



**HAL**  
open science

**Description de la survie, des particularités histologiques  
et immunologiques du rejet humoral, ainsi que des  
facteurs de risque d'évolution du rejet humoral possible  
vers un rejet humoral probable en transplantation  
pulmonaire à Bordeaux**

Margaux Bouet

► **To cite this version:**

Margaux Bouet. Description de la survie, des particularités histologiques et immunologiques du rejet humoral, ainsi que des facteurs de risque d'évolution du rejet humoral possible vers un rejet humoral probable en transplantation pulmonaire à Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02442792

**HAL Id: dumas-02442792**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02442792>**

Submitted on 16 Jan 2020

**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.

Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

N°3098

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2019

Par Margaux BOUET

Née le 19/09/1990 à Versailles (78)

DES de Pneumologie

Description de la survie, des particularités histologiques et immunologiques du rejet humoral, ainsi que des facteurs de risque d'évolution du rejet humoral possible vers un rejet humoral probable en transplantation pulmonaire à Bordeaux

Directeur de thèse Monsieur le Dr Xavier DEMANT

**Membres du jury**

Madame le Professeur Chantal RAHERISON SEMJEN	Présidente
Monsieur le Professeur Pierre-Olivier GIRODET	Juge
Monsieur le Professeur Jacques JOUGON	Juge
Madame le Docteur Claire DROMER	Juge
Monsieur le Docteur Xavier DEMANT	Juge

## Sommaire

Remerciements.....	2
Liste des abréviations.....	8
Liste des figures et tableaux.....	9
1. Historique.....	11
2. Critères de transplantation et contre-indications.....	17
3. Survie.....	19
4. Complications généralités.....	21
5. Rejet aigu cellulaire.....	24
5.1. Définition.....	24
5.2. Anatomopathologie.....	24
5.3. Facteurs de risque.....	25
5.4. Clinique.....	26
5.5. Diagnostic.....	28
5.6. Traitement.....	28
6. Rejet chronique et dysfonction chronique du greffon.....	30
6.1. Définition.....	30
6.2. Anatomopathologie.....	30
6.3. Epidémiologie.....	32
6.4. Facteurs de risque.....	33
6.5. Clinique.....	33
6.6. Spirométrie.....	34
6.7. Diagnostic.....	35
6.8. Traitement.....	36
6.9. Pronostic.....	37
7. Rejet humoral.....	37
7.1. Anatomopathologie et anticorps dirigés contre le donneur.....	38
7.2. Clinique.....	40
7.3. Diagnostic.....	41
7.4. Traitement.....	41
7.5. Pronostic.....	42
8. Evolution des pratiques dans la cohorte bordelaise 2008 – 2017.....	43
9. Article de thèse.....	46
Références bibliographiques.....	59
Tables et figures.....	66

# Remerciements

**A ma présidente de jury**

**Madame le Professeur Chantal RAHERISON-SEMJEN**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Service des Maladies Respiratoires

CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de votre enseignement, du partage de votre expérience. Soyez assurée de ma reconnaissance pour votre écoute et votre soutien, ainsi que de mon profond respect.

**A mon directeur de thèse**

**Monsieur le Docteur Xavier DEMANT**

Praticien Hospitalier

Service des Maladies Respiratoires

CHU de Bordeaux

Tu me fais l'honneur d'être mon directeur de thèse. Je te remercie de m'avoir fait confiance en me donnant ce travail et j'espère avoir été à la hauteur. Tu m'as guidée avec patience et régularité, et je te remercie sincèrement pour ton enseignement et ta disponibilité. Je te remercie également pour m'avoir appris à prendre du recul sur certaines choses, comme il est parfois nécessaire en médecine.

**A mon rapporteur de thèse**

**Monsieur le Professeur Pierre-Olivier GIRODET**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Service des Maladies Respiratoires

CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, et je vous remercie vivement d'avoir accepté de relire et rapporter ma thèse, ainsi que de vous être rendu disponible ce jour. Soyez assuré de mon profond respect.

**Aux membres du jury**

**Monsieur le Professeur Jacques JOUGON**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Service de Chirurgie Thoracique

CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, et je vous remercie de vous être rendu disponible ce jour. Soyez assuré de mon profond respect.

**Madame le Docteur Claire DROMER**

Praticien Hospitalier

Service des Maladies Respiratoires

CHU de Bordeaux

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de juger mon travail. Votre enseignement en transplantation pulmonaire au cours de mon internat, et plus particulièrement au cours de mon semestre en consultation de transplantation pulmonaire m'ont beaucoup servi pour ce travail, et de manière générale dans mon exercice quotidien, et j'ai été heureuse de pouvoir me repencher sur les histoires de tous ces patients qui vont sont si chers. Soyez assurée de mon profond respect.

**Monsieur le Docteur Jonathan VISENTIN**

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier

Laboratoire d'immunologie et d'immunogénétique

CHU Bordeaux

Je te remercie vivement de m'avoir tant aidé dans le recueil des données immunologiques de cette thèse, et ce de manière si rapide. J'espère que les données cliniques pourront t'être utiles pour d'autres papiers. Et merci mille fois d'avoir pris le temps de me réexpliquer les bases de l'immunologie !

Aux différentes équipes qui m'ont accueillie durant mon internat et m'ont appris l'exercice de la médecine :

- **A l'équipe de Pneumologie du CHU de Bordeaux** : un grand merci pour votre enseignement pendant ces 3 semestres, vous m'avez permis de progresser dans cette spécialité riche et transversale qu'est la pneumologie.
- **A l'équipe de Maladies Infectieuses du CH de Libourne** : Dr FERRANT et Dr de FAUCAL, merci de m'avoir fait découvrir l'infectiologie, la vraie, celle qui « file le virus », et de m'avoir poussé à m'engager dans cette voie.
- **A l'équipe de Maladies Infectieuses du CHU de Bordeaux** : Pr NEAU, Pr CAZANAVE, Dr DUTRONC, Dr PUGES, merci pour votre enseignement, votre gentillesse, et pour m'avoir définitivement poussée vers ce DESC de maladies infectieuses. Ce semestre a été extra à vos côtés, tant sur le plan médical qu'humain.
- **A l'équipe du laboratoire de Mycologie-Parasitologie du CHU de Bordeaux** : Pr DELHAES, Dr GABRIEL, Dr ACCOCEBERRY et à tous les techniciens, merci de m'avoir accueillie si gentilleusement dans votre laboratoire et de m'avoir permis de découvrir le monde fongique, moi qui détestait tant les champignons.
- **A l'équipe de la Réanimation Médicale de Pellegrin** : Pr GRUSON, Pr BOYER, Dr CLOUZEAU, Dr CHAMPION, Dr GUESDON, Dr POTEAU, Dr PILLET, Dr SAZIO, Dr BUI, Dr CAYROL, et l'équipe paramed, un immense merci pour ce semestre de folie ! Votre enseignement m'a permis de beaucoup progresser dans tous les domaines qu'il soit, tant sur le plan médical, que dans la rigueur d'exercice (et de rédaction des courriers, merci Suzanne !), la dextérité dans la réalisation des gestes (les Monod sous Keta c'est tellement plus facile !), et évidemment sur le plan humain (~~et en météo intérieure et karaoké~~) ! Vous avez mis des paillettes dans ma vie (~~Kevin~~) ! C'est le genre de semestre qui vous fait regretter de ne pas avoir choisi de faire de la réanimation, et je suis presque jalouse que Renaud puisse peut-être un jour faire partie de votre équipe.

## A mes amis

Ceux qui sont là depuis toujours ou presque, Laurette ma jumelle brune, Florence mon tout ( « t'aimes le VTT ? »), Christina (« Jenna voulait du vert olive parce que ça va bien à tout le monde »), Bushrat et Valou.

Ceux qui sont là depuis les premières galères de P1 : ma Roca chérie, Vicky, Aurélie, Alex, Fauq, Alix, Laurine, Mathilde, Aliénor, Laure, Julio, Charles, Titou, Arthur, Léo, Bapt, Val, Steph, Dom, j'espère que les semaines de vacances tous ensemble continueront les frères !! Mais aussi Margue, Marine, Hélène, Oriane, Nag, Mathou, Claire, Béa.

Ceux qui sont là depuis Bordeaux :

Les Périgourdiens, au grand complet, vous êtes les meilleurs, ce 1<sup>er</sup> semestre globalement à base de fête m'a permis de me faire un vrai noyau de copains à Bordeaux, et c'était exactement ce qu'il me fallait pour démarrer mon internat ! Avec évidemment avec mention spéciale pour Eugé, Agathe, Chloé, MC, France, Christine, Roro et Diane vous êtes mes points de repère dans l'immense Aquitaine.

Les cointernes

> De pneumo : Laurence, Nathalia, Claire, Mathilde, Hadrien, Laurie, Lisa, Corentin, Manel et surtout Grafion et Brochette, merci beaucoup de m'avoir supporté pendant cet été de l'enfer, de m'avoir toujours gardé un lit pour mes pneumothorax, El Picador saura s'en souvenir ! On a quand même bien rigolé, merci !!

> De mal inf : Hélène, Sarah, Mathilde et Pierre, SCANDALE !!

> De Myco : Claire, Charlotte, Pamplemousse, Maxime et Thomas, merci de m'avoir accueilli si gentiment dans votre monde, celui de GLIMS, et de m'avoir permis de faire 6 mois plus tranquilles en si bonne compagnie (celle des ongles de pied, mmmh)

> De réa : Etienne et ses copines, Labarchède et Durand, le meilleur club Tyrex qu'il soit, vous avez été les meilleurs co-internes de la TERRE (ralage autorisé 1h/2h) !! Sans oublier Acquier le lanceur de saucisse, Thomas, élève du Pr Pierre Coste, Gregouz le meilleur sosie de Jean-Jacques Goldman, Claire, le chat(on) noir, Camille, Juliette et Florent. Meilleur semestre !!

> de DESC : Barthod (« good moorning sunshine »), Zabbé comme jamais, Elsa

Et tous les autres : Loulou, Marion J, Juju, Baylot, Louis, Legout, Léa, Marion C, Annabelle, Manon, Anne... et j'en oublie sûrement d'autres, merci !

## A ma famille

Aux meilleurs parents de la Terre, pour votre soutien indéfectible depuis J1, le chemin a été un peu longuet, j'en conviens, mais j'y suis arrivée et c'est grâce à votre aide et votre amour c'est certain. Et on se le dit rarement, mais là, ça me semble approprié : je vous aime fort !

A mon frère et ma sœur, merci d'avoir mis votre savoir-faire Word et Excel au service de mon travail scientifique, sans jamais au grand jamais vous être moqué de moi. Un immense merci pour cette rigolade permanente qui anime nos diners, et soirées en famille. J'espère que ça ne disparaîtra jamais ! Vous êtes les meilleurs, je vous aime fort !

A mes grands parents maternels, merci pour tout, votre amour, votre bienveillance et vos encouragements pendant mes études, ces semaines à la Plagne, à la Palmyre, et un peu partout en France et au Maroc, pour ce goût prononcé pour le voyage que vous m'avez transmis, ces x barbecues qui ont finis dans la garage, Robin des Bois, la 7<sup>ème</sup> compagnie, les pépitos dans la poche au ski... Vous êtes un modèle pour moi, merci. Je vous aime fort !

A Grand-Maman, qui nous a quitté à J2 du début de mon internat, c'est que tu devais avoir confiance dans le fait que je finirais par réussir. C'est chose faite. J'espère que tu es fière, autant que je le suis à être ta petite-fille ! Et merci pour ces deux maisons qui nous ont permis de nous créer tant de souvenirs incroyables.

Aux cousins, oncles et tantes, Lisa, Ben, Estelle, Clémence, Isabelle, Olympe, Thierry, Jeanne, Nicolas, Marie-Pierre, Anne, Guillaume, Stéphanie, Morgan, Axelle, Pascale sisi la famille !!

A Christine Jacquet-Lagrèze, cousine et mon ancienne pédiatre, qui m'a donné envie de faire ce métier de médecin, et même initialement de pédiatre (haha...), un grand merci !

Et le meilleur pour la fin, à toi Prévelito, merci de m'avoir appris à me servir de Zotero :D

Et pour tout le reste évidemment, pour m'avoir tirée vers le haut et motivée dans ce semestre un peu chargé, et pour ne pas avoir été trop infernal pendant notre VD de garde ensemble, parce que c'était pas gagné. On forme une équipe de choc, de loin la meilleure, et j'espère qu'on ira loin ensemble ! Je t'aime fort tête de thon !

## Abréviations

ACR: Acute Cellular Rejection

AMR: antibody-mediated rejection

BMI: Body Mass Index (weight / height squared)

BO: Bronchiolite Oblitérante

BOS: Bronchiolitis Obliterant Syndrom

BPCO: BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CF: Cystic Fibrosis

CLAD: Chronic Lung Allograft Dysfunction

CMV: Cyto Megalo Virus

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CPT: Capacité Pulmonaire Totale

CVF: Capacité Vitale Forcée

DEMM 25-75: Débit Expiratoire Maximal Médian

DPG: Dysfonction Primaire du Greffon

DSA: Donor Specific Antibody

FEV: Forced Expiratory Volume in one second

FPI: Fibrose Pulmonaire Idiopatique

FVC: Forced Vital Capacity

HR: Hazard Ratio

HLA: Human Leukocyte Antigen

HTAP: HyperTension Artérielle Pulmonaire

ILD: Interstitial Lung Disease

IIP: Idiopathic Interstitial Pneumonia

IPAH: Idiopathic Pulmonary Artery Hypertension

ISHLT: International Society of Heart and Lung Transplantation

MFI: Mean Fluorescence Intensity

PH: Pulmonary Hypertension

PGD: Primary Graft Dysfunction

RAS: Restrictive Allograft Dysfunction

VEMS: Volume Expiratoire Maximal en une Seconde

VR : Volume Résiduel

## Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Nombre de transplantation pulmonaire adulte par année et procédure - Rapport ISHLT 2018

Figure 2 : Evolution des principales indications de transplantation pulmonaire adulte par année depuis 1990 – Rapport ISHLT 2018

Figure 3 : Survie des patients adultes transplantés pulmonaires entre Janvier 1990 et Juin 2016, en fonction du type de procédure (mono ou bipulmonaire) - Rapport ISHLT 2018

Figure 4 : Survie des patients adultes transplantés pulmonaires entre Janvier 1990 et Juin 2016, en fonction de l'indication de transplantation – Rapport ISHLT 2018

Figure 5 : courbe de survie du receveur après greffe cadio-pulmonaire ou pulmonaire selon la pathologie (1ère greffe entre 1993 et Juin 2016) – Rapport annuel d'activité de l'agence de la Biomédecine 2017

Figure 6 : incidence relative des principales causes de décès des patients adultes transplantés pulmonaires entre Janvier 1990 et Juin 2017 – Rapport ISHLT 2018

Figure 7 : Bronchiolite oblitérante au cours d'un rejet chronique. Photo d'une lésion précoce de rejet chronic en transplantation pulmonaire, démontrant l'inflammation et la rupture de l'épithélium des petites voies aériennes. Up-to-date, L Kobzik, MD.

Figure 8 : Bronchiolite oblitérante au cours d'un rejet chronique en transplantation pulmonaire. Photo d'un rejet chronique montrant une granulation du tissu dans la lumière des petites voies aériennes. Le tissu granuleux s'organise ensuite en un pattern stéréotypique de cicatrisation qui va oblitérer la lumière des voies aériennes. L Kobzik, MD.

Figure 9 : Courbe de survie sans Syndrome de Bronchiolite Oblitérante des patients adultes transplantés pulmonaires entre Janvier 1994 et Juin 2016 – Rapport de l'ISHLT 2018

Figure 10 : Distribution des étiologies de transplantation pulmonaire selon les années, pour les patients transplantés entre Janvier 2008 et Décembre 2017

Figure 11 : Distribution de l'âge des receveurs au moment de la transplantation par période, pour des patients transplantés entre Janvier 2008 et Décembre 2017

Figure 12 : Distribution du temps passé sur liste d'attente de greffe selon les périodes, chez les patients transplantés entre Janvier 2008 et Décembre 2017

Tableau 1 : Evolution de l'activité de greffe pulmonaire et cardiopulmonaire en France depuis 1997 à 2017 – Rapport annuel d'activité de l'Agence de Biomédecine de 2017

Tableau 2 : Indications des transplantations pulmonaires adultes entre 1995 et 2017 - Rapport ISHLT 2018

Tableau 3 : Evolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe pulmonaire et cardiopulmonaire selon l'indication et incidence par million d'habitants – Rapport annuel d'activité de l'Agence de la Biomédecine de 2017

Tableau 4 : Classification et grades de rejet de greffon pulmonaire

Tableau 5 : Principaux facteurs de risqué de Syndrome de Bronchiolite Oblitérante

Tableau 6 : Classification des stades de Syndrome de Bronchiolite Oblitérante (BOS)

Tableau 7 : Patterns histologiques devant motiver d'autres recherches immunologiques dans le rejet humoral

## 1. Historique

La transplantation pulmonaire est devenue depuis 35 ans une option thérapeutique viable pour les patients atteints de pathologies pulmonaires à des stades terminaux.

La première transplantation pulmonaire humaine a eu lieu en 1963, le receveur est décédé au bout de 18 jours d'une insuffisance rénale aiguë et de dénutrition (1). Malgré cette issue fatale, cette expérience a démontré que la transplantation pulmonaire était techniquement possible, et que le rejet pouvait être évité grâce à des traitements immunosuppresseurs, au moins pour une courte durée.

Les 15 années qui ont suivies, peu de transplantations pulmonaires ont été réalisées, et la majorité des receveurs sont décédés en péri-opératoire des complications liées aux anastomoses bronchiques. C'est en 1981 qu'a eu lieu la première transplantation cœur-poumons réussie, dans un contexte d'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (2). S'en est suivi en 1983 la première réussite de transplantation unipulmonaire pour fibrose pulmonaire idiopathique (3) et en 1986 la première transplantation bipulmonaire pour emphysème (4). Ces succès ont été attribués à l'amélioration des techniques chirurgicales et l'avènement de la CYCLOSPORINE.

Durant les années suivantes, le nombre de transplantations pulmonaires a rapidement augmenté, et la procédure est devenue une option thérapeutique acceptée pour les pathologies pulmonaires à des stades terminaux.

Entre 1993 et 2000, le nombre de transplantations pulmonaires rapportées sur le registre de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) a augmenté modestement pour atteindre un plateau autour de 1900 procédures par an (5) (Figure 1). Cependant, il y a eu une croissance stable du nombre de procédures annuelles depuis 2000, et 4554 transplantations pulmonaires adultes ont été rapportées en 2016 (6). Même si une partie de cette augmentation peut être due à la meilleure participation au registre de l'ISHLT, l'augmentation rapide de l'activité depuis 2005 suggère que le système d'allocation des greffes implanté aux Etats-Unis en 2005 a réellement connu un nombre accru de

transplantations pulmonaires.

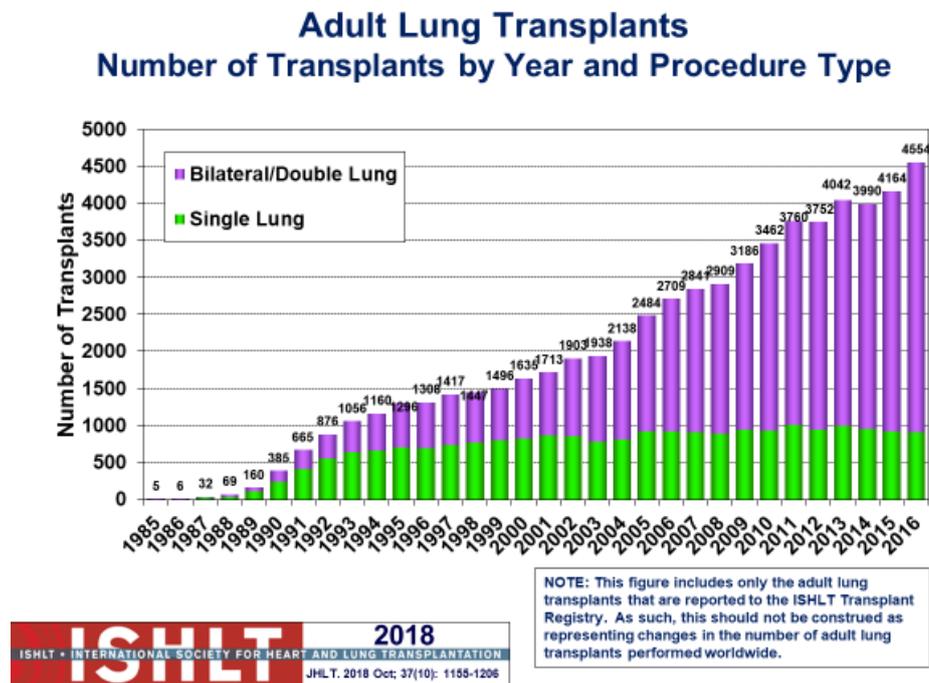


Figure 1 Nombre de transplantation pulmonaire adulte par année et procédure - rapport ISHLT 2018

Le principal facteur limitant à cette croissance du nombre annuel de procédure, a été le faible nombre de greffon disponible. Le nombre de greffon pulmonaire de donneurs décédés disponible a toujours été inférieur à celui des donneurs de reins, foie et cœur. Les greffons pulmonaires sont en général prélevés chez environ 15% de tous les donneurs décédés, contre 88% de greffons hépatiques et 30% de greffons cardiaques (7). Ces disparités sont dues à la vulnérabilité des poumons aux complications qui surviennent avant et après la mort encéphalique du donneur comme un traumatisme thoracique, les agressions du parenchyme pulmonaire liées à la ventilation, aux pneumopathies, et à l'œdème pulmonaire neurogénique. Pourtant, presque 40% des greffons pulmonaires rejetés pourraient convenir à une transplantation pulmonaire (8). De plus, des études suggèrent que la perfusion ex vivo et le reconditionnement ventilatoire pourraient améliorer les dommages pulmonaires dans certains cas, et autoriseraient une transplantation à partir d'un greffon qui n'aurait pas été retenu initialement (9).

Au début de la transplantation pulmonaire, la transplantation unipulmonaire était plus fréquente que la bipulmonaire. Mais alors que le nombre de transplantation unipulmonaire est resté stable, le nombre annuel de bipulmonaires a considérablement augmenté, et dépassé le nombre d'unipulmonaire en 1997 (10) (Tableau 1).

Tableau PCP18. Évolution de l'activité de greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire

Année de greffe poumon	Nombre de greffes de coeur-poumons	Nombre de greffes de poumon	Greffes bipulmonaires	Greffes monopulmonaires	Dont nombre de greffes avec donneurs vivants
1997	26	64	44	19	1
1998	25	89	52	36	0
1999	28	71	40	31	1
2000	25	70	38	32	1
2001	26	91	63	28	2
2002	20	89	54	35	1
2003	16	76	61	15	0
2004	22	145	98	47	1
2005	21	184	118	66	0
2006	22	182	129	53	0
2007	20	203	154	49	0
2008	19	196	143	53	0
2009	21	231	175	56	0
2010	19	244	182	62	0
2011	12	312	229	83	0
2012	20	322	261	61	0
2013	11	299	250	49	0
2014	13	327	283	44	0
2015	8	345	302	43	0
2016	13	371	330	41	0
2017	6	378	340	38	0

Données extraites de CRISTAL le 05/03/2018

*Tableau 1 : Evolution de l'activité de greffe pulmonaire et cardiopulmonaire en France depuis 1997 à 2017 – Rapport annuel d'activité de l'Agence de biomédecine 2017*

Les pathologies pulmonaires bénéficiant le plus fréquemment de transplantation pulmonaire sont les pneumopathies interstitielles, dont la fibrose pulmonaire idiopathique, la broncho-pneumopathie chronique obstructive, la mucoviscidose, le déficit en alpha-1 anti-trypsine et l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (10) (Tableaux 2 et 3, Figure 2).

## Adult Lung Transplants Diagnoses (Transplants: January 1995 – June 2017)

Diagnosis	SLT (N=19,112)	BLT (N=39,813)	TOTAL (N=58,925)
COPD	7,525 (39.4%)	10,505 (26.4%)	18,030 (30.6%)
IIP	7,100 (37.1%)	8,064 (20.3%)	15,164 (25.7%)
CF	225 (1.2%)	8,871 (22.3%)	9,096 (15.4%)
ILD-not IIP	1,067 (5.6%)	2,209 (5.5%)	3,276 (5.6%)
A1ATD	806 (4.2%)	2,056 (5.2%)	2,862 (4.9%)
Retransplant	966 (5.1%)	1,410 (3.5%)	2,376 (4.0%)
IPAH	93 (0.5%)	1,609 (4.0%)	1,702 (2.9%)
Non CF-bronchiectasis	73 (0.4%)	1,526 (3.8%)	1,599 (2.7%)
Sarcoidosis	328 (1.7%)	1,126 (2.8%)	1,454 (2.5%)
PH-not IPAH	136 (0.7%)	767 (1.9%)	903 (1.5%)
LAM/tuberous sclerosis	155 (0.8%)	400 (1.0%)	555 (0.9%)
OB	76 (0.4%)	431 (1.1%)	507 (0.9%)
CTD	154 (0.8%)	349 (0.9%)	503 (0.9%)
Cancer	7 (0.0%)	30 (0.1%)	37 (0.1%)
Other	401 (2.1%)	460 (1.2%)	861 (1.5%)



Tableau 2 Indications des transplantations pulmonaires adultes entre 1995 et 2017 - Rapport ISHLT 2018.

*COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, IIP: Idiopathic Interstitial Pneumonia CF: Cystic Fibrosis, ILD-not IIP: Interstitial Lung Disease –not Idiopathic Interstitial Pneumonia, A1ATD: alpha-1 antitrypsin disease, IPAH: idiopathic pulmonary artery hypertension, PH: Pulmonary Hypertension, LAM: lymphangiomyomatosis, OB: Obliterative Bronchiolitis*

**Tableau PCP5. Évolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire selon l'indication et incidence par million d'habitants**

Indication	2012			2013			2014			2015			2016			2017		
	N	%	pmh															
<b>Coeur-poumons</b>																		
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>0,4</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	<b>0,3</b>	<b>17</b>	<b>100</b>	<b>0,3</b>	<b>13</b>	<b>100</b>	<b>0,2</b>	<b>14</b>	<b>100</b>	<b>0,2</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>0,1</b>
Autre ou indéterminée	2	8	0,0	6	32	0,1	3	18	0,0	1	8	0,0	2	14	0,0	1	13	0,0
Deficit en alpha anti-trypsine	1	4	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
Emphysème-BPCO	1	4	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1	8	0,0	1	7	0,0	1	13	0,0
Fibrose pulmonaire	1	4	0,0	1	5	0,0	4	24	0,1	1	8	0,0	2	14	0,0	1	13	0,0
Hypertension artérielle pulmonaire	19	79	0,3	11	58	0,2	9	53	0,1	8	62	0,1	9	64	0,1	5	63	0,1
Mucoviscidose	0	0,0	0,0	1	5	0,0	0	0,0	0,0	2	15	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
Replantation-Echec de greffe	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	1	6	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
<b>Poumon</b>																		
<b>Total</b>	<b>334</b>	<b>100</b>	<b>5,1</b>	<b>377</b>	<b>100</b>	<b>5,7</b>	<b>362</b>	<b>100</b>	<b>5,5</b>	<b>382</b>	<b>100</b>	<b>5,7</b>	<b>360</b>	<b>100</b>	<b>5,4</b>	<b>425</b>	<b>100</b>	<b>6,3</b>
Autre ou indéterminée	51	15	0,8	48	13	0,7	56	15	0,8	55	14	0,8	41	11	0,6	41	10	0,6
Deficit en alpha anti-trypsine	1	0,0	0,0	3	1	0,0	4	1	0,1	5	1	0,1	1	0,0	0,0	3	1	0,0
Emphysème-BPCO	97	29	1,5	121	32	1,8	114	31	1,7	108	28	1,6	110	31	1,6	135	32	2,0
Fibrose pulmonaire	66	20	1,0	70	19	1,1	81	22	1,2	82	21	1,2	80	22	1,2	112	26	1,7
Hypertension artérielle pulmonaire	18	5	0,3	23	6	0,3	26	7	0,4	30	8	0,5	26	7	0,4	39	9	0,6
Mucoviscidose	96	29	1,5	98	26	1,5	72	20	1,1	86	23	1,3	86	24	1,3	82	19	1,2
Replantation-Echec de greffe	5	1	0,1	14	4	0,2	9	2	0,1	16	4	0,2	16	4	0,2	13	3	0,2

Données extraites de CRISTAL le 05/03/2018

*Tableau 3 : Evolution du nombre de nouveaux inscrits en attente d'une greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire selon l'indication et incidence par million d'habitants – Rapport annuel d'activité de l'Agence de la Biomédecine de 2017*

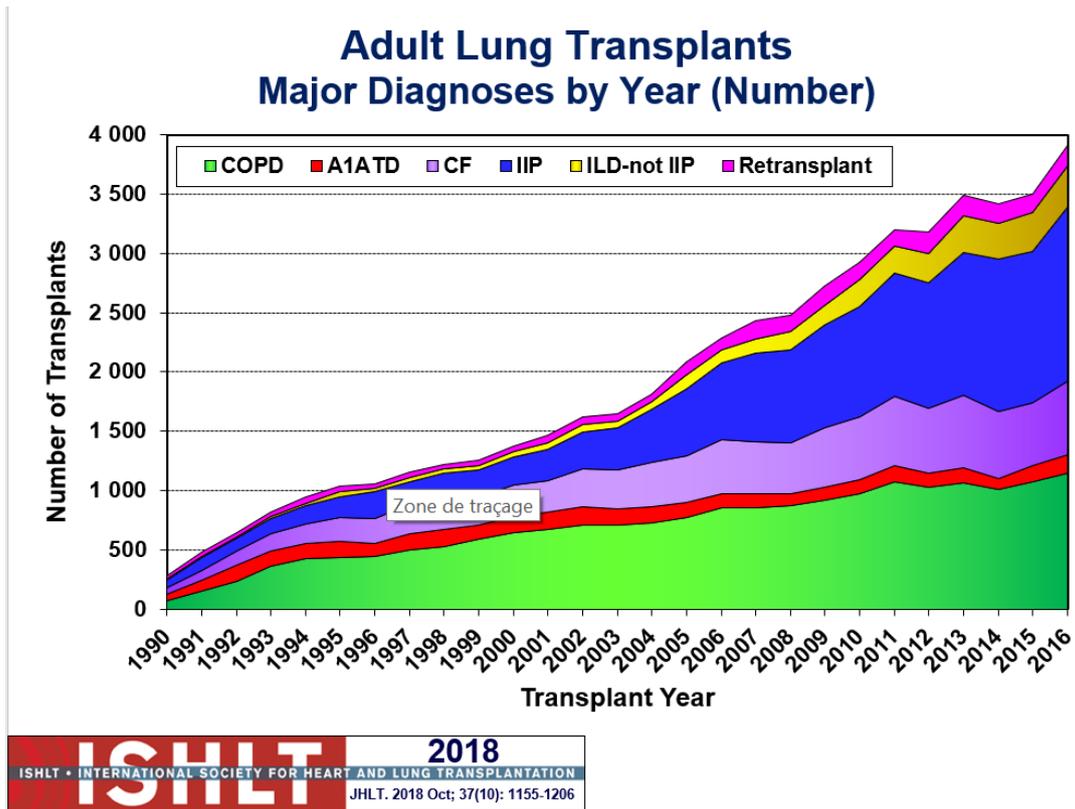


Figure 2 : Evolution des principales indications de transplantation pulmonaire adulte par année depuis 1990 – Rapport ISHLT 2018

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, A1ATD: Alpha-1 Antitrypsine Disease, IIP: Idiopathic Interstitial Pneumonia, ILD-not-IIP: Interstitial Lung Disease not-Idiopathic Interstitial Pneumonia

## **2. Critères de transplantation et contre-indications**

Les recommandations pour la sélection des receveurs ont été développées en 2014 par l'International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) (11), les critères généraux requis pour retenir une indication de transplantation sont les suivants :

- Pathologie clinique et physiologique sévère pour laquelle un traitement médical est inefficace ou indisponible
- Risque de décès lié à la pathologie pulmonaire sans transplantation doit être > 50% dans les deux ans
- Probabilité de survie d'au moins 3 mois doit être de > 80%
- Absence de comorbidité extra pulmonaire qui pourrait réduire l'espérance de vie de façon significative dans les 5 ans après transplantation
- Profil psychologique satisfaisant et un entourage présent.

Il existe en plus de ces critères généraux, des critères spécifiques à chaque pathologie initiale.

Les contre-indications à la transplantation pulmonaire ont été réparties en absolues ou relatives.

La liste des contre-indications absolues est la suivante :

- Néoplasie dans les deux dernières années précédant une inscription potentielle, à l'exception des tumeurs cutanées basocellulaires et squameuses. De façon générale, un intervalle libre de 5 ans est prudent. L'indication de la transplantation dans le traitement des carcinomes bronchoalvéolaires localisés est controversée.
- Dysfonction avancée chronique d'un autre organe majeur (cœur, foie, rein), une coronaropathie non accessible à un traitement per-cutané ou à un pontage, ou associée à une altération importante de la fonction ventriculaire gauche est une contre-indication absolue à la transplantation pulmonaire seule, mais la transplantation cœur-poumon peut être envisagée dans de très rares cas.

- Infection chronique extra-pulmonaire incurable, notamment hépatites virales B ou C actives, ou VIH non contrôlé.
- Déformation de la paroi thoracique ou rachidienne.
- Inobservance ou incapacité à suivre un traitement médical.
- Condition psychiatrique ou psychologique incurable associée à une incapacité à coopérer ou à suivre les conseils médicaux.
- Absence de mutuelle ou de couverture sociale.
- Addiction (alcool, tabac, drogues) active ou sevrée depuis moins de 6 mois.

La liste des contre-indications relatives est la suivante :

- Age supérieur à 65 ans. Les patients plus âgés ont une moins bonne survie, en raison d'un plus grand nombre de comorbidités. Même si un âge supérieur à 65 ans n'est pas une contre-indication absolue à la transplantation, la présence de plusieurs contre-indications relatives combinées peut augmenter le risque d'échec de transplantation. Un âge avancé, seul, avec peu de comorbidités, ne compromet pas nécessairement le succès d'une transplantation.
- Condition médicale instable ou critique (choc, ventilation mécanique, ECMO (extracorporeal membrane oxygenation)).
- Capacité fonctionnelle extrêmement limitée, avec un potentiel de réhabilitation faible.
- Colonisation à des bactéries, champignons ou mycobactéries hautement résistants ou virulents.
- Obésité avec un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>.
- Ostéoporose sévère ou symptomatique.
- Ventilation mécanique. Des patients sélectionnés qui sont capables de participer activement à un programme de réhabilitation, peuvent être transplantés avec succès.
- D'autres antécédents qui ne constituent pas de dysfonction d'organe à un stade terminal, comme le diabète, l'hypertension artérielle, l'ulcère peptique, le reflux gastro-œsophagien doivent être traités de façon efficace avant transplantation. Les patients atteints de pathologie coronarienne doivent bénéficier d'une coronarographie per

cutanée avant transplantation ou d'un pontage coronaire dans le même temps que la transplantation.

### 3. Survie

Selon le registre de 2018 de l'ISHLT (5), la survie médiane des patients transplantés pulmonaires est de 6,5 ans, mais il semblerait que les patients transplantés bipulmonaires aient une meilleure survie médiane que les patients transplantés unipulmonaires (7,6 ans vs 4,7 ans respectivement) (Figure 3).

Cependant, nous ne savons pas si cet avantage en terme de survie est lié au choix du type d'opération en lui-même, ou aux caractéristiques pré-existantes des receveurs, ayant mené à ce choix.

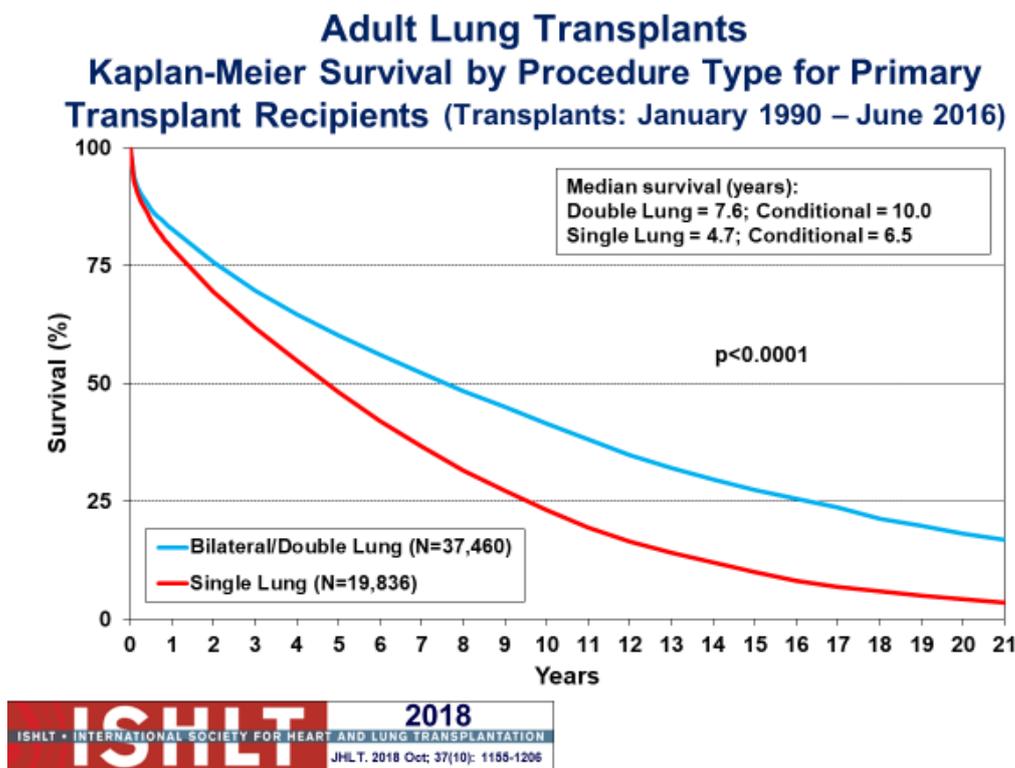


Figure 3 : Survie des patients adultes transplantés pulmonaires entre Janvier 1990 et Juin 2016, en fonction du type de procédure (mono ou bipulmonaire) - Rapport ISHLT 2018

La survie obtenue après transplantation est différente en fonction de l'indication respiratoire initiale (Figures 4 et 5). Les facteurs démographiques associés à la pathologie respiratoire (âge, prévalence de comorbidités) et les facteurs associés à des complications post

transplantation spécifiques (HyperTension Artérielle Pulmonaire (HTAP) ou à moindre niveau Fibrose Pulmonaire Idiopathique (FPI) et défaillance primaire du greffon) influencent ces résultats.

La meilleure survie est obtenue après une transplantation pour mucoviscidose.

Si la survie à un an des patients transplantés pour BPCO est équivalente à celle des patients transplantés pour mucoviscidose elle est très nettement inférieure à 10 ans.

La transplantation pour HTAP est associée à la moins bonne survie à un an mais la survie à 10 ans avoisine celle obtenue avec la transplantation pour mucoviscidose.

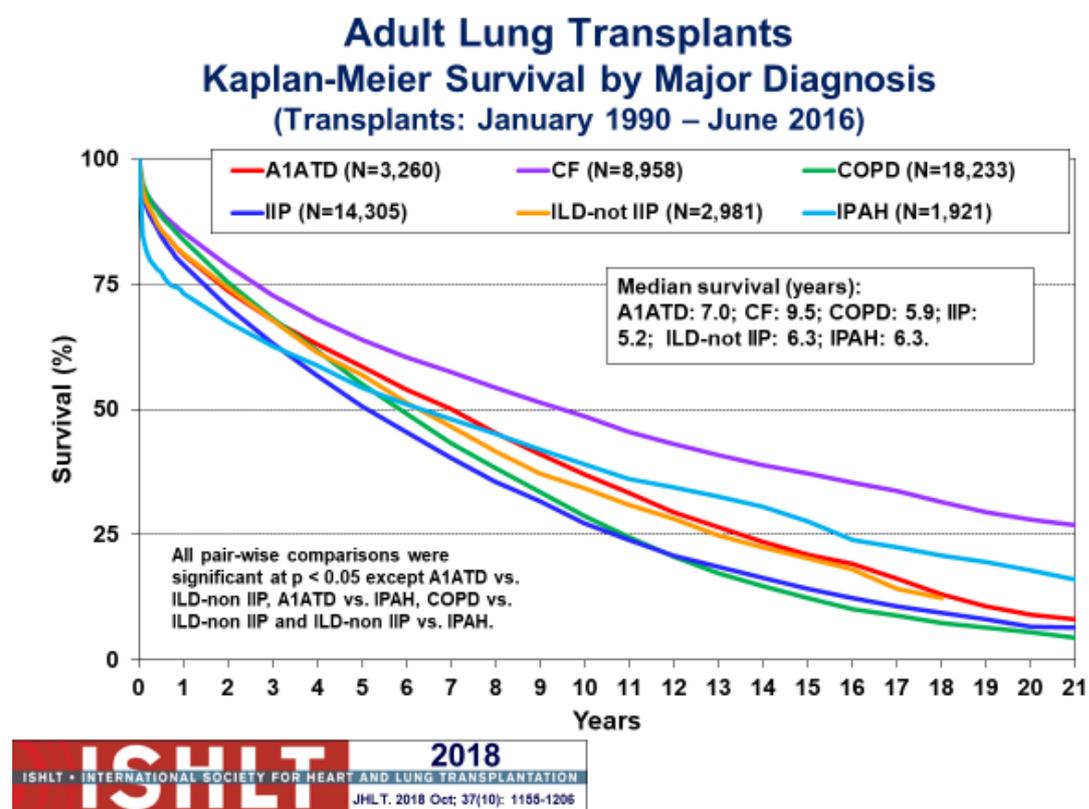
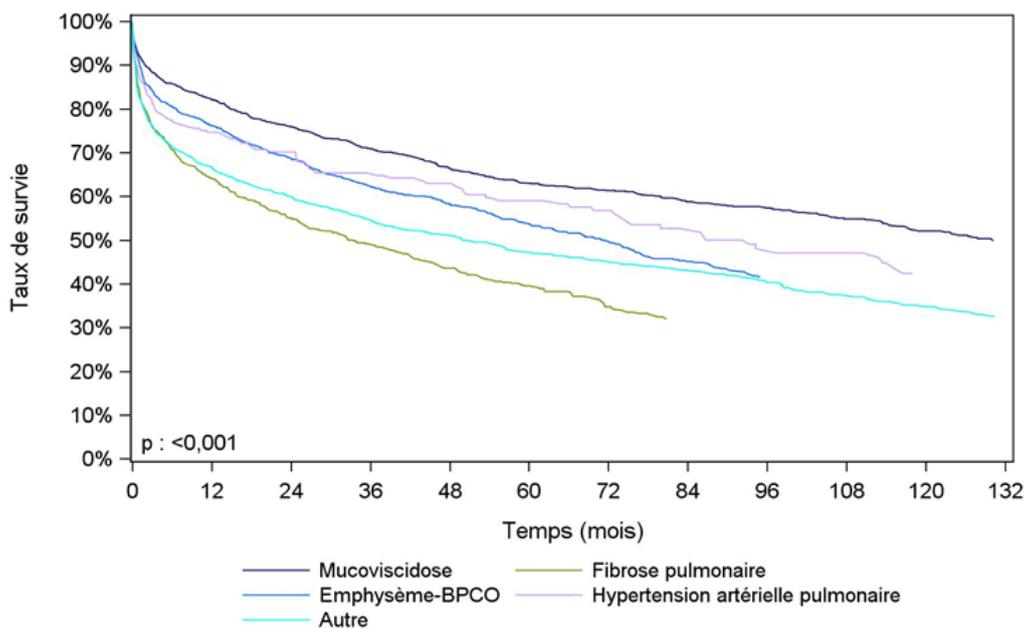


Figure 4 : Survie des patients adultes transplantés pulmonaires entre Janvier 1990 et Juin 2016, en fonction de l'indication de transplantation – Rapport ISHLT 2018

A1ATD: alpha-1 antitrypsine disease, CF: cystic fibrosis, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, IIP: Idiopathic Interstitial Pneumonia, ILD-not IIP: interstitial lung disease not-Idiopathic Interstitial Pneumonia, IPAH: idiopathic pulmonary artery hypertension

Figure PCP7. Courbe de survie du receveur après greffe cardio-pulmonaire ou pulmonaire selon la pathologie (première greffe en 1993-juin 2016)



Indication de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Médiane de survie (mois)
<b>Mucoviscidose</b>	1272	92,3% [90,7% - 93,6%]	82,2% [79,9% - 84,1%]	63,1% [60,2% - 65,8%]	52,1% [48,7% - 55,4%]	130,1 [115,8 - 148,1]
nombre de sujets à risque*		1174	1038	564	235	
<b>Fibrose pulmonaire</b>	762	84,6% [81,9% - 87,0%]	64,1% [60,6% - 67,4%]	39,6% [35,8% - 43,3%]	NO	33,4 [25,8 - 42,1]
nombre de sujets à risque*		644	480	191	47	
<b>Emphysème-BPCO</b>	1107	91,0% [89,1% - 92,5%]	76,2% [73,6% - 78,6%]	53,8% [50,5% - 56,9%]	NO	71,4 [61,7 - 77,3]
nombre de sujets à risque*		1006	823	349	89	
<b>Hypertension artérielle pulmonaire</b>	217	88,0% [82,9% - 91,7%]	74,6% [68,3% - 79,9%]	59,1% [51,8% - 65,6%]	NO	93,2 [69,7 - 118,4]
nombre de sujets à risque*		191	160	84	33	
<b>Autre</b>	1043	82,8% [80,4% - 85,0%]	66,7% [63,8% - 69,5%]	47,3% [44,0% - 50,4%]	34,8% [31,5% - 38,2%]	50,2 [39,2 - 63,6]
nombre de sujets à risque*		859	691	357	179	

□ : Intervalle de confiance

NO : non observable

\* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun événement n'est survenu

Données extraites de CRISTAL le 05/03/2018

Figure 5 : courbe de survie du receveur après greffe cardio-pulmonaire ou pulmonaire selon la pathologie (1<sup>ère</sup> greffe entre 1993 et Juin 2016) – Rapport annuel d'activité de l'agence de la Biomédecine 2017

#### 4. Complications généralités

La dysfonction primaire du greffon (DPG), une forme de Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA)/dommage alvéolaire diffus, qui survient dans les 72h après transplantation, est la principale cause de mortalité dans les 30 premiers jours après transplantation. Elle est associée à une mortalité supérieure à 25% (6,12).

Il existe différents grades de sévérité, en fonction de l'importance de la baisse du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> et de l'aspect radiographique (13):

- DPG grade 0 : PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 300 et absence d'œdème pulmonaire à la radiographie de thorax
- DPG grade 1 : PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 300 et présence d'œdème pulmonaire à la radiographie de thorax
- DPG grade 2 : PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = 200 à 300 et présence d'œdème pulmonaire à la radiographie de thorax
- DPG grade 3 : PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 et présence d'œdème pulmonaire à la radiographie de thorax

La survenue d'une DPG de grade 3 à 48 heures post transplantation est associée à une mortalité à 90 jours de 33% (14). La DPG est la principale cause de décès dans les premiers jours après une transplantation, raison pour laquelle la survenue d'une DPG est un facteur de risque de décès à un.

Par ailleurs, la DPG a été identifiée comme un facteur de risque indépendant du développement de syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS), qui est la première cause de mortalité d'apparition tardive en post transplantation (15).

La dysfonction chronique du greffon (Chronic Lung Allograft Dysfunction, CLAD), qui se manifeste par un syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) ou un syndrome restrictif du greffon (Restrictive Allograft Syndrome, RAS), est la cause principale de décès après la première année de greffe, avec 20 à 30% des décès (6) (Figure 6). La prévention de son apparition est un des objectifs prioritaires pour améliorer la survie après la première année. L'incidence du BOS approche 50% dans les 5 ans post transplantation (16). La survie 3 ans après la survenue d'un BOS est de 50%, celle à 5 ans de 30-40% (17).

Les pathologies infectieuses restent parmi les causes principales de décès quelle que soit la distance post-transplantation, à l'origine de 35% des décès durant la première année, et de 20% des décès par la suite (16). Elles sont la cause principale de la mortalité dans la première année. La bronchite et la pneumopathie bactérienne sont les plus communes, mais les

complications fongiques, virales (CMV notamment) et mycobactériennes sont fréquentes. (18).

Les pathologies malignes sont rarement associées à un décès dans la première année, après la première année 7 à 10% des décès sont dus à un cancer. Les cancers cutanés de type non-mélanome sont les plus fréquents. Les hémopathies secondaires (Post Transplantation Lymphoroliferative Disorder ou PTLD) sont les pathologies malignes les plus fréquentes dans la première année post greffe.

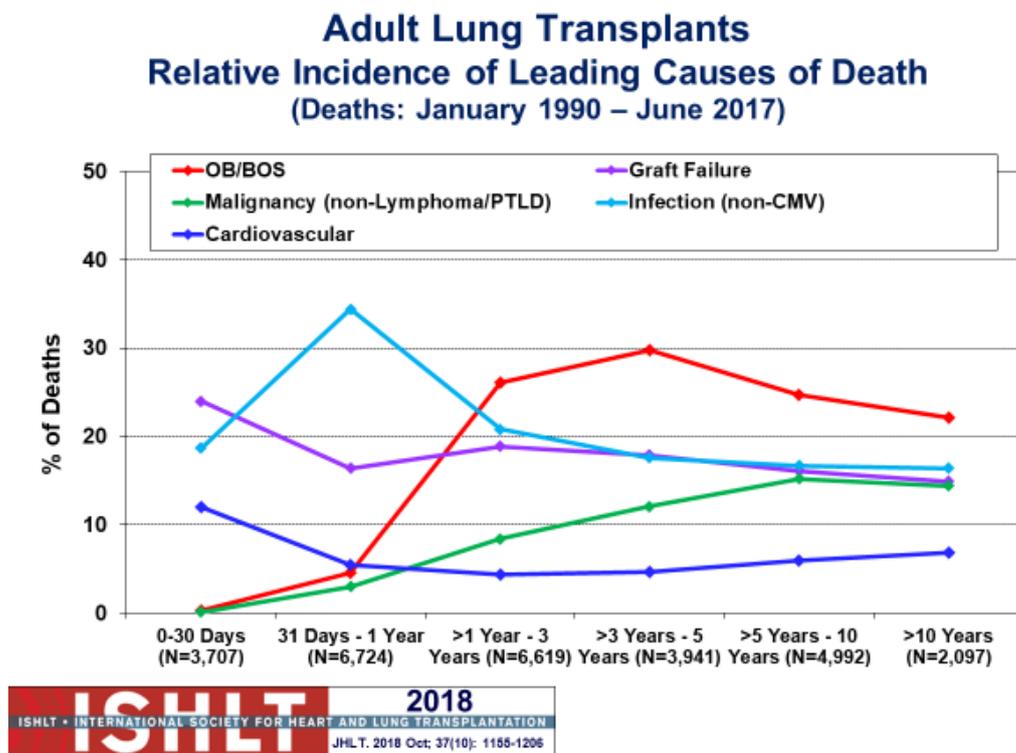


Figure 6 : incidence relative des principales causes de décès des patients adultes transplantés pulmonaires entre Janvier 1990 et Juin 2017 – Rapport ISHLT 2018. OB/BOS : Obliterative Bronchiolitis/Bronchiolitis Obliterant Syndrom, PTLD : post-transplantation lymphoproliferative disorders

## 5. Rejet aigu cellulaire

### 5.1. Définition

Le rejet cellulaire aigu (ACR, Acute Cellular Rejection) est un problème majeur en transplantation pulmonaire. Malgré les avancées dans la gestion des traitements immunosuppresseurs, plus d'un tiers des receveurs sont traités pour un rejet cellulaire aigu dans la première année de greffe (19).

Le rejet aigu est responsable d'environ 4% des décès dans les 30 premiers jours post transplantation (20).

Le rejet aigu cellulaire est le type de rejet aigu le plus fréquent et est médié par la reconnaissance du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) étranger par les lymphocytes T, aussi connus comme les antigènes HLA (Human Leukocytes Antigens), ou d'autres antigènes (21).

### 5.2. Anatomopathologie

L'ISHLT a développé une standardisation de la nomenclature dans le diagnostic du rejet aigu, qui a été révisée en 2007 (22) (Tableau 4).

Table 1 Revised working formulation for classification and grading of pulmonary allograft rejection.

---

A. Acute rejection	B. Airway inflammation
Grade 0 - None	Grade 0 - None
Grade 1 - Minimal	Grade 1R - low-grade
Grade 2 - Mild	Grade 2R - high grade
Grade 3 - Moderate	Grade X - ungradeable
Grade 4 - Severe	
C. Chronic airway rejection – obliterative bronchiolitis	
0 - absent	
1 - present	
D. Chronic vascular rejection – accelerated graft vascular sclerosis.	

Tableau 4 : classification et grades de rejet de greffon pulmonaire (22)

Ce tableau classifie le rejet en fonction des structures anatomiques impliquées et de la sévérité des anomalies. Les principaux éléments anatomopathologiques du rejet aigu cellulaire sont :

- Une composante vasculaire composée d'infiltrats mononucléés périvasculaires qui peuvent s'étendre jusqu'au sous-endothélium ; cet infiltrat lymphocytaire peut s'étendre pour inclure les parois alvéolaires dans les rejets de haut grade. Les alloantigènes spécifiques responsables de cette réponse inflammatoire vasocentrée restent inconnus. Les grades vont de A0 (pas de rejet) à A4 (rejet sévère).
- Une composante des voies aériennes avec une réponse lymphocytaire initiale dans la partie sous muqueuse des bronchioles avec une évolution de la gravité parallèle à l'extension à la membrane basale. L'inflammation bronchiolaire peut apparaître de façon isolée ou être associée à l'inflammation vasculaire. Des ulcérations de l'épithélium des bronches peuvent survenir dans des cas plus graves. Les grades vont de B0 (pas de rejet) à B2R (haut grade).
- Parfois des éosinophiles peuvent être présents au sein de la composante vasculaire ou bronchiolaire du rejet cellulaire aigu. La présence de fibrose hyaline dans les voies aériennes et les vaisseaux reste le point clé permettant de discriminer rejet aigu et chronique.

### **5.3. Facteurs de risque**

Le risque de rejet aigu est plus important dans les premiers mois post transplantation et diminue avec le temps. Plusieurs facteurs sont impliqués dans le développement du rejet cellulaire aigu.

Ces facteurs de risque sont:

- Le mismatch des antigènes HLA. Un degré plus important de mismatch HLA entre le donneur et le receveur augmente le risque d'ACR. Cependant, le mismatch de certains loci pourrait être plus important que d'autres (20).
- Le traitement immunosuppresseur. D'après le registre de l'ISHLT, le taux de rejet aigu pendant la première année est dépendant de l'existence et du type de traitement

immunosuppresseur d'induction (absence, sérum anti-lymphocytaire, Basiliximab ou Alemtuzumab) et de type de traitement d'entretien (Tacrolimus, ou Cyclosporine). (23).

- L'âge. Plus d'épisodes de rejet aigu ont été rapportés parmi les patients les plus jeunes (18 à 34 ans), même si cette donnée de l'ISHLT n'a pas été ajustée à la pathologie sous-jacent ni aux autres facteurs confondants (24).
- La présence d'une infection à CMV dans la première année.

## **5.4. Clinique**

Le rejet cellulaire aigu apparaît plus souvent dans les 6 premiers mois post transplantation (25).

La plupart du temps, les patients sont asymptomatiques et le diagnostic est fait grâce à une surveillance par biopsies transbronchiques.

Quand il existe des symptômes, ceux-ci sont aspécifiques. Ils incluent une fébricule, une dyspnée, une toux productive ou non.

Durant le suivi de 120 patients transplantés, la dyspnée et la toux étaient plus fréquentes chez les patients avec un rejet aigu cliniquement significatif (grade  $\geq$  A2) par rapport aux patients avec un rejet de type A0 ou A1. Il n'y avait pas de différence de symptôme entre le groupe des patients avec un rejet aigu cliniquement significatif et ceux avec des infections pulmonaires.

Pour prédire un rejet  $>$  A2, la sensibilité et la spécificité étaient de 68% et 50% pour la toux ; et 63% et 68% pour la dyspnée, respectivement (26).

Devant des symptômes respiratoires non spécifiques, diagnostiquer un rejet cellulaire aigu, une sténose des anastomoses ou une infection requière la combinaison de dosages biologiques, spirométrie, imagerie et bronchoscopie. L'ACR nécessite une intensification du traitement immunosuppresseur, délétère dans un contexte infectieux, d'où la nécessité d'un diagnostic de certitude. Dans la plupart des cas, le diagnostic peut être obtenu par la réalisation de biopsies transbronchiques.

Les anomalies retrouvées à la spirométrie lors d'un ACR sont une obstruction des voies aériennes, qui se manifeste par une diminution du VEMS (Volume Expiratoire Maximal en une Seconde), ou une atteinte restrictive qui se manifeste par une diminution simultanée de la CVF (Capacité Vitale Forcée) et du VEMS (27).

La sensibilité de la diminution du VEMS pour détecter un rejet aigu est d'environ 60%. Cependant, une fonction ventilatoire stable n'exclue pas un rejet aigu. Une infection respiratoire a des manifestations spirométriques équivalentes, c'est pourquoi la spirométrie ne permet pas de faire la différence entre les deux entités (27).

Une hypothèse de sténose anastomotique doit conduire à la réalisation d'une bronchoscopie.

Lorsque les patients présentent une dégradation clinique ou spirométrique compatible avec une infection, une sténose anastomotique ou un rejet, la plupart des centres réalisent une bronchoscopie avec un lavage broncho-alvéolaire et des biopsies transbronchiques afin de préciser le diagnostic.

- Pendant les 3 premiers mois suivants la transplantation, le nombre de cellules totales dans un LBA est élevé avec souvent une alvéolite neutrophilique (25 à 50% de neutrophiles). Contrairement au rejet cellulaire aigu qui est associé à une alvéolite lymphocytaire (10 à 60% de lymphocytes) avec une diminution du ratio CD4/CD8. Cependant ces éléments restent non spécifiques et une alvéolite lymphocytaire peut aussi être retrouvée dans une pneumopathie virale ou chez un patient porteur de bronchiolite oblitérante. Le degré d'alvéolite lymphocytaire est mal corrélaté au grade histologique du rejet (28).
- Biopsies transbronchiques. Habituellement, si les images radiologiques sont diffuses, les biopsies transbronchiques sont réalisées dans les lobes inférieurs, en revanche si les anomalies sont localisées, les biopsies sont réalisées à l'endroit des lésions. La plupart de centres réalisent entre 6 et 10 biopsies afin d'obtenir 5 prélèvements de bonne qualité, définis par au moins 5 alvéoles par prélèvement. La sensibilité de la biopsie transbronchique pour le diagnostic du rejet aigu varie entre 61 à 94% et la

spécificité est meilleure avec 90% pour un anatomopathologiste confirmé. La sensibilité pour le diagnostic de pneumopathie à CMV est d'environ 90% (29).

Le rejet cellulaire aigu est un facteur de risque de développement de rejet chronique qui se manifeste par une bronchiolite oblitérante et un syndrome de bronchiolite oblitérante (30).

L'intérêt de monitorer les patients asymptomatiques est de réduire la proportion de complications tardives liées à un traitement préemptif du rejet cellulaire aigu.

## **5.5. Diagnostic**

Le diagnostic de rejet aigu cellulaire en transplantation pulmonaire est basé sur la présence de caractéristiques anatomopathologiques retrouvées sur les biopsies transbronchiques, après exclusion d'une infection (22).

Les biopsies transbronchiques doivent être interprétées par un anatomopathologiste avec une bonne expérience de la transplantation pulmonaire. Chez les patients symptomatiques, l'absence de sténose des anastomoses visibles en bronchoscopie, et la confirmation de la négativité des prélèvements microbiologiques permettent d'appuyer le diagnostic de rejet cellulaire aigu.

## **5.6. Traitement**

La décision de traiter un épisode d'ACR prouvé par l'histologie, repose sur la présentation clinique et la sévérité histologique des lésions. Il est habituellement admis que les rejets modérés et sévères (grades A3 et A4) doivent être traités (31).

Le traitement des rejets minimes à légers (grades A et A2) n'est pas systématique. Il dépend de la clinique, du clinicien et de la préférence du patient.

Le traitement immunosuppresseur est parfois modifié chez les patients qui présentent un rejet aigu cellulaire de bas grade :

- L'immunosuppression n'est en général pas majorée chez les patients ayant présenté sur leurs biopsies de surveillance un rejet minime A1, sans aucun signe clinique et avec une fonction respiratoire stable.
- Les pratiques varient concernant le management des rejets légers retrouvés sur des biopsies de surveillance (A2), sans signe clinique. Certains centres ne traitent pas ces rejets légers A2 asymptomatiques, mais répèteront la bronchoscopie de surveillance 3 à 8 semaines plus tard.
- La plupart des centres majorent l'immunosuppression chez les patients présentant des signes de rejet minime ou léger et des symptômes cliniques évoquant un rejet.

La meilleure option de traitement du rejet aigu cellulaire n'a pas encore été déterminée, c'est pourquoi les choix de traitements sont basés sur l'expérience clinique. Le traitement est souvent initié à de fortes doses de corticoïdes, 15mg/kg ou 500mg à 1g IV par jour pendant 3 jours. L'ajustement de la dose est à prendre en compte chez les patients bénéficiant d'un traitement par antifongiques azolés, type ITRACONAZOLE, qui majore significativement la demi-vie de la METHYLPREDNISOLONE (31).

L'amélioration des symptômes a souvent lieu dans les 24-48 heures chez les patients présentant des signes cliniques de rejet, et l'amélioration des EFR survient en même temps, avec un retour aux valeurs de base obtenu quelques semaines plus tard.

Dans une série de 85 patients avec un rejet aigu symptomatique, 47 patients soit 55% avaient bien répondu aux bolus de corticoïdes. Le facteur prédictif le plus fort de réponse aux corticoïdes était une installation rapide de l'ACR après transplantation (32).

Après de fortes doses de corticoïdes, les patients retournent à leur dose de corticoïdes habituelle après une décroissance de plusieurs semaines, ou font une transition à 0.5 à 1mg/kg. Après ces bolus de corticoïdes, il conviendra de monitorer de façon plus rapprochée les dosages de TACROLIMUS, SIROLIMUS et EVEROLIMUS, qui sont tous les 3 métabolisés par le cytochrome CYP3A, dans la mesure où le METHYLPREDNISOLONE ou la DEXAMETHASONE sont des inducteurs faibles à légers du CYP3A.

Il est nécessaire d'optimiser le traitement immunosuppresseur un épisode de rejet aigu. Ces potentiels changements dépendent du traitement initial et des préférences locales de l'équipe, les options possibles sont les suivantes :

- Remplacer la CYCLOSPORINE par le TACROLIMUS (33)
- Remplacer l'AZATHIOPRINE par le MYCOPHENOLATE MOFETIL
- Ajouter un inhibiteur de mTOR (SIROLIMUS ou EVEROLIMUS), si le patient est transplanté depuis plus de 3 mois.

## **6. Rejet chronique et dysfonction chronique du greffon (CLAD)**

### **6.1. Définition**

Ces dernières années, il a été décrit deux phénotypes prédominants de rejet chronique (CLAD) :

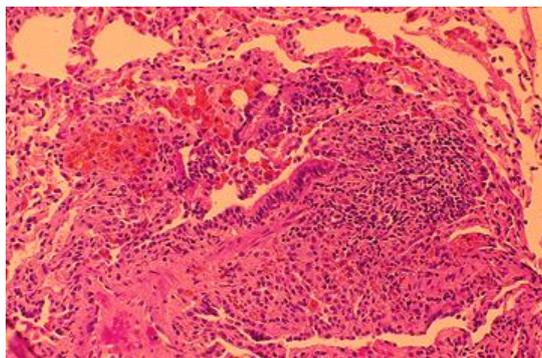
- Le syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS), qui est la forme prédominante de CLAD se manifeste par un syndrome obstructif des voies respiratoires, persistant, défini par un déclin du volume expiratoire moyen en une seconde (VEMS) sur le plan spirométrique. Il correspond à la forme historique de rejet chronique, décrite comme une présence de tissu fibreux obstruant les petites bronches sur l'analyse histologique d'un prélèvement bronchique.
- Le syndrome restrictif du greffon (RAS) a été proposé plus récemment comme un type additionnel de CLAD. Contrairement à l'atteinte obstructive caractéristique du BOS, le RAS est caractérisé par une fibrose prédominant aux lobes supérieurs, associée à un syndrome restrictif aux EFR, il est de plus mauvais pronostic que le BOS (34).

### **6.2. Anatomopathologie**

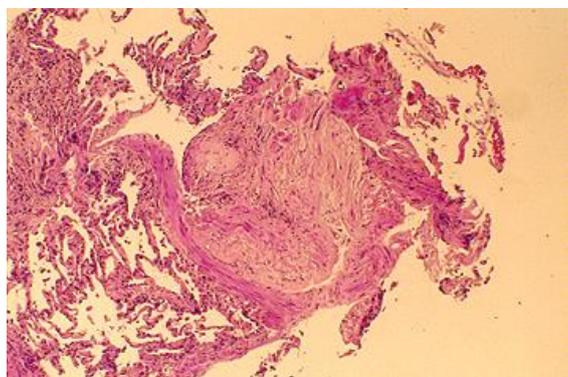
La lésion anatomopathologique des voies aériennes associée à la forme la plus fréquente de rejet chronique du greffon est la bronchiolite oblitérante (BO), associée à une athérosclérose de la vascularisation pulmonaire (22,35) (Figures 7 et 8).

L'ISHLT a adopté un système de grade de rejet du greffon en fonction des lésions retrouvées à l'anatomopathologie (tableau 4 plus haut) (22).

Les lésions précoces de rejet chronique associent une inflammation lymphocytaire sous muqueuse avec une interruption de l'épithélium des petites voies aériennes. Elles sont suivies par le développement de granulations de tissu fibromyxoïde dans la lumière des voies aériennes, à l'origine d'une obstruction partielle ou complète.



*Figure 7 : Bronchiolite oblitérante au cours d'un rejet chronique. Photo d'une lésion précoce de rejet chronique en transplantation pulmonaire, démontrant l'inflammation et la rupture de l'épithélium des petites voies aériennes. Up-to-date, L Kobzik, MD.*



*Figure 8 : Bronchiolite oblitérante au cours d'un rejet chronique en transplantation pulmonaire. Photo d'un rejet chronique montrant une granulation du tissu dans la lumière des petites voies aériennes. Le tissu granuleux s'organise ensuite en un pattern stéréotypique de cicatrisation qui va oblitérer la lumière des voies aériennes. L Kobzik, MD.*

D'autres lésions histologiques peuvent être retrouvées dans la BO et incluent des bronchiectasies, une pneumonie organisée et différents degrés de rejet cellulaire aigu (36). La forme restrictive de rejet chronique, plus rare, présente des caractéristiques histologiques différentes avec des modifications du parenchyme et de la plèvre associées à des lésions

alvéolaires, une fibrose de l'interstitium alvéolaire et des septa interlobulaires, et de la plèvre viscérale avec ou sans lésions de bronchiolite oblitérante (34,37).

### 6.3. Epidémiologie

Le rejet chronique est une source majeure de morbidité à long terme et la première cause de mortalité après un an après transplantation pulmonaire. La prévalence exacte est mal documentée, d'une part à cause de définitions variables selon les études et d'autre part à cause des différentes durées de suivi. Cette complication est fréquente. L'analyse du registre de l'ISHLT rapporte que 48% des receveurs développent une bronchiolite oblitérante ou un syndrome de bronchiolite oblitérante après 5 ans de transplantation, et 76% après 10 ans (5) (Figure 9).

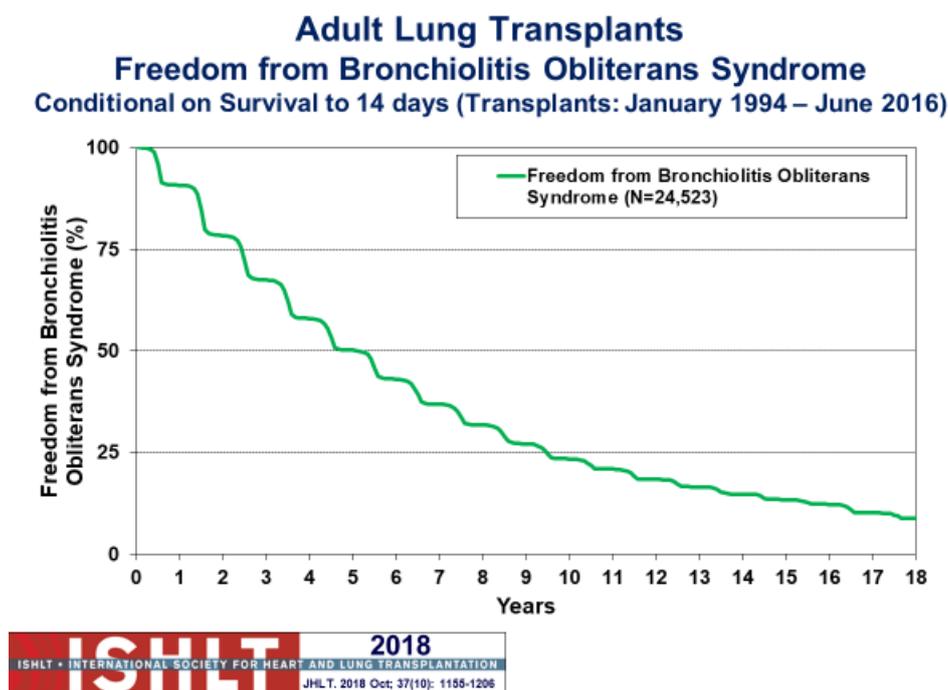


Figure 9 : courbe de survie sans Syndrome de Bronchiolite Oblitérante des patients adultes transplantés pulmonaires entre Janvier 1994 et Juin 2016 – Rapport de l'ISHLT 2018

## 6.4. Facteurs de risque

Les mécanismes à l'origine de la bronchiolite oblitérante restent encore à définir. Certains travaux suggèrent que la BO serait une manifestation d'une réponse alloimmune chronique et d'un rejet centré sur les voies aériennes. Plusieurs facteurs de risque de développement de BO sont connus mais la robustesse des travaux qui les ont décrits est variable. Un panel d'experts de l'ISHLT les a donc catégorisé comme facteurs de risque probable ou possible (38) (Tableau 5).

**TABLE II** Risk factors for BOS

---

Probable risk factors:
Acute rejection
Lymphocytic bronchitis/bronchiolitis
CMV pneumonitis
Medication non-compliance
Potential risk factors:
CMV infection (without pneumonitis)
Organizing pneumonia
Bacterial/fungal/non-CMV viral infection
Older donor age
Longer graft ischemic time
Donor antigen-specific reactivity
Hypothetic risk factors
Underlying disease
HLA-mismatching
Genotype of recipient
Gastroesophageal reflux with aspiration

---

BOS, bronchiolitis obliterans syndrome; CMV, cytomegalovirus.

*Tableau 5: principaux facteurs de risqué de Syndrome de Bronchiolite Oblitérante (38)*

## 6.5. Clinique

Les symptômes respiratoires associés au développement de la bronchiolite oblitérante ne sont pas spécifiques ni systématiques. Il est inhabituel que le syndrome de bronchiolite oblitérante débute moins de 3 mois après la transplantation, l'installation est souvent plus indolente que pour le rejet aigu. Dans les stades précoces de la BOS, l'examen physique est le plus souvent normal. Les stades plus avancés de BOS sont associés à une dyspnée de

repos, avec chez quelques patients des manifestations de bronchiectasies, avec une toux productive et des sibilants expiratoires.

## 6.6. Spirométrie

L'élément clé du syndrome de BO repose sur la mise en évidence d'un syndrome obstructif persistant, d'où la nécessité d'une évaluation rapprochée des EFR (Explorations Fonctionnelles Respiratoires) chez ces patients transplantés.

Afin de mieux mesurer le déclin de la fonction ventilatoire, il est nécessaire de connaître la valeur du VEMS de base, mesurée en prenant la moyenne des deux meilleures valeurs de VEMS obtenues à au moins 3 semaines d'intervalle, en l'absence de prise de bronchodilatateurs (38). Ces calculs sont réalisés pour les autres paramètres fonctionnels comme le Débit Expiratoire Maximal Médian (DEMM 25-75), la Capacité Vitale Forcée (CVF), la Capacité Pulmonaire Totale (CPT), et le Volume Résiduel (VR).

Le profil spirométrique observé dans le syndrome de BO est une limitation des débits, avec une diminution du VEMS et du rapport VEMS/CVF. Le degré de déclin du VEMS détermine le stade de BOS. Dans la mesure où la BOS représente un déclin persistant inexplicable des débits, les patients ne sont considérés en BOS que s'ils ont effectués 2 spirométries à au moins 3 semaines d'intervalle retrouvant un déclin significatif des débits comparativement aux débits de référence (Tableau 6).

**TABLE I** Original and proposed classifications of BOS

Original classification		Current proposition	
BOS 0	FEV <sub>1</sub> 80% or more of baseline	BOS 0	FEV <sub>1</sub> > 90% of baseline <u>and</u> FEF <sub>25-75</sub> > 75% of baseline
		BOS 0-p	FEV <sub>1</sub> 81% to 90% of baseline <u>and/or</u> FEF <sub>25-75</sub> ≤ 75% of baseline
BOS 1	FEV <sub>1</sub> 66% to 80% of baseline	BOS 1	FEV <sub>1</sub> 66% to 80% of baseline
BOS 2	FEV <sub>1</sub> 51% to 65% of baseline	BOS 2	FEV <sub>1</sub> 51% to 65% of baseline
BOS 3	FEV <sub>1</sub> 50% or less of baseline	BOS 3	FEV <sub>1</sub> 50% or less of baseline

BOS, bronchiolitis obliterans syndrome; FEF<sub>25-75</sub>, mid-expiratory flow rate; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second.

Tableau 6 : Classification des stades de Syndrome de Bronchiolite Obitérante (BOS) (38)

La mesure du débit en milieu d'expiration est reflétée par le DEMM 25-75, qui semble être un indicateur plus précoce et plus sensible de l'obstruction des voies aériennes que le déclin du VEMS. C'est pourquoi le stade BOS Op est défini comme un VEMS < 81-90% du VEMS de référence et/ou comme un DEMM 25-75  $\leq$  75% du DEMM 25-75 de référence (38,39).

Les résultats des EFR d'un patient transplanté unipulmonaire peuvent être plus difficiles à interpréter, surtout si la pathologie sous-jacente est obstructive. De façon consensuelle, la détermination du BOS est basée sur un pourcentage et non une valeur absolue de déclin du VEMS, à partir des meilleures valeurs de VEMS post transplantation, que celle-ci soit uni ou bipulmonaire (17). L'autre forme de rejet chronique (ou CLAD) est le RAS. Le diagnostic repose sur des faisceaux d'arguments scannographique (apparition d'une pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante), fonctionnels respiratoires (mise en évidence d'un syndrome restrictif), histologiques (spécificités histologiques discutées plus haut).

## **6.7. Diagnostic**

Le diagnostic de rejet chronique peut être posé de façon incertaine/conditionnelle sans anatomopathologie (syndrome de bronchiolite oblitérante) ou de façon certaine grâce à une anatomopathologie (bronchiolite oblitérante). Chez la majorité des patients, le diagnostic de rejet chronique est basé sur la mise en évidence d'une obstruction persistante des voies aériennes sans autre cause retrouvée, sans nécessité d'une confirmation histologique (c'est le syndrome de bronchiolite oblitérante).

Le diagnostic de bronchiolite oblitérante en transplantation pulmonaire requiert une analyse anatomopathologique d'une biopsie pulmonaire. Le terme de bronchiolite oblitérante ne devrait être utilisé que si l'anatomopathologie a montré un tissu cicatriciel fibreux dense altérant les petites voies aériennes (38).

La sévérité de la limitation des voies aériennes, déterminée par le déclin du VEMS, détermine la sévérité de la BOS.

## 6.8. Traitement

Les traitements proposés en traitement du BOS incluent l'AZITHOMYCINE au long court, s'il n'est pas déjà utilisé comme prévention, le changement de thérapie immunosuppressive, la photophérèse, l'irradiation lymphoïde totale, les échanges plasmatiques ou les autres thérapies ciblant les anticorps dirigés contre le donneur (immunoglobulines, Rituximab, inhibiteurs du protéasome), et la Cyclosporine inhalée. La décision parmi tous ces choix dépend de la sévérité de la BOS, du traitement immunosuppresseur, des préférences des centres de transplantation et de la réponse au traitement (40–43).

Il est usuel de débiter un traitement par AZITHROMYCINE oral (généralement 250mg/jour pendant 5 jours, puis 250mg/j 3 fois par semaine) (44) chez les patients avec un diagnostic récent de BOS.

Des données suggèrent qu'un traitement prolongé par AZITHROMYCINE pourrait stopper ou inverser le déclin de la fonction respiratoire associée à un BOS chez certains patients (45–47).

En attendant des données plus précises pour guider la suite de la prise en charge, l'AZITHROMYCINE est souvent maintenue au long cours, même chez les patients n'ayant pas eu d'amélioration de leur fonction ventilatoire. L'aggravation du BOS est inéluctable, ainsi il est difficile de déterminer si l'AZITHROMYCINE permet réellement de ralentir la progression chez un patient en particulier. La stratégie alternative consiste à interrompre l'AZITHROMYCINE si le BOS continue de progresser après 3 mois d'essai.

Certaines modifications de traitement immunosuppresseur ont démontré leur efficacité dans le ralentissement du déclin du VEMS dans les stades précoces de BOS (CYCLOSPORINE vers TACROLIMUS, et IMUREL vers MYCOPHENOLATE MOFETIL) (44).

Ces choix sont basés sur des séries de cas qui ont rapporté le succès de ces substitutions, mais ne sont pas acceptées de façon universelle (48).

Chez les patients présentant un déclin progressif du VEMS, malgré l'AZITHROMYCINE et l'optimisation des thérapies immunosuppressives, les décisions sont prises au cas par cas.

Un traitement par photophérèse requière des visites rapprochées dans le centre de transplantation, ce traitement n'est pas idéal pour les patients vivant à distance du centre de transplantation. Le SIROLIMUS et EVEROLIMUS sont à l'origine d'une toxicité médullaire, ils sont souvent évités chez les patients présentant des cytopénies; ils devraient également être utilisés avec précaution chez les patients insuffisants rénaux.

## **6.9. Pronostic**

Le BOS est habituellement lentement progressif, mais la pente de la dégradation fonctionnelle varie selon les patients. Certains ont un développement rapide, certains ont une période de stabilisation après une détérioration initiale, et d'autres ont une installation insidieuse et une progression lente.

La mortalité associée au syndrome de bronchiolite oblitérante est estimée entre 25 à 55%. Parmi les grades de BOS, le risque de décès augmente approximativement de 3 fois à chaque changement de grade. Malheureusement, chez beaucoup de patients, le BOS se solde par une insuffisance respiratoire d'installation progressive, similaire à la maladie initiale pour laquelle le patient avait transplanté à l'origine (49).

## **7. Rejet humoral**

Historiquement, le diagnostic de rejet humoral (Antibody Mediated Rejection, AMR) après transplantation pulmonaire a été difficile à établir, et jusqu'à récemment, il n'existait pas de définition consensuelle. En 2016, l'ISHLT a établi une définition du rejet humoral fondée sur les données du rejet humoral en transplantation cardiaque et rénale (50).

## **7.1. Anatomopathologie et anticorps dirigés contre le donneur**

Les caractéristiques spécifiques du rejet humoral aigu ont été difficiles à identifier, cependant une capillarite est souvent présente.

Alors que la capillarite est souvent vue comme une caractéristique du rejet humoral aigu, celle-ci n'en est pas spécifique. Dans une étude sur la capillarite retrouvée sur des biopsies pulmonaires, aucun des 7 patients avec de la capillarite pure n'avaient d'anticorps dirigés contre le donneur (DSA) (51). Ceci est en argument en faveur des théories selon lesquelles des anticorps non HLA dirigés contre le donneur pourraient causer une capillarite ou que la capillarite ne serait pas spécifique de rejet humoral. De plus, l'histologie non spécifique de lésion pulmonaire aiguë ou de dommage alvéolaire diffus est souvent observée. Les résultats anatomopathologiques dans le rejet humoral aigu sont souvent non spécifiques et le diagnostic nécessite une évaluation multidisciplinaire associée à une recherche d'anticorps dirigés contre le donneur (Donor Specific Antibodies, DSA).

La formation de la capillarite dans le rejet humoral se fait via la reconnaissance des anticorps dirigés contre le donneur, suivie d'une cytotoxicité médiée par le complément, qui est confirmée par la mise en évidence de dépôts de C4d, caractéristique du rejet humoral en transplantation rénale. Cependant la relation entre DSA et rejet humoral aigu est complexe, dans la mesure où des DSA peuvent être observés lors d'un rejet aigu cellulaire, au cours du rejet chronique avec bronchiolite oblitérante, au même titre que pendant un rejet humoral aigu (52–55).

Un dépôt d'immunoglobulines et de produits de dégradation du complément (C4d) dans le septum alvéolaire a été rapporté chez des patients porteurs d'anticorps anti HLA, et pourrait être une manifestation de rejet humoral (56), cependant cela est controversé et des lésions pulmonaires pourraient avoir lieu en l'absence d'activation du complément (56–60).

Le dépôt de C4d n'est pas spécifique du rejet humoral aigu. Parmi 17 patients ayant eu un rejet aigu cellulaire et des DSA, 13 avaient des dépôts de C4d, mais de façon focale et discrète (51). De plus, les dépôts de C4d ont été remarqués chez 6 des 26 patients qui avaient un rejet cellulaire sans DSA, et le pattern des dépôts était similaire chez ceux avec

DSA. Egalement, le dépôt de C4d a été retrouvé de façon inconstante dans certaines séries de rejet humoral après transplantation.

En 2012, le Pathology Council de l'ISHLT (61) a proposé un ensemble de patterns histologiques qui devraient motiver les cliniciens à réaliser la recherche de C4d, mais qui pourrait aussi appuyer la suspicion de diagnostic de rejet humoral (Tableau 7).

**Table 2** Histopathologic Indications for Immunopathologic Evaluation

1. Neutrophilic capillaritis
2. Neutrophilic septal margination
3. High-grade acute cellular rejection ( $\geq$  A3)
4. Persistent/recurrent acute cellular rejection (any A Grade)
5. Acute lung injury pattern/diffuse alveolar damage
6. High-grade lymphocytic bronchiolitis (Grade B2R)
7. Persistent low-grade lymphocytic bronchiolitis (Grade B1R)
8. Obliterative bronchiolitis (Grade C1)
9. Arteritis in the absence of infection or cellular rejection
10. Graft dysfunction without morphologic explanation
11. Any histologic findings in setting of de novo DSA positivity

DSA, donor-specific antibodies.

*Tableau 7: patterns histologiques devant motiver d'autres recherches immunologiques dans le rejet humoral (61)*

Il existe plusieurs types d'anticorps dirigés contre le donneur, de type HLA ou non. Parmi les anticorps anti-HLA, il existe deux classes, la classe I et la classe II. Parmi ces deux classes, il existe plusieurs sous-types : trois sous-types A, B et C dans la classe I, et trois sous-types DP, DQ, DR dans la classe II.

Ces anticorps peuvent être préformés, c'est-à-dire formés avant la transplantation, ou de novo, c'est-à-dire formés après greffe. Les anticorps anti-HLA préformés sont recherchés chez tous les potentiels receveurs, mais également chez les donneurs. Ainsi grâce à un « matching HLA », puis à un crossmatch le jour de la transplantation, il est possible de savoir si le receveur est déjà préalablement immunisé contre son donneur au moment de la greffe, ce qui peut engendrer des protocoles d'induction d'immunosuppression différents.

## 7.2. Clinique

Les symptômes de rejet humoral aigu ne sont pas spécifiques et sont caractérisés par une installation aiguë de signes respiratoires dans les semaines ou mois suivants la transplantation, et sont souvent relativement sévères, imposant une hospitalisation. Ils incluent dyspnée, toux, fièvre, hémoptysie, hypoxémie et détresse respiratoire.

Parfois, le rejet humoral (AMR) passe cliniquement inaperçu, comme la plupart de rejets aigus cellulaires.

Quand les patients transplantés développent des symptômes respiratoires dans les semaines à mois qui suivent la greffe, une évaluation nécessite une combinaison d'examens pour déterminer la cause de cette dysfonction du greffon, comme une infection, une dysfonction anastomotique, un rejet cellulaire aigu, une bronchiolite oblitérante, une insuffisance cardiaque ou un rejet humoral. Cette évaluation comprend de façon habituelle un dosage des DSA, des EFR, une imagerie et une bronchoscopie.

La détection des anticorps HLA dirigés contre le donneur (DSA) se fait via une technique appelée LABScreen Single Antigen assay. Des dosages sont réalisés à intervalles réguliers et lorsque le patient présente une aggravation de ses symptômes respiratoires ou un déclin des EFR (62–64). Les DSA ont été la clé du diagnostic de rejet humoral, mais il est possible que des anticorps de type HLA non DSA et des anticorps non HLA puissent être à l'origine de certains rejets humoraux. En effet, certains patients développent des anticorps de type HLA qui ne sont pas spécifiques du donneur, et dans une étude, 11 des 22 patients avec des anticorps de type HLA non-DSA ont développés un rejet humoral, contre 0 patient sur 22 sans anticorps de type HLA (63).

Tous les anticorps ne fixent pas le complément, mais l'activation du complément est considérée comme essentielle dans la pathogénèse du rejet humoral. L'évaluation du C1q est un test récent qui identifie les anticorps de type HLA qui fixent la première partie du complément, il peut être utilisé pour prédire le rejet humoral et la perte du greffon (65,66).

### **7.3. Diagnostic**

Selon l'ISHLT (50), le diagnostic de rejet humoral aigu est défini par ces 5 critères :

- Dysfonction du greffon
- DSA circulants
- Preuve histologique de lésion pulmonaire aiguë
- Dépôts sous endothéliaux de C4d dans les capillaires alvéolaires
- Exclusion des autres potentielles causes de dysfonction du greffon

Et selon ces mêmes critères ISHLT de 2016, sont donc définis les diagnostics d'AMR certain, possible, probable, clinique ou infra-clinique.

En effet, le degré de certitude du diagnostic d'AMR est fondé sur le nombre de critères présents. Le diagnostic d'AMR « certain » est donc défini par la présence des 4 critères cités plus haut. Le diagnostic d'AMR « probable » est lui défini par la présence de 3 critères sur 4, et le diagnostic d'AMR « possible » par la présence de deux critères sur les 4.

Enfin l'AMR peut être qualifié de clinique, en cas d'altération fonctionnelle respiratoire, ou d'infraclinique en l'absence de celle-ci.

### **7.4. Traitement**

Le traitement optimal du rejet humoral aigu après transplantation pulmonaire reste encore inconnu, en raison de l'absence d'essai clinique. Une combinaison de thérapies ciblées contre les anticorps est souvent initiée en raison de la sévérité de l'insuffisance respiratoire associée à un pronostic très sombre.

Le rejet aigu humoral est souvent réfractaire aux thérapies immunosuppressives conventionnelles, dont font partie les corticoïdes, mais parfois, il répond favorablement à une association d'agents visant à réduire les anticorps.

Ces traitements comprennent les immunoglobulines intraveineuses, les échanges plasmatiques, le RITUXIMAB, le BORTEZOMIB et l'ECULIZUMAB. Les choix thérapeutiques sont souvent guidés par l'expérience du traitement des rejets humoraux en transplantation rénale et par l'expérience clinique. En pratique, du fait de l'absence de données robustes, l'indication de traitement et le choix d'une molécule ou d'une association de molécules est retenue au cas par cas et dépend de la sévérité de l'atteinte respiratoire, de l'évolution clinique, et de la réponse au traitement. Cependant, le rejet est souvent réfractaire dans la plupart des cas, et a pour conséquence une dysfonction du greffon et une perte du greffon.

Dans une série de 9 patients transplantés pulmonaires avec un rejet humoral aigu, un traitement combinant fortes doses de corticoïdes IV, immunoglobulines IV, échanges plasmatiques et RITUXIMAB était associé à une décroissance des DSA de 17%, avec un devenir clinique varié (67).

Une antibiothérapie probabiliste est souvent associée, en fonction des résultats microbiologiques et anatomopathologiques.

En plus du traitement « spécifique » de l'AMR, la thérapie immunosuppressive de maintenance est souvent intensifiée, en fonction des molécules utilisées préalablement.

## **7.5. Pronostic**

Le rejet humoral aigu peut être fulminant et parfois fatal, les survivants ont un risque accru de développer une dysfonction chronique du greffon (CLAD). Dans une série de 21 patients transplantés pulmonaires présentant un rejet humoral, le diagnostic était fait à une médiane de 258 jours suivant la transplantation. Six patients (29%) sont décédés durant l'hospitalisation, alors que 13 des 14 patients ayant survécu jusqu'à la sortie d'hospitalisation ont développé un CLAD dans les mois qui ont suivis, sans regard sur la clairance de leurs DSA. La survie médiane après le diagnostic était de 593 jours. Des 14 patients qui ont nécessité une ventilation mécanique, 8 (57%) ont pu bénéficier d'un support ventilatoire intermittent et d'un retour à domicile (62).

## 8. Evolution des pratiques dans la cohorte bordelaise 2008-2017

Ces dix dernières années, de Janvier 2008 à Décembre 2017, les indications de transplantation pulmonaire adulte ont changé de façon significative. En effet, dans notre cohorte bordelaise, la BPCO est devenue la première indication avec 55% de toutes les indications en 2017, contre 12% en 2008 (Chi-square test,  $p < 0.0001$ ). La mucoviscidose a quant à elle régressé dans les indications, avec 40% des indications en 2008, contre seulement 8% en 2017 (Figure 10).

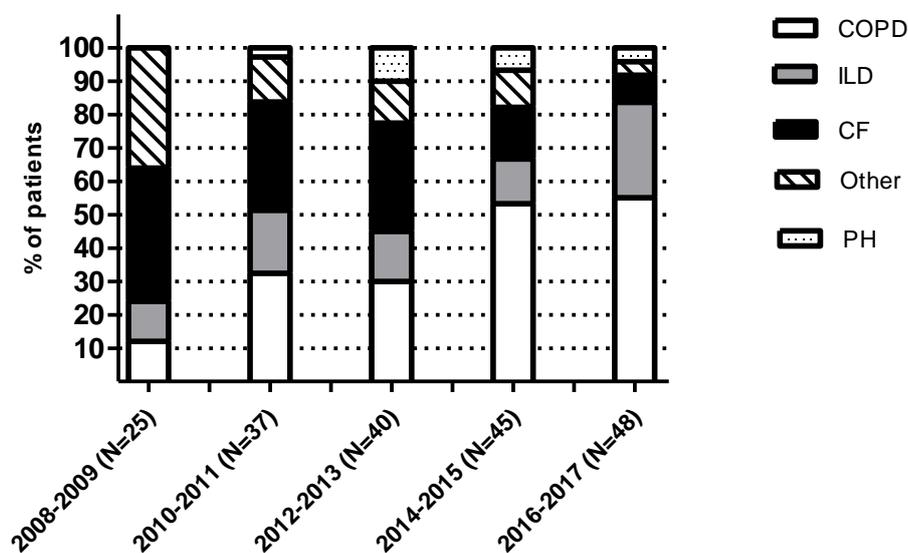


Figure 10 : Distribution des étiologies de transplantation pulmonaire selon les années, pour les patients transplantés entre Janvier 2008 et Décembre 2017.

COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease, soit la BPCO ; ILD : Interstitial Lung Disease, soit les PID ; CF : Cystic Fibrosis soit la mucoviscidose, Other : autres, PH : Pulmonary Hypertension ou Hypertension Pulmonaire

Par ailleurs, les patients transplantés en 2017 sont plus âgés au moment de la transplantation, et ce de manière significative ( $p < 0,0001$ ), avec un âge médian à la transplantation de 33 ans en 2008 (IQR 24,75) contre 58 ans en 2017 (IQR 12) (Figure 11).

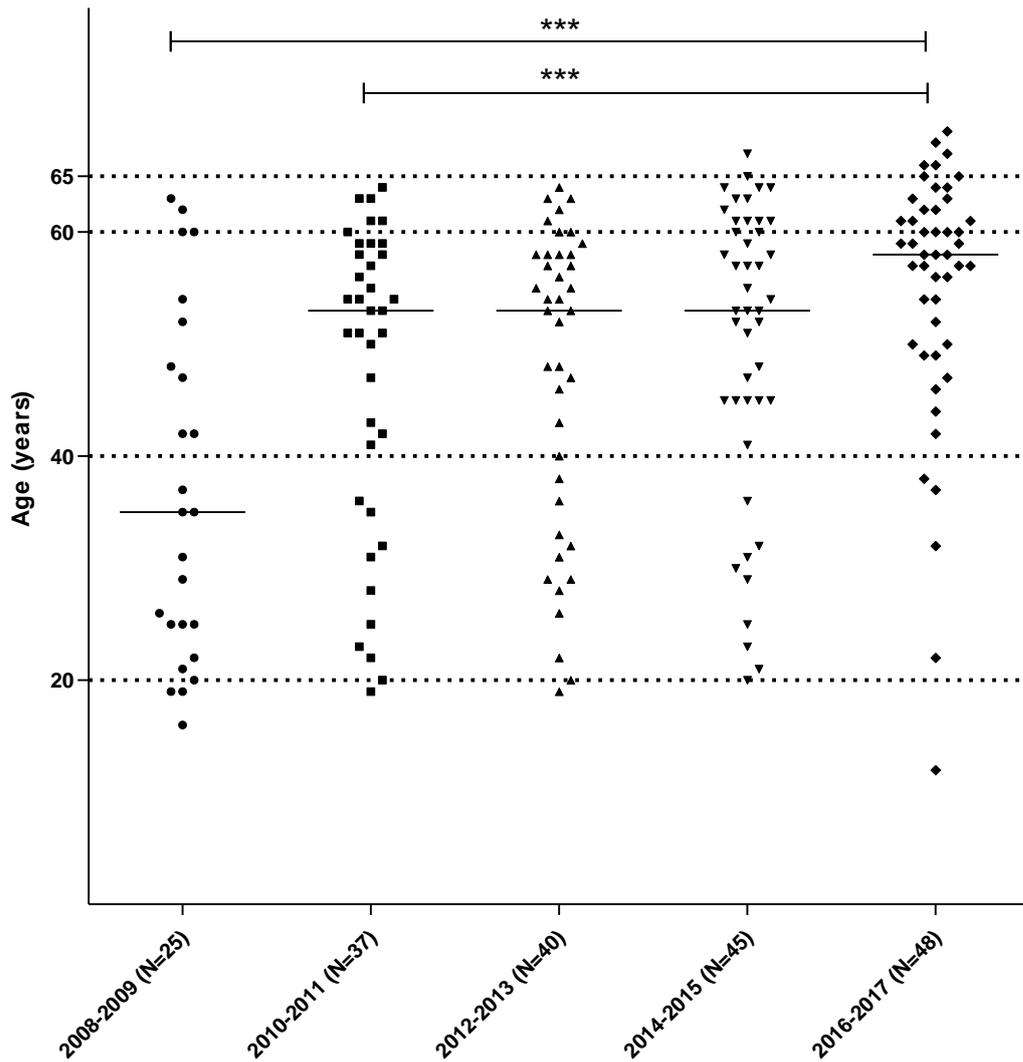


Figure 11 : Distribution de l'âge des receveurs au moment de la transplantation par période, pour des patients transplantés entre Janvier 2008 et Décembre 2017. Les bars représentent la moyenne d'âge. \*\*\* T-test p value < 0,0001.

On remarque également que la transplantation pulmonaire est devenue de plus en plus accessible malgré la pénurie de greffons, puisque le temps d'attente sur liste a considérablement régressé en 10 ans, passant d'une médiane de 354 mois en 2008 à 57 mois en 2017 ( $p < 0,0013$ ) (Figure 12).

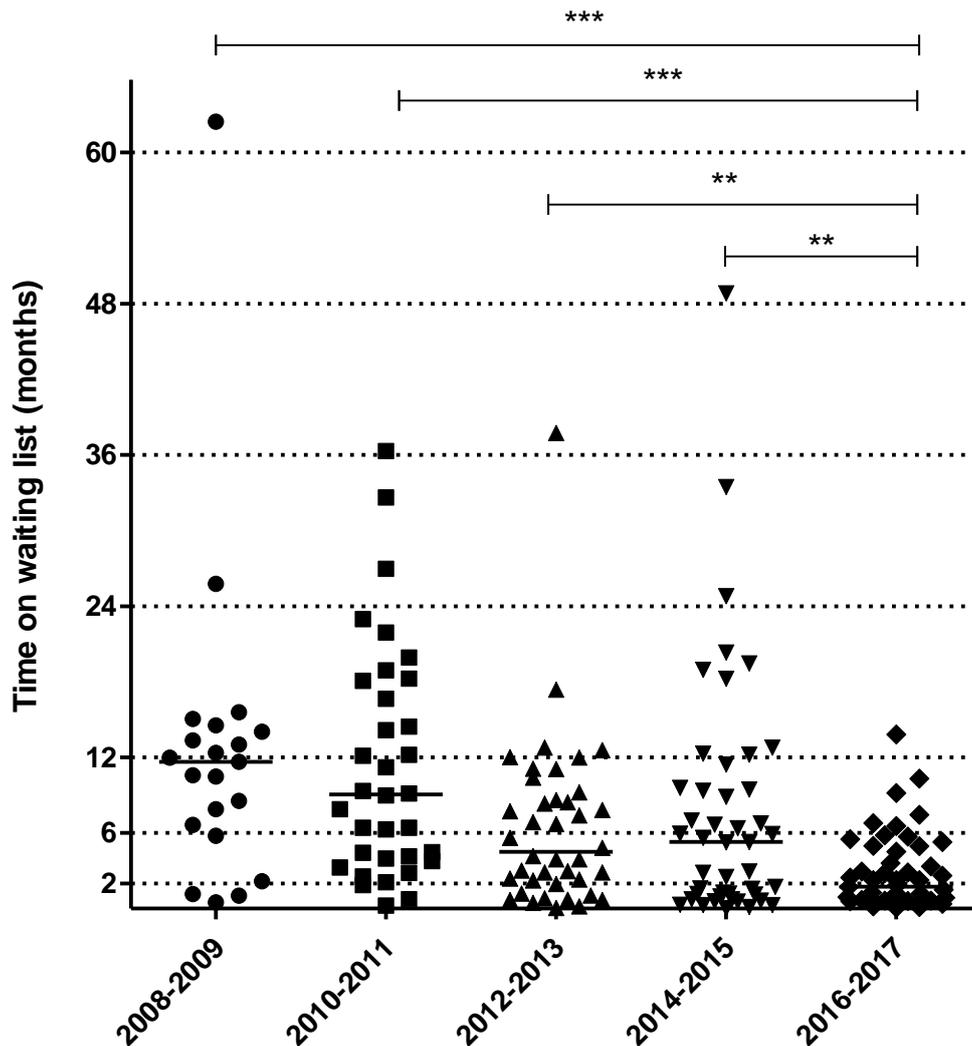


Figure 12 : Distribution du temps passé sur liste d'attente de greffe selon les périodes, chez les patients transplantés entre Janvier 2008 et Décembre 2017. \*\*\* T-test p value < 0,0001, \*\* T-test p value < 0,001.

Les temps d'ischémie froide n'ont pas été modifiés de façon significative sur la période concernée, avec une médiane pour le dernier poumon implanté à 416 minutes en 2008, contre 388 minutes en 2017.

La proportion des transplantations réalisées après thérapie d'induction par administration de sérum anti-lymphocytaire (SAL) a augmenté de façon significative avec 43% d'induction par SAL en 2008, contre 85% en 2017.

Les données rapportées sur les caractéristiques immunologiques et histologiques du rejet humoral après transplantation pulmonaire, sur la prévalence du rejet humoral et surtout sur son incidence au cours du temps sont minces. L'objectif principal de cette thèse a été de

décrire, dans la cohorte bordelaise de patients transplantés pulmonaires entre 2008 et 2017, les particularités histologiques et immunologiques du rejet humoral ainsi que son taux d'incidence annuelle.

L'objectif secondaire a été de déterminer d'éventuels facteurs prédictifs histologiques ou immunologique de passage d'un rejet humoral infraclinique vers un rejet humoral qualifié de « probable » selon les critères diagnostic de rejet humoral établis en 2016 par l'International Society for Heart and Lung Transplantation.

## **9. Article de thèse**

### Abstract

**BACKGROUND:** After the first year of lung transplantation, the most common cause of death is bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) which is a form of Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD). Antibody-mediated rejection (AMR) is known to be a risk factor of CLAD development. Description of AMR and Donor Specific Antibody (DSA) incidence rate are not well established. Furthermore, histological and immunological factors which make evolve sub-clinical AMR towards symptomatic disease are unknown. Objectives of this study were to describe features and frequencies of AMR after lung transplantation and to ascertain the impact of histological patterns and immunological characteristics which make evolve sub-clinical AMR towards probable AMR.

**METHODS:** We conducted an epidemiologic retrospective single center study in Bordeaux from January 2008 to December 2017, with a minimum of 12 months follow-up period. We gathered de-novo DSAs, with their Mean Fluorescence Intensity (MFI), histological patterns compatible with AMR, AMR episodes with a description of annual incidence rate of DSA de novo. AMR diagnosis was defined according to the International Society Heart and Lung Transplantation report of 2016: clinical or subclinical, and possible, probable and definite.

**RESULTS:** Analyses were conducted on 194 patients. The one, 3, 5 and 8-year survival rates were 81%, 66%, 58%, 53% respectively. Fifty-two patients (27%) developed subclinical AMR, 42 (21%) patients developed possible AMR, and 22 (11%) patients developed probable AMR. Frequency (14,7% and 52,26%,  $p=0.04$ ) and intensity ( $1940 \pm 414$  and  $7317 \pm 880$  ;  $p=0.02$ )

were higher for class II DSAs than for class I, with HLA anti-DQ as the main DSA in every group (subclinical AMR, probable AMR, possible AMR). Anti HLA immunization annual rate remained about 5% during all the follow up period, resulting in a constant annual incidence rate of 3% for probable AMR. We didn't identify any significant risk factor of CLAD development among patients with subclinical AMR.

**CONCLUSION:** Results confirmed that the first year post-transplantation is a risky period of de-novo DSA production (with an overwhelming predominance of Class II anti-HLA Donor Specific Antibodies, mainly HLA-DQ type) and for subclinical AMR development. They also suggest that probable AMR is constant over years, due to a stable production of new DSAs, even in the non-sensitized patients.

## Introduction

Lung transplantation is an effective life-saving therapy for the treatment of a variety of end-stage lung diseases. The number of lung transplantation in France hasn't ceased to increase since the first successful one in 1987. In 2016 in France, 371 patients have been receiving a lung transplant, the 1-year survival rate after a bilateral lung transplantation was 76% (10).

However, the application of lung transplantation is hindered by multiple factors such as the shortage of organ donors, early graft failure, infection, and chronic graft dysfunction. Chronic lung allograft dysfunction (CLAD) manifests as bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) or the recently described restrictive allograft syndrome (RAS). After the first year of transplantation, the most common causes of death are bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) (25.4%) and non-CMV infections (23.1%) (68). In Sato's seminal article, the probability of developing CLAD during their 13 years cohort was reported to be around 33%; 70% for the BOS phenotype and 30% for the RAS phenotype (after exclusion of recipients who died within the first 3 months post transplantation) (34).

Acute cellular rejection (ACR) and acute antibody mediated rejection (AMR) are the two principal types of rejection in lung transplantation, which can participate to the CLAD development. Indeed, Roux and al. showed that AMR is a risk factor for chronic lung allograft

dysfunction (hazard ratio [HR] 8.7) for patients presenting Donor-Specific Antibodies (DSA) and AMR (69).

Diagnostic criteria for AMR in renal transplantation were proposed in 2003 by the Banff Working Group and included the presence of circulating DSA, positive C4d peritubular capillary staining and other histopathologic changes (70). These criteria have been adopted and modified by the lung transplant community to support a diagnosis of pulmonary AMR. According to the most recent International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) update (50), the diagnosis of pulmonary AMR requires a multidisciplinary approach that includes the presence of clinical allograft dysfunction, circulating Donor Specific Antibodies (DSA), and explicit pathologic. These donor-specific anti-HLA antibodies can emerge at any time before (preformed DSA) or after transplantation (de novo DSA), often as a result of insufficient immunosuppression.

DSAs are associated with more frequent CLAD (52), and more specifically with development of high stages of BOS. Moreover, de novo persistent DSA are strongly correlated with shorter time to onset of BOS 3 (HR = 6.506,  $p = 0.0001$ ) (71,72). Besides, the overall, 1- and 3-year survival rates were 76% and 52% compared with 84% and 74% for patients with or without de-novo DSA at M1, respectively ( $p = 0.02$ ) (73).

However, AMR prevalence rate in lung transplanted patients is not well established and varies widely between studies: 10.5% in Roux and al study (69) to 25% in Lobo and al. study (63). The same problematic issue is found with the de-novo DSA prevalence rates, going from 29.5% in the Lobo study (63) to 61% during the first post-transplant year in Le Pavec and al. study (73).

Among all types of DSAs, anti-HLA DQ seems to be more frequently related to AMR diagnosis: 95% of anti-HLA DQ in patients with AMR versus 58% in patients without AMR, respectively, and the most aggressive ones: DQ DSA when associated with AMR, had more frequent graft loss and chronic lung allograft dysfunction (CLAD) (74).

## Objectives

The main objective of this study was to describe prevalence, annual incidence, histological and immunological features of subclinical AMR, possible AMR and probable AMR.

Secondary objective of our study was to ascertain the impact of histological patterns and immunological characteristics which make evolve sub-clinical AMR towards probable AMR.

## Method

### Patients and data collected

It was a retrospective monocentric study. All patients who underwent lung transplantation in Haut-Lévêque hospital in Bordeaux (France) between January 2008 and December 2017 were included. The minimum follow-up period was 12 months.

There were no exclusion criteria.

Date of transplantation was used as the starting point to determine the overall survival duration.

Data were collected for age, sex, Body Mass Index (BMI), date of transplant, previous transplant, etiology of transplant, gastroesophageal reflux disease, national priority, donor's age, smoking status, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, and infectious pneumonia, type of transplant (unilateral, bilateral, heart and lung), ischemic times, donor's and patient's Cytomegalovirus (CMV) status, primary graft dysfunction (as defined in the 2005 ISHLT Report (16)), immunosuppressive strategy, number and grade of acute cellular rejection episode (ACR) and its treatment, AZITHROMYCIN prescriptions, airway complication with intervention.

Data of CMV complications were collected and defined according to Johansson and al. study (75): asymptomatic CMV infection, mild CMV pneumonitis, moderate CMV pneumonitis, severe CMV pneumonitis, prolonged CMV pneumonitis, gastro-intestinal CMV disease and CMV syndrome.

Only antibodies appeared after transplantation were analyzed (de-novo antibodies). Pre-formed DSA were not analyzed. Three mean fluorescence intensity (MFI) intervals were used to define anti-HLA antibody positivity: MFI was < 1000, MFI was between 1000 and 3000, and MFI was > 3000.

## General management

In our centre, follow-up schedule is organized as such:

- HLA screening and matching: all recipients and their donors are HLA typed for HLA-A, B, C, DP, DQ, DR using a polymerase chain reaction sequence-specific primer at the time of, or before transplantation. Cytotoxic donor lymphocyte crossmatch is performed at the time of transplantation.
- Immunosuppressive treatment: transplanted patients receive anti-lymphocyte serum as immunosuppressive induction therapy. All patients except patients with cystic fibrosis or those with a high risk of infection receive immunosuppressive induction therapy. As maintenance immunosuppressive therapy, patients usually receive an association of CYCLOSPORIN, MYCOPHENOLATE MOFETIL and GLUCOCORTICOIDS. Patients who have a very high number of pre-formed DSA receive TACROLIMUS instead of CYCLOSPORIN. EVEROLIMUS is introduced at least 3 months after transplantation in case of refractory CLAD, refractory CMV disease, AMR or for lowering calcineurin inhibitor dose in case of nephrotoxicity.
- Prophylaxis: antibacterial and antifungal prophylaxis are based on pre-transplantation bacteriological and mycological documentations, usually PIPERACILLIN-TAZOBACTAM and CASPOFUNGIN are given during ten days. AMPHOTERICIN B aerosols are administered during the first three months post-transplantation to prevent respiratory fungal infections, with COTRIMOXAZOLE 800/160 mg 3 times a week as pneumocystis jiroveci pneumonia prevention, during the whole life. CMV prophylaxis is given depending on the risk level. Patients CMV D-R- do not get prophylaxis. Patients CMV D-R+ and D+R+ receive VALGANCICLOVIR during 3 months post-transplantation with a preventive dose. Patients CMV D+R- receive VALGANCICLOVIR during 6 months post-transplantation with a preventive dose.
- Bronchoscopy: bronchoscopy with bronchoalveolar lavage and trans-bronchial biopsies are performed every week after transplant until leaving intensive care unit, before and after the initial post transplantation respiratory rehabilitation and if there is a clinical and/or spirometric/imaging suspicion of rejection, respiratory infection or airway complication.

- A complete assessment of the respiratory function 6 weeks after transplantation with clinical evaluation, thoracic CT-scan, bronchoscopy and pulmonary-perfusion scintigraphy is done.
- Pneumologist consultation: clinical evaluation with spirometry and usual biological exams every month for a year, then every three months are done.
- Azithromycin: AZITHROMYCIN 250 mg/day, 3 days a week, is given when patients have a worsening of their FEV1 (Forced Expiratory Volume in one second) < 80% of baseline FEV1, defining BOS 1 (Bronchiolitis Obliterant Syndrom) or in prevention of BOS, depending on clinician appreciation.
- Imaging: chest computed tomography (CT) scan and echocardiography are performed once a year, osteodensitometry once every three years.
- Consultations: dermatological consultation, dental consultation and gynecological consultation for women are performed once a year.
- DSA monitoring: class I and II anti-HLA antibodies are identified in serum with the LabScreen LS1A04 and LS2A01 SAFB assays (One Lambda, Inc., Canoga Park, CA) on a Luminex 100® analyzer (Luminex, Austin, TX), according to the manufacturer's recommendations. Sera are systematically treated with ethylenediamine tetraacetic acid in order to circumvent the complement interference phenomenon (76–78). Antibodies detection are systematically performed before transplantation, and at M1, M3, M6, M12, M18, M24 then once every year and when there is a suspicion of AMR.

#### AMR diagnosis

Results and dates of every lung biopsy were gathered (trans-bronchial and open lung biopsies) in order to define any episode of Acute Cellular Rejection (ACR) (22) and Antibody-Mediated Rejection (AMR).

AMR diagnosis was defined according to the ISHLT report of 2016 with clinical or sub-clinical AMR (50). The following histological patterns were considered compatible with AMR according to the Pathology Council in 2012 (62): neutrophilic capillaritis, neutrophilic septal margination, high-grade acute cellular rejection ( $\geq$ A3), persistent/recurrent acute cellular rejection (any A Grade), acute lung injury pattern/diffuse alveolar damage, high-grade lymphocytic bronchiolitis (Grade B2R), persistent low-grade lymphocytic bronchiolitis (Grade

B1R), obliterative bronchiolitis (Grade C1), arteritis in the absence of infection or cellular rejection, graft dysfunction without morphologic explanation, any histologic findings in setting of de novo DSA positivity.

Clinical AMR is categorized into 3 mutually exclusive entities (definite AMR, probable AMR and possible AMR). Taking into consideration that C4d analysis was not systematic on biopsies, definite AMR was not gathered in this study. Possible AMR and probable AMR were considered depending on the association of histology compatible with only one factor between DSA or CLAD (AMR possible) or both (AMR probable) (50).

#### Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD) diagnosis

CLAD was diagnosed according to international criteria described by Estenne and al. in JHLT in 2002 (38), and by Verleden and al. in JHLT in 2014 (79).

BOS was defined when the Forced Expiratory Volume in one second (FEV) and/or the Forced Vital Capacity (FVC) declined to  $\leq 80\%$  of the baseline. The baseline value was defined as the average of the 2 highest (not necessarily consecutive) measurements obtained at least 3 weeks apart, without the use of an inhaled bronchodilator.

Restrictive allograft syndrome (RAS) was defined by  $FVC \leq 80\%$  at baseline for  $\geq 3$  weeks with  $FEV/FVC > 0.8$ .

#### Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as median. Categorical variables were expressed as both a number and a percentage. Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests were used for comparison of quantitative variables, whereas Fisher or chi-square tests were used for categorical variables.

Freedom from CLAD and graft survival were plotted with Kaplan-Meier curves. Univariate analyses of categorical variables were performed using the log-rank method, with hazard ratios (HRs). Analyses were performed using GraphPad Prism version 5.0. A p-value  $<0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

Population's characteristics, overall survival and CLAD free survival

Between January 2007 and December 2018, 195 patients underwent a lung transplantation. Among them, one patient was excluded because he was followed in another centre after his transplantation. A total of 194 patients with a median age of 53 years +/- IQR 22,5 (Table 1) were analyzed.

The proportion of underlying pathologies were as follow: COPD in 67 patients (34%), CF in 46 patients (24%), ILD in 35 patients (19%), PH in 10 patients (5%) and other diagnoses in 37 patients (18%). Sixty-five patients (33,3%) developed Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD), with among them, 42 patients (65%) that have developed BOS, 2 patients (3%) that have developed RAS and 21 patients (32%) with mixt CLAD (BOS and RAS at the same time).

One, 3, 5 and 8-year overall survival rates were 81%, 66%, 58%, 53% respectively. One, 3, 5 and 8-year CLAD free survival rates were 68%, 51%, 42%, 34% respectively (Figure 1).

AMR status

Fifty-two patients (27%) developed a subclinical AMR. Seventeen (32%) subclinical AMR cases were associated with de-novo DSAs: one (2%) with MFI between 500 and 3000, 17 (32%) with MFI > 3000. Ten (19%) subclinical AMR cases were followed by a shift toward probable AMR.

Forty-two patients (21%) developed a possible AMR: 19 patients of them due to the presence of DSAs, and 23 patients due to an histology compatible.

Twenty-two patients (11%) developed a probable AMR: one patient with MFI between 500 and 3000, and 21 patients with MFI > 3000. These results are summarized in Figure 2.

Histology

Neither arteritis in the absence of cellular rejection nor graft dysfunction without explanation was found in all the histological samples compatible with AMR. The most

frequent histological pattern found was different according to AMR status. Among subclinical AMR cases, recurrent acute cellular rejection of any grade was the main pattern with 37 samples (71%). Among possible and probable AMR cases, obliterans bronchiolitis was the main pattern with 21 (50%) and 14 (64%) samples. Several patients had multiple histological patterns on the same or on different biopsies. Histological patterns are summarized in Table 2. We did not describe these associations.

#### Post-transplantation antibody distribution

Fourteen patients (7%) developed class I de-novo DSAs: one patient (0,5%) with class I DSAs only and 13 patients (7%) with class I and II. Fifty-two patients (26%) developed class II DSAs, with 39 patients (20%) class II DSAs only. The higher prevalence of class I DSAs was significant ( $p=0.03$ ). Overall mean MFI was significantly higher for class II DSAs ( $7317 \pm 880$ ) compared to class I DSAs ( $1940 \pm 414$ ) with  $p=0.02$ . Mean MFI was higher for class I and II DSAs in probable AMR cases compared to subclinical AMR cases, with  $1701 \pm 679$  and  $1913 \pm 511.9$ , compared to  $8327 \pm 1678$  and  $7212 \pm 1300$  ( $p = 0,03$  and  $p = 0,06$  respectively for class I and class II DSAs).

Among patients with DSAs, the class II HLA anti-DQ seemed to have a higher mean MFI ( $8297 \pm 955,7$ ) than HLA anti-A DSAs ( $2270 \pm 646,8$ ;  $p = 0,01$ ), HLA anti-B DSAs ( $2646 \pm 596$ ;  $p = 0,02$ ), HLA anti-C ( $2705 \pm 859$ ;  $p = 0,04$ ), HLA anti-DP ( $3981 \pm 1858$ ;  $p = 0,04$ ) and HLA anti-DR ( $2530 \pm 625$ ;  $p=0,0003$ ). The same tendencies were observed during subclinical and probable AMR, and are summarized in Table 3 and Figure 3.

#### AMR free survival and annual incidence rates

The one-year subclinical, possible and probable AMR free survival rates were respectively 54% (105 patients left), 68% (132 patients left) and 72% (141 patients left). The three-year subclinical, possible and probable AMR free survival rates were respectively 35% (68 patients left), 42% (83 patients left) and 47% (91 patients left). The five-year subclinical, possible and probable AMR free survival rates were respectively 21% (42 patients left), 25% (49 patients left) and 27% (53 patients left). The eight-year subclinical, possible and probable AMR free

survival rates were respectively 8% (16 patients left), 8% (16 patients left) and 10% (20 patients left) (Figure 4).

Annual incidence rates are reported Figure 5.

Risk factors of developing CLAD among patients with subclinical AMR

We did not find any significant risk factor for CLAD development among patients with subclinical AMR depending on the histological pattern, nor the DSA's characteristics in the univariate analysis (Tables 4 and 5).

## Discussion

In this study, we have presented a retrospective analysis of a 194 lung transplanted patients cohort with a description of incidence of de-novo DSA development, sub-clinical, possible and probable AMR, with an analysis of clinical, immunological and histological features. We failed to identify histological or immunological risk factors able to shift a subclinical AMR to a probable AMR.

We found that the first year post transplantation is a risky period for development of subclinical AMR with a 29.2% annual incidence rate, which decline around 3% after this period. There was no new onset of sub-clinical AMR during or after the 6th year. Likewise, the first year was a risky period for development of de-novo DSA with a 19.2% annual incidence rate which declined to 8.9% in the second year and below 5% after this period.

More importantly, de-novo DSA annual incidence rate remained about 5% up to the end of the study. The estimated incidence rate of probable AMR was 4.97 for 100 patients.year during the first year and it remained stable about 3% throughout the ten year period. It was comforting to see that obliterans bronchiolitis (OB) was the main histology compatible with AMR found on samples from patients with probable AMR, given that CLAD was a needed criterion for probable AMR and that OB is the main form of CLAD.

Acute lung injury was predominantly found in subclinical AMR cases. Most of these cases did not evolve into possible or probable AMR. This finding could be the result of the fact that it is not easy to exclude with certainty differential diagnosis of AMR. Pulmonary infections could have been unnoticed, leading to an over diagnosis of subclinical AMR.

Anti-HLA class II DSAs are the predominant de-novo antibodies produced post-transplantation in unsensitized pre-lung-transplantation recipients (75). Our study was in accordance with these findings in terms of frequency and MFI levels.

Previous studies have found wide variations in the percentage of patients with HLA antibodies after lung transplantation. This variability among studies is the result of multiple factors. The type of assays is usually the same in recent studies (Luminex SAB) but, the type of immunosuppression used, the population analyzed, the design and the strength of the studies are different. None of the previous studies described annual incidence rates. De-novo DSA development was previously reported between 29.5% in a 4 years long monocentric retrospective study (63) and 61% during the first year (73) in a 6 year long monocentric, prospective study. Our populations are different. In Le Pavec study, an important proportion of lung transplant candidates were included in a high-emergency allocation program and received pre-operative life-assistance support, mainly because of Pulmonary Hypertension (PH). In addition, none of these patients received induction immunosuppressive therapy. In our centre, transplantation for PH is rare. Secondly, our general management is different from their's and a significant proportion of our patients received induction with anti-lymphocyte globulin. This could explain, in part, the important difference in the results. We used a DSA MFI cut-off > 500 as Le Pavec did, whereas Lobo took a > 1000 MFI cut-off.

Description of incidence rate was an important point in our study. Previous studies mainly reported frequencies during the first year. We collected data for a 10-year period, and we could conclude that the production of de-novo DSA and the number of shifts to a probable AMR are high during the first year post-transplantation. But the production doesn't stop over the years, nor the number of shifts to a probable AMR. It only continues at a lower level.

In a recent multicentered study, Calabrese's team (80) selected over 8 years (2009 to 2016) 48 clinical possible, probable or certain AMR cases and 7 (14%) subclinical AMR cases, whereas in our study, 27% developed subclinical AMR, 21% possible AMR and 11% probable AMR. Those differences could be inflated by the fact that we didn't use the same AMR definition criteria. We used the 2016 ISHLT criteria (50) and they used the 2016 Banff criteria (81), which are slightly different classifications. Indeed, the 2016 ISHLT defined possible AMR as an allograft dysfunction in the presence of 1 of 3 following criteria: presence of DSA; positive histology suggestive of AMR ; and positive C4d staining, whereas in 2016 Banff criteria, possible AMR was defined with the association of 2 of the following criteria: DSA positivity, histopathology consistent with AMR, tissue C4d staining, after the exclusion of other causes of allograft dysfunction (clinical with graft dysfunction and subclinical without graft dysfunction). In our study we didn't consider as possible AMR the association of DSA with the absence of other causes of allograft dysfunction, nor the association of DSA and histological pattern which was classified in probable AMR according to 2016 ISHLT classification.

We didn't find any significant risk factor of CLAD development among patients with subclinical AMR. Obliterative bronchiolitis was identified as a protecting factor but it was clinically irrelevant.

Our one, 3, 5 and 8-year survival rates were 81%, 66%, 58%, 53% respectively. Our one, 3, 5 and 8-year CLAD free survival were 68%, 51%, 42%, 34% respectively (Figure 1). Overall and CLAD free survival rates were equivalent with previous reports (73). In our study, 33% of patients developed a CLAD, with 65% as a BOS, 3% as a RAS and 32% of an association BOS and RAS. This proportion of CLAD is comparable to Sato's report (34).

There are several limitations to our study that could influence the generalisation of the results. First, these results are from a single center and, despite the significant number of patients to assess the effects of de-novo DSAs, compared to other studies, our sample size limits the possibility of analyses. In addition, the number of alive patients decreased with time, which may have underpowered the analyses. We did not include C4d in histological analyses since not all of the histological samples had been studied for this pattern.

All patients were included in this study, even the ones with anastomotic strictures which could be a confounding factor. As there is, at the moment, no consensual or widely accepted treatment protocols for AMR, we did not describe clinical or functional evolution after AMR diagnosis.

## Conclusion

In conclusion, these results confirmed that the first year post-transplantation is a risky period of de-novo DSA production (with an overwhelming predominance of Class II anti-HLA Donor Specific Antibodies, mainly HLA-DQ type) and for subclinical AMR development. They also suggest that probable AMR is constant over years, due to a stable production of new DSAs, even in the non-sensitized patients. Prospective trials should be undertaken to confirm these findings.

## Bibliographie

1. Hardy JD, Eraslan S, Webb WR. Transplantation of the Lung. *Ann Surg.* sept 1964;160(3):440-8.
2. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med.* 11 mars 1982;306(10):557-64.
3. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 01 1986;314(18):1140-5.
4. Cooper JD, Patterson GA, Grossman R, Maurer J. Double-lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* févr 1989;139(2):303-7.
5. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D, Kucheryavaya AY, Toll AE, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* oct 2018;37(10):1169-83.
6. Chambers DC, Yusef RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2017;36(10):1047-59.
7. Marks WH, Wagner D, Pearson TC, Orłowski JP, Nelson PW, McGowan JJ, et al. Organ Donation and Utilization, 1995–2004: Entering the Collaborative Era. *Am J Transplant.* 2006;6(5p2):1101-10.
8. Ware LB, Wang Y, Fang X, Warnock M, Sakuma T, Hall TS, et al. Assessment of lungs rejected for transplantation and implications for donor selection. *Lancet Lond Engl.* 24 août 2002;360(9333):619-20.
9. Ingemansson R, Eyjolfsson A, Mared L, Pierre L, Algotsson L, Ekmeahag B, et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg.* janv 2009;87(1):255-60.
10. Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la Biomédecine 2017.
11. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* janv 2015;34(1):1-15.
12. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* oct 2005;24(10):1454-9.
13. Snell GI, Yusef RD, Weill D, Strueber M, Garrity E, Reed A, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading-A 2016 Consensus Group

statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2017;36(10):1097-103.

14. Prekker ME, Nath DS, Walker AR, Johnson AC, Hertz MI, Herrington CS, et al. Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. avr 2006;25(4):371-8.
15. Huang HJ, Yusef RD, Meyers BF, Walter MJ, Mohanakumar T, Patterson GA, et al. Late primary graft dysfunction after lung transplantation and bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2008;8(11):2454-62.
16. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report--2005. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. août 2005;24(8):956-67.
17. Boehler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J*. 1 déc 2003;22(6):1007-18.
18. Lehto JT, Koskinen PK, Anttila V-J, Lautenschlager I, Lemström K, Sipponen J, et al. Bronchoscopy in the diagnosis and surveillance of respiratory infections in lung and heart–lung transplant recipients. *Transpl Int*. 2005;18(5):562-71.
19. Yusef RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2015;34(10):1264-77.
20. Martinu T, Pavlisko EN, Chen D-F, Palmer SM. Acute allograft rejection: cellular and humoral processes. *Clin Chest Med*. juin 2011;32(2):295-310.
21. Angaswamy N, Tiriveedhi V, Sarma NJ, Subramanian V, Klein C, Wellen J, et al. Interplay between immune responses to HLA and non-HLA self-antigens in allograft rejection. *Hum Immunol*. nov 2013;74(11):1478-85.
22. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. déc 2007;26(12):1229-42.
23. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, 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 Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2012;31(10):1073-86.
24. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2011;30(10):1078-94.
25. Hopkins PM, Aboyou CL, Chhajed PN, Malouf MA, Plit ML, Rainer SP, et al. Prospective analysis of 1,235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2002;21(10):1062-7.

26. De Vito Dabbs A, Hoffman LA, Iacono AT, Zullo TG, McCurry KR, Dauber JH. Are symptom reports useful for differentiating between acute rejection and pulmonary infection after lung transplantation? *Heart Lung J Crit Care*. déc 2004;33(6):372-80.
27. Van Muylem A, Mélot C, Antoine M, Knoop C, Estenne M. Role of pulmonary function in the detection of allograft dysfunction after heart-lung transplantation. *Thorax*. juill 1997;52(7):643-7.
28. Tiroke AH, Bewig B, Haverich A. Bronchoalveolar lavage in lung transplantation. State of the art. *Clin Transplant*. avr 1999;13(2):131-57.
29. Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM, Pasque MK, Kaiser LR, Cooper JD. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients. An analysis of 200 consecutive procedures. *Chest*. oct 1992;102(4):1049-54.
30. Glanville AR, Aboyoum CL, Havryk A, Plit M, Rainer S, Malouf MA. Severity of lymphocytic bronchiolitis predicts long-term outcome after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 2008;177(9):1033-40.
31. Levine SM, Transplant/Immunology Network of the American College of Chest Physicians. A survey of clinical practice of lung transplantation in North America. *Chest*. avr 2004;125(4):1224-38.
32. Fuehner T, Simon A, Dierich M, Dewall C, Laenger F, Pletz MW, et al. Indicators for steroid response in biopsy proven acute graft rejection after lung transplantation. *Respir Med*. août 2009;103(8):1114-21.
33. Vitulo P, Oggionni T, Cascina A, Arbustini E, D'Armini AM, Rinaldi M, et al. Efficacy of tacrolimus rescue therapy in refractory acute rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. avr 2002;21(4):435-9.
34. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. juill 2011;30(7):735-42.
35. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, Chamberlain D, Husain AN, Hruban RH, et al. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. janv 1996;15(1 Pt 1):1-15.
36. Akindipe O, Fernandez-Bussy S, Jantz M, Lu L, Deem A, Swafford W, et al. Obliterative bronchiolitis in lung allografts removed at retransplant for intractable airway problems. *Respirol Carlton Vic*. mai 2009;14(4):601-5.
37. Ofek E, Sato M, Saito T, Wagnetz U, Roberts HC, Chaparro C, et al. Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. mars 2013;26(3):350-6.
38. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mars 2002;21(3):297-310.
39. Nathan SD, Barnett SD, Wohlrab J, Burton N. Bronchiolitis obliterans syndrome: utility of the new guidelines in single lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. avr 2003;22(4):427-32.

40. Iacono AT, Corcoran TE, Griffith BP, Grgurich WF, Smith DA, Zeevi A, et al. Aerosol cyclosporin therapy in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J.* mars 2004;23(3):384-90.
41. Morrell MR, Despotis GJ, Lublin DM, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* avr 2010;29(4):424-31.
42. Verleden GM, Lievens Y, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, De Vleeschauwer SI, Vos R, et al. Efficacy of total lymphoid irradiation in azithromycin nonresponsive chronic allograft rejection after lung transplantation. *Transplant Proc.* juin 2009;41(5):1816-20.
43. Benden C, Haughton M, Leonard S, Huber LC. Therapy options for chronic lung allograft dysfunction-bronchiolitis obliterans syndrome following first-line immunosuppressive strategies: A systematic review. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* sept 2017;36(9):921-33.
44. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J.* déc 2014;44(6):1479-503.
45. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Van Raemdonck DE, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J.* janv 2011;37(1):164-72.
46. Verleden GM, Dupont LJ. Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation.* 15 mai 2004;77(9):1465-7.
47. Jain R, Hachem RR, Morrell MR, Trulock EP, Chakinala MM, Yusef RD, et al. Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* mai 2010;29(5):531-7.
48. Hayes D. A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies. *J Cardiothorac Surg.* 18 juill 2011;6:92.
49. Burton CM, Carlsen J, Mortensen J, Andersen CB, Milman N, Iversen M. Long-term survival after lung transplantation depends on development and severity of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* juill 2007;26(7):681-6.
50. Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, Belperio J, Benden C, Berry GJ, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* avr 2016;35(4):397-406.
51. Yousem SA, Zeevi A. The histopathology of lung allograft dysfunction associated with the development of donor-specific HLA alloantibodies. *Am J Surg Pathol.* juill 2012;36(7):987-92.
52. Girnita AL, Duquesnoy R, Yousem SA, Iacono AT, Corcoran TE, Buzoianu M, et al. HLA-specific antibodies are risk factors for lymphocytic bronchiolitis and chronic lung allograft dysfunction. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2005;5(1):131-8.

53. Girnita AL, McCurry KR, Iacono AT, Duquesnoy R, Corcoran TE, Awad M, et al. HLA-specific antibodies are associated with high-grade and persistent-recurrent lung allograft acute rejection. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2004;23(10):1135-41.
54. Sundaresan S, Mohanakumar T, Smith MA, Trulock EP, Lynch J, Phelan D, et al. HLA-A locus mismatches and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation*. 15 mars 1998;65(5):648-53.
55. Jaramillo A, Smith MA, Phelan D, Sundaresan S, Trulock EP, Lynch JP, et al. Development of ELISA-detected anti-HLA antibodies precedes the development of bronchiolitis obliterans syndrome and correlates with progressive decline in pulmonary function after lung transplantation. *Transplantation*. 27 avr 1999;67(8):1155-61.
56. Astor TL, Galantowicz M, Phillips A, Palafox J, Baker P. Pulmonary capillaritis as a manifestation of acute humoral allograft rejection following infant lung transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. févr 2009;9(2):409-12.
57. Martinu T, Chen D-F, Palmer SM. Acute Rejection and Humoral Sensitization in Lung Transplant Recipients. *Proc Am Thorac Soc*. 15 janv 2009;6(1):54-65.
58. Wallace WD, Reed EF, Ross D, Lassman CR, Fishbein MC. C4d staining of pulmonary allograft biopsies: an immunoperoxidase study. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2005;24(10):1565-70.
59. Ionescu DN, Girnita AL, Zeevi A, Duquesnoy R, Pilewski J, Johnson B, et al. C4d deposition in lung allografts is associated with circulating anti-HLA alloantibody. *Transpl Immunol*. oct 2005;15(1):63-8.
60. Hachem RR. Antibodies to human leukocyte antigens in lung transplantation. *Clin Transpl*. 2011;327-32.
61. Berry G, Burke M, Andersen C, Angelini A, Bruneval P, Calabrese F, et al. Pathology of pulmonary antibody-mediated rejection: 2012 update from the Pathology Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. janv 2013;32(1):14-21.
62. Witt CA, Gaut JP, Yusen RD, Byers DE, Iuppa JA, Bennett Bain K, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2013;32(10):1034-40.
63. Lobo LJ, Aris RM, Schmitz J, Neuringer IP. Donor-specific antibodies are associated with antibody-mediated rejection, acute cellular rejection, bronchiolitis obliterans syndrome, and cystic fibrosis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. janv 2013;32(1):70-7.
64. Hachem RR, Yusen RD, Meyers BF, Aloush AA, Mohanakumar T, Patterson GA, et al. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. sept 2010;29(9):973-80.
65. Chin C, Chen G, Sequeria F, Berry G, Siehr S, Bernstein D, et al. Clinical usefulness of a novel C1q assay to detect immunoglobulin G antibodies capable of fixing complement in sensitized pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. févr 2011;30(2):158-63.

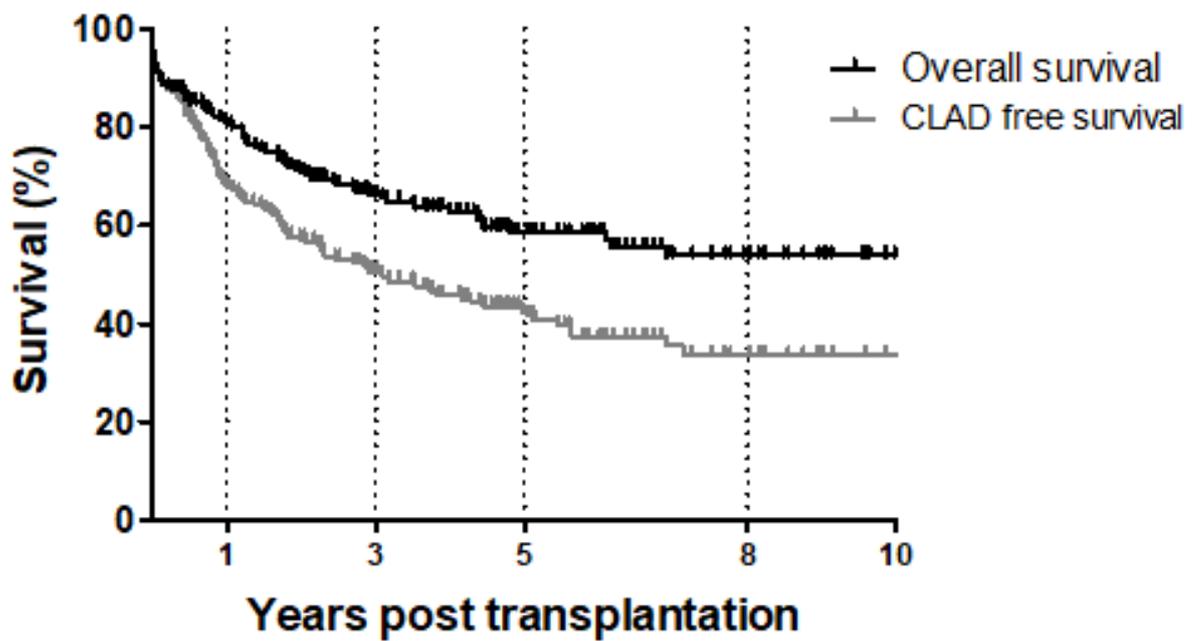
66. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, Duong van Huyen J-P, Mooney N, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med.* 26 sept 2013;369(13):1215-26.
67. Otani S, Davis AK, Cantwell L, Ivulich S, Pham A, Paraskeva MA, et al. Evolving experience of treating antibody-mediated rejection following lung transplantation. *Transpl Immunol.* août 2014;31(2):75-80.
68. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* oct 2010;29(10):1104-18.
69. Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S, Thomas KA, Hamid AM, Picard C, et al. Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation: Clinical Outcomes and Donor-Specific Antibody Characteristics. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2016;16(4):1216-28.
70. Racusen LC, Halloran PF, Solez K. Banff 2003 meeting report: new diagnostic insights and standards. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* oct 2004;4(10):1562-6.
71. Safavi S, Robinson DR, Soresi S, Carby M, Smith JD. De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* déc 2014;33(12):1273-81.
72. Morrell MR, Pilewski JM, Gries CJ, Pipeling MR, Crespo MM, Ensor CR, et al. De novo donor-specific HLA antibodies are associated with early and high-grade bronchiolitis obliterans syndrome and death after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* déc 2014;33(12):1288-94.
73. Le Pavec J, Suberbielle C, Lamrani L, Feuillet S, Savale L, Dorfmueller P, et al. De-novo donor-specific anti-HLA antibodies 30 days after lung transplantation are associated with a worse outcome. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2016;35(9):1067-77.
74. Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S, Thomas KA, Picard C, Grenet D, et al. Characteristics of Donor-Specific Antibodies Associated With Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation. *Front Med [Internet].* 11 oct 2017 [cité 15 août 2019];4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5641623/>
75. Johansson I, Mårtensson G, Nyström U, Nasic S, Andersson R. Lower incidence of CMV infection and acute rejections with valganciclovir prophylaxis in lung transplant recipients. *BMC Infect Dis.* 10 déc 2013;13:582.
76. Schnaidt M, Weinstock C, Jurisic M, Schmid-Horch B, Ender A, Wernet D. HLA antibody specification using single-antigen beads--a technical solution for the prozone effect. *Transplantation.* 15 sept 2011;92(5):510-5.
77. Guidicelli G, Anies G, Bachelet T, Dubois V, Moreau J-F, Merville P, et al. The complement interference phenomenon as a cause for sharp fluctuations of serum anti-HLA antibody strength in kidney transplant patients. *Transpl Immunol.* déc 2013;29(1-4):17-21.

78. Visentin J, Vigata M, Daburon S, Contin-Bordes C, Fremeaux-Bacchi V, Dromer C, et al. Deciphering complement interference in anti-human leukocyte antigen antibody detection with flow beads assays. *Transplantation*. 27 sept 2014;98(6):625-31.
79. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. févr 2014;33(2):127-33.
80. Calabrese F, Hirschi S, Neil D, Montero-Fernandez A, Timens W, Verbeken E, et al. Alveolar septal widening as an « alert » signal to look into lung antibody-mediated rejection: A multicenter pilot study. *Transplantation*. 1 mars 2019;
81. Roux A, Levine DJ, Zeevi A, Hachem R, Halloran K, Halloran PF, et al. Banff Lung Report: Current knowledge and future research perspectives for diagnosis and treatment of pulmonary antibody-mediated rejection (AMR). *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. janv 2019;19(1):21-31.

Criterion	Population (n= 195)
<b>Women (%)</b>	85 (43,5%)
<b>Age at lung transplantation (median in years)</b>	53 IQR 22,5
<b>ETIOLOGY</b>	
COPD (%)	67 (34,3%)
CF (%)	46 (23,5%)
ILD (%)	35 (17,9%)
PH (%)	10 (5,1%)
other (%)	37 (17,9%)
<b>CMV status</b>	
D+R- (%) (high risk)	49 (25,1%)
D+R+ and D-R+ (%) (intermediate risk)	101 (51,7%)
D-R- (%) (low risk)	44 (22,5%)
<b>BMI (median in kg/m<sup>2</sup>)</b>	21 IQR 5,8
<b>Donor's age (median in years)</b>	48 IQR 23
<b>Ideal donor (%)</b>	47 (24,1%)
<b>Donor's PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (median)</b>	418 IQR 105
<b>Left ischemic time (median in minutes)</b>	360 IQR 130
<b>Right ischemic time (median in minutes)</b>	300 IQR 109
<b>High emergency transplantation program (%)</b>	30 (15,3%)
<b>PGD &lt; 72h (%)</b>	34 (17,4%)
<b>grade PGD</b>	
grade 1	1 (0,5%)
grade 2	9 (4,6%)
grade 3	24 (12,3%)
<b>Anti-lymphocyte globulin as induction therapy (%)</b>	126 (64,6%)
<b>Maintenance immunosuppressive therapy</b>	
CYCLOSPORIN + MYCOPHENOLATE MOFETIL (%)	184 (94,3%)
TACROLIMUS + MYCOPHENOLATE MOFETIL (%)	6 (3%)
<b>Early rejection &lt; 3 months (%)</b>	74 (37,9%)
<b>DSA</b>	
pre-formed DSA (%)	26 (13,3%)
de novo DSA (%)	53 (27,1%)
DSA DQ (% among de novo DSA)	44 (86,2%)
<b>Anastomotic stricture</b>	51 (26,1%)
<b>CLAD</b>	65 (33,3%)
<b>Date of CLAD development (median in days)</b>	453 IQR 747
<b>Bronchiolite Obliterant Syndrom (BOS) among CLAD (%)</b>	42 (65%)
<b>Restrictive Allograft Syndrom (RAS) among CLAD (%)</b>	2 (3%)
<b>BOS + RAS association among CLAD (%)</b>	21 (32%)

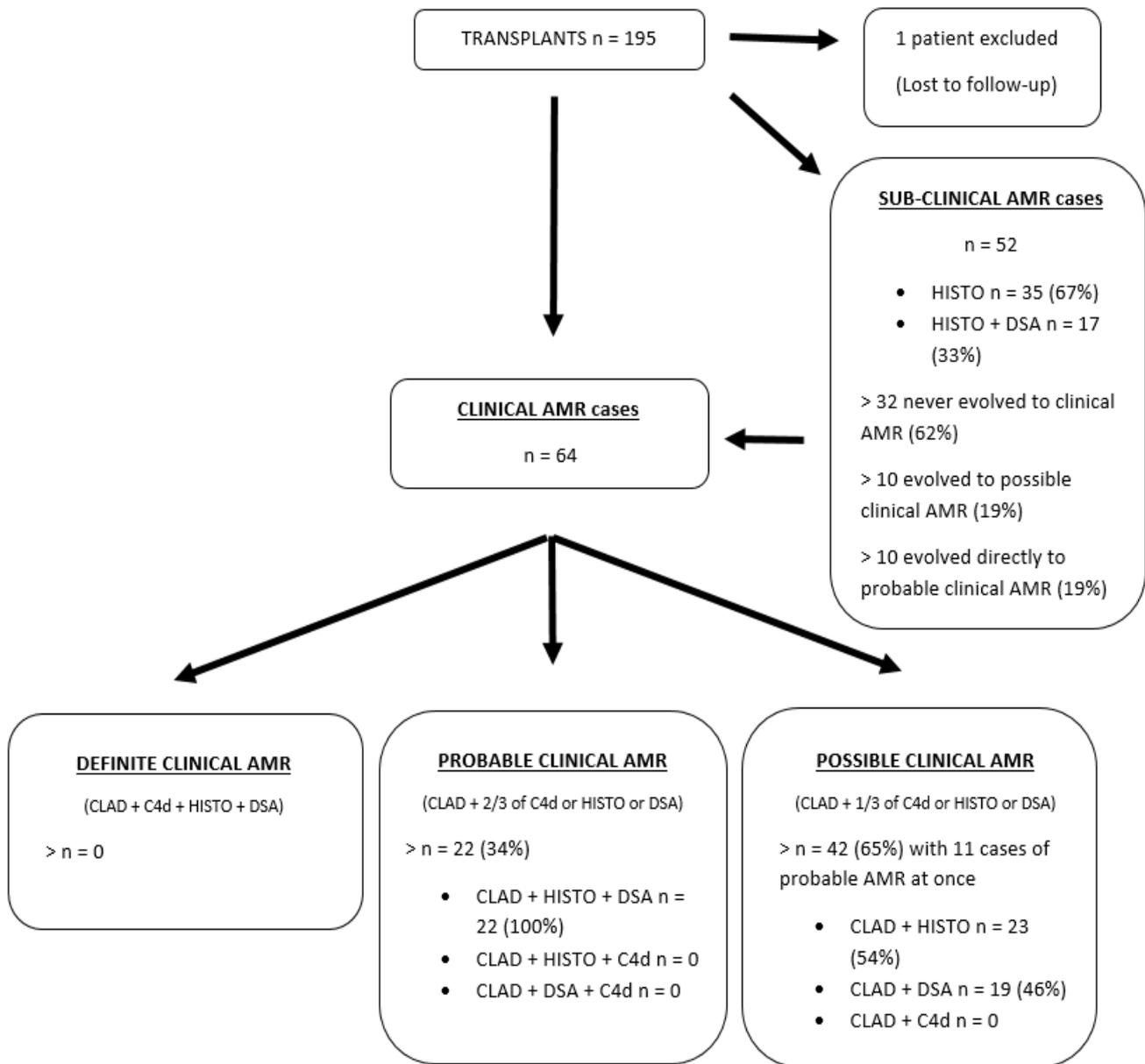
**Table 1:** Population's characteristics

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, CF: Cystic Fibrosis, ILD: Interstitial Lung Disease, PH: Pulmonary Hypertension, BMI: Body Mass Index, PGD: Primary Graft Dysfunction, DSA: Donor Specific Antibody, CLAD: Chronic Lung Allograft Dysfunction



Number of subjects at risk	0	1 year	3 years	5 years	8 years
Overall survival	193	145	98	58	22
CLAD free	193	125	79	45	15

**Figure 1:** Kaplan-Meier overall and CLAD-free survival after lung transplantation for transplants performed between January 2008 and December 2017. CLAD: Chronic Lung Allograft Dysfunction.



**Figure 2: Flow chart**

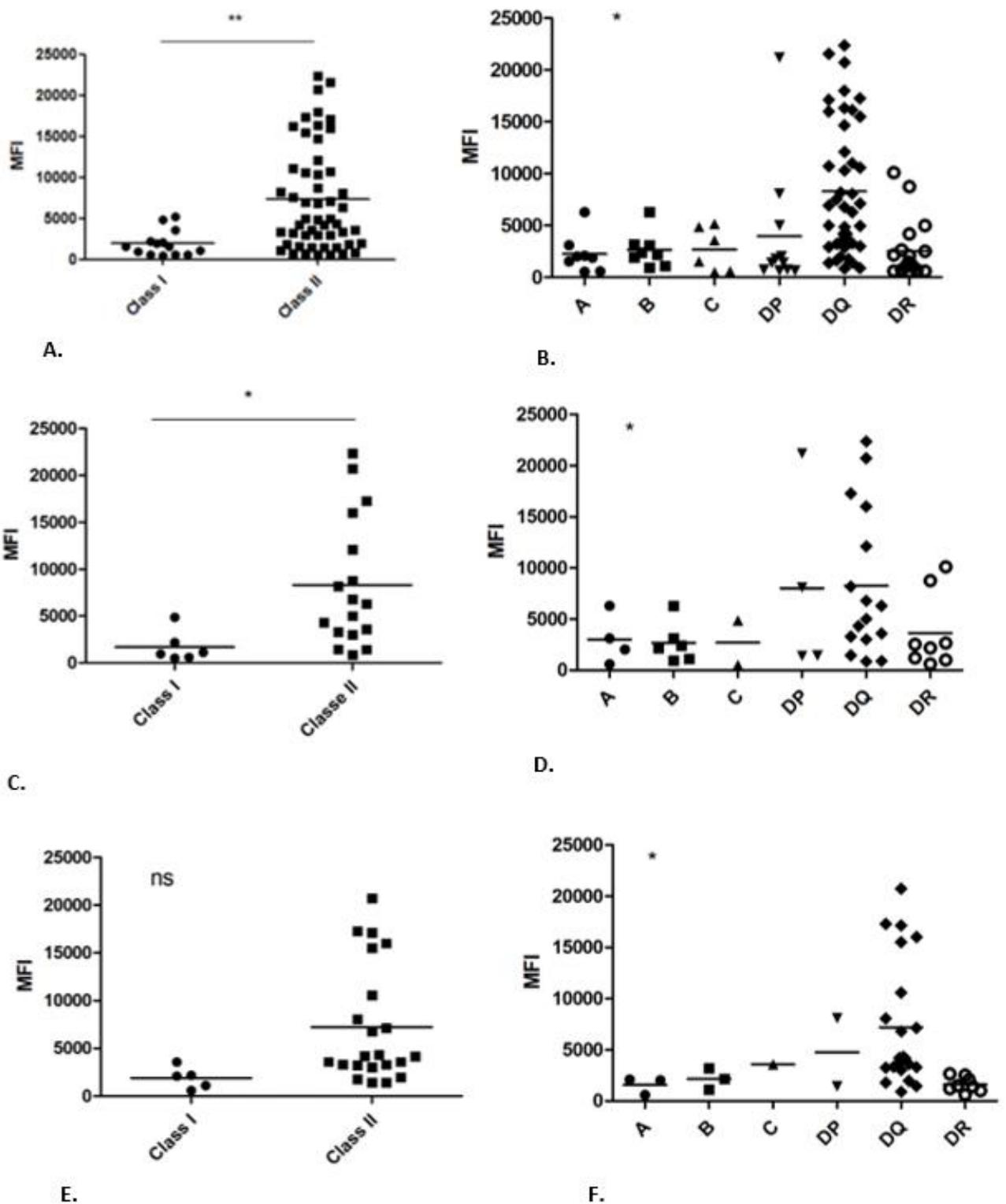
AMR: Antibody Mediated Rejection, CLAD: Chronic Lung Allograft Dysfunction, DSA: Donor Specific Antibody, HISTO: Hsitolgical pattern

	Subclinical AMR (n = 52)	No evolution to possible or probable AMR (n = 32)	Evolution to possible AMR (n = 10)	Evolution to probable AMR (n = 10)	Possible AMR (n = 42)	Probable AMR (n = 22)
Neutrophilic capillaritis	3	2	0	0	1	1
Neutrophilic septal margination	2	1	0	0	1	1
High grade acute cellular rejection ≥ A3	11	6	2	2	3	2
Persistent or recurrent acute cellular rejection any A grade	37	21	8	7	12	8
Acute lung injury pattern / diffuse alveolar damage	16	10	2	2	5	6
High grade lymphocytic bronchiolitis (grade B2R)	3	2	0	0	2	0
Persistent low grade lymphocytic bronchiolitis (grade B1R)	8	6	0	2	0	2
Obliterative bronchiolitis (C1)	12	2	2	3	21	14
Arteritis in the absence of infection or cellular rejection	0	0	0	0	0	0
Graft dysfunction without any morphologic explanation	0	0	0	0	0	0
Restrictive Allograft Dysfunction / Acute Fibrinous Organizing Pneumonia	5	2	0	1	3	3

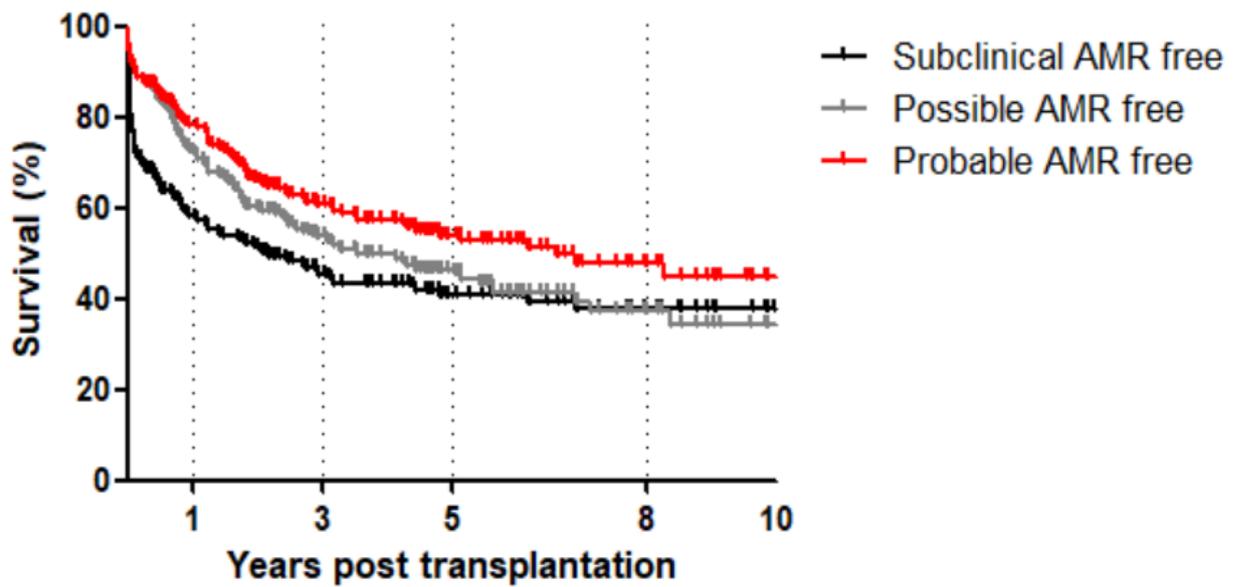
**Table 2:** Proportion of histological patterns among patients with subclinical, possible or probable Antibody Mediated Rejection (AMR).

DSAs	Number of patients	Mean of MFI	p value
<b>Overall DSAs</b>			
<b>Class I</b>	14	1940 ± 414,4	
A	8	2270 ± 646,8	0,0108
B	8	2646 ± 596,9	0,0163
C	6	2705 ± 859,1	0,0385
<b>Class II</b>	52	7317 ± 880,8	
DP	11	3981 ± 1858	0,0474
DQ	44	8297 ± 955,7	
DR	19	2530 ± 625,4	0,0003
<b>Class I and II</b>	13		
<b>DSAs in subclinical AMR</b>			
<b>Class I</b>	6	1701 ± 679,4	
A	4	3013 ± 1212	0,1731
B	6	2676 ± 798,1	0,0782
C	2	2690 ± 2184	0,3033
<b>Class II</b>	17	8327 ± 1678	
DP	4	8037 ± 4666	0,9572
DQ	16	8268 ± 1794	
DR	8	3630 ± 1300	0,1021
<b>Class I and II</b>	6		
<b>DSAs in probable AMR</b>			
<b>Class I</b>	5	1913 ± 511,9	
A	3	1575 ± 488,0	0,1331
B	3	2161 ± 601,0	0,1766
C	1	3581	
<b>Class II</b>	17	7212 ± 1300	
DP	2	4759 ± 3330	0,5932
DQ	22	7188 ± 1306	
DR	8	1622 ± 258,9	0,0171
<b>Class I and II</b>	5		

**Table 3:** Proportion of patients that have developed de-novo Donor Specific Antibodies (DSA) among all patients, and among patients with subclinical and probable Antibody Mediated Rejection (AMR), and characteristics of those DSAs (loci and Mean Fluorescence Intensity). T-test compares MFI of every loci with DQ's MFI (p value).

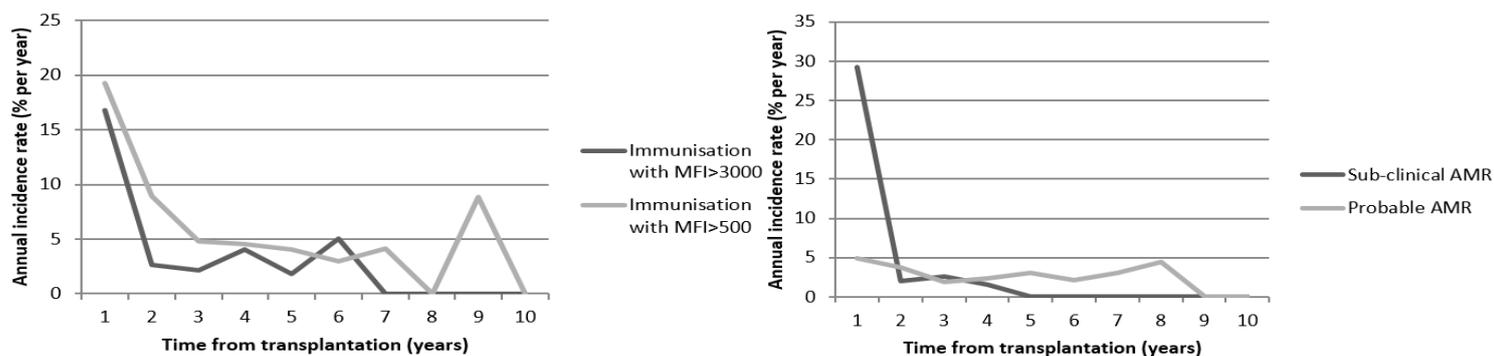


**Figure 3:** Mean Fluorescence Intensity (MFI) distribution of Donor Specific Antibodies (DSAs): of all DSAs, class and loci repartition with mean (A and B); of DSAs during subclinical Antibody Mediated Rejection (AMR), class and loci repartition with mean (C and D); of DSAs during probable AMR, class and loci repartition with mean (E and F).



Number of subjects at risk	0 year	1 year	3 years	5 years	8 years
Subclinical AMR	193	105	68	42	16
Possible AMR	193	133	83	49	16
Probable AMR	193	141	91	53	20

**Figure 4:** Kaplan-Meier of all types of AMR free survivals after lung transplantation, for transplants performed between January 2008 and December 2017.



Years post transplantation	Criteria	Immunisation with MFI>3000	Immunisation with MFI>500	Sub-clinical AMR	Probable AMR
1	Patients.year	160,76	160,76	160,76	160,76
	Number of episod per year	27	31	47	8
	Annual incidence rate	16,79522269	19,28340383	29,23612839	4,976362279
2	Patients.year	114,3	112,23	98,85	131,62
	Number of episod per year	3	10	2	5
	Annual incidence rate	2,624671916	8,910273545	2,023267577	3,79881477
3	Patients.year	92,09	84,09	78,34	102,26
	Number of episod per year	2	4	2	2
	Annual incidence rate	2,171788468	4,756808182	2,552974215	1,955798944
4	Patients.year	73,97	66,11	62,31	82,71
	Number of episod per year	3	3	1	2
	Annual incidence rate	4,055698256	4,537891393	1,604878832	2,418087293
5	Patients.year	55,96	49,6	50,53	64,46
	Number of episod per year	1	2	0	2
	Annual incidence rate	1,786990708	4,032258065	0	3,102699348
6	Patients.year	39,9	33,46	38,89	45,78
	Number of episod per year	2	1	0	1
	Annual incidence rate	5,012531328	2,988643156	0	2,184359983
7	Patients.year	26,79	23,98	27,5	32,26
	Number of episod per year	0	1	0	1
	Annual incidence rate	0	4,170141785	0	3,099814011
8	Patients.year	20,49	16,72	18,66	22,18
	Number of episod per year	0	0	0	1
	Annual incidence rate	0	0	0	4,508566276
9	Patients.year	13,37	11,33	11,6	14,13
	Number of episod per year	0	1	0	0
	Annual incidence rate	0	8,826125331	0	0
10	Patients.year	6,57	5,87	5,41	6,71
	Number of episod per year	0	0	0	0
	Annual incidence rate	0	0	0	0

**Figure 5:** Patients.year, number of episod per year and annual incidence rates (for 100 patients.year) of immunisation with Mean Fluorescence Intensity (MFI) > 3000, > 500, of subclinical and probable Antibody Mediated Rejection (AMR).

Histological pattern	Odds Ratio	Confidence interval 95%	p value
Neutrophilic capillaritis	8840814620	0	1
Neutrophilic septal margination	0,146	0	1
High grade acute cellular rejection ≥ A3	0,761	0,113 - 5,138	0,779
Persistent or recurrent acute cellular rejection any A grade	0,157	0,017 - 1,431	0,101
Acute lung injury pattern / diffuse alveolar damage	0,488	0,0064 - 3,692	0,487
High grade lymphocytic bronchiolitis grade B2R	709165237,1	0	0,999
Persistent low grade lymphocytic bronchiolitis grade B1R	1,125	0,161 - 7,875	0,905
Obliterative bronchiolitis grade C1	0,04	0,002 - 0,844	0,039
Restrictive Allograft Dysfunction / Acute Fibrinous Organizing Pneumonia (AFOP)	0,323	0,019 - 5,470	0,434

**Table 4:** Risk of developing Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD) among patients with subclinical Antibody Mediated Rejection (AMR) according to histological patterns in univariate analysis.

DSA types	Odds ratio	Confidence interval 95%	p value
Class I	1,111	0,112 - 10,986	0,928
Class II	0,229	0,019 - 2,804	0,249
Class I with MFI > 3000	0	0	1
Class II with MFI > 3000	0,833	0,051 - 13,633	0,898

**Table 5:** Risk of developing Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD) among patients with subclinical Antibody Mediated Rejection (AMR) according to characteristics of Donor Specific Antibodies (DSA) in univariate analysis.

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.