



Non-specific immunoglobulin replacement in lung transplantation recipients with hypogammaglobulinemia: a cohort study taking into account propensity score and immortal time bias

Johanna Claustre

► To cite this version:

Johanna Claustre. Non-specific immunoglobulin replacement in lung transplantation recipients with hypogammaglobulinemia: a cohort study taking into account propensity score and immortal time bias. Human health and pathology. 2015. dumas-01116612

HAL Id: dumas-01116612

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01116612>

Submitted on 13 Feb 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**SUBSTITUTION EN IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES DES
TRANSPLANTES PULMONAIRES HYPOGAMMAGLOBULINEMIQUES :
ETUDE DE COHORTE TENANT COMPTE DU SCORE DE PROPENSION ET
DU BIAIS D'IMMORTALITE**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

Johanna CLAUSTRE

Né(e) le 14/10/1986

A Echiroles (Isère)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le : 06/02/2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Christophe Pison

Membres

M. le Docteur Boubou CAMARA, Directeur de thèse

M. le Professeur Olivier EPAULARD

M. le Professeur José LABARERE

M. le Professeur Lionel ROSTAING

*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur le Professeur Christophe Pison, pour sa sollicitude et sa bienveillance, qui m'accompagnent depuis mon premier semestre. Merci d'avoir contribué à faire pencher la balance en faveur de la pneumologie et de rendre cette discipline passionnante tous les jours.

Je remercie le Docteur Boubou Camara, qui m'a beaucoup aidé et encouragé à mener ce travail jusqu'à son terme. Merci Boubou pour ta disponibilité, ton entrain et la confiance que tu m'accordes.

Je remercie le Professeur Olivier Epaulard, pour sa patience lors de mon premier stage d'externat, pour sa rigueur, sa simplicité et la générosité dont il fait preuve à l'égard des internes et des patients.

Je remercie le Professeur José Labarère d'avoir accepté d'évaluer ce travail et d'apporter aux cliniciens la valeur ajoutée qui fait la richesse de la recherche clinique.

Je remercie le Professeur Lionel Rostaing de me faire l'honneur d'éclairer ce travail de son expérience, et permettre de faire avancer la transplantation loin du clivage des spécialités.

Je remercie enfin Hubert Roth, qui a été d'une aide immense dans ce travail, et dont j'ai pourtant beaucoup éprouvé la patience, en tant que néophyte des biostatistiques !

Merci à tous,

A ma famille, pour votre soutien, vos encouragements, et votre enthousiasme depuis le début de mes études.

A mes parents, qui savent depuis longtemps trouver l'équilibre entre encouragement et réconfort. Merci de me guider, de prendre soin de moi et de faire le contrepois nécessaire de temps en temps.

A ma sœur, à sa famille, à sa patience, son écoute, sa capacité à supporter les histoires de médecine trop nombreuses, et trop explicites dans notre famille, sans jamais pâlir ! A nos vacances ensemble et aux semaines de marche, qu'il faudra reprendre quand Colin ira plus vite !

A mon petit frère, à nos échanges sur nos métiers, aux valeurs professionnelles et aux références musicales, télévisuelles, cinématographiques qu'on partage, à ta culture qui dépasse largement la mienne, merci pour tout ce que tu m'apprends.

A mes amis de la maternelle, du collège et du lycée :

A Chloé, merci pour ces petits voyages en Europe. Merci de repousser mes limites sociales et culturelles en m'invitant à des festivals de Jumbé-mans !

A Maud et Doudou, merci pour vos artichaux de consolation lors de mes premiers pas d'interne, merci pour votre canapé, pour ma brosse à dent dans votre salle de bain au cas où ! Merci pour les petites sorties ensembles et pour les dessins de Doudou dans la farine des calzones !

A Alex et Pauline, merci pour votre indéfectible présence dans ma vie, merci pour votre grande générosité, votre gentillesse, votre soutien.

Merci aussi aux autres : Damien, Virginie, Etienne.

A mes potes de la fac, parce que ça fait 10 ans que j'en reviens pas d'avoir des amis aussi bien que vous, aussi divers, aussi complémentaires, aussi drôles, aussi beaux... Merci à Chouchou, Bizou, Charlotte, Cocotte, Bosc, Léo, Debel, Kéké, Pouch, Hannah, Fanny, Boulette, Laulie, Marion, Jean-Rem, Ben, Bobo, Flo... Merci aussi à toutes vos moitiés de nous avoir rejoints, parce qu'à 19 on s'ennuyait !

- Charlotte, merci d'avoir changé ma vie il y a 10 ans, je me préfère 1000 fois depuis que je te connais ! Merci surtout au ministère de la défense pour la journée d'appel.
- Léo, merci de m'avoir accompagnée pour tous ces moments où j'avais besoin d'être 2 : du stage de P2 en endoc, jusqu'à Bristol pour notre semestre d'Erasmus. Maintenant que tu es 1 de plus, j'espère que je pourrai aussi t'être utile, surtout le prochain semestre !
- Cécile, merci d'avoir grandi avec moi, depuis l'infectieux en 4^e année (je suis sûre qu'on a vachement progressé en scanner, mais je pense toujours à toi quand je reconnais une vertèbre sur une coupe transversale !), jusqu'à maintenant où tu es mon chef !
- Chouch, merci d'être venu à mon secours le soir de mon internat où j'avais le plus besoin d'aide. Merci d'avoir été un coloc' patient, qui supporte le désordre ! Toutes mes excuses de ne pas mieux t'avoir fait mieux à manger pour me rattraper !
- Bizou, merci de m'avoir invitée à ton EDVG, et de m'avoir gardé la place dans le gâteau !

A mes co-internes :

- Le million d'internes de Pneumo
- Champi et Bibiche, pour nos groupes Balint du 3eC, les barquettes mangées à 22h dans le service, les bières pour oublier, les week-ends de ski, les petites soirées savoyardes.
- Merci Mylène, d'avoir été sur ma route de la réa 3 au master 2.
- Merci Thomas, pour... Mais tu sais déjà en fait ! Merci pour cette 2^e année d'internat, année fondatrice de notre affection réciproque. Si nos spécialités ne prédisaient pas qu'on allait se croiser autant, on a réussi à bien forcer les choses pour travailler ensemble le plus possible (malgré ton manque d'entrain pour me suivre en onco thoracique !). La route est longue encore, mais je l'aborde plus sereinement quand je sais que tu n'es pas trop loin.

Merci aux pneumologues, aux réanimateurs et aux infectiologues. Merci en particulier à mes assistants, Dorothée, Antoine, Maxime, Aurélie, Marie parce que j'ai adoré apprendre la médecine auprès de vous.

Merci encore plus à Sèb et Christel, pour mon 1^{er} semestre au 4eA et pour tous ces moments où on s'est croisés, merci de m'avoir appris à aimer la pneumo. Merci Christel pour ma 1^e ponction pleurale, ma 1^e mise sous VNI, ma 1^e fibro-aspi, ma 1^e biopsie bronchique, mes 1^{es} BTB, ma 1^e garde en Réa 3, mon 1^{er} branchement de Bennet (la liste est loin d'être exhaustive mais ça en fait des choses que je te dois !)... Merci Sèb pour les millions de CV où tu m'as appris mon métier, où tu as dédramatisé les situations difficiles, où j'ai pu rentrer dormir sans avoir l'impression de les tuer tous... Quand je serai grande, je voudrais être comme vous !

Merci au 4eA, passé et présent, ce « happy mess » dans lequel tout le monde investit sa bonne volonté, merci à Christel Robert, Mélanie, Karine, Manu, Yann, Coralie, Sophie, Aurélie, Marème, Sarah, Adriana, Rebecca, Christel Fleurence... Je kiffe de travailler avec vous !

SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
Non-specific immunoglobulin replacement in lung transplantation recipients with hypogammaglobulinemia: a cohort study taking into account propensity score and immortal time bias	8
ABSTRACT	10
INTRODUCTION.....	11
RESULTS.....	12
DISCUSSION	14
METHODS.....	18
CONFLICT OF INTEREST.....	22
ACKNOWLEDGMENTS	23
TABLES AND FIGURES.....	24
REFERENCES	27
CONCLUSION.....	30

INTRODUCTION

Malgré les progrès des dernières années, la survie après transplantation pulmonaire reste limitée et n'atteint que 53% à 5 ans (1). Les 2 principales causes de mortalité après transplantation restent invariablement les infections, principalement respiratoires et la dysfonction chronique du greffon ou CLAD (Chronic Lung Allograft Dysfunction).

Les infections respiratoires sont très fréquentes après transplantation d'organe solide (2) et sont source d'une morbidité et d'une mortalité majeures. En transplantation pulmonaire, les infections respiratoires sont encore plus fréquentes que pour les transplantations d'autres organes et représentent la première cause de décès dans les 3 premières années de suivi (1). La susceptibilité accrue des transplantés pulmonaires aux infections s'explique par l'association de différents facteurs. Tout d'abord, l'immunosuppression induite et maintenue après transplantation pulmonaire est intense et prolongée (1). Ensuite, le poumon transplanté est en contact direct avec le milieu extérieur et donc avec les pathogènes potentiels. Enfin l'immunité locale est aussi compromise puisque d'une part, la circulation lymphatique, impliquée dans l'immunité innée, n'est pas rétablie après transplantation et d'autre part, la dénervation du greffon pulmonaire est responsable d'une altération de la clairance bronchique et du réflexe de toux (3).

Le CLAD, affecte environ 50% des transplantés pulmonaires après 5 ans (1, 4) et est responsable de plus de la moitié des décès après 3 ans de survie. Il se présente principalement sous 2 entités cliniques irréversibles : le syndrome de bronchiolite oblitérante ou BOS (bronchiolitis obliterans syndrome) et le syndrome restrictif d'allogreffe ou RAS (restrictive allograft syndrome) (4). Le syndrome de bronchiolite oblitérante, décrit dès les années 1980 (5), se caractérise par la survenue d'une bronchiolite oblitérante responsable d'un trouble ventilatoire obstructif d'aggravation progressive. Cette affection est associée à des facteurs allo-immuns comme le rejet aigu cellulaire, la

bronchiolite lymphocytaire (6), le rejet humoral (7), ou non allo-immuns comme le reflux gastro-oesophagien (8), ou les infections respiratoires bactériennes, fongiques et les pneumopathies à CMV (9). Le rôle des virus respiratoires communautaires dans la survenue du syndrome de bronchiolite oblitérante est actuellement débattu (10). Le syndrome restrictif d'allogreffe, moins fréquent mais plus sévère, est décrit depuis le début des années 2010, et se définit par un infiltrat pulmonaire interstitiel prédominant dans les lobes supérieurs, associé à un syndrome restrictif (11). Actuellement, peu de facteurs de risque de RAS ont déjà été identifiés ; les infections et le rejet aigu cellulaire paraissent toutefois être à l'origine de certaines aggravations aiguës des processus d'inflammation et de fibrose liés au RAS (12). Il existe donc un lien entre infections et CLAD, les infections respiratoires constituant un facteur de risque indépendant de CLAD.

L'hypogammaglobulinémie, définie par un taux d'immunoglobulines G (IgG) inférieur à 7g/L, est une condition fréquente après transplantation d'organe solide, secondaire à l'immunosuppression multifactorielle et prolongée. La surveillance du taux d'immunoglobulines G est recommandée dans le suivi des transplantés d'organe solide (13, 14) car l'hypogammaglobulinémie constitue un important facteur de risque d'infection et de mortalité précoce (15). En transplantation pulmonaire, du fait de l'immunosuppression marquée, l'hypogammaglobulinémie est plus fréquente que pour les autres organes, atteignant 63% des patients dans une méta-analyse récente (15), et 45% pour les hypogammaglobulinémies profondes (IgG inférieures à 4g/L). En 2005, une étude a déjà démontré que l'hypogammaglobulinémie était associée à une mortalité accrue après greffe pulmonaire. Dans cette étude, la survie n'excédait pas 75% à 1 an et 50% à 2 ans chez les transplantés hypogammaglobulinémiques, versus 100% et 91% de survie respectivement pour les sujets normogammaglobulinémiques (16). Une étude plus récente a également montré que l'hypogammaglobulinémie constituait un facteur de risque

indépendant d'infections et de syndrome de bronchiolite oblitérante (17). Ainsi, à Grenoble, la surveillance du taux d'immunoglobulines G est organisée de manière systématique depuis 1998, ainsi que la substitution en immunoglobulines polyvalentes (IgIV) des transplantés pulmonaires hypogammaglobulinémiques même modérés (pour un taux d'Ig G inférieur à 6g/L).

Toutefois, l'efficacité de cette substitution est encore un sujet débattu. En transplantation d'organe solide, une étude rétrospective de 2014 (18), n'ayant inclus qu'un patient transplanté cardio-pulmonaire et aucun transplanté mono ou bi-pulmonaire, a montré une survie identique chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie profonde, que celle-ci soit corrigée par substitution en IgIV ou non. En transplantation pulmonaire, le seul essai contrôlé randomisé mené sur le sujet n'a pas montré d'efficacité de la substitution en IgIV sur le risque d'infection bactérienne à court terme (19). Cet essai n'a toutefois porté que sur un nombre restreint de patients (11 transplantés pulmonaires), et le critère de jugement principal n'a évalué le risque infectieux qu'au cours de la première année suivant la transplantation. Dans cette étude, l'effet des immunoglobulines sur la survenue de CLAD n'a pas non plus été évalué. Sur la foi des études actuellement publiées, il n'y a donc pas de preuve suffisante pour affirmer ou infirmer l'intérêt d'une substitution en IgIV chez les transplantés pulmonaires hypogammaglobulinémiques.

Notre étude a donc cherché à évaluer rétrospectivement sur la cohorte de transplantés pulmonaires grenoblois depuis 1998, l'efficacité des IgIV sur la mortalité globale et sur la survie sans CLAD.

Non-specific immunoglobulin replacement in lung transplantation recipients with hypogammaglobulinemia: a cohort study taking into account propensity score and immortal time bias

Johanna Claustre¹, Sébastien Quétant¹, Boubou Camara¹, Marion France¹, Gabriel Schummer², Pierrick Bedouch^{3,4,5}, Patricia Pavese⁶, Christel Saint Raymond¹, Béatrice Bardy⁷, Dominique Masson⁷, Hubert Roth^{1,8,9,10}, Christophe Pison^{1,8,9,11} and the Grenoble Lung Transplantation group*

¹ Clinique Universitaire de Pneumologie, Pôle Thorax et Vaisseaux, CHU de Grenoble, Grenoble, France ;

² INSERM, CIC3, Centre d'Investigation Clinique, CHU de Grenoble, Grenoble, France ;

³ Université Grenoble Alpes, UFR de Pharmacie, Grenoble, France ;

⁴ Pharmacie Hospitalière, CHU de Grenoble, Grenoble, France ;

⁵ CNRS, TIMC-IMAG 5525, Grenoble, France ;

⁶ Clinique Universitaire des Maladies infectieuses, CHU Grenoble, Grenoble, France ;

⁷ Laboratoire d'histocompatibilité, Etablissement Français du sang Rhône-Alpes, Lyon, France ;

⁸ Université Grenoble Alpes, LBFA, Grenoble, France ;

⁹ INSERM, LBFA, Grenoble, France ;

¹⁰ CRNH Rhône-Alpes, Pierre-Bénite, France ;

¹¹ European Institute of Systems Biology and Medicine, F-69000 Lyon

* see composition and members in acknowledgments

KEY WORDS: lung transplantation, IVIg replacement, chronic lung allograft dysfunction, survival, humoral rejection

ABBREVIATIONS

ACR: acute cellular rejection

BAL: bronchoalveolar lavage

BOS: bronchiolitis obliterans syndrome

CI: confidence interval

CLAD: chronic lung allograft dysfunction

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

DSA: donor-specific human leukocyte antigen antibody

FEV1: forced expiratory volume in 1 second

HLA: human leukocyte antigen

HR: hazard ratio

IgG: immunoglobulins G

IVIg: intra venous immunoglobulins

LT: lung transplantation

NS: non-substituted

RAS: restrictive allograft dysfunction

RCT: randomized controlled trials

S: substituted

SD: standard deviation

TBB: trans-bronchial biopsies

ABSTRACT

BACKGROUND: After lung transplantation (LT), immunoglobulins G (IgG) plasma concentrations less than 6 g/L are common and correlate with an increased risk of chronic lung allograft dysfunction (CLAD) and a poorer survival.

METHODS: We conducted an open substitution intervention with nonspecific intravenous Ig (IVIg), in all patients with IgG plasma less than 6 g/L post LT in 54 of 84 consecutive recipients since 1998 who survived more than 3 months. Pre-LT and post-LT events were retrospectively analyzed.

RESULTS: Both substituted (S) and nonsubstituted (NS) groups had similar donor or recipient characteristics and events over a median follow-up of 2.8 years [Q1-Q3: 1.4-5.7] except for initial diagnosis with more COPD patients and less cases of pulmonary arterial hypertension in NS group. Intravenous Ig substitution started 3.5 months (0.5-9.4) after transplantation and lasted 4.5 months after (1.0-17.7), mean cumulative dose was 52.8 ± 47.7 g. In multivariate Cox regression model, hypogammaglobulinemic patients who were substituted with IVIg had actually a 5-year survival, (hazard ratio: 0.63 95% confidence interval: 0.26-1.49, $p=0.29$) and CLAD-free 5-year survival (HR: 0.51 95% confidence interval: 0.15-1.67, $p=0.27$) really close to nonhypogammaglobulinemic and nonsubstituted patients. Complementary analysis using propensity score and time-dependent analysis showed that survival and CLAD-free survival were not different in both groups.

CONCLUSIONS: Intravenous Ig post LT achieved similar survival and CLAD-free survival in recipients with hypogammaglobulinemia as compared to those with normal IgG plasmatic rate. A randomized control trial is required to confirm benefic effects of IVIg and disentangle mechanisms including protection from infections, acute cellular and humoral rejections in patients with hypogammaglobulinemia after LT.

INTRODUCTION

The mean actuarial 5-year survival rate after lung transplantation (LT) is 50 to 70% (20, 21). Lung transplant recipients are exposed to infections, acute cellular rejection (ACR), humoral rejection that may result in chronic lung allograft dysfunction (CLAD) and its main frequent subtype, Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS) (11, 21). Chronic lung allograft dysfunction remains the leading cause of morbidity and death after LT, accounting for 30% of late mortality (11, 20, 21). Bacterial infection and colonization have been identified as risk factors for CLAD (21, 22).

Mild hypogammaglobulinemia, defined as IgG less than 7g/L, is a frequent condition post-LT, found in 60 to 70% while severe hypogammaglobulinemia less than 4g/L occurs in 14 to 37% (16, 23). In solid organ transplantation, hypogammaglobulinemia confers an increased risk of opportunistic infections (24): bacterial infections (16, 23, 24), invasive-tissue CMV and fungal infections (16, 23, 24). In LT, this could increase risks of acute rejection episodes (16, 23) and appears to be a potential risk factor for BOS (17). IgG less than 6g/L has been shown to be associated with an impaired survival (23, 25), and substitution is currently suggested for IgG below 6g/L (13, 26). Intra-venous immunoglobulins (IVIg) have also an increasing place in the treatment of acute humoral rejection (13, 27). In renal retransplantation, a study with IVIg at substitutive doses showed a significantly improved 5-year survival (28). IVIg are also used in highly sensitized patients for their immunomodulatory properties (29). Evaluation of their benefit on survival and CLAD onset has not been conducted yet after LT.

We performed a retrospective analysis to determine if IVIg substitution has any positive effects, in these high risk patients with hypogammaglobulinemia after LT, on survival and CLAD-free survival as compared to patients without hypogammaglobulinemia.

RESULTS

Patient characteristics

Of the 84 transplanted patients surviving more than 3 months in Grenoble transplantation center between 1998 and 2010, 54 received IVIg. The median follow-up from LT was 2.8 years [Q1-Q3: 1.4-5.7 years]. Intravenous Ig substitution, for those treated, started 3.5 months after transplantation (median, [0.5-9.4]) and lasted 4.5 months (median, [1.0-17.7]). Mean cumulative dose was 52.8 ± 47.7 g. Both substituted (S) and nonsubstituted (NS) group demonstrated similar donor and recipient characteristics as shown in Table I except for initial diagnosis ($p=0.04$): COPD patients were underrepresented and patients with pulmonary arterial hypertension were overrepresented in NS group. Both groups demonstrated similar events during the postoperative period in the use of cardiopulmonary bypass, length of stay in intensive care unit (ICU) and hospitalization after transplantation (Table 1).

Infections

There was no significant difference in treated infection rates between S and NS groups (Table 1). The mean of treated infections was 2.8 per year in the whole population.

Acute cellular rejection (ACR)

The annual incidence of ACR was not significantly different between both groups ($p=0.87$). The ratio of ACR, reported to the number of trans-bronchial biopsies (TBB), was not statistically different between the two groups with a mean of 0.11 (standard deviation [SD] =0.18) ACR/TBB performed in both group ($p=0.88$).

Anti-HLA antibodies and donor-specific human leukocyte antigen antibody

Among 54 substituted recipients, anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies were measured in 45 cases and were positive for three patients (one measured before supplementation and two measured after) with one case of donor-specific human leukocyte antigen antibody (DSA) whereas in control group, anti-HLA were measured in 19 cases among 30, without any positive serums.

Survival analysis and CLAD-free survival analysis

Survival

Median survival was 2.78 years [Q1-Q3:1.36-5.65] in all lung transplant recipients: 2.93 years [1.52-5.67] in S group and 2.69 years [0.93-5.63] in NS group. In univariate Cox model, hypogammaglobulinemia did not seem to be a risk factor of mortality after IVIg substitution as hazard ratio (HR) was 0.55 (95% confidence interval [CI]: 0.15-2.06, $p=0.37$). In multivariate Cox model adjusted for graft preservation solution, and ICU length of stay HR was 0.63 (95%CI, 0.26-1.49, $p=0.29$). Using the Kaplan-Meier estimated survival, the 5-year survival risk of recipients who received IVIg supplementation was 65%, close to survival risk of NS group (55%), log rank: $p=0.31$ (Fig. 1a). We used a propensity score as a continuous variable to examine the potential bias to IVIg prescription because of patient characteristics: 5-year survival risk was not different in both groups using Cox analysis (HR=0.71, 95%CI 0.29-1.74, $p=0.46$).

In a time-dependent IVIg exposition, we considered a subject as unexposed to treatment before receiving IVIg and exposed thereafter. The S group included the 54 substituted patients between first IVIg prescription and end of follow-up (death or censure), whereas the NS included 84 patients, the 30 NS patients from transplantation until end of follow-up, and the 54 S patients from transplantation until first IVIg

prescription. Cox proportional hazards model showed no difference between S versus NS patients using a propensity score as a continuous variable (HR=1.90, 95%CI 0.65-5.57, p=0.24). Using the Kaplan-Meier estimation, IVIg substitution showed an improved global survival in patients with hypogammaglobulinemia, reaching that of patients without hypogammaglobulinemia (log rank: p=0.72) (Fig. 1b).

CLAD-free survival

Median CLAD-free survival was 2.24 years [0.94-4.93] for all lung transplant recipients: 2.42 years (1.2-4.71) for S group and 1.53 years (0.65-5.6) for NS group. Univariate Cox model did not show any significant difference between groups (HR: 0.29, 95%CI 0.66-1.26, p=0.1). In multivariate Cox model adjusted for recipient age and length of stay in ICU, we observed that IVIg substitution conferred an identical CLAD-free estimated survival in both groups (HR=0.51, 95%CI 0.15-1.67, p=0.27). The use of propensity score in the Cox model showed the same results (HR=0.53, 95%CI 0.20-1.43, p=0.21). Using the Kaplan-Meier estimator, 5-year survival without CLAD was also comparable in S and NS groups, logrank: p=0.09 (Fig. 2a).

In time-dependent IVIg exposition, multivariate Cox analysis confirmed that, when corrected by IVIg substitution, hypogammaglobulinemia did not seem to be a risk factor for CLAD onset, using the propensity score as a continuous variable (HR=0.95, 95%CI 0.31-2.90, p=0.93). Using the Kaplan-Meier estimator, IVIg conferred a comparable survival with non-substituted patients (logrank: p=0.68) (Fig. 2b).

DISCUSSION

In this observational study, IVIg administration at substitutive doses after LT showed protective effects in survival and CLAD onset in high-risk patients with

hypogammaglobulinemia because they exhibited the same 5 year-survival and 5-year-CLAD-free survival as compared to patients without hypogammaglobulinemia. Indeed, hypogammaglobulinemia is known to be associated with a higher morbimortality after solid organ transplantation (13, 24, 25) and especially after LT (16, 23). A 2013 study showed a negative association between low IgG and prevalence and incidence of BOS (17); hypogammaglobulinemia seems to be a strong independent factor for BOS onset and shorter BOS-free survival. Our results let us think that IVIg substitution could correct the higher risk of CLAD presented by the group with hypogammaglobulinemia. We could not compare substituted patients with hypogammaglobulinemic nonsubstituted patients because the over-risk of infection is well known, and substitution is strongly advised in solid organ transplantation for those patients (13, 26). Thus, in our center, IVIg substitution was early introduced in management of lung transplant recipients. Even if it presents some inherent bias, this report merits discussion about methodological issues in observational studies in the field of LT and suspected protective mechanisms linked to IVIg use in LT recipients in the case of hypogammaglobulinemia and more broadly after LT (13, 30).

Our study could be viewed as a use-case of how to control biases in cohort studies by using propensity score and time-dependent analysis in the field of LT to avoid any unjustified hopes after open and uncontrolled interventions. As with any retrospective study design, there are serious limitations that may have introduced bias. The study period covered 13 years and many improvements occurred in LT since 1998 in our center (31), including rehabilitation before LT, better intensive care in post-LT, better monitoring and follow-up of lung transplant recipients; management of CLAD has also undergone many changes with the preventive introduction of statins (32) or the therapeutic use of azithromycin in CLAD (33). Because IgG level could be strongly influenced by all these parameters, the propensity score included the period of LT to limit the era effect. We also

attached to limit time-dependent bias with a statistical analysis which takes into account immortal time. This bias occurs in retrospective observational studies when there is a period between the beginning of the study (here: transplantation day) and the exposure to the treatment (here : IVIg supplementation) when the patient in the "treatment" group cannot die as he is not yet treated and hence affected to this group ("immortal time"). Most observational old studies did not consider this bias and presented artificially improved results, by increasing event outcome (here: death or CLAD outcome) in control groups. This bias has already been well described in COPD for inhaled corticosteroids (34) and in many observational studies of medication effects with a variety of cohort designs (32, 34-36).

In our case, IVIg seemed to be useful to normalize survival and CLAD over-risk in patients with hypogammaglobulinemia. Regarding mechanisms explaining protective effects of IVIg post-LT, two warrant further discussion: protection from infections, and immunomodulation and clearance from allo-antibodies as anti-HLA antibodies. We have shown a similar rate of bacterial, fungal and CMV treated infection in S as compared to NS which were in line with what we could expect (13, 29, 37, 38) and could explain part of the protective effects of IVIg post-LT in recipients with hypogammaglobulinemia. In addition to substitution, IVIg administration could also act as an immunomodulatory agent against antibody-mediated rejection and could protect from CLAD, a partly humoral rejection-driven complication (21, 39, 40). First, the beneficial effects of IVIg have been attributed to the neutralizing effects of anti-idiotypic antibodies on circulating anti-HLA antibodies (41); second, IVIg downregulates B-cell activation, causing B-cell anergy and apoptosis, through B-cell receptor fixation (41-43) and third, IVIg accelerates clearance of alloimmune antibodies. In LT, the peritransplantation use of IVIg at 2g/kg first dose and 0.5g/kg for further doses plus extracorporeal immunoadsorption at transplantation and over

1 to 24 weeks for presensitized patients has led to a decrease in acute rejection episodes, and greater freedom from CLAD when compared to presensitized patients who did not get desensitization therapy (44) . It was shown that preemptive antibody-directed treatment, using monthly IVIg at 0.5/kg plus rituximab single dose in recipients with low risk of infections may reduce the risk of humoral rejection (30). Moreover, after preemptive antibody-directed treatment, patients with successful alloantibody clearance showed improved freedom from CLAD and better survival than those who had persistent detectable alloantibody. Unfortunately, in this study, because of the recent availability of sensitive methods as Luminex technique to monitor DSA, a complete monitoring of such antibodies was lacking and particularly before any substitution. Anti-HLA antibody frequency was higher in substituted group. Moreover, taking in account low IVIg doses used, we could not explain any protective effects from substitution to be related to clearance of such antibodies.

In conclusion, we showed that IVIg supplementation at doses of 0.4 g/kg/month seems to achieve similar survival and CLAD-free survival after LT in patients with IgG level less than 6 g/L as compared to patients without hypogammaglobulinemia, in part by reducing the risk of opportunistic infections. This is a safe treatment (45) with mild and transient side effects, anaphylactic reactions being infrequent. Nevertheless, it remains a costly therapy, costing around € 41.5 (\$ 54) per gram and further cost-effective analysis has to be carried out in this regard (13, 29). Mechanisms of IVIg action remain also incompletely understood and RCTs are required to confirm the IVIg role in CLAD prevention.

METHODS

Study design

We performed a single centre, open and retrospective analysis in 84 consecutive patients who benefited from a single, a double LT, or a heart-lung transplantation between 1998 and 2010 in Grenoble and who survived more than three months after LT. Fifty-four patients receiving monthly IVIg were compared to 30 patients who did not. IVIg were prescribed to LT recipients during this period for treatment of hypogammaglobulinemia G less than 6g/L.

Patients were informed that IVIg, a registered treatment, was delivered for preemption of a potential risk of infections before starting substitution. Participation in the database was a part of the agreement signed when patients are listed for LT as a national policy of quality control and clinical research conducted by the Agence de la BioMédecine, St Denis, France.

Clinical care post LT

Surveillance of LT recipients

Surveillance of LT recipients is performed at 1-month intervals during the first year post-LT, every 2 to 6 months thereafter and as needed for diagnosis purpose. Bronchoalveolar lavages (BAL) and TBB were performed at least at month 1, 3, 6 and 12 after transplantation. Data used for these analyses were extracted from the Grenoble University Hospital database recorded for surveillance of LT recipients.

IgIV management

Since 1998, IgG dosage was performed at least at month 1, 3, 6, 9 and 12 during the first year and every 3 months thereafter. Immunoglobulin G substitution was administrated

to lung transplant recipients since 1998 if IgG level was inferior to 6g/L at substitutive doses of 0.4g/kg per month. During substitution, residual IgG rates were monitored monthly before each perfusion. Substitution was pursued until 2 consecutive dosages superior to 7g/L. Intravenous Ig product used was Tegeline before 2009 or Clairyg since 2009 from LFB, Les Ulis, France, prepared from donor pool, containing more than 97% of IgG (half-life: 28.1 ± 9.3 days).

Definitions

Acute cellular rejection was confirmed by TBB according to the International Society of Heart and Lung Transplantation criteria (42). Only rejection episodes that needed pulsed doses of corticosteroids were recorded (mild, moderate or severe ACR [grade A2 and more] or episodes of persistent minimal ACR [grade A1 on two consecutive TBB]). Chronic lung allograft dysfunction was defined as an irreversible decline in forced expiratory volume in one second (FEV1) to less than 80% of baseline (4) whether it was associated with an obstructive ventilatory defect, BOS (46) or restrictive allograft syndrome (RAS), defined as a restrictive ventilatory pattern with total lung capacity less than 90% of baseline in double LT and heart-lung transplantations (11). Because total lung capacity was not always available and single LT were included in the analysis, results were not presented according to BOS and RAS sub-phenotypes of CLAD (11).

Bacterial infections were defined as each clinical situation in which antibiotics were administrated. Fungal infection was established on BAL, bronchial washings or blood sample results and recorded if antifungal therapies were administered. Cytomegalovirus infection episodes were established from quantitative polymerase chain reaction of cytomegalovirus in blood or BAL results plus symptoms and associated with any CMV antiviral treatment.

Immunosuppressive regimen

After induction with rabbit anti-thymocyte globulin (Thymoglobulines®, Genzyme Europe B.V., NL), a standardized immunosuppressant regimen was prescribed throughout the study period, including a calcineurin inhibitor, a cell cycle inhibitor and corticosteroids. The standard maintenance immunosuppressive regimen included tacrolimus, mycophenolate mofetyl and corticosteroids.

Infection prophylaxis

Oral ganciclovir was prophylactically given during 100 days post-LT to prevent CMV reactivation in CMV+ recipients and at least 180 days in case of mismatch CMV+donor/CMV-recipient. In case of CMV-donor/CMV-recipient, herpes prophylaxis was given, using Valacyclovir during 3 months. Posaconazole was used daily during at least 100 days post-LT for *Aspergillosis* prophylaxis and Pyrimethamine-Sulfadoxine once per week for *Pneumocystis jiroveci* and *Toxoplasma gondii* prophylaxis were prescribed 1 year after LT.

Anti-HLA antibodies monitoring

Anti-HLA antibodies dosage was performed when clinically indicated, in front of unexplained FEV₁ decrease and in the hypothesis of humoral rejection. Since 2004 and the recent availability of Luminex technic, we performed this analysis during the first year post-LT. Due to the long period of interest, we were able to have data in 19 patients in NS group and in 45 patients in S group.

Statistical analysis

Quantitative data were expressed as mean $\pm$ SD or median and 1st and 3rd quartiles [Q1 - Q3]. Comparison of baseline data was performed by unpaired Student t-test. Data exhibiting non-normal distribution were analysed by non-parametric unpaired statistical tests (Mann & Whitney Utest). Categorical variables were expressed as percentages and were compared with the Chi-square test or the Fisher exact test when appropriate. A *P* value less than 0.05 was considered to be statistically significant (Stata 12 software, Statacorp, College Station, TX).

Survival and CLAD-free survival analysis

Survivals were estimated by Kaplan–Meier curves and compared using the log-rank test. We used Cox proportional hazard regression model analysis with IVIg administration as the predictor variable of interest and we tested different covariables: demographic parameters of recipients and donors, underlying diagnosis, graft conditioning, epochs before/after 2001, postoperative parameters including ICU length of stay and first hospitalization duration.

Propensity score

Substituted patients could possibly differ from other lung recipients in relation to characteristics that might also affect the outcomes. To make an appropriate survival comparison because patients were not randomized to IVIg supplementation, we used a propensity score. To build the propensity score, we used variables with values anterior to the prescription of immunoglobulins such as donor age and sex, recipient age and sex, recipient body mass index (BMI), use of noninvasive ventilation before transplantation, HLA compatibility, preservation graft solution, total ischemia time, use of

cardiopulmonary bypass, HLA compatibility, underlying diagnosis R-D CMV status and type of transplantation (single *versus* double lung transplantation), need of surgical reintervention, and year of transplantation. These variables were examined in a logistic regression model where the dependent variable was the prescription or not of IVIg. This score was then included in a second Cox model with the other covariables.

Time-dependent analysis

To limit immortal time bias, we built a third Cox model in which we considered a subject as unexposed to treatment before receiving IVIg substitution and exposed thereafter. In observational studies, patients are classified in the "treatment" group from the time that they received the treatment. In our case, because there was a time between inclusion (transplantation day) and treatment (IVIg substitution), patients who died early, before treatment, are all in the "NS" group and patients in the "S" group are immortal until the day of treatment which induces a bias called "immortal time" bias (47). That is why, in the time-dependent analysis, person-time before the first IVIg prescription date was classified in the NS group and in S group thereafter (47, 48). Survival and CLAD-free survival were analyzed with Kaplan–Meier curves, compared with the log-rank test, and Cox proportional hazards model.

CONFLICT OF INTEREST

LFB, France funded collection of data but never intervened in analysis and presentation of results; CP received fees from Novartis to attend medical meetings.

ACKNOWLEDGMENTS

Authors are deeply grateful to members of the Grenoble Lung Transplantation group for their high quality care and data management: *Anesthetists & Intensivists:* Albaladejo P, Allègre C, Anglade D, Bouzat P, Briot E, Carle O, Casez-Brasseur M, Colas D, Dessertaine G, Durand M, Duret J, Fèvre MC, Francony G, Marino MR, Protar D, Robin S, Rossi-Blancher M; *Surgeons:* Arnaud-Crozat E, Bach V, Brichon P-Y, Chaffanjon P, Chavanon O, de Lambert, A, Guigard S, Hacini R, Hireche K, Pirvu A, Porcu P; *Physicians:* Boignard A, Briault A, Camara B, Dubuc M, Bouvaist H, Brion J-P, Quétant S, Maurizi J, Pavèse P, Pison C, St-Raymond C, Wion N; *Pharmacists:* Bedouch P, Chapuis C; *Imaging & Pathology:* Brambilla E, Ferretti G, Jankowski A, Lantuejoul S, Reymond E; *Coordination of cares, Information system & Research:* Chérion C, Fleurence C, Imburchia F, Jiguet F, Segond C, Tourral E; *Rehabilitation & Home care:* AGIR@dom, Rocca C, Borrel E, Noirclerc M, Rodriguez P, Veale D

The authors thank Dr D Veale, MD FRCP for correction of the manuscript

TABLES AND FIGURES

Table 1. Characteristics of LT recipients in the substituted and non-substituted group

	NS group n=60	S group n=59	P
Donor characteristics			
Age, y (SD)*	37.8 (16.4)	39.8 (15.4)	0.57
Sex ratio M/F	2.75	1.45	0.24
Ventilation in donor, h [†]	36 [24:48]	52.2 [24:48]	0.06
Recipient characteristics pre-LT			
Age, years	39.6 (15.1)	44.7 (15.7)	0.15
Sex ratio	2.0	1.45	0.64
BMI, kg/m ²	20.7 (5.5)	20.5 (4.3)	0.84
Diagnosis, n [%]			0.04
<i>COPD</i>	6 [20]	22 [41]	
<i>Cystic fibrosis</i>	13 [43]	20 [36.5]	
<i>Idiopathic pulmonary fibrosis</i>	5 [17]	10 [19]	
<i>Pulmonary hypertension</i>	6 [20]	2 [3.5]	
FEV ₁ , % pred.	31.4 (20.8)	25.8 (12.7)	0.13
Non invasive ventilation, n [%]	18 [60]	30 [55.6]	0.82
Procedures			
Type of surgery, n [%]			0.72
<i>Single lung transplantation</i>	5 [17]	13 [24]	
<i>Double lung transplantation</i>	24 [80]	39 [72]	
<i>Heart-lung transplantation</i>	1 [3]	2 [4]	
Epoch, before 2001, n [%]	5 [17]	8 [15]	1.00
Ventilation, h [†]	24 [10:85]	24 [7.5:48]	0.35
Extracorporeal circulation, n [%]	18 [60]	21 [39]	0.07
Hospitalization in ICU, d [†]	14 [9-20]	11 [8-17]	0.15
Hospitalization after surgery, d [†]	33 [25:44]	28 [23:35]	0.11
Post-transplantation events during a 3.2 years median follow-up			
Infections	3 [2-6]	5 [2-9]	0.57
<i>Bacterial infections</i> [†]	2 [1-4]	4 [1-7]	0.11
<i>Fungal infections</i> [†]	0 [0-1]	1 [0-2]	0.17
<i>CMV infections</i> [†]	0 [0-1]	0 [0-1]	0.97
<i>Total infections/year</i>	2.2 (2.3)	2.8 (3.2)	0.74
<i>Acute cellular rejection</i> [†]	1 [0-1]	0 [0-1]	0.88
<i>ACR/year</i>	0.35 (0.84)	0.27 (0.40)	0.87
<i>ACR/TBB performed</i>	0.11 (1.16)	0.11 (0.19)	0.88
Best FEV ₁ , % pred	82 (22)	88 (21)	0.25

*Results are expressed as mean (SD) and compared with Student's t test, except where indicated otherwise

[†]Median [Q1-Q3], Mann-Whitney test

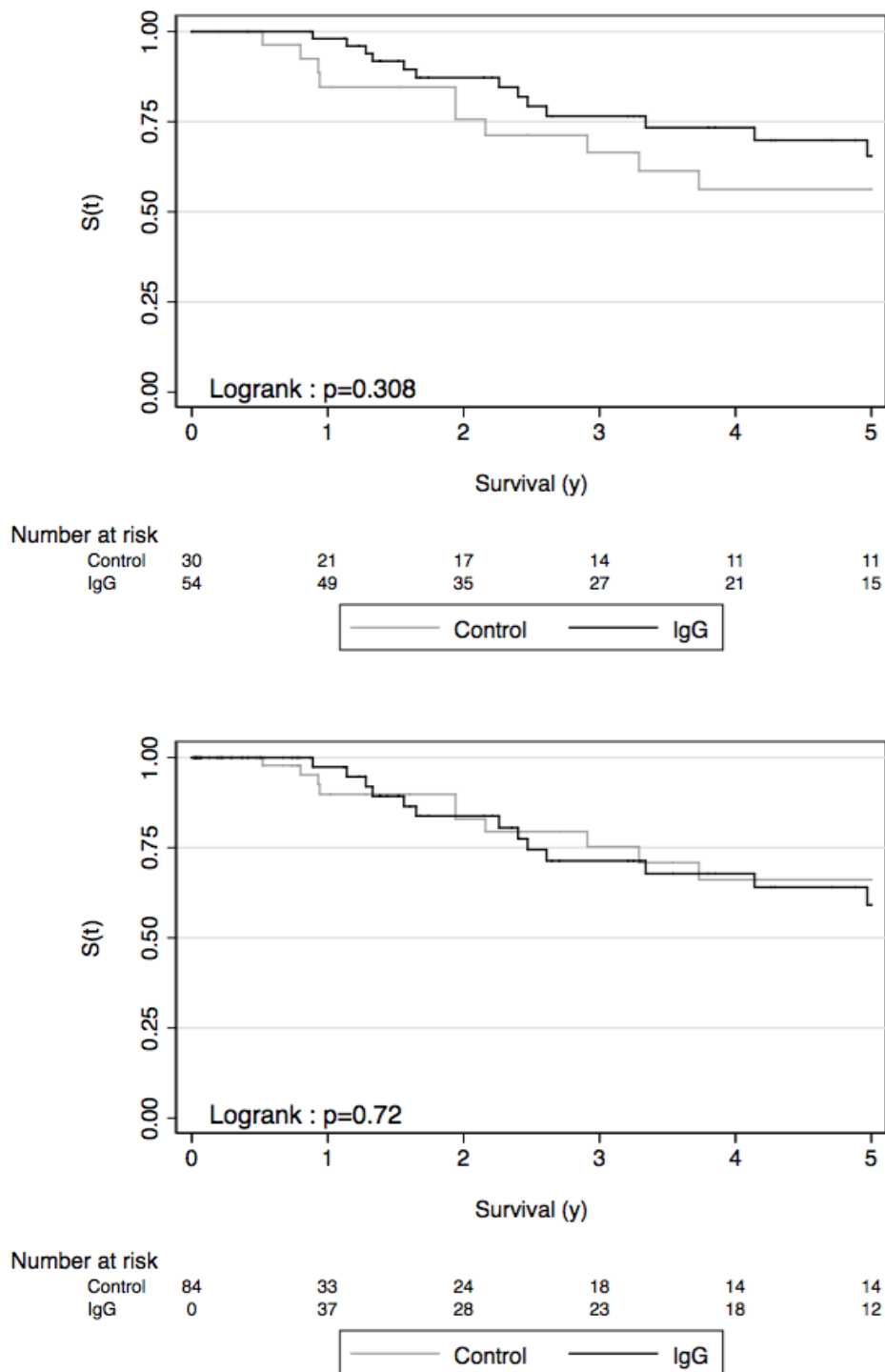


Figure 1. Overall Survival

1a) Kaplan-Meier estimates of survival between substituted group and control group.

1b) Kaplan-Meier estimates of survival between substituted group and control group in time-dependent analysis.

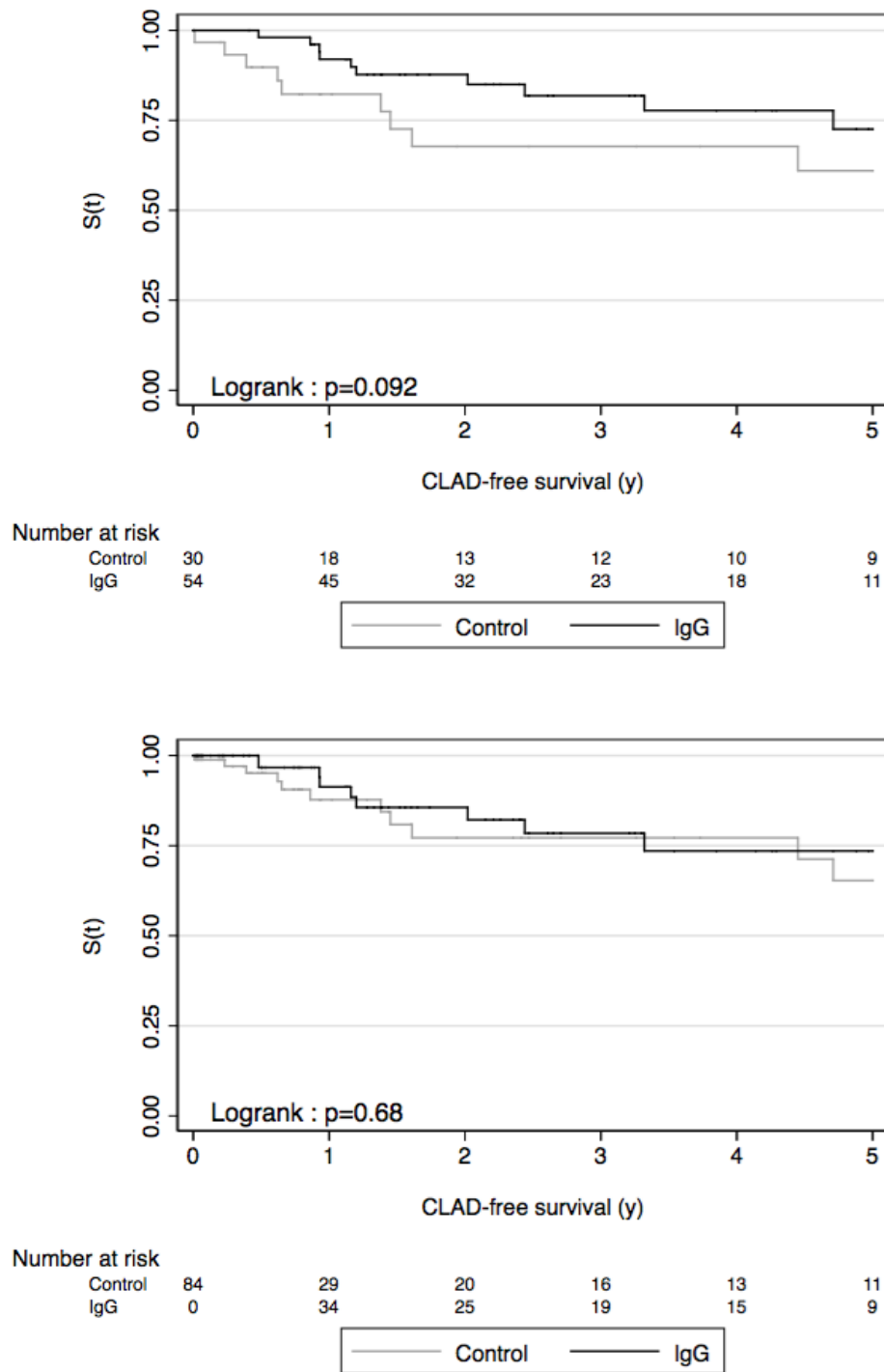


Figure 2. CLAD-free survival

2a) Kaplan-Meier estimates of CLAD-free survival between substituted group and control group

2b) Kaplan-Meier estimates of CLAD-free survival between substituted group and control group in time-dependent analysis

REFERENCES

1. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31 (10): 1073.
2. Duncan MD, Wilkes DS. Transplant-related immunosuppression: a review of immunosuppression and pulmonary infections. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2 (5): 449.
3. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6 (1): 94.
4. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33 (2): 127.
5. Burke CM, Theodore J, Dawkins KD, et al. Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation. *Chest* 1984; 86 (6): 824.
6. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21 (2): 271.
7. Hachem R. Antibody-Mediated Lung Transplant Rejection. *Curr Respir Care Rep* 2012; 1 (3): 157.
8. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J* 2008; 31 (4): 707.
9. Valentine VG, Gupta MR, Walker JE, Jr., et al. Effect of etiology and timing of respiratory tract infections on development of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28 (2): 163.
10. Vu DL, Bridevaux PO, Aubert JD, Soccal PM, Kaiser L. Respiratory viruses in lung transplant recipients: a critical review and pooled analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 2011; 11 (5): 1071.
11. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30 (7): 735.
12. Sato M, Hwang DM, Waddell TK, Singer LG, Keshavjee S. Progression pattern of restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32 (1): 23.
13. Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11 (2): 196.
14. Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Varela-Pena P, et al. Monitoring of immunoglobulin levels identifies kidney transplant recipients at high risk of infection. *Am J Transplant* 2012; 12 (10): 2763.
15. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, Schmidt CM, Sandkovsky U. What is the impact of hypogammaglobulinemia on the rate of infections and survival in solid organ transplantation? A meta-analysis. *Am J Transplant* 2013; 13 (10): 2601.
16. Kawut SM, Shah L, Wilt JS, et al. Risk factors and outcomes of hypogammaglobulinemia after lung transplantation. *Transplantation* 2005; 79 (12): 1723.
17. Chambers DC, Davies B, Mathews A, Yerkovich ST, Hopkins PM. Bronchiolitis obliterans syndrome, hypogammaglobulinemia, and infectious complications of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32 (1): 36.
18. Florescu DF, Kalil AC, Qiu F, et al. Does increasing immunoglobulin levels impact survival in solid organ transplant recipients with hypogammaglobulinemia? *Clin Transplant* 2014; 28 (11): 1249.
19. Lederer DJ, Philip N, Rybak D, Arcasoy SM, Kawut SM. Intravenous immunoglobulin for hypogammaglobulinemia after lung transplantation: a randomized crossover trial. *PLoS One* 2014; 9 (8): e103908.
20. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30 (10): 1104.
21. Belperio JA, Weigt SS, Fishbein MC, Lynch JP, 3rd. Chronic lung allograft rejection: mechanisms and therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6 (1): 108.
22. Vos R, Vanaudenaerde BM, Geudens N, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Pseudomonal airway colonisation: risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation? *Eur Respir J* 2008; 31 (5): 1037.
23. Goldfarb NS, Avery RK, Goormastic M, et al. Hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71 (2): 242.
24. Yamani MH, Avery RK, Mawhorter SD, et al. Hypogammaglobulinemia following cardiac transplantation: a link between rejection and infection. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20 (4): 425.
25. Doron S, Ruthazer R, Werner BG, Rabson A, Snyderman DR. Hypogammaglobulinemia in liver transplant recipients: incidence, timing, risk factors, and outcomes. *Transplantation* 2006; 81 (5): 697.

26. Nahirniak S, Hume HA. Guidelines for the use of immunoglobulin therapy for primary immune deficiency and solid organ transplantation. *Transfus Med Rev* 2010; 24 Suppl 1: S1.
27. Shehata N, Palda VA, Meyer RM, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 2010; 24 Suppl 1: S7.
28. Peraldi MN, Akposso K, Haymann JP, et al. Long-term benefit of intravenous immunoglobulins in cadaveric kidney retransplantation. *Transplantation* 1996; 62 (11): 1670.
29. Jordan S, Cunningham-Rundles C, McEwan R. Utility of intravenous immune globulin in kidney transplantation: efficacy, safety, and cost implications. *Am J Transplant* 2003; 3 (6): 653.
30. Hachem RR, Yusef RD, Meyers BF, et al. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29 (9): 973.
31. Costache V, Chavanon O, St Raymond C, et al. Dramatic improvement in survival after lung transplantation over time: a single center experience. *Transplant Proc* 2009; 41 (2): 687.
32. Li Y, Gottlieb J, Ma D, et al. Graft-protective effects of the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin after lung transplantation. A propensity score analysis with 23 years of follow-up. *Transplantation* 2011; 92 (4): 486.
33. Jain R, Hachem RR, Morrell MR, et al. Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29 (5): 531.
34. Suissa S. Effectiveness of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: immortal time bias in observational studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168 (1): 49.
35. Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol* 2008; 167 (4): 492.
36. van Walraven C, Davis D, Forster AJ, Wells GA. Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals. *J Clin Epidemiol* 2004; 57 (7): 672.
37. Yamani MH, Avery R, Mawhorter S, et al. Hypogammaglobulinemia after heart transplantation: impact of pre-emptive use of immunoglobulin replacement (CytoGam) on infection and rejection outcomes. *Transpl Infect Dis* 2001; 3 Suppl 2: 40.
38. Yamani MH, Avery R, Mawhorter SD, et al. The impact of CytoGam on cardiac transplant recipients with moderate hypogammaglobulinemia: a randomized single-center study. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24 (11): 1766.
39. Girnita AL, Duquesnoy R, Yousem SA, et al. HLA-specific antibodies are risk factors for lymphocytic bronchiolitis and chronic lung allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2005; 5 (1): 131.
40. Saini D, Weber J, Ramachandran S, et al. Alloimmunity-induced autoimmunity as a potential mechanism in the pathogenesis of chronic rejection of human lung allografts. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30 (6): 624.
41. Jordan SC, Vo AA, Toyoda M, Tyan D, Nast CC. Post-transplant therapy with high-dose intravenous gammaglobulin: Applications to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant* 2005; 9 (2): 155.
42. Martinu T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6 (1): 54.
43. Jordan SC, Toyoda M, Vo AA. Intravenous immunoglobulin a natural regulator of immunity and inflammation. *Transplantation* 2009; 88 (1): 1.
44. Appel JZ, 3rd, Hartwig MG, Davis RD, Reinsmoen NL. Utility of peritransplant and rescue intravenous immunoglobulin and extracorporeal immunoadsorption in lung transplant recipients sensitized to HLA antigens. *Hum Immunol* 2005; 66 (4): 378.
45. Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. *Autoimmun Rev* 2007; 6 (4): 257.
46. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21 (3): 297.
47. Liu J, Weinhandl ED, Gilbertson DT, Collins AJ, St Peter WL. Issues regarding 'immortal time' in the analysis of the treatment effects in observational studies. *Kidney Int* 2012; 81 (4): 341.
48. Gail MH. Does cardiac transplantation prolong life? A reassessment. *Ann Intern Med* 1972; 76 (5): 815.

Substitution en immunoglobulines polyvalentes des transplantés pulmonaires hypogammaglobulinémiques : étude de cohorte tenant compte du score de propension et du biais d'immortalité

CONCLUSION

Sur le plan méthodologique, l'usage d'un score de propension et la réalisation d'une analyse temps-dépendante au cours de cette étude observationnelle, a permis de limiter les biais de classification et de temps immortel. Ces biais sont très fréquents dans les travaux non randomisés et font conclure à tort sur l'efficacité d'un traitement ou d'une intervention. Cette approche statistique a permis de ne pas surestimer l'effet des immunoglobulines polyvalentes sur la mortalité et la survenue de la dysfonction chronique du greffon ou CLAD, Chronic Lung Allograft Dysfunction.

Dans cette étude de cohorte monocentrique, la substitution en immunoglobulines polyvalentes à la dose de 0,4g/kg/mois pour les patients transplantés pulmonaires hypogammaglobulinémiques, avec un taux d'immunoglobulines G inférieur à 6g/L, permet de corriger le sur-risque de décès, de rétablir une survie globale et une survie sans CLAD comparables aux patients transplantés pulmonaires non hypogammaglobulinémiques. Cette amélioration de la survie est probablement liée à la réduction du sur-risque infectieux chez les transplantés hypogammaglobulinémiques, puisque, une fois substitués, ces patients présentent le même taux annuel d'infection que les patients non hypogammaglobulinémiques. En revanche, il n'a pas été possible dans cette étude de conclure sur un effet immunomodulateur potentiel des immunoglobulines polyvalentes, surtout à doses substitutives, et ce sujet pourra faire l'objet d'une étude complémentaire.

La substitution par immunoglobulines polyvalentes est une thérapeutique bien tolérée, occasionnant des effets secondaires modérés et transitoires, les réactions anaphylactiques graves restant rares. Néanmoins, ce traitement reste coûteux. Des études cliniques de plus grande envergure et notamment des essais contrôlés randomisés doivent être menés en transplantation d'organe solide et plus particulièrement en transplantation pulmonaire afin de mieux établir son efficacité chez les receveurs hypogammaglobulinémiques et comprendre les mécanismes d'action des immunoglobulines polyvalentes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 05/04/2015

LE DOYEN



J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE



PROFESSEUR, Christophe PISON

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Corps PUPH 2014-2015

N° poste HARPEGE	N° poste ministère	Occupation Actuelle	Discipline universitaire
2304	0100	ALBALADEJO Pierre Depuis 01/09/2008	Anesthésiologie réanimation
2321	0054	APTEL Florent depuis le 01/09/2014	Ophtalmologie
2315	0174	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine Depuis de 01/09/2007	chirurgie générale
2431	0024	BALOSSO Jacques Depuis 01/09/2003	Radiothérapie
2301	0919	BARRET Luc Depuis 01/10/1992	Médecine légale et droit de la santé
2290	0003	BENHAMOU Pierre Yves Depuis 01/09/2003	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
2495	0031	BERGER François Depuis 01/09/2001	Biologie cellulaire
2324	0042	BETTEGA Georges Depuis le 01/09/2013	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
2456	0039	BONAZ Bruno Depuis 01/09/2001	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
5179	1453	BOSSON Jean-Luc Depuis 01/01/2006	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
2416	0011	BOUGEROL Thierry Depuis 01/09/1998	Psychiatrie d'adultes
2372	0013	BOUILLET Laurence Depuis 01/09/2012	Médecine interne
	SURNOMBRE 9/10/013	BRAMBILLA CHRISTIAN Depuis 01/10/1989	Pneumologie
	SURNOMBRE 28/12/012	BRAMBILLA Elisabeth Depuis 01/10/1993	Anatomie et cytologie pathologiques
2302	0048	BRICAULT Ivan Depui 01/09/2011	Radiologie et imagerie médicale
2365	0900	BRICHON Pierre-Yves Depuis 01/10/1993	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
2294	0043	CAHN Jean-Yves Depuis 01/09/2004	Hématologie
2405	0017	CARPENTIER Françoise Depuis 01/09/1997	Thérapeutique, médecine d'urgence
2310	0020	CARPENTIER Patrick Depuis 01/10/1990	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
2425	0030	CESBRON Jean-Yves Depuis 01/09/1999	Immunologie
2308	0110	CHABARDES Stephan Depuis 01/09/2010	Neurochirurgie
2535	0725	CHABRE Olivier Depuis 01/09/2002	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
2316	0061	CHAFFANJON Philippe Depuis 01/09/2005	Anatomie
2340	0134	CHAVANON Olivier Depuis 01/09/2006	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
2297	0190	CHIQUET Christophe Depuis 01/09/2007	Ophtalmologie
2343	0233	CINQUIN Philippe Depuis 01/10/1992	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
3551	1414	COHEN Olivier Depuis 01/09/2003	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
5237	0103	COUTURIER Pascal Depuis 01/09/2007	Gériatrie et biologie du vieillissement
2306	0077	CRACOWSKI Jean-Luc Depuis 01/09/2009	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

2313	0879	DE GAUDEMARIS Régis Depuis 01/07/1992	Médecine et santé au travail
2322	0032	DEBILLON Thierry Depuis 01/09/2003	Pédiatrie
8855	0084	DEMATTEIS Maurice Depuis 01/09/2010	Addictologie
	SURNOMBRE 26/03/012	DEMONGEOT Jacques Depuis 01/10/1989	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
2403	0022	DESCOTES Jean-Luc Depuis 01/09/1997	Urologie
2369	0041	EPAULARD Olivier Depuis le 01/09/2014	Maladies infectieuses, maladies tropicales
4068	1437	ESTEVE François Depuis 01/09/2004	Biophysique et médecine nucléaire
2361	0034	FAGRET Daniel Depuis 01/10/1992	Biophysique et médecine nucléaire
2493	0055	FAUCHERON Jean-Luc Depuis 01/09/2001	chirurgie générale
2447	0047	FERRETTI Gilbert Depuis 01/09/2000	Radiologie et imagerie médicale
2317	0005	FEUERSTEIN Claude Depuis 01/07/1992	Physiologie
5178	1452	FONTAINE Eric Depuis 01/01/2006	Nutrition
2411	0028	FRANCOIS Patrice Depuis 01/09/1998	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
9594	0072	GARBAN Frédéric Depui 01/09/2011	Hématologie, transfusion
2491	0053	GAUDIN Philippe Depuis 01/09/2001	Rhumatologie
2296	0052	GAVAZZI Gaetan Depui 01/09/2011	Gériatrie et biologie du vieillissement
2300	0065	GAY Emmanuel Depuis 01/09/2004	Neurochirurgie
2368	0004	GODFRAIND Catherine Depuis le 01/09/2013	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
2318	9901	GRIFFET Jacques Depuis 01/03/2010	Chirurgie infantile
	SURNOMBRE 17/01/012	HALIMI Serge Depuis 01/10/1990	Nutrition
2339	0102	HENNEBICQ Sylviane Depuis 01/09/2012	Génétique et procréation
2305	0027	HOFFMANN Pascale Depuis 01/09/2012	Gynécologie obstétrique
2384	0012	HOMMEL Marc Depuis 01/09/1995	Neurologie
2404	1317	JOUK Pierre-Simon Depuis 01/09/1997	Génétique
2364	0014	JUVIN Robert Depuis 01/10/1993	Rhumatologie
5235	0069	KAHANE Philippe Depuis 01/09/2007	Physiologie
2508	0050	KRACK Paul Depuis 01/09/2003	Neurologie
2338	0912	KRAINIK Alexandre Depuis 01/09/2009	Radiologie et imagerie médicale
2344	1009	LABARERE José Depuis 01/09/2012	Département de veille sanitaire
5176	1480	LANTUEJOUL Sylvie Depuis 01/09/2008	Anatomie et cytologie pathologiques
2507	0015	LECCIA Marie-Thérèse Depuis 01/09/2002	Dermato-vénéréologie

2392	0006	LEROUX Dominique Depuis 01/09/1996	Génétique
2303	0064	LEROY Vincent Depuis 01/09/2007	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
	SURNOMBRE 10/05/013	LETOUBLON Christian Depuis 01/05/1992	chirurgie générale
2401	0033	LEVY Patrick Depuis 01/09/1997	Physiologie
	SURNOMBRE 05/11/012	MACHECOURT Jacques Depuis 01/10/1989	Cardiologie
2329	0184	MAGNE Jean-Luc Depuis 01/07/1990	Chirurgie vasculaire
5233	3755	MAITRE Anne Depuis 01/09/2007	Médecine et santé au travail
2500	0056	MAURIN Max Depuis 01/09/2002	Bactériologie - virologie
2330	0021	MERLOZ Philippe Depuis 01/10/1991	Chirurgie orthopédique et traumatologie
2332	0007	MORAND Patrice Depuis 01/09/2007	Bactériologie - virologie
2323	0018	MOREAU-GAUDRY Alexandre Depuis 01/09/2013	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
2362	0071	MORO Elena Depuis 01/09/2012	Neurologie
2293	0046	MORO-SIBILOT Denis Depuis 01/09/2005	Pneumologie
2380	0010	MOUSSEAU Mireille Depuis 01/09/1994	Cancérologie
2331	0001	MOUTET François Depuis 01/10/1990	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
2311	0062	PALOMBI Olivier Depui 01/09/2011	Anatomie
2325	0026	PARK Sophie Depuis le 01/09/2013	Hémato - transfusion
2379	0019	PASSAGIA Jean-Guy Depuis 01/09/1994	Anatomie
2393	0009	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François Depuis 01/09/1996	Anesthésiologie réanimation
2486	0889	PELLOUX Hervé Depuis 01/09/2001	Parasitologie et mycologie
2291	0057	PEPIN Jean-Louis Depuis 01/09/2004	Physiologie
2395	1318	PERENNOU Dominique Depuis 01/04/2008	Médecine physique et de réadaptation
2312	0051	PERNOD Gilles Depuis 01/09/2007	Médecine vasculaire
2314	0060	PIOLAT Christian Depuis 01/09/2009	Chirurgie infantile
2381	0671	PISON Christophe Depuis 01/09/1994	Pneumologie
2333	0044	PLANTAZ Dominique Depuis 01/09/2003	Pédiatrie
2412	0038	POLACK Benoît Depuis 01/09/1998	Hématologie
2327	0112	POLOSAN Mircea Depuis le 01/09/2013	Psychiatrie d'adultes
2414	0066	PONS Jean-Claude Depuis 01/09/1998	Gynécologie obstétrique
2334	0058	RAMBEAUD Jacques Depuis 01/07/1991	Urologie

2367	0911	REYT Emile Depuis 01/10/1992	Oto-rhino-laryngologie
2307	1117	RIGHINI Christian Depuis 01/09/2010	Oto-rhino-laryngologie
2335	0023	ROMANET J. Paul Depuis 01/10/1991	Ophtalmologie
2336	0025	SARAGAGLIA Dominique Depuis 01/07/1992	Chirurgie orthopédique et traumatologie
	0063	SAUDOU Frédéric Depuis le 01/09/2014	Biologie cellulaire
2298	0913	SCHMERBER Sébastien Depuis 01/09/2005	Oto-rhino-laryngologie
2326	0037	SCHWEBEL Carole Depuis 01/09/2012	Réanimation médicale
11273	8888	SCOLAN Virginie Depuis le 01/09/2013	Médecine légale et droit de la santé
2387	1281		
2320	0059	SESSA Carmine Depuis 01/09/2005	Chirurgie vasculaire en disponibilité pour un an
2341	1026	STAHL Jean-Paul Depuis 01/10/1992	Maladies infectieuses, maladies tropicales
2337	0002	STANKE Françoise Depuis 01/09/2011	Pharmacologie fondamentale
2328	0045	TAMISIER Renaud Depuis 01/09/2013	Physiologie
2321	0054		
2319	0088	TONETTI Jérôme 01/09/2007 au 31/12/2010	Chirurgie orthopédique et traumatologie
2370	0074	TOUSSAINT Bertrand Depuis 01/09/2008	Biochimie et biologie moléculaire
2428	0016	VANZETTO Gérald Depuis 01/09/1999	Cardiologie
2430	0035	VUILLEZ Jean-Philippe Depuis 01/09/1999	Biophysique et médecine nucléaire
9591	0117	WEIL Georges Depui 01/09/2011	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
2292	0878	ZAOUI Philippe Depuis 01/09/2002	Néphrologie
2377	0036	ZARSKI Jean-Pierre Depuis 01/09/1994	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

RESUME

Introduction : Après transplantation pulmonaire, l'hypogammaglobulinémie est une situation fréquente et associée à un risque accru de dysfonction chronique du greffon (CLAD) et à une survie moindre.

Methode : Cette étude monocentrique, rétrospective, observationnelle a analysé, parmi les transplantés pulmonaires (TP) grenoblois ayant survécu plus de 3 mois depuis 1998, l'effet de la substitution en immunoglobulines polyvalentes (IgIV, 0.4g/kg/mois) des TP hypogammaglobulinémiques (Immunoglobulines G inférieures à 6g/L).

Résultats : Parmi les 84 TP consécutifs, 54 ont reçu une substitution en IgIV. Les 2 groupes de patients, substitués et non substitués, étaient comparables sur un suivi médian de 2.8 ans [Q1-Q3:1,4-5,7]. La substitution en IgIV débutait 3,5 mois après transplantation [0,5-9,4] et prenait fin 4,5 mois après [1,0-17,7], la dose moyenne d'IgIV reçue était 52,8 +/-47,7g. En analyse multivariée, le groupe substitué présentait une survie globale à 5 ans (hazard ratio [HR]: 0.63 95% CI: 0,26-1,49, p=0,29) et une survie sans CLAD à 5 ans (HR: 0,51 95%CI: 0,15-1,67, p=0,27) semblables au groupe non substitué. Les analyses complémentaires intégrant un score de propension et l'analyse temps-dépendante montraient également des survies identiques dans les 2 groupes.

Conclusion : La substitution en IgIV semble rétablir chez les TP hypogammaglobulinémiques une survie globale et une survie sans CLAD comparable aux non hypogammaglobulinémiques. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'effet bénéfique des IgIV et en comprendre les mécanismes, principalement l'effet protecteur contre les infections, voire un éventuel rôle immunomodulateur.

MOTS-CLES : transplantation pulmonaire, substitution en immunoglobulines polyvalentes, dysfonction chronique du greffon, survie, rejet humoral

ABSTRACT

Background: After lung transplantation (LT), immunoglobulins G (IgG) plasma concentrations <6 g/L are common and correlate with an increased risk of Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD) and a poorer survival.

Methods: We conducted an open substitution intervention with nonspecific intra venous Ig (IVIg), in 54 patients with IgG plasma <6 g/L post LT out of 84 consecutive recipients since 1998 who survived more than 3 months.

Results: Both substituted (S) and non-substituted (NS) groups had similar donor/recipient characteristics and events over a median follow-up of 2.8 years [Q1-Q3: 1.4-5.7]. IVIg substitution started 3.5 months [0.5-9.4] after transplantation and lasted 4.5 months after [1.0-17.7], mean cumulative dose was 52.8±47.7g. In multivariate Cox regression model, hypogammaglobulinemic patients who were substituted with IVIg had actually a 5-year survival, (hazard ratio (HR): 0.63 [95% CI: 0.26-1.49], p=0.29) and CLAD-free 5-year survival (HR: 0.51 [95%CI: 0.15-1.67], p=0.27) really close to non-hypogammaglobulinemic and non-substituted patients. Complementary analysis using propensity score and time-dependent analysis showed that survival and CLAD-free survival were not different in both groups.

Conclusion: IVIg post LT achieved similar survival and CLAD-free survival in recipients with hypogammaglobulinemia as compared to those with normal IgG plasmatic rate. A randomized control is required to confirm benefic effects of IVIg and disentangle mechanisms including protection from infections, acute cellular and humoral rejections in patients with hypogammaglobulinemia after LT.