

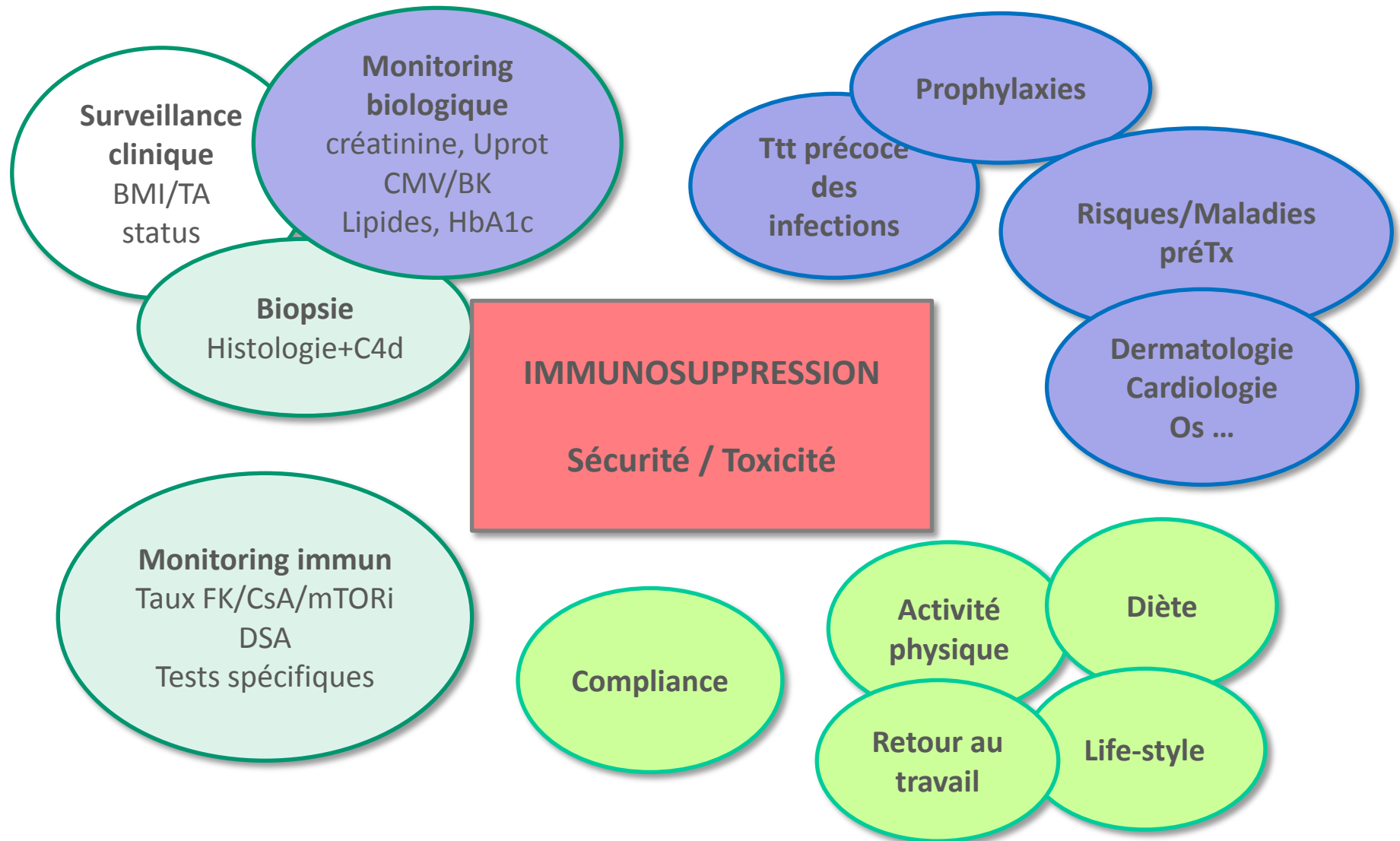
# Transplantation rénale : La cohorte suisse de transplantation

Sion, 2 Juin 2016

PD Dre Déla Golshayan, MD PhD  
Centre de Transplantation d'Organes  
Service de Néphrologie  
CHUV - Lausanne

# Monitoring post Tx → survie du greffon et du patient

---



# Evidences cliniques – recommandations de pratique

---

## Etudes cliniques rétro-/prospectives monocentriques

n=petit !

- > précision des données ?
- > validité/généralisation des données ?
- > stratification des risques ?

## Etudes randomisées contrôlées

Population bien définie, homogène  
Critères d'étude et outcomes définis

Logistique et coûts !

n=variable, peu d'études en Tx !

Sous-groupes non inclus,  $\Delta t$  étude court !

- > généralisation des données ?

## Etudes de cohortes – registres

n=grand

Nationales/internationales

Mandat obligatoire et saisies  
automatisées (services de soins,  
remboursements)

- > définition/précision des données
- > pas de biais de sélection
- > validité/généralisation des données

Logistique et coûts !

# Swiss Transplant Cohort Study

---

Etude prospective ouverte incluant toutes les Tx  
: organes solides, ilots pancréas, cellules souches hématopoïétiques

✓ 6 centres

Bâle, Bern, Genève, Lausanne, Zurich + St-Gall

✓ Inclusion dès mai 2008

✓ Financement par le FNS, hôpitaux universitaires

**-> Etat de la Tx en Suisse**

**-> Base de données prospective offrant la possibilité de recherche clinique en Tx au niveau national + collaborations internationales**

---

# Buts de la STCS

---

Enregistrer et suivre prospectivement au niveau national tous les **receveurs** de greffe et tous les **organes transplantés**

-> datasets par patient  
par organe

- ✓ Données cliniques définies et harmonisées
  - ✓ Biobanque
  - ✓ Données psychosociales (qualité de vie, emploi, compliance)
    - > **recherche épidémiologique et translationnelle**
      - complications infectieuses
      - immunologie - rejets
      - cancer etc.
    - > **facteurs de pronostic** à court/long-terme
-

Etude longitudinale: baseline, 6 et 12 mois puis 1x/an

- **Database** par patient et organe
- **Biobanque**: plasma, cellules (PBMC), DNA

## ☐ Donneur

Type , genre, âge, temps ischémie froide

## ☐ Receveur

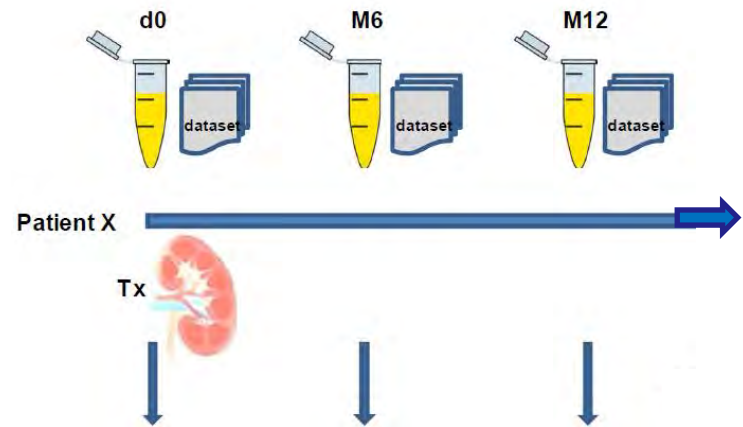
Genre, âge, ethnie, néphropathie

Poids , TA, comorbidités/complications (CV, infections, cancers)

HLA, anti-HLA /DSA, rejets (PBR scorées selon Banff '09)

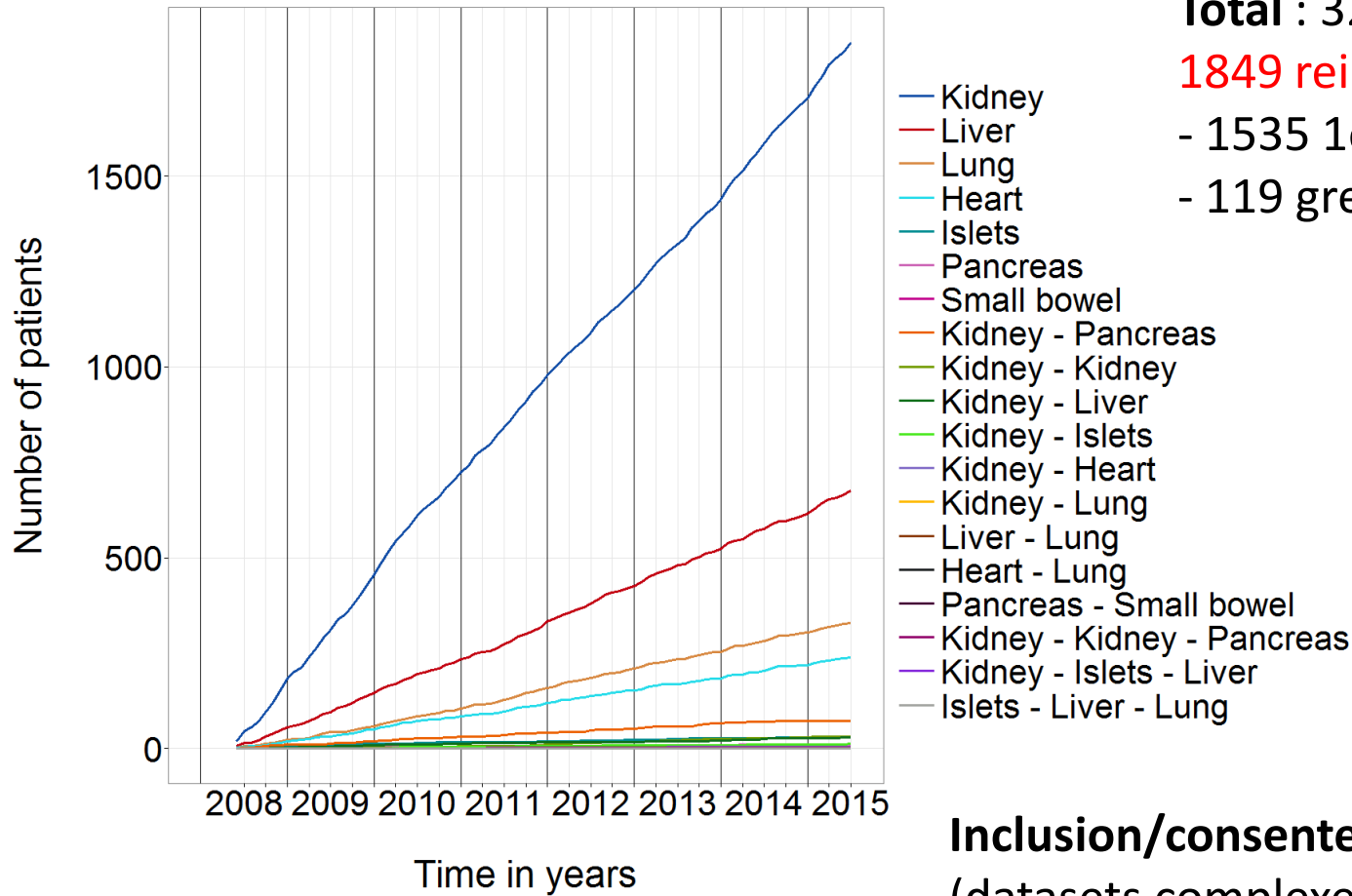
Immunosuppression: induction, maintenance

Labos: créatinine, protéinurie



# Inclusion dans la STCS

---



**Total : 3293 organes greffés**

**1849 reins**

- 1535 1ère Tx rein

- 119 greffes combinées

**Inclusion/consentement : 93.5%**  
(datasets complexes, questionnaires,  
biobanque)

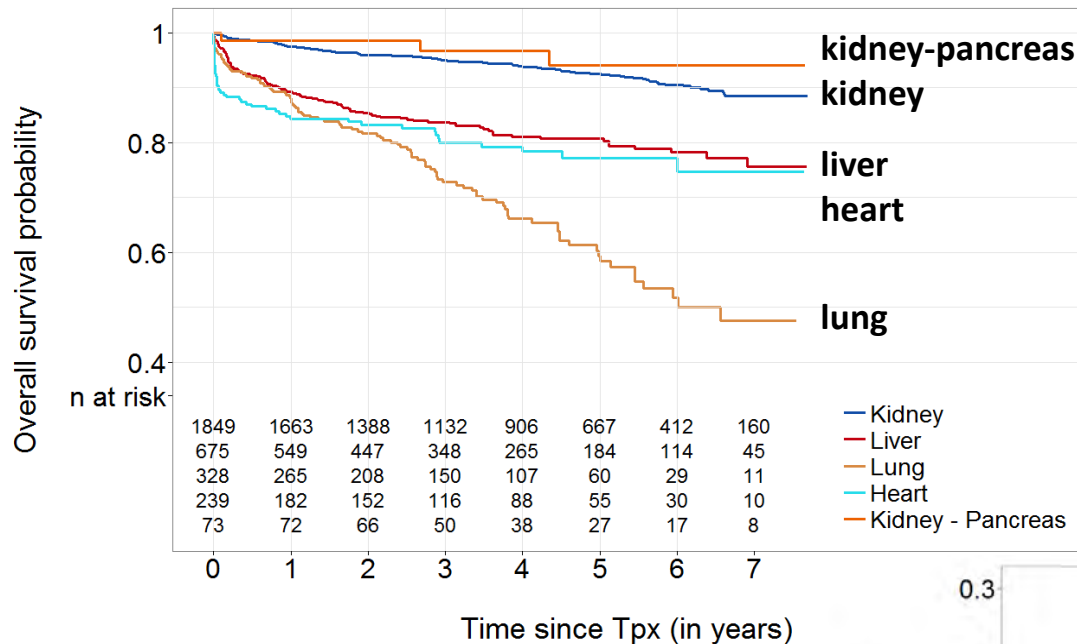
# Follow-up

all organs	Follow-up
Median follow-up duration (years)	3.56
IQR (years)	1.75 - 5.59
Maximal follow-up (years)*	7.7
Number of deaths	421
Patients with (at least one) graft failure**	279
Patients lost to follow-up***	29

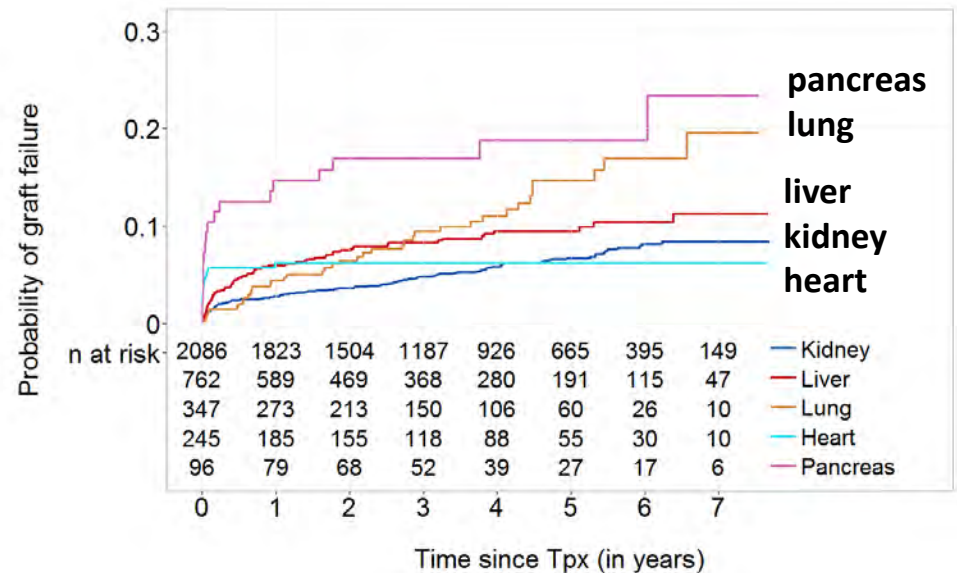
Lost to follow-up	BE	CHUV	HUG	SG	USB	USZ	Sum
No. patients enrolled, N (all organs)	439	488	467	124	424	1092	3034
No. patients dropped out, N (%)	2 (0.5%)	6 (1.2%)	3 (0.6%)	0 (0%)	4 (0.9%)	10 (0.9%)	25 (0.8%)
- Kidney	1	4	1	-	4	4	14
- Kidney - Pancreas	-	-	-	-	-	2	2



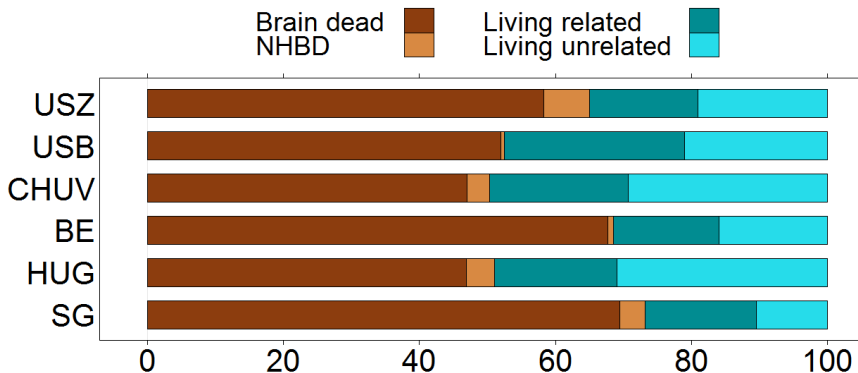
# Survie globale des patients et greffons



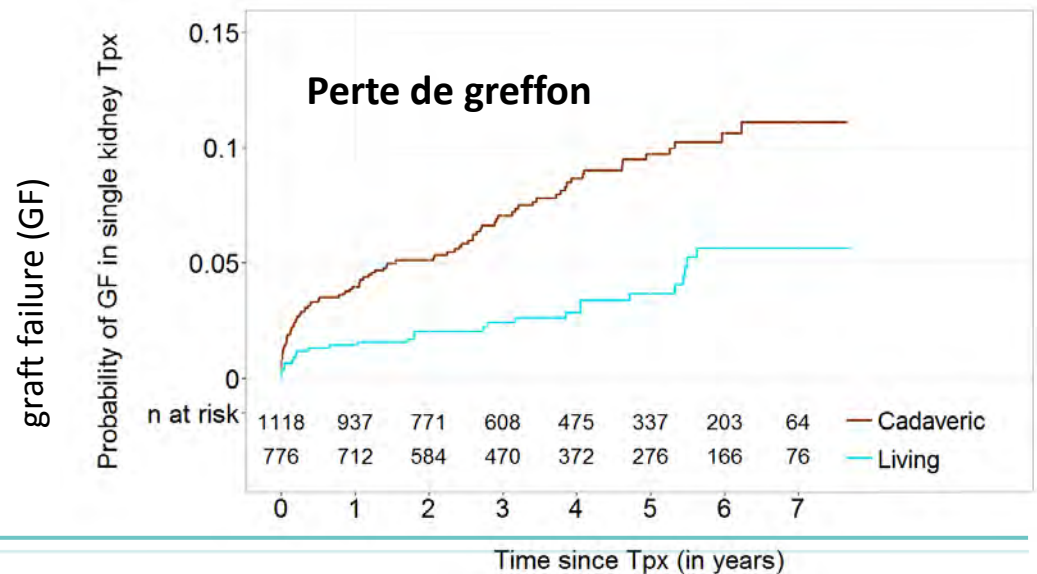
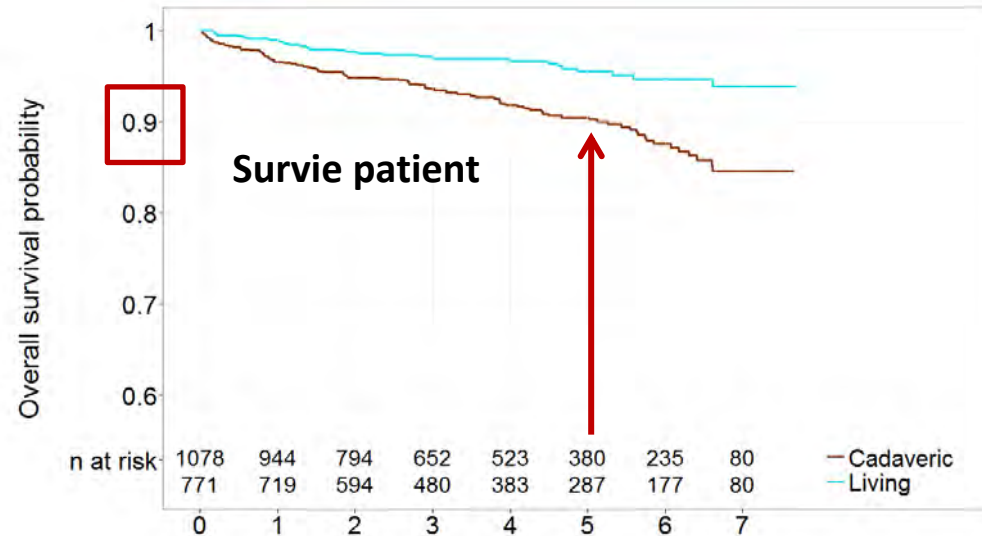
**Perte de greffon**



# Type de donneur - survie post Tx rénale



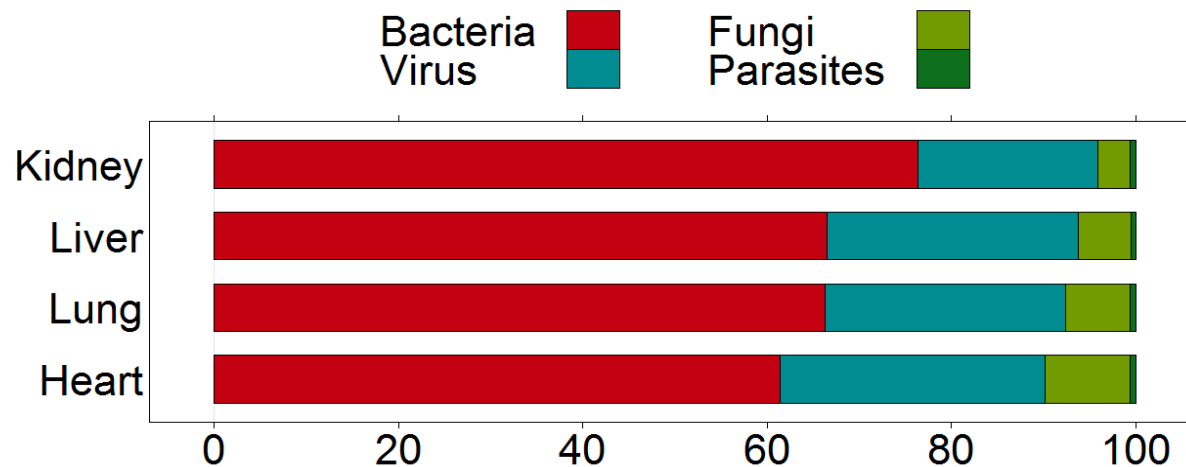
Proportions of donor types in single kidney tpx (% by centre)



# Infections post Tx

(STCS ID group)

	N	% (sd)
Total number of patients	3293	
Patients with at least one ID event	2531	76.9%
- Number of ID events, mean (sd)	6.1	(5.5)



Proportions of pathogens in proven/viral syndrome infectious diseases (% by Tpx)

# Cancers post Tx

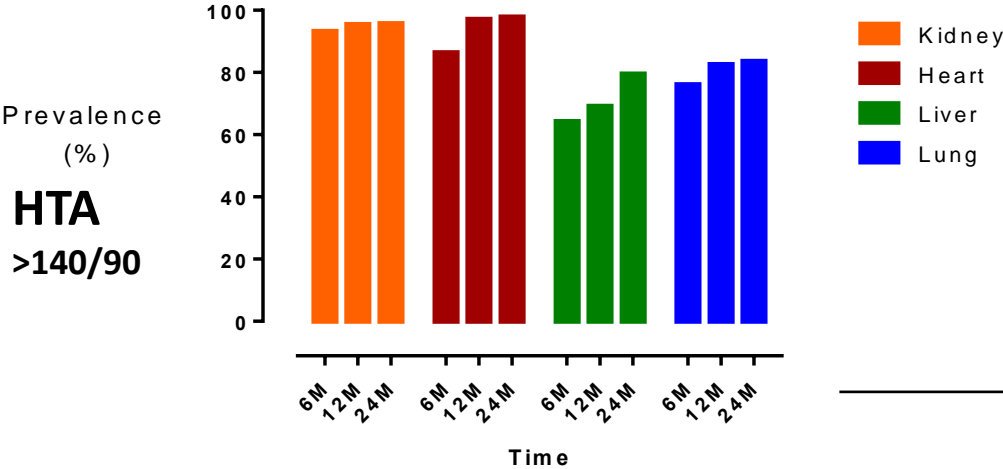
OTHER THAN SKIN	N	%
Total number of patients	3293	

Patients with incident cancer (other than skin)	228	6.9
- single record (% of line 2)	171	75
- multiple records (% of line 2)	57	25

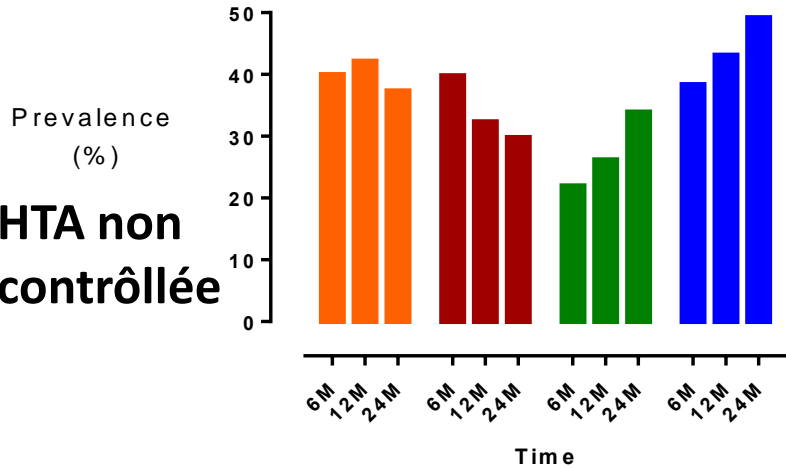
SKIN	N	%		N	%
Total number of patients	3293				
Patients with incident skin cancer	278	8.4			
- single record (% of line 2)	154	55.4			
- multiple records (% of line 2)	124	44.6			
			Total	642	100
			Basalioma	204	31.8
			Melanoma	30	4.7
			Spinalioma	263	41
			Other	145	22.6

# HTA post Tx

(G Wuerzner *et al.*)



TA mesurée lors de la consultation



	6 months		12 months	
	Odds ratio [95% CI]	P	Odds ratio [95% CI]	P
Age > 60	2.00 [1.27,3.15]	0.003	1.84 [1.14,2.99]	0.012
Gender	1.45 [1.05,2.00]	0.023	1.22 [0.87,1.72]	0.248
Tertiary education	0.49 [0.28,0.85]	0.011	0.91 [0.53,1.56]	0.726
Overweight	1.51 [1.10,2.07]	0.010	0.99 [0.71,1.39]	0.949
Obese	1.68 [1.13,2.50]	0.010	1.07 [0.70,1.64]	0.740
Number of antihypertensive drugs	1.13 [0.99,1.28]	0.073	1.16 [1.02,1.33]	0.022

Polymorphisms in the lectin pathway of complement activation influence the incidence of acute rejection and graft outcome after kidney transplantation

Golshayan D *et al.* Kidney Int. 2016;89(4):927-38.

---

# Rejets post Tx

---

## ❑ Objectif primaire

Facteurs prédictifs des **rejets cellulaires aigus (ACR)** et **humoraux aigus (AMR)**, prouvés par biopsie, dans la 1<sup>ère</sup> année post Tx.

**Rôle du système immunitaire inné** et en particulier de la voie d'activation du complément médié par les lectines

-> association entre différents génotypes/SNPs du receveur (pattern recognition receptors, gènes du complément) et outcome après Tx rénale

## ❑ Objectifs secondaires

- Outcome du patient
  - Outcome du greffon et fonction à 1 an (MDRD eGFR)
-

# Méthodes

---

Cohorte STCS prospective (Mai 2008 → Dec 2012)

- ✓ Inclusion de tous les receveurs de rein consécutifs caucasiens (**n=710**)
- ✓ **Analyse des datasets cliniques** à J0, 6-12-24-36 mois
- ✓ **Analyses biologiques** (échantillons à J0 de Tx)
  - **Sérum**: ELISA pour taux de MBL fonctionnel
  - **DNA**: Génotypage de SNPs de gènes codant pour protéines importantes du système immunitaire inné, précédemment décrits comme régulant les rejets ou infections, et dont les polymorphismes sont prévalents dans la population générale (notamment *MBL2* de la voie des lectines)

*(Collab. Pr P Meylan et Dr PY Bochud)*

---



# Population étudiée (J0 de Tx)

	Kidney transplant recipients N=710	
	N	(% or IQR)
Donor age (median years; IQR)	53	21.0
Donor gender <sup>1</sup> M/F	345 / 362	48.8 / 51.2
Recipient age (median years; IQR)	54	20.0
Recipient gender M/F	473 / 237	66.7 / 33.4
Type of donor		
Living	288	40.6
Deceased	422	59.4
Cold-ischemia time <sup>2</sup> (median hours; IQR)	6.5	9.2
Multi-organ transplantation	38	5.3
HLA mismatch (>3) <sup>3</sup>	292	52.9
HLA-A mismatches <sup>4</sup> (0/1/2)	99 / 326 / 279	14.1 / 46.3 / 39.6
HLA-B mismatches <sup>5</sup> (0/1/2)	56 / 297 / 351	7.9 / 41.8 / 49.9
HLA-DR mismatches <sup>6</sup> (0/1/2)	81 / 358 / 266	11.5 / 50.8 / 37.7
Donor/recipient CMV serostatus <sup>7</sup>		
D-R-	172	24.6
D+R-	139	19.9
D-R+	156	22.3
D+R+	233	33.3
Induction therapy <sup>8</sup>		
None	131	19.6
Basiliximab only	414	62.1
Anti-thymocyte globulin	122	18.3
Initial maintenance immunosuppression		
Steroids	635	89.4
Tacrolimus / cyclosporine A	396 / 143	56.6 / 20.1
MPA agents / AZA	614 / 2	86.5 / 0.3
mTOR inhibitors	2	0.3
→ MBL2 level <sup>9</sup> (median; IQR)	678.2	1254.9

# Rejets aigus post Tx

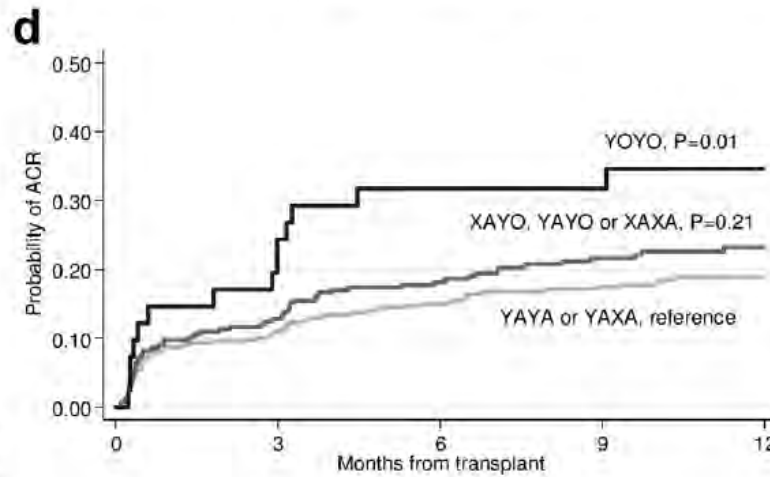
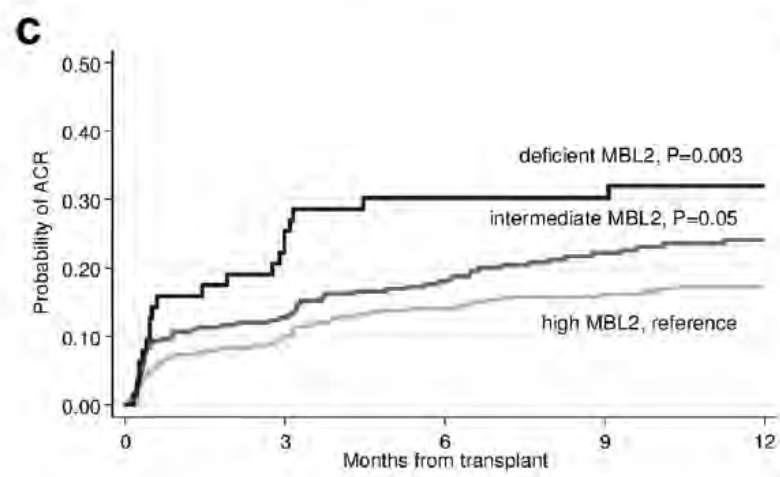
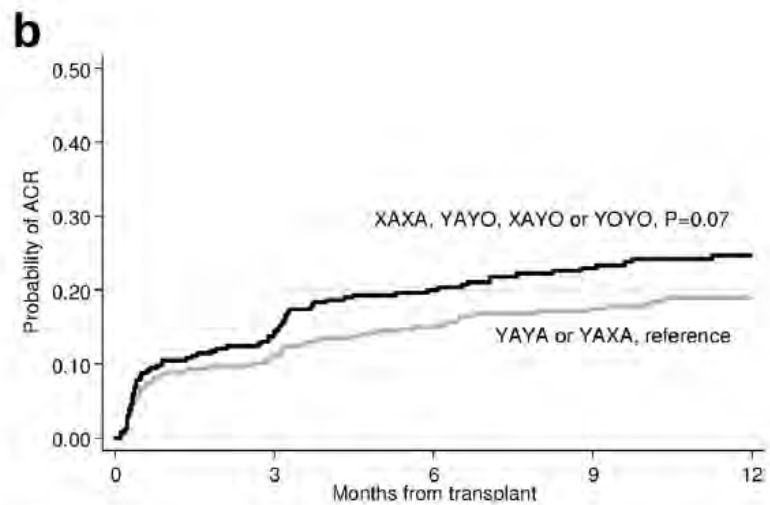
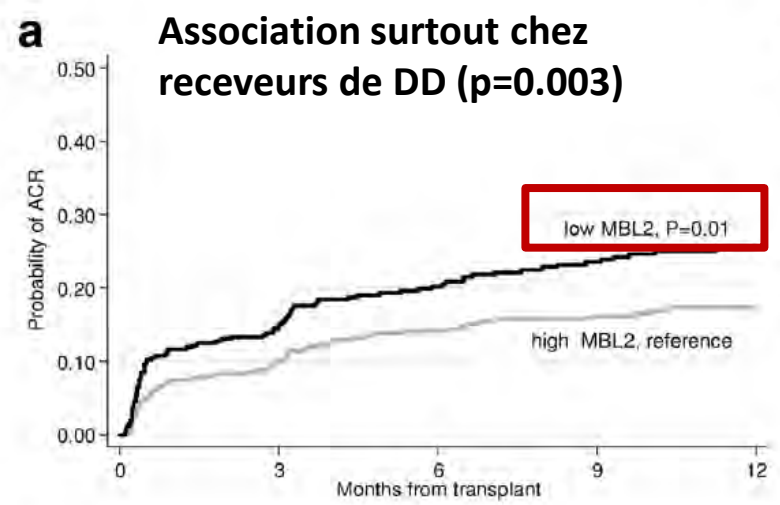
Kidney Tx	Acute cellular rejection ACR	Antibody-mediated rejection AMR
12 mths (n=710)	144 (20.3%)	32 (4.5%)
	7 borderline tubulitis 70 tubulo-interstitial (Banff I) 74 vascular (banff II, III)	
36 mths (n= 473)	160 (20.2%)	41 (3.9%)

- Peu de modification du ttt immunosuppresseur de maintien pdt la 1<sup>è</sup> année
- Majorité des patients sous FK-MMF-pred
  - 97% sous CNI (76% FK)
  - 73% reçoivent encore des stéroïdes à 12 mois

Facteurs de risque de rejet cellulaire pdt 1<sup>è</sup> année

Variable	Univariate model		Stratified multivariable model <sup>6</sup>	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Donor age (≥median)	1.26 (0.91-1.75)	0.17		
Donor male gender	1.15 (0.83-1.60)	0.39		
Recipient age (≥median)	0.88 (0.63-1.22)	0.43		
Recipient male gender	1.10 (0.77-1.56)	0.61		
Living donor	0.70 (0.50-0.99)	0.04		
Cold-ischemia time <sup>1</sup> (> median)	1.14 (0.79-1.65)	0.49		
→ <u>HLA mismatch (&gt;3)</u>	1.61 (1.09-2.37)	0.02	1.79 (1.20-2.66)	0.004
Multi-organ transplantation	0.87 (0.41-1.87)	0.73		
Donor/recipient CMV serostatus				
D-R-	reference			
D+R-	0.89 (0.56-1.43)	0.64		
D-R+	0.77 (0.48-1.23)	0.28		
D+R+	0.72 (0.47-1.10)	0.13		
CMV viremia/disease	0.99 (0.59-1.67)	0.98		
BK viremia/disease	0.75 (0.34-1.64)	0.47		
Induction therapy				
None	reference			
Basiliximab only	0.73 (0.49-1.08)	0.12		
Anti-thymocyte globulin	0.44 (0.24-0.79)	0.006		
Maintenance immunosuppression <sup>2</sup>				
Steroids	0.68 (0.40-1.15)	0.15		
Cyclosporine	1.24 (0.87-1.79)	0.24		
Tacrolimus	0.78 (0.55-1.11)	0.17		
MPA agents	1.51 (0.74-3.09)	0.26		
mTOR inhibitors	0.69 (0.25-1.86)	0.45		
MBL2 level				
High (>678 ng/ml)	reference			
→ <u>Low (&lt; 678 ng/ml)</u>	1.54 (1.10-2.14)	0.01	1.75 (1.18-2.60)	0.006
MBL2 diplotypes <sup>3</sup>				
YAYA or YAXA	reference			
XAYO, YAYO or XAXA	1.25 (0.88-1.76)	0.21		
YOYO	2.05 (1.16-3.64)	0.01 <sup>4</sup>		

# Incidence cumulée de ACR dans 1<sup>ère</sup> année



**MBL serum levels**

**MBL2 genotypes**

Prédicteurs de la fonction du greffon à 1 an

			Univariate model			Multivariable model		
			OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
→	Donor age (per 10-year increase)		1.99	(1.63-2.42)	<0.001	2.04	(1.59-2.61)	<0.001
	Donor male gender		0.98	(0.64-1.48)	0.91			
	Recipient age (per 10-year increase)		1.17	(1.01-1.36)	0.04			
	Recipient male gender		1.20	(0.77-1.88)	0.43			
	Living donor		0.45	(0.29-0.71)	0.0006			
	Cold-ischemia time <sup>1</sup> (> median)		1.24	(0.77-1.98)	0.37			
	HLA mismatch (>3)		1.56	(0.94-2.59)	0.09			
	Multi-organ transplantation		0.26	(0.06-1.09)	0.06			
	Rejection episodes (regrouping ACR and AMR)		2.74	(1.76-4.26)	<0.001	4.96	(2.76-8.91)	<0.001
→	ACR		2.58	(1.61-4.11)	<0.001			
	Donor/recipient CMV serostatus							
	D-R-		reference					
	D+R-		1.21	(0.63-2.32)	0.57			
	D-R+		1.32	(0.72-2.45)	0.37			
	D+R+		1.19	(0.67-2.12)	0.56			
	CMV viremia/disease		1.35	(0.88-2.07)	0.17			
	BK viremia/disease		1.37	(0.83-2.26)	0.22			
	Induction therapy							
	None		reference					
	Basiliximab only		1.05	(0.61-1.82)	0.86			
	Anti-thymocyte globulin		0.87	(0.43-1.77)	0.70			
	Maintenance regimen <sup>2</sup>							
→	Steroids		1.75	(1.05-2.91)	0.03			
	Cyclosporine		1.55	(0.93-2.57)	0.09	2.04	(1.00-4.19)	0.051
	MPA agents		0.40	(0.23-0.69)	0.001	0.22	(0.10-0.48)	<0.001
	Tacrolimus		0.66	(0.41-1.08)	0.10			
	mTOR inhibitors		2.60	(0.83-8.09)	0.10			
	MBL2 level							
	High (>678 ng/ml)		reference					
	Low (≤678 ng/ml)		1.06	(0.70-1.61)	0.80			
	MBL2 diplotypes <sup>3</sup>							
	YAYA or YAXA							
	XAYO, YAYO or XAXA		1.17	(0.76-1.80)	0.48			
	YOYO		0.41	(0.12-1.39)	0.15			

Predictors of moderate to severe renal failure (eGFR<40 MDRD)

## MBL et rejets

---

- ❑ 144 (20.3%) épisodes de rejets aigus cellulaires (ACR) durant la 1<sup>ère</sup> année
- ❑ Association significative entre ACR et polymorphismes de *MBL2* résultant en des taux sériques bas de MBL, après ajustement pour covariables
- ❑ Pas de corrélation significative avec les rejets humoraux (AMR), outcome patient (décès), perte du greffon ou fonction rénale à 12 mois.

### -> Effet protecteur de MBL pour les rejets cellulaires après Tx rénale

probable rôle dans l'opsonisation des cellules apoptotiques dérivés du greffon, donc limitant la présentation des antigènes du donneur

### -> A valider

- follow-ups plus longs
  - autres grandes cohortes prospectives
-

# STCS – Perspectives générales

---

## ➤ Audits / benchmarking

Qualité des bases de données cliniques et des échantillons de la biobanque

## ➤ Recherche translationnelle et interdisciplinaire

<http://www.stcs.ch/about/study-description>

Comité scientifique : ~80 projets en cours + publications

## ➤ Collaborations nationales et internationales

- Swiss Hepatitis C cohort, Swiss HIV cohort study
  - Institut universitaire romand de Santé au Travail
  - DIVAT (cohorte Tx rein, France)
  - SysClad (cohorte Tx pulm)
  - European Group of Blood and Marrow transplantation
  - Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA); ...  
etc.
-

# STCS - Perspectives pour le receveur

---

## ➤ Optimiser la prise en charge post Tx rénale

- Schémas d'immunosuppression selon le risque immunologique
  - : prévention/traitement du rejet cellulaire et humoral
- Préservation de la fct rénale à moyen/long terme
- Prévention
  - : infections, tumeurs, complications CV et métaboliques
- Suivi psycho-social
  - : compliance, retour au travail, qualité de vie/fragilité
- Etudes économiques
  - : efficacité/coûts des traitements

## ➤ Harmonisation des procédures en Suisse

### -> **Swiss Guidelines**

Suivis cliniques et labos, prévention, traitements etc.

---



# STCS - un trésor de données



**Merci !**

- à tous les patients
- STCS EO and Board, Data center + local data managers, Scientific Committee, Working groups, coordinateurs, néphrologues et spécialistes dans les centres
- Centre de Transplantation, Service de Néphrologie, Service d'Immunologie
- Dpt de Médecine CHUV



FONDS NATIONAL SUISSE  
SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS  
FONDO NAZIONALE SVIZZERO  
SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION