

AER 2019



AER
ACTUALITÉS EN RÉANIMATION

25^{ème} AER : 19 & 20 novembre 2020



fondation
CENTAURE



Inserm



Devenir des patients transplantés

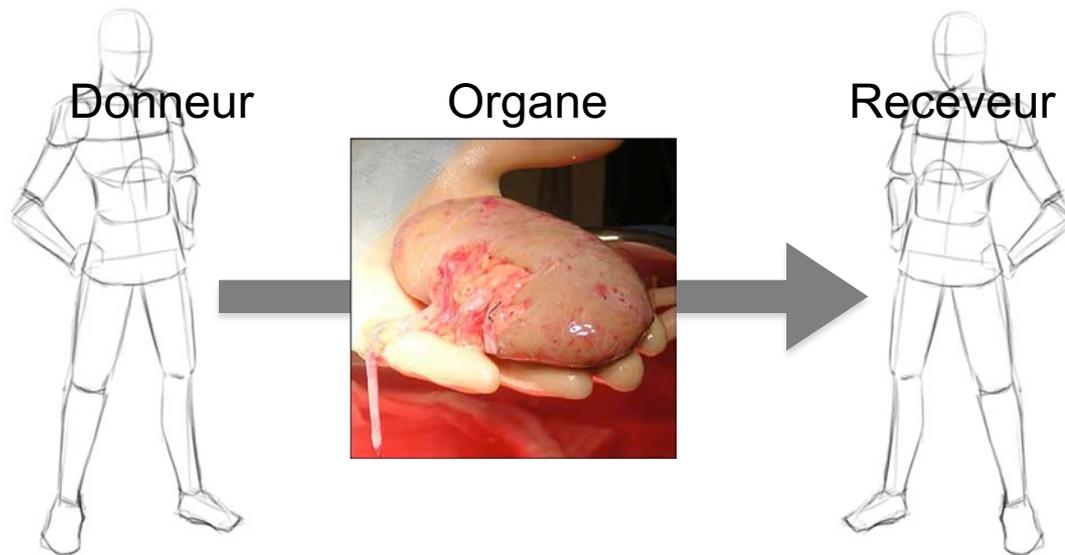
Emmanuel Morelon

Service de transplantation, néphrologie et immunologie clinique
INSERM U 1111
Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

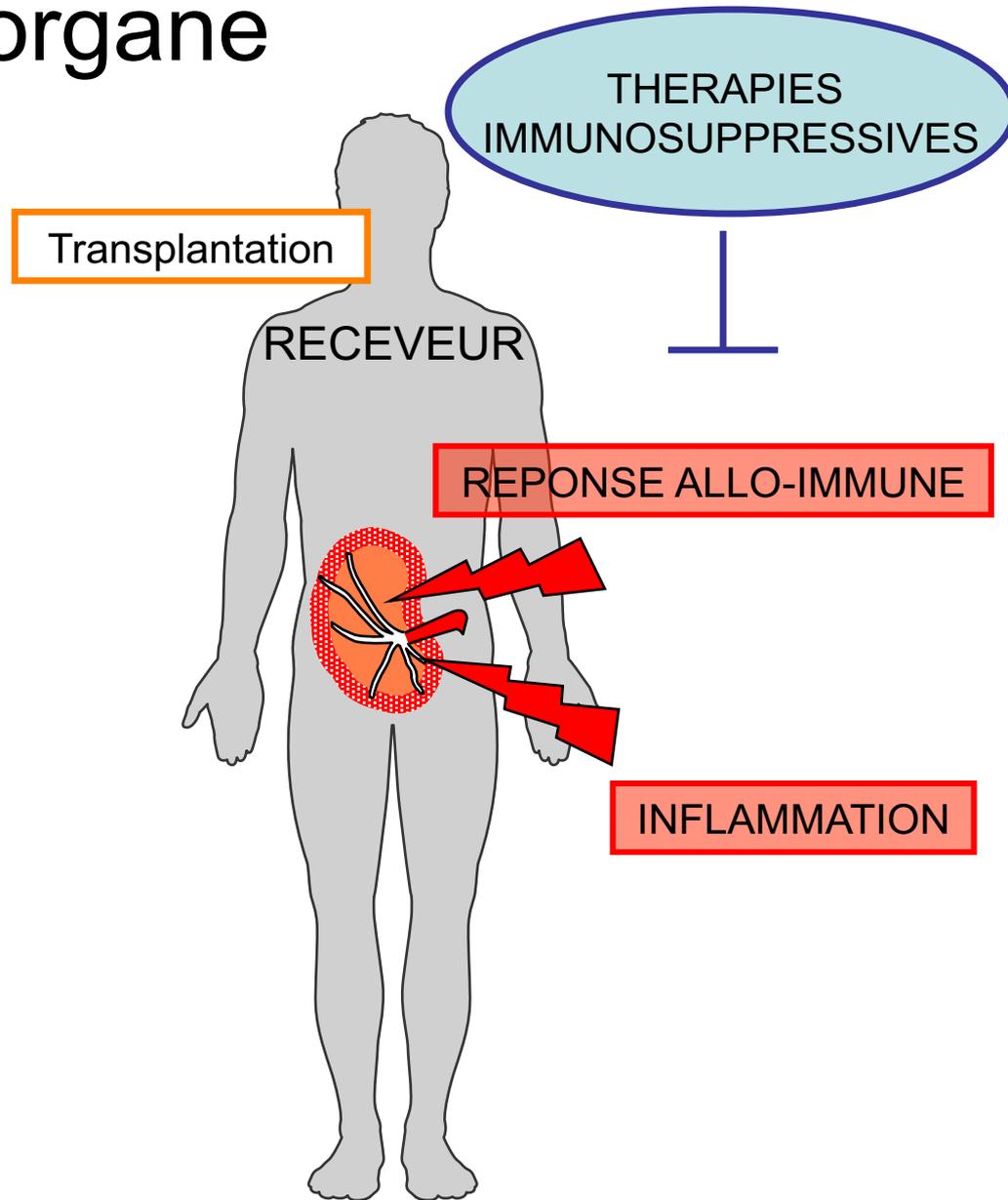


22 Novembre 2019

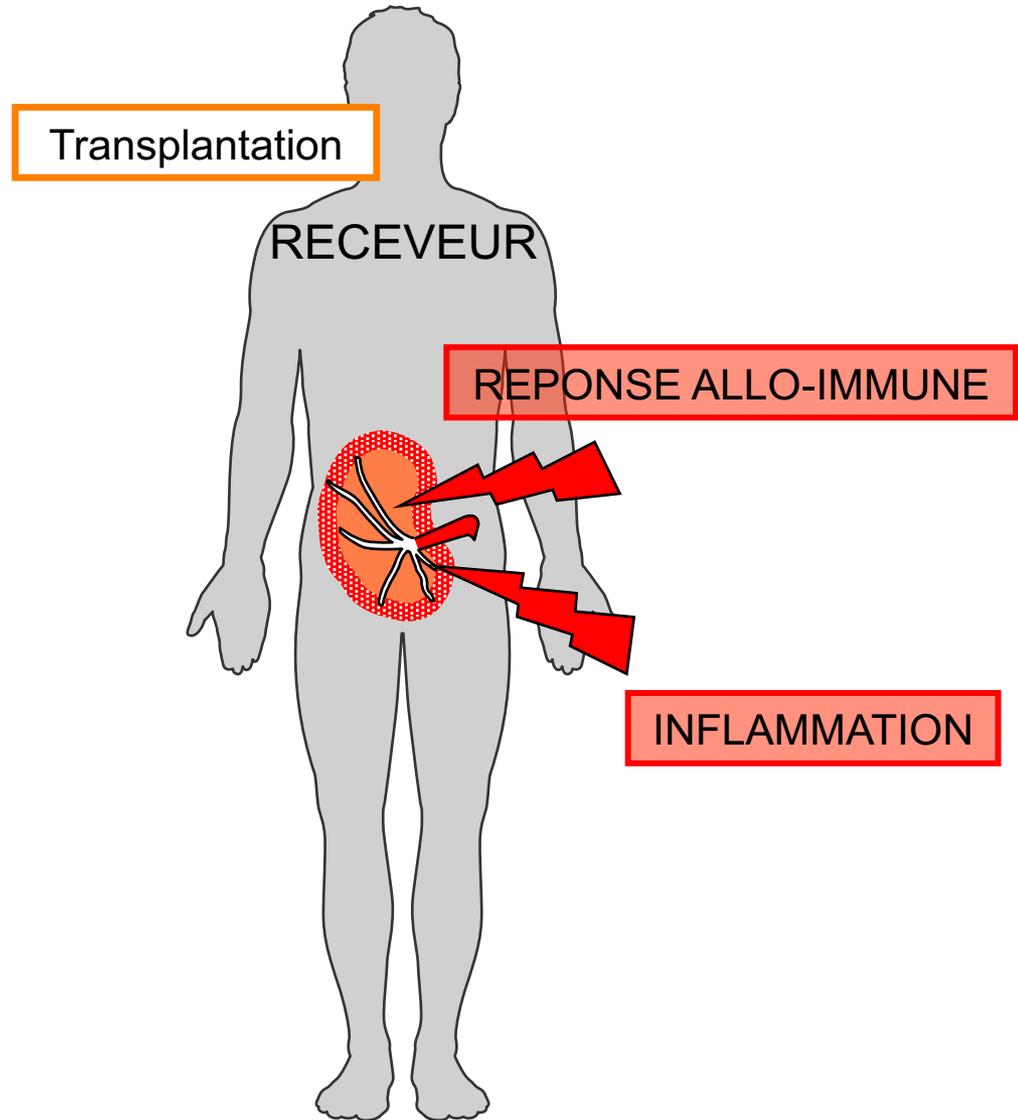
Principes d'une transplantation d'organe



Principes d'une transplantation d'organe



Le rejet d'allogreffe



24 décembre 1952: Première greffe réussie avec donneur vivant

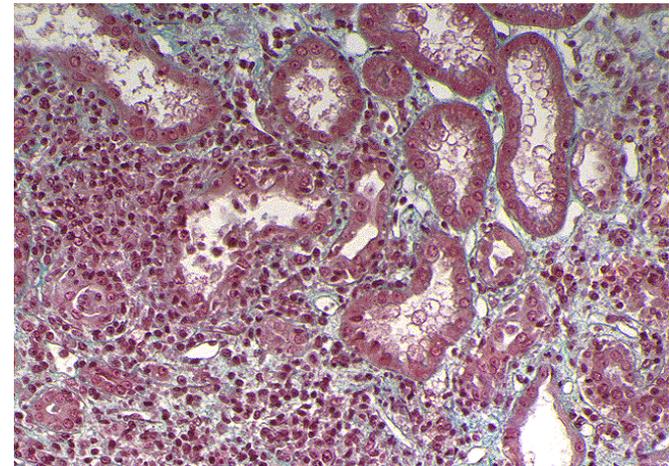
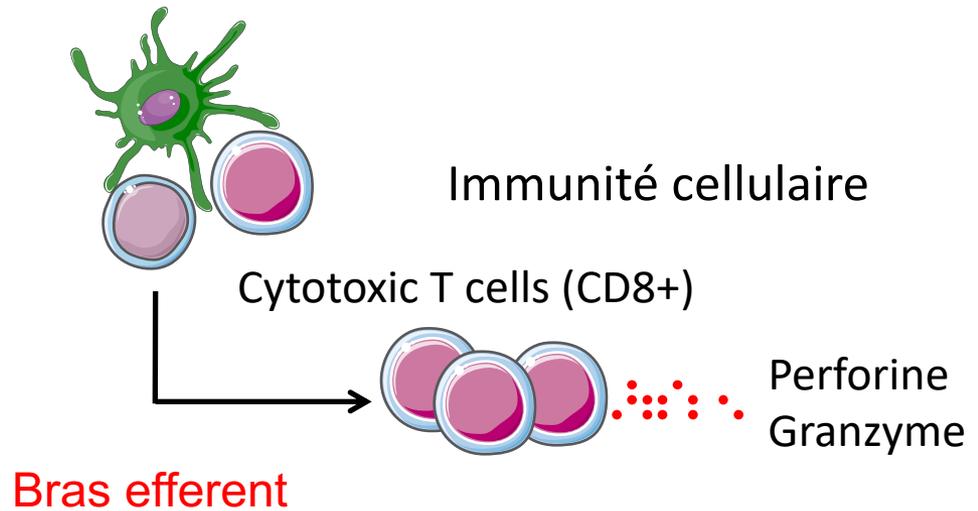




Premier rejet aigu Perte du greffon à J21 Décès de Marius Renard

MARIUS RENARD ET SA MÈRE sont, depuis le 25 décembre, le point de mire de tous les savants du monde. Le jeune malade de 16 ans (à gauche), est dans l'histoire de la médecine le premier à avoir supporté la greffe d'un rein. On ne pourra définitivement se prononcer sur son cas que dans trois semaines. À droite, Mme Renard, à qui l'on a fait l'ablation d'un rein pour le greffer à son fils. Dans ses bras, son plus jeune enfant, Christian, 6 ans. Marius était né avec un seul rein. Le 18 décembre, il travaillait sur un échafaudage haut de sept mètres. Il tomba. Aucune blessure externe. Mais son rein, écrasé, avait cessé de fonctionner. Si, comme on l'espère, le malade survit, sa mère lui aura donné deux fois la vie.

Physiopathologie du rejet en transplantation d'organe

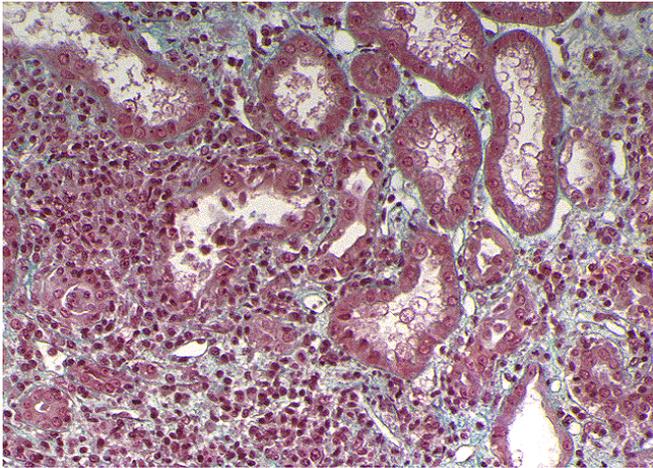


- Infiltration lymphocytaire
- Tubulite

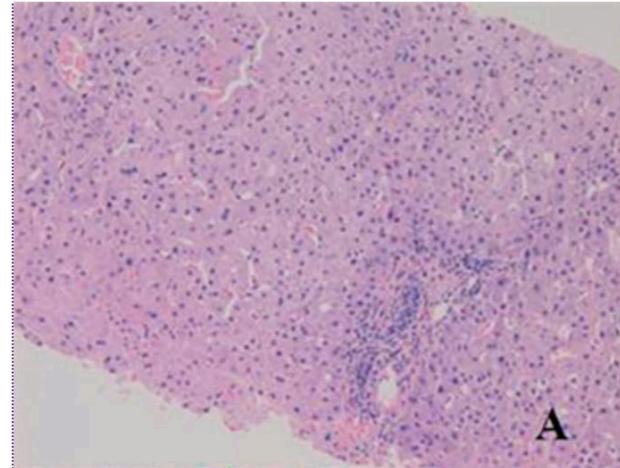
Rejet cellulaire

Rejet aigu cellulaire

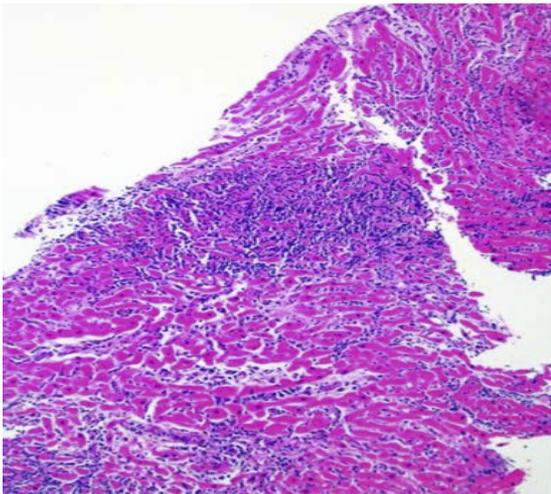
Rein



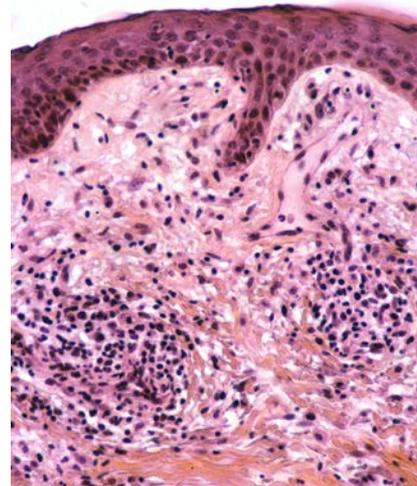
Foie



Coeur

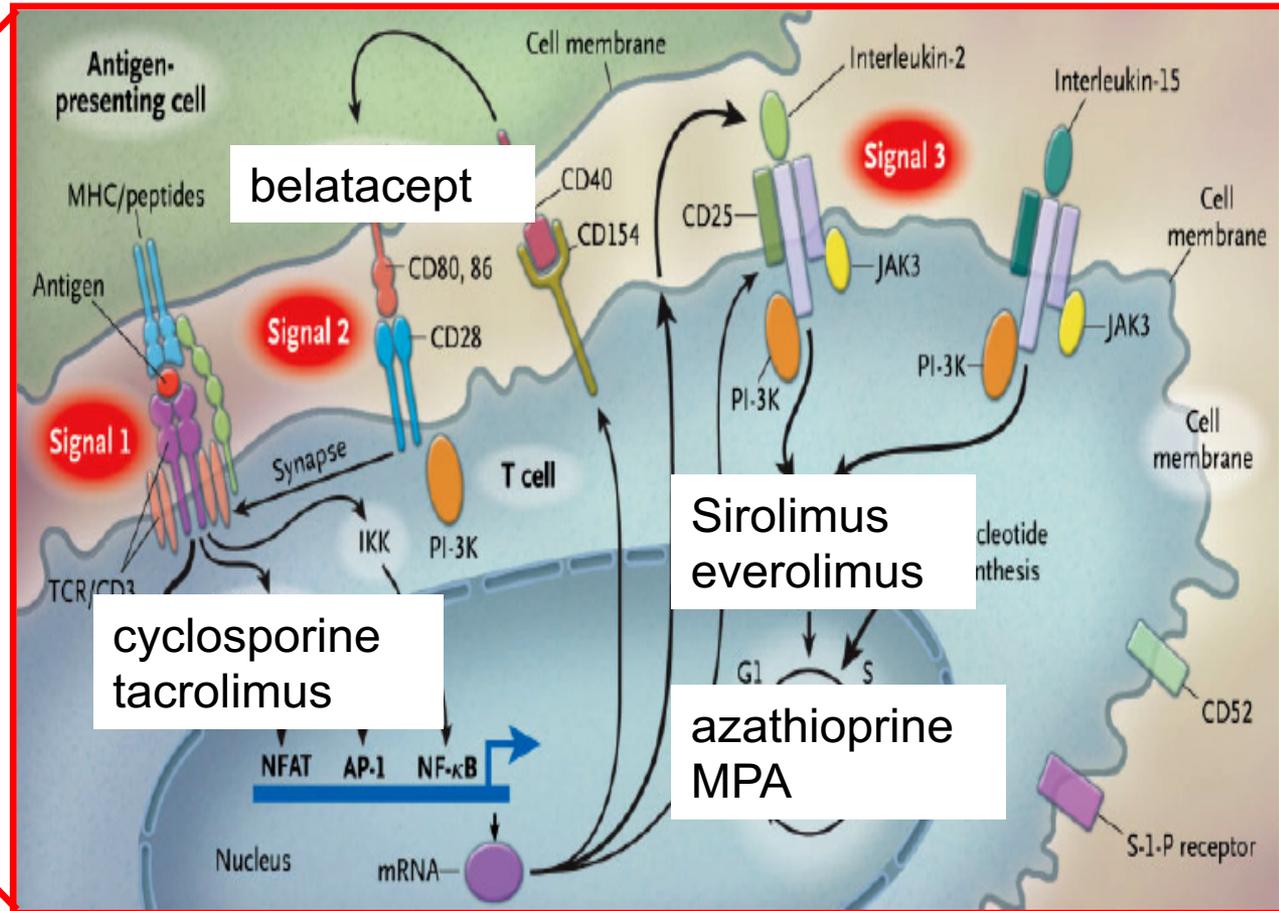
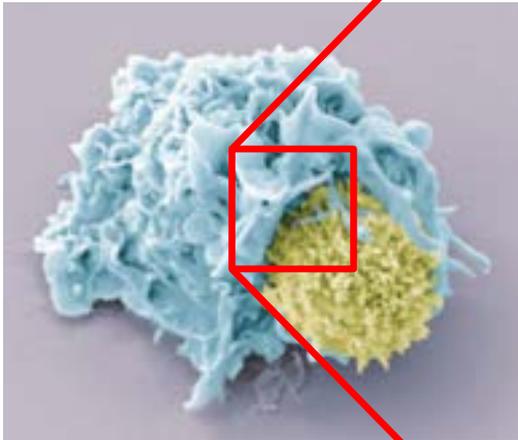


Tissus composite (peau)



Immunosuppresseurs en transplantation d'organe: Blocage des lymphocytes T

Synapse immune



Corticostéroïdes

Incidence du rejet aigu en transplantation d'organe la première année de greffe

Rein	Coeur	Poumon	Foie	Tissus composites
10-20%	20-30%	25-45%	20-40%	80-100%

Facteurs de risque de rejet:

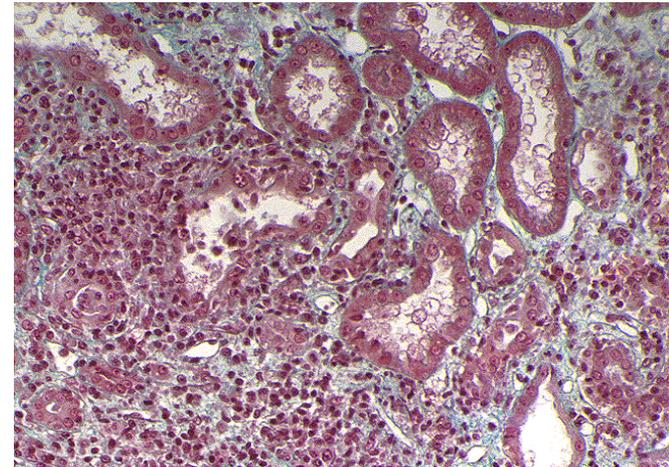
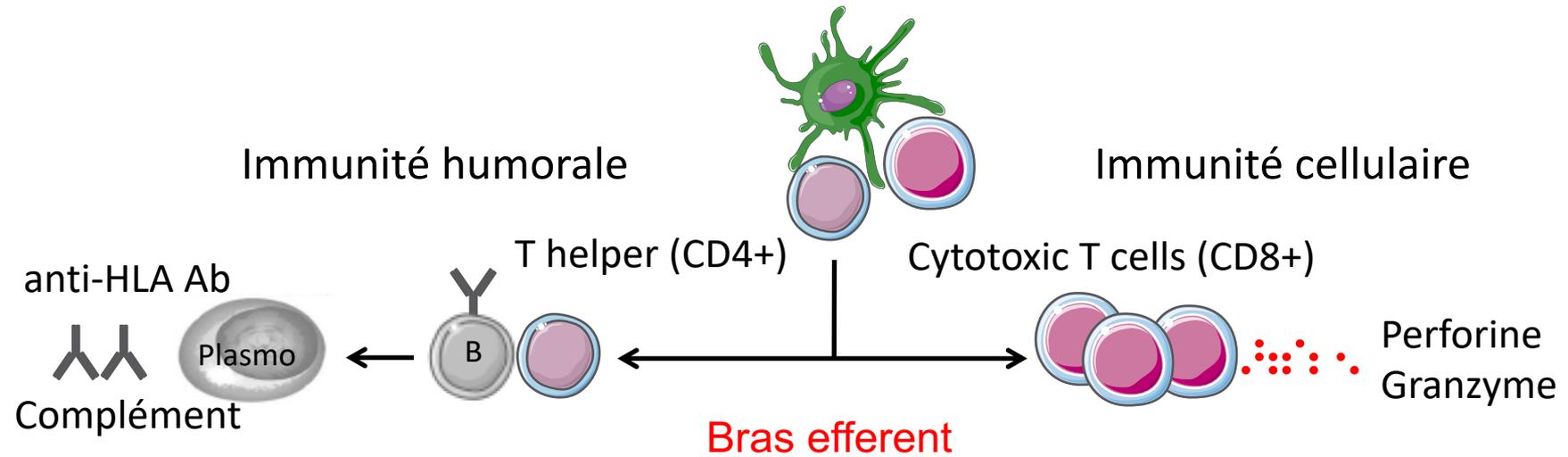
- Immunogénicité de l'organe
- Compatibilité HLA
- Immunisation du patient
- Age du receveur
- Ethnie
- Age du donneur
- Durée d'ischémie
- Type d'immunosuppression

Présentation du rejet cellulaire

Dysfonction aiguë de l'organe

Peut être asymptomatique et diagnostiqué sur biopsies systématiques

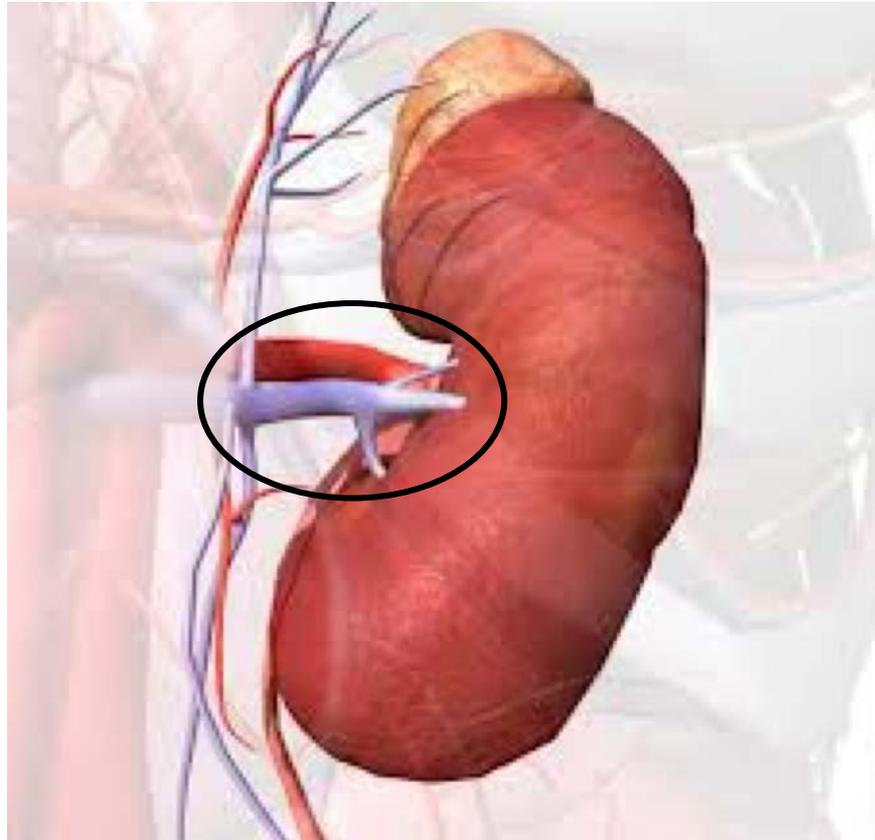
Physiopathologie du rejet en transplantation d'organe



- Infiltration lymphocytaire
- Tubulite

Rejet cellulaire

La vascularisation d'un greffon est d'origine donneur

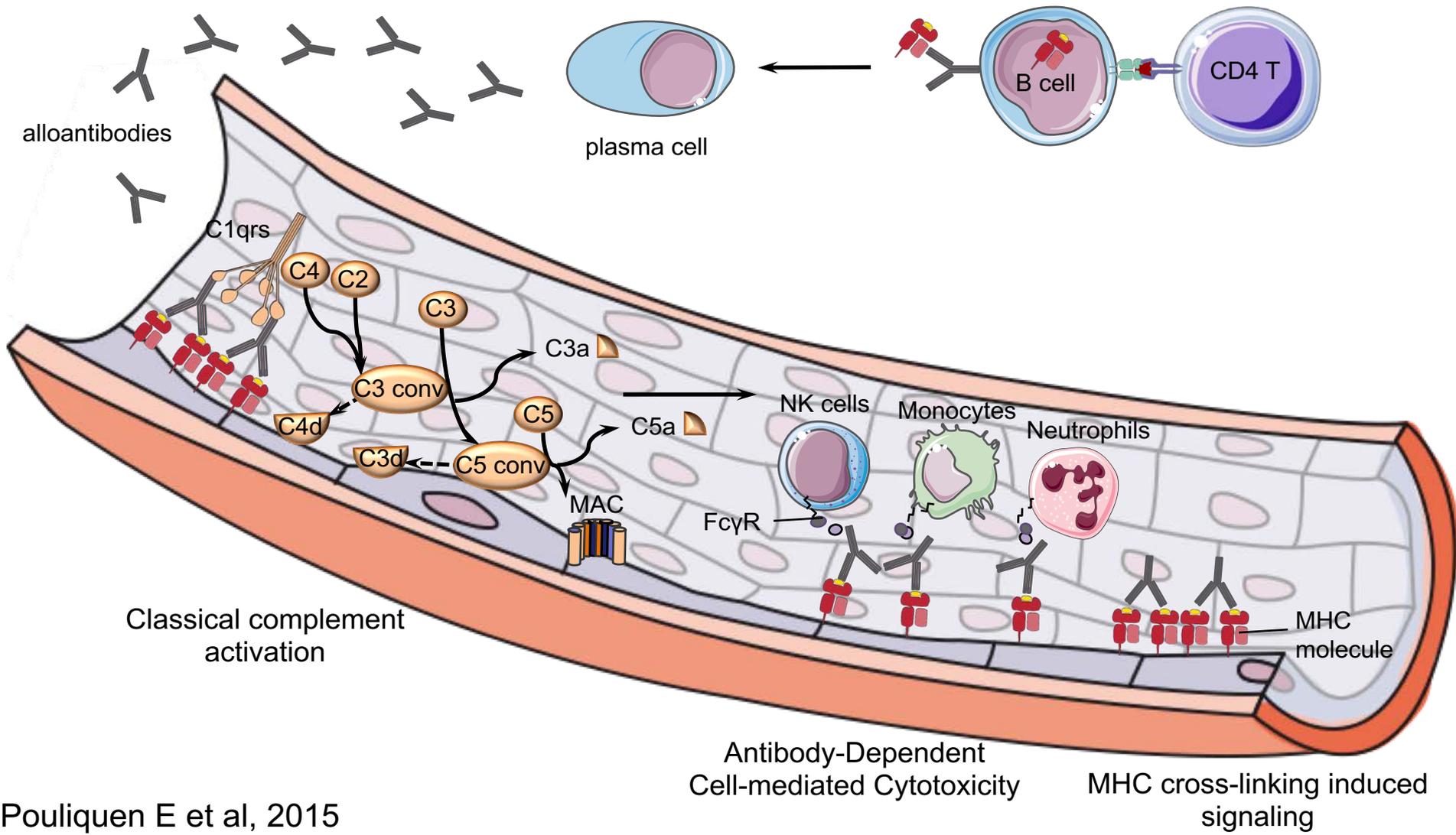


Vaisseaux receveur

≠

Vaisseaux **donneur**

Mécanismes du rejet humoral



Rejet humoral en transplantation d'organe

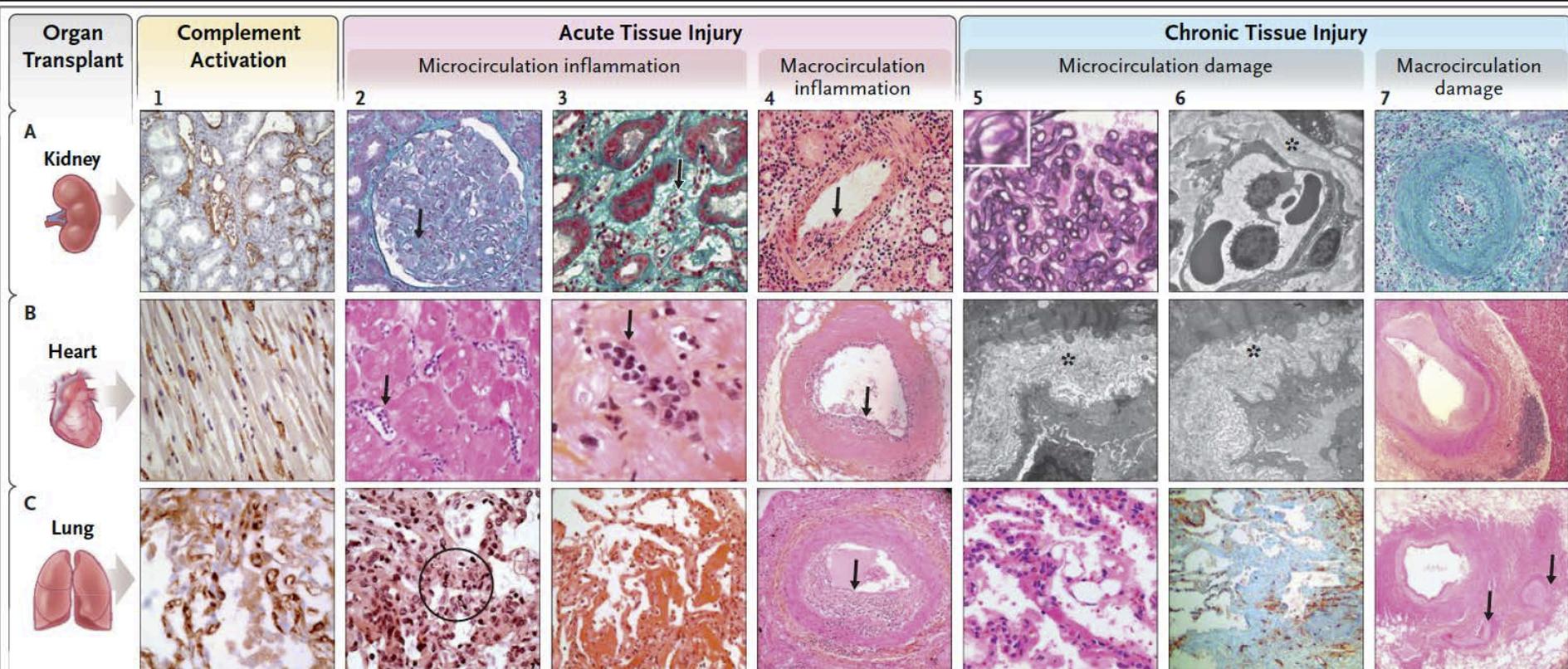


Figure 1. Histologic Phenotypes of Antibody-Mediated Rejection in Solid-Organ Transplants.

Rejet humoral en transplantation d'organe

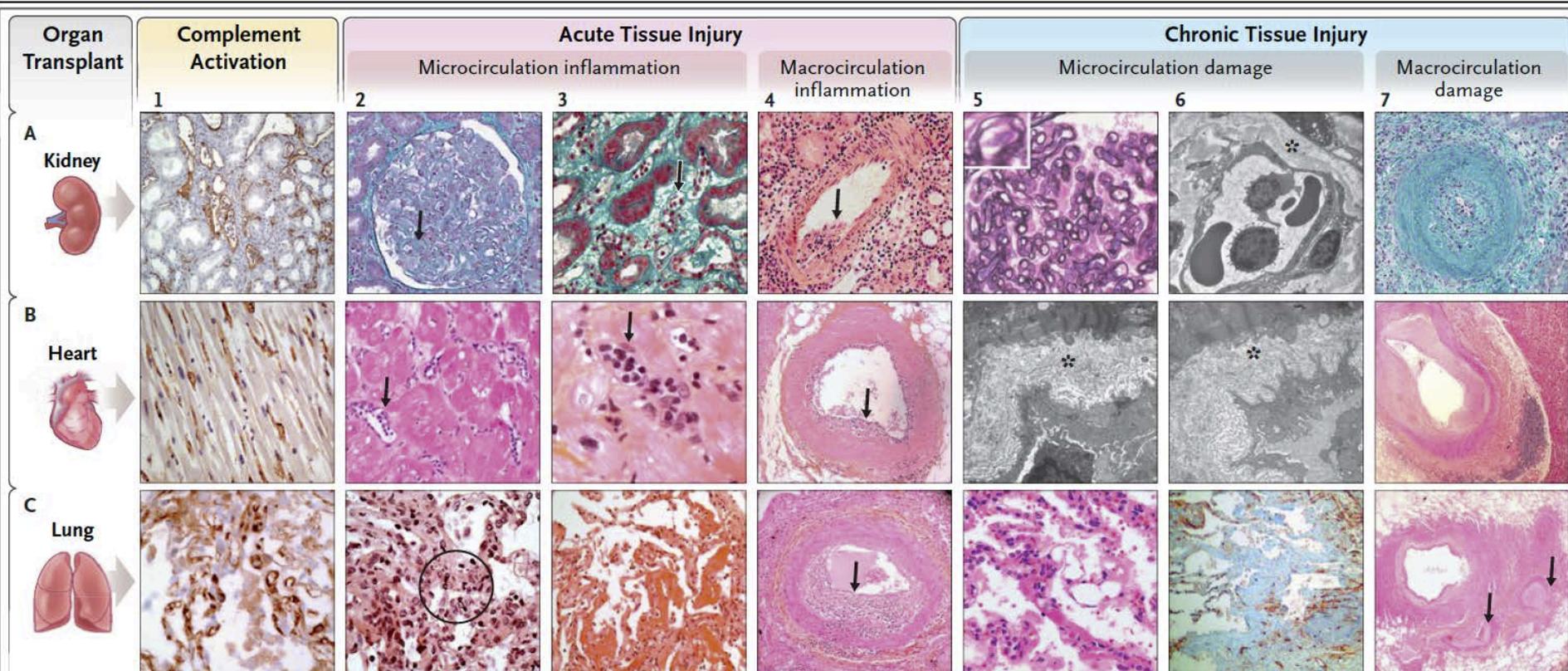
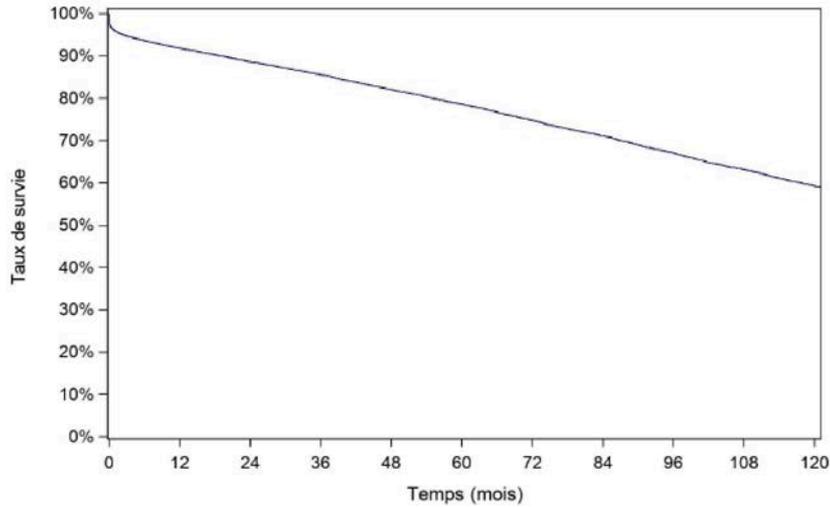


Figure 1. Histologic Phenotypes of Antibody-Mediated Rejection in Solid-Organ Transplants.

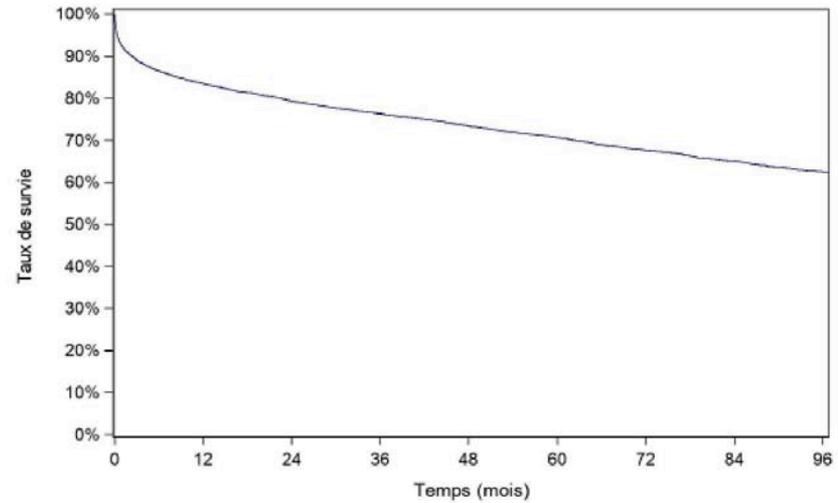
**Première cause de perte de greffon
en transplantation rénale, cardiaque et pulmonaire**

Survie du greffon en transplantation d'organe

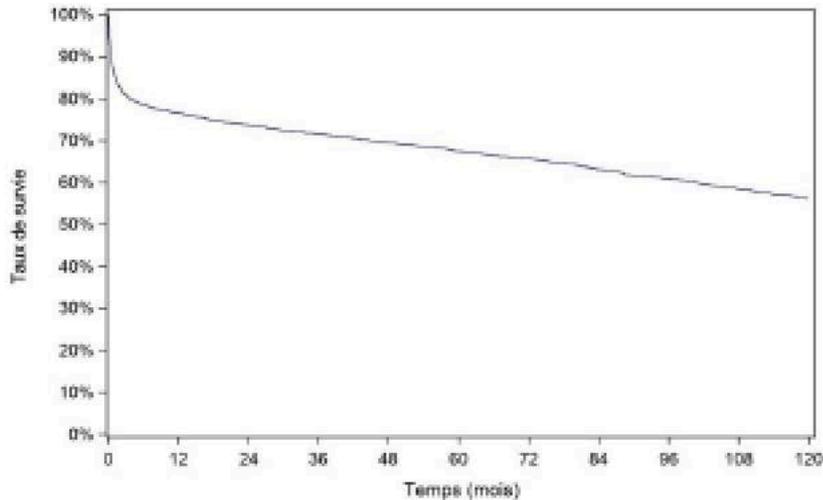
Rein



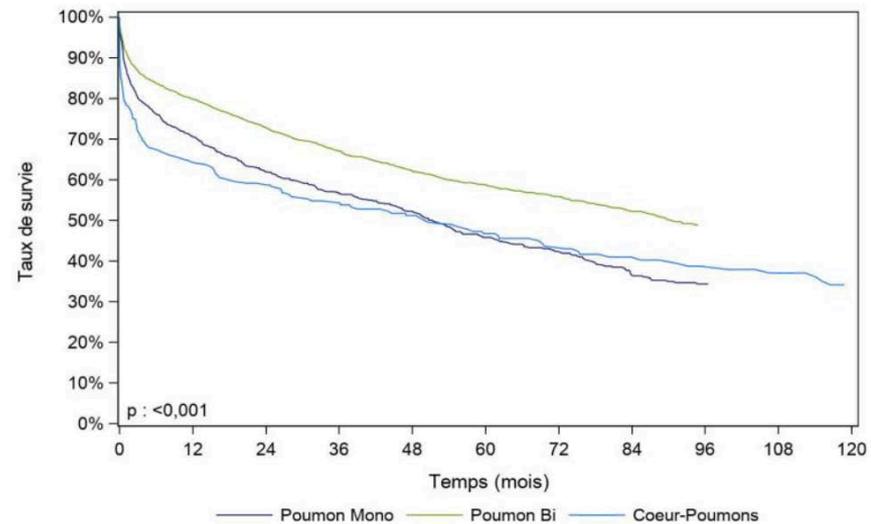
Foie



Cœur

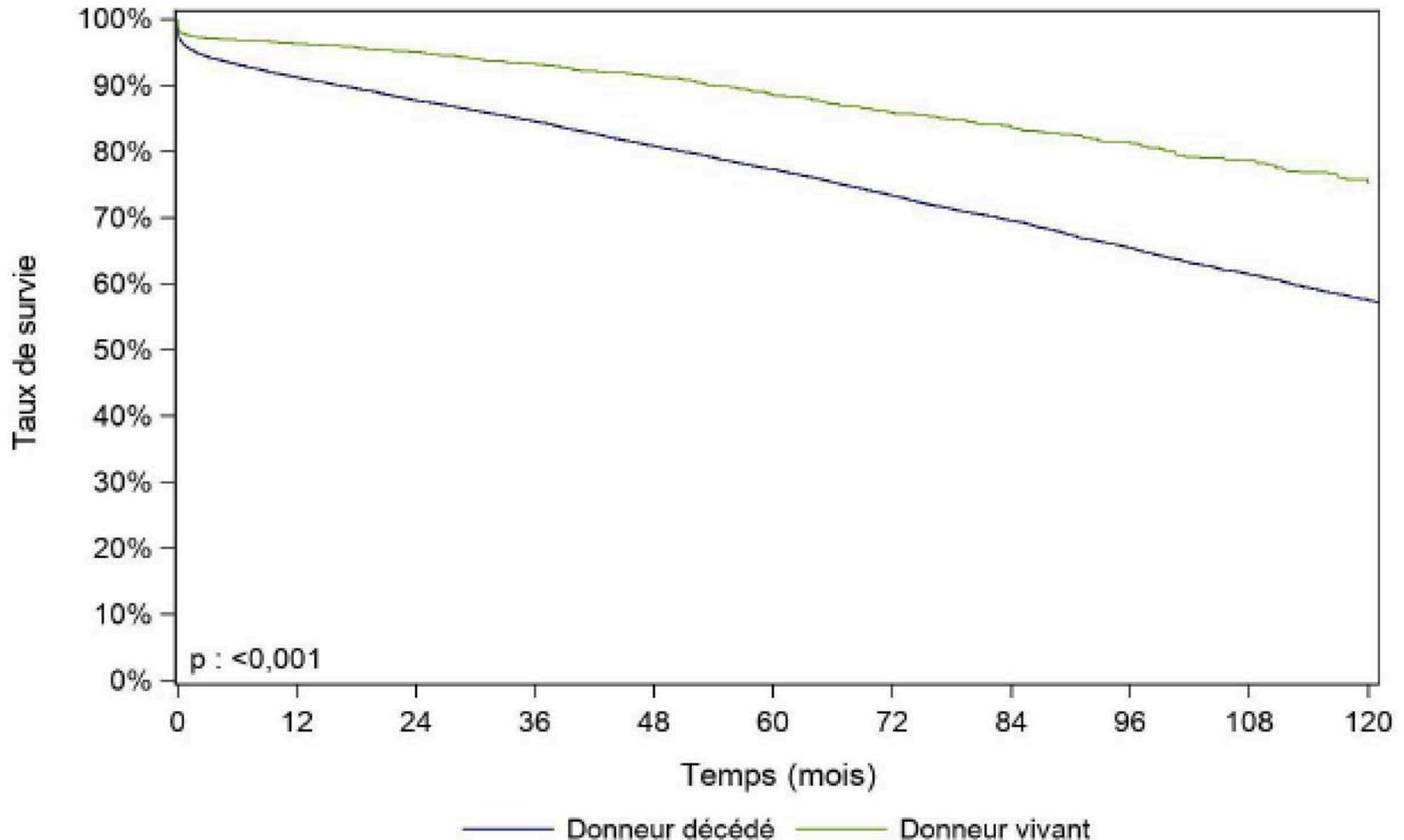


Poumon



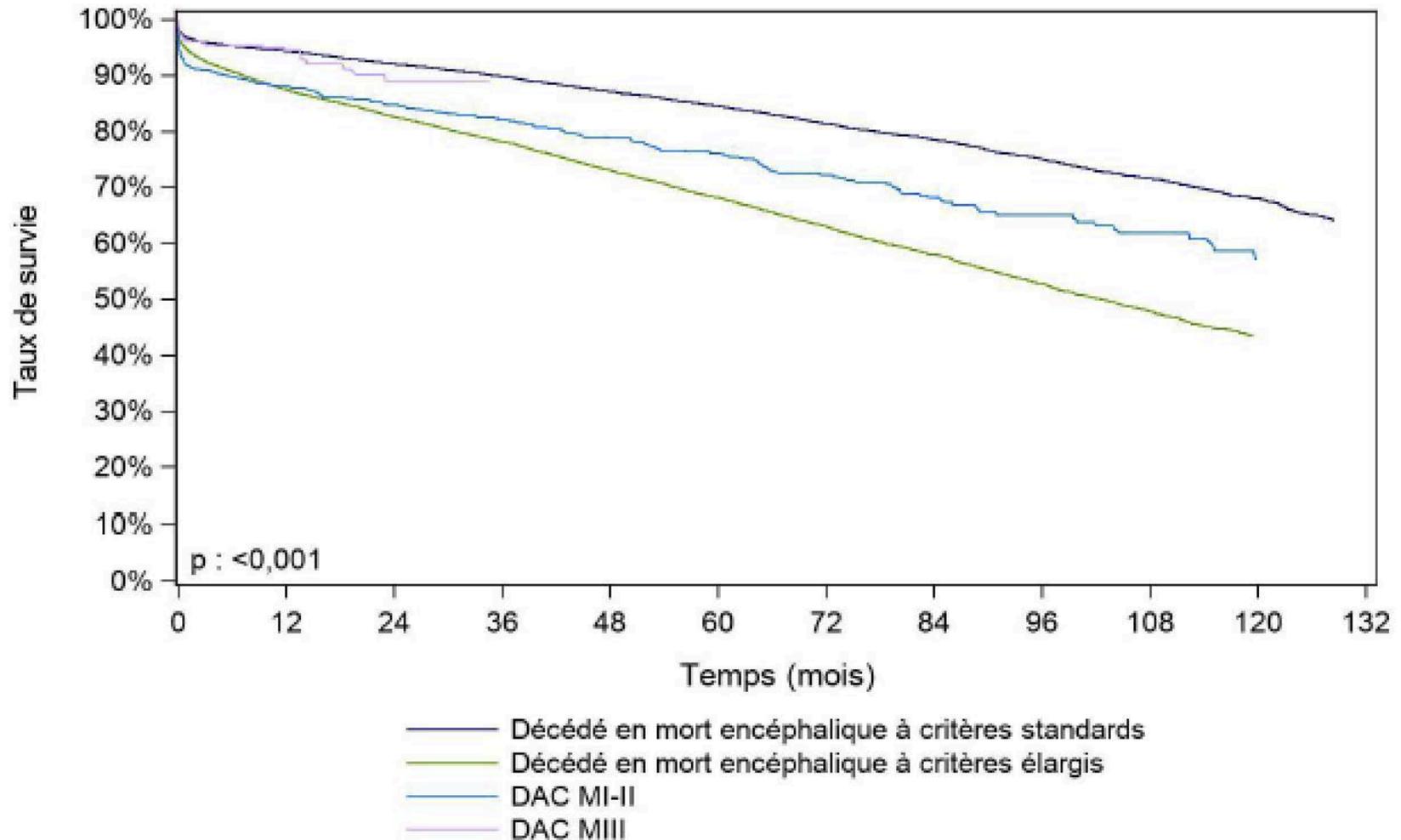
Impact sur la survie du greffon rénal: origine du donneur vivant vs décédé

Figure R5. Survie du greffon rénal selon l'origine du greffon (2007-2017)



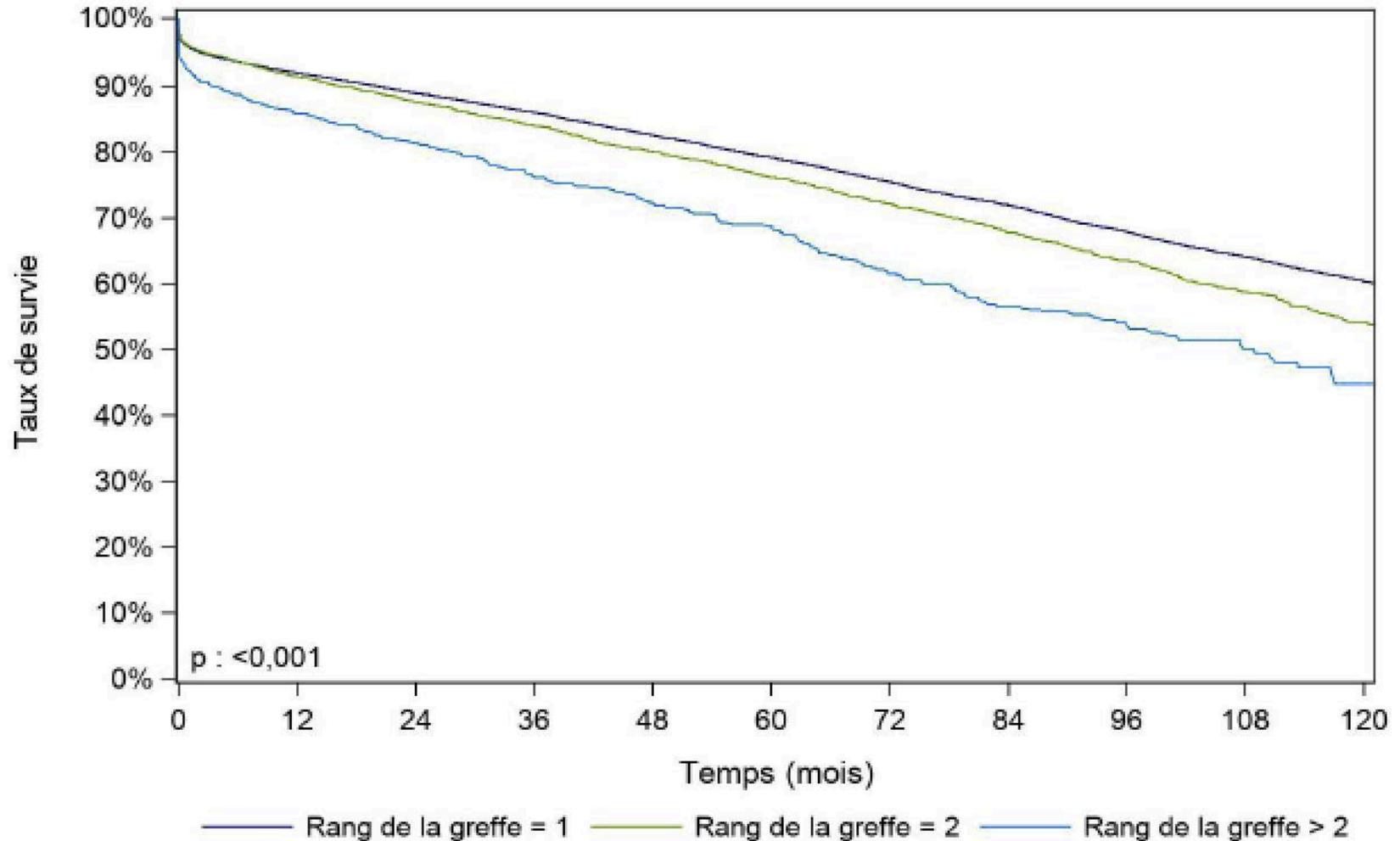
Impact sur la survie du greffon rénal: origine du greffon

Figure R6. Survie du greffon rénal selon l'origine du greffon (2007-2017)



Impact sur la survie du greffon rénal: rang de la greffe

Figure R7. Survie du greffon rénal selon le rang de la greffe (2007-2017)



Facteurs étiologiques de perte du greffon

Transplantation rénale

- Lésions donneurs
- Rejet humoral chronique
- Non observance
- Toxicité des anticalcineurines
- Récidive de néphropathie
- Infection à BK virus
- Autres néphrotoxicités
- Décès du receveur avec greffon fonctionnel

Transplantation hépatique

- Lésions donneurs
- Récidives sur le greffon
 - Hépatite C
 - Alcoolisme
 - Hépatocarcinome
 - NASH
- Rejet chronique
- Non observance
- Décès du receveur avec greffon fonctionnel

Complications post-transplantation

Greffe allogénique

Complications chirurgicales

Rejet aigu et rejet chronique

Immunosuppression

Anticalcineurine
Antiprolifératif
Stéroïdes
Inhibiteurs de mTOR
Belatacept

Complications post-transplantation

Greffe allogénique

Complications chirurgicales

Rejet aigu et rejet chronique

Immunosuppression

Anticalcineurine
Antiprolifératif
Stéroïdes
Inhibiteurs de mTOR
Belatacept

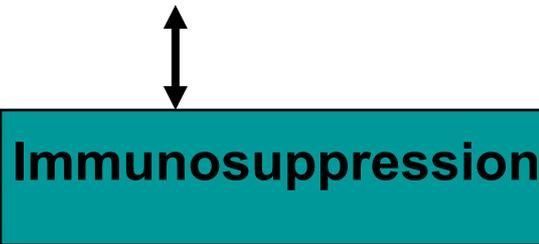
Infections

Complications post-transplantation

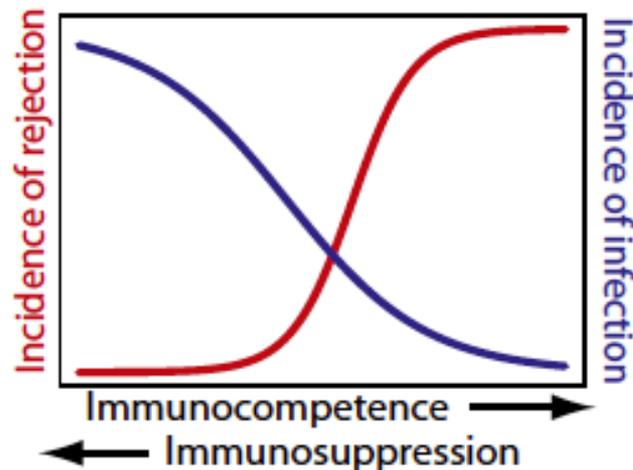
Greffe allogénique

Complications chirurgicales

Rejet aigu et rejet chronique



Anticalcineurine
Antiprolifératif
Stéroïdes
Inhibiteurs de mTOR
Belatacept



Impact des traitements immunosuppresseurs sur la réponse immunitaire anti-infectieuse

- Blocage de la cytotoxicité lymphocytaire T
 - Diminution de la réponse anti-virale
 - Diminution de la réponse antibactérienne intracellulaire
- Diminution de la réponse lymphocytaire B
 - Hypogammaglobulinémie
- Diminution de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires qui facilitent la réponse anti-infectieuse (corticoïdes et migration leucocytaire)
- Diminution de la phagocytose
- Diminution de l'immunité innée (cellules NK, monocytes, macrophages)
- Diminution de la réponse vaccinale

Clinical and microbiological epidemiology of early and late infectious complications among solid-organ transplant recipients requiring hospitalization

Bassem Hamandi^{1,2}, Shahid Husain³, Paul Grootendorst¹ & Emmanuel A. Papadimitropoulos^{1,4}

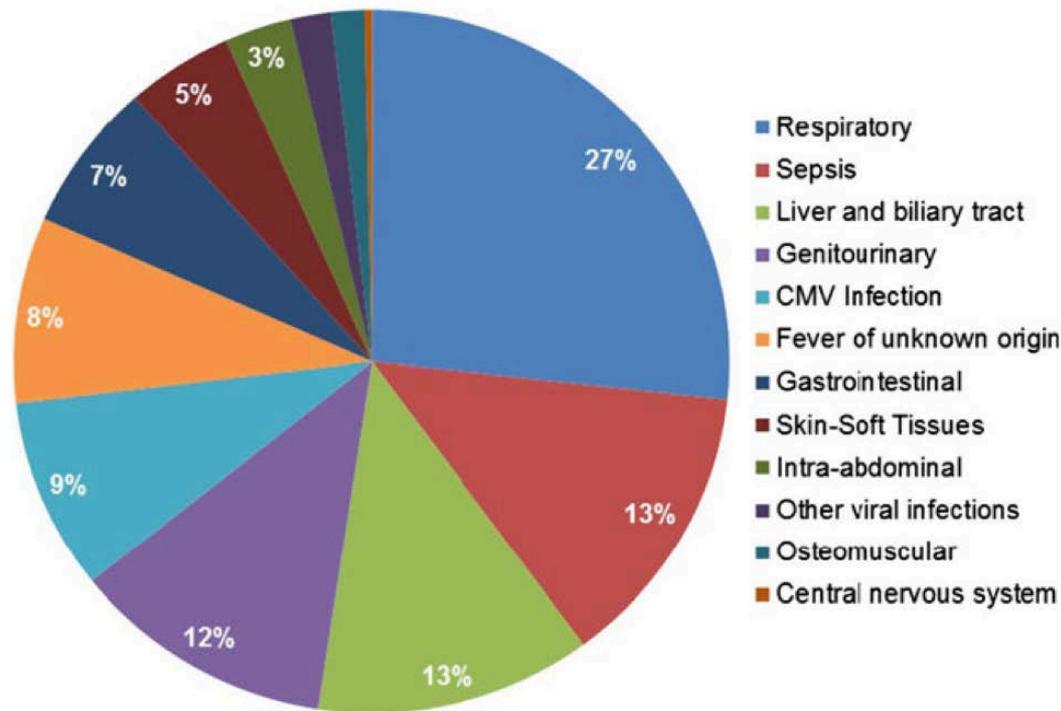
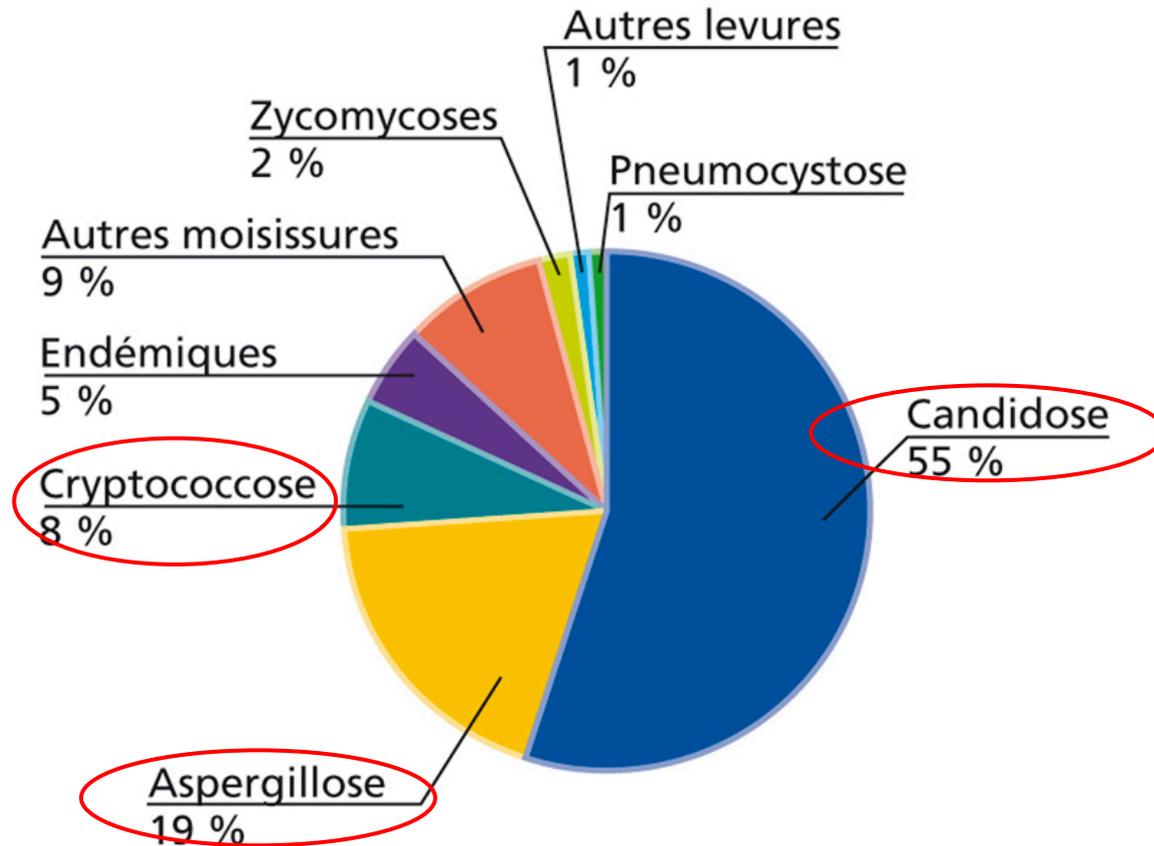


Figure 2 Most frequently diagnosed infectious syndromes as a percent of all infectious-related hospitalizations.

Principales infections liées au degré d'immunosuppression

- Infections à CMV
- Infections à herpes virus
- Infections à EBV
- Infections à BK virus
- Infections à Norovirus
- Pneumocystose
- Aspergillose
- Candidose
- Listériose
- Nocardiose
- Toxoplasmose
- Cryptotocose

Distribution des espèces fongiques à l'origine d'infections fongiques invasives parmi la population de transplantés d'organes solides



Calendrier des infections après transplantation d'organes



< 1 mois

Infections à BMR
candida
drains
Infections urinaires
Infections de cathéters
Infections de parois
Surinfection d'urinome
Colites à Clostridium difficile

Infections liées au receveur

(colonisation)
Aspergillus, pseudomonas

Infections transmises par le donneur

- Infections virales
 - CMV
 - EBV
 - HHV8
 - Herpes simplex Virus
 - Hépatite B, Hépatite C, HIV, HTLV1 et 2
- Toxoplasmose
- contamination du liquide de conservation
 - Infections bactériennes
 - Infections fongiques: candidose, si réanimation prolongée, si ouverture digestive

Épidémiologie des infections entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois



Avec prophylaxie anti PCP et anti virale (CMV, HBV)

Infection à BK virus
Colite à C Difficile
Infection à adenovirus, influenza
Infection à cryptococcus neoformans
Mycobacterium tuberculosis
Infections sur les anastomoses

Sans prophylaxie anti-infectieuse

Pneumocystose
Infections à herpes virus: CMV, HSV, EBV, VZV
Listeriose, nocardiose, toxoplasmose, leishmaniose

Épidémiologie des infections tardives après transplantation d'organes



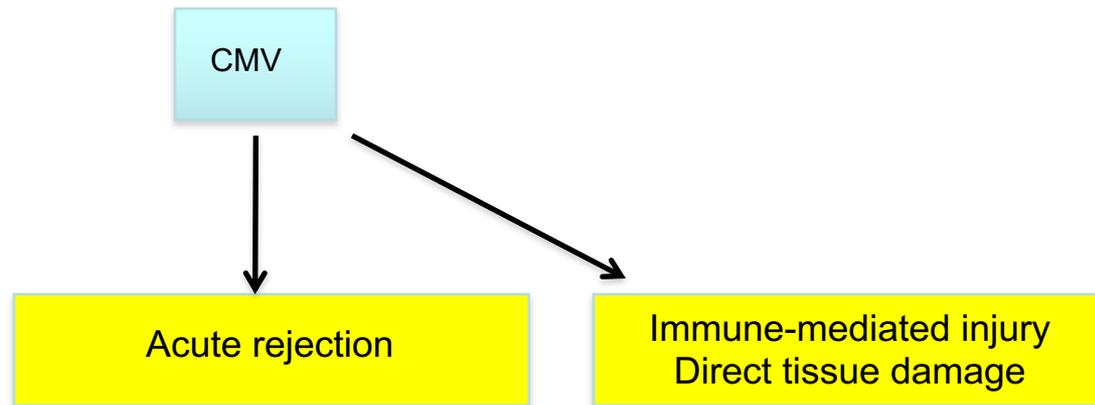
**Infections
communautaires**

Pneumopathies communautaires
Infections urinaires basses et hautes

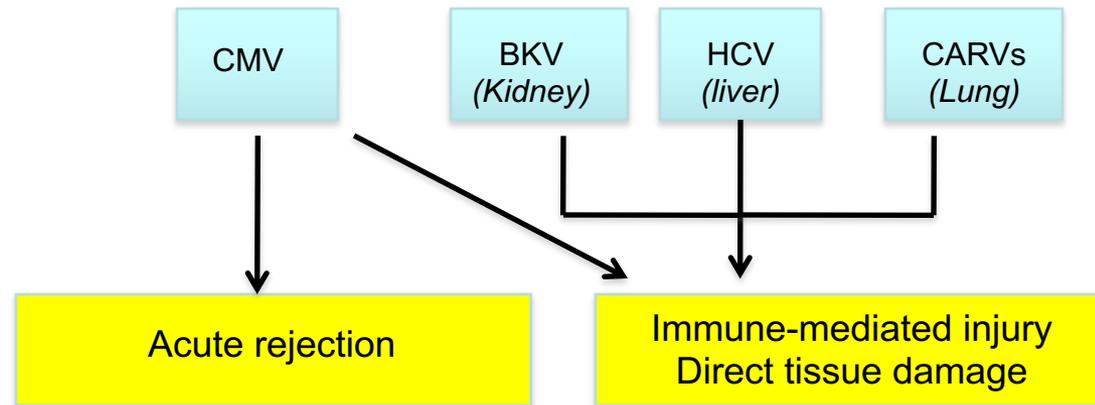
**Infections
opportunistes**

Aspergillose, mucormycose
Nocardiose, listeriose
Infections virales tardives
CMV (colite, gastrite)
Encéphalite herpétique
Infection à JC virus
Cancer de la peau (papillomavirus)
Lymphome (PTLD EBV)

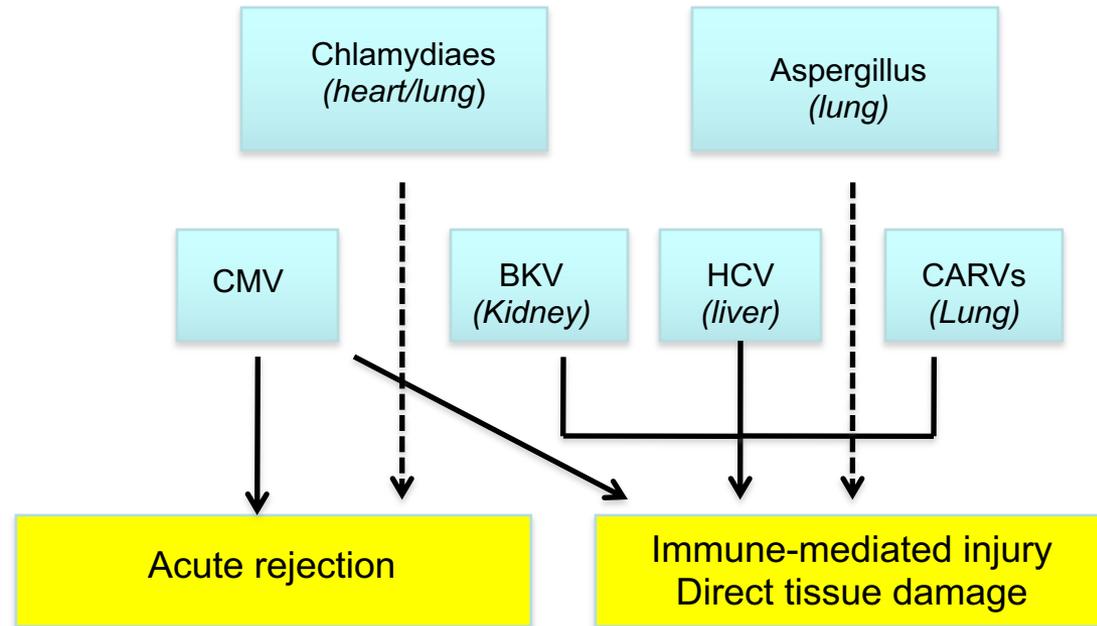
Impact des infections en transplantation



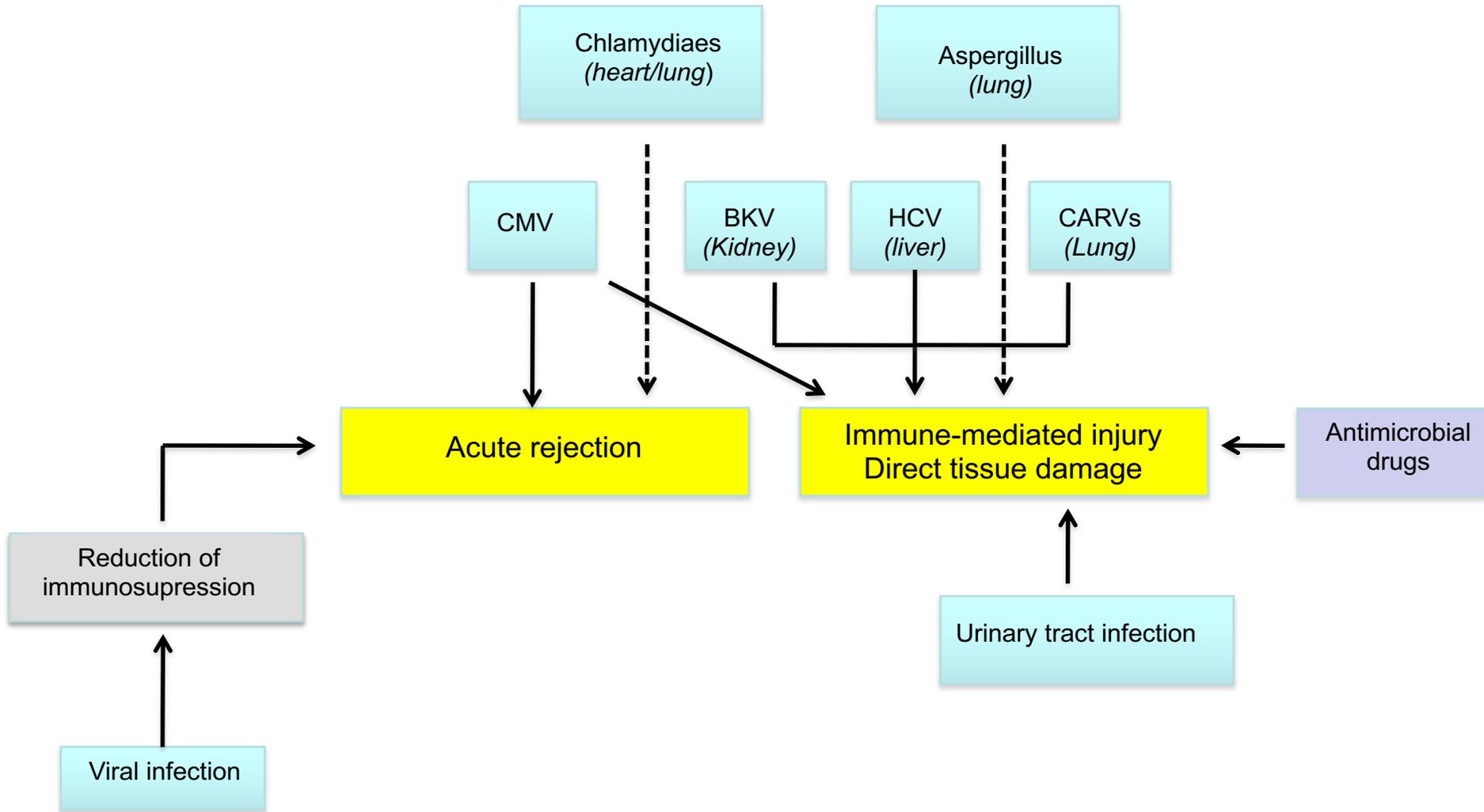
Impact des infections en transplantation



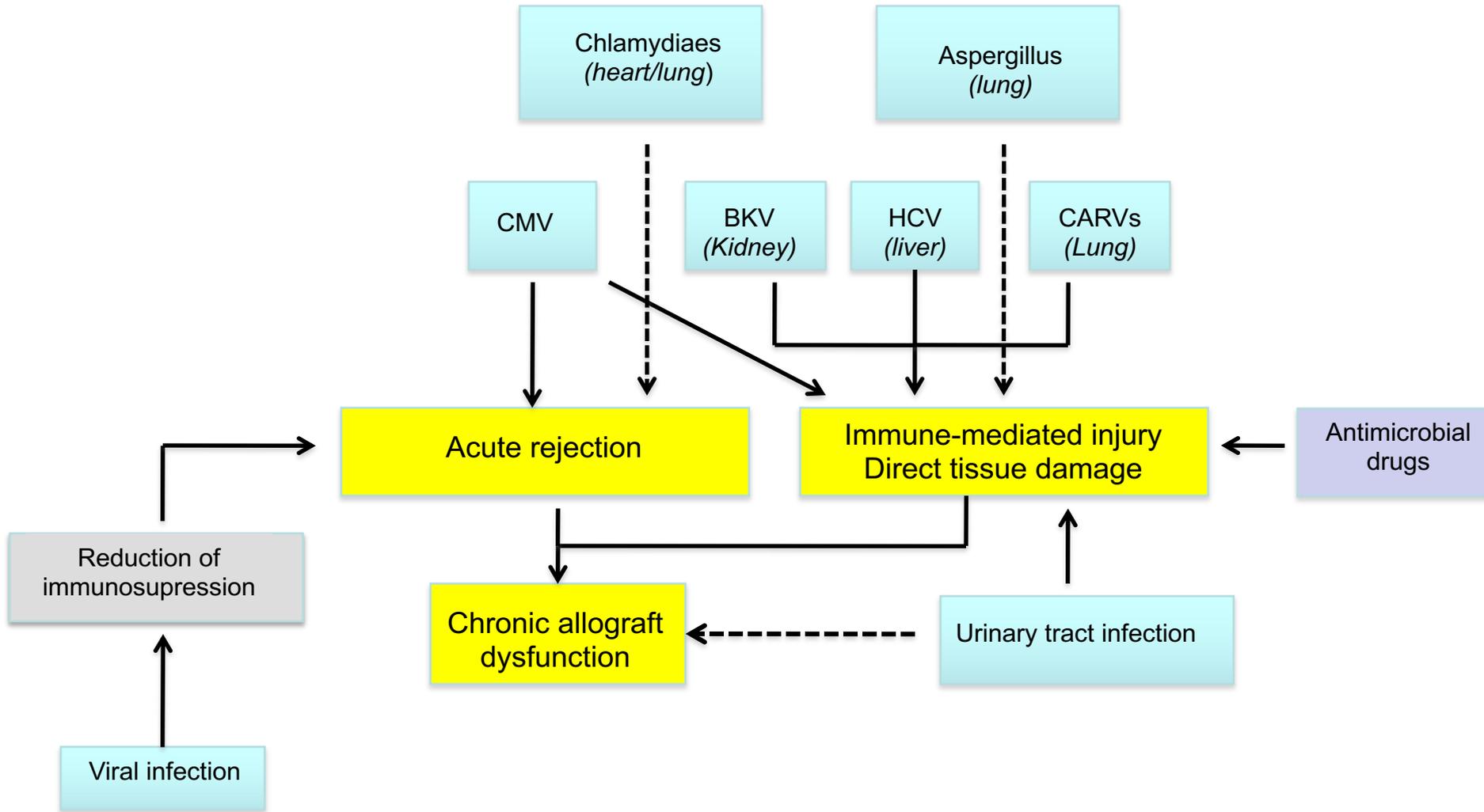
Impact des infections en transplantation



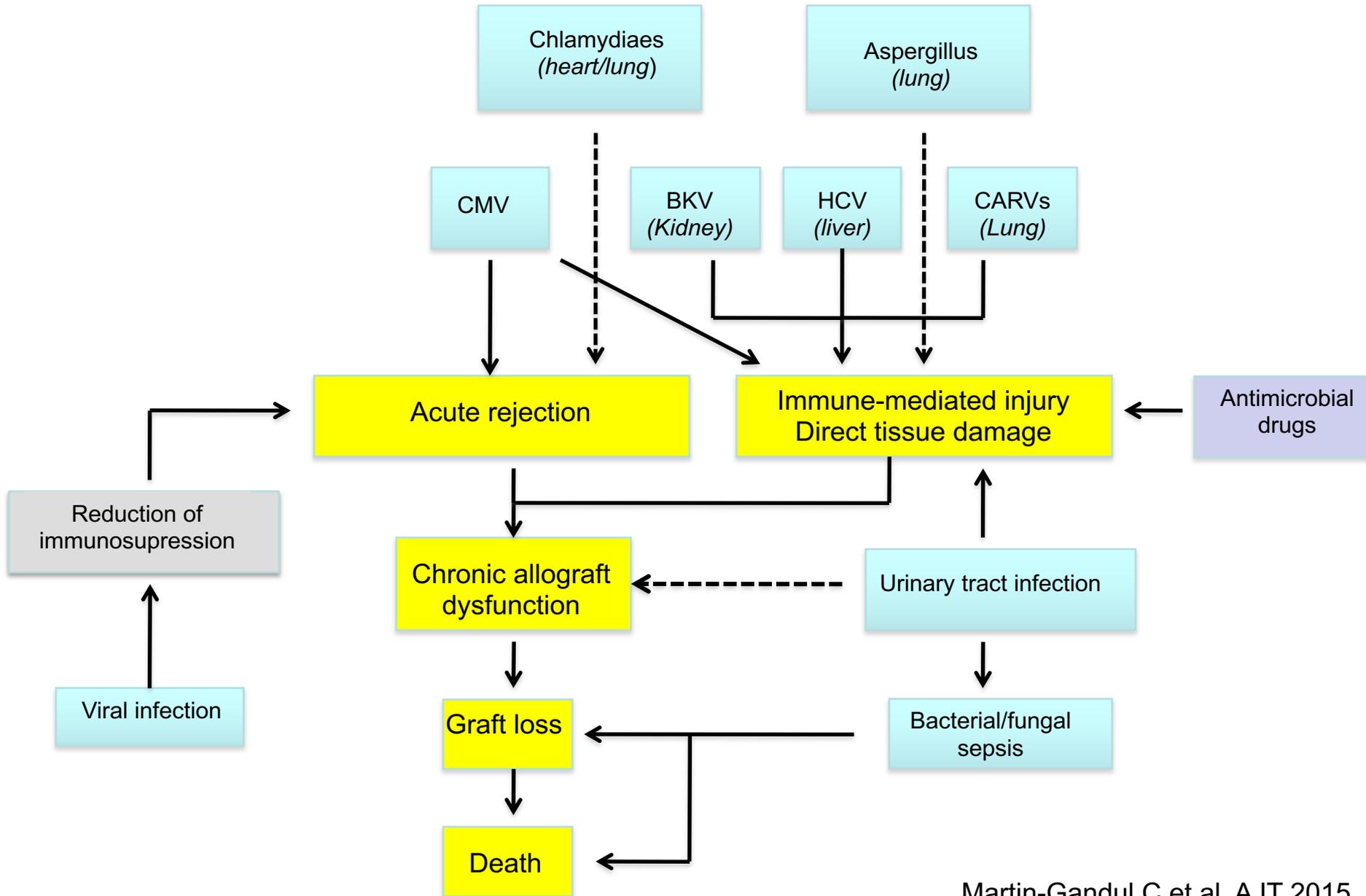
Impact des infections en transplantation



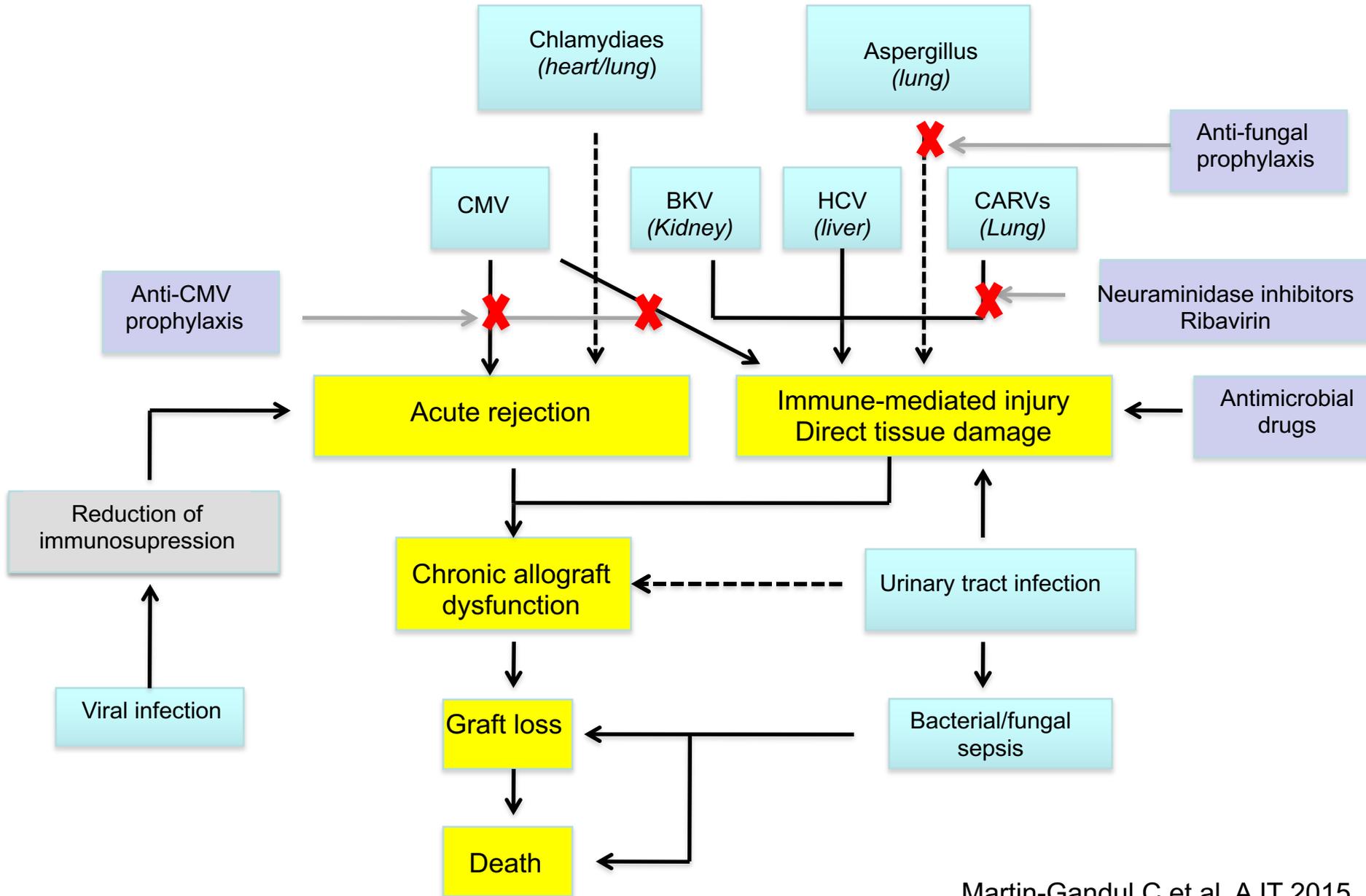
Impact des infections en transplantation



Impact des infections en transplantation



Impact des infections en transplantation

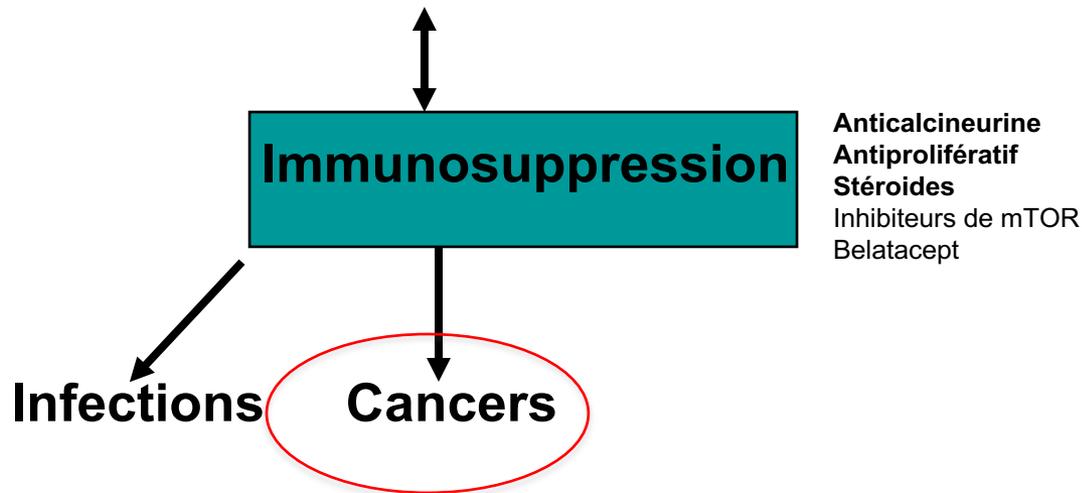


Complications post-transplantation

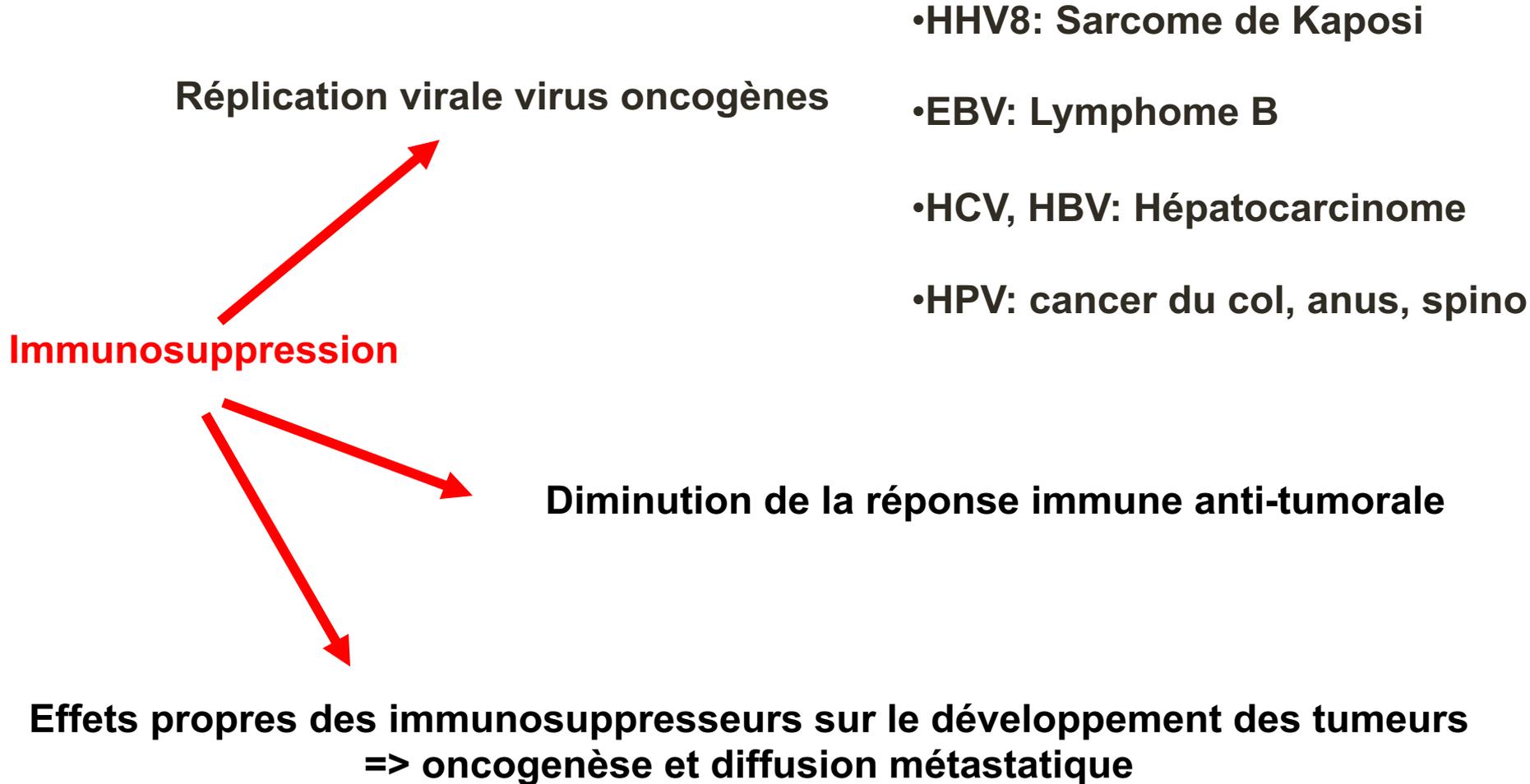
Greffe allogénique

Complications chirurgicales

Rejet aigu et rejet chronique

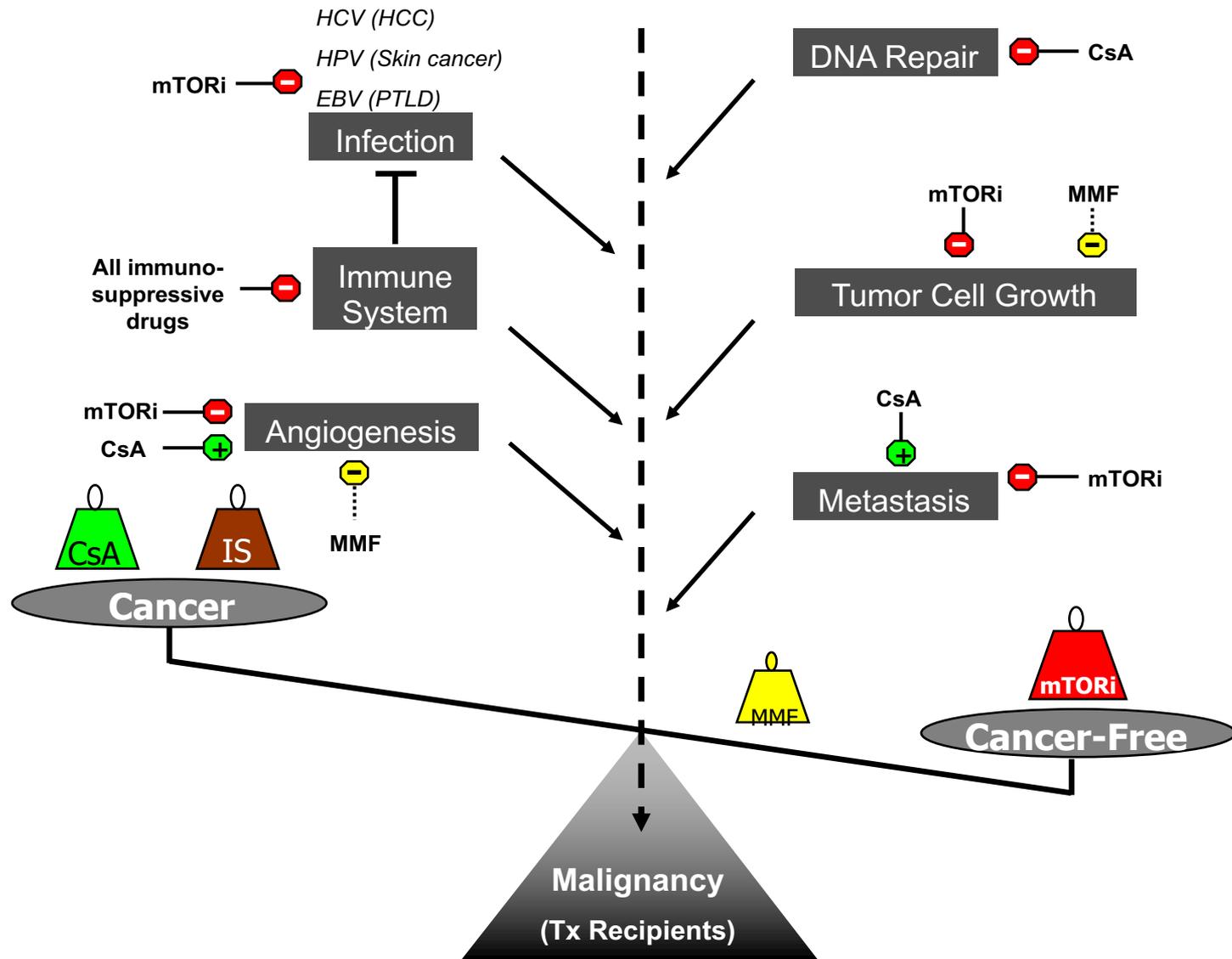


Immunosuppresseurs et développement des cancers post transplantation



Cancer and immunosuppressive drugs

Geissler, Curr Opin Transplantation, 2004



Type of *de novo* cancer in renal transplant recipients

First transplantation, 3 year-follow up
35 765 patients, transplanted from 1995 to 2001
Comparison with US population

x2	x3	x5	x15	x20
Colon	Testes	Melanoma	Kidney	PTLD
Lung	Bladder	Leukemia		Kaposi Sarcoma
Prostate		Hepatobiliary		Non-melanoma skin
Stomach		Cervix		
Esophagus		Vulvo-vaginal		
Pancreas				
Ovary				
Breast				

Type of *de novo* cancer in renal transplant recipients

First transplantation, 3 year-follow up
35 765 patients, transplanted from 1995 to 2001
Comparison with US population

x2	x3	x5	x15	x20
Colon	Testes	Melanoma	Kidney	PTLD
Lung	Bladder	Leukemia		Kaposi Sarcoma
Prostate		Hepatobiliary		Non-melanoma skin
Stomach		Cervix		
Esophagus		Vulvo-vaginal		
Pancreas				
Ovary				
Breast				

Compared with patients on waiting list

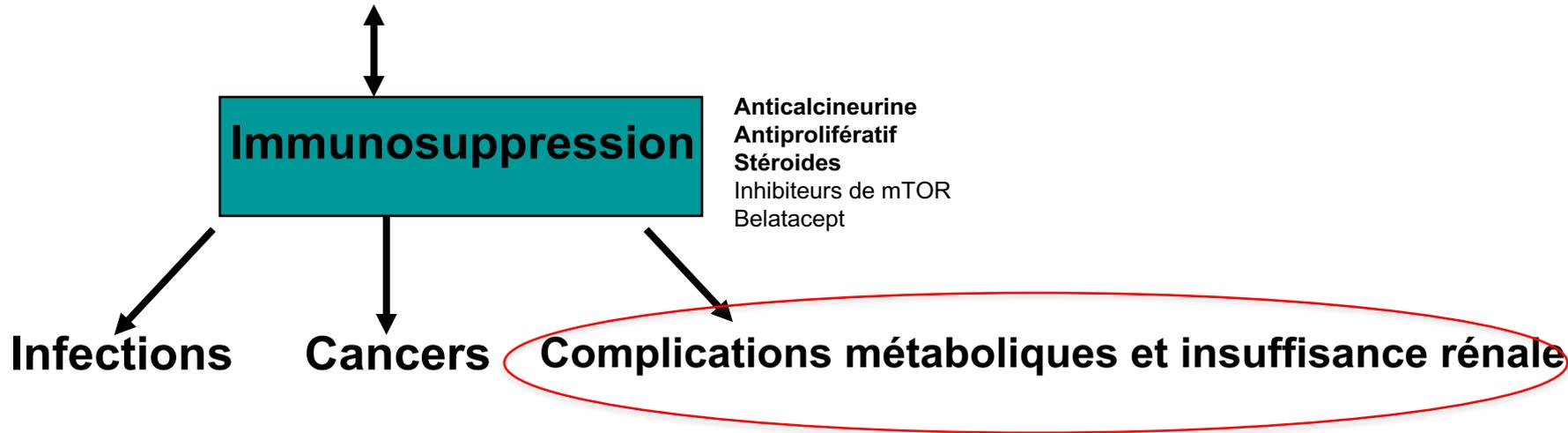
x 2.2 to 2.6	x 3.3	x 9
Melanoma	PTLD	Kaposi Sarcoma
Mouth		
Non melanoma skin cancer		

Complications post-transplantation

Greffe allogénique

Complications chirurgicales

Rejet aigu et rejet chronique



Effets secondaires métaboliques des IS

	Acute rejection	GFR	Blood pressure*	Lipid concentrations	NODAT
Corticosteroids	↓	..	↑↑	↑↑	↑↑
Ciclosporin A	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑	↑
Tacrolimus	↓↓	↓↓	↑↑	↑	↑↑
mTORi/srl/evl	↓↓	↓/-	..	↑↑↑	..
MMF/MPA	↓
Azathioprine	↓
Belatacept	↓↓
Monoclonals†	↓↓

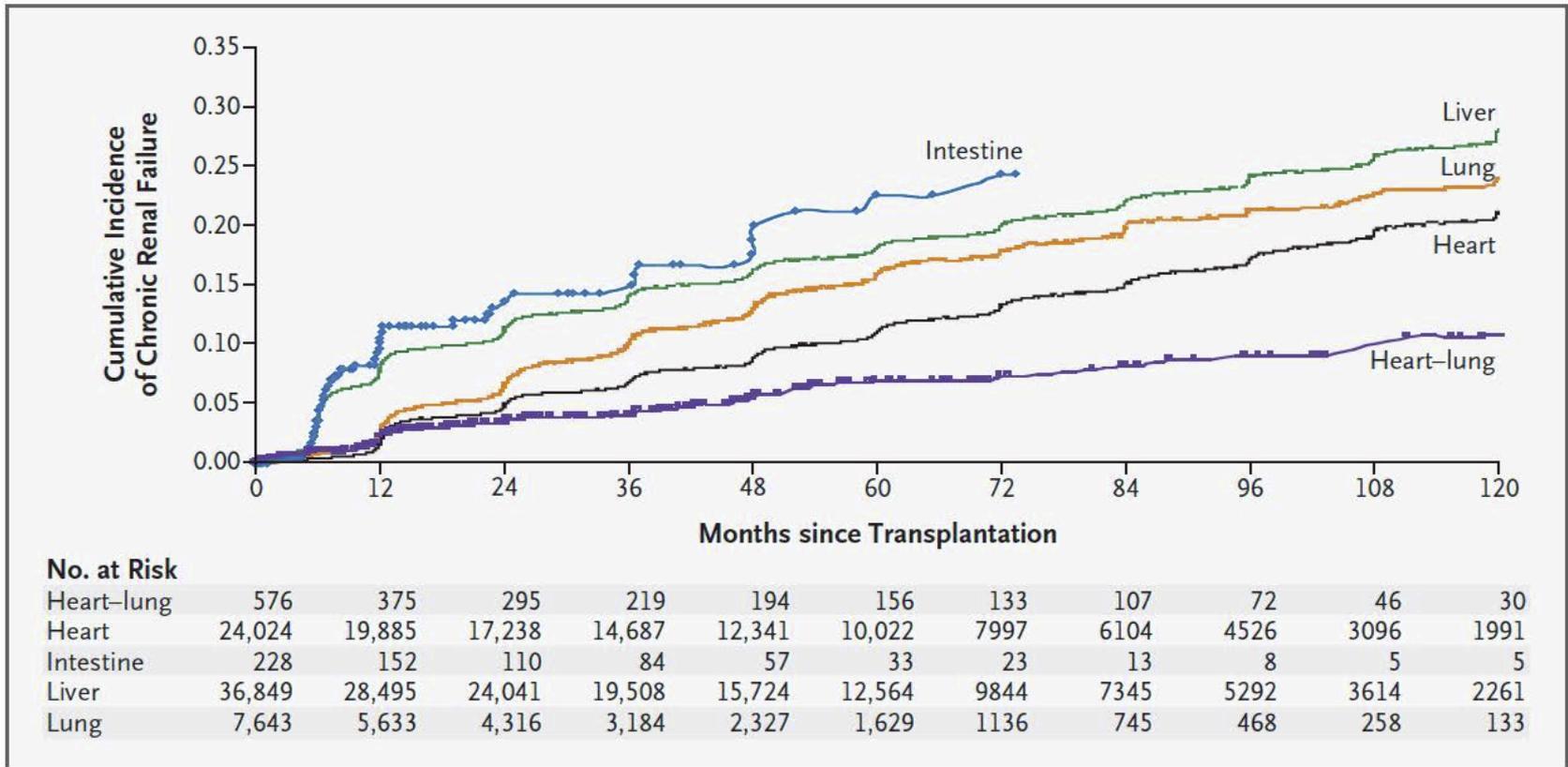
Direction of arrows shows increased or decreased effects. Number of arrows shows semiquantitative effect.

GFR=glomerular filtration rate. NODAT=new-onset diabetes after transplantation. mTORi/srl/evl=inhibitors of mammalian target of rapamycin, sirolimus, and everolimus. MMF/MPA=mycophenolate mofetil, mycophenolic acid.

*Hypertension. †Induction drugs (eg, basiliximab).

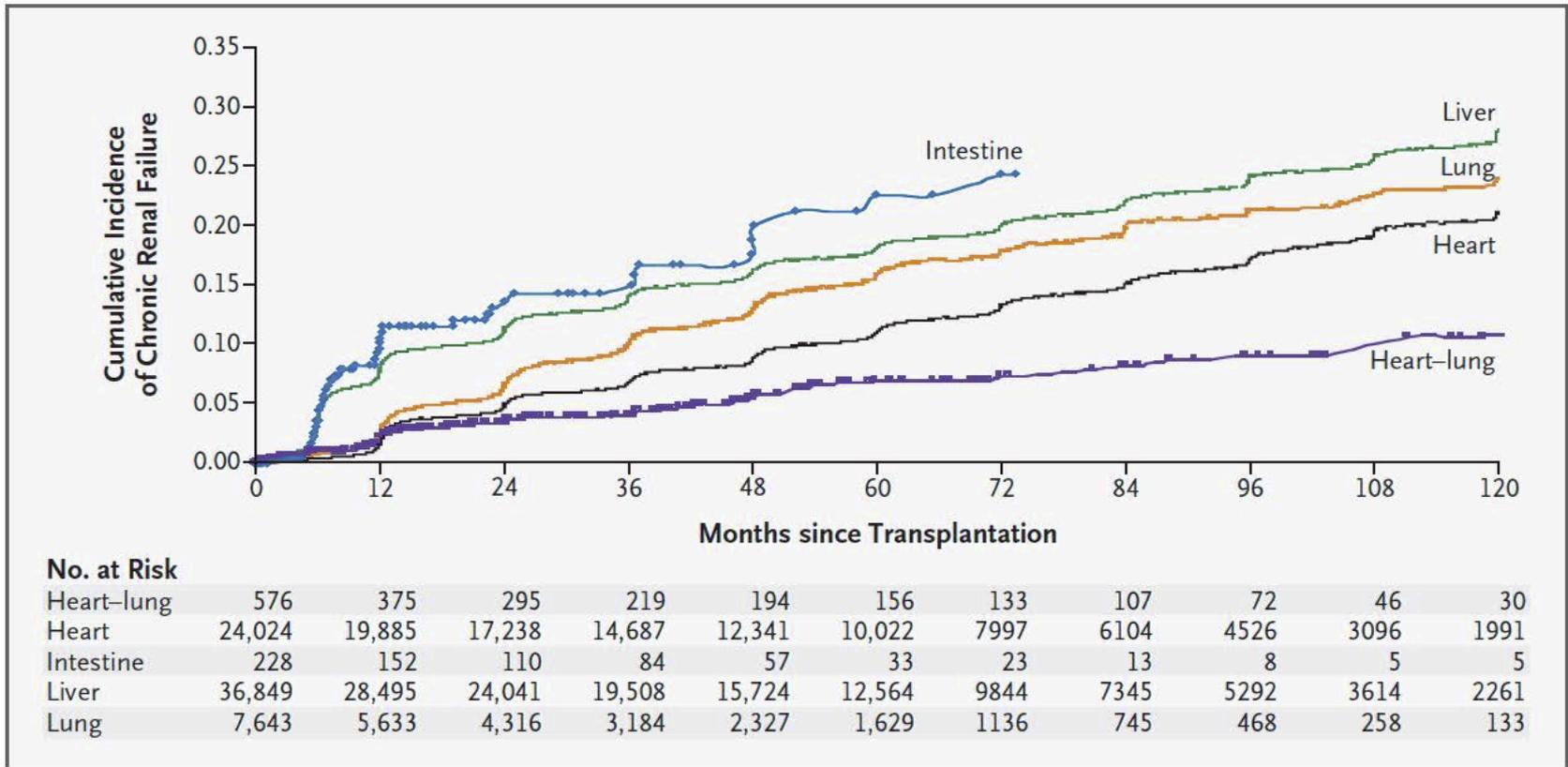
Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ

Chronic renal failure : DFG<29 ml/mn/1.73m2



Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ

Chronic renal failure : DFG<29 ml/mn/1.73m2



Insuffisance rénale chronique (IRC) chez 16.5 % des patients
Insuffisance rénale terminale chez 28.9 % des patients avec IRC de novo
Insuffisance rénale terminale: 1.0-1.5% par an

Table 2 Potential pathogenic/risk factors involved in the development of new-onset diabetes after transplantation

Transplant-unrelated factors

- Age
- Ethnicity
- Obesity
- Genetics/Family history
- Presence of metabolic syndrome
- Pre-transplant impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose
- Increased inflammatory markers
- Adult polycystic kidney disease
- Interstitial nephritis

Transplant-related factors

- Glucocorticoids
- Calcineurin inhibitors
- Hepatitis C virus infection
- Post-transplant weight gain

Risque de diabète

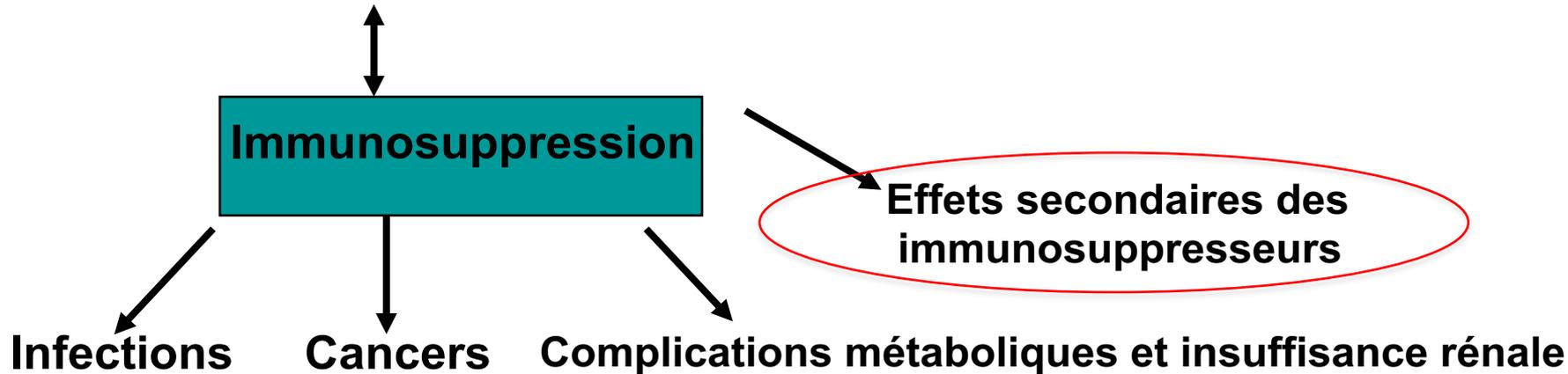
10 à 20 % en transplantation d'organe

Complications post-transplantation

Grefe allogénique

Complications chirurgicales

Rejet aigu et rejet chronique



Principaux effets secondaires des immunosuppresseurs

■ Hématologiques

- Anémie
- Leucopénie
- Thrombopénie



Mycophenolate mofetil
Azathioprine
Inhibiteurs de mTOR

■ Neurologiques

- Tremblements
- Encéphalopathie



Inhibiteurs de la calcineurine

■ Cutané/phanèr gencives



Inhibiteurs de la calcineurine, inhibiteurs de mTOR

■ Métaboliques

- Néphrotoxicité
- Diabète
- dyslipidémie



Inhibiteurs de la calcineurine
Inhibiteurs de mTOR
Corticostéroïdes

■ Digestifs

- diarrhée

Mycophenolate mofetil, inhibiteurs de mTOR

■ Cardiovasculaire: HTA

Inhibiteurs de la calcineurine, corticostéroïdes

■ Osseux

- ostéoporose

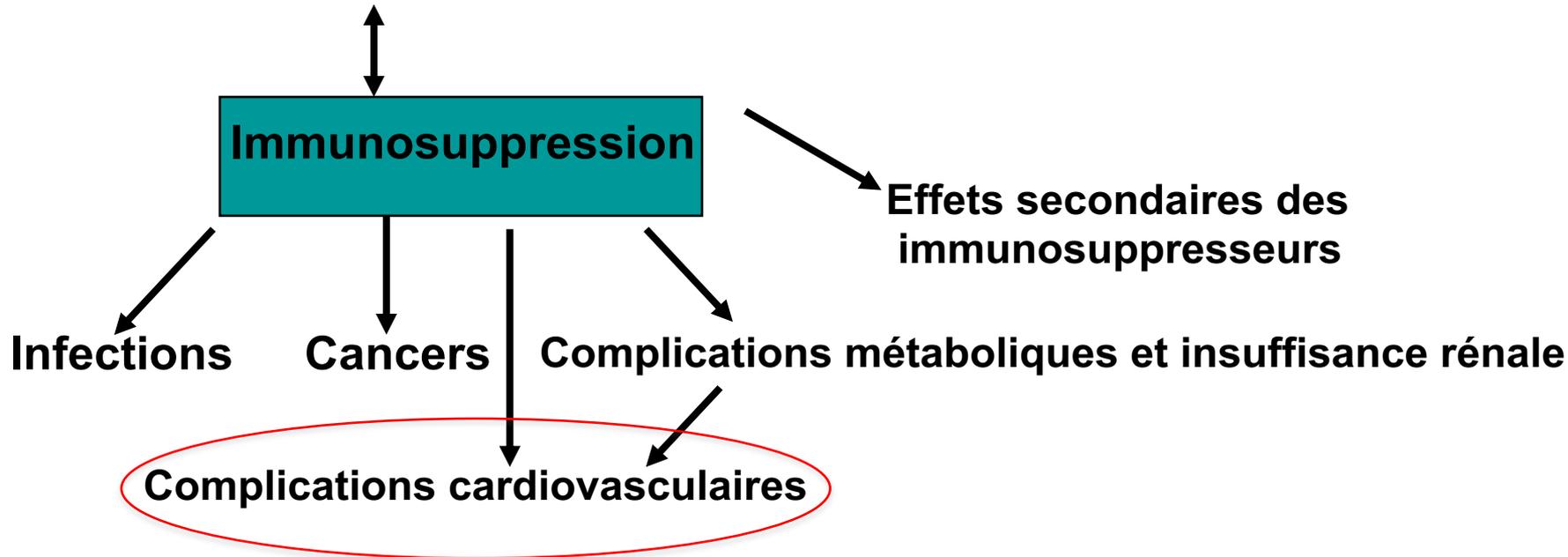
Corticostéroïdes

Complications post-transplantation

Greffe allogénique

Complications chirurgicales

Rejet aigu et rejet chronique

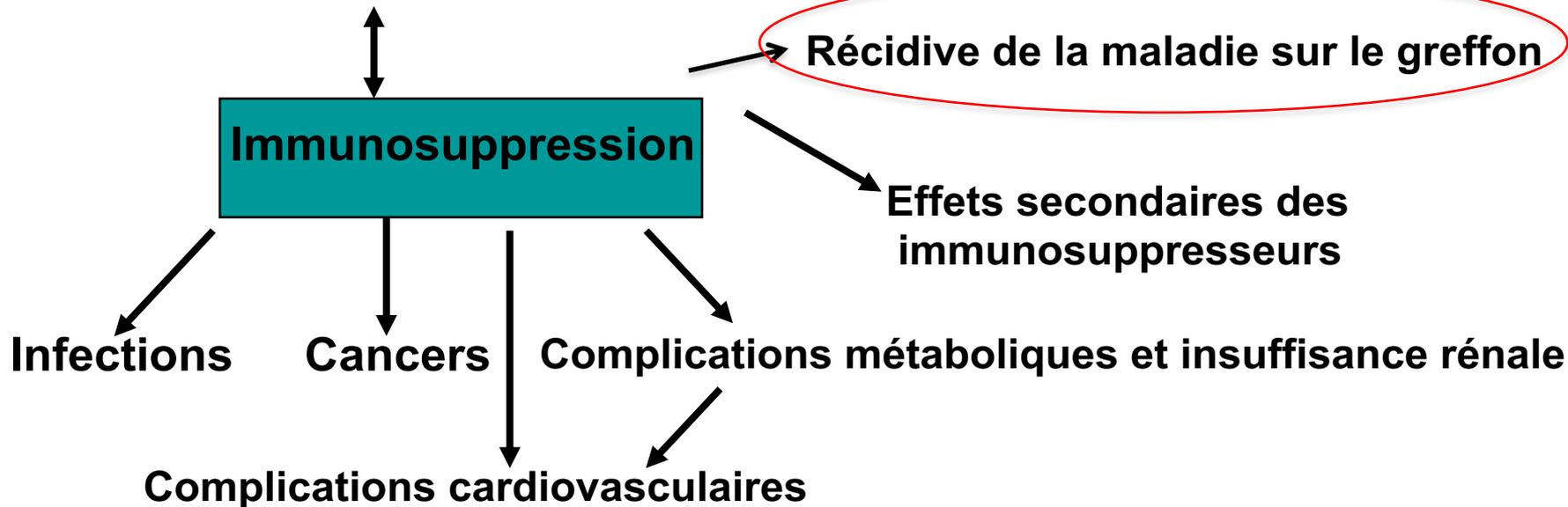


Complications post-transplantation

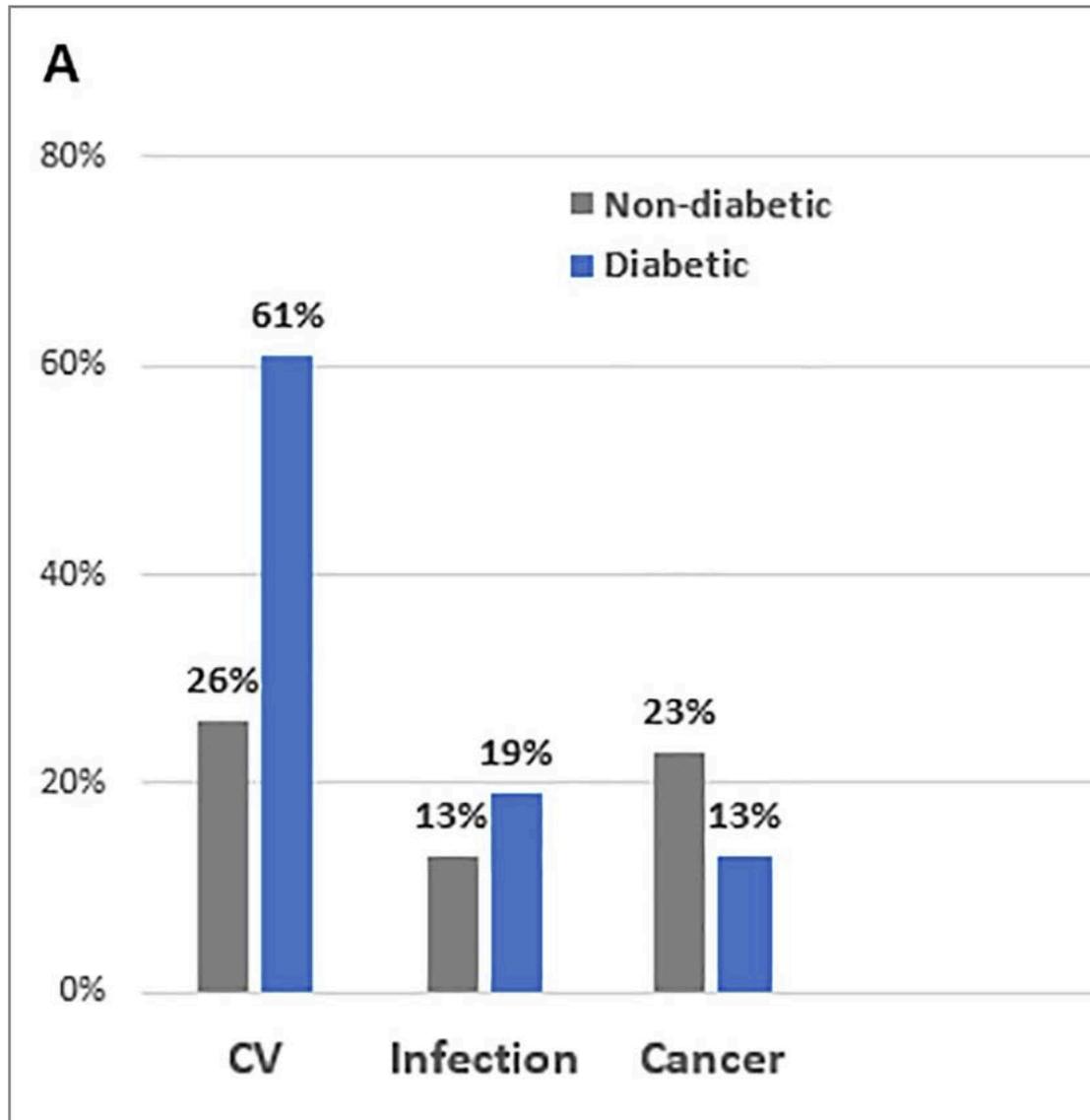
Greffe allogénique

Complications chirurgicales

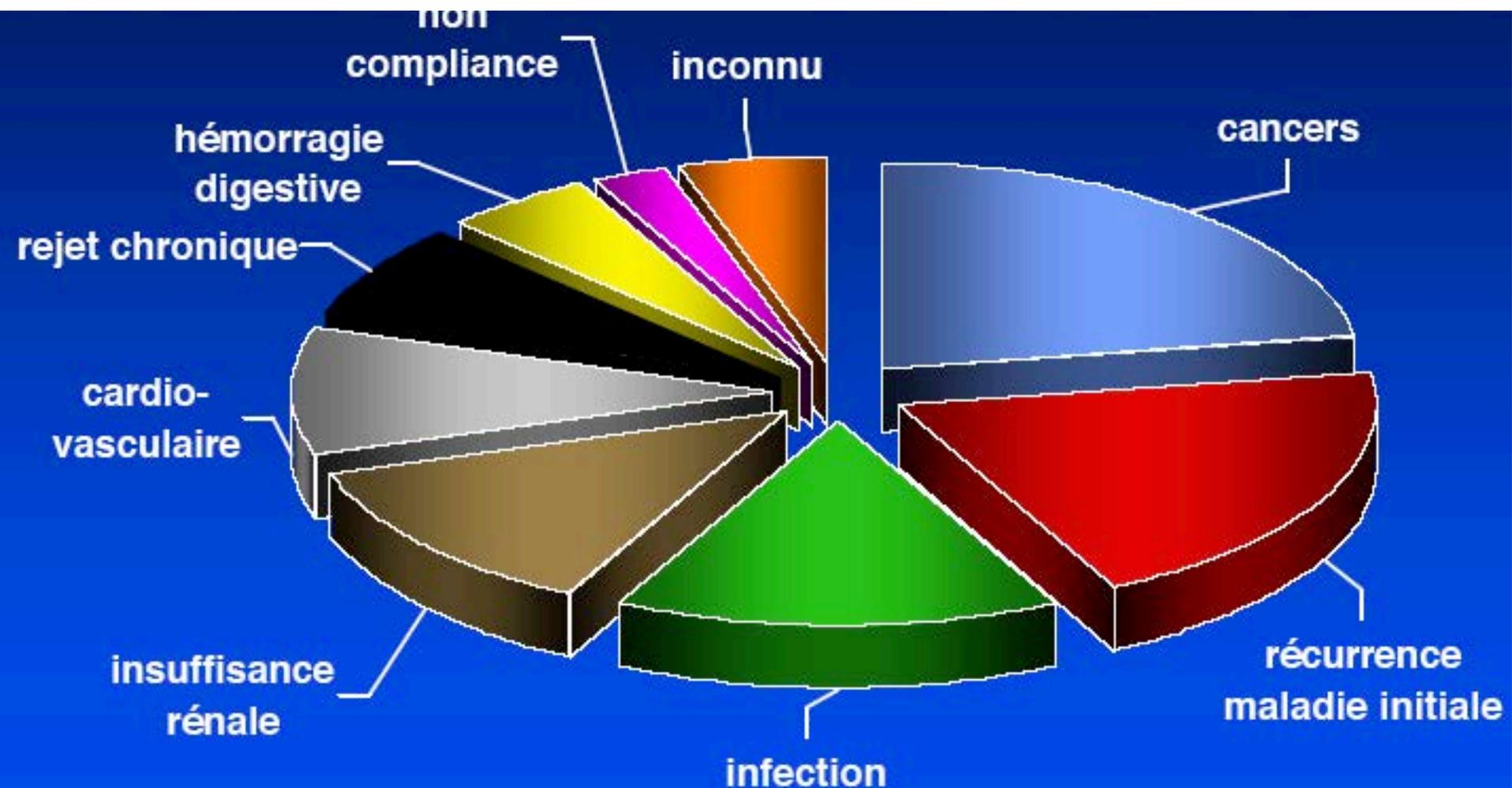
Rejet aigu et rejet chronique



Causes de mortalité après transplantation rénale (USA)

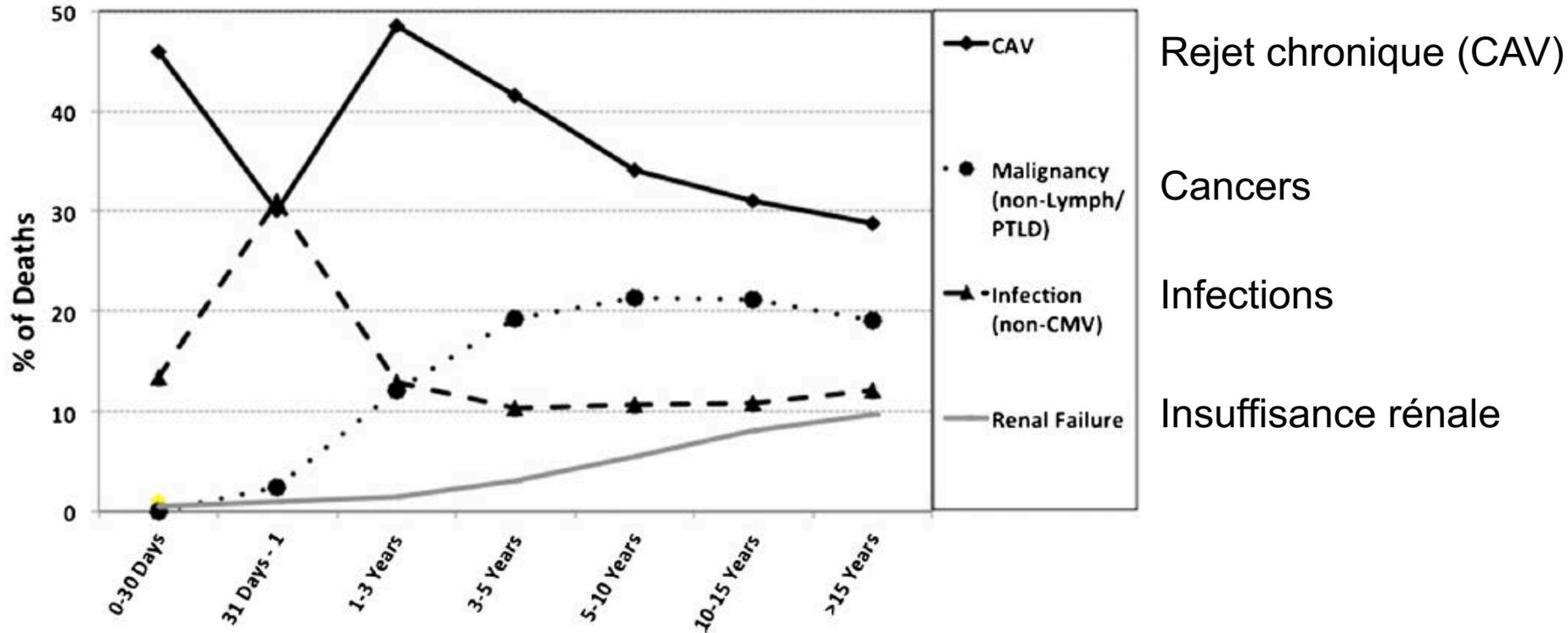


Causes de mortalité tardive après transplantation Hépatique



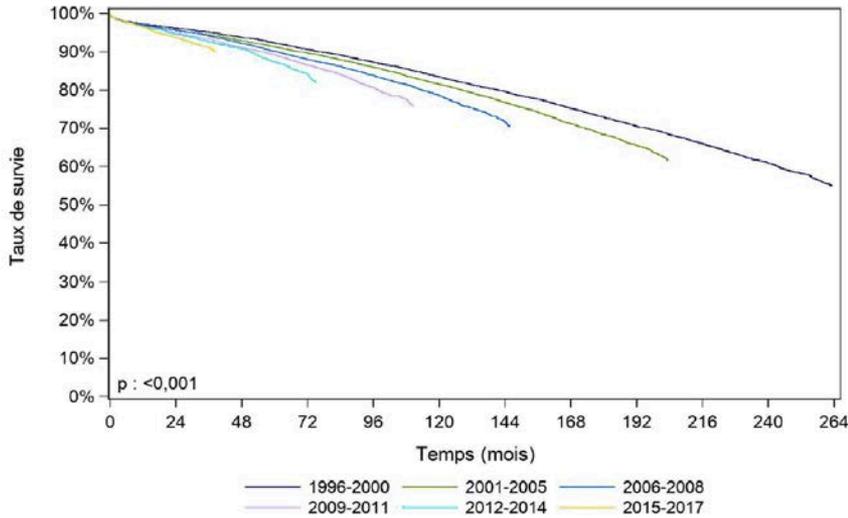
Causes de mortalité en transplantation cardiaque

Adult Heart Transplants
Relative Incidence of Leading Causes of Death
(Deaths: January 1994 – June 2015)

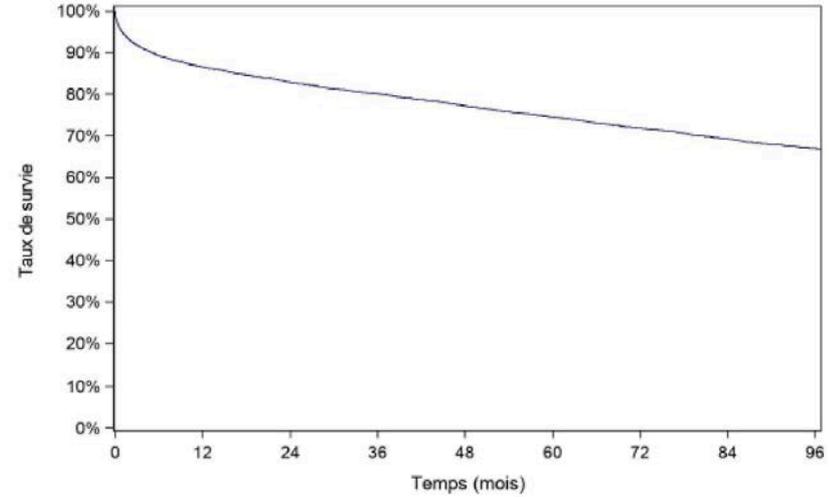


Survie du receveur en transplantation d'organe

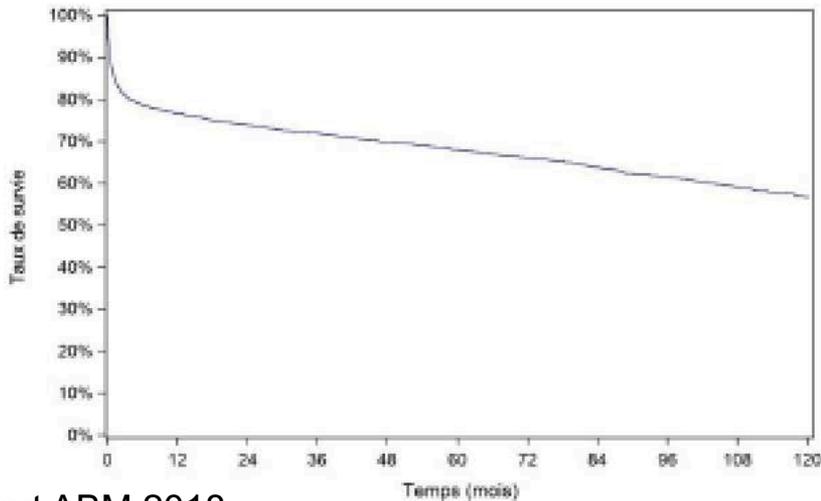
Rein



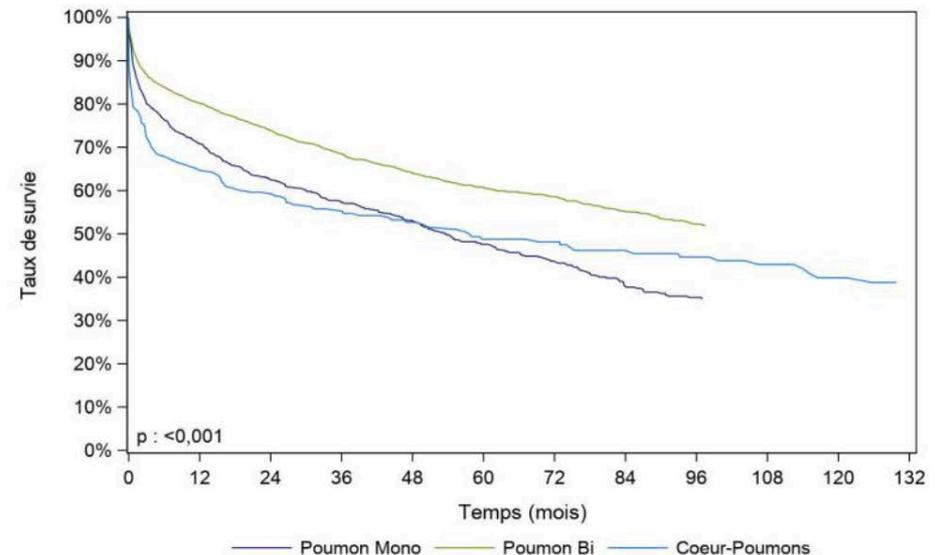
Foie



Cœur



Poumon

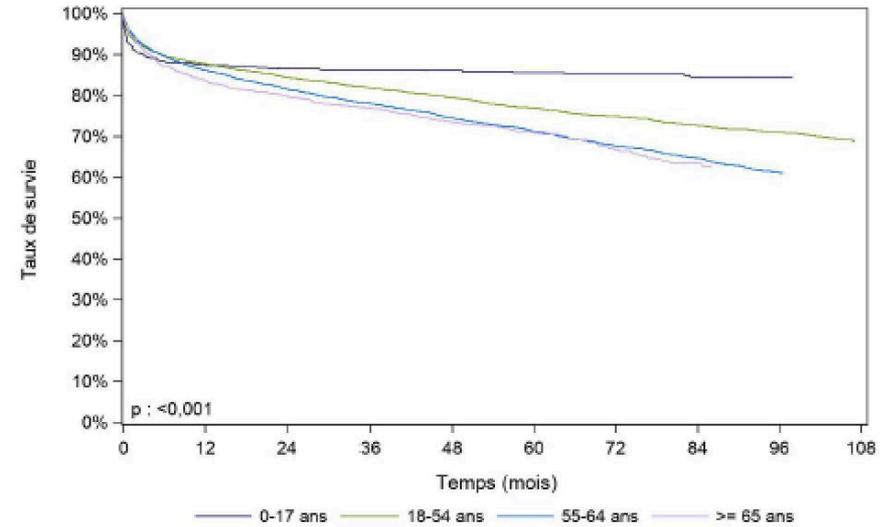
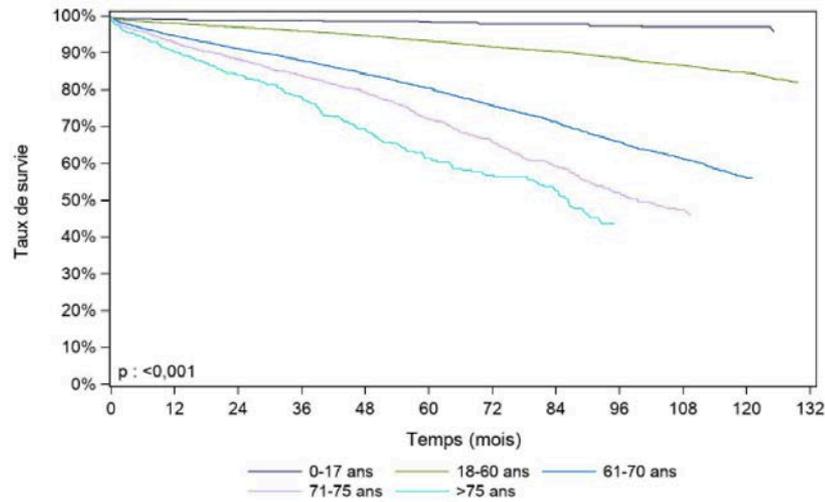


Survie du receveur selon âge

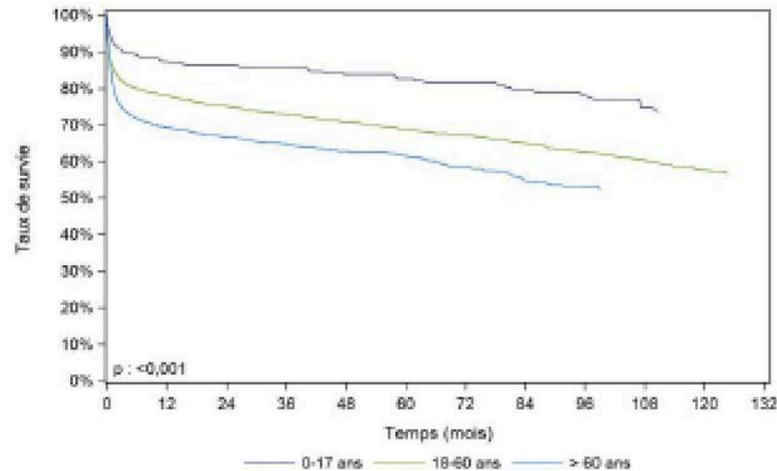
Rein

Foie

Figure R17. Survie du receveur après greffe rénale selon l'âge à la greffe (2007-2017)



Cœur



Devenir du patient transplanté: les enjeux

Greffe allogénique



Immunosuppression

Rejet aigu et rejet chronique

Récidive de la maladie sur le greffon

Néphropathie BK virus (TR)

Néphrotoxicité des anticalcineurines (TR)

Infections

Cancers

Complications métaboliques
et insuffisance rénale

Complications cardiovasculaires

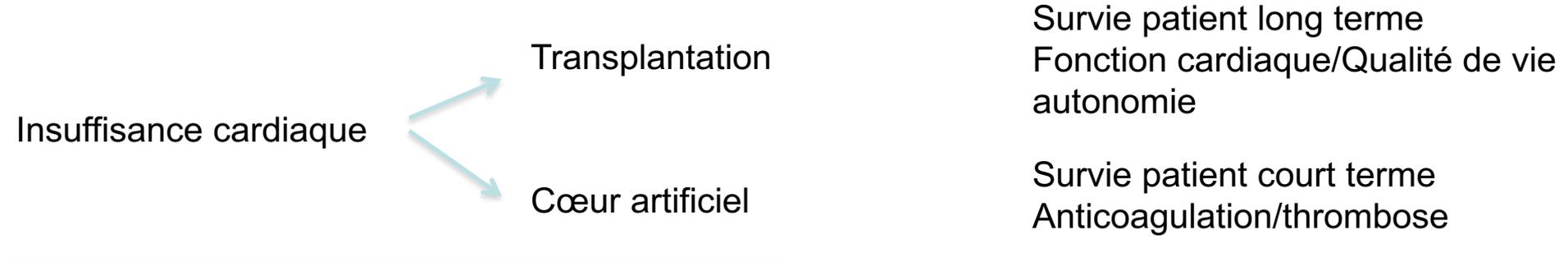
Décès Patient

**Dysfonction chronique et
perte du greffon**

**Effets secondaires des
immunosuppresseurs**

**Qualité de vie
Observance**

Devenir du patient transplanté: les bénéfices



Devenir du patient transplanté: les bénéfices

Insuffisance cardiaque terminale



Transplantation

Survie patient long terme
Fonction cardiaque/Qualité de vie
autonomie

Cœur artificiel

Survie patient court terme
Anticoagulation/thrombose

Insuffisance respiratoire terminale



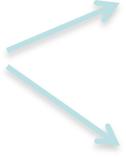
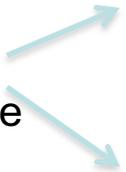
Transplantation

Survie patient long terme
Fonction respiratoire/Qualité de vie
autonomie

Ventilation mécanique

Attente de la transplantation
Décès

Devenir du patient transplanté: les bénéfices

Insuffisance cardiaque terminale		Transplantation Cœur artificiel	Survie patient long terme Fonction cardiaque/Qualité de vie autonomie Survie patient court terme Anticoagulation/thrombose
Insuffisance respiratoire terminale		Transplantation Ventilation mécanique	Survie patient long terme Fonction respiratoire/Qualité de vie autonomie Attente de la transplantation Décès
Insuffisance Hépatocellulaire terminale		Transplantation Foie artificiel ?	Survie patient long terme Fonction cardiaque/Qualité de vie autonomie Décès

Devenir du patient transplanté: les bénéfices

Insuffisance cardiaque terminale		Transplantation Cœur artificiel	Survie patient long terme Fonction cardiaque/Qualité de vie autonomie Survie patient court terme Anticoagulation/thrombose
Insuffisance respiratoire terminale		Transplantation Ventilation mécanique	Survie patient long terme Fonction respiratoire/Qualité de vie autonomie Attente de la transplantation Décès
Insuffisance Hépatocellulaire terminale		Transplantation Foie artificiel ?	Survie patient long terme Fonction cardiaque/Qualité de vie autonomie Décès
Insuffisance rénale terminale		Transplantation Dialyse	Fonction rénale. Qualité de vie/autonomie Coût faible Perte autonomie Altération de la qualité de vie Coût élevé

Merci

