

Suivi alterné des transplantés pulmonaires entre le centre transplantateur et leur CRCM d'origine

Dr Isabelle Danner-Boucher

Dr Alain Haloun

CRCM adulte de Nantes

Unité de Transplantation Thoracique

2013

Les données du problème

- Augmentation du nombre de transplantations
- Augmentation de la file active des greffés
- Nb de transplantations réalisées : 327
- File active : 165 dont 92 mucoviscidose
- Nb d'HDJ en 2012 : 1056

Survie à Nantes des tx muco

Durée en années	survie	intervalle de confiance	Nombre
1	82,2	74,9 - 87,8	140
2	69,3	60,9 - 76,6	106
3	65,9	57,3 - 73,6	82
4	64,1	55,4 - 71,9	76
5	61,2	52,3 - 69,3	68
6	59,1	50,1 - 67,5	61
7	56,6	47,5 - 65,3	52
8	55,3	46 - 64,2	44
9	55,3	46 - 64,2	39
10	53,7	44,2 - 62,9	36
11	48,3	38,3 - 58,5	31
12	46,3	36,1 - 56,8	26
13	46,3	36,1 - 56,8	22
14	46,3	36,1 - 56,8	22
15	41,6	30,9 - 53,1	21

Survie des Tx CF du registre UNOS

Year Post-Transplant	CF (N=4,828)
1	82,599
2	75,188
3	68,508
4	63,085
5	58,599
6	54,886
7	51,689
8	47,917
9	44,995
10	42,542
11	39,171
12	36,689

Quelles sont les solutions ?

- Arrêter de transplanter ?
- Cloner les médecins transplantateurs ?
- Espacer le suivi ... ?
- Télésurveillance ?
- Avoir des relais pour déléguer une partie de la surveillance ?
 - OUI MAIS il faut des médecins « relais »
 - ✓ consentants
 - ✓ formés au suivi

Les termes du contrat

- Le centre de tx reste le pilote ++++
- Votre rôle : vérifier que tout va bien
- Nous appeler en cas de doute ou problème
- Traitement d'une bronchite possible si :
 - Vérification rapide du retour à la normale
 - Pas de médicaments qui interagissent avec le traitement immunosupresseur

Il va falloir...

- Se parler +++
- En temps réel +++
 - tél, mail (à tous les médecins et réponse groupée), courrier à jour
- Se méfier du patient « manipulateur »

Dysfonction du greffon

Dr Isabelle Danner-Boucher

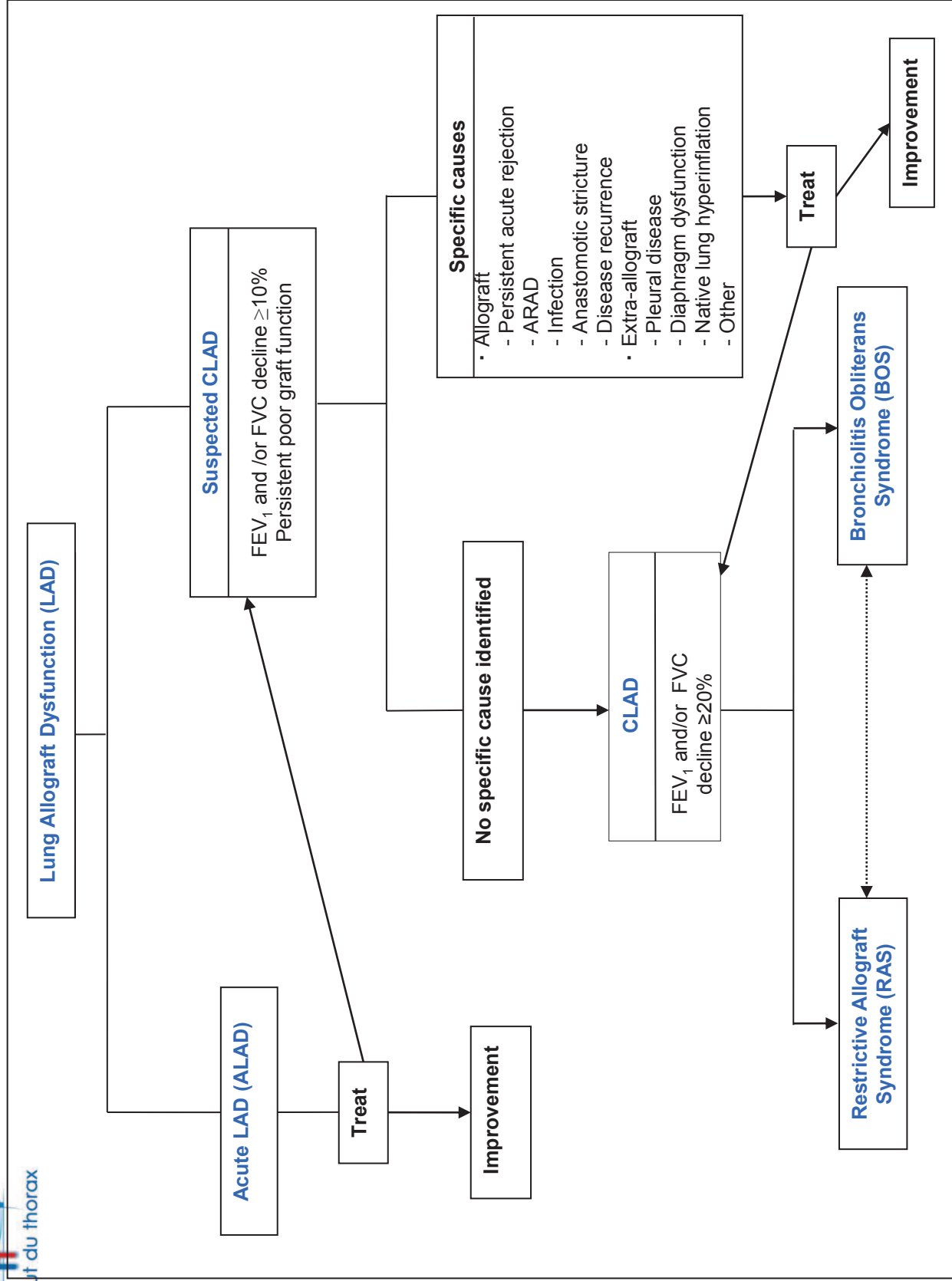
CRCM adulte de Nantes

Unité de Transplantation Thoracique

2013

Les rejets

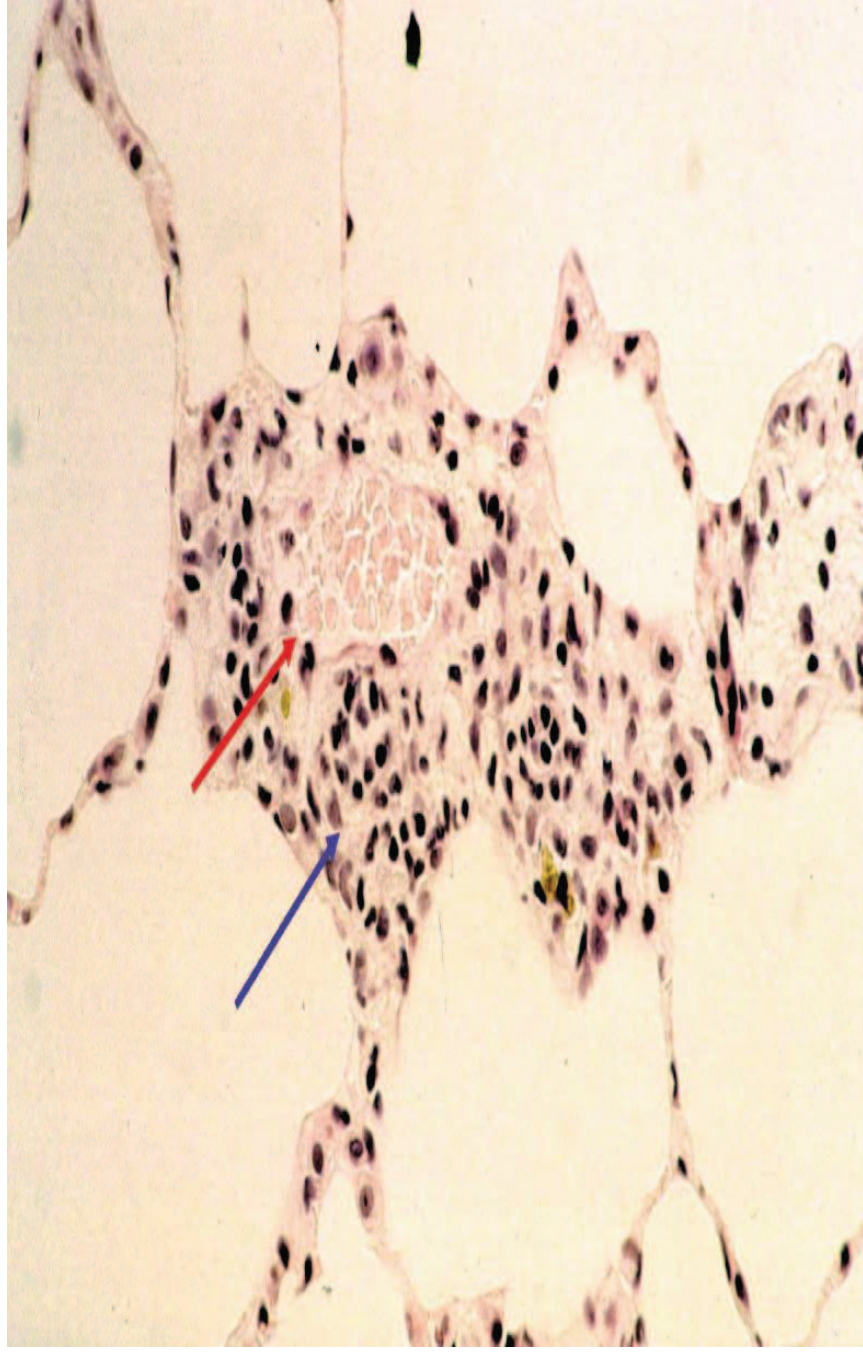
- Rejet aigu cellulaire
- Rejet humoral
- NRAD (neutrophilic reversible allograft dysfunction)
- CLAD (Chronic lung allograft dysfunction)
 - BOS (Bronchiolitis Obliterans Syndrome)
 - RAS (Restrictive allograft dysfunction)



Rejet aigu

- Baisse isolée des EFR
- Très fréquent
- Importance de la surveillance fonctionnelle respiratoire
- Symptomatologie aspécifique ou absente
- Diagnostic :
 - histologique sur BTB
 - ou rétrospectif sur efficacité des corticoïdes et absence de cause infectieuse retrouvée

Rejet aigu : histologie



infiltration lymphocytaire à distribution périvasculaire

Rejet aigu

- Réponse immunitaire à médiation cellulaire impliquant l'activation des lymphocytes du receveur contre les antigènes du donneur
- Meilleur pronostic si diagnostiqué et traité précocément
- Favorise le rejet chronique
- Traitement : bolus de corticoïdes
 - 5 à 8 mg/Kg de solumédrol de 3 à 5 jours
 - Relai PO 0,8 mg/Kg avec baisse de 2,5mg/3j

Rejet humoral

- Médié par les Ac anti HLA (DSA)
- Diagnostic :
 - Identification des Ac anti HLA (DSA)
 - Dysfonction du greffon
 - Capillarite à PN
 - Dépôt endothélieux à C4d
- Traitement : bolus de corticoïdes
 - Echanges plasmatiques
 - IV Ig à fortes doses
 - Anti CD20

Que faire si présence de DSA sans dysfonction du greffon ?

Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation

Ramsey R. Hachem, MD,^a Roger D. Yusem, MD,^a Bryan F. Meyers, MD,^b
Aviva A. Aloush, RN,^b Thalachallour Mohanakumar, PhD,^c
G. Alexander Patterson, MD,^b and Elbert P. Trulock, MD^a

From the ^aDivision of Pulmonary and Critical Care Medicine, the

^bDivision of Cardiothoracic Surgery, and the

^cDepartment of Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri.

KEYWORDS:

donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies;
lung transplantation;
rejection;
antibody-directed treatment;
intravenous immune globulin;
rituximab

BACKGROUND: Because the development of donor-specific anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies (DSA) after lung transplantation has been associated with acute and chronic rejection, we implemented a clinical protocol to screen all transplant recipients for DSA and preemptively treat those who developed DSA with rituximab and intravenous immune globulin (IVIG), or IVIG alone.

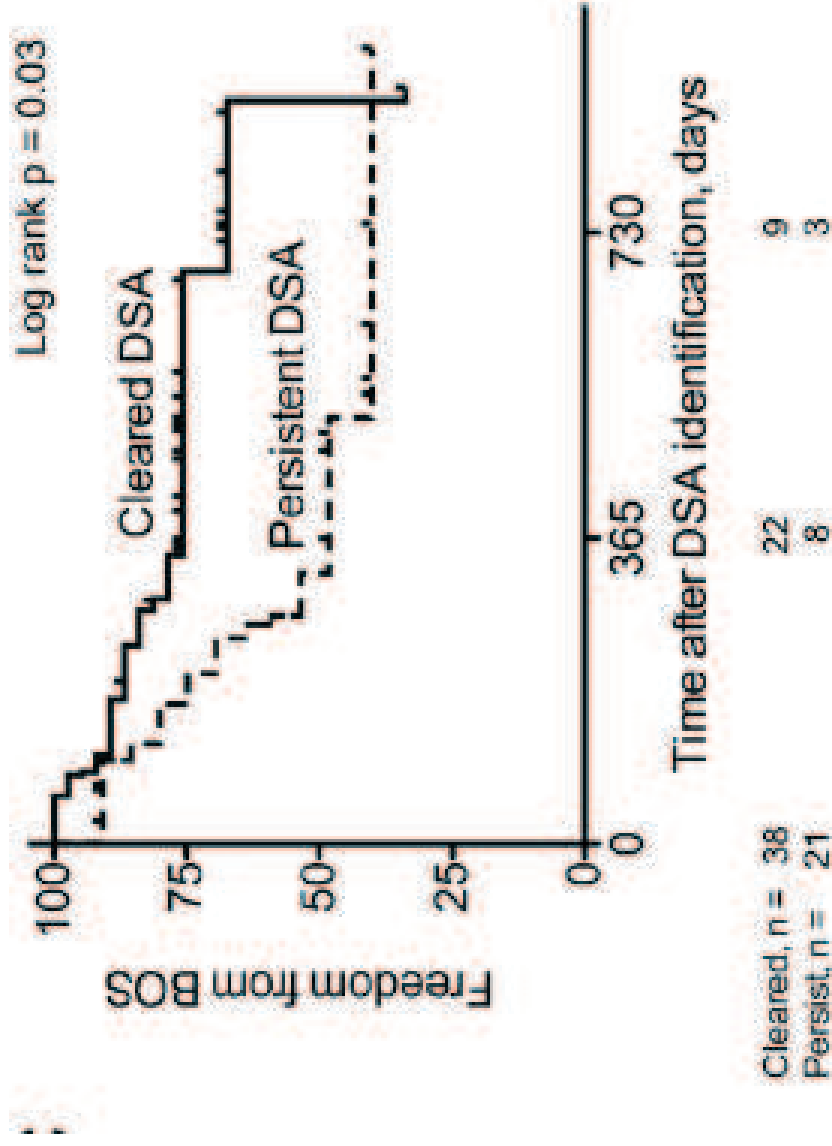
METHODS: We conducted a prospective observational study of this protocol and used the LABScreen Single Antigen assay to detect DSA after transplantation. We compared the incidence of acute rejection, lymphocytic bronchiolitis, and bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) between those who developed DSA and those who did not using Cox proportional hazards models. We used the Kaplan-Meier method to compare freedom from BOS and survival between those who had persistent DSA and those who had successful depletion of DSA.

RESULTS: Among 116 recipients screened, DSA developed in 65 during the study period. Those who developed DSA and received antibody-directed therapy had a similar incidence of acute rejection, lymphocytic bronchiolitis, and BOS as those who did not develop DSA. Furthermore, recipients who had successful depletion of DSA had greater freedom from BOS and better survival than those who had persistent DSA. Finally, those treated for DSA had a similar incidence of infectious complications as those who did not develop DSA.

CONCLUSIONS: The development of DSA is surprisingly common after lung transplantation. Antibody-directed therapy may reduce the risk of rejection associated with DSA, but a randomized controlled trial is necessary to critically evaluate the efficacy of this treatment protocol.

J Heart Lung Transplant 2010;xx:xxx

© 2010 International Society for Heart and Lung Transplantation. All rights reserved.



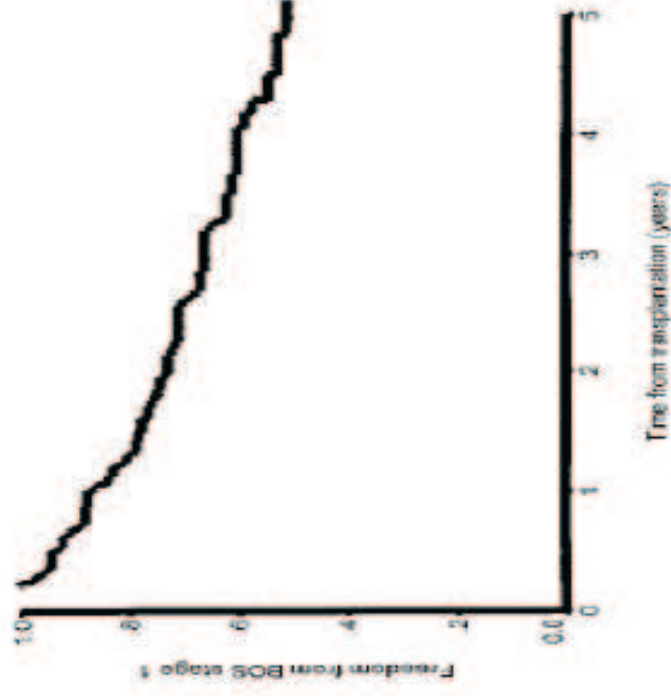
CLAD

Chronic Lung Allograft Dysfunction

Baisse irréversible du VEMS > 20% de la valeur de base

- **BOS** Bronchiolitis Obliterans Syndrome
- **RAS** Restrictive Allograft Dysfunction
 - Syndrome restrictif
 - Syndrome interstitiel et fibrose des sommets
 - Mauvais pronostic (moins bon que BOS)
- **NRAD** Neutrophilic Reversible Allograft dysfunction
 - PNN > 15% au LBA sans infection
 - Réversibilité sous azithromycine
 - Bon pronostic

Incidence de la BOS



ii 203 172 117 74 46 24

Figure 2. Freedom from bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) stage 1 from the time of transplantation.

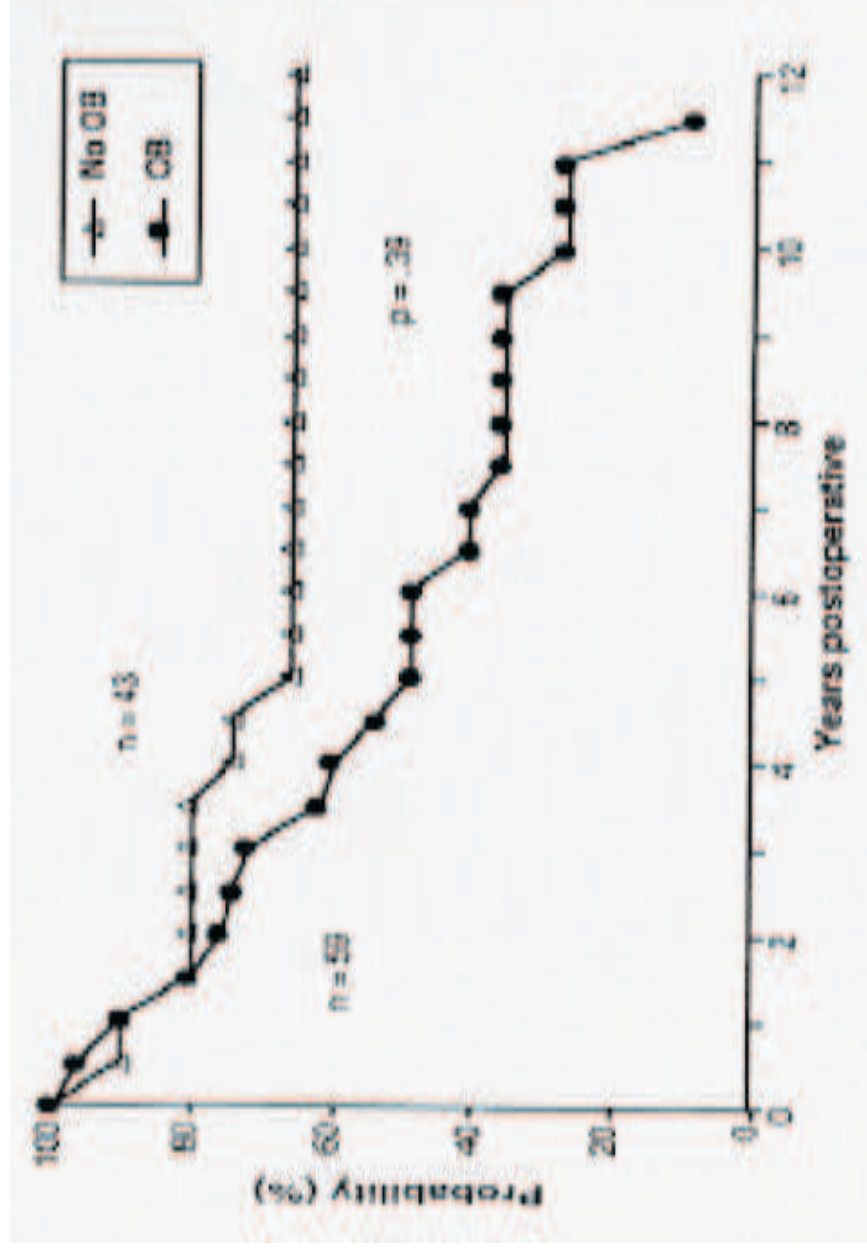
Hachem RR. AJRCCM 2004; 169: 468-72

Rejet chronique / BOS

- 30% des TxP à 3 ans et 50% à 5 ans
- Processus fibro-inflammatoire centré sur les bronchioles respiratoires et terminales aboutissant à l'oblitération totale de la lumière bronchique avec destruction des constituants de la paroi
- Non spécifique à la TxP
- Hétérogène dans sa distribution et son degré d'inflammation/fibrose
- Faible rentabilité des BTB : 15 à 45%

BOS : effets sur la survie

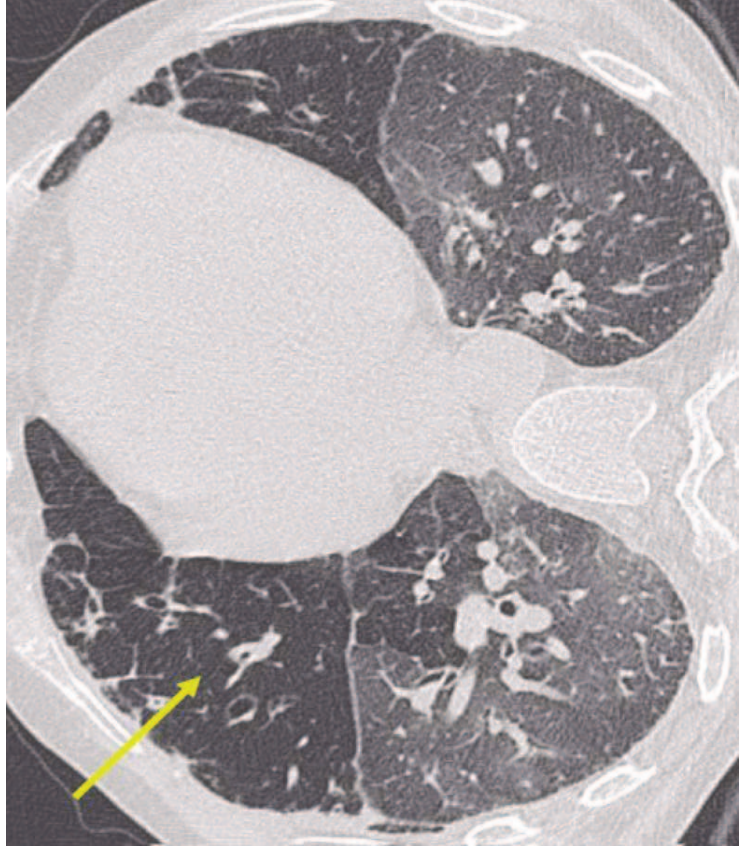
Stanford : 102 Tx



Rejet chronique / BOS

- Facteurs favorisants
 - Dysfonction primaire du greffon
 - Rejets aigus (nombreux et/ou mal traités et/ou persistants)
 - Ac anti HLA dirigés contre le donneur
 - RGO
 - Infections CMV
 - Infections bactériennes

- Signes : baisse des EFR
 - asymptomatique ou limité à une toux
 - Parfois précédé d'un épisode de bronchite virale
 - Dyspnée d'effort tardive et d'évolution variable
 - D'autant plus rapidement évolutif que précoce
- TDM
 - Aspect en mosaïque, trapping expiratoire,
 - Bronchectasies, épaississement des parois bronchiques,
 - Signes souvent tardifs, peut être normal



Rejet chronique / BOS : Traitement

- Majoration de l'immunosuppression
 - Bolus des corticoïdes
 - Introduction des inhibiteurs de la m tor
 - Photochimiothérapie, irradiation lymphoïde totale
- Evolution
 - Certican freine la dégradation ou la stabilise
 - Met plusieurs semaines pour agir
 - Re-transplantation
 - Risques infectieux

Chronic Lung Allograft Dysfunction)

Baisse irréversible du VEMS > 20% de la valeur de base

- **BOS** Bronchiolitis Obliterans Syndrome
- **RAS** Restrictive Allograft Dysfunction
 - Moins fréquent que la BOS
 - Syndrome restrictif
 - Syndrome interstitiel et fibrose des sommets
 - Mauvais pronostic (moins bon que BOS)
- **NRAD** Neutrophilic Reversible Allograft dysfunction
 - PNN > 15% au LBA sans infection
 - Réversibilité sous azithromycine
 - Bon pronostic

Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction

Masaaki Sato, MD, PhD,^a Thomas K. Waddell, MD, PhD,^a Ute Wagnetz, MD,^b Heidi C. Roberts, MD,^b David M. Hwang, MD, PhD,^a Ayesha Haroon, MD,^a Dirk Wagnetz, MD,^a Cecilia Chaparro, MD,^a Lianne G. Singer, MD,^a Michael A. Hutcheon, MD,^a and Shaf Keshavjee, MD, MSc^a

From the ^aThe Toronto Lung Transplant Program, and the ^bDepartment of Medical Imaging, University Health Network, University of Toronto, Ontario, Canada.

KEYWORDS:

chronic rejection;
chronic lung allograft
dysfunction;
bronchiolitis obliterans
syndrome;
fibrosis;
total lung capacity

BACKGROUND: Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) with small-airway pathology and obstructive pulmonary physiology may not be the only form of chronic lung allograft dysfunction (CLAD) after lung transplantation. Characteristics of a form of CLAD consisting of restrictive functional changes involving peripheral lung pathology were investigated.

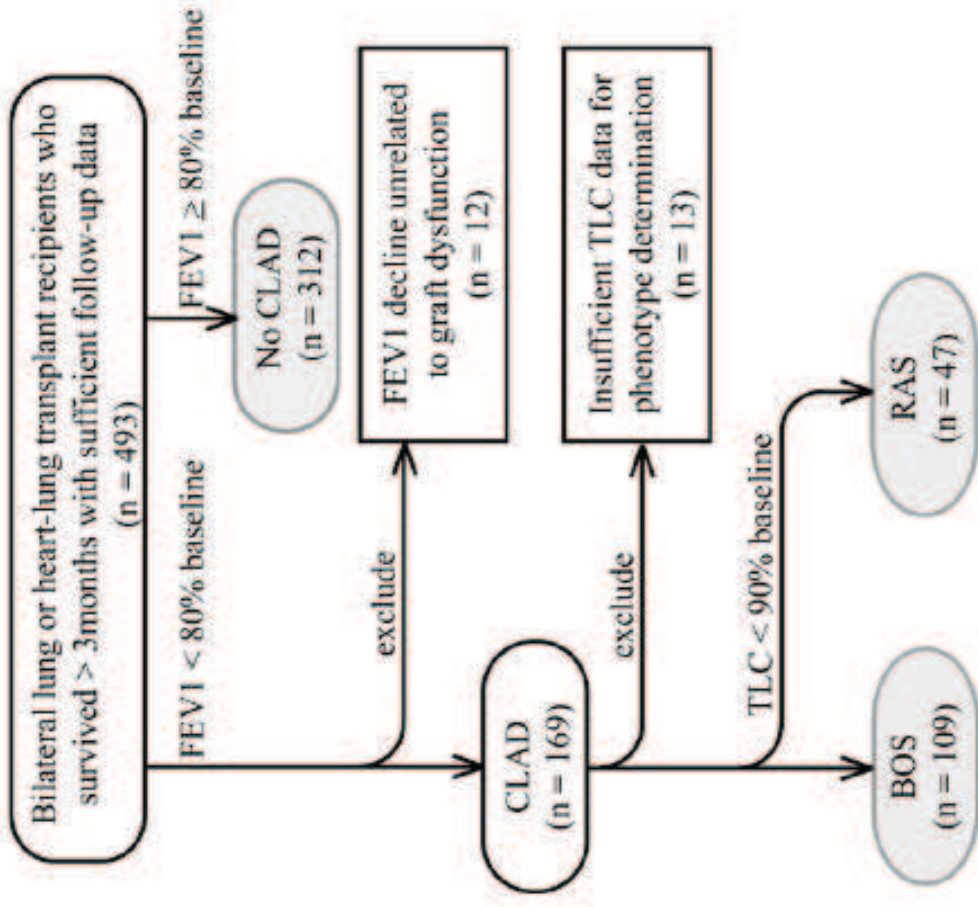
METHODS: Patients who received bilateral lung transplantation from 1996 to 2009 were retrospectively analyzed. Baseline pulmonary function was taken as the time of peak forced expiratory volume in 1 second (FEV₁). CLAD was defined as irreversible decline in FEV₁ < 80% baseline. The most accurate threshold to predict irreversible decline in total lung capacity and thus restrictive functional change was at 90% baseline. Restrictive allograft syndrome (RAS) was defined as CLAD meeting this threshold. BOS was defined as CLAD without RAS. To estimate the effect on survival, Cox proportional hazards models and Kaplan-Meier analyses were used.

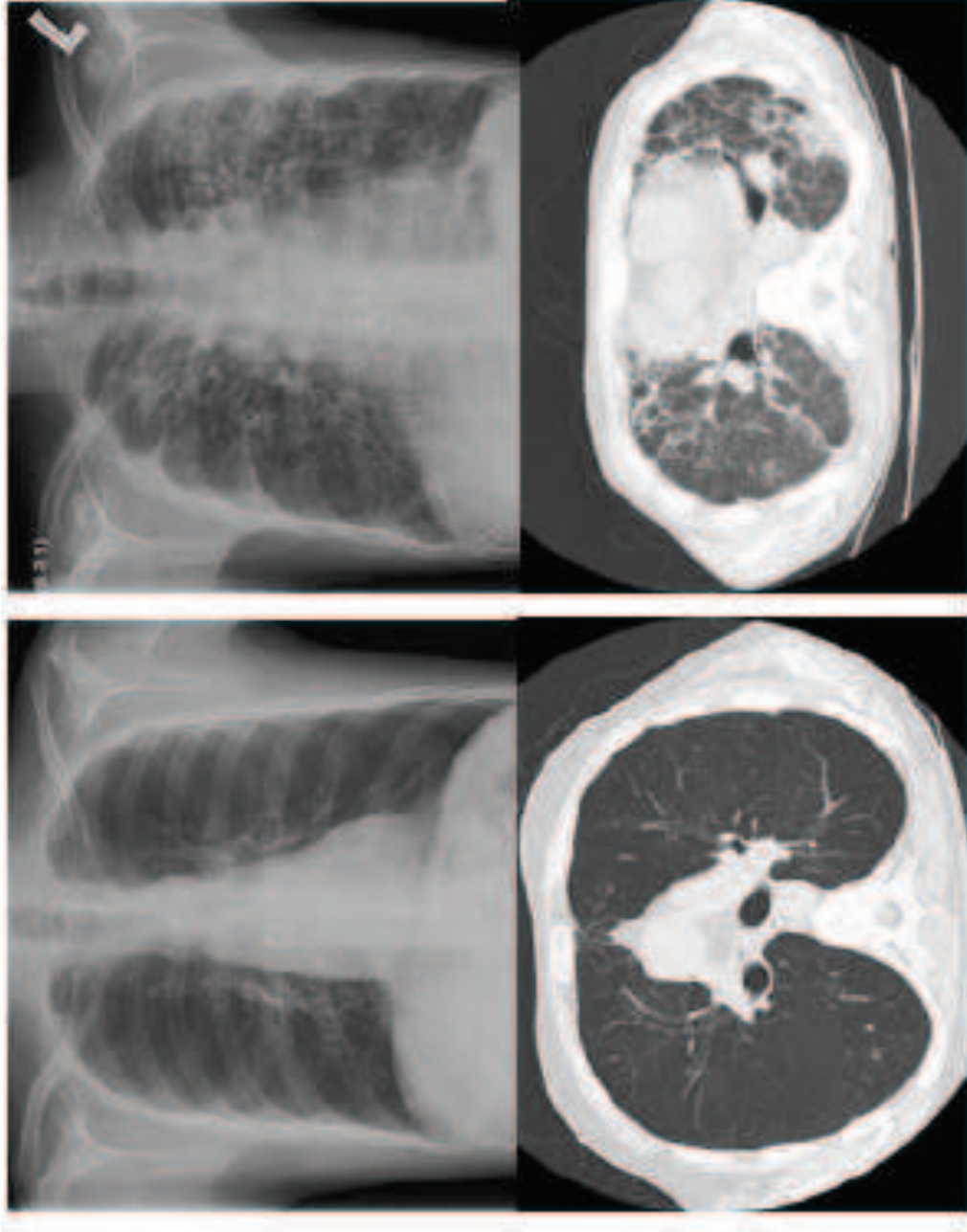
RESULTS: Among 468 patients, CLAD developed in 156; of those, 47 (30%) showed the RAS phenotype. Compared with the 109 BOS patients, RAS patients showed significant computed tomography findings of interstitial lung disease ($p < 0.0001$). Prevalence of RAS was approximately 25% to 35% of all CLAD over time. Patient survival of RAS was significantly worse than BOS after CLAD onset (median survival, 541 vs 1,421 days; $p = 0.0003$). The RAS phenotype was the most significant risk factor of death among other variables after CLAD onset (hazard ratio, 1.60; confidential interval, 1.23–2.07).

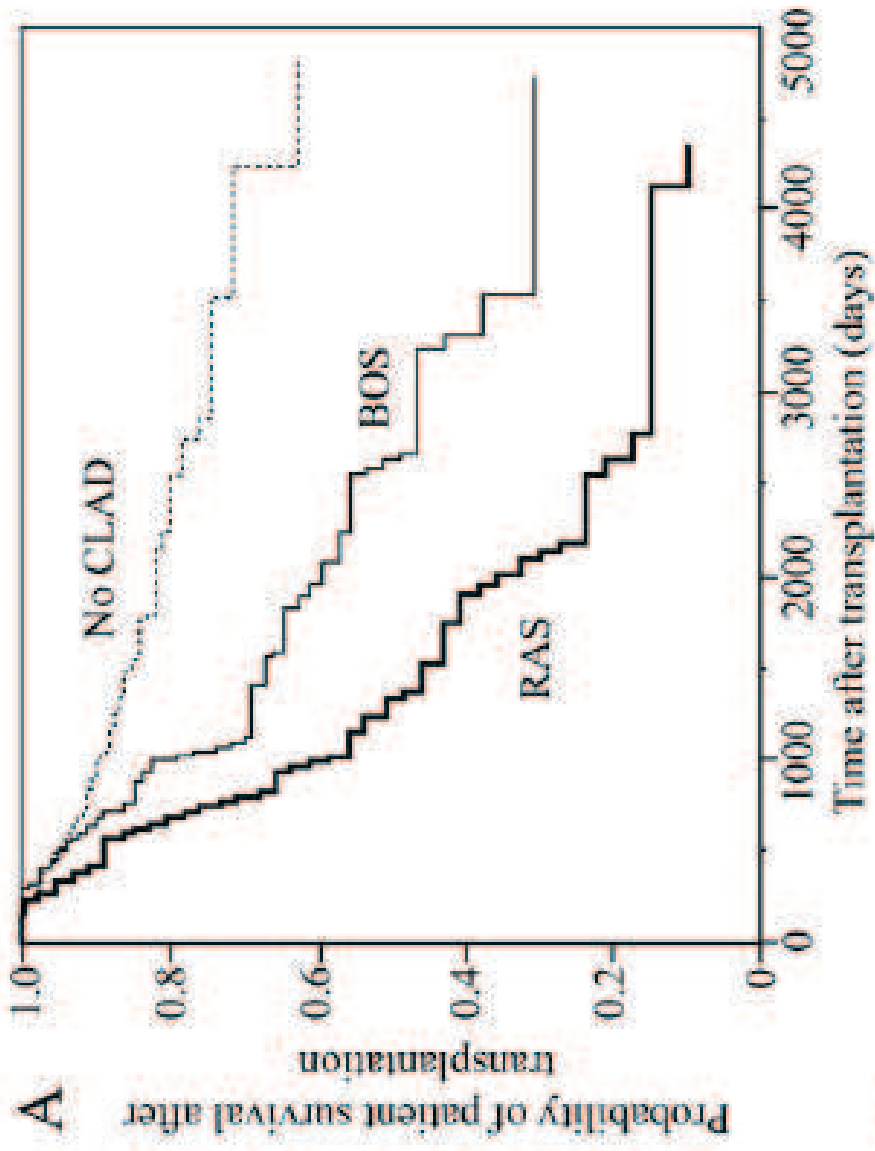
CONCLUSIONS: RAS is a novel form of CLAD that exhibits characteristics of peripheral lung fibrosis and significantly affects survival of lung transplant patients.

J Heart Lung Transplant 2011;30:735–42

© 2011 International Society for Heart and Lung Transplantation. All rights reserved.







Chronic Lung Allograft Dysfunction)

Baisse irréversible du VEMS > 20% de la valeur de base

- **BOS** Bronchiolitis Obliterans Syndrome
- **RAS** Restrictive Allograft Dysfunction
 - Moins fréquent que la BOS
 - Syndrome restrictif
 - Syndrome interstitiel et fibrose des sommets
 - Mauvais pronostic (moins bon que BOS)
- **NRAD** Neutrophilic Reversible Allograft dysfunction
 - PNN > 15% au LBA sans infection
 - Réversibilité sous azithromycine
 - Bon pronostic

NRAD

- **Azithromycin in posttransplant bronchiolitis obliterans syndrome.**
 - [Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, Van Raemdonck DE, Dupont LJ, Verleden GM.](#)
 - Chest 2011 May;139(5):1246
- **Neutrophilic reversible allograft dysfunction (NRAD) and restrictive allograft syndrome (RAS).**
 - [Verleden SE, Vandermeulen E, Ruttens D, Vos R, Vanevlen A, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Vanaudenaerde BM, Verleden GM.](#)
 - Lung Transplantation Unit, University Hospital Gasthuisberg, KU Leuven, Leuven, Belgium.
 - Semin Respir Crit Care Med 2013

Cas de [REDACTED] (1)

- H, né en [REDACTED], muco
- Tx bipulmonaire le [REDACTED]/2002
- Suites simples en dehors de crises convulsives. Sortie d'hospitalisation à J32 avec un VEMS à 60%
- DID post tx
- 3/06/2002 : VEMS 80%
- 17/06/2002 : VEMS à 61% lié à une pneumopathie à CMV + pyo
- 11/2002 VEMS 89%

Cas de [REDACTED] (2)

- 01/2003 : pneumopathie excavée à pyo
- 01/2003 : VEMS 93%
- HTA, BMI 16, creat 80
- Prograf, cellcept, cortancyl, zestril, aérosols pentacarinat (leucopénie sous bactrim), elisor, fosamax, creon, delursan, ephynal, caltrate
- Été 2003 ([REDACTED]) sepsis sévère, créat 450, pneumopathie droite (tienam, amiklin)

Cas de [REDACTED] (3)

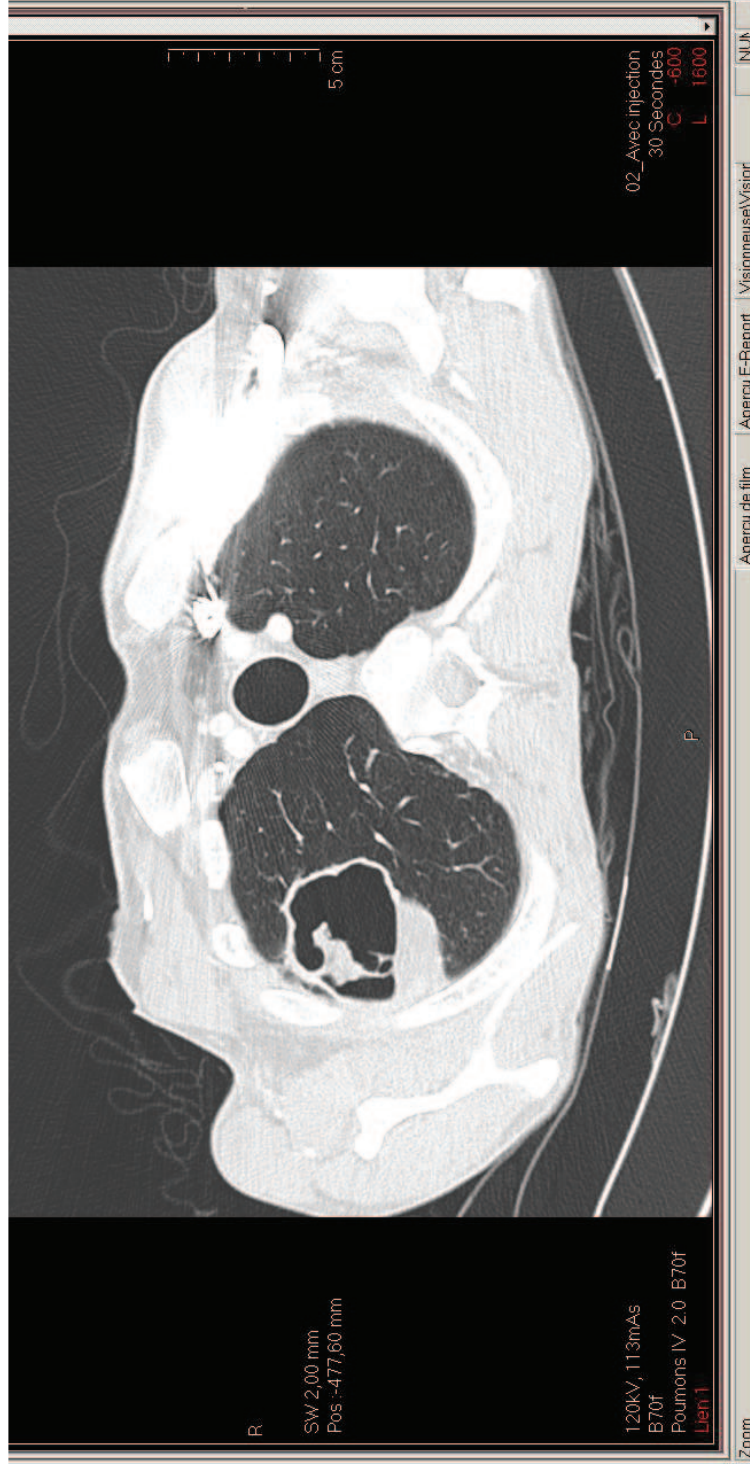
- VEMS 98%, créat 108
- 12/2003 : augmentin, ciflox pour fièvre et vomissement
- 06/2004 : ablation de fils d'acier, VEMS 94%
- 01/2005 : péricardite virale bénigne ttt par aspirine
- 03/2005 : douleur thoracique, orifice trachéal borgne
- 04/2006 : VEMS 90%

Cas de FI (4)

- 19/05/2006 : VEMS 66%, 0 symptome
- Bolus SMD, VEMS 64%,
- Fibro :
 - BTB : pas de rejet aigu mais bronchiolite
 - Pyo+
- TDM : normal
- Fortum, nebcine, rapamune, zythromax
- 26/06 : VEMS 55%
- 24/07: VEMS 45%, dyspnée d'effort

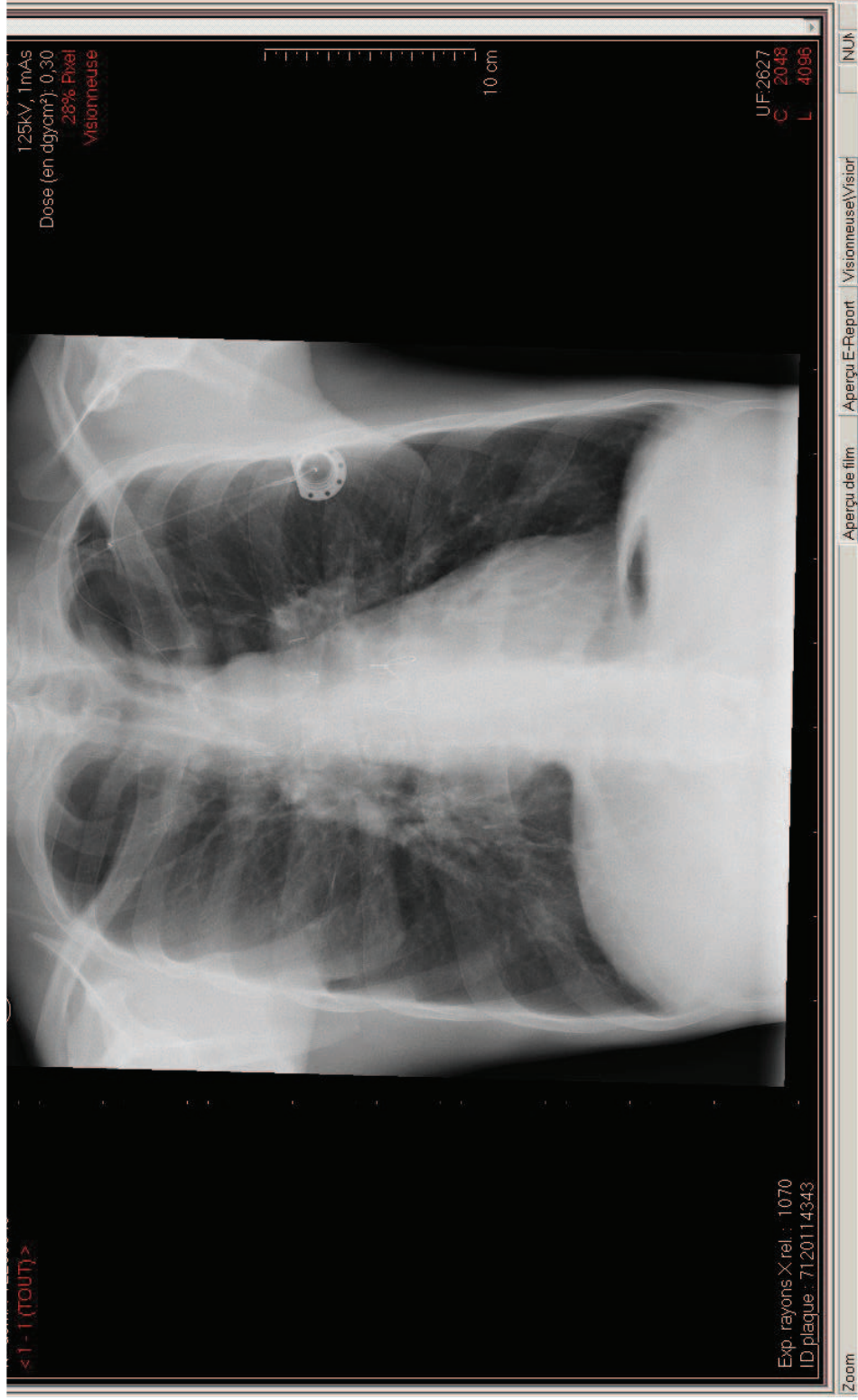
Cas de FI (5)

- 22/09 : VEMS 39%, asthénie, toux sèche
- 23/10 : VEMS 36%, - 4 Kg
- Projet de retransplantation, renutrition++
- 28/11 : pneumopathie excavée,
- Ponction sous scanner : filaments aspergillaires, ttt candidas, vfend

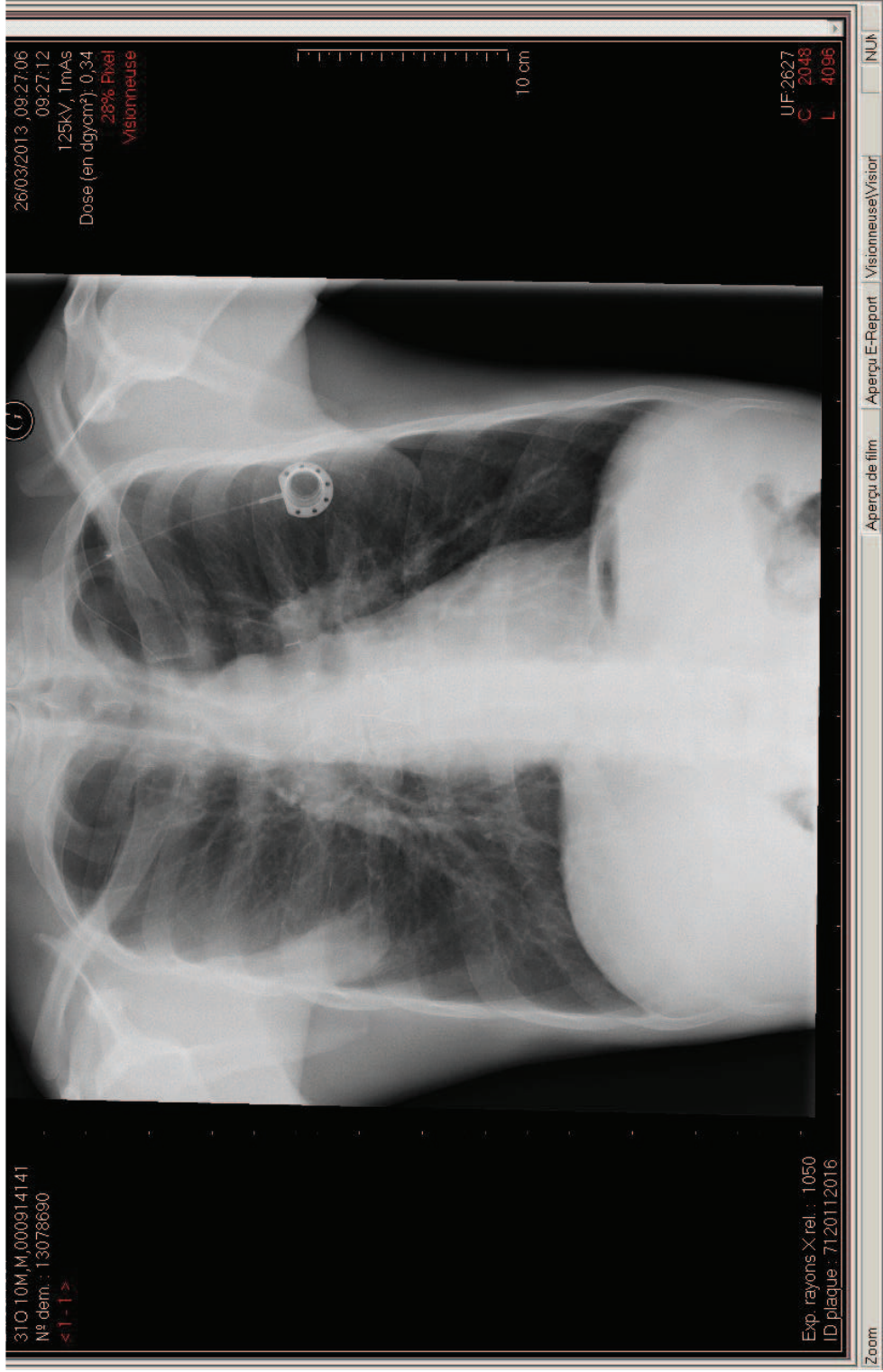


Cas de FI (6)

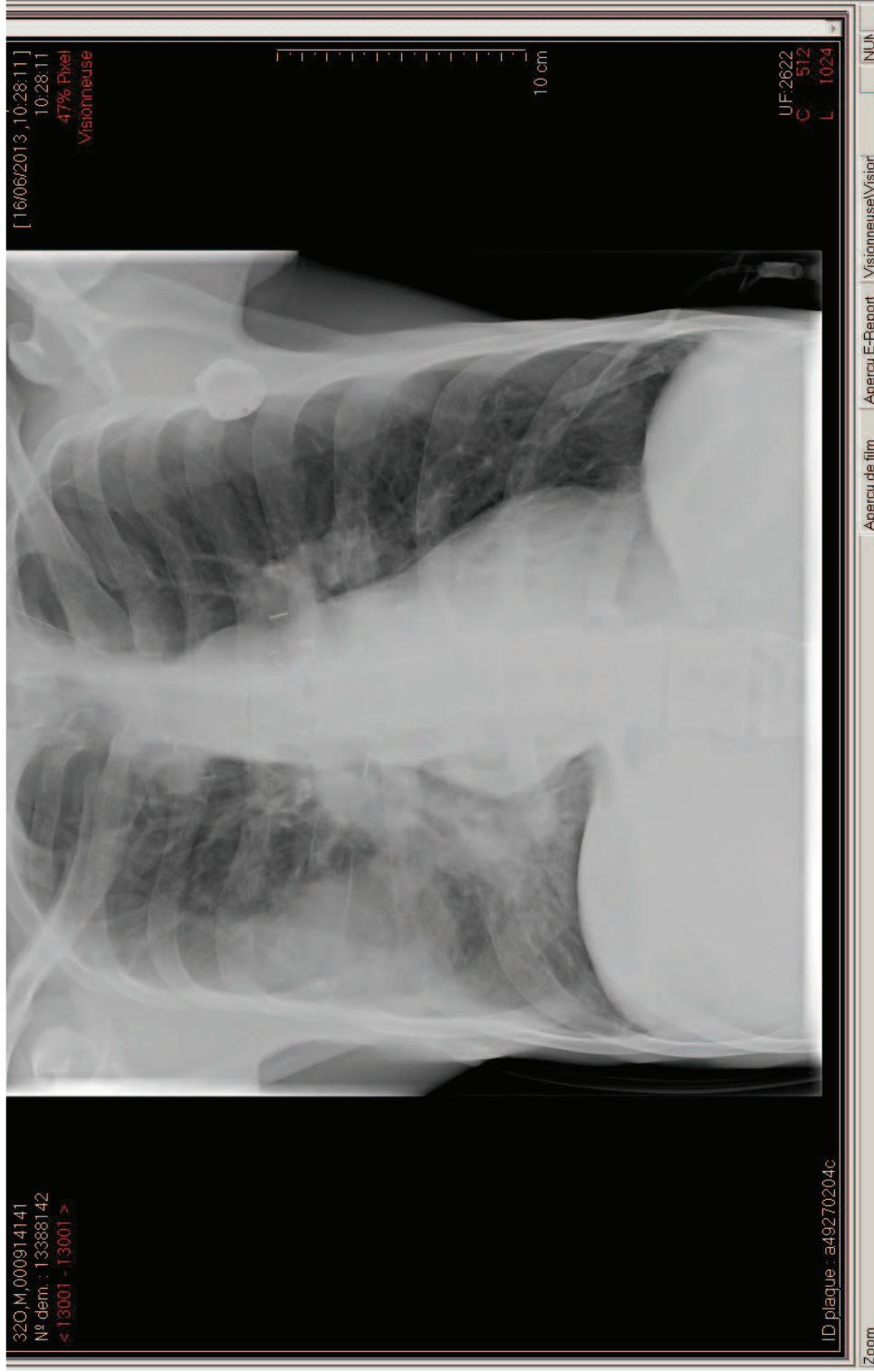
- 19/12 : VEMS 25%, réinscrit sur liste de greffe (dg en mai)
- 05/03/2007 : VEMS 17%, BMI 16, creat 150-200
- [REDACTED] 2007 : retransplantation
- VEMS : 70%
- Insuffisance rénale
 - Créat 250, protéinurie
 - 03/2010 : créat 600, dialyse
 - 06/2010 : greffe rein







Exp. rayons X rel. : 1050
ID plaque : 7120112016



Cas de [REDACTED] (1)

- H, né en [REDACTED]
- 26 ans le [REDACTED] 09/2004 : tx bipulmonaire avec réinsertion d'une bronche surnuméraire LSD
- Parésie diaphragmatique donc BIPAP
- Nov 2004 : VEMS 76%, CV 71%/56%
- Juin 2005 : VEMS 65% sténose tronc intermédiaire dilatée au ballon + sténose LSD non cathétérisable
- Juillet : VEMS 71% , créat 170

Cas de [REDACTED] (2)

- Janv 2006 VEMS 65%
- Mars 2006 : bronchoscopie par H Lena
- Avril 2006 VEMS 80%
- Juillet 2006 : récursive de la sténose VEMS 59%, dilatation au ballon, surinfection traitée par augmentin ciflox
- Fibroscopie
 - BTB : pas de rejet; minime alvéolite fibrineuse
 - LBA: >80% PNN
 - Bact : pyo

Cas de [REDACTED] (3)

- Août VEMS 49% sténose est modérée et laisse passer le fibroscope. Pyo + donc fortum nebcine (annulation du voyage de noces) VEMS 61% puis 55%
- Sept 2006: VEMS 50% , Bolus de Corticoïdes puis rapamune et zithromax

Date	VEMS en %
11/09/2006	50
22/09/2006	54
06/10/2006	57
19/10/2006	55
03/11/2006	68
04/12/2006	66
18/12/2006	61
08/01/2007	68
07/03/2007	69
13/08/2007	76
19/12/2007	80
06/03/2008	81

gastro/fibro

creat 232

Cas de [REDACTED] (5)

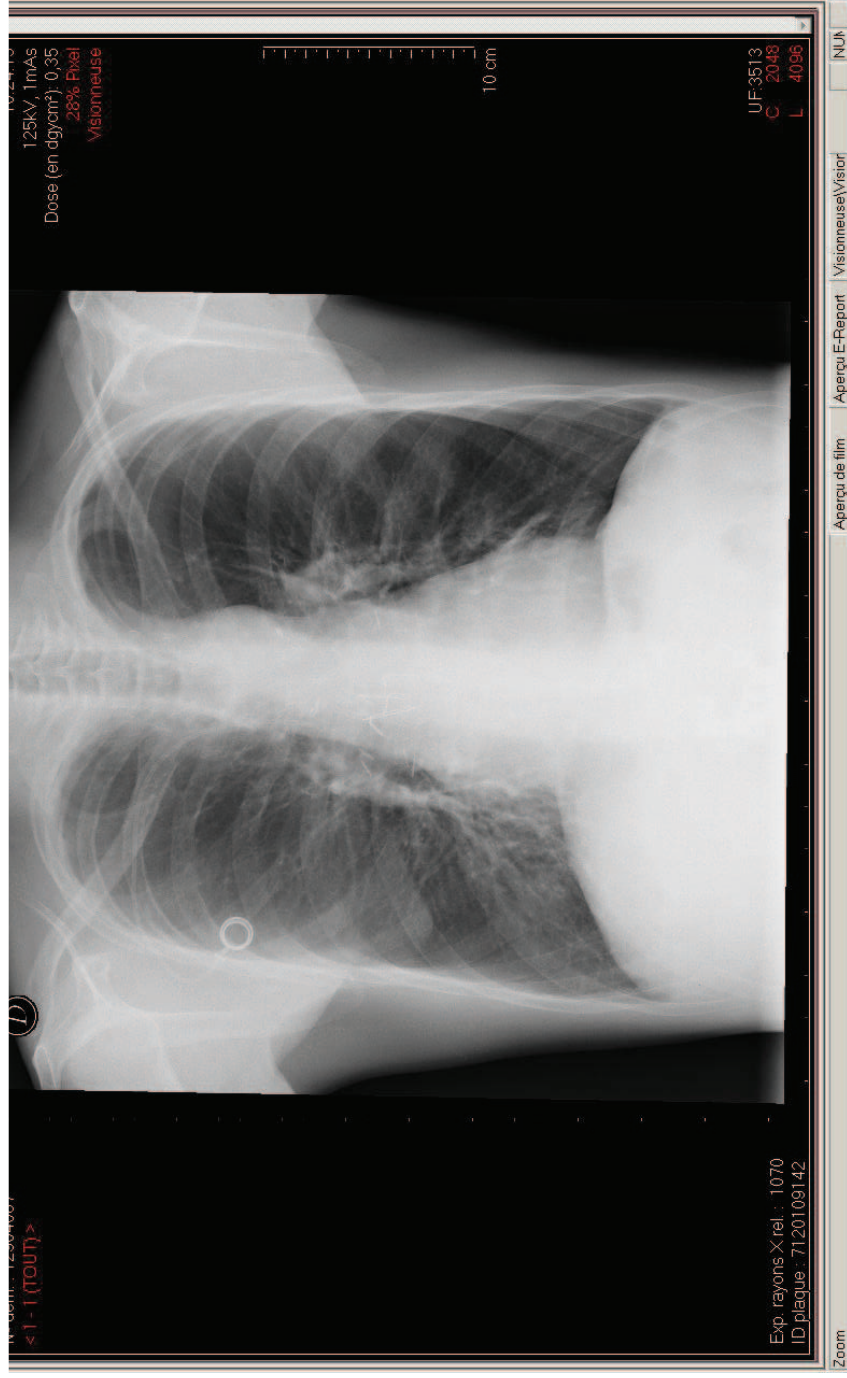
- 2008-2011: surinfections, pancréatite....
- 2011 : naissance de [REDACTED], HTA, Créat 340 (clairance 19), VEMS 83%
- Jan 2012 : inscrit sur liste de greffe rénale
- Sept 2012 : basocellulaire du cuir chevelu
- Mars 2013 : début des dialyses, VEMS 63-70%
- [REDACTED] 07/2013 : transplantation rénale
- 02/09/2013 : VEMS 86%, créat 100

Ordonnance de [REDACTED] en 2011 (24 médicaments)

- Neoral
- Cortancyl
- Rapamune
- Zithromax
- Lasilix
- Rénelgel
- Caltrate
- Unalpha
- Aprovel
- Bisoprolol
- Icaz
- Bicarbonate de Na
- Mircera
- Uvedose
- Creon
- Mopral
- Ursolvan
- Vasten
- Allopurinol
- Ferrograd
- Mucofluid
- Nasonex
- Bricanyl
- Colimycine

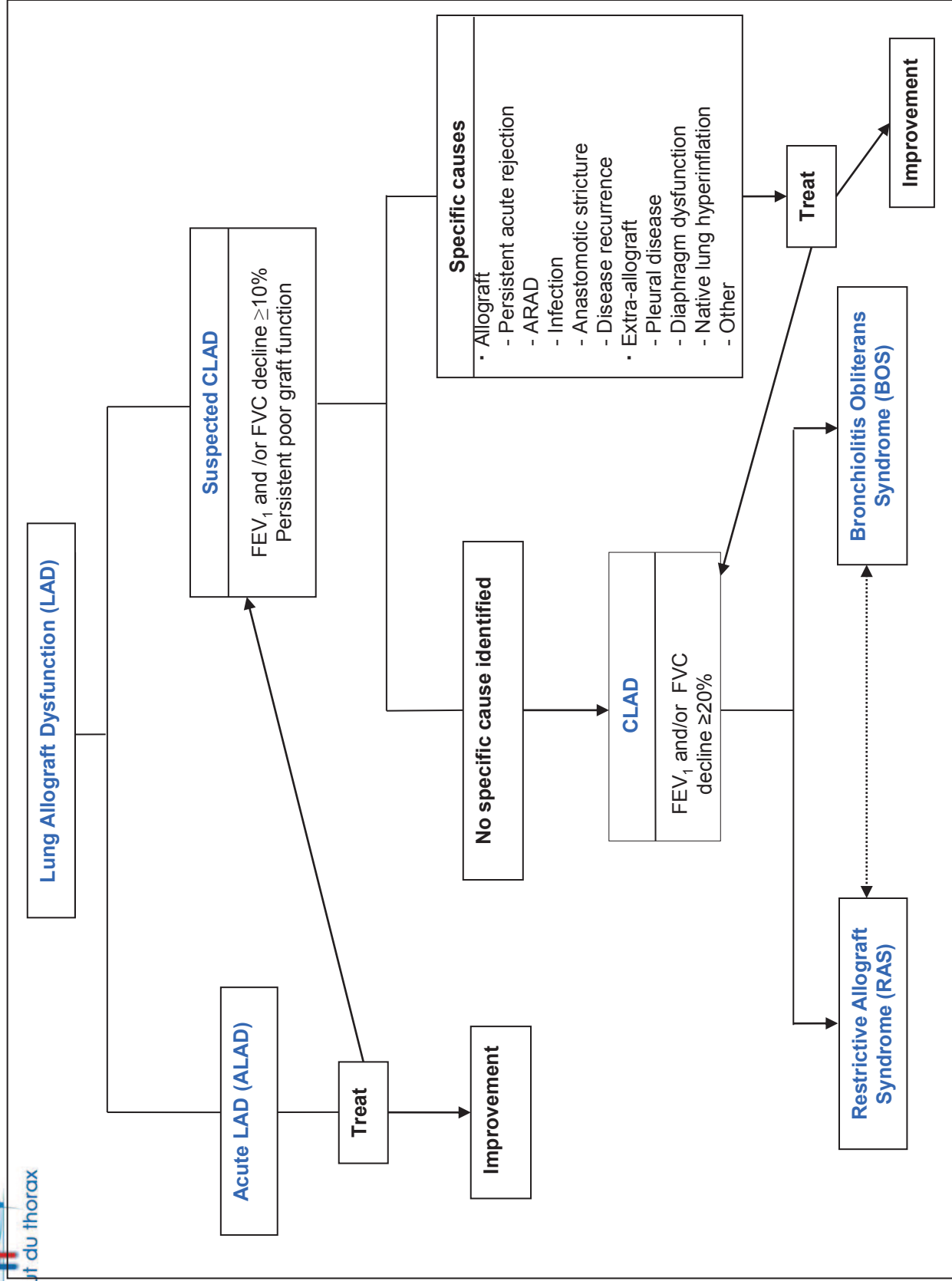
Cas de [REDACTED] (5)

- Surinfections, pancréatite...
- 2011 : naissance de [REDACTED], HTA, Créat 340 (clairance 19), VEMS 83%
- Jan 2012 : inscrit sur liste de greffe rénale
- Sept 2012 : basocellulaire du cuir chevelu
- Mars 2013 : début des dialyses, VEMS 63-70% (surcharge)
- [REDACTED] 07/2013 : transplantation rénale
- 02/09/2013 : VEMS 86%, créat 100



Cas de [REDACTED] (5)

- Surinfections, pancréatite...
- 2011 : naissance de [REDACTED], HTA, Créat 340 (clairance 19), VEMS 83%
- Jan 2012 : inscrit sur liste de greffe rénale
- Sept 2012 : basocellulaire du cuir chevelu
- Mars 2013 : début des dialyses, VEMS 63-70% (surcharge)
- [REDACTED] 07/2013 : transplantation rénale
- 02/09/2013 : VEMS 86%, créat 100



Les immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs

- 4 classes :
- Anticalcineurines :
 - Ciclosporine (néoral) ou tacrolimus (prograf)
- Corticoïdes
- Cellcept ou myfortic
- Certican ou sirolimus

- Un greffé pulmonaire ne peut pas vivre sans ciclo ou tacro+++ ne jamais arrêter +++

Ciclosporine

- Néoral
- anticalcineurines
- Prévient les réactions immuno à médiation cellulaire et bloque la production et la libération de certaines cytokines notamment IL2. Bloque les lymphocytes quiescents.
- Dosage sanguin (vallée) 48 h après modif de dose (PO/12h) : 300 mg/l en post Tx, 100 -150 à 10 ans de greffe. ATTENTION AUX INTERACTIONS
- Poso IVSE = 1/3 de la poso PO
- Toxicité rénale, HTA, hypercholes, tremblements, céphalées, hypertrichose, cancers
- Encéphalopathie

Tacrolimus

- Prograf (PO/12h), Modigraf, Advagraf (PO/24h)
- Anticalcineurine
- Dosage en vallée 48h après changement de posologie : 14 mg/l en post greffe, 7 mg/l à 10 ans de greffe. ATTENTION AUX INTERACTIONS
- Meilleure absorption en dehors des repas
- Tremblements, céphalées, insuffisance rénale, cancer, diabète +++, alopecie
- Pas de forme IV utilisable

Corticoïdes

- Bolus lors de la Tx puis reprise à J7
- 0.8 mg/kg/jour en post Tx, 0.5 mg/kg à 3 mois, 0.3 mg/kg/jour à 6-12 mois, 6 mg à 10 ans (ou arrêt)
- Ne pas arrêter brutalement
- Rejet aigu : 5-8 mg/kg /jour de SMD de J3 à J5 puis 0.8 mg/Kg/jour avec une baisse de 0.5 mg tous les 3 jours avec pallier autour de 20 mg
- Attention diabète
- Attention dosage vitamine D, ttt ostéoporose

Mycophenolate mofetil (MMF)

- Cellcept, myfortic
- Inhibe la synthèse des nucléotides guanine avec effet cytostatique prédominant sur les lymphocytes B et T
- A arrêter en cas d'infection++, de neutropénie++
- Pancytopénie, douleurs digestives (moins pour le myfortic), hépatite
- Cellcept : jusqu'à 2g (associé au prograf), 3 g (associé à la ciclo), en 2 ou 3 fois
- Remplacer par imurel quand grossesse

Evérolimus / Sirolimus

- Certican / Rapamycine
 - Inhibiteur de la m TOR, inhibent la prolifération cellulaire (lymphocytes, cell musc lisse vasc)
 - Dosage en vallée : autour de 7-8 mg/l (en association à la ciclo ou au prograf)
- ## ATTENTION AUX INTERACTIONS
- Indication : rejet chronique ++, cancer
 - Aphtes, acné, pneumopathies interstitielles, insuffisance rénale (associé aux anticalcineurines)
 - Arrêt en cas d'infection ou de chirurgie

Intéactions

- Concerne néoral, prograf et certican
- Interactions médicamenteuses +++
 - ATB : macrolides, cycline, pyostacine,
 - Antifongique : triflucan, sporanox, v fend, noxafil
 - Rifampycine rend indétectable la ciclo
- Attention à l'observance de ces autres médicaments...
- Alimentation
 - pamplemousse CI+++
 - chou, champignon

En guise de conclusion :

Retenir que...

En transplantation :

- Tout peut aller très vite +++
- Il vaut mieux anticiper, être réactif
- Toujours contrôler rapidement une baisse des EFR...même si le patient ne veut pas.
- Regarder l'évolution des EFR

En guise de conclusion...

- Infection ou Rejet
- Sténoses des sutures bronchiques
- Surcharge hydrique +++ / insuffisance rénale
- Attention aux interactions médicamenteuses
 - ATB : macrolides, cycline, pyostacine, rifampycine
 - Antifongique : triflucan, sporanox, vfend, noxafil
- Infection : PEUT S'AGGRAVER TRES VITE+++
 - Bactérienne (attention neutropénie, stop cellcept, certican)
 - virale (CMV, faire PCR), risque de lymphome EBV +
 - Aspergillaire, pneumocystose