La SFT Juniors

ESOT Congress
THE INTERNATIONAL TRANSPLANT CONGRESS®
ATHENS | 17-20 SEPTEMBER 2023

BEST-OF CONGRÉS ESOT 2023

Par la SFT Juniors

Table des matières

IMMUNOLOGIE ET REJETS 3

Single cell RNA sequencing of donor-reactive t cells reveals role of apoptosis in donor-specific hyporesponsiveness of kidney transplant recipients..... 4

L'ADN sanguin circulant dérivé du donneur pour la surveillance du rejet aigu cellulaire en transplantation cardiaque : résultats de l'étude FREE-DNA CAR 5

Assessment of donor-derived cell-free DND (dd-cfDNA) in kidney transplant recipients with indication biopsy 7

Détection non invasive du rejet dans les 2 premières semaines après la transplantation rénale via l'utilisation de chémokines urinaires 8

Validation clinique de tests automatiques de mesure des chémokines urinaires pour la détection non-invasive du rejet en transplantation rénale..... 9

Active immunological participation and metabolic shutdown of kidney structural cells during kidney transplant rejection 10

Désimmunisation au Daratumumab avant greffe rénale : étude pilote. 12

IMMUNOSUPPRESSEURS..... 12

Premiers résultats d'ATTAIN (ITN090ST) : désimmunisation par Daratumumab et Belatacept chez les patients en attente de greffe rénale avec 100% de cPRA..... 14

A novel bi-specific fusion protein with ctla4ig/pdl2 as a novel immunosuppressant molecule modulating alloimmune responses 15

Infections CMV réfractaires/résistantes : les nouvelles options..... 16

COMPLICATIONS LIEES A L'IMMUNOSUPPRESSION..... 16

Prevalence of Cytomegalovirus antiviral drug resistance in transplant recipients..... 20

Burden of refractory/resistant cytomegalovirus or cytomegalovirus drug intolerance in solid organ transplant recipients: european subgroup analysis..... 22

L'infection à CMV augmente le risque de maladie thromboembolique veineuse chez le transplanté rénal 23

Posoleucel is associated with reduction of bk viremia and increases in bk-reactive t cells in a phase 2 trial 24

Cancer incidence among italian kidney transplant recipients over a 25-year period 26

Risk Factors associated with surgical morbidities of laparoscopic living liver donors..... 28

AUTOUR DU PRELEVEMNT 28

Machine perfusion techniques for liver transplantation A meta-analysis of the first seven randomized controlled trials 33

Graft-related outcomes comparing left versus right kidneys: a population cohort study..... 36

Inflammation sterile associee aux syndromes d'ischemie-reperfusion en transplantation d'organe : apport du profil immuno-moléculaire de foies humains lors d'une perfusion normothermique 38

Inflammation sterile associee aux syndromes d'ischemie-reperfusion en transplantation d'organe : perspective d'amelioration via l'utilisation d'une cartouche d'adsorption cytokinique 39

Kidney color: artificial intelligence image processing to improve kidney transplant outcomes prediction 40

Organ-specific temporal changes in the molecular features of ageing 43

Gamification of healthcare - a winning strategy? 44

OUTILS ACTUELS ET FUTURS D'OPTIMISATION DES SOINS AUX PATIENTS TRANSPLANTÉS . 44

Monitoring exhaustif de l'adhérence médicamenteuse au cours des 2 premières années post-transplantation rénale – une étude prospective non-interventionnelle 46

Explainable machine learning models for multiple outcome prediction after renal transplantation 47

Impact des inhibiteurs de la pompe à protons chez le transplanté rénal 49

DIVERS 49

Bioengineering of vascularized insulin-secreting organoids for type 1 diabetes cells 51

Modeling kidney fibrosis and exploring the anti-fibrosis activity of membrane particles generated from mesenchymal stromal cells in kidney organoids 52

IMMUNOLOGIE ET REJETS

Single cell RNA sequencing of donor-reactive t cells reveals role of apoptosis in donor-specific hyporesponsiveness of kidney transplant recipients

Présenté par Nicole Litjens
Rapporté par Anaïs Beyze, Montpellier

Introduction :
Après transplantation rénale, une hypo-réactivité des lymphocytes T du receveur spécifiques du donneur se développe au fil du temps. Récemment, l'apoptose a été identifiée comme un mécanisme sous-jacent possible de cette hypo-réactivité. Le but de cette étude était d'analyser le transcriptome et le répertoire des lymphocytes T alloréactifs spécifiques du donneur avant et après transplantation chez des receveurs de greffe rénale stables, afin d'identifier les mécanismes conduisant à cette hypo-réactivité après transplantation rénale.

Méthodes :
Les profils transcriptomiques et les régions variables V(D)J des transcrits des récepteurs T (TCR) provenant de lymphocytes T allo-réactifs de receveurs de greffe rénale ont été déterminés par technique de séquençage sur cellule unique (scRNA seq). Les lymphocytes T allo-réactifs ont été identifiés par l'expression de CD137 après stimulation des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) obtenues à partir des receveurs de greffe rénale (n=7) avant et 3-5 ans après la transplantation avec des PBMC déplétées en CD3 provenant de leur donneur ou d'un contrôle tiers. Les lymphocytes T allo-réactifs ont été triés, séquencés, et le transcriptome ainsi que le profil des récepteurs T ont été analysés à l'aide de regroupements non supervisés.

Résultats :
Les lymphocytes T allo-réactifs conservent un répertoire hautement polyclonal au fil du temps. Trois populations de lymphocytes T spécifiques du donneur ont été identifiées : un groupe de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ et deux groupes de lymphocytes T CD4+ avec des profils d'activation distincts. Les lymphocytes T CD4+ spécifiques du donneur dans les deux groupes présentaient une diminution d'expression des gènes impliqués dans l'apoptose et les voies de signalisation intracellulaire après la greffe. Remarquablement, aucune modification dans le transcriptome des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ spécifiques du donneur n'a été observée au fil du temps. L'inclusion de contrôles tiers a permis de vérifier que les différences détectées après la transplantation étaient véritablement spécifiques au donneur et non dues à l'influence de l'immunosuppression.

Conclusion:
Le scRNAseq a montré que les lymphocytes T CD4+ spécifiques du donneur présents chez les receveurs de greffe rénale stables après la transplantation sont hautement polyclonaux, présentent une prolifération réduite, une activité cytokinique moindre et sont moins susceptibles aux processus apoptotiques. Cela soutient l'idée que l'apoptose des lymphocytes T CD4+ allo-réactifs fortement activés joue un rôle dans le développement de l'hypo-réactivité spécifique au donneur chez les receveurs de greffe rénale stables.

L'ADN sanguin circulant dérivé du donneur pour la surveillance du rejet aigu cellulaire en transplantation cardiaque : résultats de l'étude FREE-DNA CAR

Présentation faite par Marta Jimenez-Blanco, Madrid, Espagne
Présentation rapportée par Valentin Goutadier, Paris

Contexte
L'ADN sanguin circulant dérivé du donneur (dd-cfDNA) est un outil prometteur pour monitorer le rejet aigu cellulaire en transplantation cardiaque. Son utilité clinique dans une cohorte non sélectionnée n'a pas encore été démontrée.

Méthode
Il s'agit d'un étude prospective multicentrique réalisée entre 2019 et 2022 en Espagne (NCT04973943). Tous les patients ont eu une biopsie endomyocardique de surveillance à 0,5, 1, 2, 3, 4 6 et 12 mois après la transplantation, avec une mesure concomitante du dd-cfDNA par séquençage de nouvelle génération (Allonext® assay, Eurofins Genome). L'association entre le dd-cfDNA et le critère de jugement principal (rejet aigu cellulaire grade ≥ 2R défini sur la biopsie endomyocardique) a été étudiée avec un modèle d'équations d'estimation généralisées. La corrélation entre le dd-cfDNA et le NTproBNP a également été étudiée.

Résultats
Un total de 206 patients provenant de 12 centres de transplantation a été inclus dans l'étude (âge moyen 54 +/- 11 ans, hommes 73%). L'analyse des 848 premières paires de dd-cfDNA/biopsies est présentée dans ce travail. Un rejet aigu cellulaire a été diagnostiqué dans 35 biopsies (4,1%) et un rejet humoral dans 14 biopsies (1,7%). Les valeurs médianes de dd-cfDNA selon les grades de rejet aigu cellulaire étaient les suivantes : 0R 0,088% (0,038-0,22), 1R 0,15% (0,056-0,4), 2R 0,23% (0,06-0,6) et 3R 0,6%. La valeur médiane de dd-cfDNA pour les rejets humoraux de grade ≥ 1 était de 0,2% (0,075-0,7). Il y avait une association significative entre les valeurs en de dd-cfDNA (en pourcentages) et le rejet aigu cellulaire grade ≥ 2R (OR 1,23, IQR 1,04-1,45, $p < 0,01$). Un seuil de 0,15% de dd-cfDNA avait une valeur prédictive négative de 97% pour détecter le rejet. Les valeurs médianes de NTproBNP pour chaque grade de rejet aigu cellulaire étaient les suivantes : 0R 1100 pg/ml (450-2580), 1R 1367 pg/ml (588-3298), 2R 2401 pg/ml (1115-6680) et 3R 4740 pg/ml. Il y avait une corrélation statistiquement significative entre les valeurs de dd-cfDNA et de NTproBNP (coefficient 0,002 +/- 0,0006, signifiant que pour chaque augmentation de 100 unités du NTproBNP, il y avait une augmentation de 0,002% du dd-cfDNA, $p < 0,001$).

Perspectives et implications
Le dd-cfDNA est un biomarqueur intéressant pour éliminer le rejet aigu cellulaire en transplantation cardiaque et est bien corrélé avec le NTproBNP. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer si la combinaison de ces deux biomarqueurs est utile cliniquement pour détecter le rejet de manière non-invasive et éviter des biopsies inutiles.

Limites
- Il manque une comparaison des deux biomarqueurs par rapport aux paramètres du soin courant pour démontrer leur utilité clinique.

- Il est difficile de tirer des conclusions sur la seule valeur prédictive négative élevée du dd-cfDNA car la prévalence du rejet était faible dans la population de cette étude.

Assessment of donor-derived cell-free DND (dd-cfDNA) in kidney transplant recipients with indication biopsy

Présenté par Louise BENNING, Heidelberg, Allemagne
Rapporté par Pinto Coelho, Liège Belgique

Louise BENNING du service de néphrologie du CHU de Heidelberg, Allemagne, a présenté son travail portant sur l'étude des taux de d'ADN circulant chez le receveur (dd-cfDNA), dérivé du donneur et leur corrélation avec le rejet du greffon.
Depuis novembre 2020, 100 patients ayant eu une biopsie ont été inclus. Parmi ces 100 biopsies, 30 montraient des signes de rejet (21/30 : borderline, 5/30 : ABMR, 4/30 : TCMR). Les dd-cfDNA ont été quantifiés au moment de la biopsie, J7, J30 et J90 post biospie pour un total de 325 mesures réalisées à l'aide du kit CareDx, qui a sponsorisé cette étude.
Au moment de la biopsie, les niveaux de dd-cfDNA étaient significativement plus élevés chez les patients présentant un ABMR ou TCMR tandis que la eGFR était similaire entre ces deux groupes. De façon très intéressante, après l'introduction d'un traitement anti rejet, les taux de dd-cfDNA circulants étaient diminués chez la plupart des patients, suggérant possiblement une réponse thérapeutique.
Ces résultats encourageants suggèrent que les taux d'ADN libre circulant chez le receveur pourraient être un bon marqueur de rejet et de réponse au traitement.
Notons cependant que cette étude a été sponsorisée par la firme CareDX, créatrice et fournisseur des kits utilisés pour la quantification des dd-cfDNA.
L'utilisation de ce marqueur en routine clinique pourrait être intéressante notamment en raison de la spécificité de 74% à discriminer entre rejet/non rejet. La sensibilité quant à elle est de tout de même 57%.

Détection non invasive du rejet dans les 2 premières semaines après la transplantation rénale via l'utilisation de chémokines urinaires

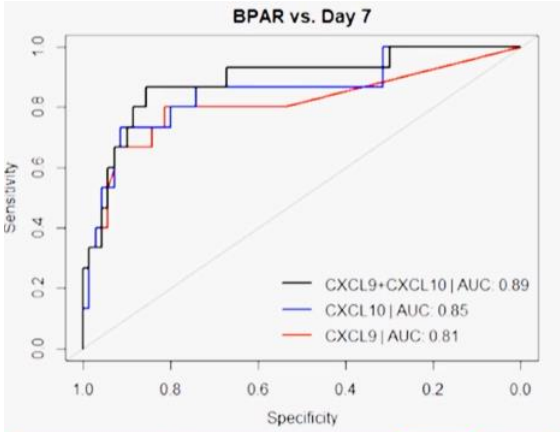
Présenté par Karin Boer, Rotterdam, Pays-Bas
Rapporté par Lucie Maigret, Tours

Contexte. L'enjeu est de détecter précocement le rejet afin de traiter rapidement. Les moyens actuels sont soit invasifs (gold-standard, la biopsie rénale) soit manquent de sensibilité et spécificité dans cette phase précoce (protéinurie, créatininémie, Cell Free DNA). Les chémokines urinaires CXCL9/CXCL10 sont associées au rejet , mais leur sensibilité/spécificité dans les 2 semaines post-greffe est inconnue.

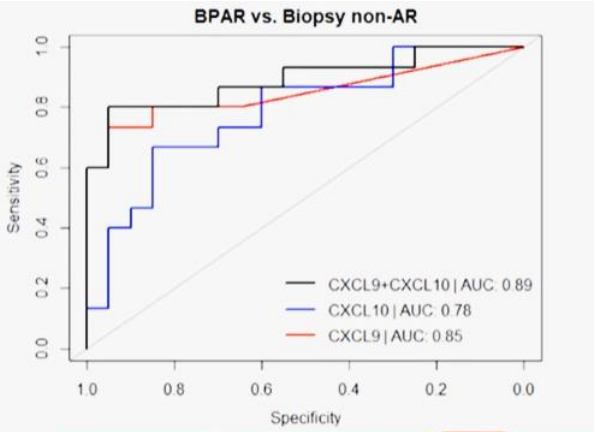
Méthode. Les prélèvements urinaires de 225 transplantés rénaux (TR) ont été analysés en pré-greffe, à J3, J7 et J180. Des biopsies « pour cause » avant J14 étaient recensées chez 51 de ces TR.
4 groupes étaient comparés : 1) rejet prouvé à la biopsie 2) pas de rejet à la biopsie 3) suspect à la biopsie 4) le groupe n'ayant eu aucune biopsie « pour cause » dans les 6 premiers mois.
L'infection urinaire était un critère d'exclusion. Les taux de CXCL9 et 10 étaient mesurés en ELISA.

Résultats principaux. Les taux de CXCL9 et 10 étaient significativement plus élevés chez les patients ayant un rejet prouvé à la biopsie < J14 en comparaison aux autres groupes ($p < 0,001$).
Le test de performance du dosage montrait une AUC à 0.89 avec une valeur prédictive positive de rejet (VPP) entre 62 et 81% et une valeur prédictive négative (VPN) à 95% (Figure).

Perspectives/Implications. La VPN à 95% implique que des taux de CXCL9/10 urinaires bas en période précoce post-greffe pourraient écarter le rejet avec une bonne probabilité et éviter de réaliser une biopsie invasive.



	Sensitivity	Specificity	NPV	PPV
CXCL9	80.0	81.4	93.7	54.1
CXCL10	73.3	91.4	92.6	70.1
CXCL9+CXCL10	86.7	85.7	95.9	62.4



Marker	Sensitivity	Specificity	NPV	PPV
CXCL9	73.3	95.0	92.9	80.1
CXCL10	66.7	85.0	90.3	54.9
CXCL9+CXCL10	80.0	95.0	94.6	81.4

Figure. *Courbe ROC de performance du dosage de CXCL9/10 urinaire pour la prédiction du rejet*

Validation clinique de tests automatiques de mesure des chémokines urinaires pour la détection non-invasive du rejet en transplantation rénale

Présentation faite par Elisabet Van Loon, Louvain, Belgique
Présentation rapportée par Valentin Goutadier, Paris

Contexte
Les chémokines urinaires sont des biomarqueurs candidats intéressants pour la détection non-invasive du rejet en transplantation rénale, mais leur utilité clinique n'a pas encore été démontrée. L'objectif de cette étude était d'évaluer leurs performances diagnostiques pour détecter le rejet en association avec les paramètres du soin courant.

Méthodes
Il s'agit d'étude de cohorte monocentrique prospective non sélectionnée. Six cent vingt-deux patients transplantés en Belgique entre avril 2019 et juillet 2023 ont été inclus dans l'étude, pour lesquels les auteurs disposaient de 1559 biopsies de greffons avec un recueil concomitant d'échantillons d'urine. Une validation externe a été réalisée sur 986 biopsies avec un recueil concomitant d'urines provenant de 4 cohortes précédemment publiées. Les chémokines urinaires CXCL9 et CXCL10 ont été mesurées avec un test automatisé (Ella®) et normalisées avec la créatininurie. Les chémokines urinaires ont été intégrées dans un modèle multivarié prédictif du rejet comprenant également des paramètres du soin courant (fonction rénale, anticorps spécifiques du donneur, virémie BK). Le critère de jugement principal était le rejet aigu (cellulaire, humoral ou mixte) défini selon la classification de Banff 2019.

Résultats
Les performances diagnostiques de CXCL9 (logCXCL9/Cr) et CXCL10 (logCXCL10/Cr) seules pour détecter le rejet étaient modérées, avec des ROC-AUC respectivement à 0,72 (IC 95%, 0,67-0,77) et 0,70 (IC 95% 0,65-0,75). Un modèle intégrant les chémokines urinaires et des paramètres du soin courant (fonction rénale, anticorps spécifiques du donneur, virémie BK) avait de meilleures performances diagnostiques (ROC-AUC 0,81, IC 95% 0,77-0,85). Ce modèle avait une sensibilité de 75,2%, une spécificité de 71,4%, une valeur prédictive de 22,2% et une valeur prédictive négative de 96,3% pour détecter le rejet avec un seuil optimal défini avec l'indice de Youden. Ce modèle intégré pourrait éviter 59 biopsies protocolaires par 100 patients quand le risque de rejet est inférieur à 10%. Les performances de ce modèle étaient similaires dans les cohortes de validation externe.

Perspectives et implications
Cette étude suggère que l'utilisation d'un modèle intégrant les chémokines urinaires et des paramètres du soin courant pour détecter le rejet de manière non-invasive pourrait réduire le nombre de biopsies. Ces résultats doivent être confirmés dans un essai clinique randomisé prospectif pour valider l'utiliser clinique des chémokines urinaires dans la détection du rejet.

Limites
- Étude transversale ne permettant pas une étude longitudinale des biomarqueurs.

Le modèle utilisant les paramètres du soin courant pourrait être amélioré en intégrant d'autres déterminants cliniques connus du rejet (antécédent de rejet, traitement d'induction, etc) afin de mieux démontrer l'utiliser clinique des chémokines urinaires

Active immunological participation and metabolic shutdown of kidney structural cells during kidney transplant rejection

Présenté par Elisabeth Van Loon, Louvain, Belgique
Rapporté par Anaïs Beyze, Montpellier

Introduction :

Le rôle des cellules immunitaires dans le rejet a été clairement établi. Cependant, les traitements immunosuppresseurs dirigés contre ces cellules sont insuffisants pour prévenir et traiter la réponse allo-immune. Les réponses des cellules rénales structurelles ont été peu étudiées mais pourraient apporter de nouvelles opportunités thérapeutiques.

Méthodes :

Un séquençage d'ARN sur cellule unique (scRNA seq) a été réalisée sur 18 biopsies de greffes rénales provenant de 14 patients (13 allogéniques et 1 syngénique avec un jumeau monozygote), ce qui a permis de recueillir 39 948 transcriptomes cellulaires. Les changements d'expression des cellules structurelles rénales lors de l'inflammation alloimmune ont été étudiés, et ces signaux ont été validés dans deux vastes cohortes de biopsies de greffons rénaux à l'aide de microarrays.

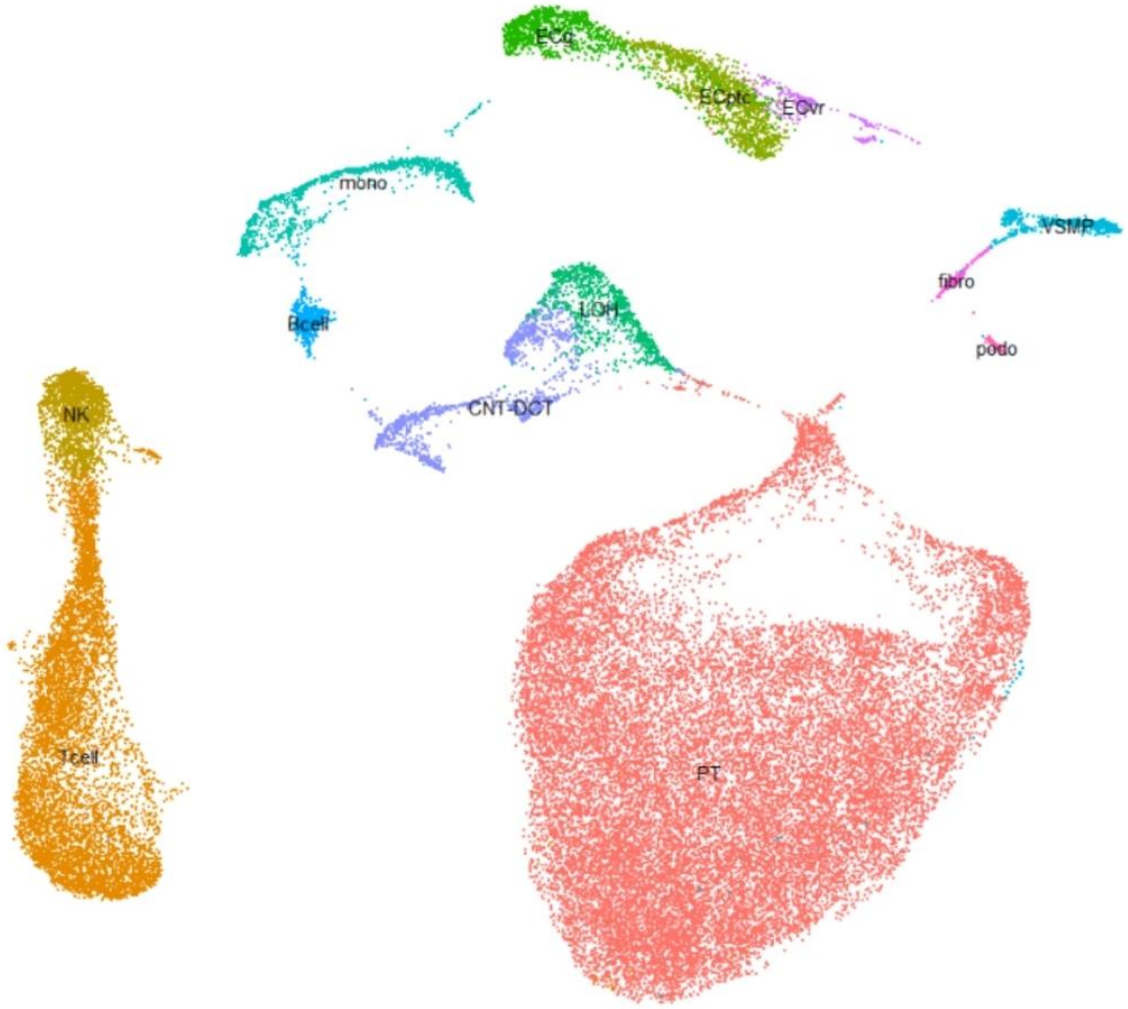
Résultats :

Le scRNAseq a permis d'identifier des cellules de tous les compartiments rénaux ainsi que les cellules immunitaires infiltrantes. En présence d'inflammation, les cellules endothéliales des glomérules, des capillaires péri-tubulaires et des vasa recta augmentent leur expression de gènes spécifiques du système immunitaire, tels que les gènes HLA, les molécules d'adhésion, les cytokines et les chimiokines. La réponse endothéliale était dépendante du compartiment d'origine de ces cellules. Les cellules épithéliales, y compris les cellules tubulaires proximales, les cellules de l'anse de Henlé et celles des canaux collecteurs, ont également montré une augmentation de l'expression de gènes immunitaires en cas d'inflammation. De manière remarquable, les cellules des tubes proximaux ont montré une réduction du métabolisme aérobie, de la néoglucogénèse, et des transporteurs de solutés pendant l'inflammation. Ces changements spécifiques de l'expression génique au niveau des cellules lors du rejet ont été confirmés grâce à l'analyse de deux ensembles de données sur le transcriptome total (cohortes nord-américaine et européenne) provenant de biopsies de greffons rénaux. L'augmentation de l'expression des voies immunitaires et la diminution du métabolisme étaient associées à une moins bonne survie des greffons rénaux.

Conclusions :

Les cellules structurelles du rein semblent jouer un rôle actif dans les mécanismes de lésions alloimmunes plutôt que d'être simplement des cibles passives. Elles peuvent potentiellement aggraver les effets néfastes des cellules immunitaires infiltrantes en augmentant l'expression des gènes HLA, des molécules d'adhésion, des cytokines et des chimiokines. De manière marquante, des modifications métaboliques significatives ont été observées dans les cellules épithéliales lors du rejet. Ces observations nous permettent de mieux comprendre l'origine cellulaire des résultats précédents issus

des ensembles de données transcriptomiques sur biopsie totale et ouvrent des perspectives pour de nouvelles thérapies au-delà de l'actuelle focalisation sur les cellules immunitaires.



IMMUNOSUPPRESSEURS

Désimmunisation au Daratumumab avant greffe rénale : étude pilote.

Présentation faite par Marie Matignon, Créteil, France
Rapportée par Eve Calvar, Caen

Contexte

En France, environ 10% des patients des patients en attente d'une greffe rénale sont hyperimmunisés. Des protocoles de désimmunisation ont été proposés ces dernières années, mais le taux de rejet à 1 an reste élevé.

Méthode

Il s'agit d'une étude monocentrique en ouvert qui a inclus 19 patients en attente d'une greffe rénale depuis plus de 3 ans avec un cPRA > 95%. Cette étude s'est déroulée en 2 étapes : 1ère étape de sûreté et 2ème étape de désimmunisation par Daratumumab, un anticorps humanisé anti-CD38 qui n'a encore jamais été utilisé en greffe rénale. Le critère de jugement principal combiné était la sécurité et le cPRA à 6 mois.

Résultats

La première étape a inclus 9 patients traités par 4 injections hebdomadaires de Daratumumab à la posologie croissante de 4 à 16 mg/kg. Aucun effet indésirable sévère lié au traitement n'a été observé. Les effets indésirables étaient principalement liés à l'injection du traitement. La deuxième étape de désimmunisation a inclus 13 patients traités par 8 injections de Daratumumab à la posologie de 16 mg/kg/sem et suivis pendant 1 an. A M6, le nombre d'Ac anti-HLA de classe I et II diminuait de façon significative (61 [45-81] à 50 [34-67] (P<0.001), tout comme le cPRA pour les MFI > 10.000 (62 [38-84] *vs*. 74 [57-84], p=0,02). Le cPRA restait stable pour les MFI > 2000 (97 [93-99] vs. 99 [95-100]; p=0.28). La décroissance du taux d'anticorps observée était transitoire, l'effet maximal était atteint à M3 puis il existait un rebond à M6 avec un retour des anticorps à leur valeur initiale pré-traitement à M12.
L'analyse des cellules immunitaires circulantes a montré une diminution des plasmocytes, des cellules NK et des LT CD8 mémoire à M1, puis un ascension à partir de M3 avec retour aux valeurs basales à M6.

Conclusion

La désimmunisation par Daratumumab diminue le cPRA et le nombre d'Ac anti-HLA dans les 3 mois qui suivent les injections, sans entraîner d'effet indésirable significatif.

Perspectives

Des études seront nécessaires pour observer la réponse sur les cellules immunitaires à plus long terme et la survenue de rejet aigu humoral suite à une transplantation rénale après désimmunisation par Daratumumab.

Premiers résultats d'ATTAIN (ITN090ST) : désimmunisation par Daratumumab et Belatacept chez les patients en attente de greffe rénale avec 100% de cPRA.

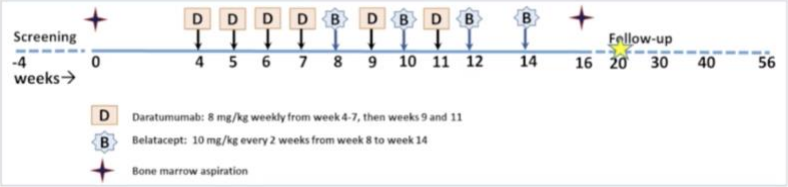
Présentation faite par Flavio Vincenti - San Francisco, United States
Présentation rapportée par Eve Calvar, Caen

Contexte

L'hyperimmunisation est une barrière à la greffe rénale. Les stratégies de désimmunisation actuelles sont inefficaces en raison du rebond des Ac anti-HLA. Il a été montré chez les PNH (primate non-humain) qu'un blocage de la co-stimulation associé à la déplétion plasmocytaire empêche le rebond des anticorps.

Méthode

Il s'agit d'une étude pilote de phase I/II visant à étudier l'effet de l'association du Daratumumab (déplétion des plasmocytes) et du Bélatacept (inhibiteur de la costimulation) pour désensibiliser les patients hyperimmunisés en attente de greffe.



A partir des données de l'UNOS, l'étude a inclus les patients dialysés de 18 à 65 ans avec un TGI ≥ 99,9% en attente d'un donneur décédé ou avec un TGI > 98% en attente d'un donneur décédé depuis plus de 5 ans ou d'un donneur vivant HLA-incompatible depuis plus d'1 an.

Le critère de jugement principal composite était l'élimination d'au moins 1 anticorps anti-HLA, la réduction d'au moins 50% de la MFI d'au moins 3 anticorps anti-HLA ou une transplantation rénale à partir d'un donneur précédemment incompatible.

Résultats

Cinq patients ont été inclus dans l'étude et ont reçu l'assocation Daratumumab + Bélatacept. Le traitement a été bien toléré sans survenue d'effet indésirable significatif.

Tous les patients ont présenté une réduction ≥ 50% de la MFI d'au moins 3 anticorps anti-HLA et une déplétion médullaire en plasmocytes de plus de 50% avec diminution des plasmocytes à courte durée de vie mais maintien des cellules plasmocytaires à longue durée de vie.

Un patient a été greffé à partir d'un donneur décédé jusqu'alors incompatible et ne présente pas de rejet ni d'Ac anti-HLA à 7 mois de la greffe.

Conclusion

Le Daratumumab et le Bélatacept pourraient permettre une désimmunisation efficace des patients hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale en déplétant les cellules plasmocytaires médullaires et sanguines.

A novel bi-specific fusion protein with ctla4ig/pdl2 as a novel immunosuppressant molecule modulating alloimmune responses

Présenté par O. Bestard , Barcelone, Espagne
Rapporté par Xavier Charmetant, Lyon

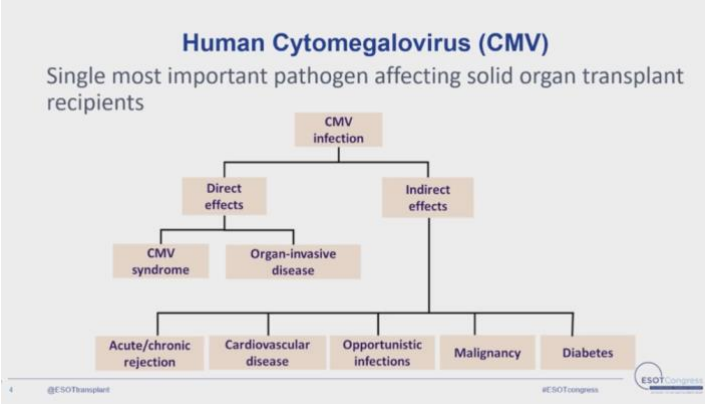
Contexte
Il existe un besoin majeur de développer des traitements immunosuppresseurs non néphrotoxiques. Le Belatacept, une protéine de fusion CTLA-Ig, a fait la preuve de son efficacité dans l'immunosuppression au long cours des patients transplantés rénaux, mais au prix d'un haut risque de rejet cellulaire. L'hypothèse pour expliquer ce sur-risque de rejet est celle d'une inefficacité de la molécule sur les cellules mémoires et/ou les cellules exprimant fortement PD-1.
Méthodes
Le Duacept est une protéine de fusion bi-spécifique CTLA4Ig/PDL2, qui vise deux signaux de costimulation opposés. Ses objectifs sont, d'un côté, d'abroger l'activation lymphocytaire B et la production de DSA par le maintien d'une activité CTLA-Ig, et de l'autre côté, de diminuer les réponses effectrices T, y compris mémoires, en augmentant le signal inhibiteur PD-1.
Résultats
Le Duacept CTLA4Ig/PD-L2 est très affin pour ses 2 ligands, avec des constantes de dissociation très faibles. Il inhibe efficacement l'activation lymphocytaire B mémoire allo-immune in vitro avec une efficacité comparable à celles du belatacept et de l'abatacept. Sa valeur ajoutée réside dans l'inhibition efficace de la prolifération lymphocytaire T dans des expériences de MLR (mixed lymphocyte reaction), y compris sur des lymphocytes T mémoires, avec une efficacité comparable à celle du tacrolimus.
Conclusions – perspectives
Le Duacept est efficace in vitro pour contrôles les réponses allo-immunes délétères. Des études expérimentales in vivo sont en cours pour poursuivre la démonstration de son efficacité

COMPLICATIONS LIEES A L'IMMUNOSUPPRESSION

Infections CMV réfractaires/résistantes : les nouvelles options

Présenté par Paolo Antonio Grossi, Varese, Italie
Rapporté par Charlotte Debiais, Paris

Le CMV est l'agent pathogène le plus important infectant les transplantés d'organe solide et reste un pathogène majeur actuellement, engendrant des effets directs et indirects.
Des guidelines existent pour sa prise en charge en pratique courante (1). Toutefois la gestion des résistances cliniques reste un défi, notamment à l'ère de l'utilisation du Belatacept.

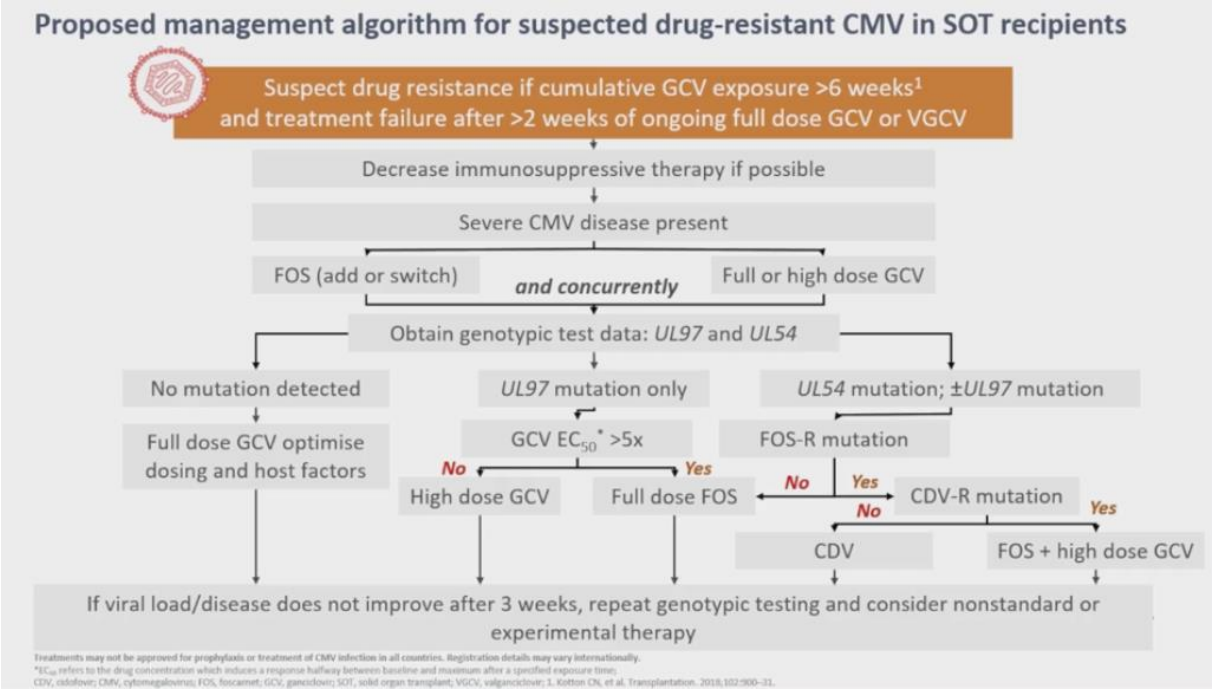


Pour mémoire :

- Une infection CMV est qualifiée de réfractaire est l'augmentation > 1 log10 de la charge virale malgré 2 semaines de traitement bien conduit et à bon dosage contre le CMV.
- Une maladie CMV est qualifiée de réfractaire si les symptômes s'aggravent malgré 2 semaines de traitement bien conduit et à bon dosage.
- Un CMV est qualifié de résistant est lorsqu'il y a une altération génétique du virus le rendant moins sensible à un ou plusieurs antiviraux.

Les facteurs de risque de développement des infections CMV résistantes et réfractaires sont les suivants :

- Un traitement antiviral prolongé.
- Un sous dosage des antiviraux.
- Une exposition antérieure aux antiviraux.
- Une infection récurrente qui peut sélectionner des résistances.
- Une mauvaise absorption des médicaments, entrainant une mauvaise exposition aux médicaments.
- Le type de transplantation (les transplantés pulmonaires étant les plus touchés).
- Enfin, le niveau d'immunosuppression.



Des Guidelines ont été publiées en 2018 (cf figure). Notons que les alternatives sont ainsi le foscarnet, le cidofovir ou les fortes doses de Ganciclovir [(1)].

Le Maribavir apparait comme une bonne alternative pour traiter les infections réfractaires ou résistantes. Il s'agit d'un inhibiteur de la protéine kinase UL97, et s'utilise à la posologie de 400mg deux fois par jour PO. Son principal effet secondaire est la dysgueusie, mais il ne présente pas d'hématotoxicité ni de néphrotoxicité.
Son usage a été approuvé par la FDA en 2021 et par EMA en 2022 à la suite d'une étude contrôlée randomisée évaluant l'utilisation du maribavir versus un autre traitement (valganciclovir/ganciclovir ou foscarnet ou cidofovir) dans un contexte de CMV réfractaire ou résistant et dont les résultats sont en faveur du maribavir. (2)
Toutefois, le traitement par maribavir pourrait s'accompagner de l'émergence de résistances notamment chez les non répondeurs (3).
Une des solutions potentielles serait l'utilisation combinée de létermovir et de maribavir pour le traitement d'une infection CMV pan résistante, malgré le coût de ces traitements comme le suggère un case report (4).

Une des alternatives réside en la thérapie cellulaire T adoptive spécifique du CMV, dont les résultats sont prometteurs. Dans l'étude de 2019 (5), 9 des 13 patients traités ont montré une amélioration des symptômes mais l'inconvénient est le temps nécessaire à la mise en place du traitement à partir des cellules autologues.
Une des solutions serait d'utiliser des cellules T « off the shelf », plus rapidement disponibles. D'autant que ces CTL seraient actives contre le BKV, l'EBV et le CMV mais sont non disponibles actuellement en Europe (6).

<u>En conclusion</u> : L'infection CMV reste une cause majeure de morbidité chez les transplantés d'organe solide. Les thérapies actuelles ont plusieurs limites dont leur coût et leur toxicité ainsi que leur manque

d'efficacité lors de résistance primaire ou secondaire.
Le maribavir est pour l'instant la meilleure option pour les infections CMV réfractaires ou résistantes. Plusieurs voies restent à explorer comme la thérapie combinée ou les CTL.

(1) Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018 Jun;102(6):900-931. doi: 10.1097/TP.0000000000002191. PMID: 29596116.

(2) Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, Duarte RF, Florescu DF, Kamar N, Kumar D, Maertens J, Marty FM, Papanicolaou GA, Silveira FP, Witzke O, Wu J, Sundberg AK, Fournier M; SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis. 2022 Sep 10;75(4):690-701. doi: 10.1093/cid/ciab988. Erratum in: Clin Infect Dis. 2023 Feb 8;76(3):560. PMID: 34864943; PMCID: PMC9464078.

(3) Chou S, Alain S, Cervera C, Chemaly RF, Kotton CN, Lundgren J, Papanicolaou GA, Pereira MR, Wu JJ, Murray RA, Buss NE, Fournier M. Drug Resistance Assessed in a Phase 3 Clinical Trial of Maribavir Therapy for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infection in Transplant Recipients. J Infect Dis. 2023 Jul 28:jiad293. doi: 10.1093/infdis/jiad293. Epub ahead of print. PMID: 37506264.

(4) Dickter JK, Ross JA, Zain JM, Tegtmeier BR, Lee BV, Dadwal SS. Letermovir and maribavir for pan-resistant cytomegalovirus infection in a patient with haematologic malignancy: Consideration for combination therapy. J Clin Pharm Ther. 2022 May;47(5):699-702. doi: 10.1111/jcpt.13585. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35023177.

(5) Smith C, Beagley L, Rehan S, Neller MA, Crooks P, Solomon M, Holmes-Liew CL, Holmes M, McKenzie SC, Hopkins P, Campbell S, Francis RS, Chambers DC, Khanna R. Autologous Adoptive T-cell Therapy for Recurrent or Drug-resistant Cytomegalovirus Complications in Solid Organ Transplant Recipients: A Single-arm Open-label Phase I Clinical Trial. Clin Infect Dis. 2019 Feb 1;68(4):632-640. doi: 10.1093/cid/ciy549. PMID: 29982441.

(6) Tzannou I, Papadopoulou A, Naik S, Leung K, Martinez CA, Ramos CA, Carrum G, Sasa G, Lulla P, Watanabe A, Kuvalekar M, Gee AP, Wu MF, Liu H, Grilley BJ, Krance RA, Gottschalk S, Brenner MK, Rooney CM, Heslop HE, Leen AM, Omer B. Off-the-Shelf Virus-Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol. 2017 Nov 1;35(31):3547-3557. doi: 10.1200/JCO.2017.73.0655. Epub 2017 Aug 7. PMID: 28783452; PMCID: PMC5662844.

Prevalence of Cytomegalovirus antiviral drug resistance in transplant recipients

Présenté par Steve Kleiboeker, Lee's Summit, United States
Rapporté par Salhi Sofiane, Toulouse

- **Contexte** :

La résistance du CMV est bien documenté pour les différents anti-viraux et la recherche de résistance est réalisée après persistance d'une réplication virale ou d'une maladie à CMV après 6 semaines de traitement. Ici est rapporté la résistance au CMV en fonction du type de traitement administré.

- **Méthodes** :

2750 échantillons ont été analysés au laboratoire EUROFINS VIRACOR pour le ganciclovir, le foscarnet, le maribavir, le cidofovir et le letermovir. Les gènes UL54, UL56 et UL97 étaient amplifiées par PCR puis les résistances recherchées par séquencage par méthode Sanger.

- **Résultats** :

95 génotypes mutés ont été retrouvés, le plus fréquemment concernant **UL97**. Dans 27,6% des cas, était retrouvée une mutation UL97 liée au ganciclovir et 9,9% liée au maribavir. Les mutations de résistance UL54 étaient positives dans 6, 1,8 et 6,1% respectivement pour le cidofovir, le foscarnet ou le ganciclovir Le letermovir, quant à lui, était associé à une mutation UL56 dans 7% des cas. L'incidence cumulée totale de résistance liée au ganciclovir était de **29,7%.**
7,8% des patients présentaient une résistance à deux traitements (en général cidofovir et ganciclovir ou maribavir et ganciclovir). 1% des patients avaient une résistance à trois traitements (ganciclovir, cidofovir, foscarnet ou letermovir) et seulement 0,18% des patients avaient une résistance à 4 traitements (ganciclovir, cidofovir, foscarnet, maribavir majoritairement). Les mutations les plus fréquentes de UL97 concernant le ganciclovir regroupaient L595S, A594V et C603W. Certaines mutations conféraient une résistance contre le ganciclovir et le maribavir (F382Y et C480F). Les mutations UL56 pour le letermovir concernaient principalement le domaine C325 qui entraînait une résistance absolue.

- **Perspectives** :

Les mutations entraînant une résistance au CMV étaient retrouvées dans 30% des échantillons envoyés pour recherche de génotypage. Bien que de nombreuses mutations existent, un nombre limité de mutations représente l'essentiel des mutations retrouvées chez les patients. Un tiers des patients résistants portait une résistance à un autre traitement anti-viral. Des tests de recherche de résistance complet, rapides et sensibles sont nécessaires au vue du risque de résistance envers un autre traitement anti-viral.

Table 1. Prevalence of the most commonly detected resistance conferring mutations by CMV gene and antiviral drug

UL54 Cidofovir		UL54 Foscarnet		UL54 Ganciclovir		UL97 Ganciclovir		UL97 Maribavir		UL56 Letermovir	
Mut.	% (No.)	Mut.	% (No.)	Mut.	% (No.)	Mut.	% (No.)	Mut.	% (No.)	Mut.	% (No.)
None[1]	94.10% (2202)	None	98.08% (2293)	None	93.85% (2196)	None	72.36% (1723)	None	90.04% (1121)	None	92.83% (1359)
T503I	0.94% (22)	V715M	0.43% (10)	T503I	0.94% (22)	L595S	5.00% (119)	T409M	3.62% (45)	C325Y	2.66% (39)
A987G	0.68% (16)	T700A	0.26% (6)	A987G	0.68% (16)	A594V	4.66 (111)	H411Y	2.17% (27)	C325F	2.25% (33)
P522S	0.64% (15)	Q578H	0.21% (5)	P522S	0.64% (15)	C603W	3.99% (95)	C480F	1.53% (19)	L257F	0.48% (7)
F412L	0.26% (6)	A834P	0.17% (4)	F412L	0.26% (6)	L595F	1.51% (36)	F342Y	0.96% (12)	C325W	0.41% (6)
L545S	0.26% (6)	D515Y	0.17% (4)	L545S	0.26% (6)	H520Q	1.34% (32)	T409M, H411Y	0.64% (8)	C325R	0.20% (3)

[1]No antiviral drug resistance conferring mutations detected for the indicated drug and CMV gene.

Burden of refractory/resistant cytomegalovirus or cytomegalovirus drug intolerance in solid organ transplant recipients: european subgroup analysis

Présenté par E. A. Blumberg, Philadelphia, USA
Rapporté par Adelaïde Sanson, Paris

Contexte:
L'infection à CMV est une complication fréquente après une transplantation d'organe solide. L'objectif de l'étude est d'analyser les infections à CMV réfractaires au traitement, et l'intolérance des patients aux traitements conventionnels.
Méthode :
Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique conduite par une équipe américaine, mais incluant les données de 8 centres européens. Les patients étaient inclus s'ils avaient un antécédent de transplantation d'organe solide après janvier 2014, et un diagnostic d'infection à CMV considérée comme résistante (avec identification d'une mutation génétique de UL54, UL97 ou UL27), réfractaire (échec de contrôle de la virémie malgré absence de mutation identifiée et bonne observance du traitement à bonne posologie) ou avec une intolérance à un des traitements conventionnels (**RRI**).
Résultats :
112 patients ont été inclus dans l'étude. La durée moyenne de follow up était de 3 ans. Pour 97% des patients, la première infection à CMV était d'emblée considérée comme RRI.
La durée médiane entre la transplantation et le premier épisode d'infection à CMV était de 94 jours.
Parmi les intolérances au traitement, une des plus fréquentes était la myélotoxicité du valganciclovir (74% des patients sous valganciclovir).
53% ont eu besoin d'au moins deux différents traitements anti CMV. 22% des patients n'ont pas eu de négativation de leur virémie pendant la RRI. 19% ont eu une récurrence d'infection à CMV.
La mortalité toute cause était de 22% dans la durée de follow up.
Conclusion :
Cette étude montre que les infections à CMV sont difficiles à traiter, avec des traitements mal tolérés, et insiste sur la nécessité de nouvelles thérapies permettant de contrôler la virémie tout en évitant les effets indésirables trop fréquents.

L'infection à CMV augmente le risque de maladie thromboembolique veineuse chez le transplanté rénal

Présenté par Christophe MASSET, Nantes, France
Rapporté par Manal Mazloum, Montpellier

Contexte

Des complications thromboemboliques veineuses ont été retrouvées chez des patients atteints d'une infection CMV en contexte de transplantation rénale. Par ailleurs, d'anciennes données in vitro semblent montrer que l'adhésion plaquettaire est augmentée à la surface de cellules endothéliales infectées par le CMV.
L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre infection à CMV et survenue des évènements thromboemboliques veineux en transplantation rénale.

Méthodes

Au total, 13943 patients issus de la cohorte DIVAT étaient inclus dans l'étude entre 2000 et 2021. L'incidence cumulée d'infections à CMV et d'évènements thromboemboliques veineux était ensuite déterminée dans les deux premières années suivant la transplantation rénale.
Les auteurs ont utilisé un modèle de Cox afin de déterminer les facteurs de risque d'évènement thromboembolique veineux.

Résultats

La présence d'une infection asymptomatique et d'une maladie à CMV augmentait significativement le risque ultérieur d'évènement thromboembolique veineux de 61 et 100 %, respectivement. De façon intéressante, 40% des patients avaient une infection à CMV concomitante d'un évènement thromboembolique veineux.

Perspectives / Implications

Le risque de maladie thromboembolique veineuse est augmenté en présence d'une infection à CMV chez le transplanté rénal. Ce résultat doit motiver les cliniciens à prendre en compte ce risque ainsi qu'à dépister l'infection CMV devant toute complication thromboembolique veineuse sans cause évidente du transplanté rénal.

Posoleucel is associated with reduction of bk viremia and increases in bk-reactive t cells in a phase 2 trial

Présenté par Reginald Gold, Saint-Louis, Etats-Unis
Rapporté par Gillian Divard, Paris

L'infection par le BK virus après transplantation rénale est un problème majeur avec le risque de développer une néphropathie à BK virus et à terme de perdre le greffon, avec actuellement aucun traitement validé dans cette indication. Le posoleucel est une nouvelle thérapie cellulaire T allogénique ciblant six agents pathogènes viraux : le BK virus, le cytomégalovirus, l'adénovirus, le virus d'Epstein-Barr, l'herpèsvirus humain 6 et le virus JC.

Cette étude de sécurité Nord-Américaine de phase 2 en double aveugle (NCT04605484), a inclus des patients transplantés rénaux ayant une virémie BK. Ils ont été randomisés après minimum 30 jours de stabilité de la minimisation du traitement immunosuppresseur dans 3 groupes puis suivis 24 semaines :

- PSL1 : Traitement par cellules de posoleucel chaque semaine pendant 3 semaines, puis tous les 14 jours,
- PSL2 : Traitement par cellules de posoleucel tous les 28 jours,
- Placebo pendant 12 semaines.

L'objectif principal était la sécurité avec évaluation des effets secondaires
Les objectifs secondaires étaient :

- Réduction de la charge virale BK plasmatique entre la randomisation et la 24ème semaine.
- Evaluer les réponses immunitaires fonctionnelles au virus BK par IFNγ ELISpot,
- Evaluer la contribution du posoleucel à l'immunité antivirale par l'immuniséquençage du récepteur des cellules T (TCR) β.

Résultats :
61 patients ont été inclus au total, 20 dans le groupe PSL1, 22 dans le groupe PSL2 et 19 dans le groupe placebo.

- Objectif principal : Aucun décès, ni réaction du greffon contre l'hôte ni syndrome de libération de cytokines n'ont été observés. Trois patients ont fait un rejet sous posoleucel, mais aucun n'a été considéré comme lié au traitement. Trois patients ont été perdus de vue dont un sous posoleucel. Le DFG estimé médian est resté stable dans les 3 groupes.
- Analyse per-protocole sur 52 patients :
    - Baisse d'au moins 1 log de 10 de la charge virale pour respectivement 50 % (PSL1) et 28% (PSL2) des patients sous posoleucel contre 14 % dans le groupe placebo.
    - Baisse d'au moins 50 % de la charge virale pour une majorité des patients sous posoleucel avec respectivement 85 % (PSL1) et 56% (PSL2) des patients contre 43 % des patients dans le groupe placebo.
    - Les patients sous posoleucel comparativement aux patients sous placebo avaient une augmentation des cellules T BKV IFNγ+ aux semaines 14 et 24. Ils avaient également une régulation à la hausse de l'activité des cellules T endogènes dirigées contre le BKvirus y compris contre des antigènes non-cibles du posoleucel.
    - Dans le groupe PSL1, la fréquence des cellules fonctionnelles était plus élevée et leurs réponses T BKV IFNγ+ globales ont augmenté sur une période de 6 mois, coïncidant avec la réduction de la virémie.

Cet essai clinique utilisant le posoleucel en cas de virémie BK persistante malgré minimisation du traitement immunosuppresseur depuis 30 jours est prometteuse. En effet, le posoleucel semble être un traitement antiviral sûr et bien toléré sous réserve des 3 rejets observés bien que non attribués au

traitement. Des réductions significatives de la BK virémie et des augmentations des cellules T réactives au BK virus ont été observées chez les patients sous posoleucel.

Limite : étude préliminaire avant son utilisation en pratique clinique, la prochaine étape est une phase 3 en cours en allogreffe de moëlle osseuse avec des critères de jugements cliniquement pertinents.

Cancer incidence among italian kidney transplant recipients over a 25-year period

Présentation faite par Pierluca Piselli, Rome, Italie
Présentation rapportée par Adélaïde Sanson, Paris

Contexte :
Les patients transplantés rénaux sont plus à risque de développer des cancers que la population générale. L'objectif de cette étude italienne est d'analyser l'évolution de l'incidence des cancers chez ces patients sur les 25 dernières années.
Méthode
Il s'agit d'une étude de cohorte nationale, multicentrique, incluant 17 centres de transplantation rénale en Italie. La période à risque débute à partir de 30j après la date de la transplantation et s'étend jusqu'à la date du diagnostic de cancer, de décès, de retour en dialyse ou du dernier follow-up. L'incidence de cancer chez les receveurs est comparée à celle de la population générale de même sexe et même âge, et est divisée selon trois périodes (1997–2004/2005–2012/2013–2021) pour analyser son évolution du risque au cours du temps.
Résultats :
11 418 patients transplantés entre 1997 et 2021 ont été inclus dans l'analyse. 1646 cancers ont été diagnostiqués chez les receveurs au cours de cette période, dont 715 cancers cutanés hors mélanome. L'incidence estimée varie de 15,5/1000 patients-années entre 1997 à 2004, à 21/1000 de 2013 à 2021. Toute période confondue, cela représente un risque de 2.3 fois plus élevé de développer un cancer par rapport à la population générale.
Les cancers les plus fréquents sont dans l'ordre les cancers cutanés hors mélanomes, les cancers rénaux, le sarcome de Kaposi, le cancer de la prostate, et le cancer du poumon. Le SIR (standardized incidence ratio) est particulièrement élevé pour le sarcome de Kaposi (SIR=75,8), le lymphome non hodgkinien et le cancer de la lèvre, ce qui montre le rôle des infections virales dans le risque de développement de cancers viro-induits chez ces patients immunodéprimés.
On observe une diminution globale de l'incidence des cancers quand on compare les périodes de 1997-2004 (SIR = 2,54) et 2013-2021 (SIR=1,99). Cependant, en analyse en sous-groupe, cette réduction d'incidence n'est significative que pour le sarcome de Kaposi.
Conclusions :
Les résultats montrent une tendance à la diminution de l'incidence globale tout cancer confondu chez les patients transplantés rénaux, cependant toujours élevée comparée à la population générale. Cela nous incite d'une part à persévérer dans le dépistage des néoplasies avant et après la transplantation rénale, et d'autre part à ne pas négliger la prévention identique à celle faite en population générale concernant les principaux facteurs de risque, comme le tabac.

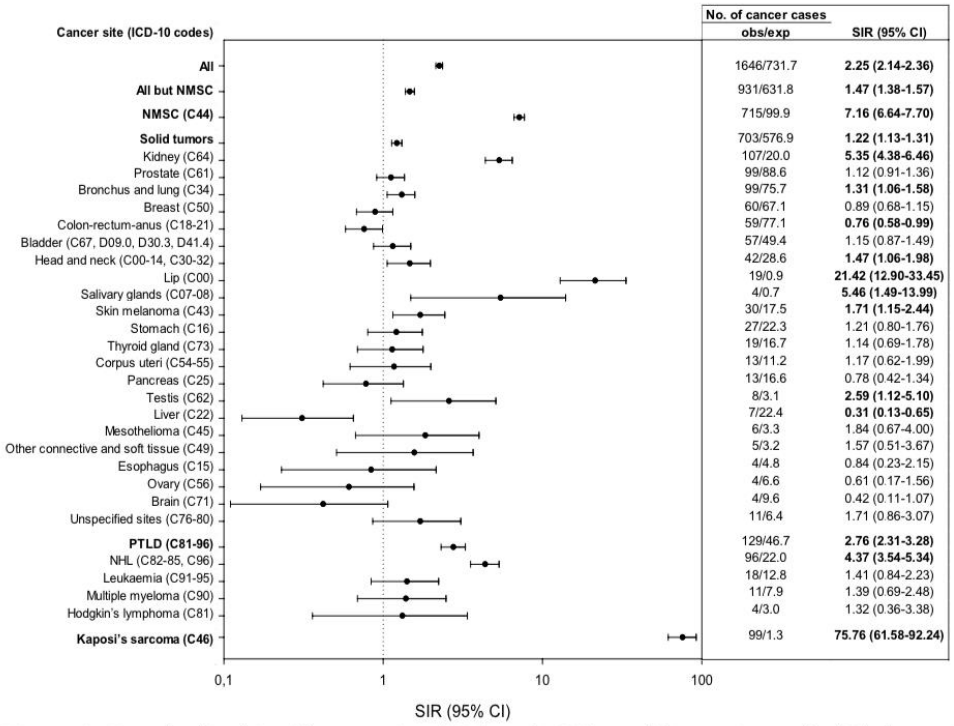


Figure 1. Standardized incidence ratios (SIR) and 95% confidence intervals (CI) for major cancer sites. Abbreviations: NHL, non-Hodgkin lymphoma; NMSC, nonmelanoma skin cancer; obs/exp, observed/expected; PTLD, posttransplant lymphoproliferative diseases. In bold results statistically significant ($p<0.05$).

AUTOUR DU PRELEVEMNT

Risk Factors associated with surgical morbidities of laparoscopic living liver donors

Présenté par Jinsoo Rhu , South Korea
Rapporté par Joris Couillerot, Lyon

Contexte :
Cette étude a analysé l'incidence et les facteurs de risque des morbidités chirurgicales des donneurs vivants opérés par laparoscopie. Bien que les programmes de donneurs vivants par laparoscopie aient été mis en place en toute sécurité dans les principaux centres, les morbidités des donneurs n'ont pas été suffisamment discutées.

Méthode :
Les donneurs vivants opérés par laparoscopie de mai 2013 à juin 2022 ont été examinés. Les complications des donneurs ont été passées en revue, et les facteurs liés aux fuites biliaires et aux sténoses biliaires ont été analysés à l'aide d'une méthode de régression logistique multivariée.
La marge libre de division à partir du canal principal a été mesurée pour évaluer le risque de division des voies biliaires pendant l'hépatectomie du donneur vivant par laparoscopie et classée en groupes sur la base de l'IRM et de la TDM avec reconstruction :
Faible risque :
Donneur d'hépatectomie du lobe droit avec marge > 5 mm
Donneur d'hépatectomie du lobe gauche avec marge > 5mm
Greffe du lobe droit postérieur

Risque élevé :
Donneur d'hépatectomie du lobe droit avec marge < 5mm
Donneur d'hépatectomie du lobe gauche avec marge < 5 mm
Autres types de voies biliaires dans le lobe droit

Caractéristiques de base des donneurs vivants

Variables	N	%
Portal vein type		
Type I	562	88.4
Type II	31	4.8
Type III	38	6.0
Other variation	5	0.8
Bile duct type		
Type I	495	77.8
Type II	17	2.7
Type III	73	11.5
Type IV	41	6.4
Type V	2	0.3
Other variation	8	1.3
Bile duct visualization		
None	464	73.0
Operative cholangiography	14	2.2
Intraoperative sonography	40	6.3
Intraoperative indocyanine green fluorescence	118	18.6
Graft type (mean weight)		
Right	572 (722.8±132.0)	89.9
Extended right	14 (711.6±106.6)	2.2
Left	6 (449.8±98.9)	0.9
Extended left	9 (442.3±136.6)	1.4
Left lateral	19 (253.5±49.2)	3.0
Right posterior	14 (561.9±72.4)	2.2
Right trisection	1	0.2
S2 monosegment	1	0.2

Variables	N	%
Graft weight	697.7±158.7	
Graft recipient weight ratio	1.14±0.45	
Hepatic artery number		
Single	620	97.5
Two arteries	16	2.5
Portal vein number		
Single	606	95.3
Two veins	30	4.7
Bile duct number		
Single	409	64.3
Double barrel	42	6.6
Two	159	25.0
Three	26	4.1
Inferior hepatic vein	114	17.9
Middle hepatic vein	345	54.2
V5 only	195	30.7
V8 only	31	4.9
Both V5 and V8	118	18.6

Résultats :

Un total de 636 donneurs ont subi une hépatectomie de donneur vivant par laparoscopie.

Le taux de conversion en ouvert était de 1,6 %.

Le taux de complication à 30 jours était de 16,8 % (n=107), avec des complications de grade IIIa et IIIb survenues dans 4,4 % (n=28) et 1,9 % (n=12) respectivement.

La complication la plus courante était le saignement (n=38, 6 %).

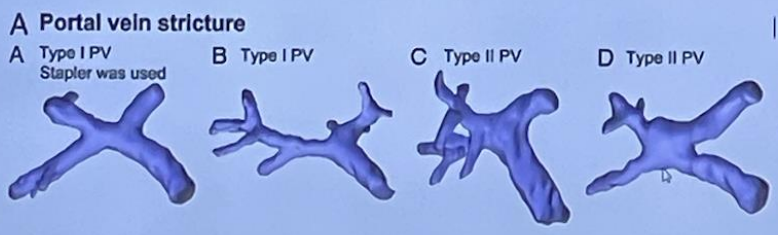
Quatorze donneurs (2,2 %) ont nécessité une réintervention ; une sténose de la veine porte, une fuite biliaire et une sténose biliaire sont survenues dans 0,6 % (n=4), 3,3 % (n=21) et 1,6 % (n=10) des cas.

Le taux de réadmission et le taux de réintervention étaient de 5,2 % (n=33) et 2,2 % (n=14) respectivement.

Hospital stay, mean	8.2±3.0	
Opioid requirement, median	1 (0-3)	
Donor complication (30 day)		
None	529	83.2
Class I	6	0.9
Class II	61	9.6
Class IIIa	28	4.4
Class IIIB	12	1.9
Readmission	33	5.2
Reoperation	14	2.2
Type of complications		
Portal vein stricture	4	0.6
Ballooning	2	
Resection and anastomosis	1	
Stent insertion	1	
IVC stricture with angioplasty	1	0.2
Fluid collection	3	0.5
Bile leakage	21	3.3
Biliary stricture	10	1.6
Postoperative bleeding	38	6.0
Required transfusion	35	
Required tranexamic acid	37	
Ileus with recovery	2	0.3
Ascites required diuretics	16	2.5
Wound	14	2.2
Other medical	10	1.6

TABLE 1. Detailed Information of Donors Who Experienced Portal Vein Complication After Laparoscopic Donor Hepatectomy

	Graft	Type	Portal vein number	Reoperation	Portal vein change	Intervention	Follow-up
M/31	Right	I	1	Resection and anastomosis (POD#1)	Cavernous transformation	Balloon (3-month postdonation)	Resolution of cavernous transformation
F/21	Extended Right	I	1	No	Narrowing	Balloon (3-month postdonation)	Patent vasculature
F/34	Right	II	2	No	Cavernous transformation	Stent insertion (18-month postdonation)	Resolution of cavernous transformation
M/36	Right	II	1	No	Narrowing	Balloon (4-month postdonation)	Patent vasculature



Les facteurs de risque liés aux fuites biliaires étaient la présence de deux artères hépatiques sur greffon (OR=13,836, IC=4,092-46,789, p<0,001), une marge de division libre <5 mm à partir du canal principal (OR=2,624, IC=1,030-6,686, p=0,043) et la perte estimée de sang pendant l'opération (OR=1,002, IC=1,001-1,003, p=0,008), tandis que la manœuvre de Pringle (OR=0,300, IC=0,110-0,817, p=0,018) était protectrice contre les fuites.

En ce qui concerne les sténoses biliaires, seule la fuite biliaire était un facteur significatif (OR=11,902, IC=2,773-51,083, p=0,001).

Discussion :

Les veines porte de type II nécessitent une attention particulière en cas de sténose de la veine porte.

- Les veines porte à col court sont gérées par ligature suture (les veines porte normales sont ligaturées à l'aide de clips polymères).

L'apport sanguin aux voies biliaires est assuré par l'artère hépatique.

- Les donneurs qui sont susceptibles d'avoir deux ouvertures d'artère peuvent présenter un risque de fuite biliaire.

Une marge de division libre de moins de 5 mm par rapport au canal principal ou des types autres que le type I.

- Nécessite de la prudence lors de la division des voies biliaires et de la fermeture de l'ouverture.

L'utilisation de la manœuvre de Pringle peut minimiser les fuites biliaires en bloquant temporairement l'afflux.

- Le contrôle planifié de l'afflux peut ne pas être nocif, mais peut être bénéfique pour le donneur.

Le seul facteur lié à la sténose biliaire était la fuite biliaire.

- Les facteurs de risque de fuite biliaire doivent être pris en compte comme des facteurs de risque de sténose biliaire.

Conclusion : Les donneurs vivants opérés par laparoscopie ont montré une excellente sécurité pour la majorité d'entre eux, et les complications critiques ont été résolues avec une gestion appropriée. Pour minimiser les fuites biliaires, une manipulation chirurgicale prudente doit être effectuée sur les donneurs présentant une anatomie hilare complexe.

Machine perfusion techniques for liver transplantation A meta-analysis of the first seven randomized controlled trials

Présenté par Janina Eden – Zürich, Switzerland
Rapporté par Joris Couillerot, Lyon

Contexte :
L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact des machines de perfusion sur les résultats après une transplantation hépatique par rapport à la conservation à froid statique (SCS).

Méthodes :
Une recherche dans les bases de données Medline et Embase a été effectuée pour identifier les essais contrôlés randomisés rapportant les résultats après une transplantation hépatique de greffons perfusés par machine par rapport à la conservation froide statique.
Les données ont été regroupées à l'aide de modèles à effets aléatoires. Le risque relatif (RR) a été calculé pour des résultats cliniquement pertinents, notamment la dysfonction précoce du greffon (EAD), les complications, la perte du greffon et la retransplantation au cours de la première année après la transplantation hépatique.

Résultats :
7 essais clinique randomisés ont été identifiés, dont 3 essais monocentriques pour la perfusion machine normothermique (NMP = 3) et 4 pour la perfusion hypothermique oxygénée en fin d'ischémie (HOPE, n = 4). Le but de cette étude était de réaliser une méta-analyse des ECR publiés sur la perfusion hépatique par machine, en comparant le HOPE en fin d'ischémie à la conservation à froid statique (SCS) d'une part, et en comparant 3 articles sur la NMP initiale à la conservation à froid statique. Un nombre total de 1 017 patients ont été inclus, dont 482 transplantations avec perfusion machine par rapport à 535 transplantations sans perfusion machine (241 HOPE vs 241 SCS et 283 NMP vs 253 SCS).
Les paramètres de résultat comprennent :

- Dysfonction précoce du greffon (EAD)
- Durée du séjour à l'hôpital
- Complications biliaires globales et sténose non anastomotique (NAS)
- Complications majeures du greffon (Clavien Dindo > IIIb)
- Retransplantation à un an

Pour l'EAD :
Le traitement HOPE en fin d'ischémie était associé à un risque significativement plus faible d'EAD (RR 0,48, IC à 95 % : 0,35-0,65, p < 0,00001). La préservation hépatique par NMP initiale était également associée à un risque significativement plus faible d'EAD (RR 0,50, IC à 95 % : 0,30-0,86, p = 0,01).
Durée du séjour à l'hôpital :
Le HOPE en fin d'ischémie était associé à une réduction significative de 4 jours de la durée du séjour à l'hôpital par rapport à la SCS (MD : -4,26, IC à 95 % : 7,98-0,55, p = 0,02). La NMP initiale n'a pas eu d'impact sur la durée du séjour à l'hôpital (MD : 2,36, IC à 95 % : 2,37-7,46, p = 0,36).
Complications biliaires globales et NAS :

Tant le HOPE que la NMP ont été associés à une légère réduction des complications biliaires globales, sans signification statistique.

- Traitement HOPE en fin d'ischémie : réduction de 5,5 % de la NAS (RR : 0,43, IC à 95 % : 0,20-0,93, p = 0,33).
- NMP initiale : réduction de 4,9 % de la NAS (RR 0,46, IC : 0,17-1,22, p = 0,12).

Complications majeures :

Tous les ECR HOPE ont rapporté des complications majeures Clavien Dindo > IIIb. Le HOPE a réduit les complications majeures (réduction globale du risque : 11,7 %) (RR 0,76, IC à 95 % 0,63-0,93, p = 0,006). Les études NMP n'ont pas rapporté suffisamment de détails sur les complications.

Perte du greffon et retransplantation à 1 an :

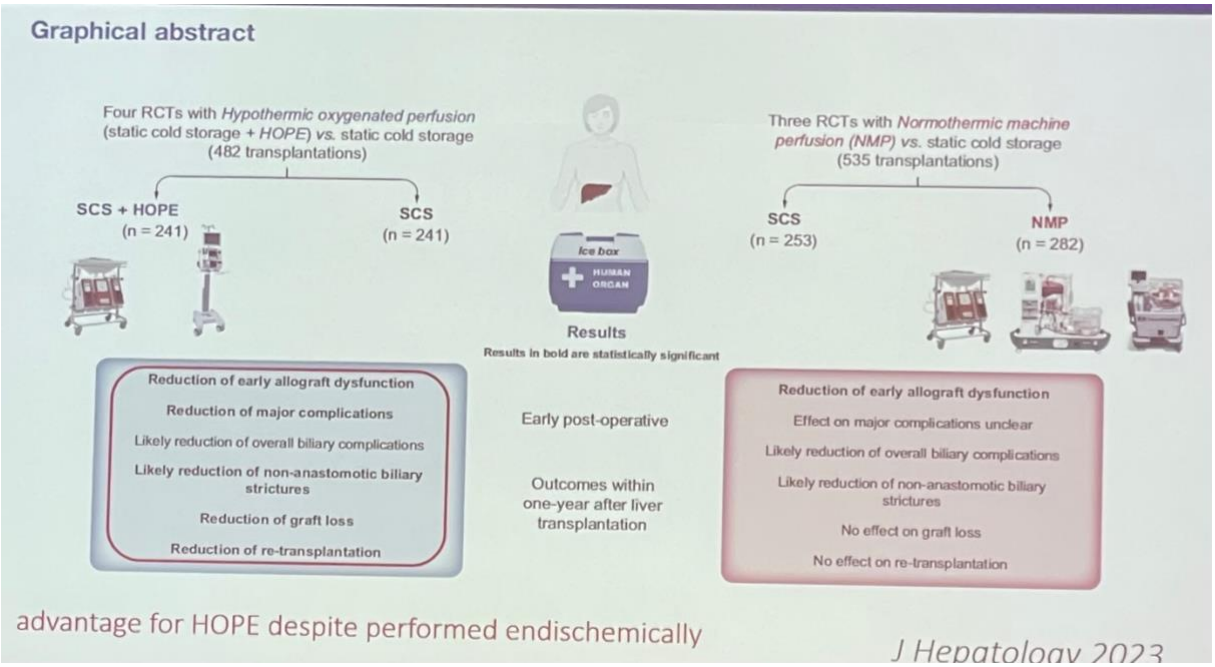
- HOPE :

Réduction de 7 % du risque de perte du greffon (RR : 0,40, IC à 95 % : 0,17-0,95, p = 0,04)
Réduction de 6,1 % du risque de retransplantation (RR : 0,21, IC à 95 % : 0,04-0,96, p = 0,04)

- NMP :

Peu ou pas d'effet sur la perte du greffon (RR : 1,42, IC à 95 % : 0,52-3,88, p = 0,049)
Peu ou pas d'effet sur la retransplantation (RR : 1,3, IC à 95 % : 0,58-3,04, p = 0,49)

En comparant HOPE et NMP, les deux techniques ont réduit la dysfonction précoce du greffon, les complications majeures du côté du HOPE, les complications biliaires globales, la perte du greffon et la retransplantation du côté du HOPE.



Discussion :

Il existe de nombreuses limites à de telles études. Les essais NMP incluent un mélange de donneurs après mort cérébrale (DBD) et de donneurs après décès cardiaque (DCD) ainsi qu'un mélange de dispositifs (3 études, 3 dispositifs différents) et un manque de reports des points finaux. Un ECR HOPE s'est concentré sur les DCD avec un suivi de 6 mois (les 3 autres ont enquêté sur les DBD-ECD). Aucune comparaison directe des techniques de perfusion machine n'est possible. Tous les essais étaient

partiellement en aveugle, les groupes témoins présentent une grande variabilité, et le point le plus important est le suivi ; dans toutes les études, le suivi est limité à un an.

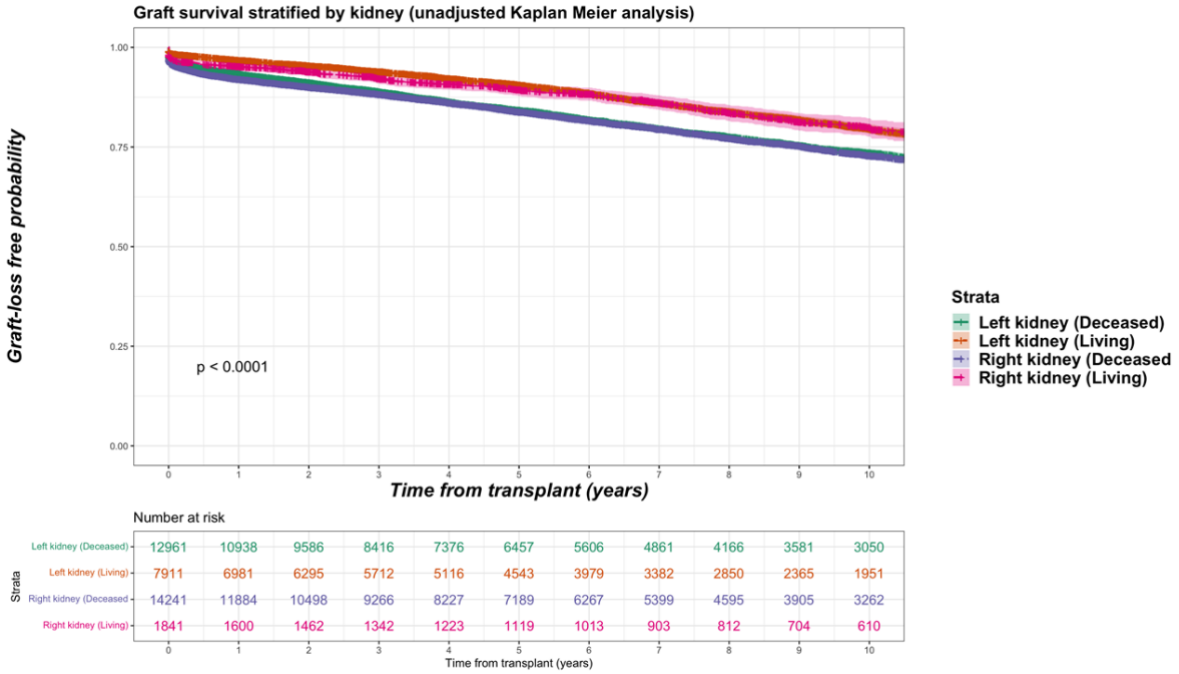
Conclusions :

Cette méta-analyse fournit la preuve la plus solide actuellement disponible (niveau 1) de la supériorité de la perfusion par machine

Graft-related outcomes comparing left versus right kidneys: a population cohort study

Présenté par Raja Rashid, Birmingham, Royaume Uni
Rapporté par Debiais Charlotte, Paris

Contexte : Les différences anatomiques entre les reins droits et gauches (notamment la longueur de la veine rénale gauche) se traduisent elles en différences de résultats après la transplantation rénale ? Une méta analyse récente suggère que transplanter des reins droits versus gauches donne de moins bons résultats précoces, avec de plus forts taux de reprise retardée de fonction, des complications techniques et des thromboses du greffon. La survie du greffon serait équivalente.
Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective au Royaume Uni incluant tous les patients transplantés entre 2000 et 2019. L'étude s'intéressait au devenir à court et long terme des greffons et un modèle de survie par modèle de Cox a été réalisé.
Résultats : **37 251 patients** transplantés ont été inclus dans l'étude, dont 21 068 ont reçu un rein gauche et 16 183 un rein droit. Les greffons provenaient de 9874 dons vivants et 27377 dons de donneurs décédés ; avec 18,9% de reins droits greffés dans le contexte de DVA et 52.3% via les donneurs décédés. L'analyse de survie par modèle de Cox était réalisée ne mettait pas en évidence d'impact du côté du rein reçu sur la survie du greffon censurée pour le décès à long terme (Hazard Ratio 1.12, 95% CI 0.94-1.33, p=0.199).
Dans le cadre des greffes avec donneurs décédés, il n'y avait pas de différence entre la transplantation d'un rein gauche ou droit en termes de reprise retardée de fonction (27.3% versus 26.7%, p=0.262) mais une augmentation significative du taux de non-fonction primaire (2.6% versus 3.2%, p=0.003). Après un don vivant, la différence retrouvée était également statistiquement significative en termes de reprise retardée de fonction (5.1% versus 7.0%, p=0.002) et de non fonction primaire (1.0% versus 2.2%, p<0.005). Une différence statistiquement significative mais cliniquement négligeable était retrouvée en considérant la créatininémie à 1 an de la greffe (129 µmol/L versus 130 µmol/L, p=0.034) ou du taux de rejet à 3 mois (14.6% versus 13.6%, p=0.010) selon la greffe du rein gauche versus le droit.



Conclusion : Il n'y a pas de différence entre la transplantation du rein droit ou du rein gauche sur la survie du greffon à long terme, même si des complications précoces surviennent plus avec les reins droits, notamment dans le contexte de la transplantation par donneur vivant. Toutefois les différences statistiquement significatives retrouvées dans cette étude sont cliniquement peu perceptibles.

L'intérêt de cette étude est le nombre de sujet inclus et la durée de l'étude rétrospective (19 ans). Elle réaffirme l'absence de différence du côté de prélèvement du greffon sur sa survie à long terme.

Inflammation sterile associee aux syndromes d'ischemie-reperfusion en transplantation d'organe : apport du profil immuno-moléculaire de foies humains lors d'une perfusion normothermique

Présenté par Fungai Dengu, London, Royaume-Uni
Rapporté par Romain Borst, Poitiers

En transplantation d'organe, le système immunitaire est une composante importante de l'initiation de l'inflammation stérile conduisant à des lésions d'ischémie-reperfusion et à des dysfonctionnements des fonctions du greffon. L'introduction des machines à perfusion normo-thermique (NMP) a permis d'améliorer grandement la qualité des greffes ; cependant, l'inflammation engendrée par la reperfusion NMP est un phénomène qui persiste et qui affecte les greffons hépatiques.
Fungai Dengu et son équipe (Université d'Oxford) ont analysé le profil immuno-moléculaire de perfusat de 18 foies après NMP en utilisant les techniques de cytométrie en flux, d'ELISA ou du Luminex. Leur étude montre que la NMP déclenche un efflux de cellules immunitaires (composé de cellules T CD8+ cytotoxiques et de cellules NK), une augmentation de cytokines inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF-a et des alarmines endogènes inflammatoires (chromatin-associated molecular patterns ou CAMPs). Ces données montrent que l'utilisation de la NMP favorise la création d'un milieu inflammatoire pouvant induire des complications post-opératoires (Figure).

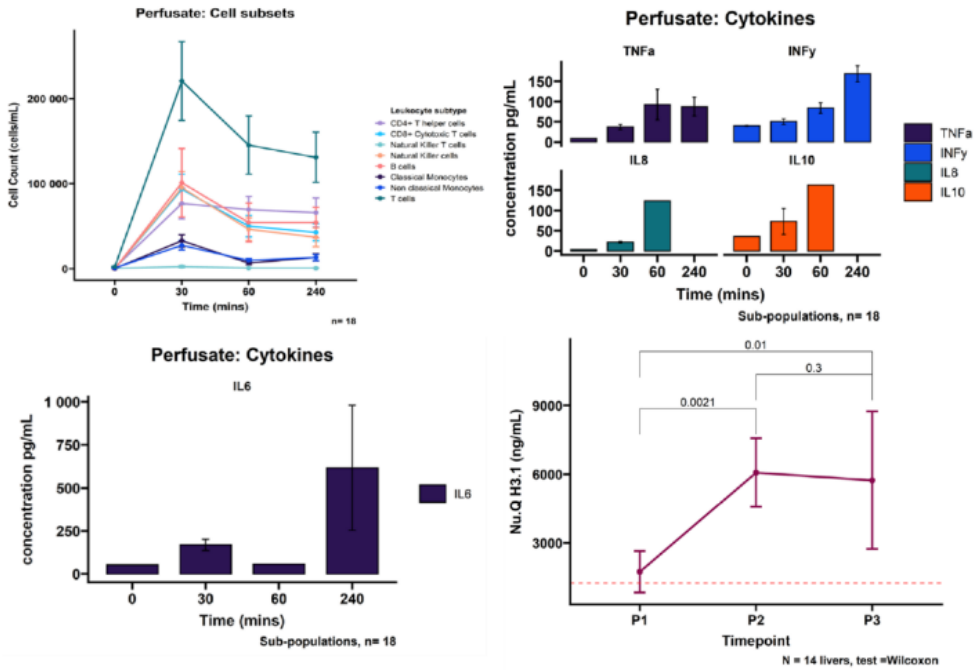


Fig. Immune cells, cytokines and CAMPs during NMP. Dashed line = levels in severe sepsis.

Figure : Cellules immunitaires, cytokines et CAMPs pendant une NMP

Inflammation sterile associee aux syndromes d'ischemie-reperfusion en transplantation d'organe : perspective d'amelioration via l'utilisation d'une cartouche d'adsorption cytokinique

Présenté par Davide Ghinolfi Pise, Italie
Rapporté par Romain Borst, Poitiers

En transplantation d'organe, le système immunitaire est une composante importante de l'initiation de l'inflammation stérile conduisant à des lésions d'ischémie-reperfusion et à des dysfonctionnements des fonctions du greffon. L'introduction des machines à perfusion normo-thermique (NMP) a permis d'améliorer grandement la qualité des greffes ; cependant, l'inflammation engendrée par la reperfusion NMP est un phénomène qui persiste et qui affecte les greffons hépatiques.
Davide Ghinolfi et son équipe (Hôpital universitaire de Pise) ont travaillé sur un dispositif d'adsorption cytokinique. Ce dispositif est une cartouche à la structure poreuse à base de polymère, permettant l'écoulement et l'absorption de molécules hydrophobes en fonction de la concentration jusqu'à 55kDa. Elle a pour but une hémadsorption des cytokines, en particulier de l'IL-6 et du TNF-α, dont les taux élevés sont associés à un mauvais pronostic post-opératoire. Leur étude montre que cette technologie d'adsorption cytokinique intégrée à une NMP ou une D-HOPE (perfusion hypothermique) est cliniquement sûre car aucune complication biliaire ou vasculaire n'a été signalée sur 15 mois. De plus, ce dispositif réduit de manière significative la concentration d'interleukines dans le perfusat (la concentration d'IL-6 et de TNF-a est divisée en moyenne par 6,5 après 1 heure de reperfusion et par 2,5 après 2 heures). Même s'il ne s'agit là que de données préliminaires et que l'amélioration des résultats clinique associée à ce dispositif doit encore être vérifiée dans le cadre d'essais multicentriques, ces données sont très encourageantes dans la lutte contre l'induction de l'inflammation stérile en NMP (Tableau).

Tableau : Concentration des interleukines IL-6, IL-10 et TNF-a en pg/ml par groupe pendant les 2 premières heures de NMP

Table 1: Median interleukines levels in the groups during the first 2 hours of MP.

Perfusion	Start	1 hour	2 hours
Interleukine-6			
D-HOPE	0	7.3	9
D-HOPE-HA	0	2.2	1.1
NMP	3	62	269
NMP-HA	0.1	9.7	126
Interleukine-10			
D-HOPE	2.8	3.4	3.4
D-HOPE-HA	1.6	1.7	1.7
NMP	0.1	123	139
NMP-HA	0.1	16.7	39
TNF-alpha			
D-HOPE	0.1	0.1	0.1
D-HOPE-HA	1.5	2.9	0.9
NMP	0.1	36	124
NMP-HA	0.1	0.5	22
Data are expressed in pg/ml			

Kidney color: artificial intelligence image processing to improve kidney transplant outcomes prediction

Présenté par Enric Miret Alomar, Barcelona, Spain
Rapporté par Agathe Truchot (Paris)

Contexte

L'évaluation préimplantatoire du greffon peut varier selon les centres et les chirurgiens et ne fait pas partie de modèles standards comme le Kidney Donor Risk Index (KDRI). Le but de l'étude était de développer et valider un modèle de prédiction de la reprise retardée de la fonction à partir d'images de greffons préimplantatoires.

Méthodes

139 greffons issus de donneurs décédés ont été inclus dans l'étude, avec un temps de suivi minimum d'une semaine après leur transplantation. Les greffons ont été photographiés des deux côtés et une évaluation macroscopique a été effectuée par les chirurgiens (graisse, couleur, rugosité, plaques d'athérome). Les images des greffons ont ensuite été prétraitées (calibration des couleurs, masking et segmentation, patch extraction et features extraction [figure 1]) pour pouvoir être incluses dans des modèles de classification (random forest et SVM) pour prédire la reprise retardée de la fonction. Le jeu de données a été partitionné à 80% pour l'entraînement des modèles et à 20% pour la validation. La performance des modèles a été évaluée avec l'aire sous la courbe ROC.

Résultats

Sur 139 greffons, 38 reprises retardées de la fonction ont été observées. Le KDRI médian des donneurs était de 1.35 (1.02-1.68). Les modèles de machine learning incluant seulement les features issues des images n'ont pas obtenu de meilleure discrimination que le KDRI. Les modèles de random forest ont cependant obtenu des AUC supérieures à celles des modèles SVM. Le modèle de random forest incluant les features issues des images, les paramètres du KDRI et les paramètres relatifs à l'évaluation macroscopique a obtenu les meilleures performances (AUC 0.957).

Perspectives

Cette étude met en avant le potentiel du traitement d'images préimplantatoires pour améliorer la prédiction d'outcomes post-greffe et pour l'aide à la décision d'accepter ou de rejeter le greffon.

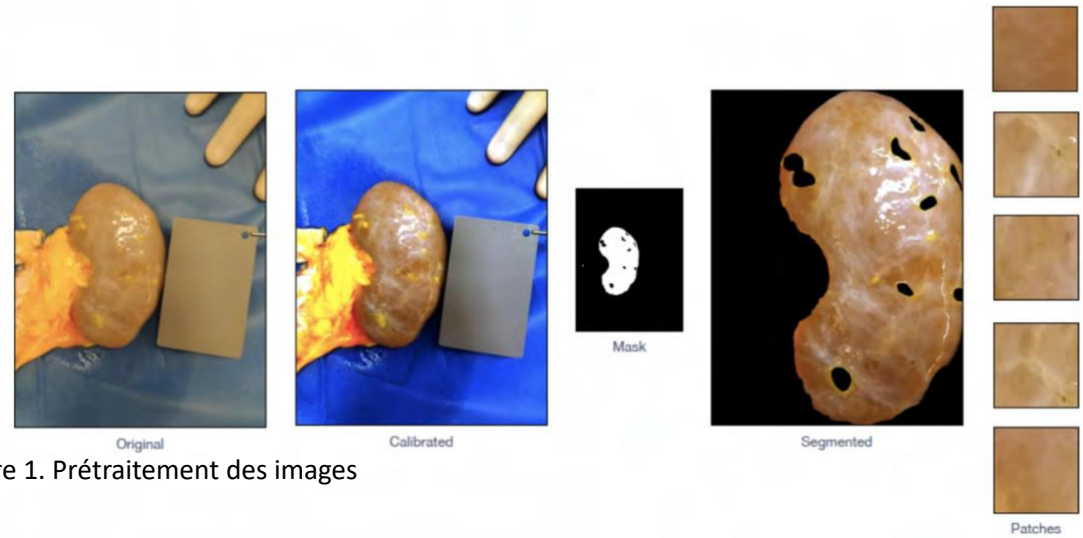


Figure 1. Prétraitement des images

Predicting post-treatment (surgical, ablative, liver transplant) recurrence in early-stage hepatocellular carcinoma using deep machine learning

Présenté par Ramesh Batra, New Haven, Etats-Unis
Rapporté par Agathe Truchot, Paris

Contexte :

Le risque de récidive du carcinome hépatocellulaire (CHC) peut atteindre 70% pour les patients traités par résection chirurgicale ou ablation thermique et environ 20% pour les patients traités par transplantation hépatique orthotopique, dans les 5 ans suivant le traitement. Le but de l'étude était de développer et valider un modèle de deep learning pour la prédiction du risque de récidive post-traitement (résection, ablation ou transplantation) chez les patients CHC stade précoce, à partir d'images de résonance magnétique pré-traitement.

Méthodes :

120 patients atteints d'un CHC au stade précoce et traités ont été rétrospectivement inclus. Les images de résonance magnétique ont été prétraitées (annotation, pooling, normalisation, redimensionnement) et leurs features ont été extraites avec un modèle de réseau neuronal convolutif. Les images ont été ainsi converties en vecteurs de features de dimension 1x4096, utilisés pour entraîner des modèles de classification de gradient boosting (XGBoost) pour prédire la récidive sur un horizon de 1 à 6 ans post-traitement. La performance des modèles a été évaluée avec l'aire sous la courbe ROC.

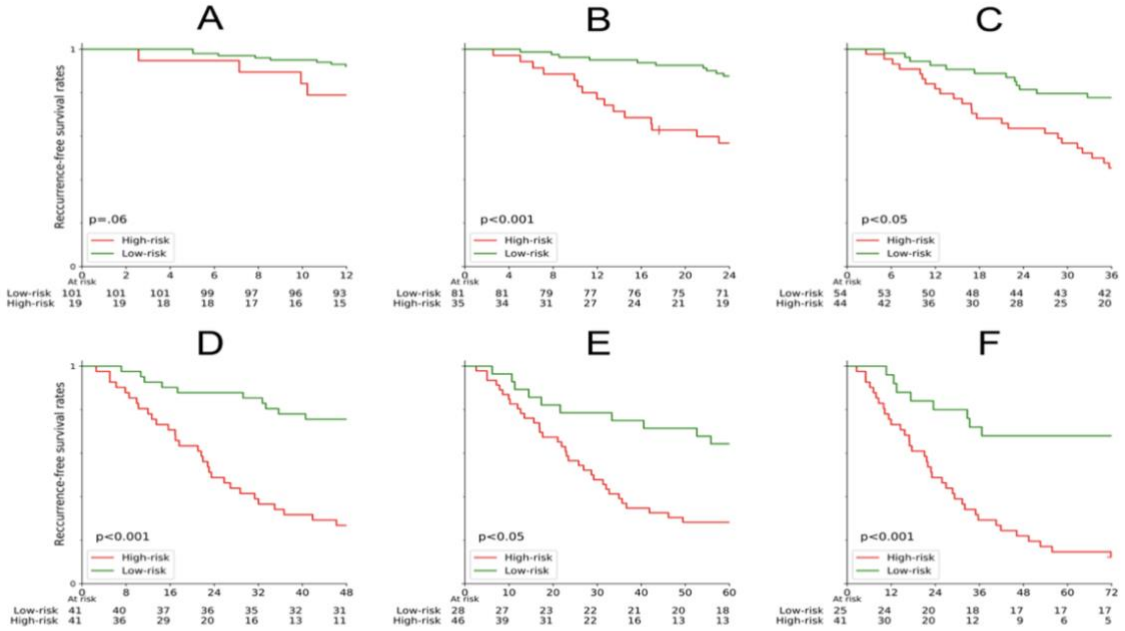
Résultats :

Sur 120 patients, 44 ont eu une récidive post-traitement après un délai moyen de 26.8 mois. Les caractéristiques cliniques étaient similaires entre les patients ayant eu une récidive (n=44) et ceux n'ayant pas eu de récidive (n=76). Les patients ont été classés en deux groupes, à faible risque (courbe verte) ou à haut risque de récidive (courbe rouge). Selon l'horizon de prédiction (1 à 6 ans), l'AUC des modèles XGBoost variait entre 0.71 et 0.85, indiquant une bonne capacité de discrimination.

Perspectives :

Cette étude est la première à utiliser des images de résonance magnétique comme input et non des images de tomodensitométrie pour la prédiction du risque de récidive du CHC traité à un stade précoce. Elle souligne le potentiel du deep learning appliqué au traitement d'images pour détecter la survenue d'évènements post-traitement afin d'ajuster le suivi des patients.

Performance metrics for each investigated time frame of recurrence							
	Time frame (years)						Total
	1	2	3	4	5	6	
N (recurrence)	120 (12)	116 (26)	98 (36)	82 (40)	74 (43)	66 (44)	120 (44)
Test-AUC mean (SD)	0.71	0.75	0.71	0.81	0.75	0.85	0.76 (0.05)



Red line classifies as recurrent (high risk)

Green line classifies as non-recurrent (low risk)

De A à F : Survie sans récidive en fonction du groupe de risque à 1, 2, 3, 4, 5

Organ-specific temporal changes in the molecular features of ageing

Présenté par M. Clathworthy, Cambridge, Royaume Uni
Rapporté par Xavier Charmetant, Lyon

Comment évaluer l'âge biologique (et donc la qualité) d'un organe, différent de l'âge chronologique ? On peut le faire avec grande approximation en analysant les antécédents du donneur. La présentation avait pour but de proposer des méthodes d'évaluation objectives de l'âge biologique d'un organe.
Tout d'abord, différentes approches ont été présentées pour évaluer « l'âge moléculaire ». L'ADN, les ARN messagers, les protéines et leurs fonctions peuvent en effet être analysés pour déterminer l'âge biologique. Par exemple, le statut de méthylation de l'ADN peut être utilisé pour évaluer le vieillissement d'un organe. Par ailleurs, le transcriptome d'un tissu évolue au cours du temps, avec des gènes qui sont exprimés de façon différente en fonction de l'âge. Il en est de même de l'expression de certaines protéines circulantes.
Ensuite, la biopsie pré-implantatoire, en plus de l'évaluation macroscopique des structures fonctionnelles du tissu transplanté, peut apporter d'autres éléments précieux. En effet, les cellules immunitaires s'accumulent dans les organes à mesure que ceux-ci vieillissent, parfois sous formes d'agrégats lymphocytaires. L'intensité de ces agrégats a été associée à une mauvaise fonction des greffons rénaux à un an. Au niveau moléculaire, des études en single-cell RNA-sequencing ont aussi pu montrer que l'intensité de l'expression de gènes de l'immunité adaptative sur la biopsie pré-implantatoire était associée à une mauvaise fonction à un an.
La discussion a porté sur l'applicabilité clinique de ces résultats utilisant des techniques moléculaires très chronophages et dont les résultats ne peuvent être attendus pour accepter ou réfuter la greffe. L'oratrice a proposé que ces techniques permettent d'identifier un marqueur (ou un panel de marqueurs), que l'on pourrait doser par des techniques rapides de PCR quantitative par exemple.

OUTILS ACTUELS ET FUTURS D'OPTIMISATION DES SOINS AUX PATIENTS TRANSPLANTÉS

Gamification of healthcare - a winning strategy?

Présenté par Rundgren Olli, Jyväskylä, Finland
Rapporté par Marc Labriffe, Limoges

Olli Rundgren est le fondateur et PDG de la société finlandaise Psyon Games, spécialisée dans le développement de jeux vidéo axés sur la santé. La gamification, également connue sous le nom de ludification, est une approche qui implique l'intégration d'éléments ludiques, empruntés au monde des jeux, dans des initiatives de sensibilisation.

Il a souligné l'importance cruciale des habitudes, notamment les pensées inconscientes, les émotions et les comportements. Il a avancé l'idée que les jeux avaient le potentiel de briser ces habitudes. Il a mis en avant les avantages des jeux, à savoir leur capacité à captiver, leur durabilité, leur mesurabilité et leur capacité à être optimisés grâce aux interactions des utilisateurs.

« Antidote Covid-19 » est l'un des jeux gratuits développés par Olli, avec environ 50 000 téléchargements sur Google Play. Il s'agit d'un jeu de type tower defense similaire à « Plants vs Zombies ». L'objectif du jeu est de se défendre contre l'arrivée du virus SARS-CoV-2 en construisant et en améliorant des systèmes de défense sur un terrain composé d'hexagones. Un autre jeu gratuit développé par son entreprise s'appelle « Full ADHD » (Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder) et compte environ 10 000 téléchargements sur Google Play. Il s'agit d'un jeu de prise de décision où le joueur choisit les réponses à donner lors de dialogues avec d'autres personnages.

Olli a présenté une étude comparative impliquant deux groupes d'étudiants (https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-22124-8_15). Le premier groupe (n = 136) a joué au jeu « Antidote Covid-19 », tandis que le second groupe (n = 118) a reçu une information sur la Covid-19 sous forme de document imprimé. Après avoir joué au jeu, les étudiants ont montré un niveau d'intérêt plus élevé pour le sujet traité par le jeu (la Covid-19) par rapport au document écrit ($P < 0,001$). De manière assez prévisible, les émotions positives étaient significativement plus présentes chez le groupe ayant joué au jeu de tower defense, notamment la curiosité, la surprise, et l'exaltation ($P < 0,01$), tandis que l'ennui était significativement plus élevé dans le groupe ayant lu le document d'information ($P < 0,001$).

Monitoring exhaustif de l'adhérence médicamenteuse au cours des 2 premières années post-transplantation rénale – une étude prospective non-interventionnelle

Présenté par Frederik Haupenthal, Vienne, Autriche
Rapporté par Lucie Maigret, Tours

Contexte. L'adhérence au traitement immunosuppresseur est la clé pour une survie prolongée du greffon rénal. À ce jour, il existe peu d'outils validés pour son évaluation dans les soins courants.
L'étude ADTORQUE a monitoré l'adhérence de manière prospective et non-interventionnelle dans les deux premières années post-transplantation en se basant sur une évaluation multi-paramètres.

Méthode. 226 transplantés rénaux (TR) entre 01/2018 et 12/2019 au CHU de Vienne ont été suivis pendant 2 ans post-transplantation avec 6 visites de suivi. A chaque visite l'adhérence était évaluée sur plusieurs paramètres : déclaratif (BAASIS©), résiduelles des anticalcineurines, monitoring électronique des médicaments (MEMS AS®), relevés des délivrances en pharmacie, évaluation par un psychologue. Les résultats présentés sont les données du suivi déclaratif par le questionnaire BAASIS© dont la validité prédictive en terme d'événements cliniques est encore inconnue.

Résultats principaux. La non-adhérence était détectée chez 55% des TR sur au moins une des visites. 26% des TR reportaient une non-adhérence au moins une fois dans la première année post-greffe et 30% à plusieurs reprises. Les TR ayant rapporté au moins une fois une non-adhérence avaient un taux significativement plus important de rejet prouvé par biopsie que les patients se disant adhérents (25% vs. 7%, p<0,001) (Figure).

Perspectives/Implications. Ces résultats confirment la validité prédictive clinique du score BAASIS©, qui pourrait aider à identifier les patients à risque en routine clinique, comme outil de screening.

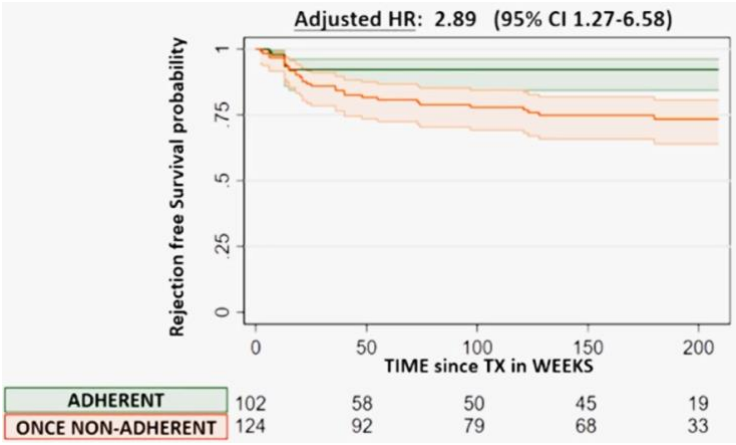


Figure. *Comparaison du taux de rejet après la transplantation entre le groupe « Adhérent » et « Non Adhérent » selon le questionnaire BAASIS©*

Explainable machine learning models for multiple outcome prediction after renal transplantation

Présenté par Simon Knight, Oxford, Royaume-Uni
Rapporté par Gillian Divard, Paris

La décision d'accepter une offre d'organe pour une transplantation ou d'attendre une option potentiellement meilleure à l'avenir peut s'avérer difficile. Les outils compagnons d'aide à la décision clinique permettant de prédire les résultats de la transplantation au moment de l'offre ne sont pas couramment disponibles, mais pourraient être utiles dans la prise de décision clinique.

Étude observationnelle à partir du registre UK utilisant 20 années de données sur les receveurs, les donneurs et les transplantations disponibles au moment de l'offre d'organe, ainsi que les résultats de la greffe.

Des modèles de machine learning ont été développés pour prédire le risque de perte de greffon et/ou de décès du patient après transplantation rénale. La technique d'interprétabilité post-hoc SHAP (*SHapley Additive exPlanations*) a été utilisée pour indiquer l'importance de chaque paramètre dans la prédiction et ainsi ajouter de la clarté clinique à ces modèles.

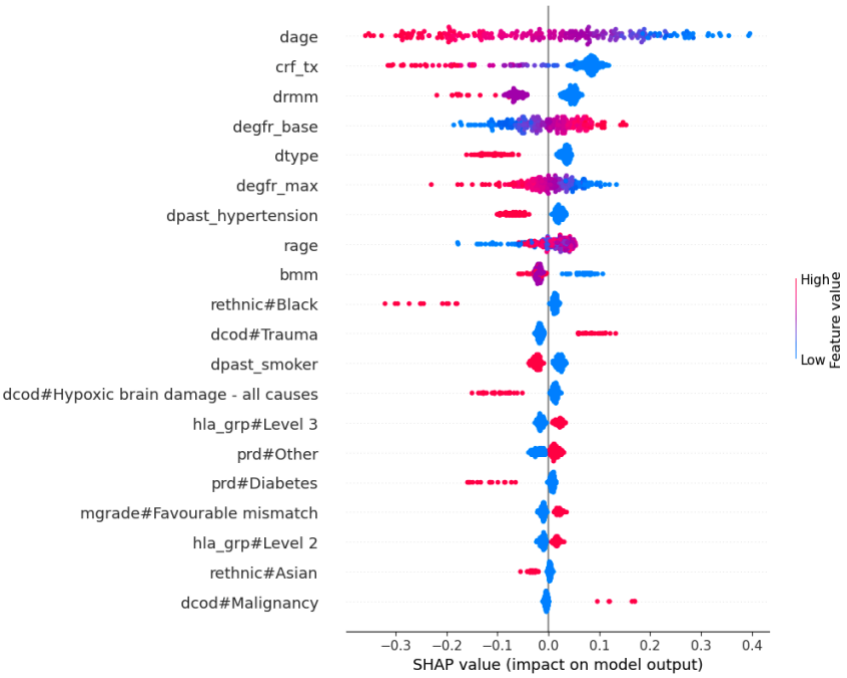
Que ce soit pour prédire la perte du greffon ou le décès du patient, il n'y avait pas de grande différence entre le modèle de Cox, le modèle de Random Forest et le réseau de neurone.

- Pour la perte du greffon, les performances s'améliorent avec le temps mais restent médiocres avec une AUROC (aire sous la courbe ROC) à 10 ans post-transplantation entre 0,68 (Random forest) et 0,71 (réseau de neurone).
- Pour le décès du patients, les performances s'améliorent avec le temps avec une AUROC à 10 ans post transplantation entre 0,80 (Random forest) et 0,81 (Cox et réseau de neurone).

Les paramètres les plus associés avec les événements étaient : âge du receveur et du donneur, le PRA, la néphropathie initiale, le DFG estimé du donneur, le type de donneur et le nombre de mismatchs HLA-DR (figure 1).
Des résultats similaires ont été retrouvés avec les réseaux de neurones avec un modèle à risque compétitif incluant la perte du greffon et le décès du patient.

Cette nouvelle étude de registre pour prédire la perte du greffon et le décès du patient présente des performances prédictives relativement moyennes pour prédire la perte du greffon et le décès du patient malgré l'utilisation d'un modèle plus innovant comme le réseau de neurones. En effet, celui-ci n'a pas réellement de meilleures performances qu'un modèle classique de Cox ou de Random Forest. D'autre part, la partie concernant la technique d'interprétabilité permettant d'identifier les paramètres ayant le plus contribués à la prédiction est innovante pour le réseau de neurone mais est déjà disponible pour le Cox et le Random Forest.

Limite : étude de registre sur 20 ans permettant d'avoir un grand nombre de patient mais il manque des données clés pour la prédiction des 2 évènements comme les antécédents du receveur ou la présence de DSA au moment de la transplantation. L'absence de validation externe dans un autre système d'allocation limite son utilisation en dehors du Royaume-Uni.


dage
crf_tx
drmm
degfr_base
dtype
degfr_max
dpast_hypertension
rage
bmm
rethnic#Black
dcod#Trauma
dpast_smoker
dcod#Hypoxic brain damage - all causes
hla_grp#Level 3
prd#Other
prd#Diabetes
mgrade#Favourable mismatch
hla_grp#Level 2
rethnic#Asian
dcod#Malignancy
−0.3
−0.2
−0.1
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
SHAP value (impact on model output)
High
Low
Feature value

DIVERS

Impact des inhibiteurs de la pompe à protons chez le transplanté rénal

Présenté par Christophe MASSET, Nantes, France
Rapporté par Manal Mazloum, Montpellier

Contexte

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont largement prescrits chez les patients transplantés rénaux. Pourtant, des données préliminaires ont suggéré un effet délétère des IPP dans cette population.

Méthodes

Il s'agissait d'une étude rétrospective, incluant 2799 patients transplantés rénaux au CHU de Nantes entre 2000 et 2020, dont les données concernant la prescription médicamenteuse étaient disponibles. Les auteurs ont utilisé un modèle de Cox multivarié afin de déterminer l'impact de la prise d'IPP sur la survie-patient et la survie du greffon.

Résultats

Parmi les patients inclus, 7% (n=196) avaient un antécédent d'ulcère digestif. La prise d'antiaggrégant plaquettaire, d'antivitamine K et de traitement anticoagulant injectable était retrouvée chez 20, 6 et 2 % des patients, respectivement.

La prise d'IPP était associée à une augmentation significative du risque de perte de greffon de 96% et du risque de décès de 46%. En revanche, leur utilisation n'avait pas d'impact sur la survenue de rejet, des complications infectieuses ou ulcéreuses.

Perspectives / Implications

L'utilisation d'IPP augmente le risque de perte de greffon et de décès en transplantation rénale. Ce résultat doit motiver les cliniciens à envisager une prescription plus prudente et justifiée de cette classe thérapeutique. Il serait également intéressant d'explorer le lien physiopathologique qui sous-tend cette association.

Bioengineering of vascularized insulin-secreting organoids for type 1 diabetes cells

Présenté par Laura Mar Fonseca, Geneva, Switzerland
Rapporté par Erwan Morgand, Paris

Contexte : L'isolation et la transplantation d'ilots pancréatiques est associée à une perte significante de la quantité d'îlots due à l'ischémie, l'inflammation et l'auto et allo-immunité. Le développement d'organoïdes contenant ces ilots pourrait permettre de résoudre en partie ces soucis ainsi que le manque d'organes donneurs. Dans cette étude, Fonseca *et al.* proposent une nouvelle stratégie pour générer des organoïdes composés de cellules sécrétrices d'insuline dissociées, de cellules épithéliales amniotiques humaines (CEAhs) et de cellules endothéliales progénitrices (CEPs).

Méthodes : Les organoïdes sont générés en combinant différentes proportions de cellules sécrétrices d'insuline (EndoC-βH1 ou cellules d'îlots de rat), de CEAhs et de CEPs. L'intégration cellulaire, la viabilité et la fonction ont été mesurés *in vitro*. Afin d'évaluer la fonction *in vivo* de ces organoïdes, une quantité équivalente d'organoïdes, d'îlots natifs ou de sphéroïdes de cellules d'îlots a été transplantée au sein des coussinet adipeux épididymaire de souris diabétiques. La morphologie et la vascularisation du greffon ont été évalué par immunohistochimie alors que la fonction du greffon a été évaluée par mesure du glucose sanguin et par tests intrapéritonéale de tolérance au glucose.

Résultats : Une bonne viabilité des organoïdes a été observée *in vitro*. *In vivo*, les organoïdes ont montré une viabilité et une fonction satisfaisantes, inversant le diabète chez six des sept souris transplantées avec des organoïdes en 7 jours. Ces souris ont maintenu des niveaux de glucose normaux pendant 3 mois, avec des tests de tolérance au glucose similaires aux témoins non-diabétiques. En contraste, ni les ilots natifs ni les sphéroïdes de cellules d'ilots n'ont présenté une inversion du diabète. Le retrait des organoïdes a entraîné un retour d'hyperglycémie en moins de 24 heures, et les organoïdes retirés présentaient une plus grande masse de cellules β et une meilleure vascularisation que les témoins.

Perspectives : L'ajout de CEAhs et de CEPs dans les organoïdes d'îlots améliore considérablement les résultats de greffe d'îlots, en conduisant vers une inversion rapide du diabète. Ces travaux pourraient potentiellement ouvrir la voie au développement de pancréas bioartificiel et résoudre les problèmes de pénurie d'organes et d'implantation inefficace des îlots.

Modeling kidney fibrosis and exploring the anti-fibrosis activity of membrane particles generated from mesenchymal stromal cells in kidney organoids

Présenté par Shengbing Li, Transplant institute, Rotterdam, Netherlands
Rapporté par Erwan Morgand, Paris

Contexte : La fibrose rénale est définie par une synthèse de matrice extracellulaire et peut mener à la perte de fonction rénale. Elle peut notamment être induite par l'inflammation et l'ischémie et son traitement est actuellement très limité. L'utilisation d'organoïdes rénaux humains constitue une piste prometteuse pour l'étude in vitro de la fibrose rénale ainsi que pour la recherche de solutions thérapeutiques. Les cellules stromales mésenchymateuses ont des propriétés antifibrotiques mais leur potentiel thérapeutique est limité à cause de leur courte survie post-administration. L'utilisation de particules membranaires (PMs) exprimées par ces cellules représente une alternative crédible. En conséquence, Li *et al.* ont cherché à développer un modèle d'organoïde fibrotique rénal afin d'étudier les propriétés antifibrotiques des PMs.
Méthodes : Pour cela, les auteurs ont cultivé de organoïdes rénaux dans des conditions d'ischémie (1% O2) et d'inflammation (IL-1β). En parallèle, ils ont isolé des MP à partir de cellules stromales mésenchymateuses qu'ils ont ajouté au milieu de culture des organoïde pendant 4 ou 14 jours.
Résultats : Suite à la culture d'organoïdes en condition ischémiques et inflammatoires, une augmentation de l'expression des gènes codant le collagène de type 1A1+ (COL1A1) et le TGF-β a été observée, associée à une augmentation de cellules exprimant les protéines COL1A1 et α-SMA (α-smooth muscle actin), connues pour induire la fibrose. Suite au traitement de ces mêmes organoïdes par des PMs, une diminution de l'expression de TGF-β et de cellules COL1A1+ et α-SMA+ a été observée.
Perspectives : Li et al. ont développé un modèle d'organoïde fibrotique rénal qui a permis de mettre en évidence le potentiel antifibrotique des PMs. Ce modèle d'organoïde pourra être utilisé pour des futures études portant sur la fibrose rénale, alors que les PMs pourraient par la suite devenir une option thérapeutique pour traiter la fibrose rénale