

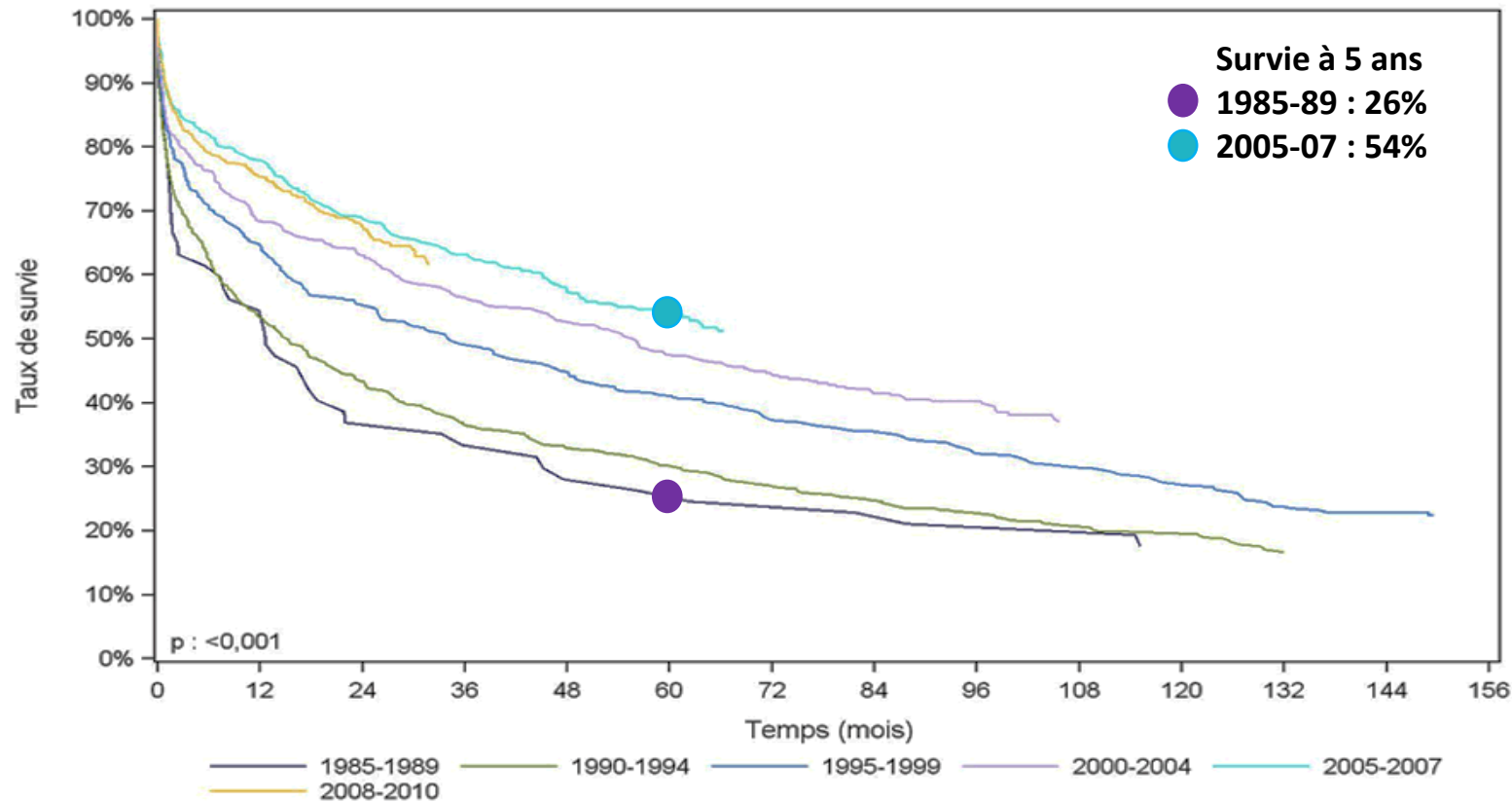
Evaluation d'un protocole de plasmaphérèse dans le traitement du rejet humoral après transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire

Diane Osinski

Réanimation Adulte
Centre Chirurgical Marie Lannelongue
18 octobre 2013



Courbes de survie des greffés pulmonaires en fonction de la période de la greffe en France



survie du greffon à 5 ans

rein 79%

foie 72%

cœur 65%

pancréas 70%

Causes de décès après transplantation pulmonaire entre 1992 et 2011

Cause of death	0-30 days (n = 2,504)	31 days- 1 year (n = 4,347)	>1-3 years (n = 3,910)	>3-5 years (n = 2,217)	>5-10 years (n = 2,615)	>10 years (n = 756)
	No. (%) ^a	No. (%) ^a	No. (%) ^a	No. (%) ^a	No. (%) ^a	No. (%) ^a
Bronchiolitis	8 (0.3)	199 (4.6)	1,018 (26.0)	647 (29.2)	659 (25.2)	157 (20.8)
Acute rejection	89 (3.6)	77 (1.8)	59 (1.5)	11 (0.5)	16 (0.6)	1 (0.1)
Malignancy						
Lymphoma	1 (0.0)	109 (2.5)	82 (2.1)	36 (1.6)	60 (2.3)	30 (4.0)
Other	3 (0.1)	117 (2.7)	273 (7.0)	218 (9.8)	324 (12.4)	90 (11.9)
Infection						
CMV	0	108 (2.5)	38 (1.0)	7 (0.3)	4 (0.2)	1 (0.1)
Non-CMV	503 (20.1)	1,561 (35.9)	894 (22.9)	434 (19.6)	472 (18.0)	127 (16.8)
Graft failure	652 (26.0)	740 (17.0)	727 (18.6)	403 (18.2)	466 (17.8)	132 (17.5)
Cardiovascular	268 (10.7)	195 (4.5)	154 (3.9)	106 (4.8)	133 (5.1)	50 (6.6)
Technical	262 (10.5)	146 (3.4)	35 (0.9)	15 (0.7)	25 (1.0)	8 (1.1)
Other	718 (28.7)	1,095 (25.2)	630 (16.1)	340 (15.3)	456 (17.4)	160 (21.2)

Causes de décès après transplantation pulmonaire entre 1992 et 2011

Cause of death	0-30 days (n = 2,504)	31 days- 1 year (n = 4,347)	>1-3 years (n = 3,910)	>3-5 years (n = 2,217)	>5-10 years (n = 2,615)	>10 years (n = 756)
	No. (%) ^a	No. (%) ^a	No. (%) ^a	No. (%) ^a	No. (%) ^a	No. (%) ^a
Bronchiolitis	8 (0.3)	199 (4.6)	1,018 (26.0)	647 (29.2)	659 (25.2)	157 (20.8)
Acute rejection	89 (3.6)	77 (1.8)	59 (1.5)	11 (0.5)	16 (0.6)	1 (0.1)
Malignancy						
Lymphoma	1 (0.0)	109 (2.5)	82 (2.1)	36 (1.6)	60 (2.3)	30 (4.0)
Other	3 (0.1)	117 (2.7)	273 (7.0)	218 (9.8)	324 (12.4)	90 (11.9)
Infection						
CMV	0	108 (2.5)	38 (1.0)	7 (0.3)	4 (0.2)	1 (0.1)
Non-CMV	503 (20.1)	1,561 (35.9)	894 (22.9)	434 (19.6)	472 (18.0)	127 (16.8)
Graft failure	652 (26.0)	740 (17.0)	727 (18.6)	403 (18.2)	466 (17.8)	132 (17.5)
Cardiovascular	268 (10.7)	195 (4.5)	154 (3.9)	106 (4.8)	133 (5.1)	50 (6.6)
Technical	262 (10.5)	146 (3.4)	35 (0.9)	15 (0.7)	25 (1.0)	8 (1.1)
Other	718 (28.7)	1,095 (25.2)	630 (16.1)	340 (15.3)	456 (17.4)	160 (21.2)

34 % des patients développeront un épisode de rejet aigu dans la 1ère année

2012 ISHLT 29th Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report

Identifier et traiter le rejet aigu pour

- prévenir le rejet chronique
- allonger et améliorer la survie

Objectif du traitement : déplétion des DSA

- immunoglobulines polyvalentes (IgIV)
- plasmaphérèse et immunoadsorption
- rituximab
- eculizumab et bortezomib

désensibilisation prégreffe
traitement curatif

Pas de recommandations claires sur

- la place de chacune des thérapeutiques
- l'intensité du traitement
- traitement d'entretien / traitement des récives

Objectifs de l'étude

- évaluer l'efficacité d'un protocole associant : plasmaphérèse + immunoglobulines ± rituximab pour :
 - améliorer l'état respiratoire des patients transplantés pulmonaires qui présentent un rejet aigu humoral
 - épurer les DSA

Matériel et méthodes

- étude rétrospective, monocentrique (CCML)
- critères inclusion
 - > 18 ans, transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire
 - association de 2 des 4 critères de rejet humoral
 - **dysfonction du greffon** définie par la présence d'au moins 1 des signes suivants
 - détresse respiratoire
 - augmentation des besoins en O₂
 - apparition ou aggravation images radiologiques d'infiltrat alvéolaire et/ou interstitiel
 - présence de **DSA circulants**
- protocole de plasmaphérèse + IgIV ± Rituximab entre janvier 2008 – janvier 2012



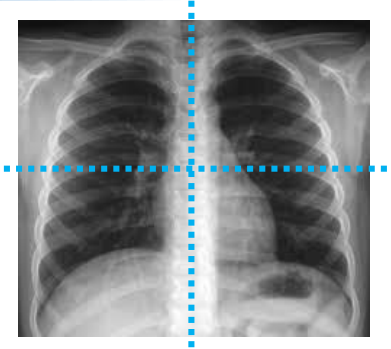
Berry et al., *Pathology Council of the ISHLT* 2012

Protocole de prise en charge des rejets humoraux

- immunosuppression
Cyclosporine (objectif 300-350 µg/L), Mycophénolate mofétil 1 à 2 g/j, Méthylprednisolone 0,5 mg/Kg/j
- protocole de plasmaphérèse (*Lefaucheur et al., Am J Transplant 2009*)
 - J0 : suspicion du rejet aigu humoral
 - fibroscopie bronchique, lavage broncho-alvéolaire
 - biopsies, histologie standard, marquage C4d
 - recherche et identification DSA
 - de J1 à J4 : plasmaphérèse
 - 1 séance quotidienne de 4 heures
 - filtration d'1,5 masse sanguine
 - soluté de substitution : PFC – albumine - macromolécules
 - perfusion de 0,1g/Kg d'IgIV à chaque fin de séance
 - à J5 et J6 : immunoglobulines (1g/Kg)
 - rituximab (375 mg/m² x4) se discutait au cas par cas

Critères de jugement

- respiratoire à J0, J5, J7, J15 et J30
 - échanges gazeux : rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
 - score radiologique (0 → 12)

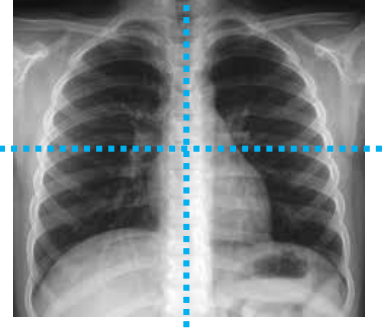


4 champs, cotation de 0 à 3

- 0 pas d'opacité
- 1 infiltrats interstitiels
- 2 infiltrats alvéolaires floconneux
- 3 infiltrats alvéolaires denses

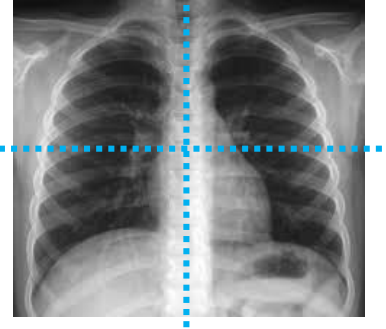
Critères de jugement

- respiratoire à J0, J5, J7, J15 et J30
 - échanges gazeux : rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
 - score radiologique (0 → 12)
- immunologique : mesure des DSA à J0, J7, M1, M3 et M6 (Luminex SA)
 - DSA max : DSA avec valeur de MFI la plus élevée
 - DSA total : somme des DSA positifs
 - n : nombre de DSA



Critères de jugement

- respiratoire à J0, J5, J7, J15 et J30
 - échanges gazeux : rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
 - score radiologique (0 → 12)
- immunologique : mesure des DSA à J0, J7, M1, M3 et M6 (Luminex SA)
 - DSA max : DSA avec valeur de MFI la plus élevée
 - DSA total : somme des DSA positifs
 - n : nombre de DSA
- autres données
 - survie
 - données histologiques, marquage C4d, et données bactériologiques
 - évènements infectieux survenus dans les 30 jours après le protocole



Caractéristiques des patients au moment de la greffe

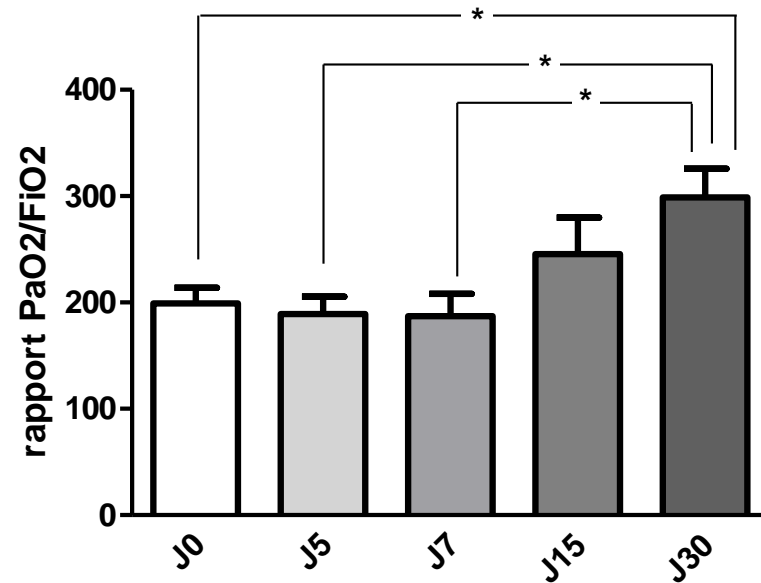
- 154 patients transplantés
- 18 patients inclus, 19 épisodes traités
- 56% HTAP

caractéristiques	plasmaphérèse (n = 18)
Age (années)	34 ± 12
BMI	21,4 ± 2,5
H / F	7 / 11
SAPSII	34 ± 12
SOFA	8 ± 3
Type de transplantation	
TBP	10
TMP	3
TCP	5
Indications	
HTAP primitive	4
MVO	4
Déficit en α 1 antitrypsine	2
BPCO – emphysème	2
Cardiopathie congénitale	2
Fibrose secondaire à une sclérodermie	1
Carcinome bronchiolo alvéolaire	1
Surinfections chroniques sur poumon unique	1
Histiocytose	1
Mucovicirose	0
Super urgence	7 (39%)
Ischémie froide (minutes)	263 ± 76

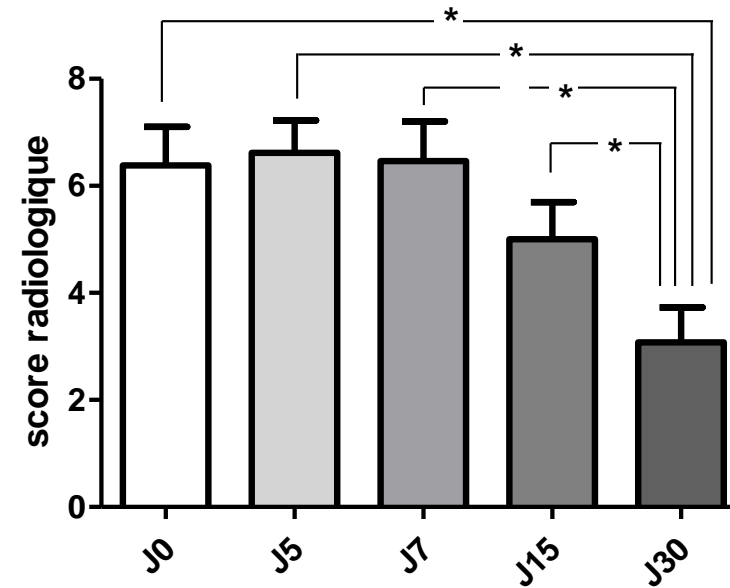
Résultats exprimés en moyenne ± écart type ou en valeur absolue et (%)

Efficacité : évolution des paramètres respiratoires

rapport PaO₂/FiO₂

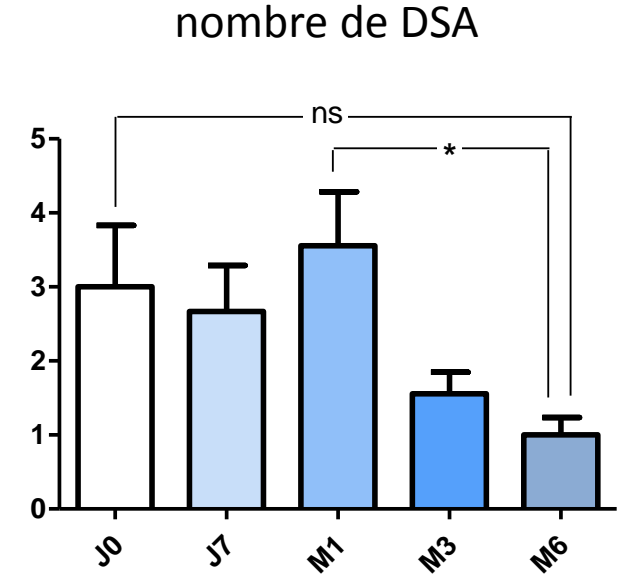
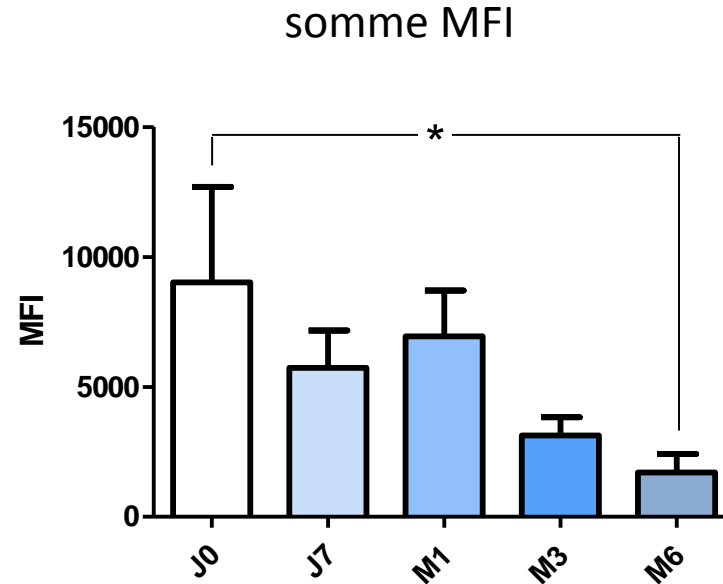
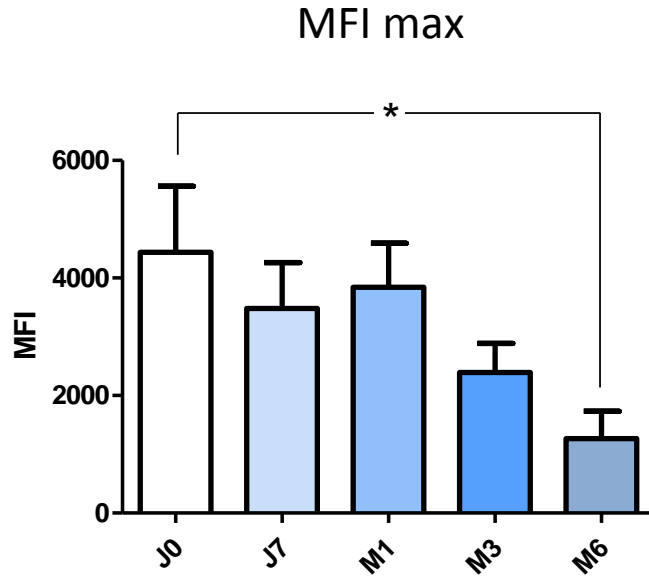


score radiologique



- amélioration des 2 critères à partir de J30

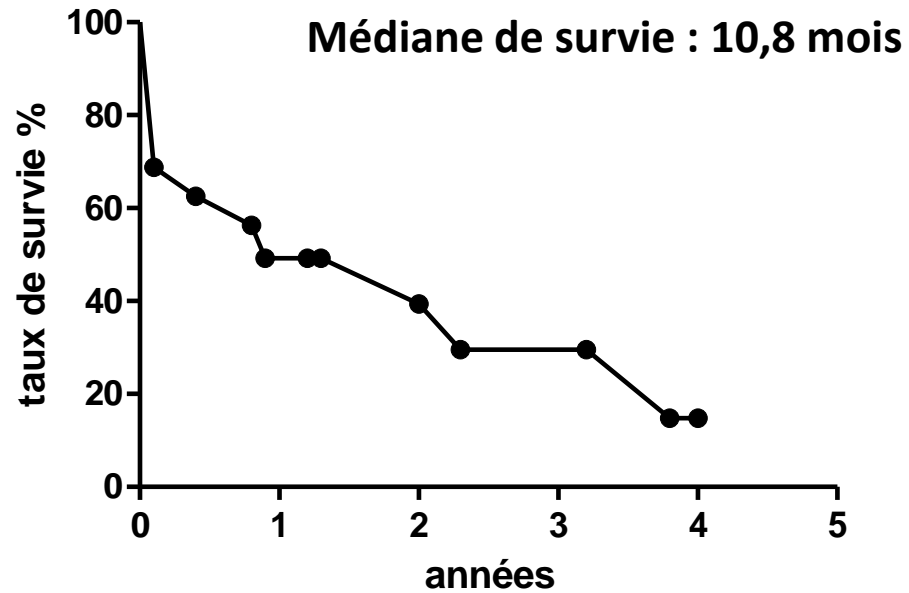
Efficacité : élimination des DSA



- 2 patients n'avaient plus de DSA détectables à 6 mois
- l'évolution à 3 mois des MFI n'est pas un facteur pronostique

Survie

Courbe de survie après le protocole



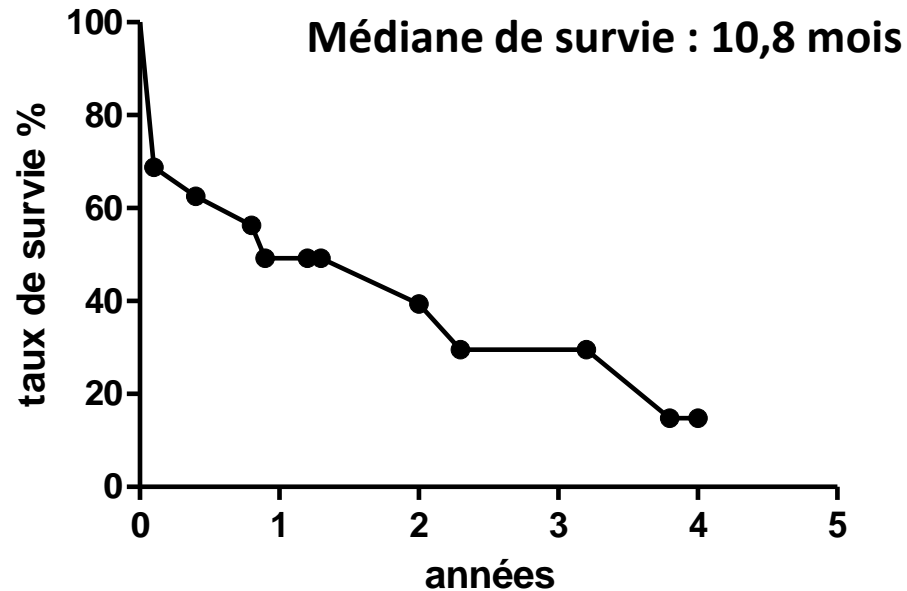
- décès précoce (5 patients) : 48 jours [31 ; 70]
- décès tardif (8 patients) : 595 jours [323 ; 999]

causes de décès

- choc septique - pneumopathie
- défaillance du greffon - SDRA
- hémoptysie - aspergillose

Survie et caractéristiques du rejet

Courbe de survie après le protocole



- rejet précoce (79%) 22 ± 15 jours
- rejet tardif (21%) 627 jours [397 ; 903]

- rejet cellulaire associé 61%
- pneumopathie associée 61%
- marquage C4d positif 29%

- décès précoce (5 patients) : 48 jours [31 ; 70]
- décès tardif (8 patients) : 595 jours [323 ; 999]

causes de décès

- choc septique - pneumopathie
- défaillance du greffon - SDRA
- hémoptysie - aspergillose

évènements infectieux dans les 30 jours

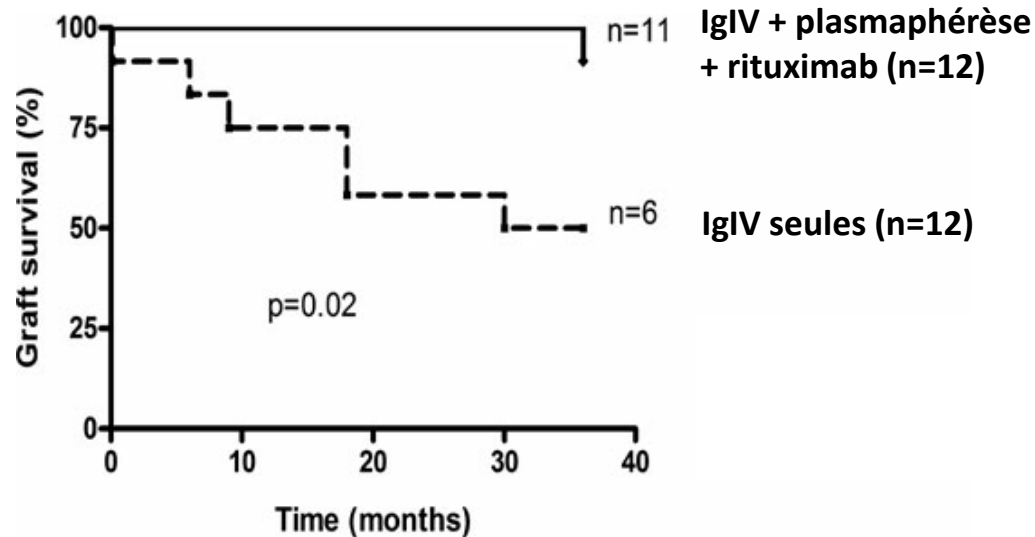
- 12 patients (61%)
- 21 infections documentées dont 9 (43%) étaient responsables d'un choc septique

rituximab (6 patients), survie idem R+ ou R-

Discussion : efficacité du protocole

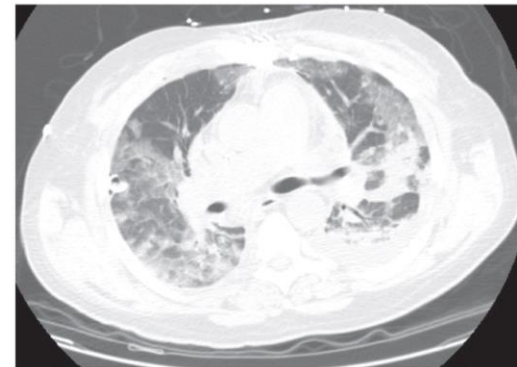
le protocole associant IgIV, plasmaphérèse ± rituximab semble améliorer l'état respiratoire des patients

transplantation rénale

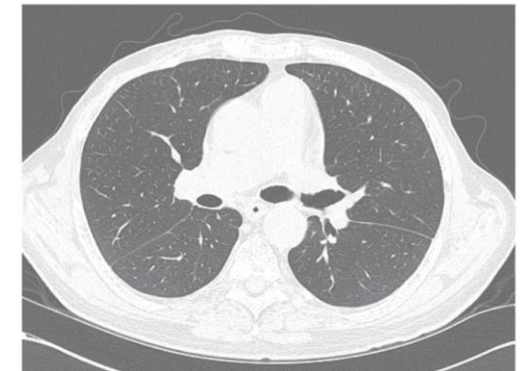


Lefaucheur, *Am J Transplant* 2009

Transplantation pulmonaire



Subject #9 on postoperative day #7 (prior to therapy for antibody mediated rejection)

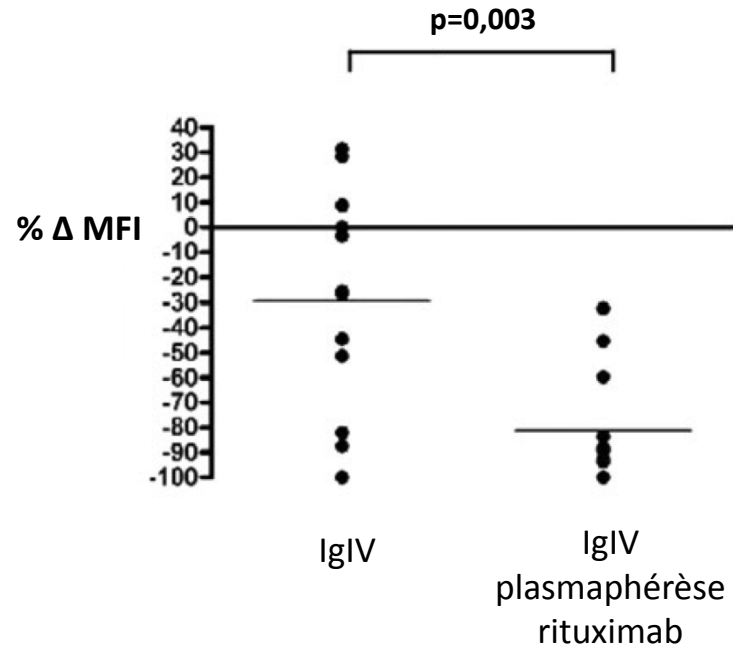


Postoperative Day #243 (after completion of plasmapheresis and IVIG therapy for antibody mediated rejection)

Daoud, *Transplant Immunol* 2013

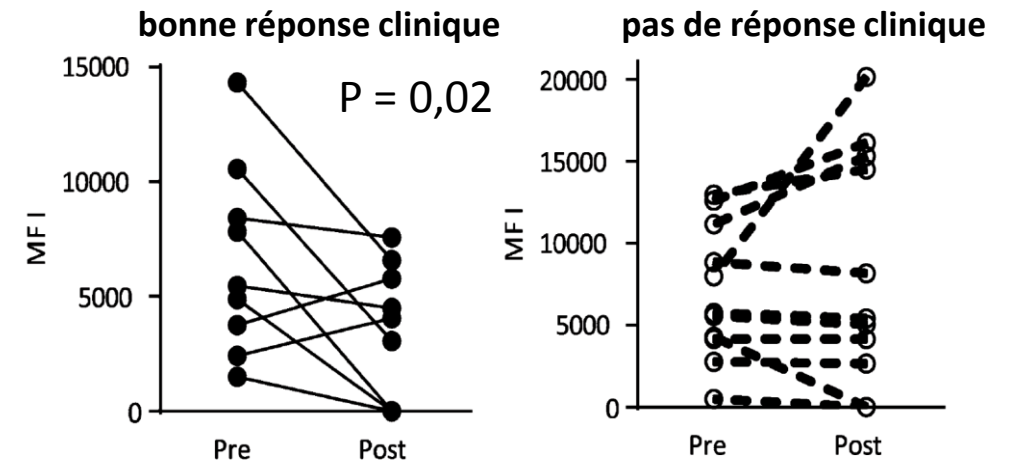
Discussion : cinétique des DSA

transplantation rénale



Lefaucheur, *Am J Transplant* 2009

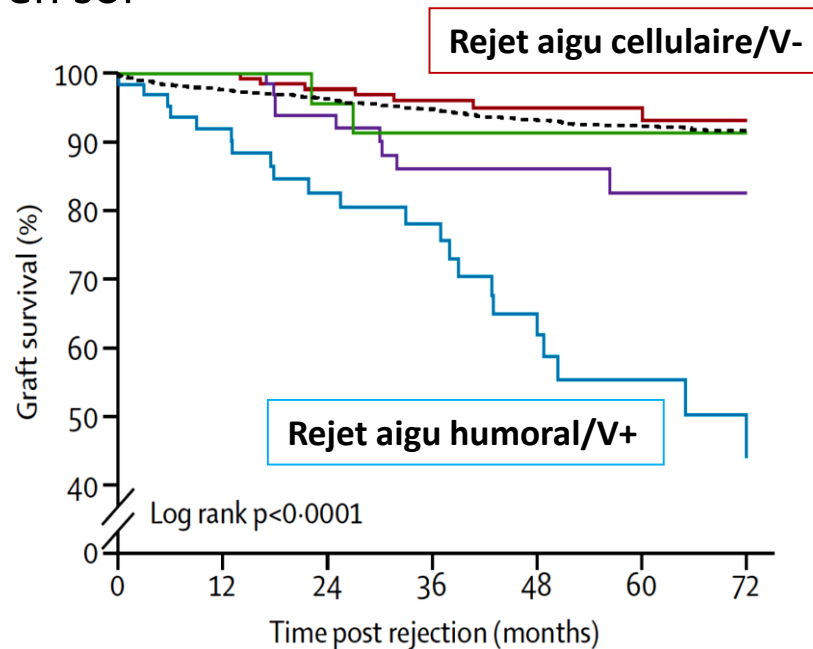
transplantation cardiaque et pulmonaire



Jackups, *J Clin Apher* 2013

Discussion

- marquage C4d positif : 29% (sensibilité 16 à 100% selon les études)
- association avec le rejet aigu cellulaire : 61%
- mortalité importante
 - gravité des patients
 - avant la greffe : HTAP (56%), transplantation en super urgence (39%)
 - après la greffe : dysfonction primaire de greffon (73%)
 - dysfonction du greffon, ventilation mécanique
- le rejet humoral en soi



rejet humoral **RR x9** perte du greffon par rapport au rejet cellulaire

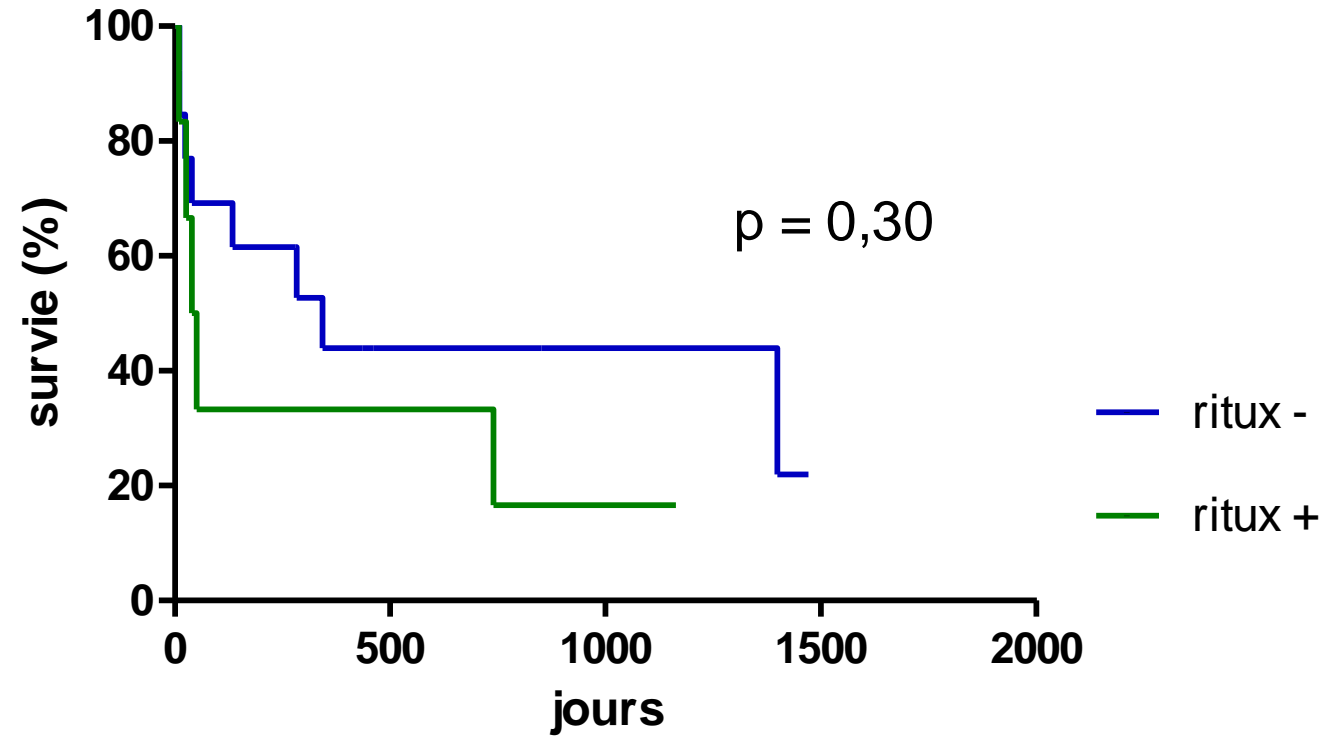
Limites de l'étude

- méthodologique : étude rétrospective, pas de groupe contrôle
- design : effets de chacun des traitements pris séparément
- dispersion des valeurs de MFI
- recueil non exhaustif de l'ensemble des rejets aigus humoraux

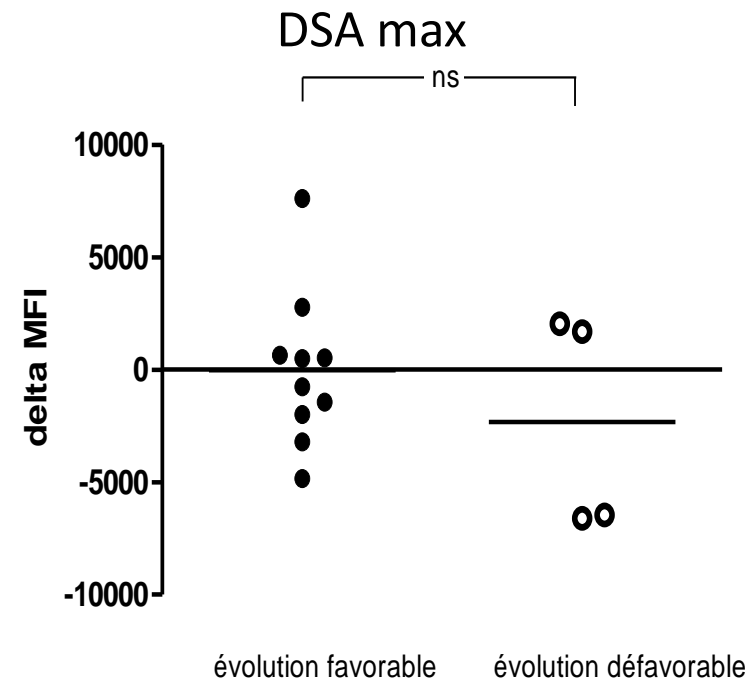
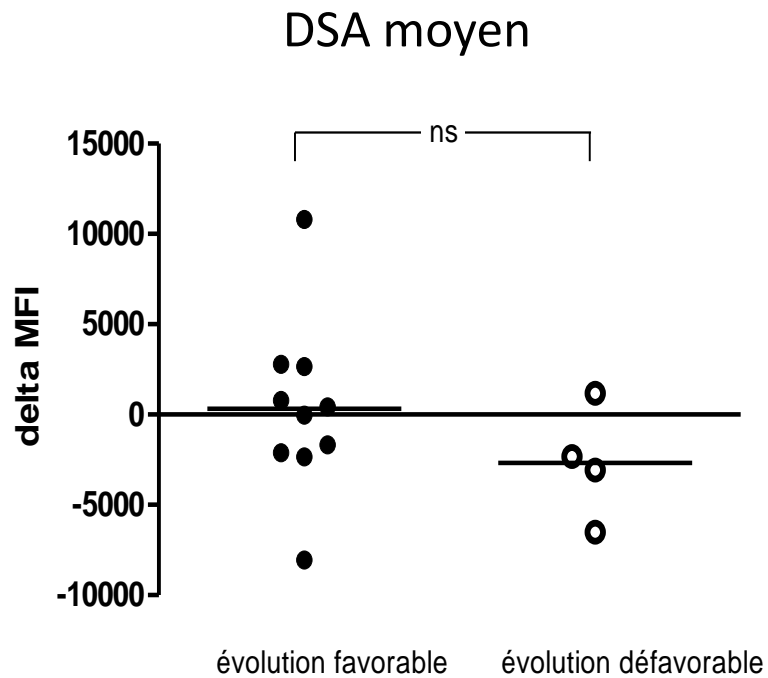
Conclusion

- le rejet aigu humoral est un évènement grave en transplantation pulmonaire
 - dans le contexte d'incertitude thérapeutique, un protocole associant plasmaphérèse + IgIV ± Rituximab semble
 - améliorer l'état respiratoire des patients
 - diminuer la quantité de DSA circulants
- ➡ confirmation par une étude randomisée

survie avec ou sans rituximab



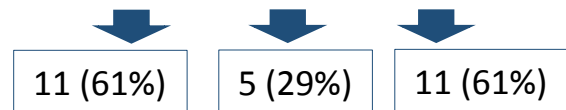
Valeur prédictive des variations des DSA à un mois



Caractéristiques au moment du rejet humoral

- rejet précoce : 15 épisodes (79%)
délai survenue 22 ± 15 jours
- rejet tardif : 4 épisodes (21%)
délai survenue 627 jours [397 ; 903]
- présence de DSA prégreffe
7 patients (39%)
- Cross Match positif : 1 sur 9 (#13)

	age	sexe	Type	Délai rejet (j)	Rejet cellulaire	C4d+	Pneumo- pathie	germe
1	31	H	TBP	22	-	-	+	<i>E. coli</i>
2	27	F	TCP	31	A1	+	-	-
3	24	H	TBP	424	ND	-	+	<i>Ps. aeruginosa</i>
4	59	H	TBP	41	A2	+	-	-
5	34	F	TBP	22	A2	-	+	<i>Ps. cepacia</i>
6	29	F	TCP	1	-	-	+	<i>St. haemolyticus</i>
6bis*				827	-	-	+	<i>St. maltophilia</i>
7	47	F	TMP	314	-	-	-	-
8	37	H	TBP	33	DAD	-	+	polymicrobien
9	25	F	TCP	16	A1	+	-	-
10	60	H	TBP	38	A1	-	+	<i>Ps. aeruginosa</i>
11	31	F	TMP	5	A2	ND	-	-
12	17	F	TBP	7	A1	-	-	-
13	32	F	TMP	0	-	-	-	-
14	43	F	TBP	1131	A2	ND	+	<i>Str. sanguis</i>
15	39	H	TCP	65	A1	-	+	SAMS
16	22	H	TBP	16	A2	+	+	SAMR
17	19	F	TCP	24	A4	-	+	BGN
18	43	H	TBP	46	-	+	-	-



Critères diagnostiques de rejet humoral

Diagnostic criteria of antibody-mediated rejection after kidney transplantation

	Kidney
	Acute
Clinical evidence of graft dysfunction	+
Histologic evidence of tissue injury	PMNs/macrophages/ thrombi in capillaries and/or fibrinoid necrosis and/or acute tubular injury
Immunopathologic evidence for antibody action	C4d in PTC or Ig/C3 in arteries
Serologic evidence of anti-HLA or other antidonor antibody at time of biopsy	+

Am J Transplant 2004; 4: 1033–1041

Critères de rejet humoral

- DSA circulants
- Aspect histologique évocateur
- Dépôt de C4d
- Dysfonction du greffon

Stades de rejet

- 1 réponse humorale latente
- 2 réponse humorale silencieuse
- 3 réponse humorale subclinique
- 4 rejet humoral



Diagnostic criteria of antibody-mediated rejection after kidney transplantation

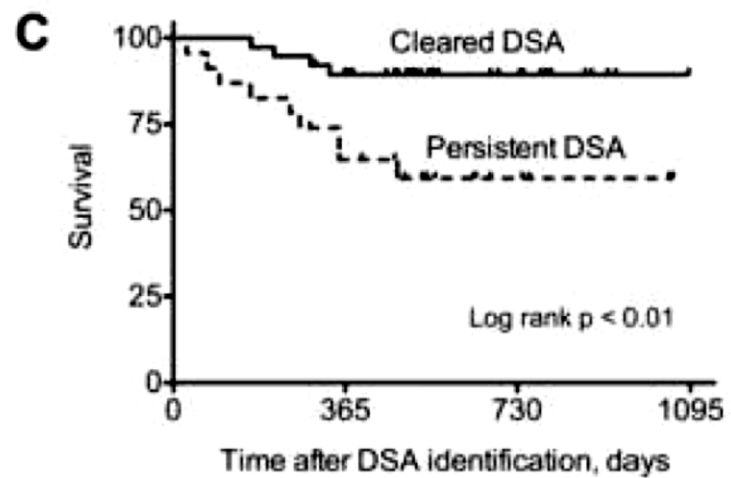
	Kidney
	Acute
Clinical evidence of graft dysfunction	+
Histologic evidence of tissue injury	PMNs/macrophages/ thrombi in capillaries and/or fibrinoid necrosis and/or acute tubular injury
Immunopathologic evidence for antibody action	C4d in PTC or Ig/C3 in arteries
Serologic evidence of anti-HLA or other antidonor antibody at time of biopsy	+

Am J Transplant 2004; 4: 1033–1041

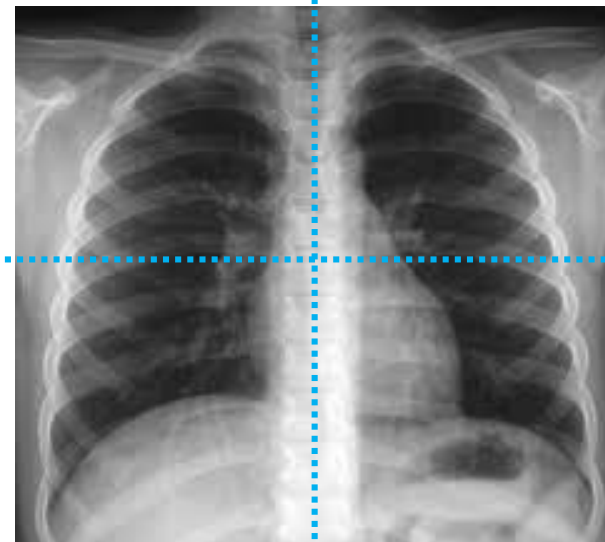
Category of Rejection	Grade	Severity	Histologic Appearance
Grade A: acute rejection	0	None	Normal lung
	1	Minimal	Inconspicuous small mononuclear perivascular infiltrates
	2	Mild	More frequent, more obvious, perivascular infiltrates; eosinophils may be present
	3	Moderate	Dense perivascular infiltrates, extension into interstitial space, can involve endothelialitis, eosinophils, and neutrophils
	4	Severe	Diffuse perivascular, interstitial, & air-space infiltrates with lung injury. Neutrophils may be present.

J Heart Lung Transplant 2007 Dec;26(12):1229-42.

Transplantation pulmonaire



Hachem, *JHLT* 2010



4 champs, cotation de 0 à 3

- 0 pas d'opacité
- 1 infiltrats interstitiels
- 2 infiltrats alvéolaires floconneux
- 3 infiltrats alvéolaires denses

Crit Care Med 2003 Apr;31(4):1102-7

Histologie rejet humoral

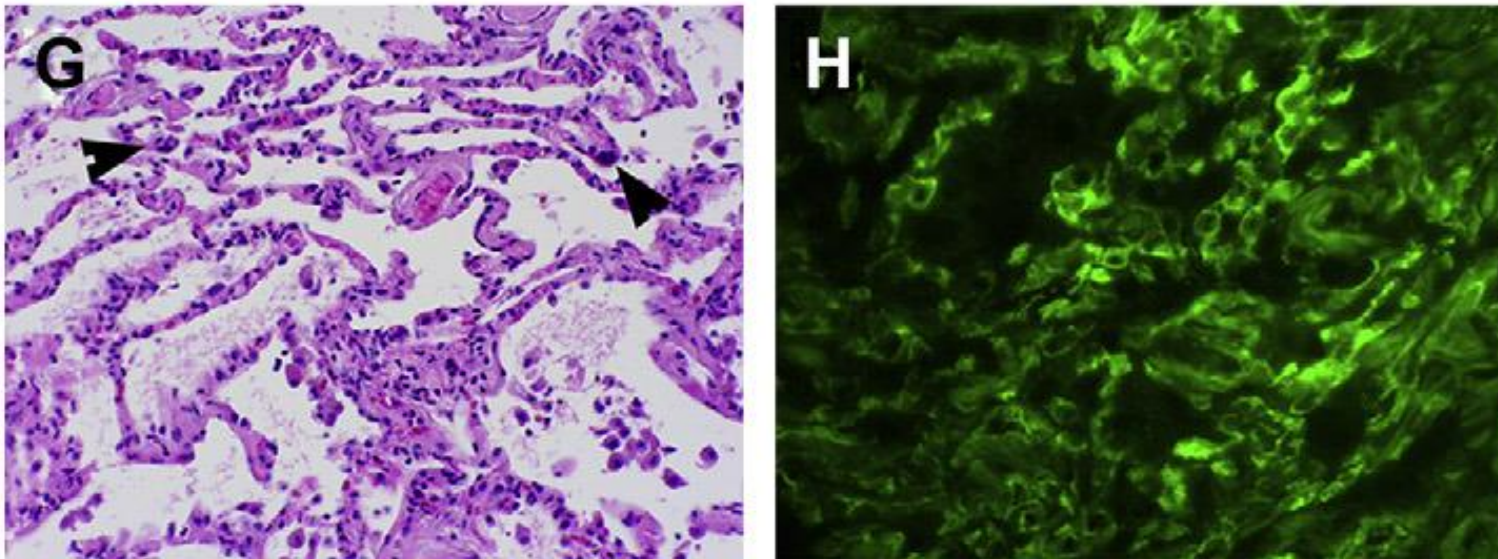


Fig. 2. Examples of acute lung allograft rejection pathology. (G) Neutrophilic capillaritis consistent with humoral rejection (arrowheads indicate neutrophils), H&E, with (H) associated immunofluorescence on frozen lung tissue, demonstrating ring-shaped profiles of C4d staining in alveolar septal capillaries, Immunofluorescent staining. All images are at 200 magnification.

Rejet aigu humoral : diagnostic

Diagnostic criteria of antibody-mediated rejection after kidney transplantation

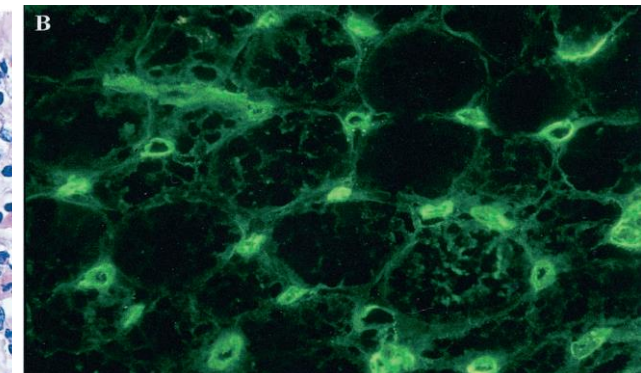
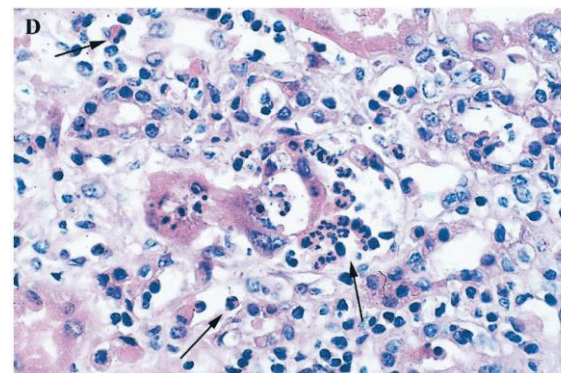
	Kidney
	Acute
Clinical evidence of graft dysfunction	+
Histologic evidence of tissue injury	PMNs/macrophages/ thrombi in capillaries and/or fibrinoid necrosis and/or acute tubular injury

Immunopathologic evidence for antibody action	C4d in PTC or Ig/C3 in arteries
---	---------------------------------

Serologic evidence of anti-HLA or other
antidonor antibody at time of biopsy

Am J Transplant 2004; 4: 1033–1041

- Critère clinique : dysfonction d'organe
- Critères histologiques
- Critère immunopathologique : C4d



J Am Soc Nephrol 13: 779–787, 2002

