



Lyon 1



Hôpitaux de Lyon

ETUDE DE LA CYSTITE HÉMORRAGIQUE À BK VIRUS CHEZ LES PATIENTS ALLOGREFFÉS DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

L. Gilis, N. Tedone, G. Billaud, M. Michallet, F. Ader, au nom du
Lyon BK virus Study Group*

Hospices Civils de Lyon

Lyon BK virus Study group*:

Lila Gilis, Mauricette Michallet, Florence Ader, Nathalie Tedone, Mohamad Sobh, Marie Detrait, Hélène Labussière, Franck-Emmanuel Nicolini, Sophie Ducastelle, Fiorenza Barraco, Youssef Chelghoum, Xavier Thomas, Tristan Ferry, Christian Chidiac, Florence Morfin-Sherpa, Geneviève Billaud, Vanessa Escuret, Vinca Icard, Patrice André, Bruno Lina.

JNI TOURS 2012

Introduction

- La CHBKv est une complication sévère des greffes de CSH
- Son incidence varie de 7-70%
- Sa physiopathologie est encore mal connue
- Sa prise en charge thérapeutique reste non consensuelle
- Résultante : augmentation de la morbi-mortalité

Bedi et al., J Clin Oncol, 1995

Leung et al., Blood, 2001

Cesaro et al., Bone Marrow Transplantation, 2008

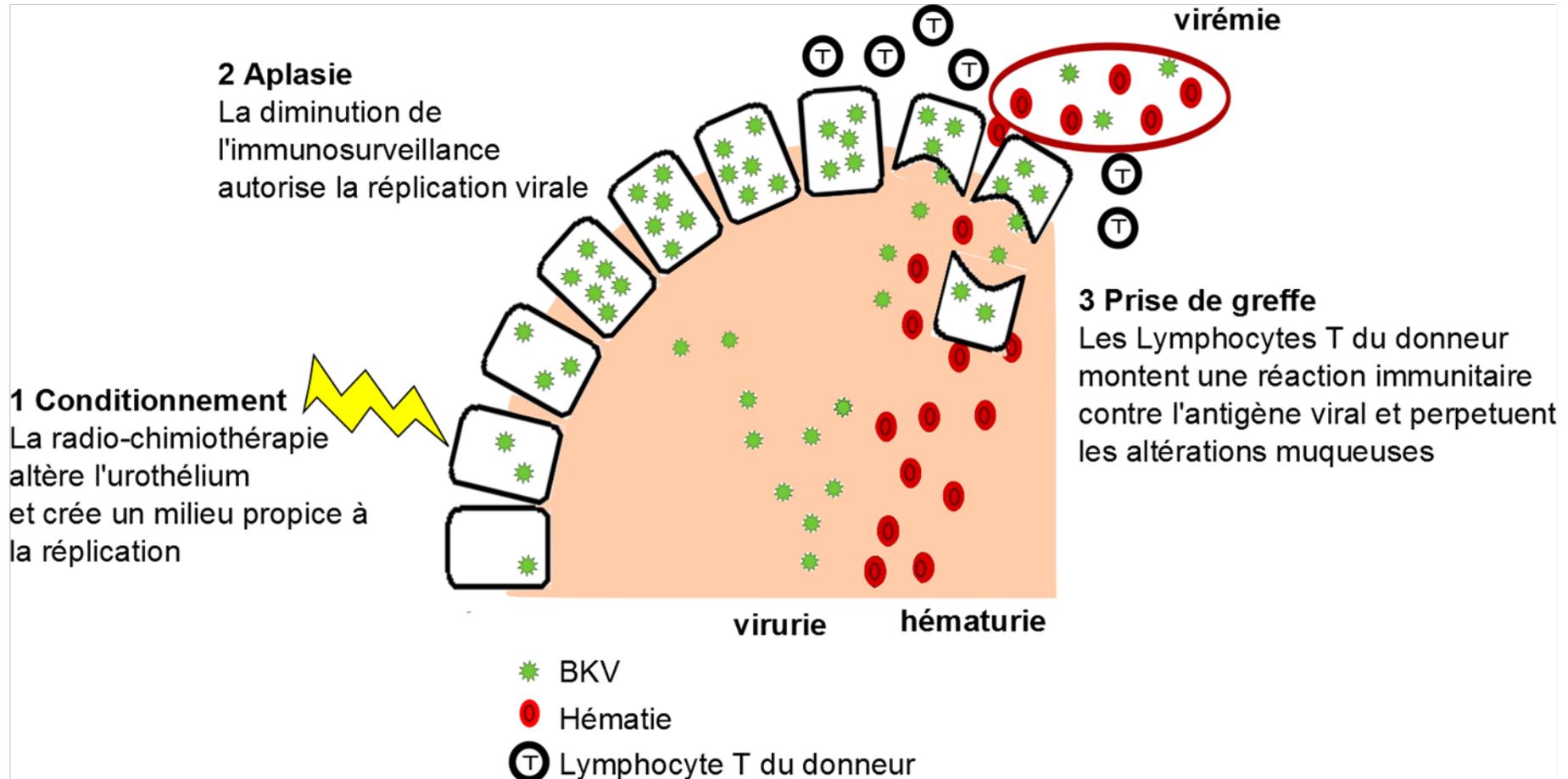
L'allogreffe de CSH

- Indications : hémopathies malignes+++
- Principes :
 - greffon de CSH saines
 - activité immunologique du greffon
 - Sources de CSH : CSP > MO > USP
- Objectifs du conditionnement pré-greffe :
 - Chimiothérapie → éradiquer l'hémopathie
 - Immunosuppresseurs → prise de greffe et prévention de la GvHD
- Conséquences : immunodépression profonde et prolongée

Le virus BK

- Polyomavirus humain
- Virus à ADN bicaténaire
- Primo-infection dans l'enfance, porte d'entrée aérienne
- Séro-prévalence : 75-100 % < 10ans
- Latence : cellules tubulaires rénales+++ , urothélium+++ , Lc B
- Réactivation :
 - asymptomatique (virurie)
 - symptomatique (immunodéprimé):
 - Greffe de rein: sténose urétérale, néphropathie
 - Greffe de CSH : cystite hémorragique
 - SIDA : pneumopathie interstitielle

La cystite hémorragique à BKv

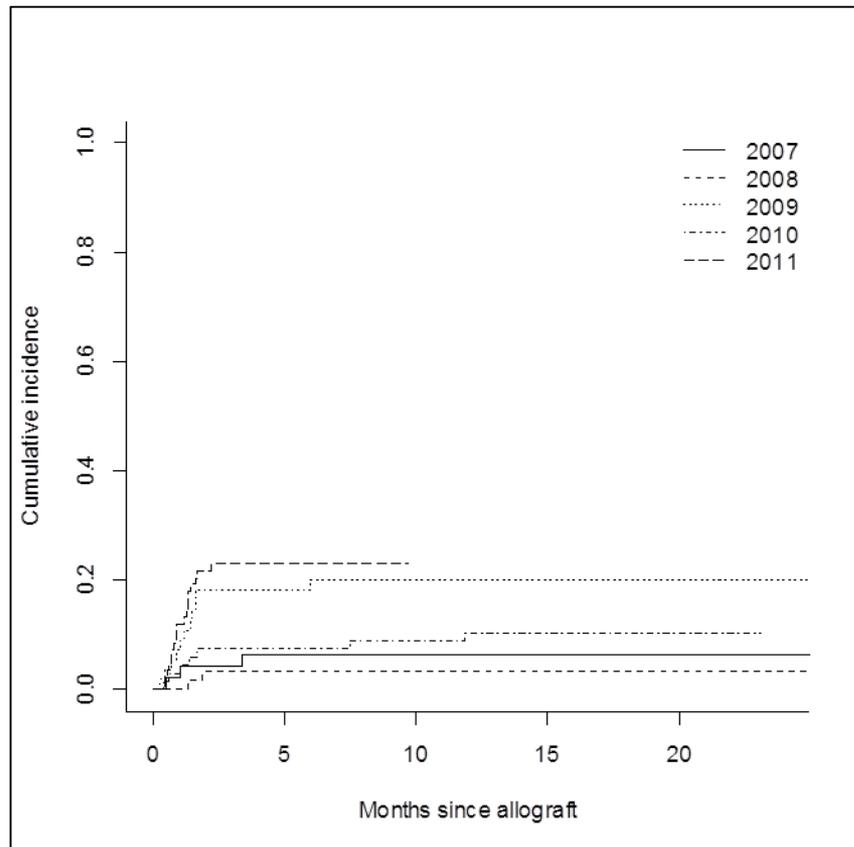


D'après Leung et al, Bone Marrow Transplantation, 2005

- Clinique : hématurie douloureuse, 4 grades de sévérité

Rationnel de l'étude

- 2007 : 52 allogreffes → 3 CHBKv (5,8%)
- 2011 : 84 allogreffes → 20 CHBKv (23,8%)...



Caractéristiques de l'étude

- Etude rétrospective monocentrique (CHU Lyon)
- 5 ans (2007-2011)
- 323 allogreffes consécutives
- Critère d'inclusion : cystite hématurique à BKv : n=43
- Critères de jugement
 - Principaux
 - FDR de survenue
 - Pronostic
 - Secondaires
 - Caractéristiques cliniques
 - Caractéristiques biologiques
 - Prise en charge thérapeutique

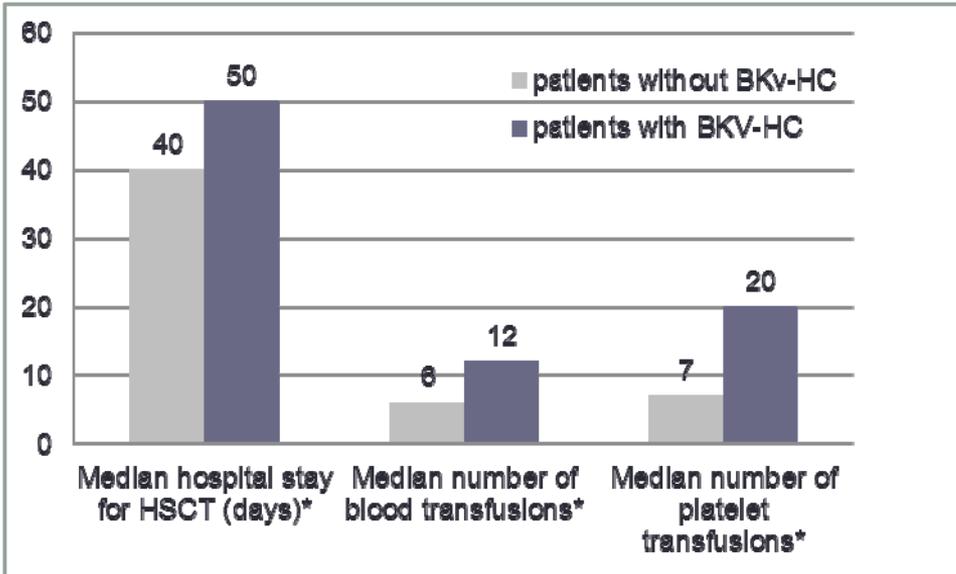
Caractéristiques liées à la greffe

	Patients with BKv-HC	Patients without BKv-HC	P-value
Number	43	280	
Sex (male/female)	25/18	170/110	0,975
Median age (min-max)	40 (24-64)	47,5 (17-67)	0,042*
Underlying diagnosis			0,73
leukemia	28	145	
MDS/myelo-lympho-proliferative disorder	14	123	
non-malignant disorder	1	12	
Donor : related / unrelated	10/33	118/162	0,0027*
Stem cell source			
peripheral blood	13	111	0.028*
bone marrow	13	141	0.26
cord blood	17	28	<0.0001*
HLA disparity : matched / mismatched	16/27	181/99	0,0008*
Conditioning regimen : MAC / RIC	35/8	200/80	0,21
ATG as part of conditioning (yes/no/unknown)	32/9/2	190/81/9	0,4

Facteurs de risque liés à l'allogreffe

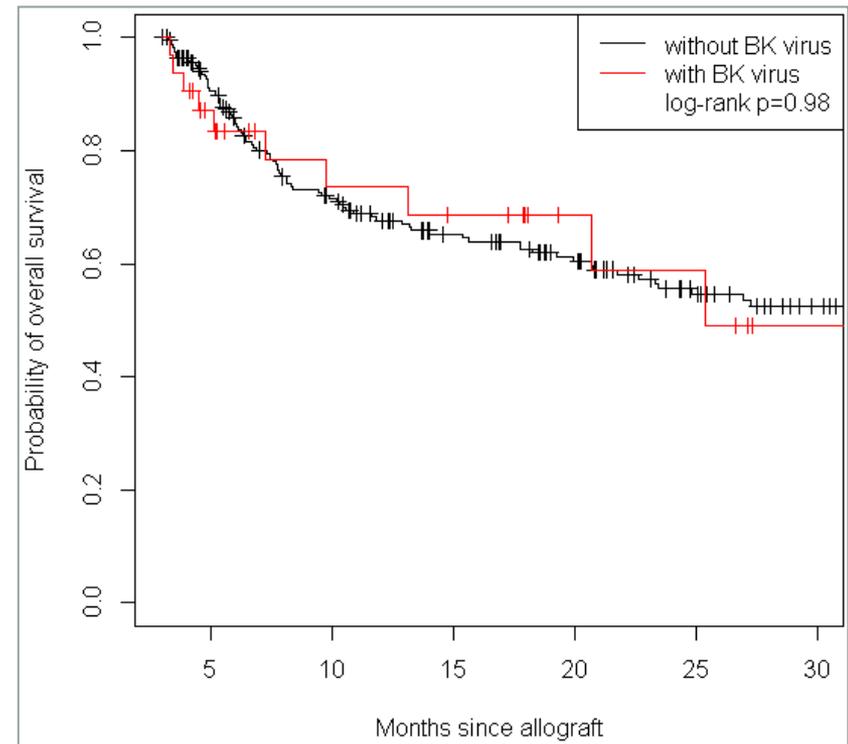
Analysis	Univariate	Multivariate			
Variables	P-value	Referent	Sd HR	95% CI	P-value
Gender : female	0,44	male	1,1798	[0.6 - 2.2]	0,61
age at transplant	0,028*		0,9916	[0.96 - 1.02]	0,59
Underlying diagnosis	0,53	Stratification on this variable			
related PB	<0,0001*	related bone marrow	2,644	[0.6 - 12.7]	0,22
unrelated PB			3,9182	[1.04 - 14.8]	0,04*
unrelated BM			1,1172	[0.4 - 3.4]	0,84
unrelated CB			6,779	[2.1 - 21.9]	<0,0001*
HLA typing : mismatched	0,0023*	matched	1,2601	[0.6 - 2.9]	0,58
conditioning regimen : MAC	0,31	RIC	2,2462	[0.8 - 6.4]	0,13

Pronostic et impacts



- Augmentation significative de la durée d'hospitalisation
- Augmentation significative du nombre de transfusions

- Pas d'impact sur la survie globale

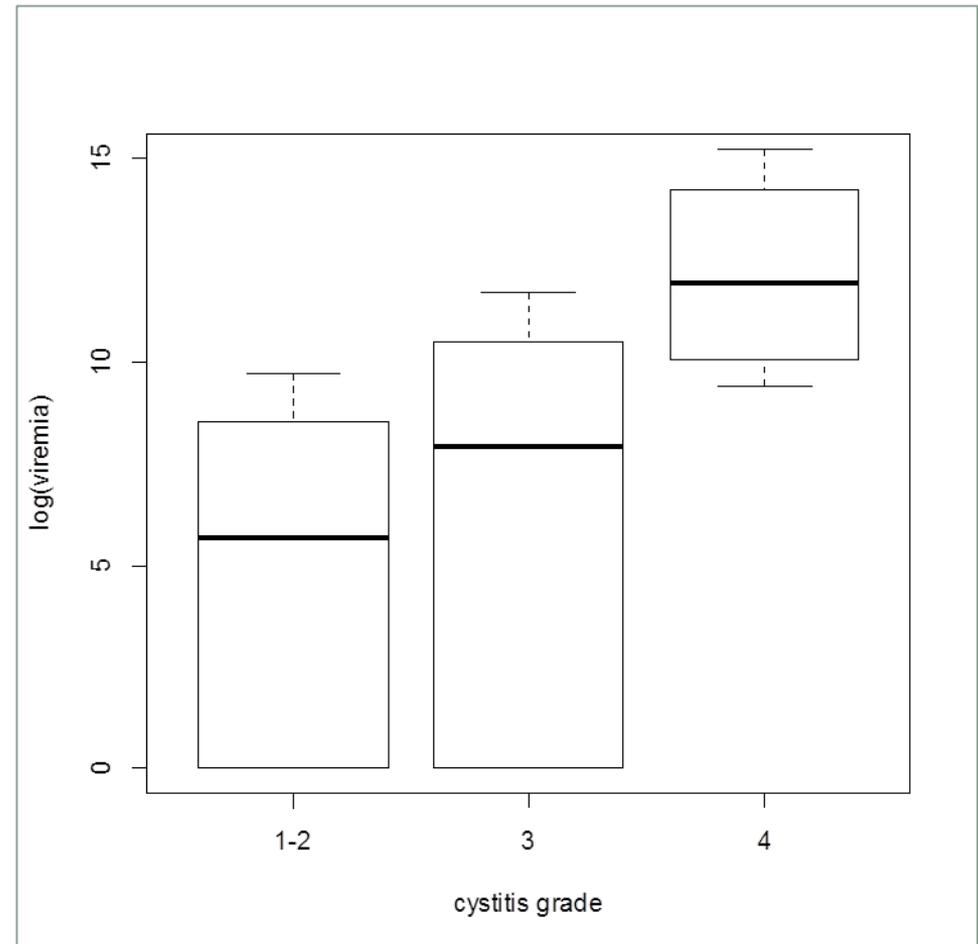


Caractéristiques des CHBKv

	BKv-HC (n=43)
Clinical characteristics	
Onset, days after HSCT, median (range)	37 (9 - 361)
Onset, days after marrow engraftment, median (range)	10 (-427 - 343)
Duration, days, median (range)	21 (1 - 155)
Severity	
grade 1	13 (30,2%)
grade 2	7 (16,3%)
grade 3	19 (44,2%)
grade 4	4 (9,3%)
Virologic characteristics	
Max of viruria, median (genome copies/mL)	1,00E+08
Max of viremia, median (genome copies/mL)	1800

Corrélation entre la virémie et la gravité

- Virémie médiane max : 1800 copies / mL
- Corrélation virémie et sévérité de la CHBKv ($p = 0,011$)



Caractéristiques du traitement par CDV

Characteristic of therapy with intravenous cidofovir	Finding
proportion (%) of treated patients	39/43 (91%)
first dose, days after bleeding, median (range)	7 (1 - 39)
first dose, median mg/kg (range)	5 (4 - 6,5)
cumulated dose, median mg (range)	1200 (300 - 3375)
duration of treatment, days, median (range)	26 (1 - 109)
Efficacy	
2 weeks (CR / PR / failure)	19(49%) / 6(15%) / 14(36%)
5 weeks (CR / PR / failure)	25(64%) / 3(8%) / 11(28%)
Toxicity	
diminution of clearance, median mL/mn (range)	33 (0 - 158)

CR : complete remission ; PR : partial remission

Conclusion

- Complication émergente des HSCT / augmentation incidence
- La plus large cohorte de CHBKv
- limitée par son caractère rétrospectif
- Gradation claire du risque de développement de CHBKv selon l'origine des CSH (USP, CSP non apparenté) → intérêt de monitoring/prophylaxie dans ces populations
- Pas de conséquences sur la mortalité globale mais impacts ++ sur durée hospitalisation et besoins transfusionnels
- Corrélation entre la gravité et la virémie confirmée : la translocation virale systémique : tournant évolutif de la CHBKv ?
- Le CDV apparait efficace mais balance bénéfice/risque à évaluer

- Suivi prospectif longitudinal

Remerciements

- Lyon BK virus study group
- ARC : N. Tedone ; M.Sobh
- Statisticien : S. Morisset
- Inserm U851 Centre d'Infectiologie FINOVI