

Place des techniques d'aphérèse dans la prévention et le traitement du rejet humoral en greffe pulmonaire

F Parquin

Unité de Soins Intensifs

Respiratoires

SFH Paris 2014

Pas de conflit d'intérêt en
rapport avec l'exposé

- **Clinical dysfunction**

- **DSA (SA on solid phase assay)**

- Preformed : HAR or early AMR
- De novo : later onset

AMR : definition

- **Pathologic findings**

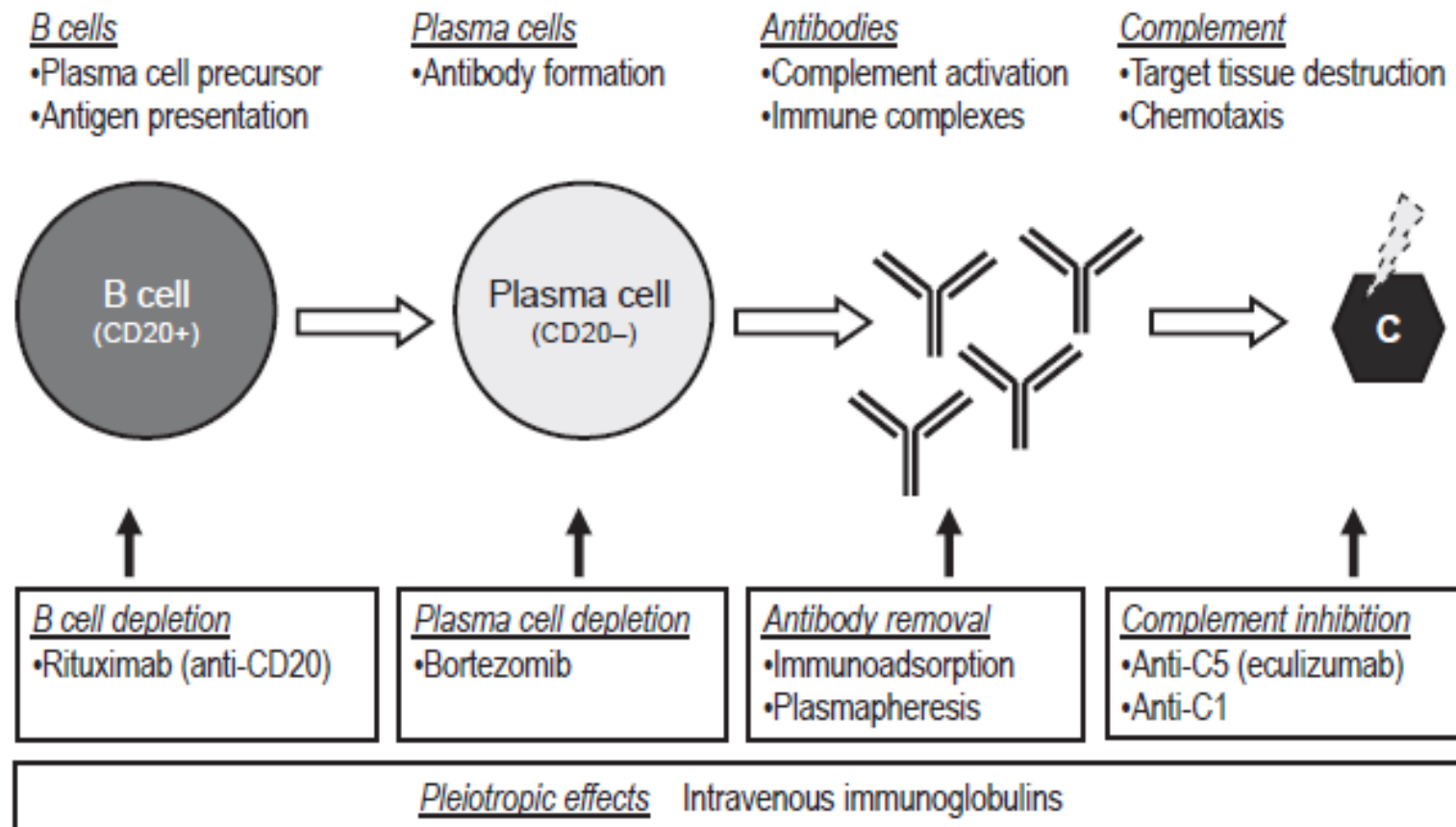
- ISHLT 2007 working formulation
- 3 pattern associated with high grade ACR, patchy ALI, bronchiolitis; capillaritis and C4 d deposit
 - Yousem, Zeevi *Am J Surg Pathol* 2012 36 7 987-992
- Grade 2 + neutrophilic infiltration
 - De Nicola et al *JHLT* 2013; 32:326-32
- ISHLT 2012: C4d staining
 - When is there a need to evaluate ?
 - Interpretation of immunostaining results
 - Distribution > 50 % of interstitial capillaries

SPH Paris 2014

AMR

- Rejet hyperaigu
 - Très rare, survient dans les mn suivant la réimplantation pulmonaire, lié à des DSA préformés
 - mortalité très élevée
 - Débuter plasmaphérèses en urgence
- Rejet humoral aigu précoce fréquence 5 à 10 %
- Rejet humoral plus tardif : DSA de novo
- Rejet humoral chronique ?

Traitement



évolution des rejets humoraux aigus

- 9 pts ttés par EP Ivlg
 - Tous vivants à la sortie
 - 3/9 bonne fonction respi
 - 6/9 évoluent vers CLAD ou le décès dans la première année post AMR
 - 4/9 progression immédiate ou secondaire vers RAS et
- Otani Transplant Immunology 2014 31 75-80

- 21 patients, traitements divers
 - 6 morts (C1q pos)
 - 13/14 évoluent vers CLAD
 - Dans la première année
 - 9 morts pdt l'étude
- Witt et al JHLT 2013 32 (10) 1034-40
- Survie médiane post AMR 593 jours

TP Foch 2011-mi 14, 372 EP

AMR certain
ou possible
28 AMR 24 pts
334 EP

Alloimmunisation
précoce
5 épisodes 5 pts
38 EP

Guérison

R Partielle

échec

Diminution Ac

12 AMR
42,8%

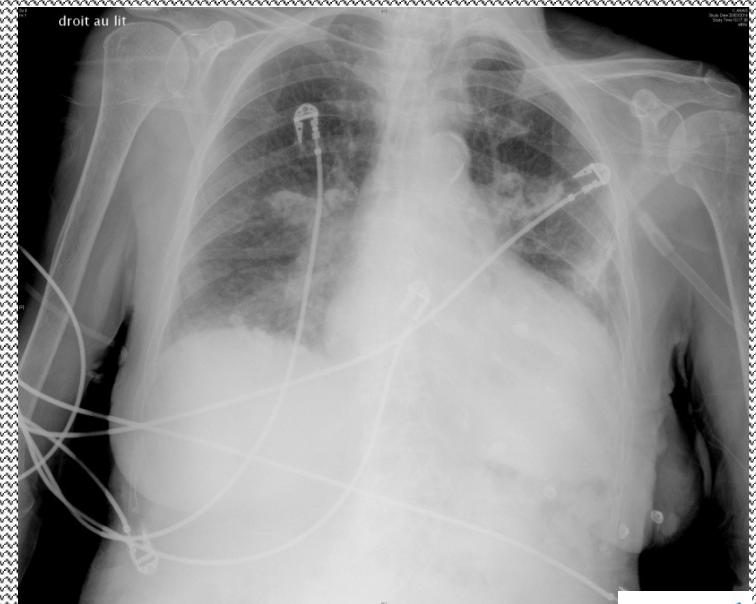
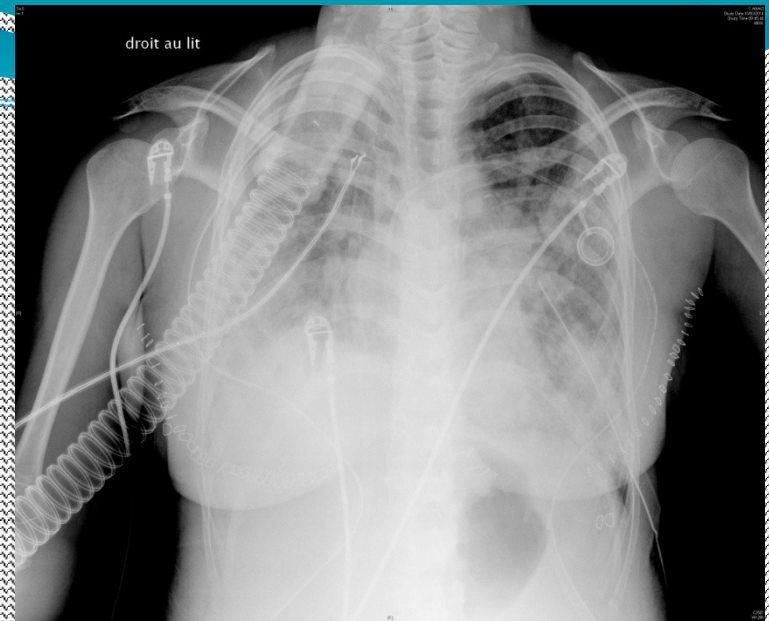
9 AMR
32,2%

7 AMR
25%

100%

A TBP muco , 25

- DSA préformé DR15 DR17 DR52
MFI <1000 (Do), 1Plasmaph préop
- Crossmatch rétrospectif négatif
- VM < 24 h
- J7 IRA, intubation
- BTB AoBo, DAD, C4d +focal
- DSA Class I A1: 5149 classII DR 15: 13933; DR17: 7518 DR 52: 5014
- Tt SMD 3 boli, 7EP, puis Ivlg et Rituximab
- DSA A1: 1981, DR15: 2016, DR17: 58, DR52: 5014



Alvéoliti
s
PN CAP
C4d
B
A

Focal

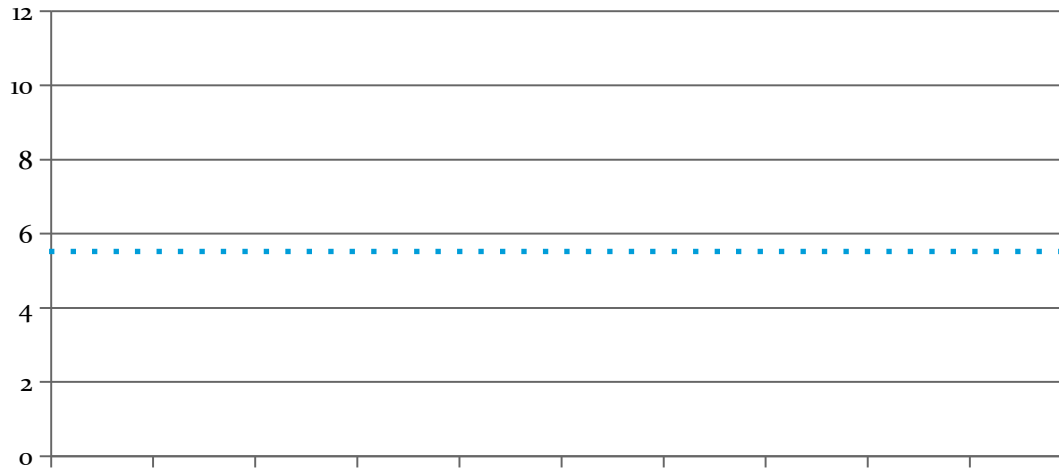
Sylvio V
o8/01/12
Bi P/
Muco

Al

Al

Al

DSA (MFI)/VEMS (ml)



BCS1

BCS post TP

SLM 3

EP 5

5

IgIV

Mabthera

Prednisone

Everolimus

Azythromycine

Tacrolimus

Myfortic

SFH Paris 2014

Facteurs prédictifs de réponse

au tt

Diminution du nbre et de la valeur des MFI des DSA

- Une diminution modérée du nombre et de la magnitude des DSA est associée à une amélioration clinique

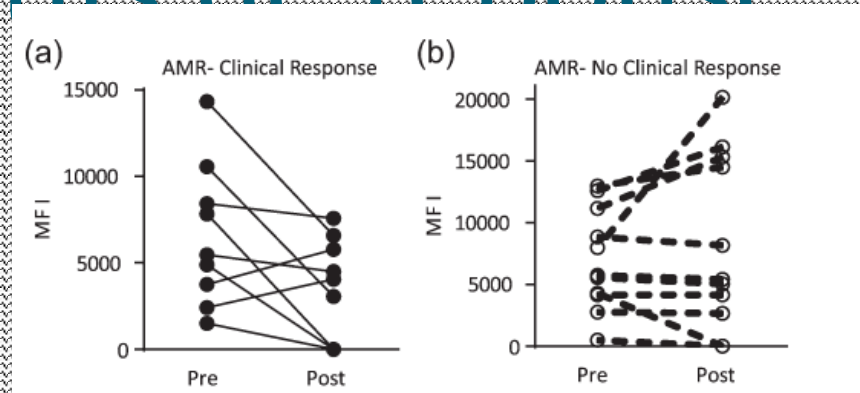
• Otani et al

- Disparition des DSA quel que soit le traitement

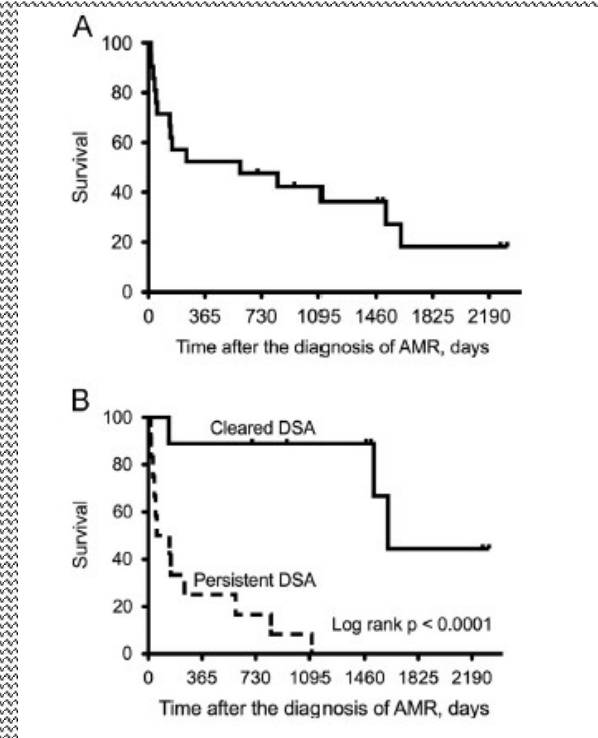
• Witt et al

- Diminution des MFI est un facteur de bon

SFH Paris 2014



Jackup et al J Clin Apheresis



Witt et al

Prévention AMR

Prévention du rejet hyperaigu et du rejet humoral précoce

- 1 Stratégie basée sur le respect des Ag interdits et un cross match virtuel négatif
 - Inadapté pour les patients très immunisés
 - Très faible nbre de donneurs potentiels
 - Augmentation de la durée d'attente sur liste et de la mortalité
- 2 Désensibilisation pré opératoire peu efficace en transplantation pulmonaire
- 3 Désensibilisation périopératoire prometteuse

Antibody Desensitization Therapy in Highly Sensitized Lung Transplant Candidates

L. D. Snyder^{1,*}, A. L. Gray¹, J. M. Reynolds¹,
G. M. Arepally¹, A. Bedoya¹, M. G. Hartwig²,

American Journal of Transplantation 2014; XX: 1-8

Day 1	Plasmapheresis	Methylprednisolone 100mg IV	Bortezomib 1.3 mg/m ² SQ	Rituximab 375 mg/m ² IV
Day 4	Plasmapheresis	Methylprednisolone 100mg IV	Bortezomib 1.3 mg/m ² SQ	
Day 8	Plasmapheresis	Methylprednisolone 50mg IV	Bortezomib 1.3 mg/m ² SQ	
Day 11	Plasmapheresis	Methylprednisolone 50mg IV	Bortezomib 1.3 mg/m ² SQ	
Day 14	Plasmapheresis			
Day 17	Plasmapheresis			
Day 19	Plasmapheresis			Rituximab 375 mg/m ² IV
Day 26	IVIg 500mg/kg, continuing monthly			

Desensitization pretransplant protocol. IV, intravenous; IVIg, intravenous immunoglobulin; SQ, subcutaneous.

Antibody Desensitization Therapy in Highly Sensitized Lung Transplant Candidates

L. D. Snyder^{1,*}, A. L. Gray¹, J. M. Reynolds¹,
G. M. Arepally¹, A. Bedoya¹, M. G. Hartwig²,

AJT 2014 4:849-56

18 pts hyperimmunisés

9 pts transplantés (69 jours)

4 avec cross match virtuel nég (Jo et historique)

2 avec cross match virtuel nég (Jo)

3 avec cross match virtuel pos de bas niveau, cross match prospectif neg

PRA calculés class I or class II non modifiés par la désensibilisation

Diminution statistiquement significative des MFI
seulement dans le groupe 5000-10000 (class I or II) :

Utility of Peritransplant and Rescue Intravenous Immunoglobulin and Extracorporeal Immunoabsorption in Lung Transplant Recipients Sensitized to HLA Antigens

Human Immunology 66, 378–386 (2005)

James Z. Appel III, Matthew G. Hartwig, R. Duane Davis, and Nancy L. Reinsmoen

1992-2003
380 LT pts
35 pts avec anti HLA ac non DSA
12 traités, 23 non traités

Elimination des Class I Ab plus facile que Class II

TABLE 1 Peritransplant desensitization regimen for lung transplant recipients sensitized to third-party HLA antigens^a

Time	Regimen
At transplant	IVIG (2g/kg) + ECI
Posttransplant week 1	IVIG (500mg/kg) + daily ECI
Posttransplant weeks 2–4	IVIG (500mg/kg) + weekly ECI
Posttransplant weeks 5–24	IVIG taper

Abbreviations: ECI = extracorporeal immunoabsorption; IVIG = intravenous immunoglobulin.

^aECI withheld in some patients with lower pretransplant percentages of panel-reactive antibodies.

TABLE 2 Impact of peritransplant desensitization therapy on class I and class II anti-HLA antibodies

Patient	Pretransplant PRA ^a (class I/class II)	Time until AB elimination ^b (days)
1	89%/0%	62
2	29%/0%	55
3	86%/0%	—
4	11%/0%	116
5	32%/22%	1/—
6	27%/0%	105
7	0%/26% ^c	NA
8	9% ^c /0%	NA
9	29%/0%	107
10	0%/14%	—
11	0%/17%	185
12	12% ^c /18% ^c	NA/NA

Utility of Peritransplant and Rescue Intravenous Immunoglobulin and Extracorporeal Immunoabsorption in Lung Transplant Recipients Sensitized to HLA Antigens

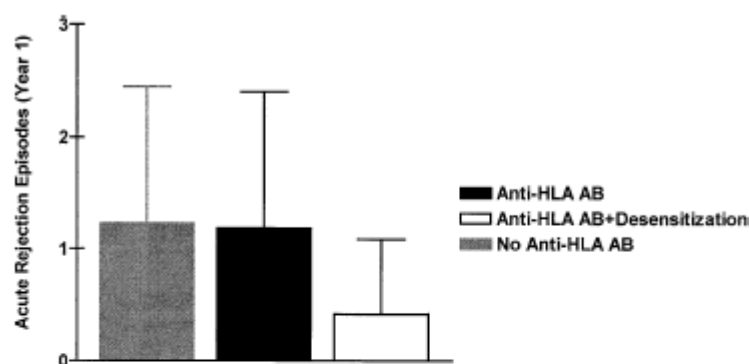


FIGURE 2 Mean number of acute rejection episodes during the first year after transplantation. Frequency of acute rejection episodes among lung transplant recipients presensitized to third-party human leukocyte antigens (HLA) was significantly lower for those who received peritransplant desensitization therapy compared with those who did not ($p = 0.05$ based on Student's t -test) or compared with nonsensitized patients ($p = 0.02$ based on Student's t -test, $p = 0.07$ overall based on analysis of variance). Frequency of acute rejection events was comparable among nonsensitized recipients and presensitized recipients who did not receive peritransplant desensitization therapy ($p = 0.86$ based on Student's t -test). AB = antibodies.

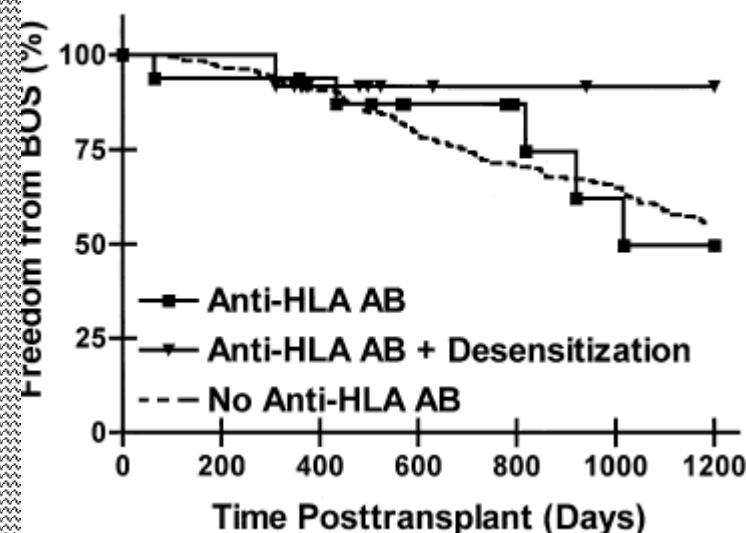


FIGURE 1 Freedom from bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) Kaplan-Meier curves. Freedom from BOS over 3 years of follow-up was higher among lung transplant recipients presensitized to third-party human leukocyte antigens (HLA) who received peritransplant desensitization therapy compared with those who did not receive therapy or compared with nonsensitized recipients ($p = 0.32$ based on log-rank analysis). AB = antibodies.

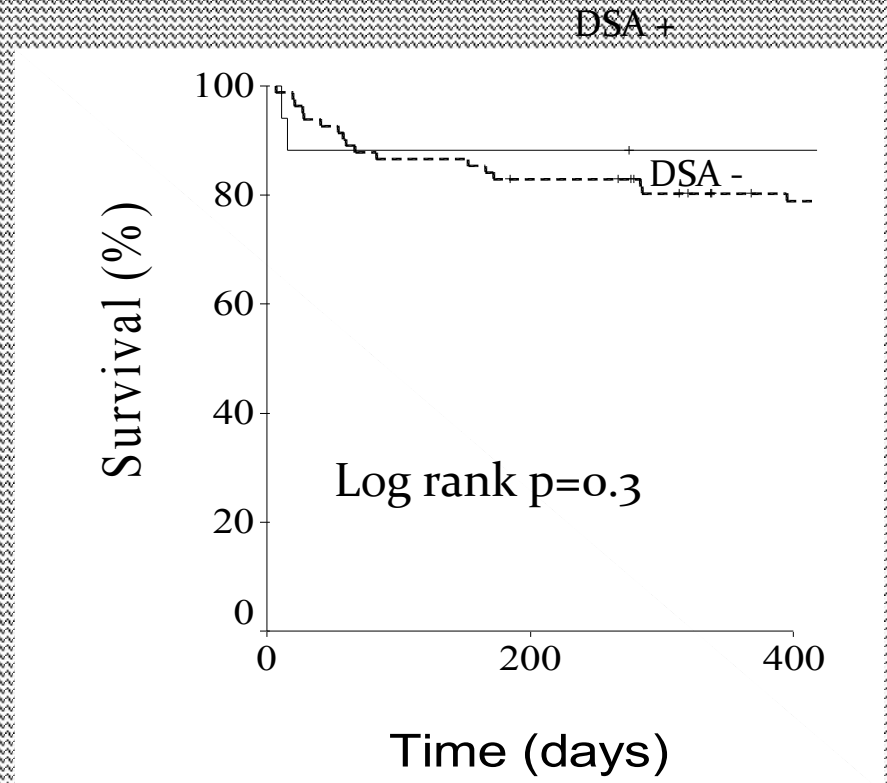
A peritransplant strategy in LT recipients with preformed anti HLA DSA Foch Lung Transplant Group ISHLT 2014 P 514

- 1000<MFI<5000 n= 10 pts
- 5000<MFI<10000 n= 6 pts
- MFI>10000 n= 1 pt

1 preoperative PE , 5 post operatively then IvIg 2g/kg and Rituximab

	DSA + pts (n=17)	DSA - pts (n=82)	<i>p</i>
D AMR M1	0	1	<i>1</i>
D+p AMR M1	0	1	<i>1</i>
D AMR M12	0	4	<i>1</i>
D+p AMR M12	0	6	<i>0.6</i>

SFH Paris 2014

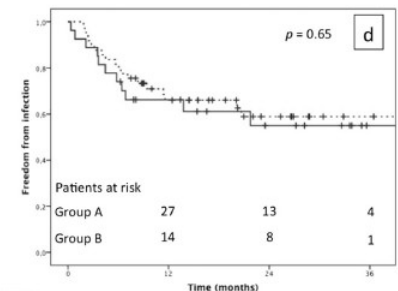
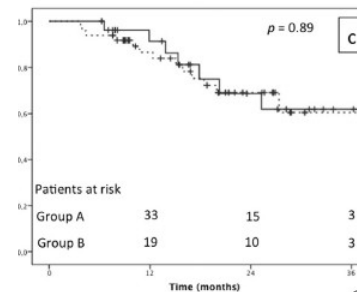
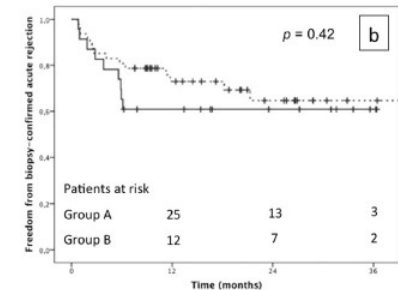
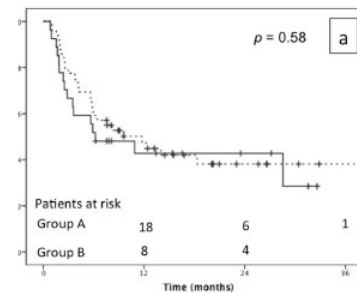
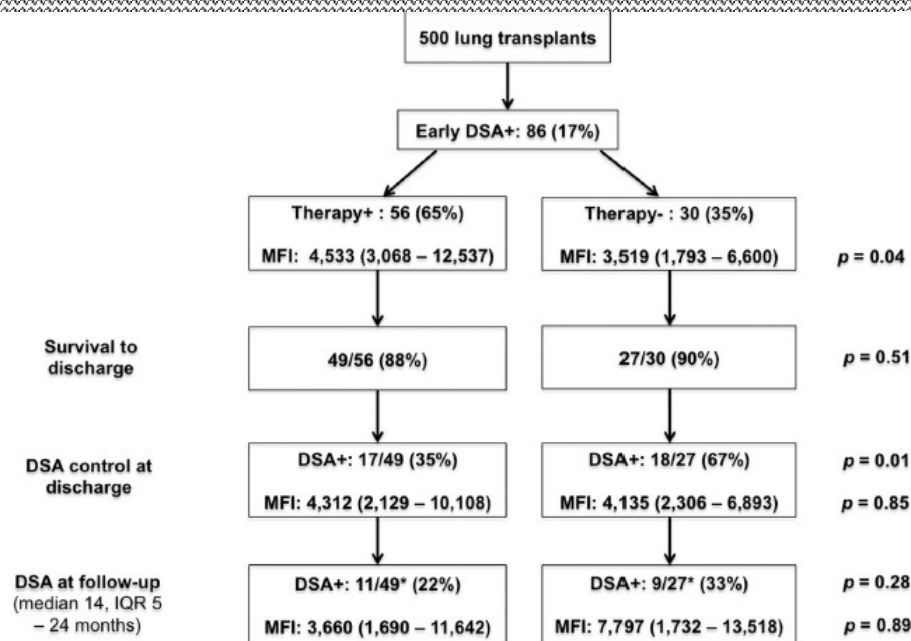


- Definite AMR (DAMR) : DSA and clinical symptoms and immunohistological criteria
- Possible AMR (pAMR) : DSA and clinical symptoms or immunohistological c

Prévention : DSA de novo

Traitement post opératoire précoce: EP et ritux

65% des pts du gpe ttés ont éliminés leurs DSA vs 34% dans le gpe non tté (p=0,01)



Freedom from (a) pulse steroid therapy, (b) biopsy-diagnosed rejection, (c) bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), and (d) infection requiring hospitalization was similar in patients who did (Group A) and did not (Group B) receive plasma exchange. The x-axis has been truncated at 37 months.

Spécificités en transplantation pulmonaire

A le périopératoire

- 1 risque hémorragique élevé + péridurale thoracique
 - Technique : centrifugation durée plus courte ++ en pré opératoire immédiat
 - Liquide de substitution PFC
 - 100 % en pré opératoire et post opératoire immédiat
 - Introduction progressive d'Alb lorsque diminution du risque hémorragique
- 2 Voie d'abord
 - KTc en périopératoire
 - Voies périphériques préférentielles à distance

Spécificités en transplantation pulmonaire

B : Plus à distance

- Voie périphérique privilégiée

- Liquide de substitution : Albumine + PFC si séances rapprochées
- Technique
 - Centrifugation
 - DFPP
 - IA possible (pas d'expérience à Foch)

Conclusions

- Le rejet humoral existe en transplantation pulmonaire mais reste incomplètement défini
- Les rejets humoraux précoces semblent de meilleur pronostic
- Les DSA sont impliqués dans le rejet chronique pulmonaire (anti DQ + fréquents)
- Les EP occupent une place importante dans le tt du rejet aigu humoral en association avec d'autres traitements (corticoïdes, Ivlg, rituximab)
- La désensibilisation périopératoire est probablement efficace dans la prévention des rejets humoraux

Merci

- T. Saint Marc, A. Braconnier
- à toute l'équipe soignante de SSPI/USIR/Réa impliquée dans les EP