



**17èmes Journées Scientifiques
de la mucoviscidose**

Transplantation Pulmonaire Etat des lieux en 2024

Antoine Roux

Hôpital FOCH

25/3/24

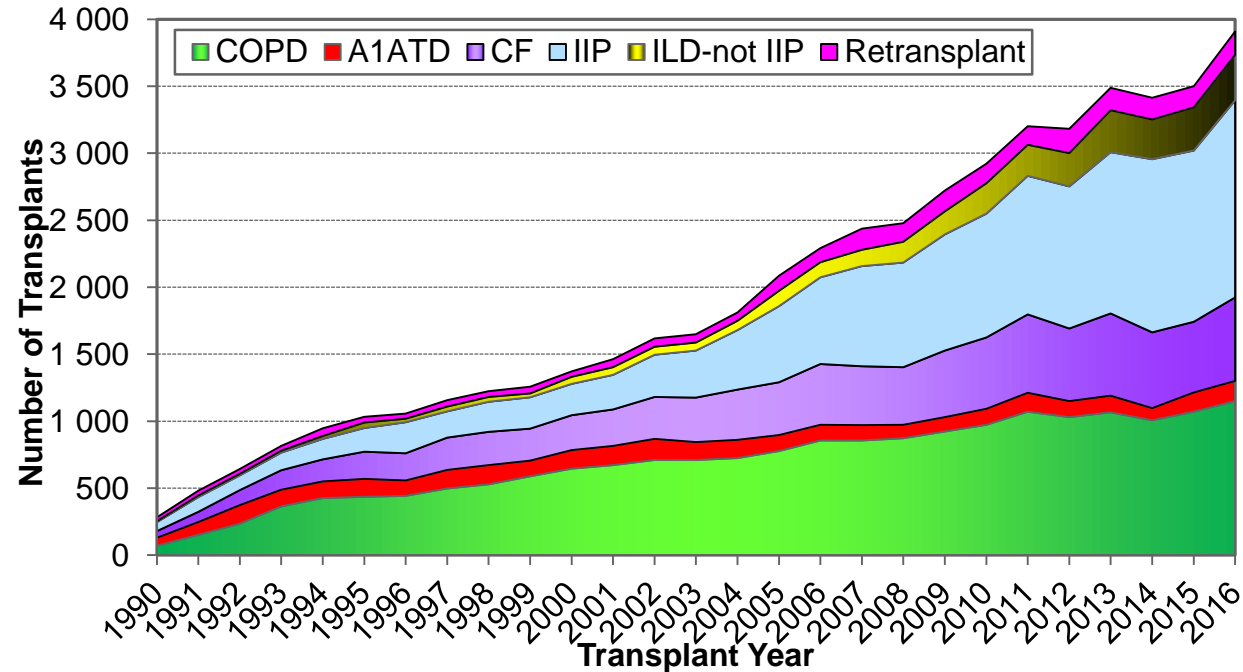
Plan

- Activité de greffe et Indications
- Pool de donneur
- Accès au greffon et hyperimmunisation
- Dysfonctions de greffon
- Suivi partagé

Plan

- **Activité de greffe et Indications**
- Pool de donneur
- Accès au greffon et hyperimmunisation
- Dysfonctions de greffon
- Suivi partagé

Activité de greffe

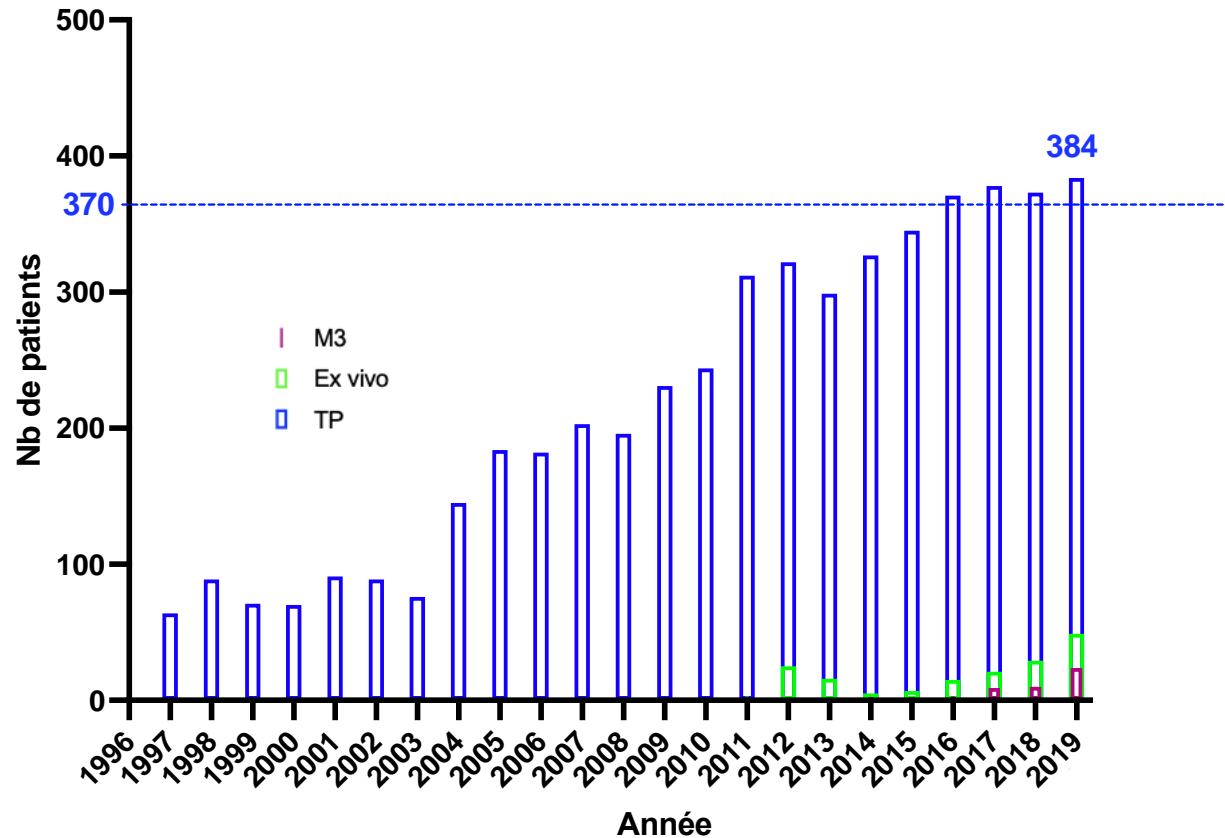


Augmentation des TP

- Augmentation pool donneur
Donneurs critères élargis (2003)
Evaluation Ex vivo (2010)
Donneur Maastricht 3 (cœur arrêté)

- Accès prioritaire
Super urgence (2007)
Diminution mortalité sur liste

Activité de greffe



<2020:

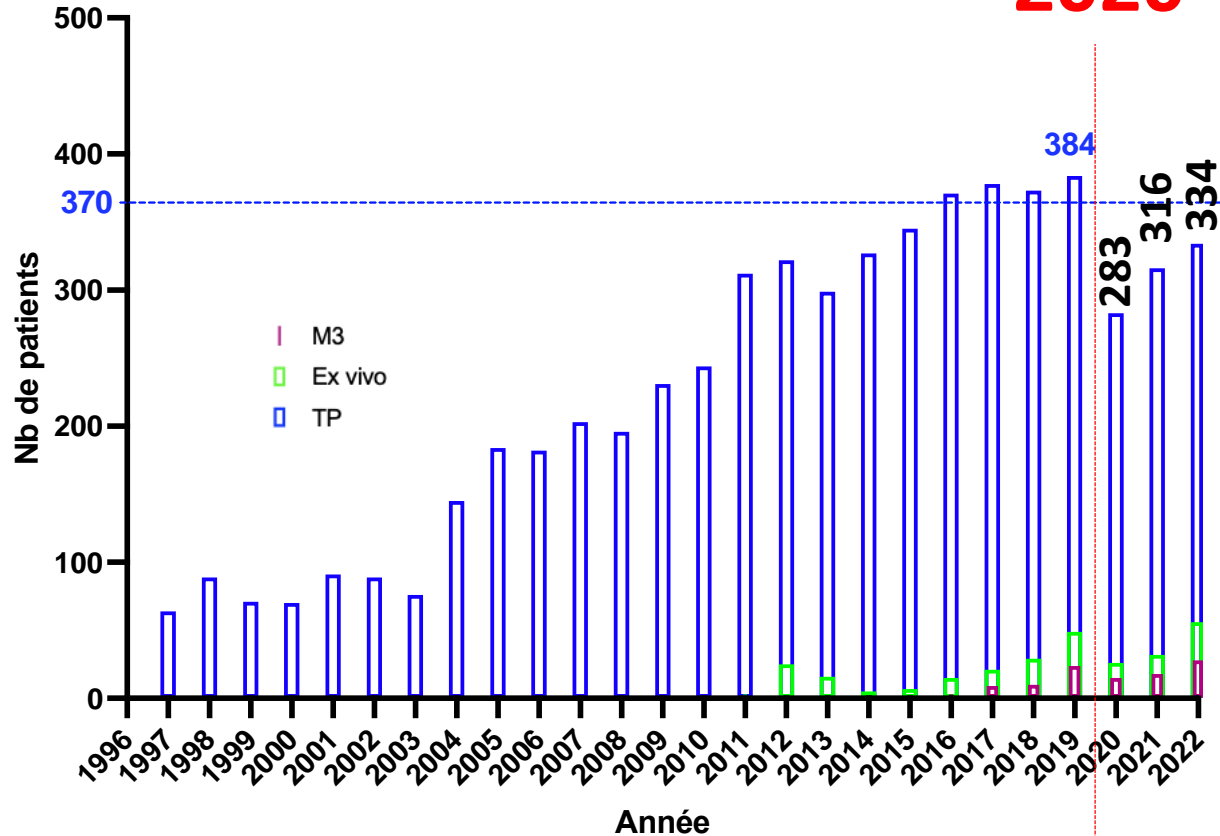
- >370 TP/an depuis 2016
- Emergence Ex vivo
- M3 depuis 2016

>80% des indications

- Emphysème
- Fibrose
- Muco (20% >> 12% USA)

Besoins réels non connus

Activité de greffe



Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele

P.G. Middleton, M.A. Mall, P. Dřevínek, L.C. Lands, E.F. McKone, D. Polineni, B.W. Ramsey, J.L. Taylor-Cousar, E. Tullis, F. Vermeulen, G. Marigowda, C.M. McKee, S.M. Moskowitz, N. Nair, J. Savage, C. Simard, S. Tian, D. Waltz, F. Xuan, S.M. Rowe, and R. Jain, for the VX17-445-102 Study Group*

Activité de greffe

Sustained effectiveness of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in lung transplant candidates with cystic fibrosis

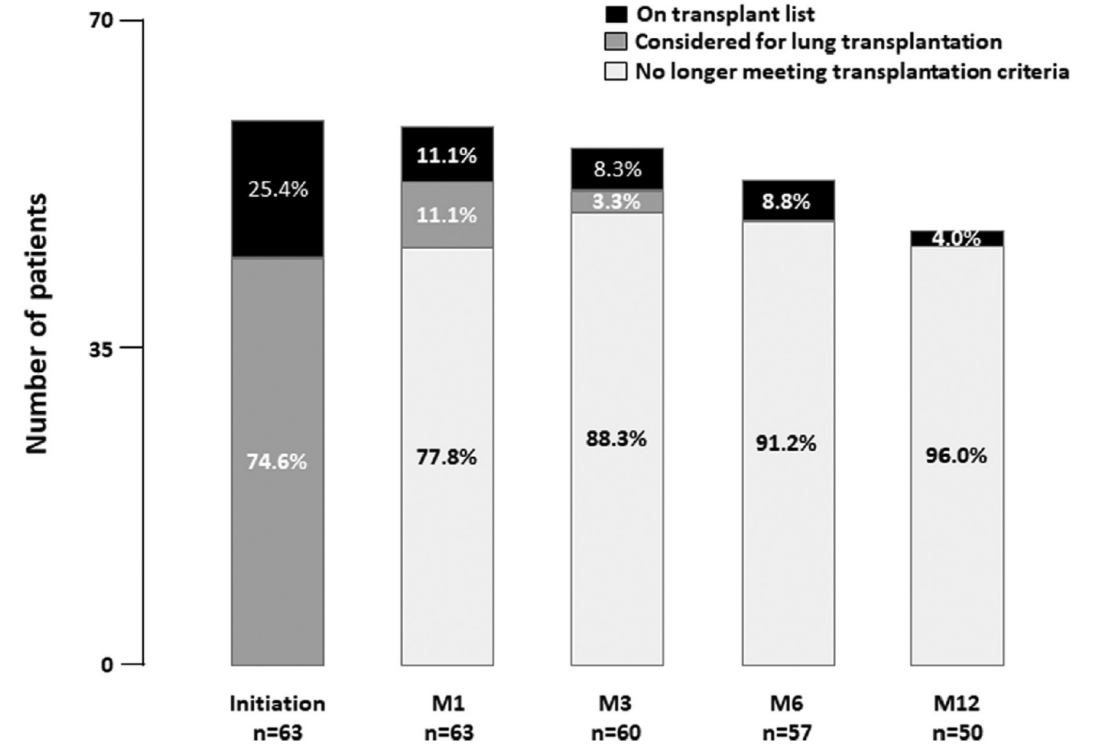
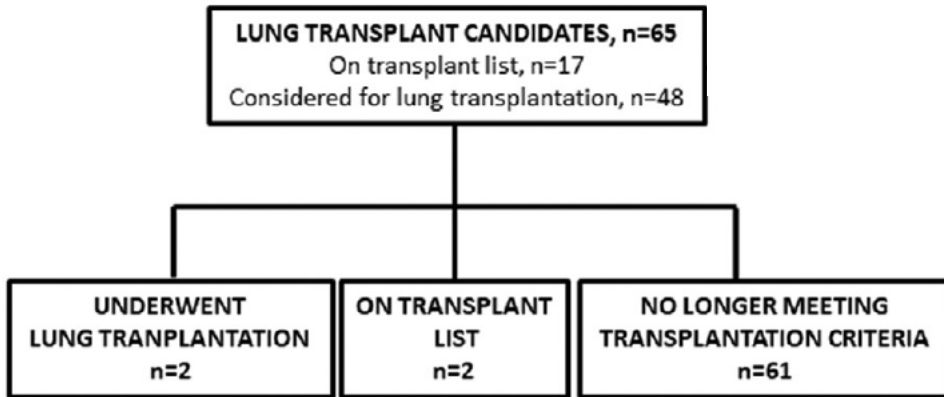
Clémence Martin^{a,b,c}, Martine Reynaud-Gaubert^d, Rebecca Hamidfar^e, Isabelle Durieu^{f,g}, Marlène Murriss-Espin^h, Isabelle Danner-Boucherⁱ, Raphaël Chiron^j, Sylvie Leroy^k, Benoit Douvry^l, Dominique Grenet^m, Laurent Melyⁿ, Sophie Ramel^o, Sylvie Montcouquiol^p, Lydie Lemonnier^q, Espérie Burnet^{b,c}, Jean-Louis Paillasseur^r, Jennifer Da Silva^{b,c,s}, Pierre-Régis Burgel^{a,b,c,*}

<2020:

LTx = 7.5% of pwCF

LTx = 20% of adult pwCF

French CF registry





Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome Who Underwent Lung Transplant *Kuihara, 2022, JAMA*

Lung transplantation for acute respiratory distress syndrome: A multicenter experience *Frick, 2021, AJT*

Extracorporeal life support allows lung transplant in anti-MDA5+ rapidly progressive interstitial lung disease *Bay, 2022, ERJ*

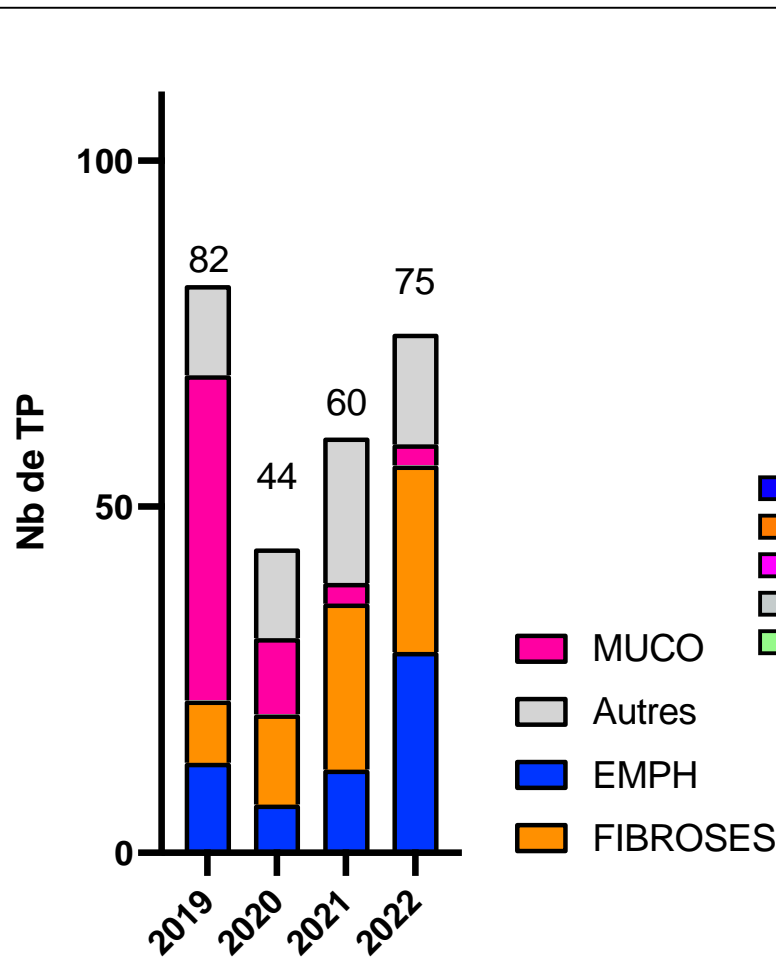
- Multidisciplinary online clinical Meeting for acute ILD within 2 days (PIDAC)
- Identify severe MDA5 lung disease and discuss therapeutic strategies (including LTx)

Activité de greffe

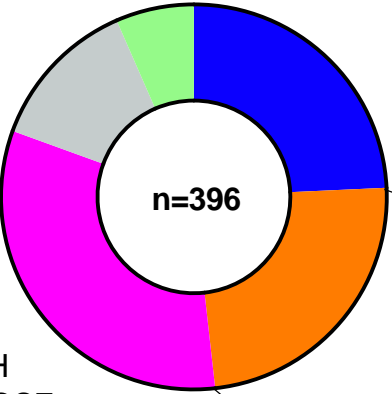


Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele

P.G. Middleton, M.A. Mall, P. Dřevínek, L.C. Lands, E.F. McKone, D. Polineni, B.W. Ramsey, J.L. Taylor-Cousar, E. Tullis, F. Vermeulen, G. Marigowda, C.M. McKee, S.M. Moskowitz, N. Nair, J. Savage, C. Simard, S. Tian, D. Waltz, F. Xuan, S.M. Rowe, and R. Jain, for the VX17-445-102 Study Group*

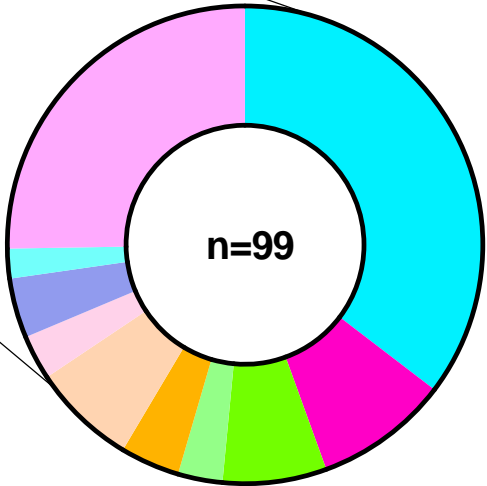


2017- 2022



- MUCO
- Autres
- EMPH
- FIBROSES

- EMPH
- FIBROSE
- MUCO
- autres
- reTP

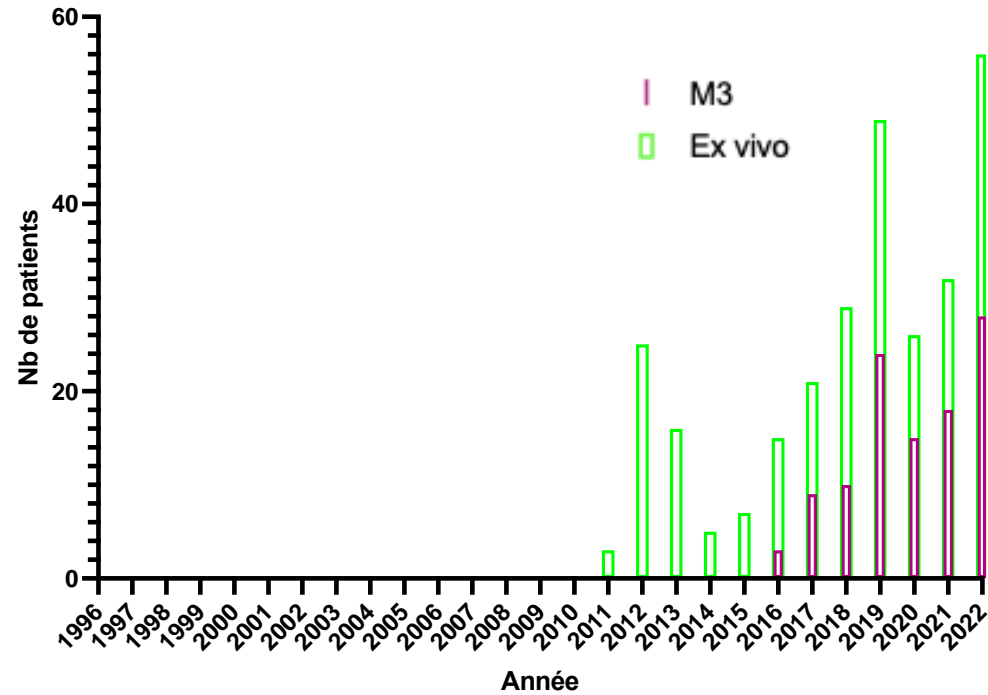


- FPI
- PHS
- telom
- surf
- connect
- MDA5
- anti Synt non MDA
- FFPE
- post covid
- other

Plan

- Activité de greffe et Indications
- **Pool de donneur**
- Accès au greffon et hyperimmunisation
- Dysfonctions de greffon
- Suivi partagé

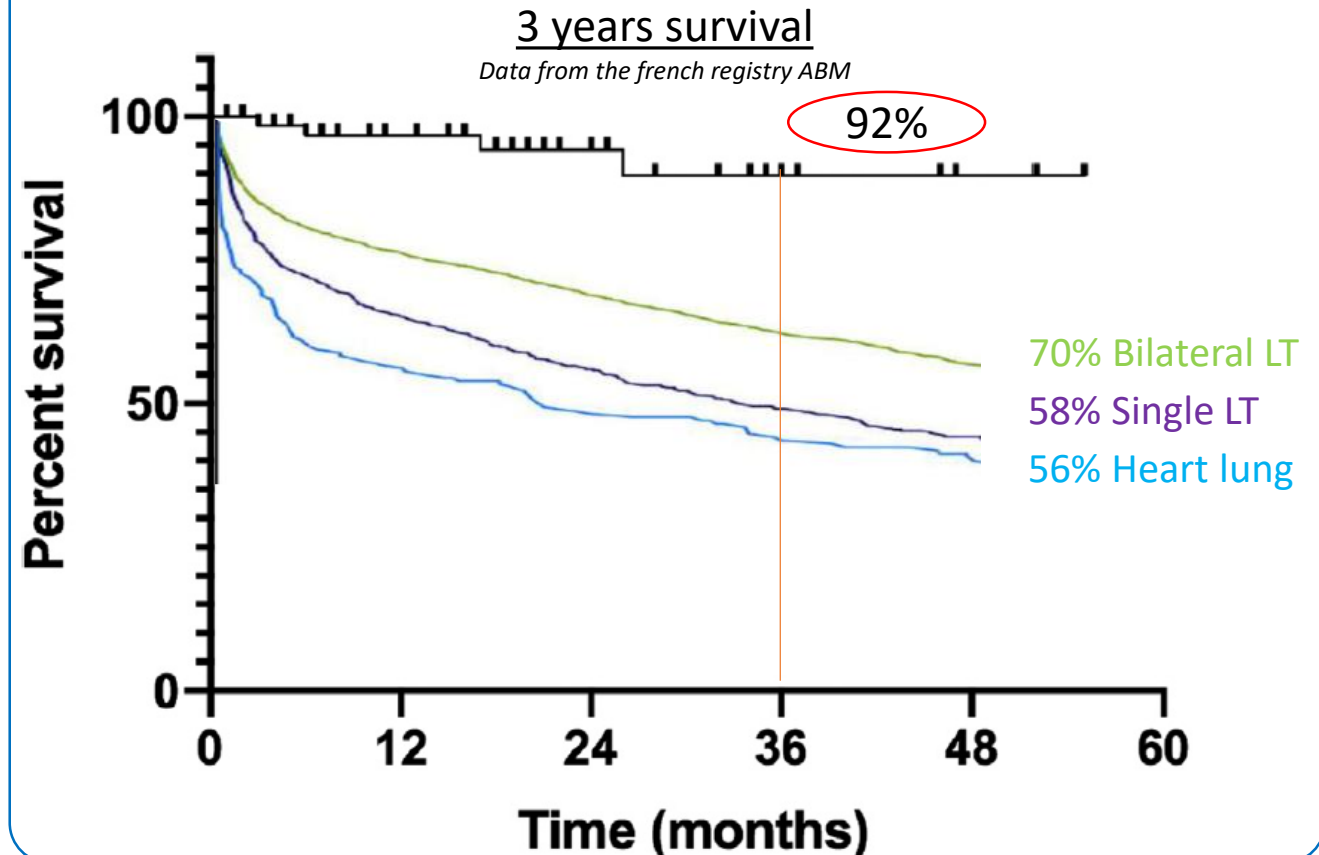
Pool donneur



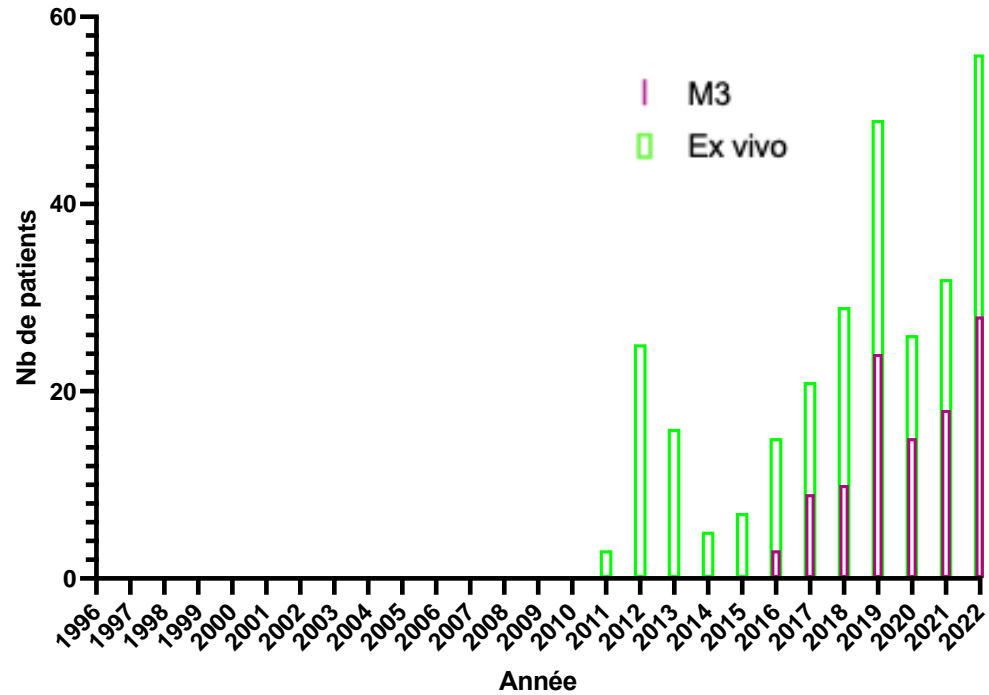
- **EVLP (2011): 20% to 0%**
- **M3 (2017): 10% (for lung donation)**
- **Ratio new patient on WL/Graft: 1.1**
- **Duration on WL**

Maastricht 3

- **10-15%** de poumons prélevés chez les patients prélevés d'au moins 1 organe
- **>80%** taux conversion des poumons M3
- PRN et Ex vivo
- Bons résultats

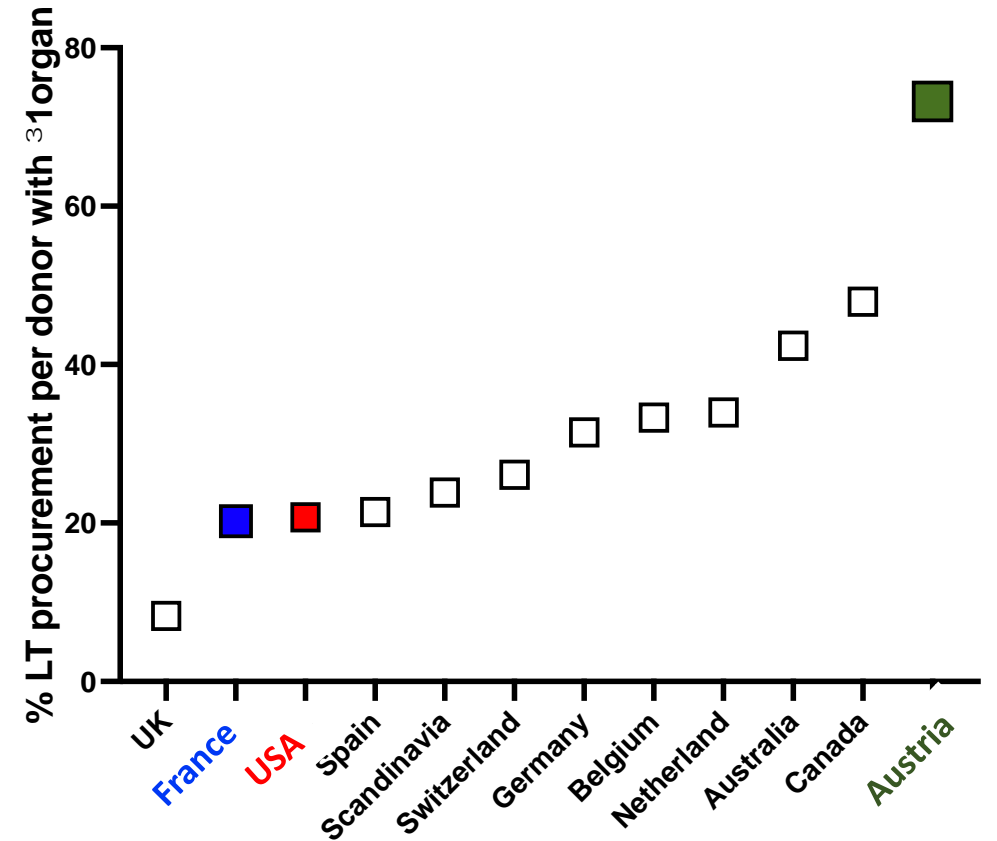


Pool donneur

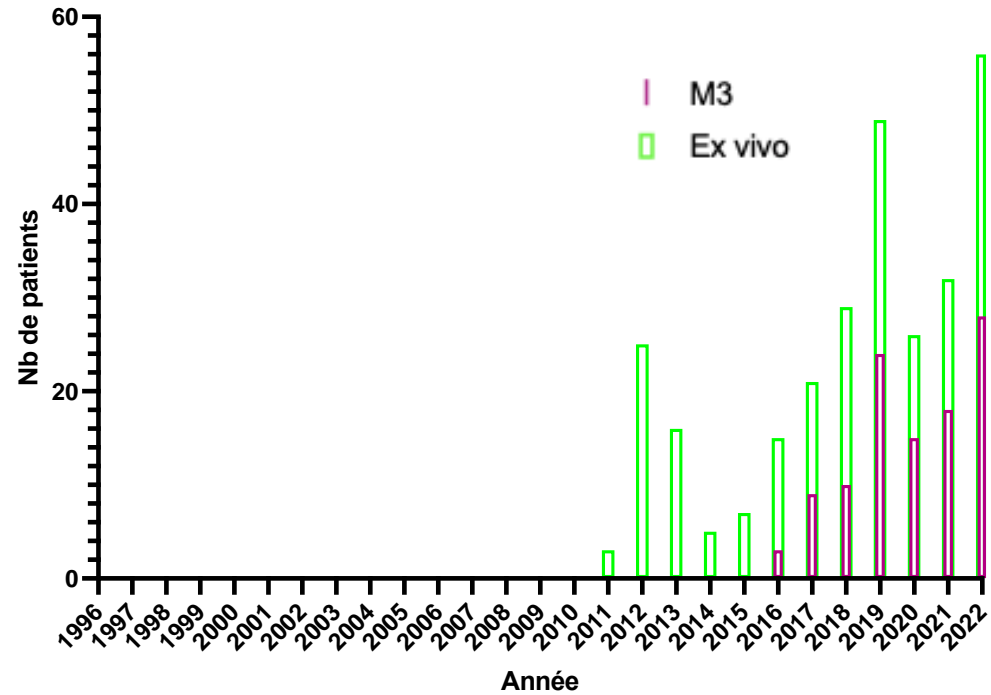


- EVLP (2011): 20% to 0%
- M3 (2017): 10% (for lung donation)
- Ratio new patient on WL/Graft: 1.1
- Duration on WL

% de prélèvement de poumon/donneur
➔ »Marge de progression »

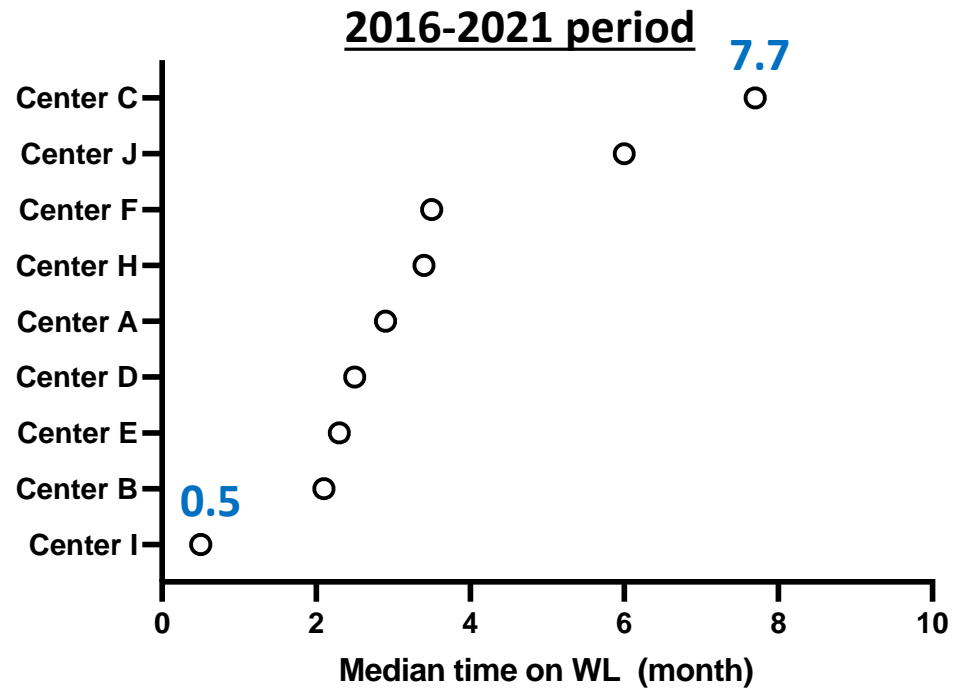


Pool donneur



- EVLP (2011): 20% to 0%
- M3 (2017): 10% (for lung donation)
- Ratio new patient on WL/Graft: 1.1
- Time on WL

/!\ TIME ON WAITING LIST is highly heterogeneous /!



!! MAJOR CONCERN FOR EQUITY !!

Plan

- Activité de greffe et Indications
- Pool de donneur
- **Accès au greffon et hyperimmunisation**
- Dysfonctions de greffon
- Suivi partagé

Alloimmunisation pré TP

Sensitization= preformed HLA Ab

HLA Ab preexisting the LTx

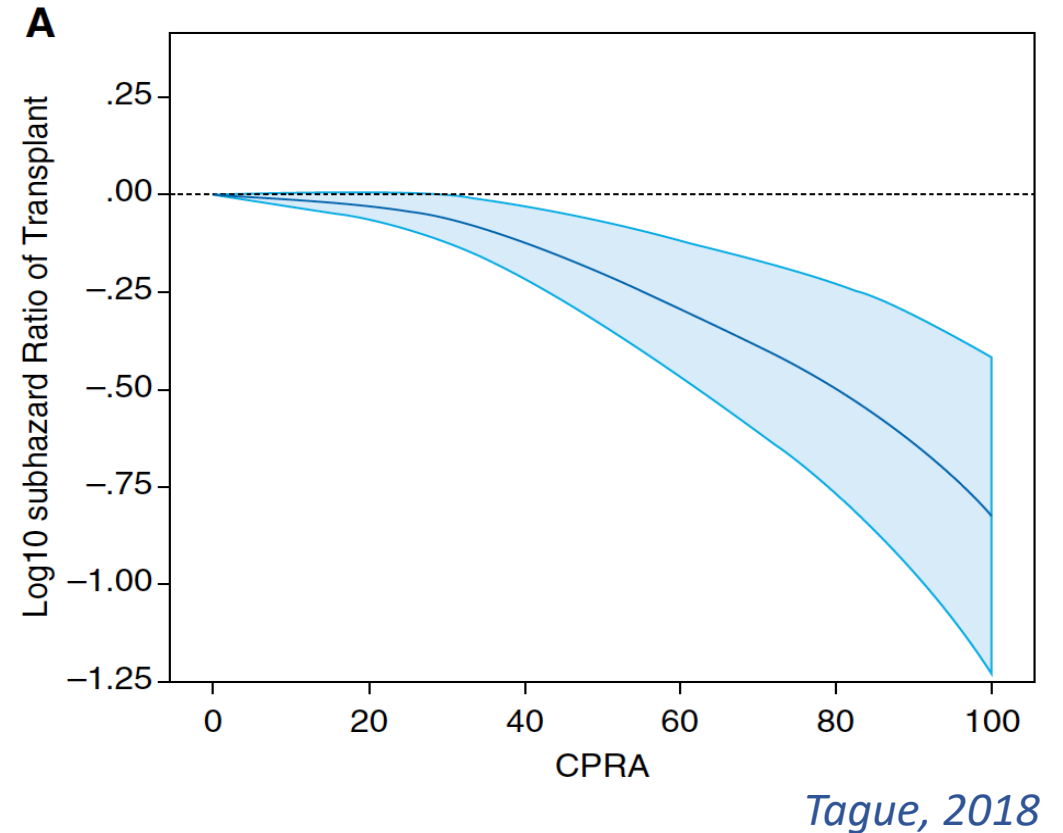
- limitate access to graft
- association with graft loss

Alloimmunisation pré TP

Sensitization= preformed HLA Ab

HLA Ab preexisting the LTx

- **limitate access to graft**
- association with graft loss

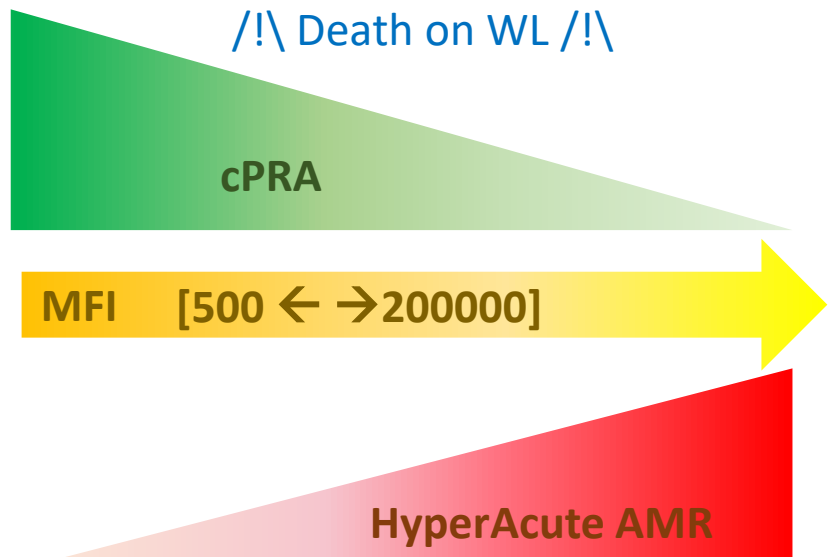


Alloimmunisation pré TP

Sensitization= preformed HLA Ab

HLA Ab preexisting the LTx

- **limitate access to graft**
- association with graft loss



What Threshold??

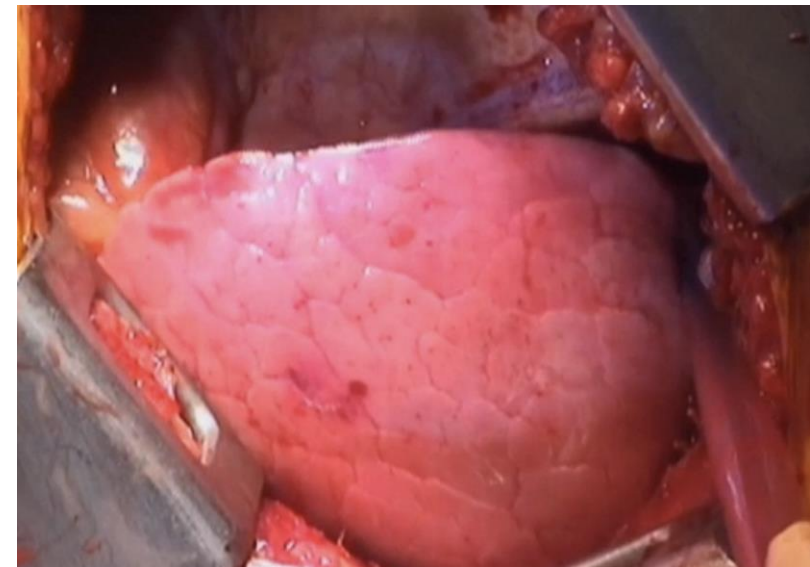
<https://www.etrl.org/vPRA.aspx>

Unacceptable antigens:

Unacceptable antigens can only be entered divided by a space or a comma.

Frequency of donors within the Eurotransplant area harbouring unacceptable antigens: **91,340%**

ALSO integrate other limitations for graft allocation
[Height, CMV, blood group]

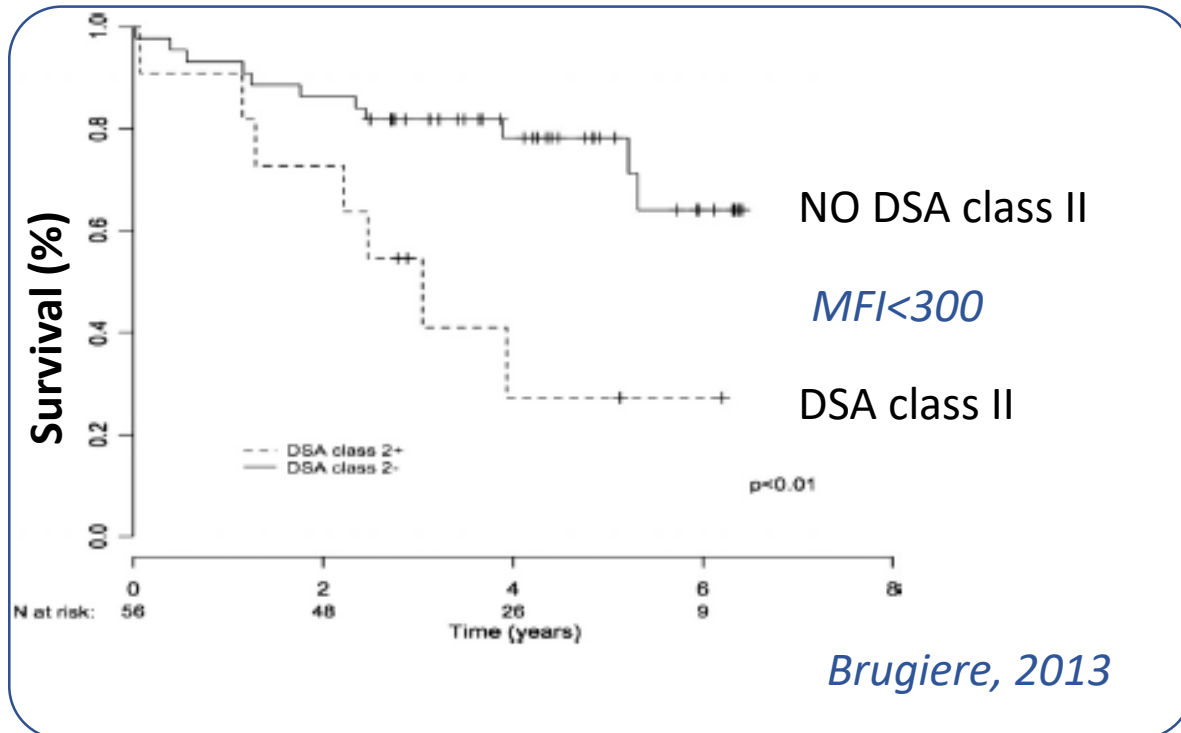


How bad is sensitization?

Sensitization= preformed HLA Ab

HLA Ab preexisting the LTx

- limitate access to graft
- **association with graft loss**

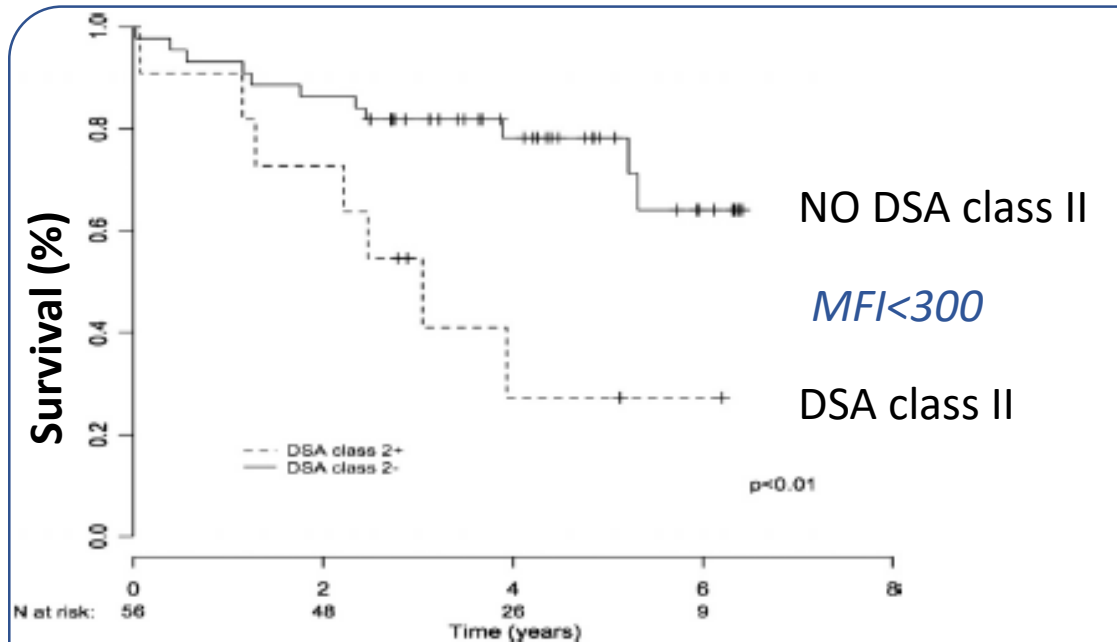


How bad is sensitization?

Sensitization= preformed HLA Ab

HLA Ab preexisting the LTx

- limitate access to graft
- **association with graft loss**



Brugiere, 2013

≠ clinical scenario

LTx

1/ HYPERACUTE AMR

2/ Early ACUTE AMR

3/ Late ACUTE AMR

4/ DSA associated CLAD

How to overcome sensitization? Desensitization

Objectives

- **Gain access to graft**
- **Avoid hyperacute rejection**
- **Avoid early rejection**
- *Decrease risk of late rejection*
- *Decrease risk of CLAD*

What treatment

Ab clearance

- PLEX
- Imiflidase

Inhibition of Ab action in the graft

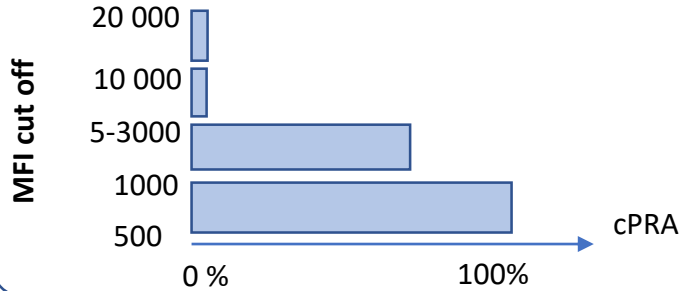
- Complement inhibitors
- Human immunoglobulins

Inhibition of Ab production

- Anti CD20
- Proteasome inhibitors

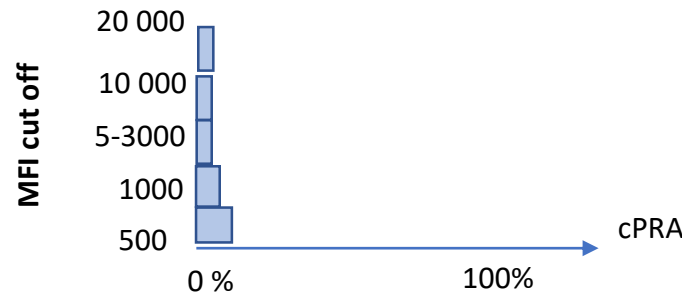
Sensitization: different clinical situation

High cPRA for low/intermediate MFI



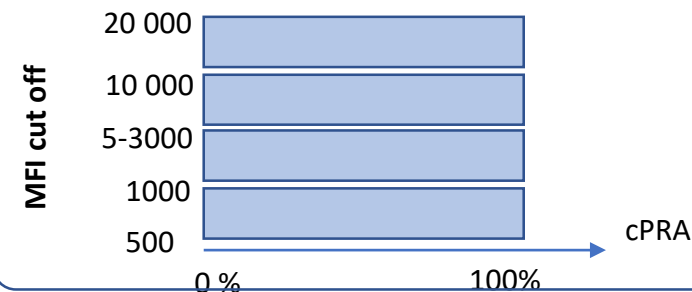
- increase MFI cut off for graft acceptance
- OR perioperative PLEX

High MFI with low cPRA



- avoid preexisting DSA without impairing access
- no need for increase cut off or perioperative PLEX

High MFI with high cPRA



Discussion RCP nationale

- consider multiple PLEX, Ritux/inhib proteasome
- antagonization by complement inhibitors at graft implantation (*Patel AJT, 2020*)
- Imlifidase (*Roux, AJT, 2023*)

Plan

- Activité de greffe et Indications
- Pool de donneur
- Accès au greffon et hyperimmunisation
- **Dysfonctions de greffon**
- Suivi partagé

Lung allograft Rejection: what we have?

Acute Cellular REJECTION

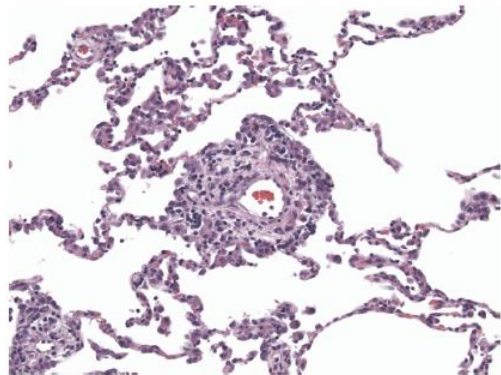
(Since 1990)

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.



Stewart, JHLT, 2007

Antibody Mediated Rejection

(Since 2013-2016)

Pathology of pulmonary antibody-mediated rejection: 2012 update from the Pathology Council of the ISHLT

Berry, JHLT 2013

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

Levine JHLT 2016

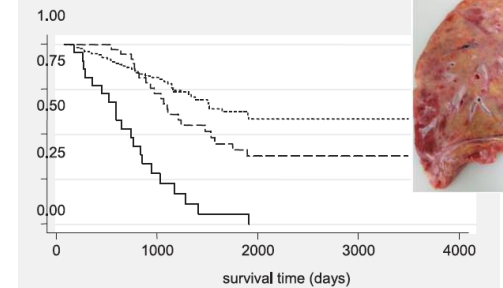
Multimodal approach
Graft dysfunction+ Histology + C4d + DSA

(On going revision)

Pathology Associated with Graft Outcome (PAGO)

- AFOP
- DAD, ALI
- Non Specific
- Exclusion of other causes
- **Rejection??**

Acute Fibrinoid Organizing Pneumonia after Lung Transplantation

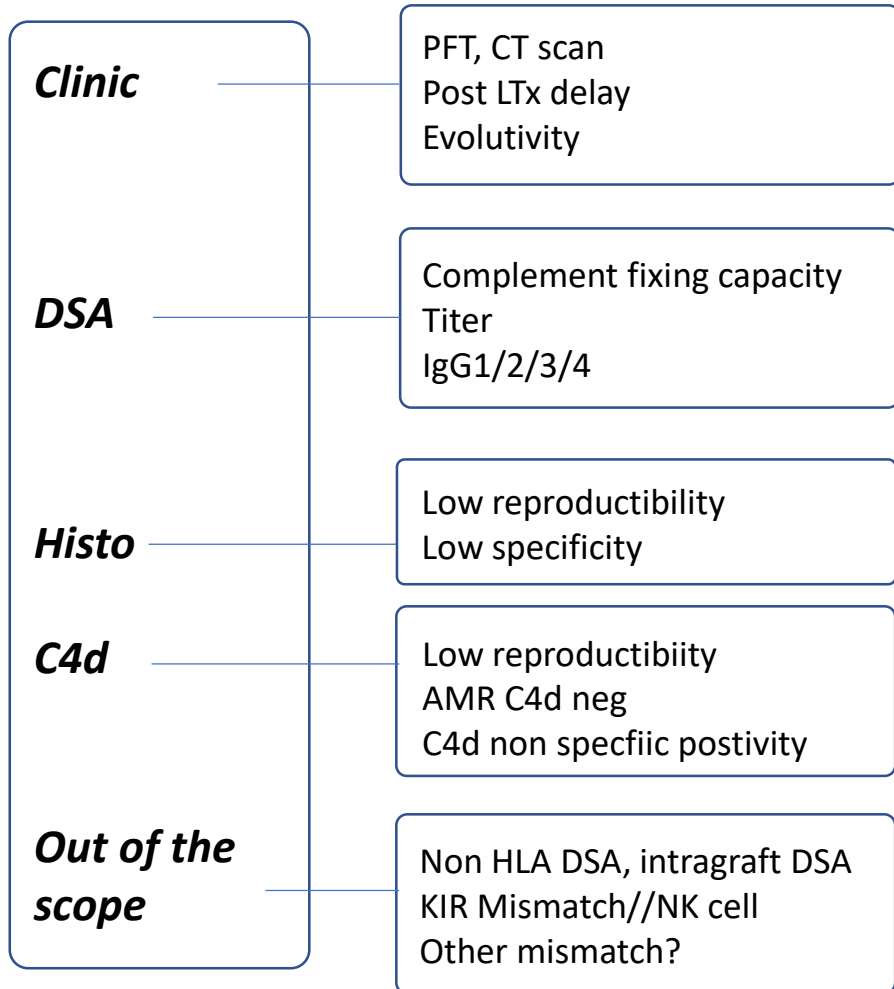


Paraskeva, AJRCCM, 2013

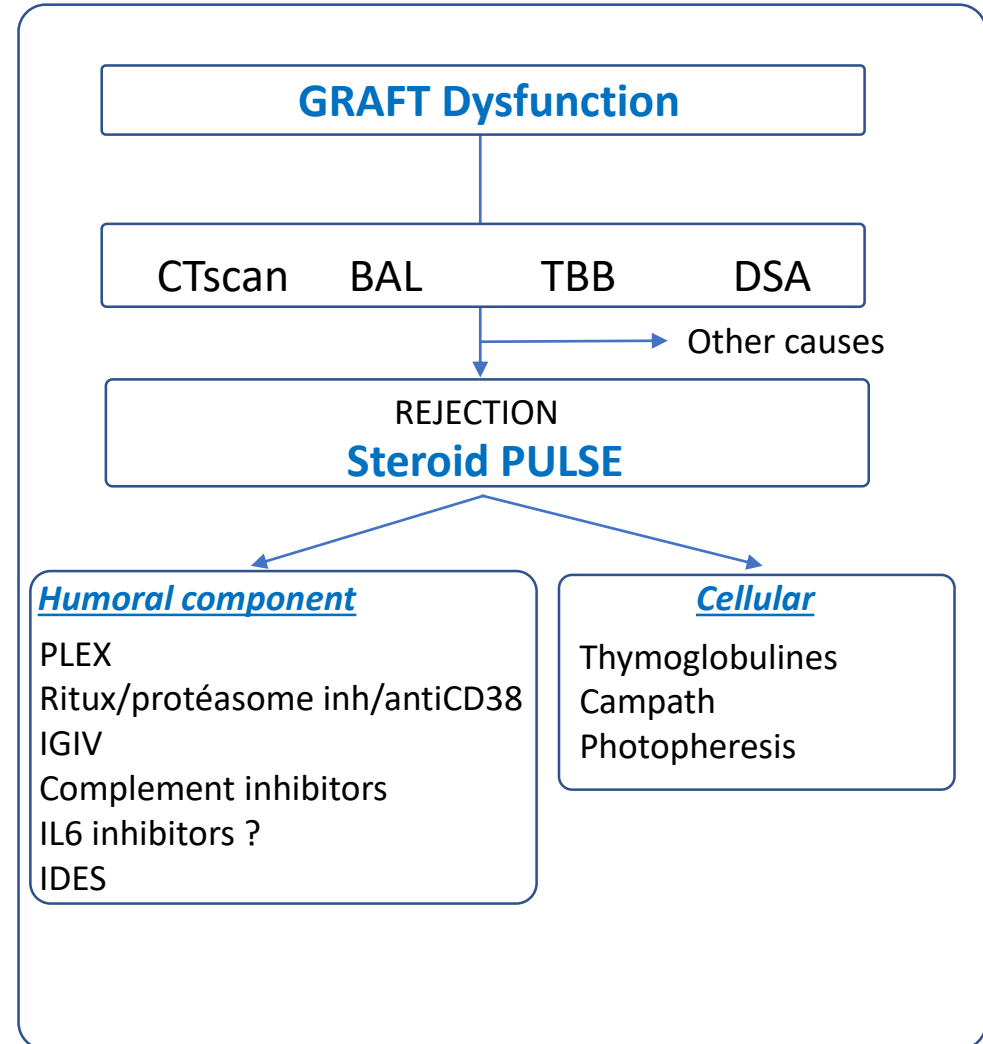
(Next BANFF report 2022)

Current Limitations

Multimodal diagnosis approach for graft dysfunction qualification



Clinical decision



Current Limitations

Multimodal diagnosis approach for graft dysfunction qualification

Clinic

PFT, CT scan
Post LTx delay
Evolutivity

DSA

Complement fixing capacity
Titer
IgG1/2/3/4

Histo

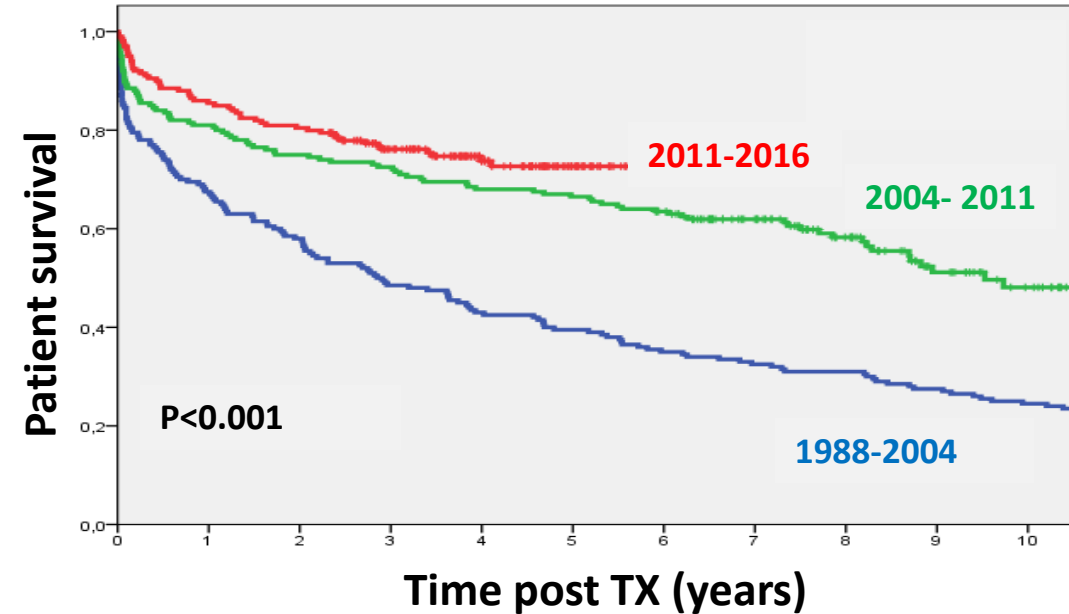
Low reproductibility
Low specificity

C4d

Low reproductibility
AMR C4d neg
C4d non specific postivity

Out of the scope

Non HLA DSA, intragraft DSA
KIR Mismatch//NK cell
Other mismatch?



Humoral component

Central

	Patients	5 years survival
Kidney	41986 pt	77.9% [77.5-78.4]
Liver	13746 pt	71.1% [70.3-71.9]
Heart	6023 pt	68.2% [67.0-69.4]
Lung (BLT)	3370 pt	60.5% [58.7-62.3]

LTx still has the lower 5years survival

PLUTO

Prediction of Lung Transplantation Outcome

Supported by



Scientific Advisor: Prof. Antoine Roux

Project Managers: Yaniss Hamiche y.hamiche@hopital-foch.com

Pauline Touche p.touche@hopital-foch.com

IT: Moustapha El Sanharawi m.el-sanharawi@hopital-foch.com

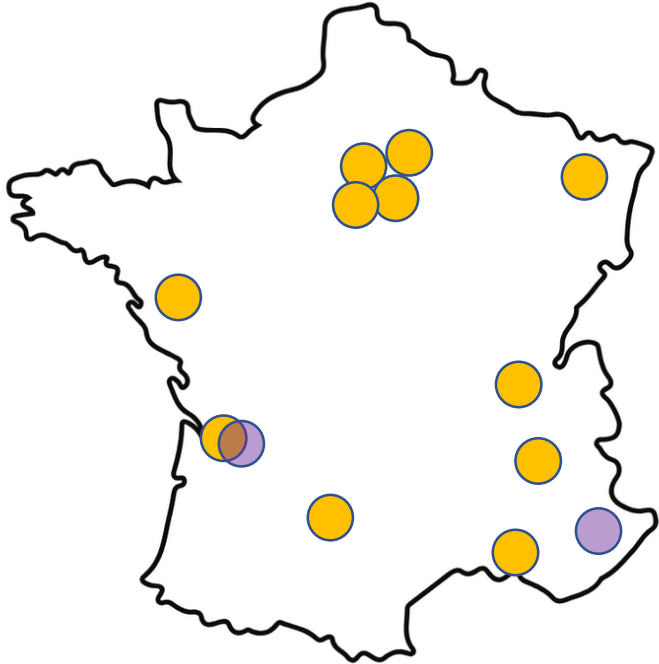
Sarra Ben Yahia s.ben-yahia@hopital-foch.com

Promotion: Ahmed Abdelli a.abdelli@hopital-foch.com

Le consortium PLUTO

Centres de TP/suivi de TP: 11/11 : ●

Bichat, Bordeaux, CML, Cochin, Foch, Grenoble, Lyon, Marseille, Nantes, Strasbourg, Toulouse



Laboratoires de recherche : ●

Inserm U1045 - équipe 2: Responsable de l'axe Mycobioite, Microbiote et maladies respiratoires chroniques (Laurence Delhaes)

*Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire
UMR7275 CNRS/UNS (Pascal Barbry)*

Le consortium PLUTO: le projet

Objectifs:

- Améliorer le diagnostic de précision des dysfonctions de greffon
- Améliorer la prédiction du devenir de la greffe

Structuration

Base
De
données

COLT

Biocollection



Recherche

Modélisation des données cliniques

- INSERM U970
- *Diagnostic de précision*
- *Prédiction à l'échelle individuelle*

Biomarqueurs

- 10 projets biomarqueurs (1 par équipe)
- Format étude pilote (*réalisable rapidement*)
- Format étude longitudinale

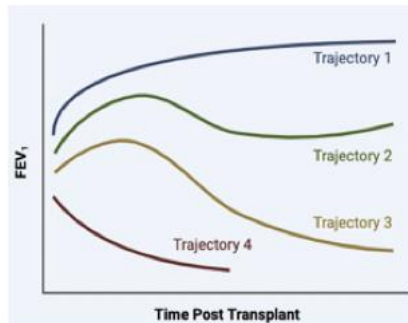
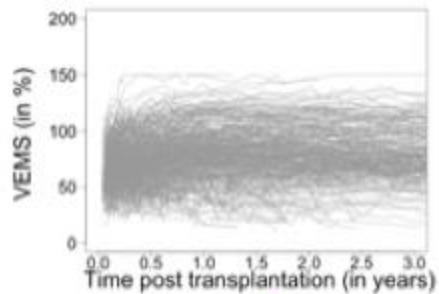
Validation



Le consortium PLUTO: modélisation

La base de données PLUTO

Identification de trajectoire



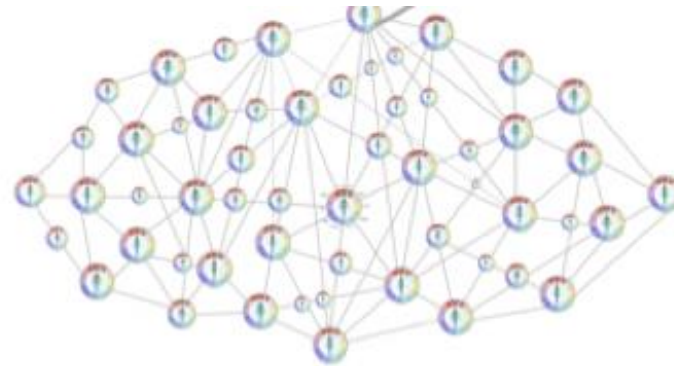
Modèles de prédiction dynamique

Facteurs statiques

Caractéristiques D et R

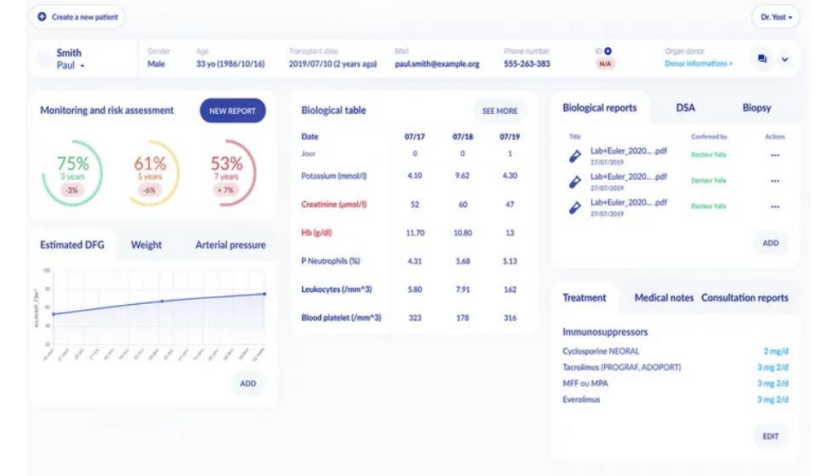
Facteurs dynamiques

EFR, DSA, LBA, BTB



Evaluation dynamique du risque individuel

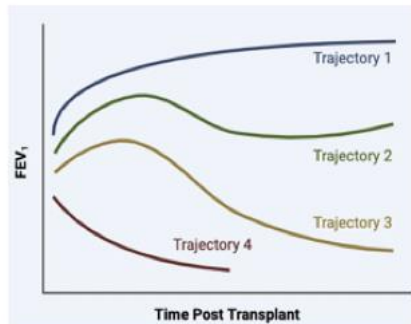
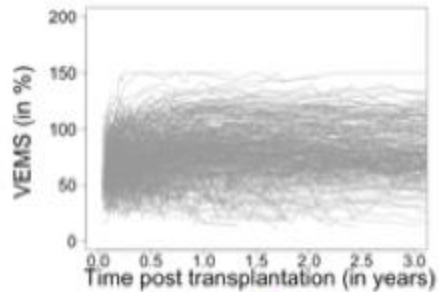
Outils d'aide à la décision



Le consortium PLUTO: intégration des biomarqueurs

La base de données PLUTO

Identification de trajectoire



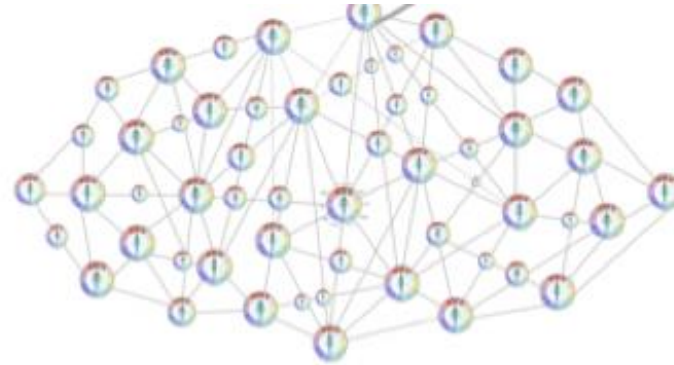
Modèles de prédiction dynamique

Facteurs statiques

Caractéristiques D et R

Facteurs dynamiques

EFR, DSA, LBA, BTB



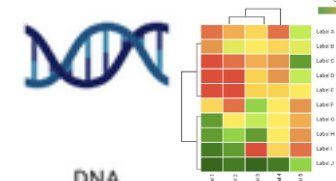
Evaluation dynamique du risque individuel

Outils d'aide à la décision



Identification de biomarqueurs

- Biomarqueurs candidats
- Evaluation
- Valeur ajoutée?



Biocollection

Plan

- Activité de greffe et Indications
- Pool de donneur
- Accès au greffon et hyperimmunisation
- Dysfonctions de greffon
- **Suivi partagé**

Suivi partagé en TP

Suivi partagé des patients transplantés pulmonaires

Follow-up strategies for lung transplant recipients in France

11 centres de suivi de TP

- en 2015: 1899 patients vivants avec une TP
- en 2020 : >2700 patients vivants avec une TP

Capacité des centres de TP

Répartition géographique des centres et des patients+++

Relais de proximité

Enjeux multiples

- Qualité de prise en charge
- Qualité de vie des patients
- Médico économique

Risques

Perte d'information >> communication fluide// outil commun

T. Dégot^{a,*}, B. Douvry^{b,c}, L. Falque^d, N. Bautin^e,
I. Frachon^f, J. Mankikian^g, J. Le Pavec^{h,i,j},
C. Picard^k, pour le Groupe de travail de
transplantation pulmonaire de la société de
pneumologie de langue française (SPLF)

RMR, 2023

Définir des règles

- Pour qui?
- Quand?
- Comment?

Suivi partagé en TP

Conditions

Patients/équipes consentantes
Situation médicale/psycho-sociale stable
>1 an post TP (>2-3ans)
Anticipation

Contre indications

Absence de volonté d'une des parties
Situation médicale/psycho-sociale INSTABLE
Risque d'inobservance

Modalités

Exposition en Amont
Tous les 3 mois alternativement
Bilan annuel en centre de TP
Feuille de route concertée

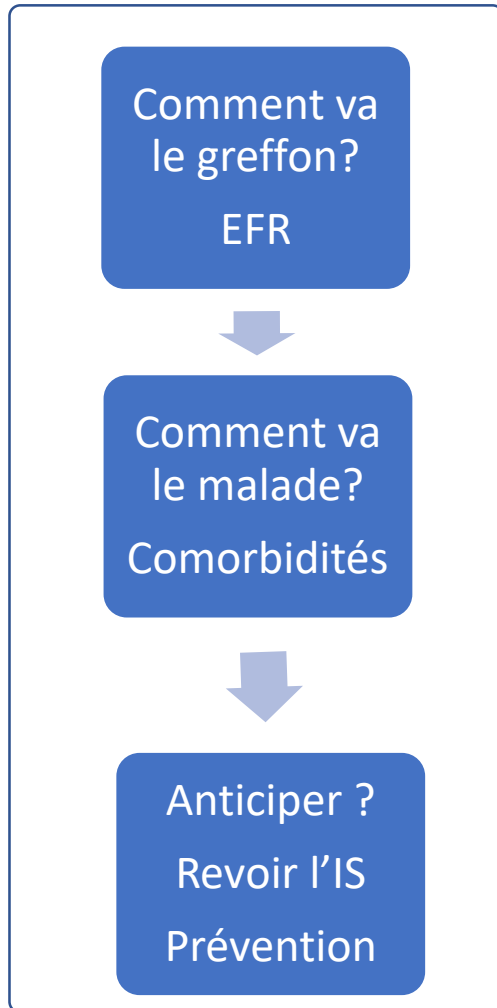
Centre d'origine

- Vérifier Stabilité (RP/EFR)
- Maintien un réseau de proximité
- Comorbidités
- Traitements spécifiques programmés
- Episode aigu
- Situations: grossesse, fin de vie

Centre de TP

- Immunosuppression: prescription/monitoring
- Episodes aigus
- Conseil à distance
- Formation des interlocuteurs

Suivi partagé en TP



**COMMUNICATION
FLUIDE++++**

Contact rapide avec le centre TP

Cliniques

- Baisse de Fonction, dyspnée, désaturation , hémoptysie, pnp
- Trb digestifs, perte/gain de poids, HTA
- Anomalies radio

Biologiques:

Ins Rénale, cytopénies, CMV, BHC, diabète

Autres:

- Toutes hospitalisations
- Interaction médicamenteuse
- Inobservance, Sd dépressif majeur
- Tabac, grossesse
- Découverte pathologie sévère
- Décès

Conclusions

- **Maintien** de l'Activité de greffe et **changement** des Indications
- **Augmentation** du Pool de donneur
- **Augmentation** accès au greffon **reste hétérogène**
- Dysfonctions de greffon: **médecine de précision, prédiction**
- Suivi partagé: **indispensable+++**, mise en place concertée

Merci de votre attention

@drAntoineRoux X

