

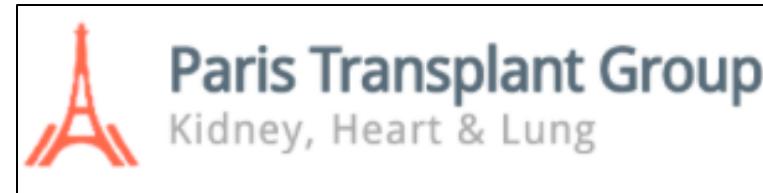
Dysfonction aigue du greffon

DES pneumologie IDF

13/01/23

Pr Antoine Roux

Pneumologie, Hôpital Foch



Equation de la Transplantation d'organe

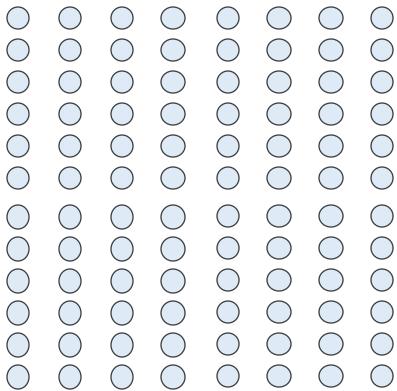
REJET

Traitement
Immunosupresseur
Prévention
Curatif

CONTREPARTIES
Infectieuses
Prolifératives
Métaboliques

REJECTION as unique process: 1960-2008 (...)

Acute REJECTION



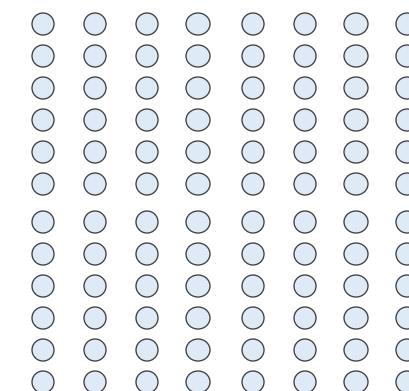
- Steroid pulse
- ATG, SAL

BLIND intensification of IS

- ➔ Less efficient
- ➔ Increase risk/benefit balance

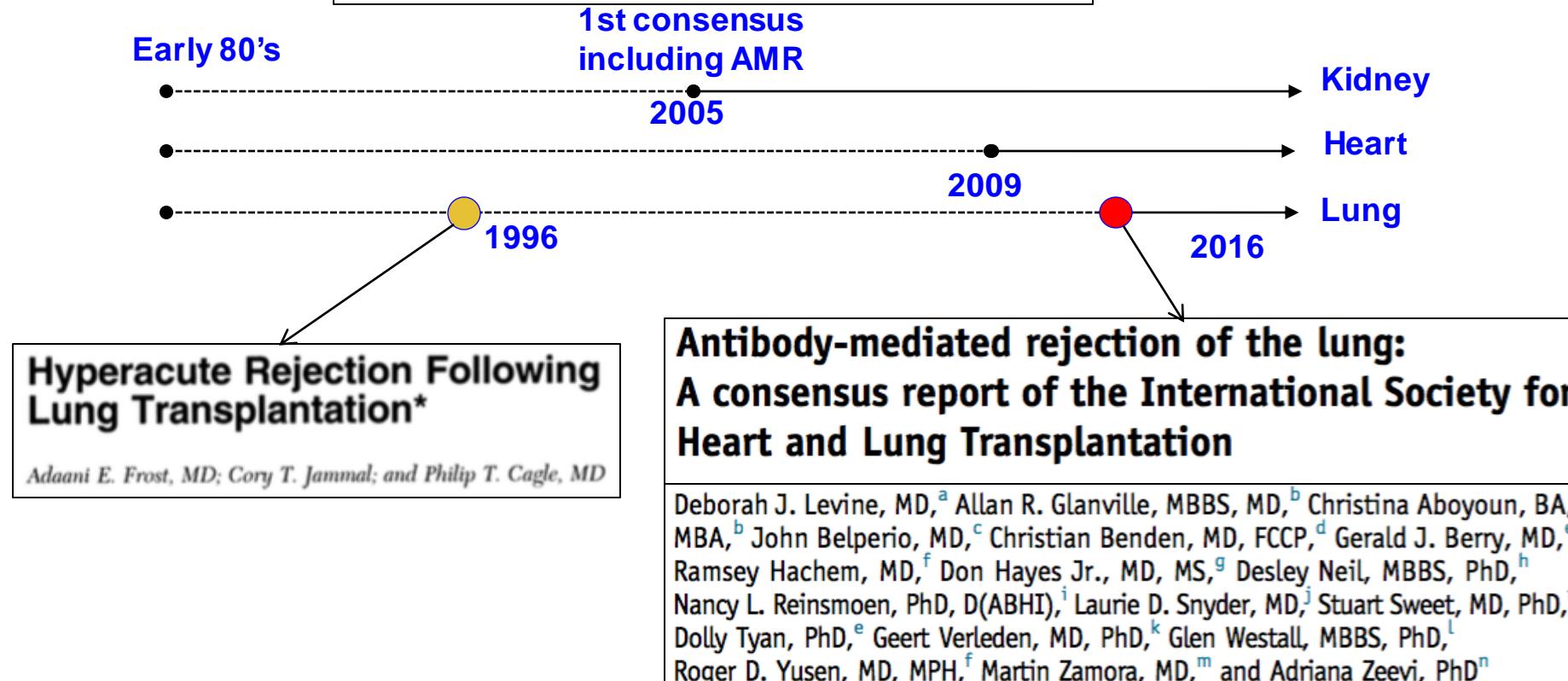
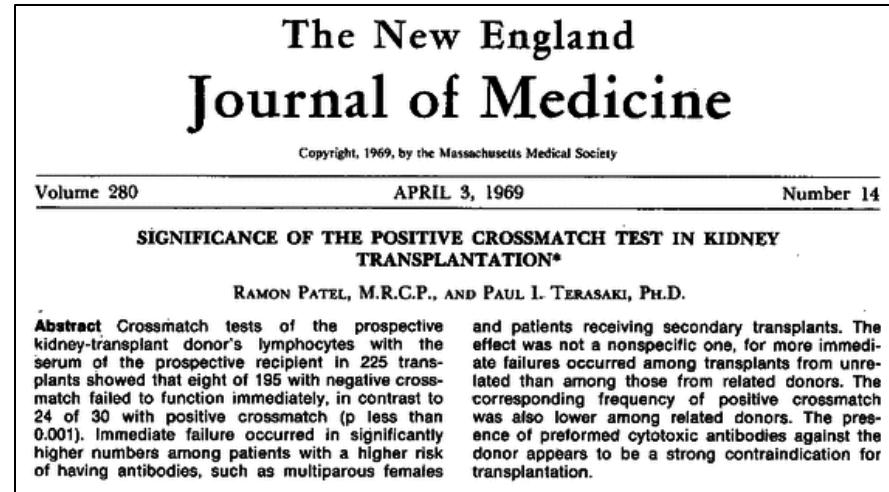


Chronic REJECTION (CLAD)

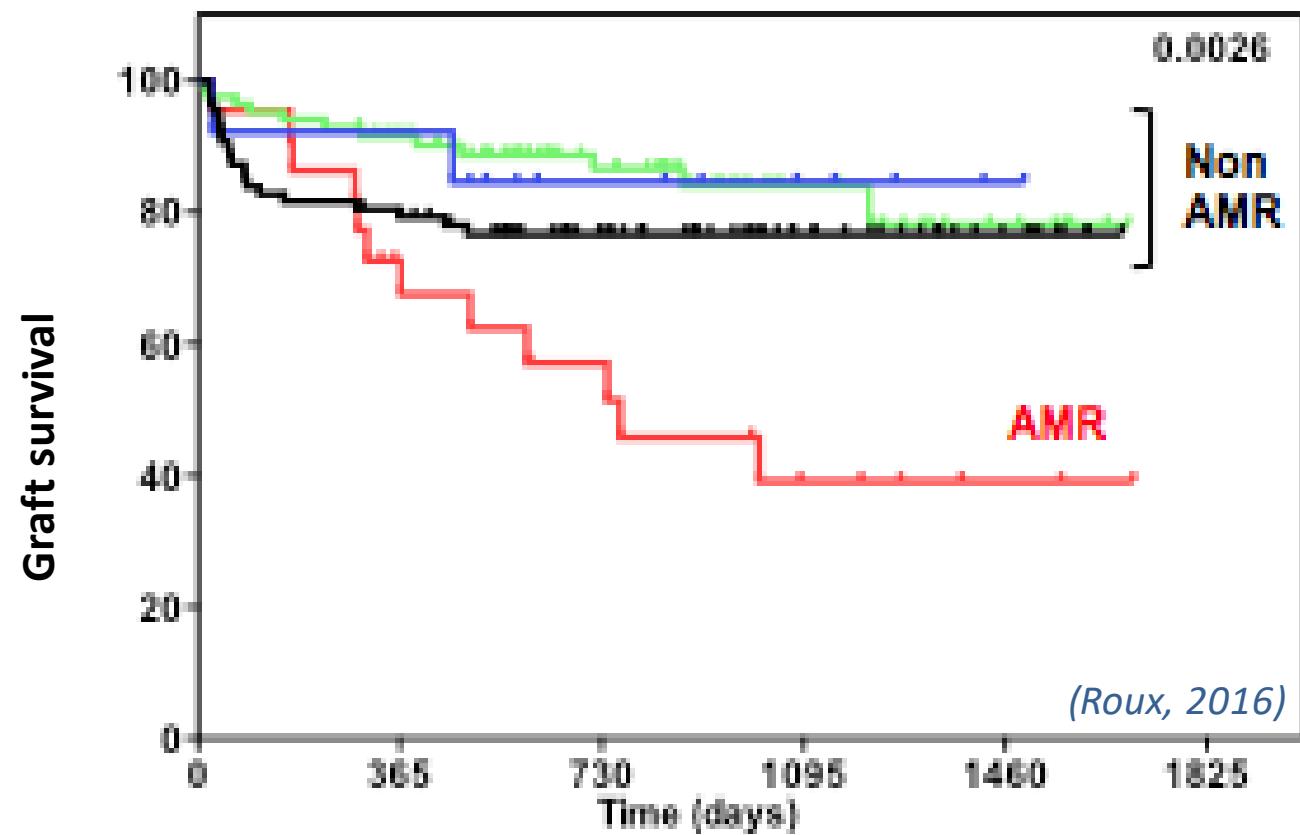


- Steroid pulse/Azythromycine
- ATG/SAL
- TBI/Ciclophosphamid
- Extracorporeal photochemotherapy
- retransplantation

Antibody mediated rejection (AMR): THE BIG THREAT



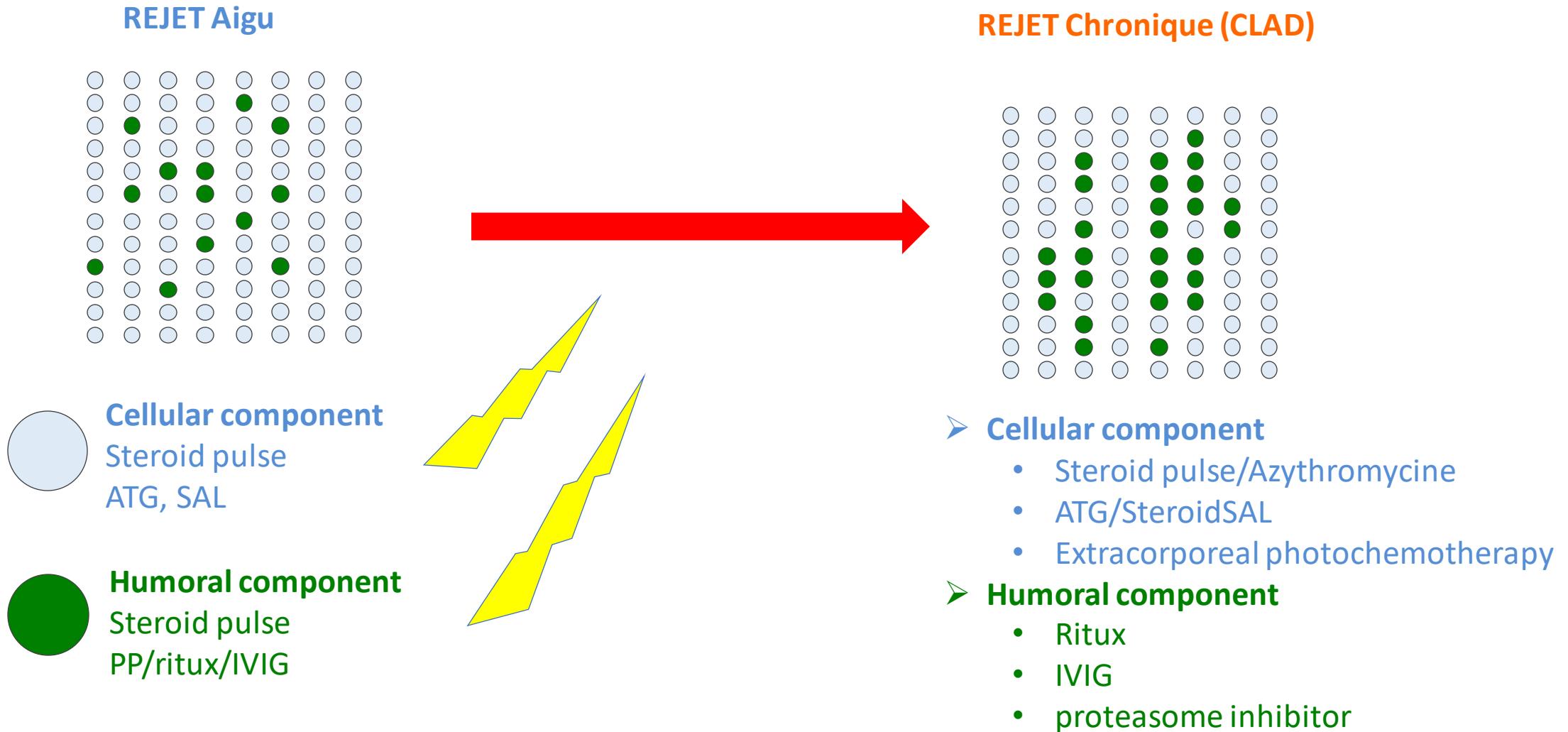
Antibody mediated rejection (AMR): THE BIG THREAT



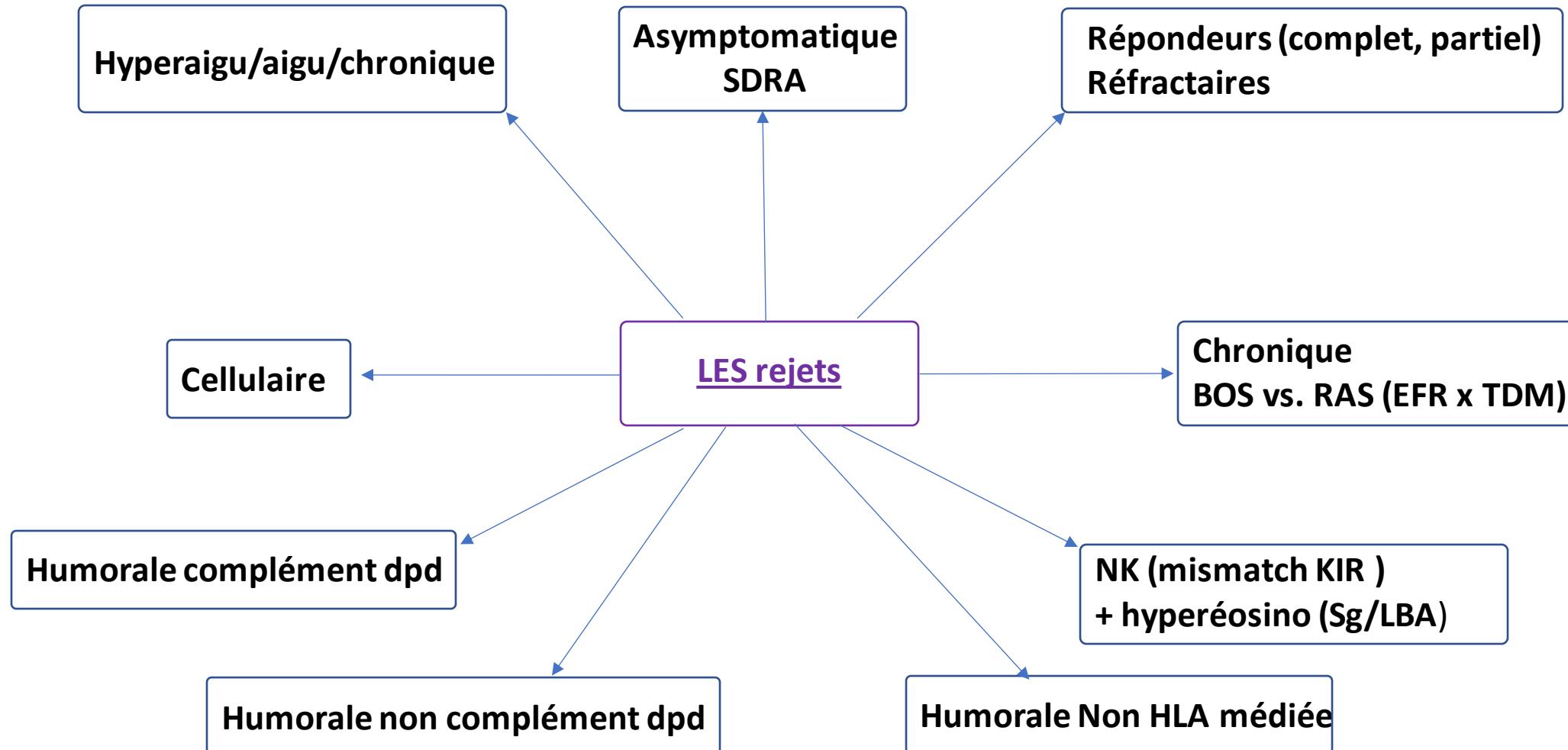
MAJOR IMPACT of AMR in S.O.T

- Graft function (chronic dysfunction)
- Graft & patient survivals
- Previous « rejection refractory to Steroid Pulse »

REJECTION is an HETEROGENEOUS process (2008-...)



Rejet: processus hétérogène



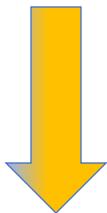
Différences entre donneur et receveur

HLA

Molécules immunogénées

Classe I (chaine alpha): A, B, C

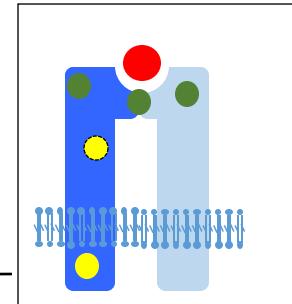
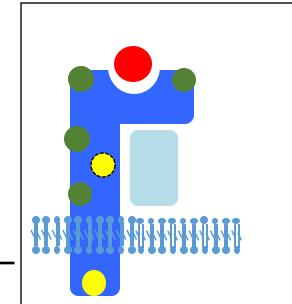
Classe II (chaines alpha et béta): DR, DRbéta3/4/5, DQ, DP



7 allèles $\times 2 = 14$

»code barre » unique pour un patient

Mismatch D/R



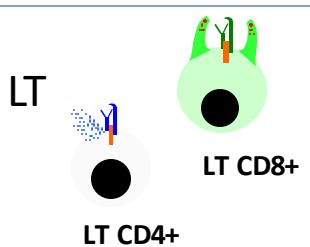
Non HLA

>1000 gènes/protéines

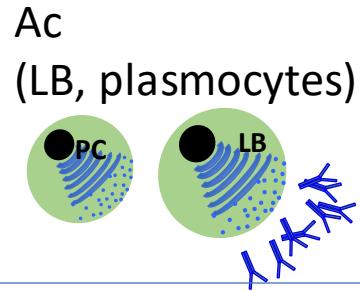
Pas toutes immunogénées

Qui voit la différence??

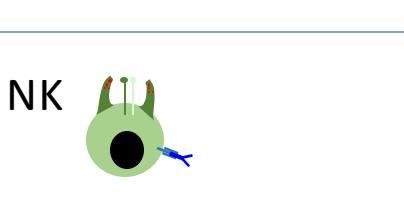
Qui reconnaît?



- LT CD8= cytotoxicité
- LT CD4= cytokines (amplification)



- Complément dpd
- Complément indpd
- ADCC (NK/macrophages/neutro)
- Recrutement cellules



- Cytotoxicité

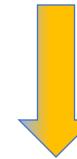
Conséquences?

Rejet cellulaire

Dysfonction aigue



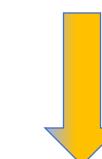
Processus Latent



Rejet humoral

Cicatrisation/fibrose

- Péribronchique: BOS
- Parenchyme: RAS

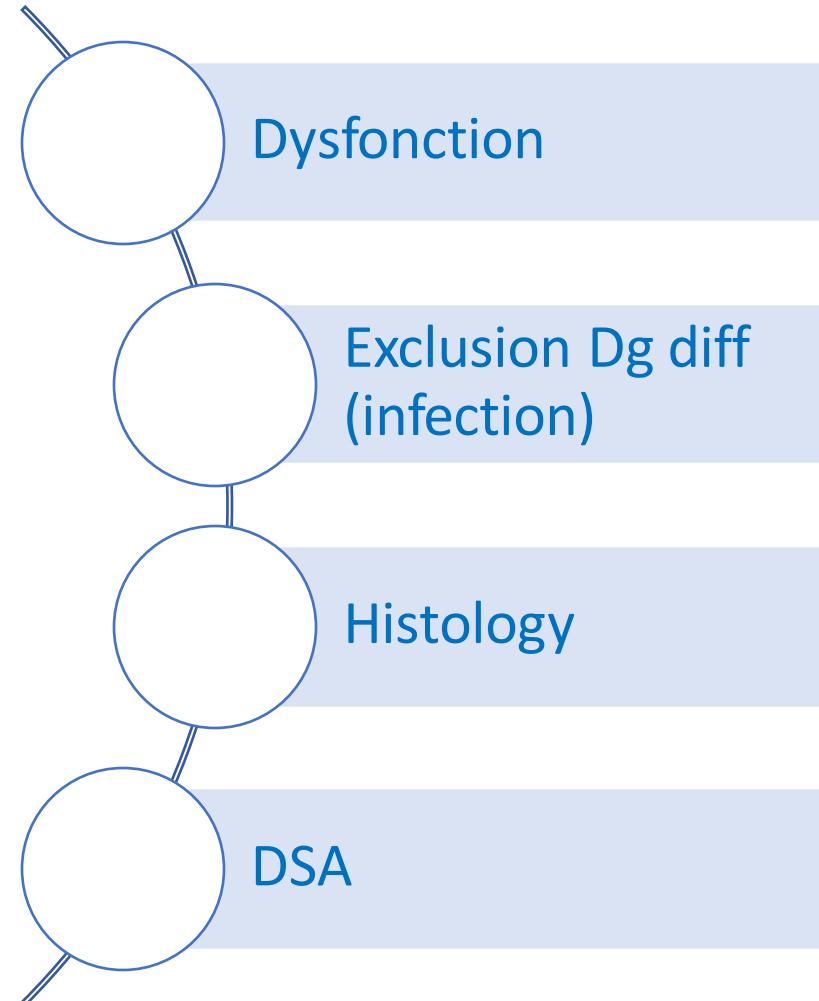


Dysfonction chronique

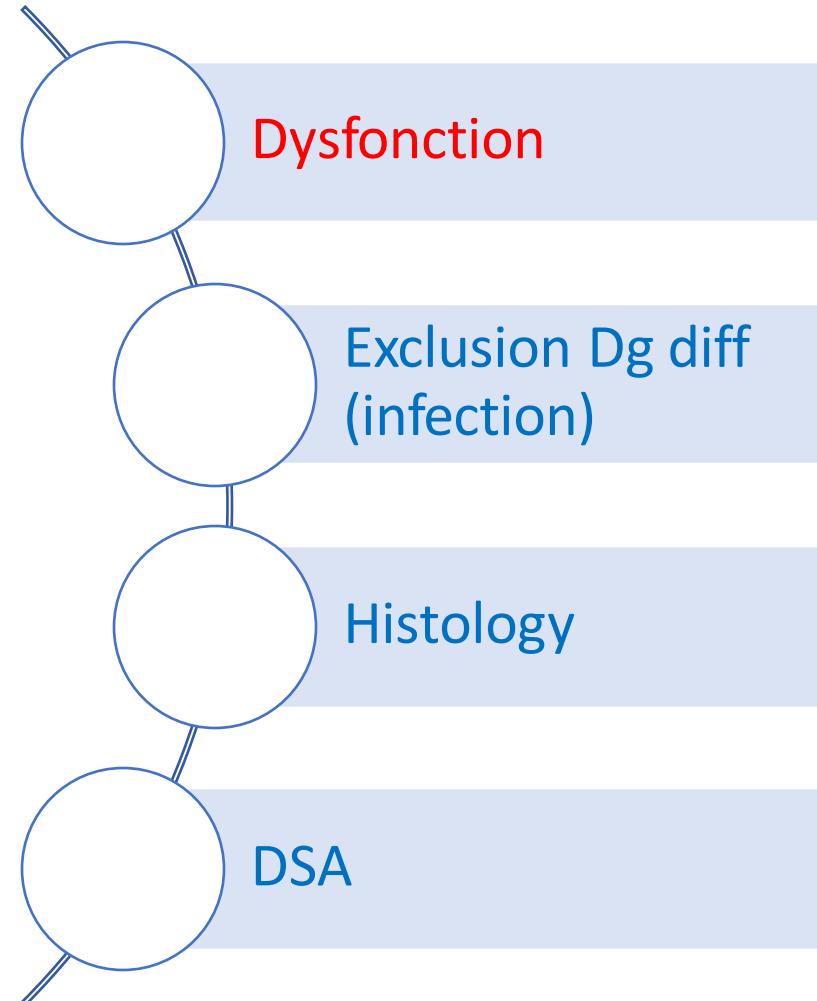
Rejet ?

- Rejet asymptomatique
- Rejet sévère (VEMS/O2/images radiologiques/IOT-VM/ECMO)
- Rejet réfractaire: ne répond pas au traitement

Diagnostic de rejet

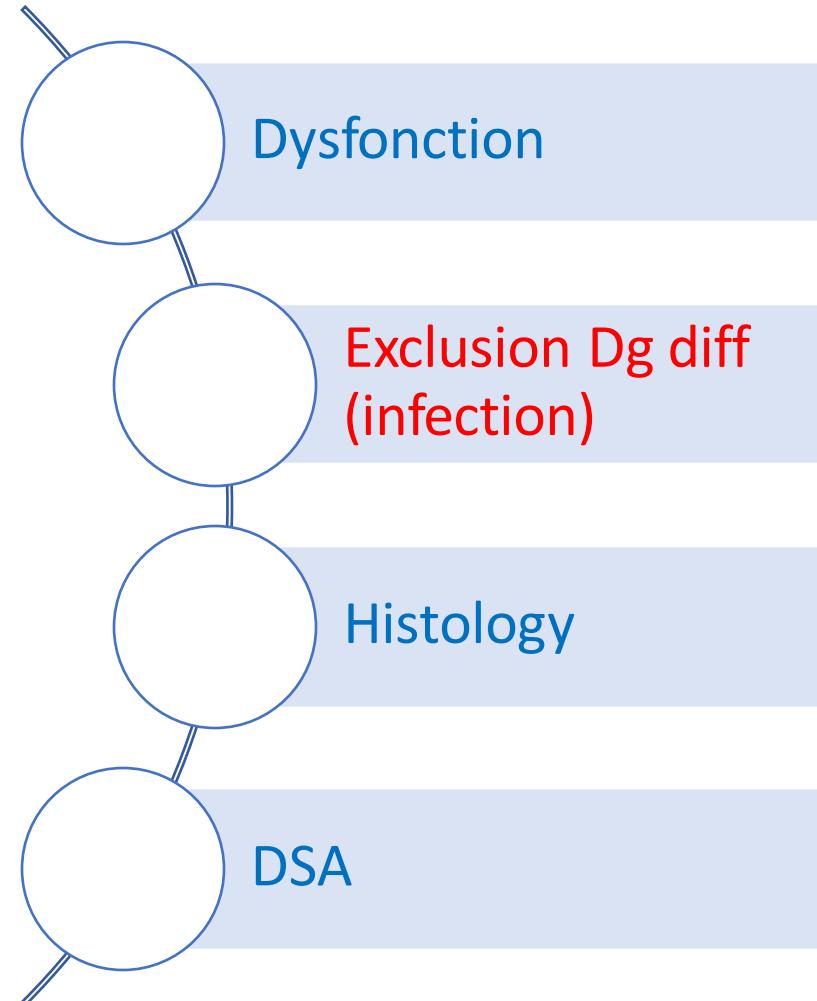


Diagnostic de rejet



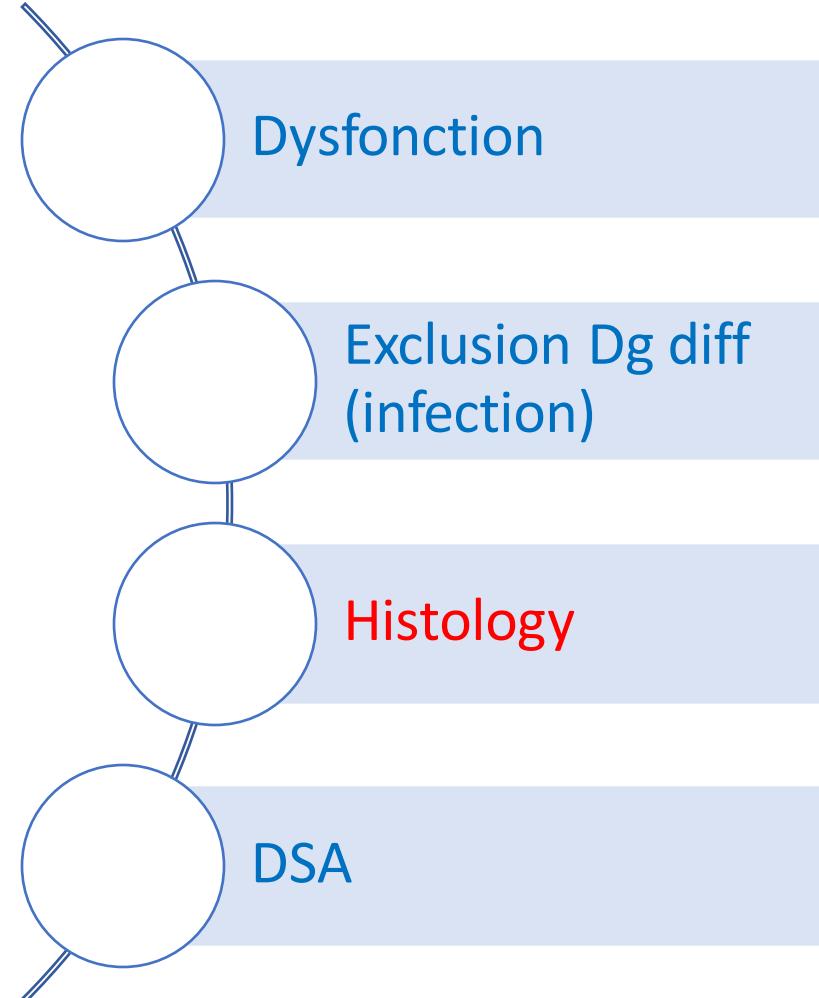
FEV1 drop>10%, O₂, lung opacities, need for severity classification

Diagnostic de rejet



MOST important, non invasive/BAL

Diagnostic de rejet



Revision of the 1996 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Lung Rejection

Table 1. Revised Working Formulation for Classification and Grading of Pulmonary Allograft Rejection

A: Acute rejection

Grade 0—none
Grade 1—minimal
Grade 2—mild
Grade 3—moderate
Grade 4—Severe

B: Airway inflammation

Grade 0—none
Grade 1R—low grade
Grade 2R—high grade
Grade X—ungradeable

C: Chronic airway rejection—obliterative bronchiolitis

0—absent
1—present

D: Chronic vascular rejection—accelerated graft vascular sclerosis

"R" denotes revised grade to avoid confusion with 1996 scheme.

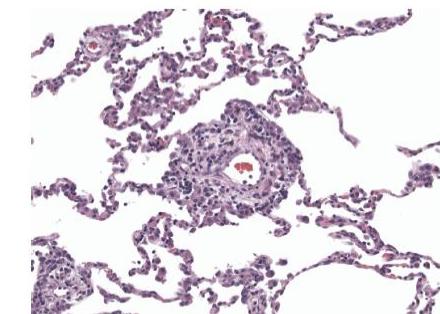
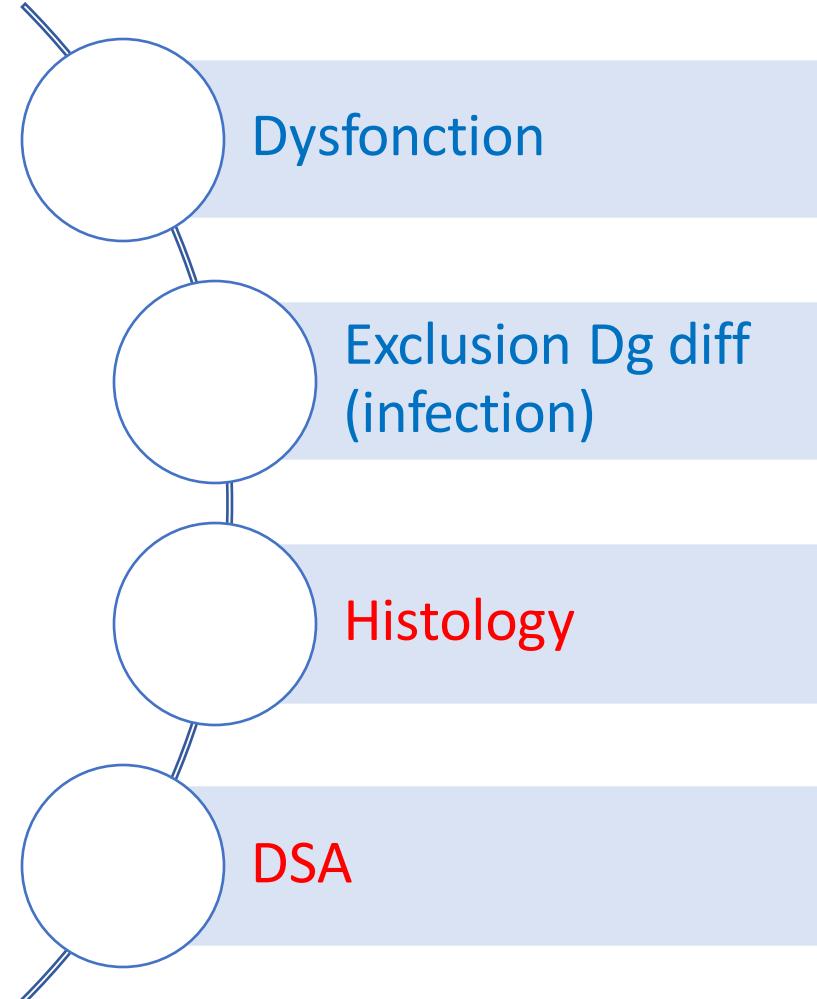


Figure 1. Minimal acute cellular rejection (A1). The characteristic feature of minimal acute cellular rejection is circumferential infiltration of the perivascular interstitium by mononuclear cell inflammatory infiltrate. This typically involves the small veins and consists of scattered mononuclear cells within loose perivascular connective tissue. No significant expansion of the perivascular interstitium or extension of mononuclear cells into adjacent alveolar septa is present. Haematoxylin and eosin (H&E).

Stewart, 2007

Diagnostic de rejet



Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation

Table 1 Definition and Diagnostic Certainty of Clinical Pulmonary Antibody-mediated Rejection

	Allograft dysfunction	Other causes excluded	Lung histology	Lung biopsy C4d	DSA
Definite	+	+	+	+	+
Probable*	+	+	+	-	+
Probable	+	+	+	+	-
Probable	+	+	-	+	+
Probable	+	-	+	+	+
Possible	+	+	+	-	-
Possible	+	+	-	-	+
Possible	+	+	-	+	-
Possible	+	-	+	+	-
Possible	+	-	+	-	+
Possible	+	-	-	+	+

DSA, donor-specific antibodies; +, item present; -, item absent or missing.

*There is building evidence that antibody-mediated rejection can be diagnosed confidently in the absence of positive C4d staining, hence this group is recognized separately.

Suppose Documentation BTB DSA pos Pas indispensables

Table 2 Definition and Diagnostic Certainty of Sub-clinical Pulmonary Antibody-mediated Rejection

	Lung histology	Lung biopsy C4d	DSA
Definite	+	+	+
Probable	+	-	+
Probable	-	+	+
Probable	+	+	-
Possible	+	-	-
Possible	-	+	-
Possible	-	-	+

DSA, donor-specific antibodies; +, item present; -, item absent or missing.

Suppose BTB systématique TT=? DSA pos pas indispensable

Limites de la classification et des outils diagnostics

Banff Lung Report: Current knowledge and future research perspectives for diagnosis and treatment of pulmonary antibody-mediated rejection (AMR) *AJT, 2020, Roux*

Clinique

Gradation sévérité
Délai post LTx
Evolutivité

DSA

Capacité fixation complément
Titration, IgG1/2/3/4
Non HLA DSA, intragraft DSA

Histo

Reproductibilité
Lésions associées au pronostic
Grille d'analyse standardisée

C4d

Reproductibilité
Rejet H non C4dneg
C4d pos non relié au RH

Hors scope

Mismatch KIR et NK cell
Mismatch autres ?

Prise de décision

Dysfonction

TDM LBA BTB DSA

Exclusion Dg ≠

REJET

BOLUS DE CS

Participation humorale

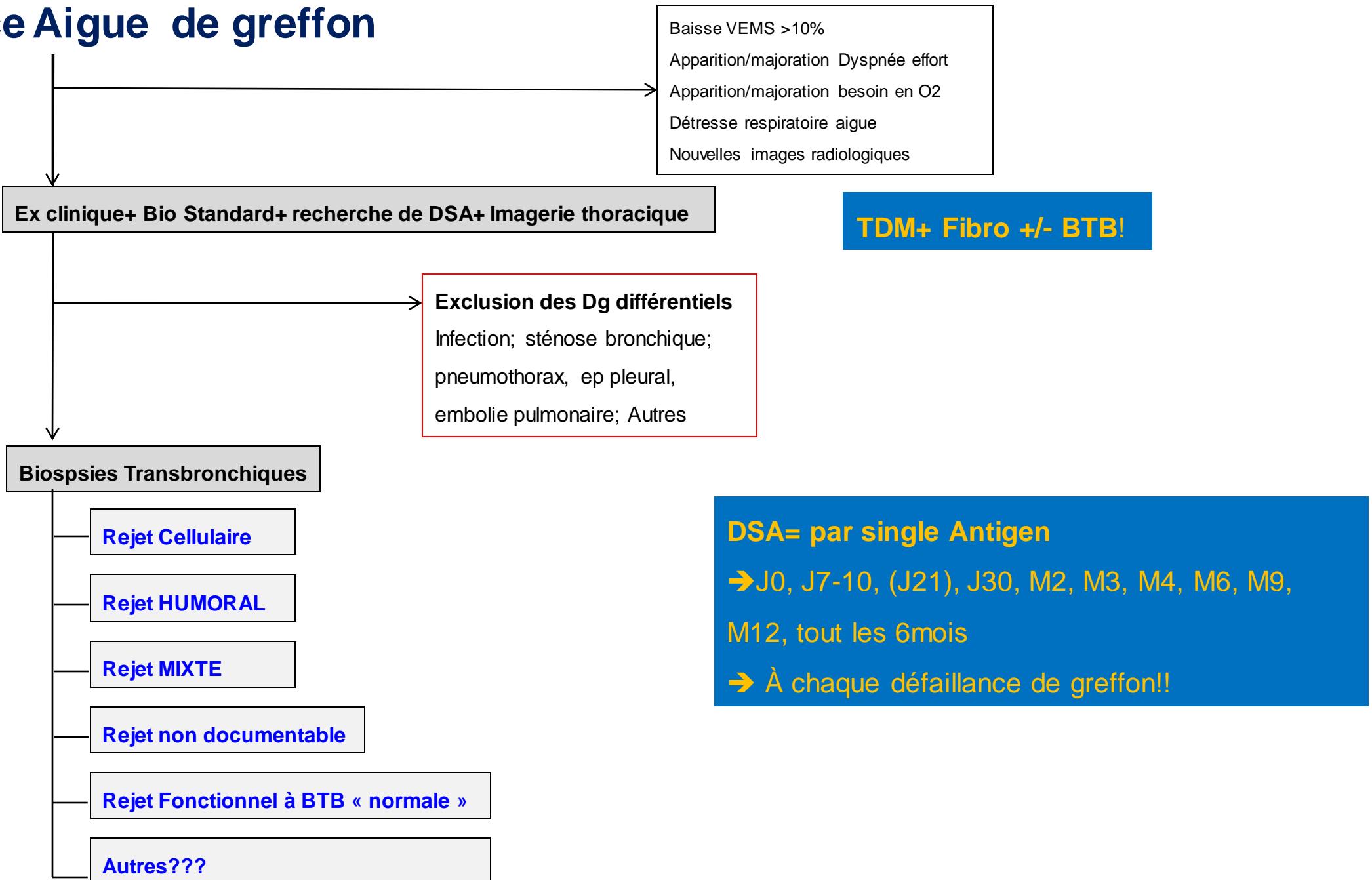
Plasmaphérèse
Ritux/ inh protéasome
IGIV
Inhibiteur du complément
IL6 inhibiteur ?
IDES

Participation Cellulaire

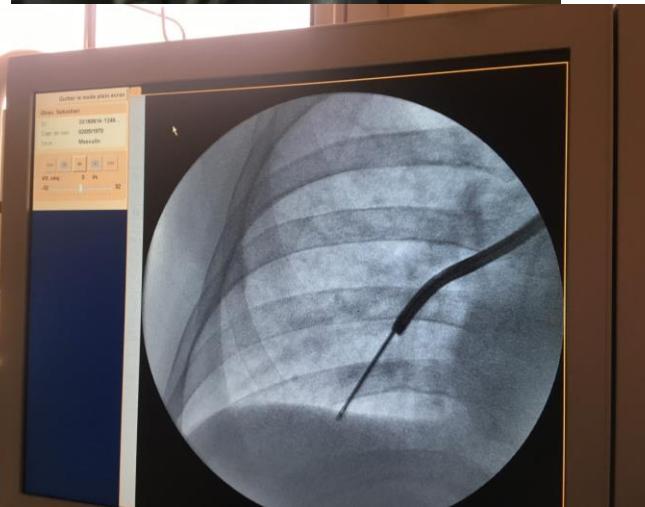
Thymoglobulines
Campath
Photophérèses

En pratique

Défaillance Aigue de greffon



Biopsies trans bronchiques



Stop tt AC
Pas systématique pour Cepacia



Biopsies trans bronchiques

BIOPSIES TRANSBRONCHIQUES – LAVAGE BRONCHIOLO ALVEOLAIRE* COMPTE RENDU COMPLEMENTAIRE

Renseignements cliniques : Greffe bi pulmonaire pour mucoviscidose. Contrôle à M9. Baisse des valeurs. Suppuration bronchique.

I. BIOPSIES TRANSBRONCHIQUES

Technique : HES ; 16 niveaux de coupes

Site : LID/LM

Nombre total de fragments : 6

Nombre de fragments alvéolaires : 5

Bronches/Bronchioles : 3

- PNN dans les capillaires alvéolaires (0 à +++) : rares
- Cellules mononucléées dans les capillaires alvéolaires (0 à +++) : quelques
- Dilatation des capillaires alvéolaires (0 à +++) : 0
- Oedème des cloisons alvéolaires (0 à +++) : 0
- Hyperplasie pneumocytaire (0 à +++) : 0
- PNN dans les espaces alvéolaires (0 à +++) : 0
- Macrophages dans les espaces alvéolaires (0 à +++) : + à ++ focal
- Fibrine dans les espaces alvéolaires (0 à +++) : 0
- Hématies dans les espaces alvéolaires (0 à +++) : 0
- Bourgeons conjonctifs dans les espaces alvéolaires (0 à +++) : 0
- Thrombus fibrino-cruorique : 0
- Nécrose ischémique : 0
- Infiltrat mononucléé péri-vasculaire (A) : A0
- Bronchiolite lymphocytaire (B) : B0
- Inclusions virales : 0
- Bronchiolite constrictive : 0
- Fibrose interstitielle (0 à +++) : 0

CONCLUSION

1) Biopsies transbronchiques (LM/LID) :

6 fragments biopsiques, ayant intéressé un parenchyme pulmonaire dépourvu de signe de rejet aigu cellulaire, parenchymateux ou bronchiolaire.

A0B0.

Aspect d'alvéolite macrophagique focale.

Absence d'inclusion virale de type CMV.

2) Lavage bronchiolo-alvéolaire :

Lavage de richesse cellulaire très élevée, avec hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles dont certains sont altérés.

Absence d'agent pathogène opportuniste

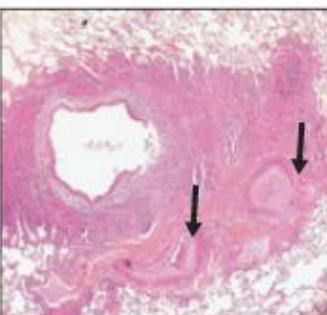
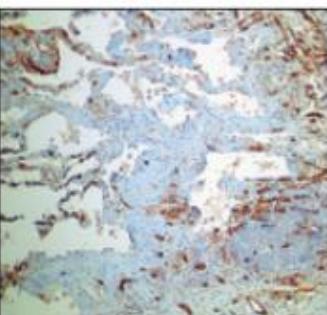
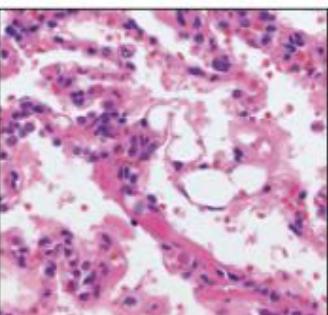
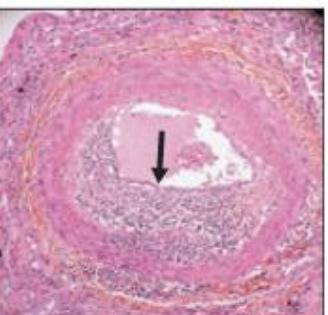
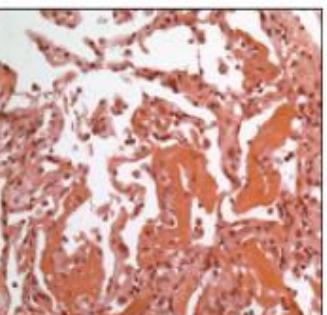
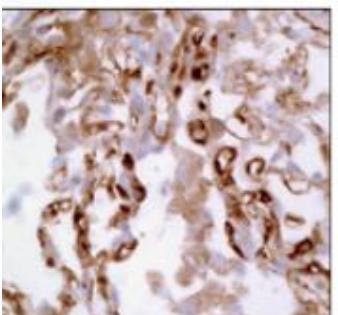
COMPTE RENDU COMPLEMENTAIRE

Immunomarquage avec l'anticorpq anti-C4d : positivité focale d'intensité +

Nombre de fragments de tissu alvéolaire : 5

Intensité (0 à +++) : +

Etendue (focale ou diffuse) : focale.



AC anti HLA

Hôpital Saint Louis

Sérum (tube sec)

24hr à qq semaines

Clef pour le Diagnostic

MAIS négatif n'élimine pas le Dg de RH

ronymique BERTHE		Sexe	C FOCH DE PNEUMOLOGIE C - DR PICARD me LA SURVEILLANTE E WORTH - BP 36
23/10/1952	85552		URESNES
n°600472 nt Conforme	Sang total avec gelose	Prélevé le Technique	nymique BERTHE
ation d'anticorps anti HLA de Classe I Haute Définition			
ilisée : LUMINEX SA - Serum traité à l'EDTA - Single Antigen c			
uminex Single Antigen n'est pas une technique quantitative. Les valeurs des inté			
3 / 97		n d'anticorps anti HLA de Clas	
identifiée(s) :		: LUMINEX SA - Serum traité à l'EDTA	
re 8		Single Antigen n'est pas une technique quantitative	
A11		0 / 95	
Cw*02 Cw*07		ée(s) :	
B8		DP*06	
UNOLOGIQUE DU PATIENT à la date du			
anti-HLA de classe I et de classe II			
SIER IMMUNOLOGIQUE DU PATIENT à la date du 28 septem			

C FOCH DE PNEUMOLOGIE C - DR PICARD me LA SURVEILLANTE E WORTH - BP 36	SCE DE PNEUMOLOC Madame LA SURVEILI 40 RUE WORTH - BP 3
URESNES	92151 SURESNES
nymique BERTHE	Prénom ED
23/10/1952	Sexe Mas
85552	
00472 Sang total avec gelose	Prélevé le 17/09/2018
informe	Techniqué le 24/09/2018
n d'anticorps anti HLA de Classe II Haute Définition	
LUMINEX SA - Serum traité à l'EDTA - Single Antigen classe 2 N	
Single Antigen n'est pas une technique quantitative. Les valeurs des intensités moyen	
0 / 95	
ée(s) :	
DP*06	
Dr. Mary	
UNOLOGIQUE DU PATIENT à la date du 28 septembre 2018	
anti-HLA de classe I et de classe II	
anticorps détectés	

Défaillance aigue de greffon

	Défaillance clinique	DSA	Histologie	Immunomarquage C4d	Diagnostic
REJET HUMORAL	oui	positif	compatible avec RH	positif	RH C4d+ (certain)
	oui	positif	compatible avec RH	négatif	RH C4d- (probable)
	oui	positif	normal	positif	RH C4d+ histologie normale (probable)
	oui	positif	normal	négatif	RH possible
	oui	négatif	compatible avec RH	positif	RH possible (HLA DSA négatifs)
	oui	négatif	compatible avec RH	négatif	RH possible (HLA DSA négatifs)
	oui	négatif	normal	positif	RH possible (HLA DSA négatifs)
REJET CELLULAIRE	oui	négatif	Rejet cellulaire	négatif	Rejet cellulaire isolé
	oui	positif	Rejet cellulaire	négatif	Rejet cellulaire isolé*
REJET MIXTE	oui	positif	Rejet cellulaire+ compatible avec RH	négatif	Rejet mixte C4d-
	oui	positif	Rejet cellulaire+ compatible avec RH	positif	Rejet mixte C4d+
REJET non documentable	oui	positif	non réalisable	non réalisable	RH possible non documenté
	oui	négatif	non réalisable	non réalisable	rejet non documentable
REJET fonctionnel à BTB normale	oui	négatif	normal	négatif	rejet fonctionnel à BTB normale
ALLOimmunisation	non	positif faible (MFI<3000)	normal	négatif	alloimmunisation simple
	non	positif fort (MFI>7000)	normal	négatif	alloimmunisation à risque (RH présymptomatique)
REJET HUMORAL subclinique	non	positif	compatible avec RH	positif	RH subclinique C4d+
	non	positif	compatible avec RH	négatif	RH subclinique C4d-

Part cellulaire

SMD: 10-15mg/kg 3-5jours

Thymoglobulines/ATGAM

Basiliximab

Anti CD52 (Campath)

Part Humorale

Plasmaphérèse

IGIV

RITUX: 375mg/m² à deux reprises

Inh protéasome

Anti complément

Dysfonction aigue de greffon

- Eliminer Dg différentiel
- TDM LBA
- BTB +++
- Bolus SMD
- Et plus selon
 - réponse au traitement
 - participation humorale/complément
- Prise de décision en intégrant les incertitudes liées au imperfection des outils actuels

Thank you for your attention

@drAntoineRoux

Case study

Male, 22y old, CF

Bilateral LTx january 2020

DSA history: negative since d7

Protocol TBB: A0B0 (x5)

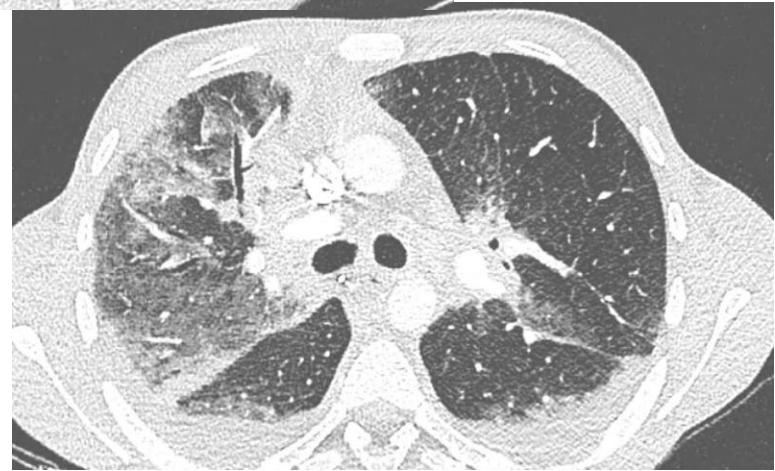
Increasing FEV1 to a best at 3400mL (85%) at month3

Month 7,5: FEV1 drop 400mL (FEV1:3000mL)

- Exclusion of concurrent diagnosis
- CT with ground glass
- DSA neg
- TBB: A0B0, no other lesion, C4D neg

- A0B0 rejection
- with no humoral component

[15mg/kg Steroid pulse] x3



Case study

Male, 22y old, CF

Bilateral LTx january 2020

DSA history: negative since d7

Protocol TBB: A0B0 (x5)

Increasing FEV1 to a best at 3400mL (85%) at month3

Month 7,5: FEV1 drop 400mL (FEV1:3000mL)

Month 8,5: Reevaluation

Worsening: 1600mL (-1400mL), need O2

- Exclusion of concurrent diagnosis
- CTscan: multiple lesion (extension)
- DSA anti DQ6 (!)
- TBB: A0B0, AFOP, C4D negative

➤ **Severe acute rejection: O2, images**

- With humoral component,
- Probable AMR (ISHLT 2016)
- no proof for complement participation



Steroid pulse x5

DSA depletion: PLEX x7

Inhibition of DSA production: [RITUX 375mg/m2] 2 injections

Inhibition of DSA's harmful effect: IVIG 2g/kg (monthly x6)

Weaning O2

Case study

Male, 22y old, CF

Bilateral LTx january 2020

DSA history: negative since d7

Protocol TBB: A0B0 (x5)

Increasing FEV1 to a best at 3400mL (85%) at month3

Month 7,5: FEV1 drop 400mL (FEV1:3000mL)

Month 8,5: Reevaluation #1

Month 9: Reevaluation #2

- FEV1 1500mL (-100mL)
- DSA: **anti DQ6 19000 (!) / C1q positive**
- Donor is DQ 06:03

➤ **Complement inhibition started
12/nov/2020**

Analyse Luminex du patient 89817					695994	694122	690659
					20/10/20	08/10/20	14/09/20
DQ2	DQA1*02:01	DQB1*02:01	(DR7)	DQ2	99	842	314
DQ2	DQA1*03:01	DQB1*02:01		DQ2	0	57	85
DQ2	DQA1*04:01	DQB1*02:01		DQ2	0	196	158
DQ2	DQA1*05:01	DQB1*02:01	DR17	DQ2	0	0	30
DQ2	DQA1*02:01	DQB1*02:02	DR7	DQ2	35	593	234
DQ4	DQA1*02:01	DQB1*04:01			3188	6663	1673
DQ4	DQA1*03:03	DQB1*04:01	(DR4)		5515	10821	3354
DQ4	DQA1*02:01	DQB1*04:02			7286	12510	4880
DQ4	DQA1*04:01	DQB1*04:02	DR8,DR18		5089	7954	2919
DQ5	DQA1*01:01	DQB1*05:01			9254	13332	5426
DQ5	DQA1*01:02	DQB1*05:02			5108	8951	3323
DQ6	DQA1*01:03	DQB1*06:01		DQ6	6492	14118	7114
DQ6	DQA1*01:02	DQB1*06:02		DQ6	4230	8030	3012
DQ6	DQA1*01:03	DQB1*06:02		DQ6	6145	11550	5003
DQ6	DQA1*01:03	DQB1*06:03		DQ6	19892	23999	15918
DQ6	DQA1*01:02	DQB1*06:04		DQ6	5229	9321	4359
DQ6	DQA1*01:02	DQB1*06:09		DQ6	10681	17022	8432
DQ7	DQA1*03:01	DQB1*03:01	DR4	DQ7	0	0	0
DQ7	DQA1*02:01	DQB1*03:01		DQ7	91	782	315
DQ7	DQA1*05:03	DQB1*03:01	(DR11),DR12	DQ7	0	436	451
DQ7	DQA1*05:05	DQB1*03:19	DR11	DQ7	2	544	489
DQ7	DQA1*06:01	DQB1*03:01	(DR11),DR12	DQ7	0	200	230
DQ8	DQA1*02:01	DQB1*03:02			1234	3969	1818
DQ8	DQA1*03:01	DQB1*03:02	(DR4)		2055	5218	2555
DQ8	DQA1*03:02	DQB1*03:02	DR4		5478	12241	7013
DQ9	DQA1*02:01	DQB1*03:03	DR7	DQ9	1589	4678	2490
DQ9	DQA1*03:01	DQB1*03:03	(DR9)	DQ9	670	2458	1253
DQ9	DQA1*03:02	DQB1*03:03	DR9	DQ9	4355	10210	6593

Case study

➤ DSA:

- Graft dysfunction before circulating DSA
- Rapid increase/appearance (<30days)
- Underestimation of DSA strength by the clinician

➤ Histology:

- Normal First TBB
- 2nd TBB: AFOP, No capillary lesion

➤ Complement activation:

- C4d staining negative [<50% (#10%)]
- C1q
- Both are complementary>> complement inhibition?

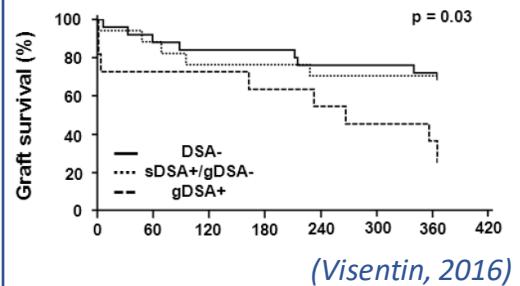
DSA negative?

1/ AMR DSA negative exist (ISHLT, 2016)

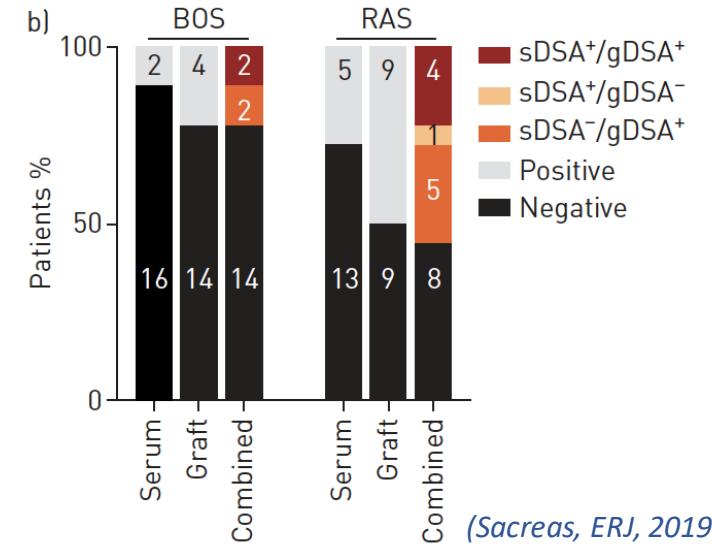
1/ Are we missing circulating HLA DSA?

- Donor allele is not in the kit panel
- Epitope sharing (2 to multiple beads)
- Complement (C3-C4) interference (steric)
- IgM

2/ intragraft DSA



- Graft DSA only exist
- Graft DSA associated with decreased survival



Dysfunction:

- ask for frequent DSA
- Intra graft DSA

Case study

➤ DSA:

- Graft dysfunction before circulating DSA
- Rapid increase/appearance (<30days)
- Underestimation of DSA strength by the clinician

➤ Histology:

- Normal First TBB
- 2nd TBB: AFOP, No capillary lesion

➤ Complement activation:

- C4d staining negative [<50% (#10%)]
- C1q
- *Both are complementary>> complement inhibition?*

DSA result

- Several beads for one antigen
- Possible wide range of MFI
- Mean? Higher? Range? Allele specific
- *Dialogue with HLA lab*

Analyse Luminex du patient 89817					695994 20/10/20	694122 08/10/20	690659 14/09/20
DQ2	DQA1*02:01	DQB1*02:01	(DR7)	DQ2	99	842	314
DQ2	DQA1*03:01	DQB1*02:01		DQ2	0	57	85
DQ2	DQA1*04:01	DQB1*02:01		DQ2	0	196	158
DQ2	DQA1*05:01	DQB1*02:01	DR17	DQ2	0	0	30
DQ2	DQA1*02:01	DQB1*02:02	DR7	DQ2	35	593	234
DQ4	DQA1*02:01	DQB1*04:01			3188	6663	1673
DQ4	DQA1*03:03	DQB1*04:01	(DR4)		5515	10821	3354
DQ4	DQA1*02:01	DQB1*04:02			7286	12510	4880
DQ4	DQA1*04:01	DQB1*04:02	DR8,DR18		5089	7954	2919
DQ5	DQA1*01:01	DQB1*05:01			9254	13332	5426
DQ5	DQA1*01:02	DQB1*05:02			5108	8951	3323
DQ6	DQA1*01:03	DQB1*06:01		DQ6	6492	14118	7114
DQ6	DQA1*01:02	DQB1*06:02		DQ6	4230	8030	3012
DQ6	DQA1*01:01	DQB1*06:02		DQ6	6145	11550	5003
DQ6	DQA1*01:03	DQB1*06:03		DQ6	19892	23999	15918
DQ6	DQA1*01:02	DQB1*06:04		DQ6	5229	9321	4359
DQ6	DQA1*01:02	DQB1*06:09		DQ6	10681	17022	8432
DQ7	DQA1*03:01	DQB1*03:01	DR4	DQ7	0	0	0
DQ7	DQA1*02:01	DQB1*03:01		DQ7	91	782	315
DQ7	DQA1*05:03	DQB1*03:01	(DR11),DR12	DQ7	0	436	451
DQ7	DQA1*05:05	DQB1*03:19	DR11	DQ7	2	544	489
DQ7	DQA1*06:01	DQB1*03:01	(DR11),DR12	DQ7	0	200	230
DQ8	DQA1*02:01	DQB1*03:02			1234	3969	1818
DQ8	DQA1*03:01	DQB1*03:02	(DR4)		2055	5218	2555
DQ8	DQA1*03:02	DQB1*03:02	DR4		5478	12241	7013
DQ9	DQA1*02:01	DQB1*03:03	DR7	DQ9	1589	4678	2490
DQ9	DQA1*03:01	DQB1*03:03	(DR9)	DQ9	670	2458	1253
DQ9	DQA1*03:02	DQB1*03:03	DR9	DQ9	4355	10210	6593

Case study

➤ DSA:

- Graft dysfunction before circulating DSA
- Rapid increase/appearance (<30days)
- Underestimation of DSA strength by the clinician

➤ Histology:

- Normal First TBB
- 2nd TBB: AFOP, No capillary lesion

Acute graft dysfunction with « normal biopsy » DSA negative

- Frequent clinical situation
- Sampling bias
- No proof at first for humoral component

➤ Complement activation:

- C4d staining negative [<50% (#10%)]
- C1q
- ***Both are complementary>> complement inhibition?***

Case study

➤ DSA:

- Graft dysfunction before circulating DSA
- Rapid increase/appearance (<30days)
- Underestimation of DSA strength by the clinician

➤ Histology:

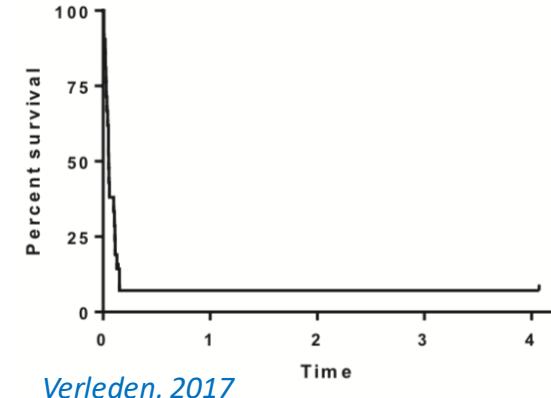
- Normal First TBB
- 2nd TBB: AFOP, No capillary lesion

➤ Complement activation:

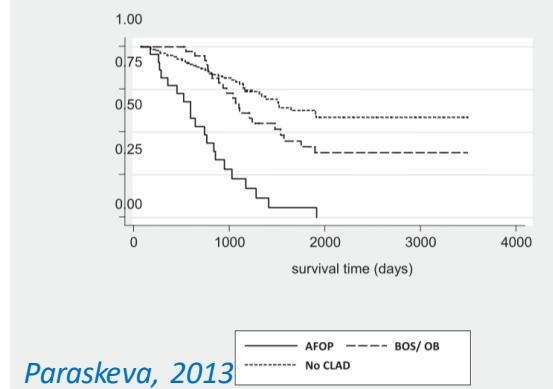
- C4d staining negative [<50% (#10%)]
- C1q
- **Both are complementary>> complement inhibition?**

AFOP

- Poor outcome
- Thought to be associated with AMR



Verleden, 2017



Paraskeva, 2013

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

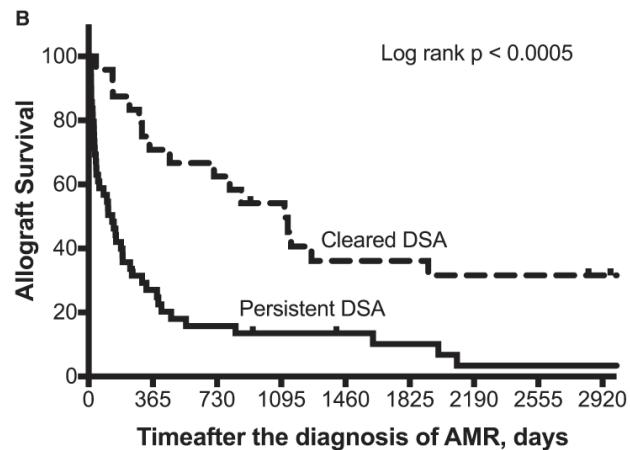
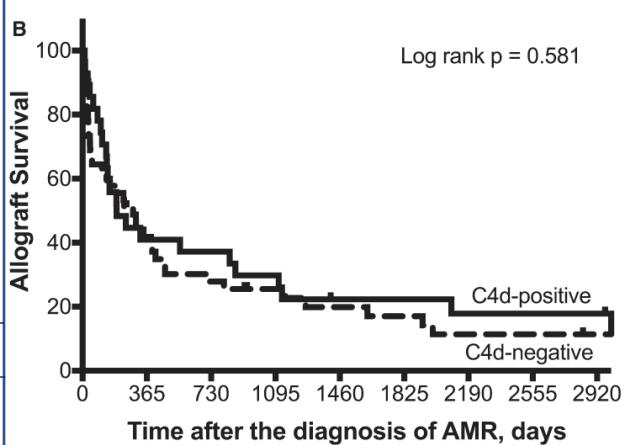
Berry, 2013

Case study

- DSA:
 - Graft dysfunction before circulating DSA
 - Rapid increase/appearance (<30days)
 - Underestimation of DSA strength by the clinician
- Histology:
 - Normal First TBB
 - 2nd TBB: AFOP, No capillary lesion
- Complement activation:
 - C4d staining negative [<50% (#10%)]
 - C1q
 - **Both are complementary>> complement inhibition?**

The role of C4d deposition in the diagnosis of antibody-mediated rejection after lung transplantation Aguilar, 2018, AJT

- Saint- Louis
- 641 LTx → n=73 AMR with 45 C4d negative
- MFI cut off=2000
- C1q/C5
- IGIV/PP/Ritux/bortezomib
- **C4d neg AMR had poor outcome as C4d pos**
- **BUT 12/18 C4dneg had C1q pos DSA**



Case study

➤ DSA:

- Graft dysfunction before circulating DSA
- Rapid increase/appearance (<30days)
- Underestimation of DSA strength by the clinician

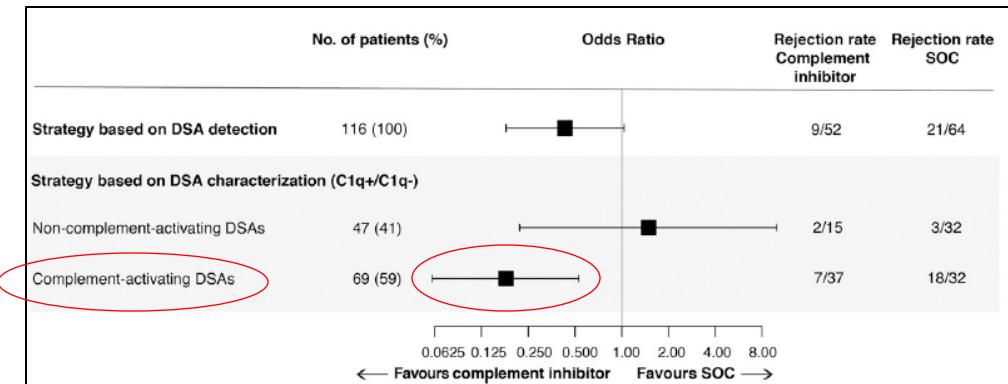
➤ Histology:

- Normal First TBB
- 2nd TBB: AFOP, No capillary lesion

➤ Complement activation:

- C4d staining negative [<50% (#10%)]
- C1q
- **Both are complementary>> complement inhibition?**

Complement-Activating Anti-HLA Antibodies in Kidney Transplantation: Allograft Gene Expression Profiling and Response to Treatment (Lefaucheur, 2017)



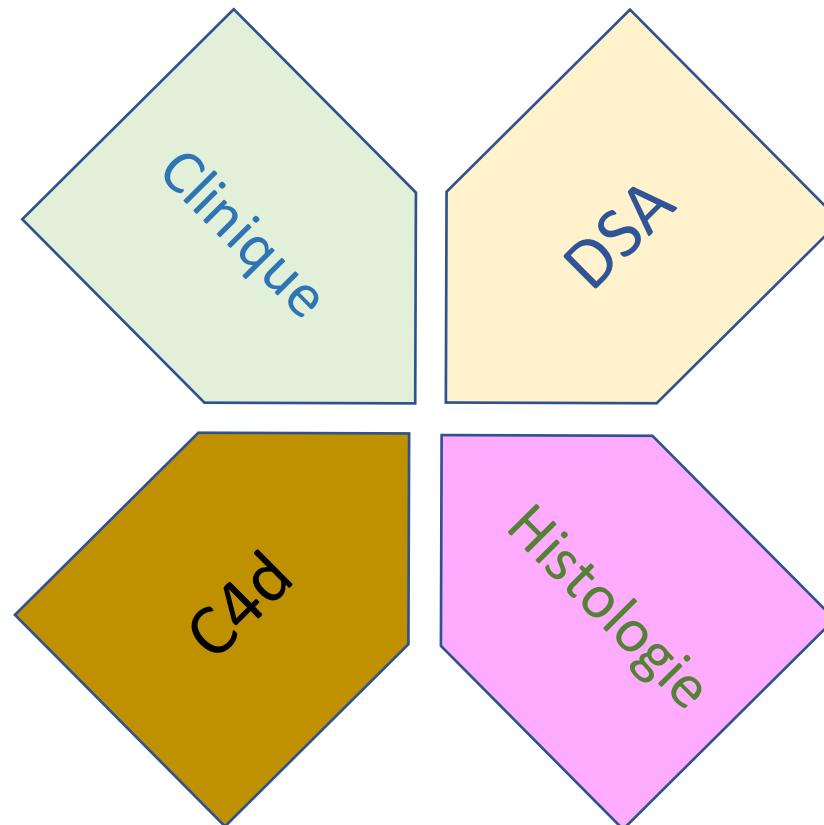
- propose complement inhibitor to AMR
- with complement activation

C1-esterase inhibitor treatment for antibody-mediated rejection after lung transplantation: two case reports (Parquin 2020)

Perspectives: vers une médecine personnalisée

Dr Antoine Roux (Hôpital Foch)

Caractérisation de la dysfonction du Greffon



Caractérisation de la dysfonction aigue du Greffon

- « Clustering »
- Cell free DNA

Clinique

DSA

- Titer/Dilution
- Complement binding
- IgG subclass
- non HLA DSA
- Intragraft DSA

C4d

Histologie

- Biospsy staining (IHC/IF)
- Intragraft Gene Expression
 - Molecular microscopy
 - Nanostring

New tools for diagnosis...

DSA characterization

Titer

Complement binding

IgG subclass

non HLA DSA

Non invasive graft injury evaluation

Cell free DNA

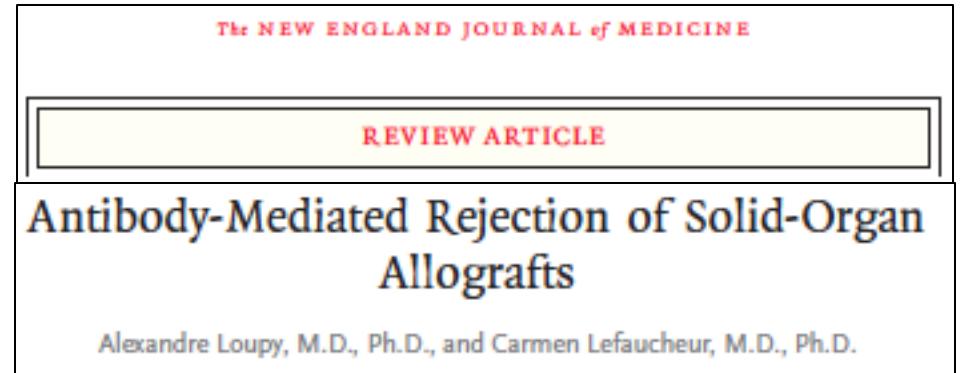
Tissue characterization

Biospsy staining (IHC/IF)

mRNA characterization

→ Molecular microscopy

→ Nanostring



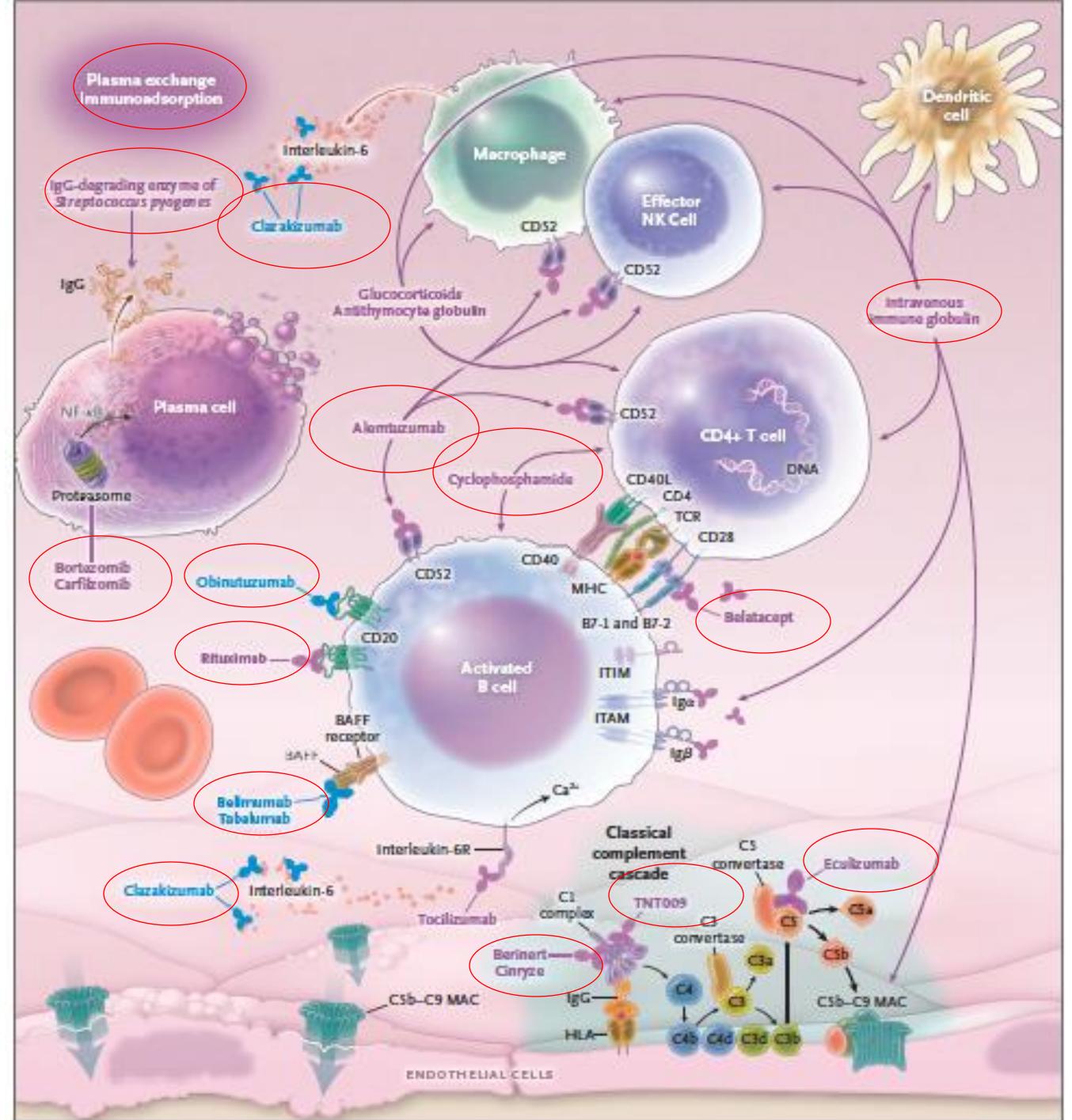
... and new therapeutics

Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts

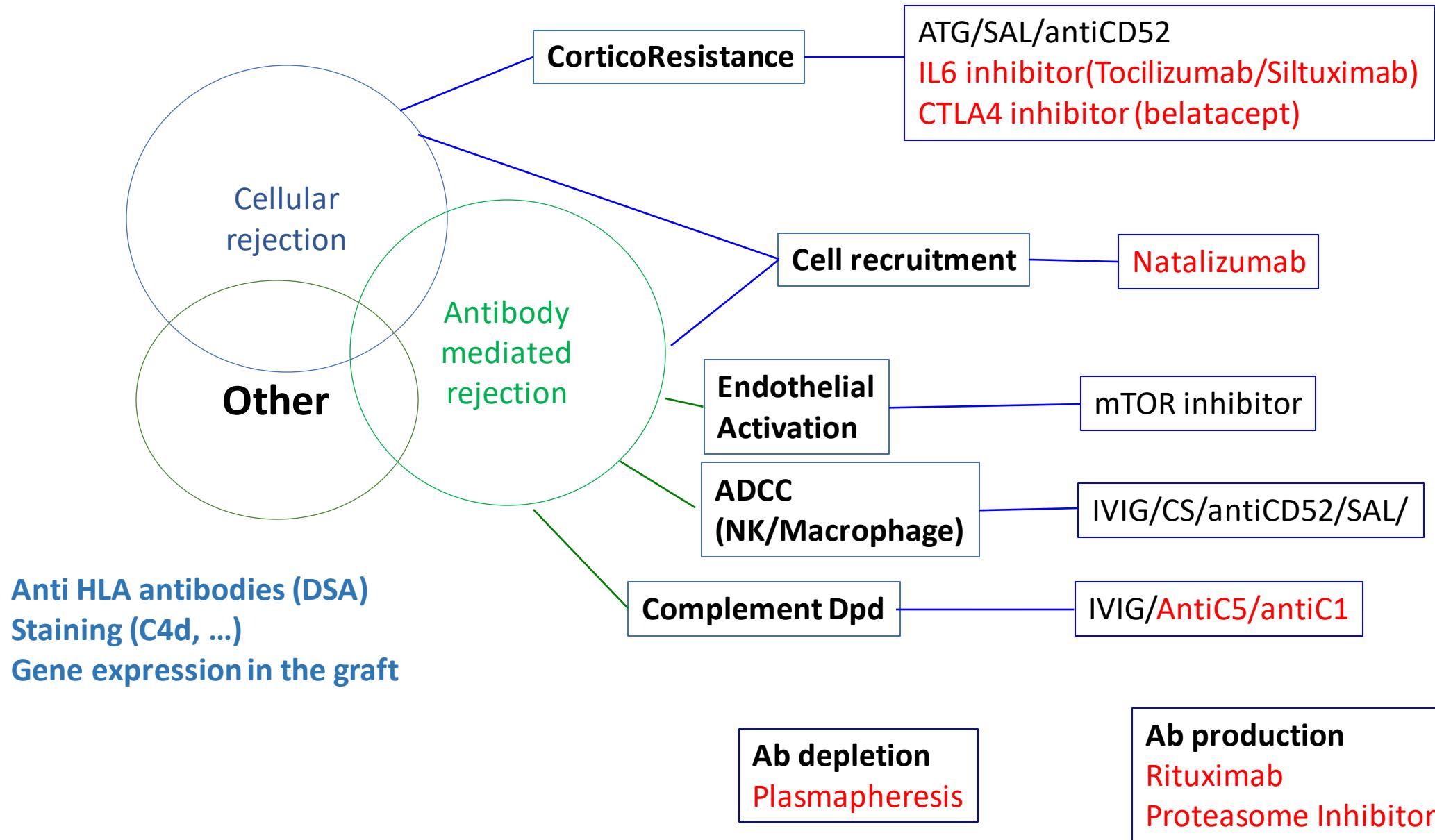
Alexandre Loupy, M.D., Ph.D., and Carmen Lefaucheur, M.D., Ph.D.

- Belatacept
- Proteasome inhibitors
- Complement inhibitor
- Plasma exchange
- Anti IL-6/anti IL6-R
- IDES
- BAFF inhibitor
- Integrin inhibitor

Which therapy for which patient??

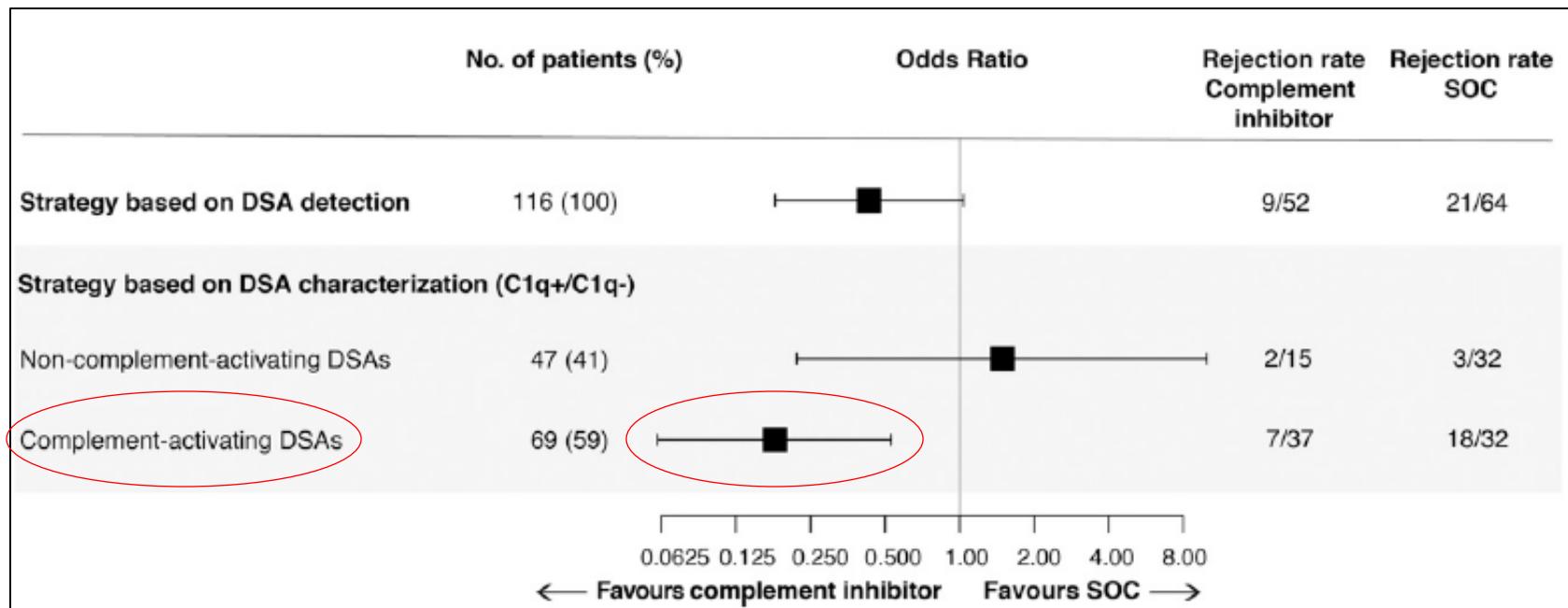


REJECTION is an HETEROGENEOUS process



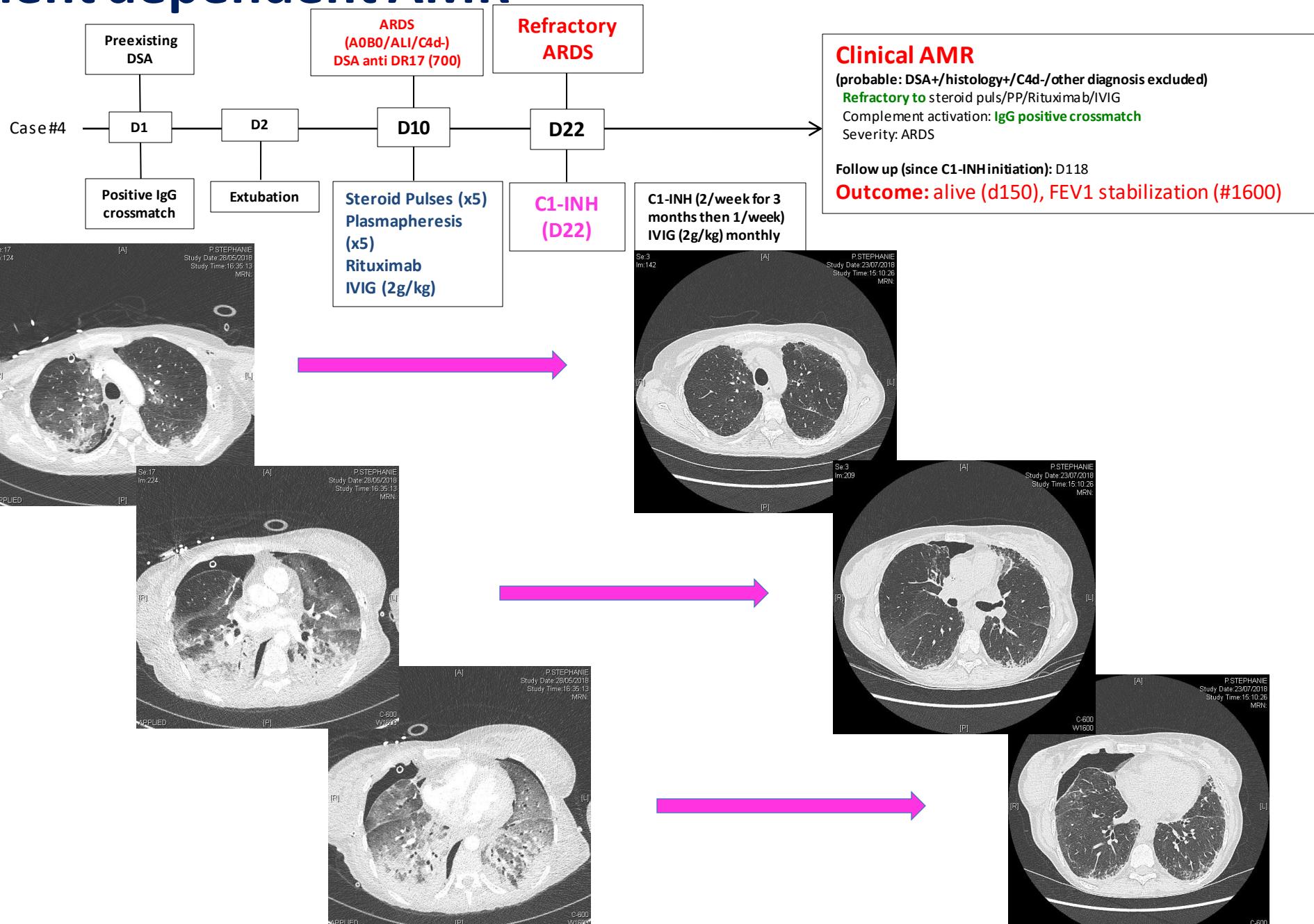
Complement dependent AMR

Complement-Activating Anti-HLA Antibodies in Kidney
Transplantation: Allograft Gene Expression Profiling
and Response to Treatment
(Lefaucheur, 2017)



- propose complement inhibitor to AMR with complement activation

Complement dependent AMR



Conclusions

Dysfunction		Risk of treatment	
Diagnosis <ul style="list-style-type: none">➤ DSA characterization➤ cfDNA➤ Graft gene expression	Response to treatment <ul style="list-style-type: none">➤ Prediction➤ Improve treatment allocation➤ Improve outcome	<ul style="list-style-type: none">➤ Infection➤ Proliferative➤ Metabolic	<ul style="list-style-type: none">➤ Prophylaxis➤ preemptive treatment➤ Minimisation
Perspective			
<ul style="list-style-type: none">➤ Polymorphism (e.g: complement system/FcR)➤ NK (KIR mismatch)		<ul style="list-style-type: none">➤ Polymorphism for pharmacology/infection (e.g:TLR)➤ cfDNA for early detection of cancer	