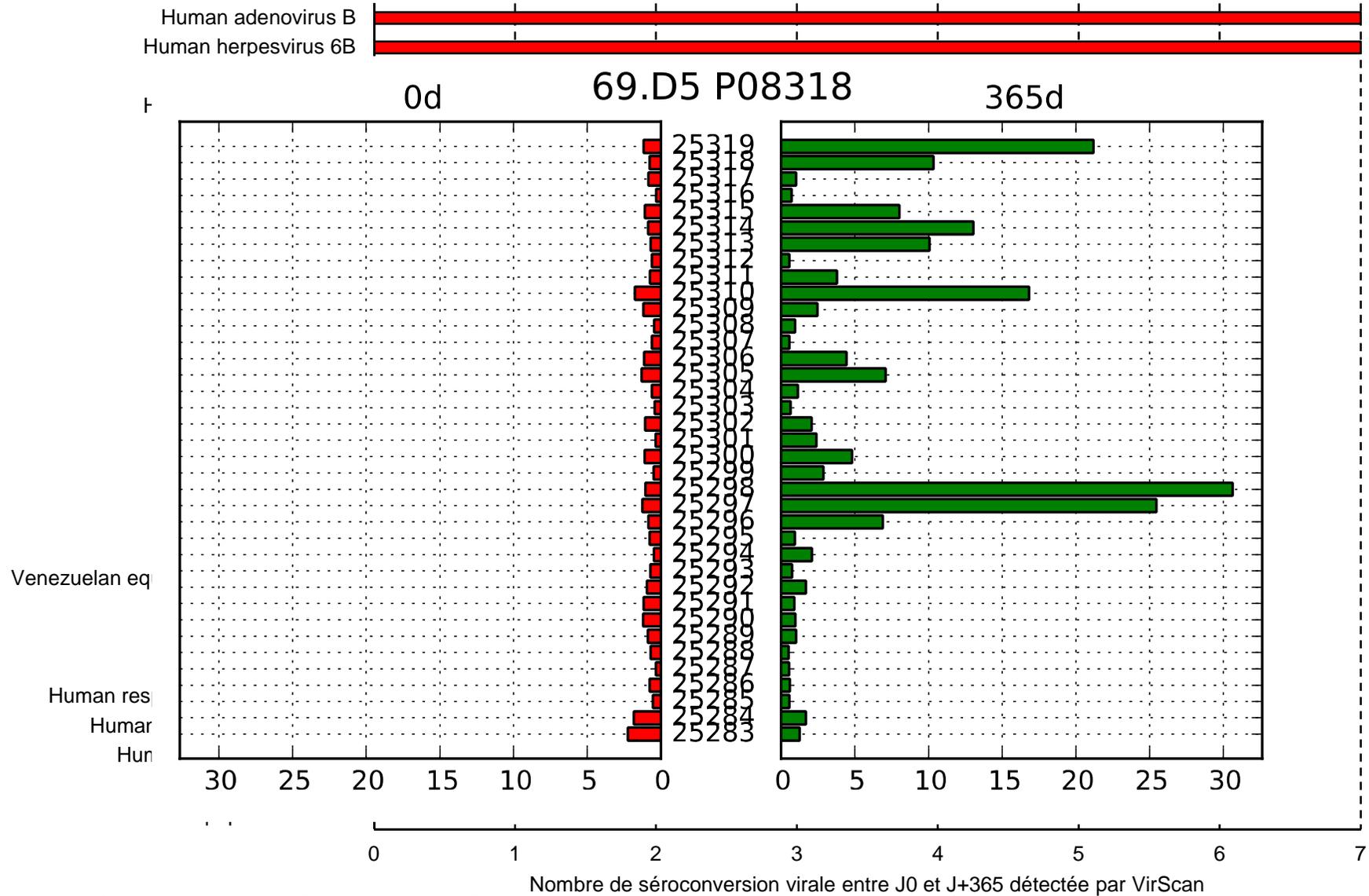
Matériels et méthodes



Résultats : séroprévalence par virus à J0 et J+365



Résultats : séroconversions virales entre J0 et J+365 détectées par VirScan



Conclusions

- En l'absence d'une **modulation fiable** du traitement immunosuppresseur, les infections demeurent une complication majeure post-transplantation d'organes.
- On peut désormais choisir une immunosuppression qui limite le risque de complications virales en cas de faible risque immunologique: **les inhibiteurs de mTOR**.
- En l'absence actuelle de traitement spécifique, l'infection à **BK virus** est un facteur de perte de greffon.
- Pas de facteurs de **prédiction** robustes du risque d'infections virales chez le transplanté d'organes.



Thanks for your attention!