

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015

N° 173

**TRAITEMENT DU REJET AIGU PAR BASILIXIMAB:
EXPERIENCE DU CENTRE DE TRANSPLANTATION
PULMONAIRE LYONNAIS**

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard - Lyon 1

et soutenue publiquement le 22 Septembre 2015

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Melle Anne-Marie RABAIN

Née le 15 juin 1985 à Sèvres

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2014-2015

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Directeur Général des Services	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON SUD - CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB) VINCIGUERRA	Directeur : Christine
UFR D'ODONTOLOGIE	Doyen : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION (ISTR)	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien DE MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T. LYON 1	Directeur : Christophe VITON
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
OBSERVATOIRE DE LYON	Directeur : Bruno GUIDERDONI

Faculté de Médecine Lyon Est

Liste des enseignants 2014/2015

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat Pierre	Pédiatrie
Cordier Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat Christian	Chirurgie digestive
Guérin Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière François	Neurologie
Ninet Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel Gabriel	Physiologie
Blay Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Denis Philippe	Ophtalmologie
Finet Gérard	Cardiologie
Guérin Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

Lermusiaux Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin Xavier	Urologie
Mellier Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec Pierre	Immunologie
Morel Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Neyret Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ninet Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize Michel	Physiologie
Ponchon Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques; gynécologie médicale
Revel Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Thivolet-Bejui Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Zoulim Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet Xavier	Cardiologie
Barth Xavier	Chirurgie générale
Berthezene Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand Yves	Pédiatrie
Beziat Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot Olivier	Chirurgie digestive
Braye Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Chassard Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier Philippe	Cardiologie
Claris Olivier	Pédiatrie
Colin Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel Marc	Urologie
Cottin Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye François	Cardiologie
Di Fillipo Sylvie	Cardiologie
Disant François	Oto-rhino-laryngologie
Douek Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf Christian	Chirurgie digestive
Dumontet Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly Charles Patrick	Génétique
Fauvel Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot Marc	Neurochirurgie
Gueyffier François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat Jérôme	Neurologie
Lachaux Alain	Pédiatrie
Lina Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Mabrut Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens Patrick	Anatomie
Mion François	Physiologie
Morelon Emmanuel	Néphrologie
Moulin Philippe	Nutrition
Négrier Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino Marc	Pédiatrie
Nighoghossian Norbert	Neurologie
Obadia Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Picot Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion Alain	Urologie
Ryvlin Philippe	Neurologie
Scheiber Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Terra Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Tilikete Caroline	Physiologie
Touraine Jean-Louis	Néphrologie
Truy Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée Bernard	Anatomie
Vanhems Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Seconde Classe

Allaouchiche Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet Lionel	Urologie
Bessereau Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender Alain	Génétique
Charbotel Barbara	Médecine et santé au travail
Chapurlat Roland	Rhumatologie
Cotton François	Radiologie et imagerie médicale
Dalle Stéphane	Dermato-vénérologie
Dargaud Yesim	Hématologie ; transfusion
Devouassoux Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Dubernard Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumortier Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton Laurent	Médecine légale
Faure Michel	Dermato-vénérologie
Fellahi Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet Yves	Pédiatrie
Girard Nicolas	Pneumologie
Gleizal Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique

Henaine Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot Arnaud	Médecine interne
Huissoud Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey Etienne	Pédiatrie
Juillard Laurent	Néphrologie
Jullien Denis	Dermato-vénérologie
Kodjikian Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse Olivier	Chirurgie générale
Mure Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf Serge	Cytologie et histologie
Pignat Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet Gilles	Chirurgie générale
Raverot Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti Yves	Physiologie
Rouvière Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer Laurent	Biologie cellulaire

Souquet Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusic Sandra	Neurologie
Wattel Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart Laurent

Moreau Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori Marie

Lainé Xavier

Zerbib Yves

Professeurs émérites

Chatelain Pierre	Pédiatrie
Bérard Jérôme	Chirurgie infantile
Boulangier Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio André	Cardiologie
Chayvialle Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret Daniel	Pédiatrie
Gharib Claude	Physiologie
Itti Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt Jean-Pierre	Anatomie
Petit Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset Bernard	Biologie cellulaire
Sindou Marc	Neurochirurgie
Trepo Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Trouillas Paul	Neurologie
Trouillas Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

Benchabib Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Davezies Philippe	Médecine et santé au travail
Germain Michèle	Physiologie
Jarraud Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton Eric	Cytologie et histologie
Rigal Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio Eric	Anatomie
Wallon Martine	Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Ader Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques

Bontemps Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon Grégoire	Immunologie
Dubourg Laurence	Physiologie
Escuret Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda Marie Nathalie	Immunologie
Laurent Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti Noel	Nutrition
Pina-Jomir Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Chêne Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Duclos Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan Alice	Dermato-vénérologie
Rheims Sylvain	Neurologie
Rimmele Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard Caroline	Génétique
Simonet Thomas	Biologie cellulaire
Thibault Hélène	Physiologie
Vasiljevic Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Chanelière Marc
 Farge Thierry
 Figon Sophie

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-François MORNEX

Membres : Madame le Professeur Françoise THIVOLET-BEJUI
Monsieur le Professeur Emmanuel MORELON
Madame le Docteur Agathe SENECHAL

Membre invité : Monsieur le Docteur François PHILIT

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mon président du jury, monsieur le Professeur Jean-François Mornex.

Vous m'avez fait l'honneur de m'accorder votre confiance. Vous êtes un exemple à suivre et je suis fier de continuer à apprendre la pneumologie à vos côtés.

Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

Aux membres du jury

Au Professeur Françoise Thivolet-Bejui.

Je vous remercie de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger à ce jury.

Trouvez ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance et de mon respect.

Au Professeur Emmanuel Morelon.

Je suis sensible à la disponibilité dont vous avez fait preuve en acceptant de vous intéresser à mon travail et de siéger dans ce jury.

Recevez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Au docteur Agathe Sénéchal.

Un grand merci pour le temps que tu as consacré à guider et relire ce travail. J'espère avoir été à la hauteur de tes espérances. J'ai hâte de pouvoir à nouveau travailler à tes côtés.

Au docteur François Philit.

Tes connaissances et ton expérience dans ce domaine rendent ta participation précieuse et incontournable. J'ai hâte de pouvoir à nouveau travailler à tes côtés.

Au docteur Stéphane Sanchez

Merci pour ton aide pour ces statistiques, j'espère qu'il y en aura d'autres !

Au Professeur Vincent Cottin.

J'admire votre parcours médical exemplaire. Je suis heureuse d'avoir la chance de poursuivre ma formation à vos côtés.

Au Professeur Jean-François Cordier.

Je vous remercie pour votre enseignement et j'espère avoir l'occasion d'en bénéficier de nouveau à l'avenir.

Aux docteurs Lize Kiakouama et René Chumbiflores.

Merci pour ce premier stage d'interne où j'ai beaucoup appris, vous êtes tous les deux à votre façon un modèle pour moi.

Au docteur Damien Bouhour.

Je te remercie pour ton encadrement et pour avoir su me redonner confiance au moment où j'en ai eu besoin.

Au docteur Bénédicte Mastroianni

Je te remercie pour ton encadrement, tes encouragements et ta façon d'être avec tes collègues et tes patients.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation.

Je n'aurais aucun mot suffisamment fort pour vous remercier.

Pr Gilles Devouassoux, Dr Veronique Porot, Pr Claude Guerin, Pr Jean-Christophe Richard, Dr Gaël Bourdin, Dr Véronique Lerray, Dr Frédéric Bayle, Dr Alina Stoian-Cividjian, Pr Pierre-Jean Souquet, Dr Emilie Perrot, Dr Myriam Locateli-Sanchez, Dr Karima Bouledrak, Pr Nicolas Girard, Dr Chahera Khouatra, Dr Marianne Leveque, Dr fabrice Piegay, Pr Isabelle Durieu, Dr Raphaëlle Nove-Josserand, Dr Claire Grange, Dr Corinne Decouchon, Dr Philippe Granier, Dr Pascale Nesme, Dr Sylvie Ernesto, Pr Alain Didier, Dr Claire Maihol, Dr Grégoire Prevot, Dr Laurent Tetu, Dr Marlène Murriss.

A mes Co-internes avec qui j'ai partagé de grands moments en stage.

Claire Tissot, Arianne Lapiere, Olivia Le Saux, Mélanie, Bakkar Elzoobi, Mohamed, Quiterie Raynaud, Sabine Jardel, Julie, Mathieu Gerfaud-Valentin, Julie Kuntz, Tina, Adèle

Paul, Virginie Delausin, Benjamine Delcasso, Judith Provoost, Samy Elfy, Emilie Bousquet, Camille Baschet.

A mes Co-internes avec qui j'aurai aimé partager de bons moments en stage.

Marilyse Ginoux, Marine Desseigne, Marie Bernardi, Nader Chebib, Soazic Gard, virginie Zarza,

A ma Co-interne Emilie Perino sans qui PERINO-RABAIN n'aurait pas de sens, avec qui j'ai passé le meilleur semestre. Je n'aurai jamais rêvé avoir un meilleur binôme.

A mon Co-interne Florent Rousset avec qui je re-ponctionnerais des rates tous les jours.

Aux membres des équipes médicales que j'ai croisé au cours de ma vie d'interne et que j'aurais la chance de recroiser, avec une pensée plus particulière pour Martine (Pradel) et Anne Lize (Bourg en Bresse).

A mes amis avec qui j'ai passé de bons moments, je souhaite que ce soit le cas pour toutes les années à venir, Nathou, Charlinou, Sarah, Ludivine, Carole (le wazabi n'a pas le même gout sans toi) Isabelle, Jean-Christophe, Lara, Christelle, Clotilde, Elie, Carole, Cécile, Olivier, et ceux que j'ai oubliés.

A mon PJ pour qui je dessinerai tous les moutons du monde.

A ma famille qui m'a toujours soutenu et cru en moi, sans qui je n'aurai pas pu réaliser ce long parcours. Mes parents qui nous ont toujours aidés à accomplir de grandes choses.

A Cécile et Michel qui ont toujours été des modèles pour moi chacun à leur façon. A Anne-Sophie (La sagesse), Thibault, Charlotte et Maé.

A Frédéric qui a su m'accompagner, me soutenir et me supporter. Je suis sûr que la route sera longue.

A Ponpon que je ne pouvais pas ne pas citer !

LISTE DES ABREVIATIONS UTILES

BTb : biopsies trans-bronchiques

IL-2 : interleukine 2

IL-2R : récepteur pour l'interleukine 2

OKT3 : muromonab-CD3 est un anticorps anti-CD3

VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde

TABLE DES MATIERES

I) Introduction	20
A. Le rejet aigu	20
1) Contexte.....	20
2) Le rejet aigu cellulaire	20
3) Les voies de signalisation	21
4) La prévention du rejet.....	21
5) Les facteurs de risque des rejets aigus cellulaires (RAC)	22
6) Le rejet aigu en pratique	23
7) Le traitement classique du rejet.....	26
B. Le Basiliximab	28
II) Article	30
III) Synthèse bibliographique	43
IV) Discussion	46
1) Discussion des résultats et validité externe	46
2) Force et faiblesse de l'étude	48
3) Coût	48
4) Etudes ultérieurs	49
V) Conclusion	Erreur ! Signet non défini.
VI) Bibliographie	51

I) Introduction

A. Le rejet aigu

1) Contexte

La transplantation pulmonaire est devenue le traitement de référence en cas d'insuffisance respiratoire chronique au stade terminal. Depuis la première greffe cardio-pulmonaire ayant eu lieu en 1981, la prise en charge initiale et le suivi ont été transformés.

En post opératoire immédiat le patient est confronté à de multiples complications possibles : dysfonction aigue primitive du greffon, rejet hyper aigu, pneumothorax, chylothorax, embolie pulmonaire, infections... Ces complications sont bien connues et recherchées pour être traitées le plus précocement possible.

Dans les mois suivants la transplantation, le patient peut également développer un rejet aigu cellulaire ou humoral, une infection bactérienne, virale ou fongique ou encore d'autres complications en liens avec les immunosuppresseurs(1).

2) Le rejet aigu cellulaire

Le rejet aigu cellulaire est médié par les lymphocytes T effecteurs du receveur. Il est la conséquence d'une incompatibilité HLA entre le donneur et le receveur. A partir du moment où l'allo-antigène est reconnu par le système immunitaire, l'activation et la production de cytokines par les Lymphocytes T et autres cellules conduit à l'amplification de la réponse immunitaire. Celle-ci conduit à la fabrication de lymphocytes T effecteurs, à la synthèse d'anticorps par les plasmocytes et à l'activation des macrophages. Cette cascade d'évènements est favorisée par la synthèse de médiateurs comme les cytokines, les interleukines et le complément.

3) Les voies de signalisation

La réponse allo-immune est initiée par l'allo-reconnaissance, après activation des lymphocytes T il existe une expansion clonale des cellules allo-réactives. L'activation lymphocytaire est médiée par 4 signaux : 3 signaux externes activateurs et 1 signal interne de prolifération cellulaire activant la division cellulaire (« cell cycle ») (cf. figure 1). La stimulation du Lymphocyte T va conduire à l'expansion clonale et à l'activation de ceux-ci.

L'activation des Lymphocytes T CD4 va conduire à la synthèse d'allo-anticorps par les Lymphocytes B et à la lyse cellulaire par les Lymphocytes T CD8.

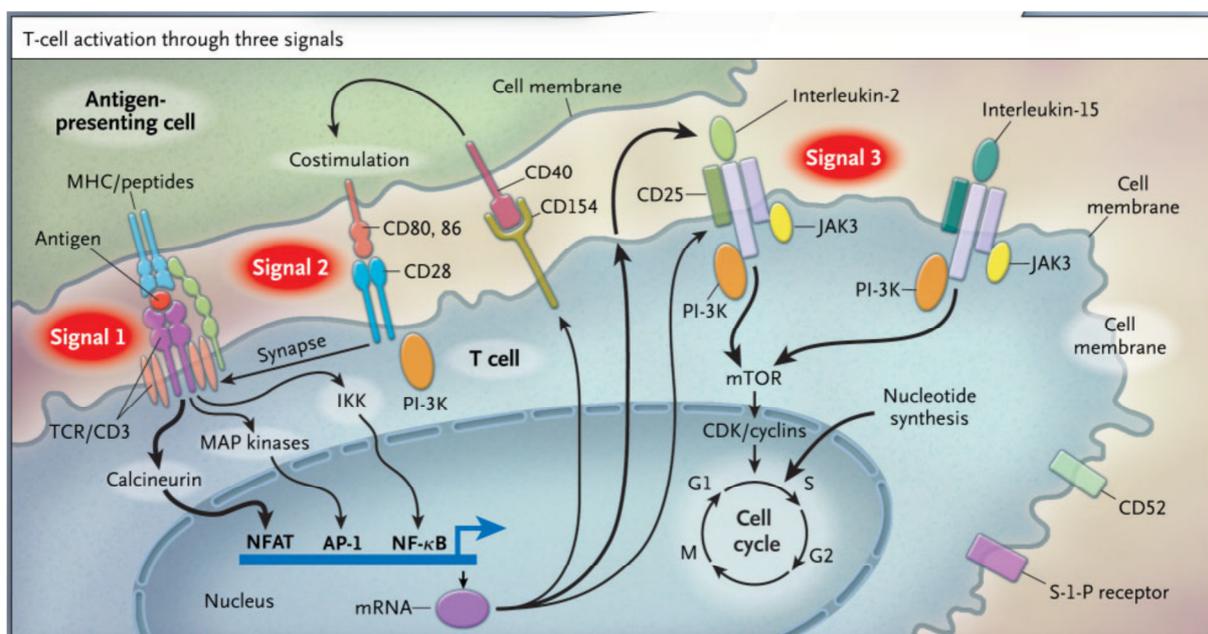


Figure 1 - Les voies de signalisation(2)

4) La prévention du rejet

La survenue du rejet est prévenue par la mise en place au long cours d'un traitement immunosuppresseur standard(3) comprenant :

- un inhibiteur de la 2^{ème} voie de signalisation : la corticothérapie (CORTANCYL®),
- un inhibiteur de la 1^{ère} voie de signalisation : le Tacrolimus (PROGRAF® ou ADVAGRAF® ou ADOPORT®)
- et un inhibiteur de la 4^{ème} voie de signalisation (« cell cycle ») : le Mycophenolate Mofetil (CELLCEPT®)(4).

Dans certains cas le traitement immunosuppresseur est modifié avec instauration d'un inhibiteur de la 3^{ème} voie de signalisation comme l'Everolimus.

L'objectif de cette association de traitement est d'avoir une action complémentaire sur différentes voies de signalisation (Cf. figure 2).

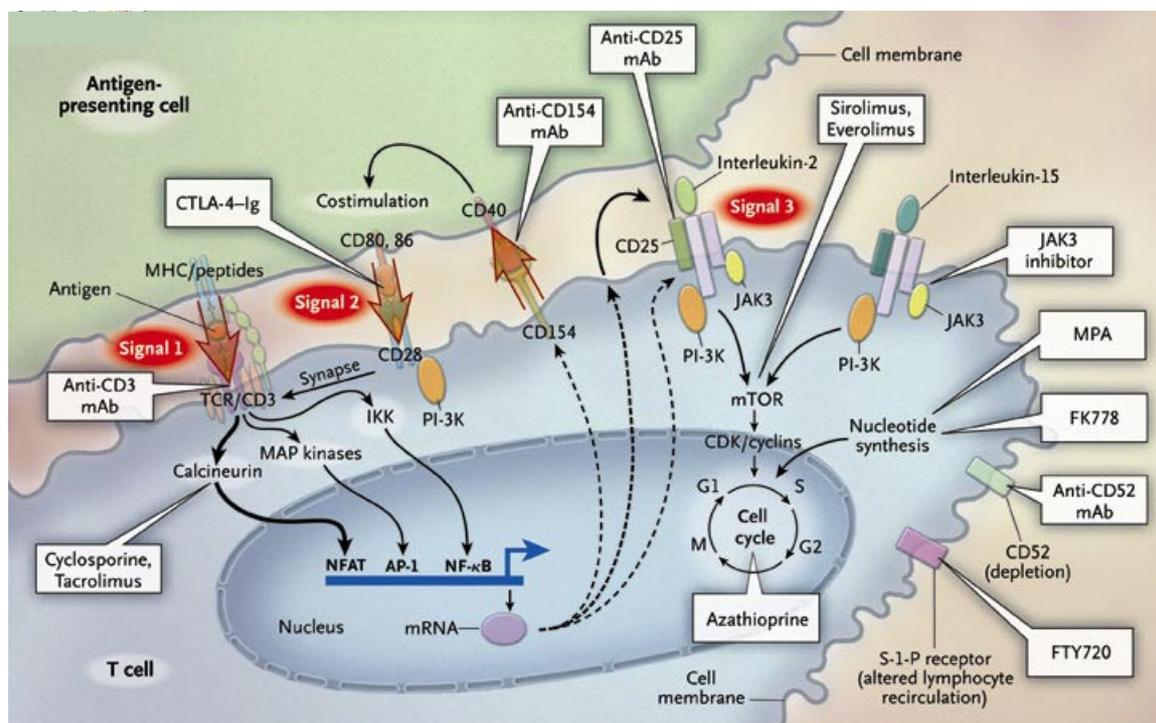


Figure 2 – Les immunosuppresseurs et leurs cibles.

5) Les facteurs de risque des rejets aigus cellulaires (RAC)

Les RAC surviennent le plus souvent au cours des 1^{ers} mois post transplantation. Le risque de survenue de rejets aigus décroît au fur et à mesure des mois laissant la place aux risques de rejet chronique (cf. figure 3).

L'absence de correspondance HLA entre le donneur et le receveur(5) augmente le risque de RAC. Certains loci HLA doivent être plus impliqués que d'autres dans la survenue des rejets. En plus de la correspondance entre le donneur et le receveur, la génétique propre du receveur peut prédisposer à la survenue de rejets aigus cellulaires. En effet certains patients ont un génotype(6) prédisposant à la résistance aux médicaments, comme le MDR1 (human multidrug resistant gene), ou encore une prédisposition à une synthèse plus ou moins importante d'IL-10(7), des toll-like récepteurs (TLR4) ou de nombres de copies de gène de

certaines chemokines comme CCL4L(8) qui peuvent participer à augmenter le risque de rejets aigus.

Le traitement immunosuppresseur a bien évidemment un impact sur la survenue de rejets aigus. En cas de mauvaise observance, ce risque augmente. Le type d'immunosuppresseur peut aussi contribuer à augmenter le risque de RAC. Le Tacrolimus semble protéger plus efficacement que la cyclosporine(9). Les patients ayant reçu un traitement d'induction sont moins amenés à présenter un rejet aigu. Les patients jeunes présentent plus de rejets que les patients âgés(10). D'autres facteurs modifiables, peuvent influencer la survenue de rejets : la carence en vitamine(11) ainsi que la présence d'un reflux gastro-œsophagien(12).

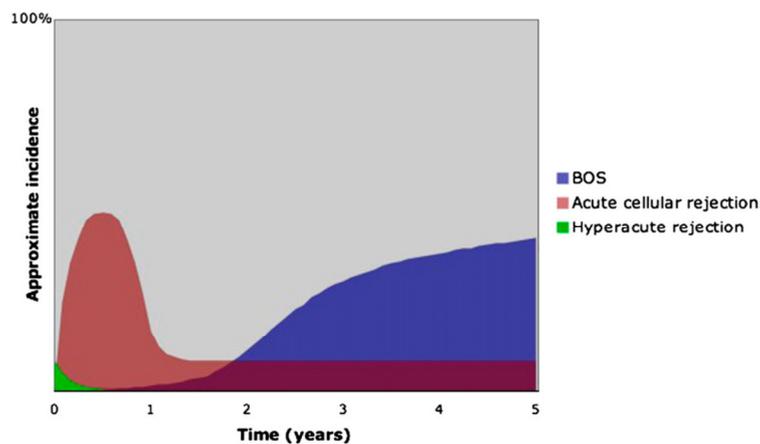


Figure 3 - Incidence relative des rejets selon le temps en cas de transplantation pulmonaire(13)

6) Le rejet aigu en pratique

Le rejet aigu est suspecté chez un patient présentant une toux, de la fièvre, une dyspnée, une désaturation à l'exercice, une diminution des capacités fonctionnelles avec chute du VEMS(5)(14)...

La radiographie pulmonaire et le scanner thoracique peuvent mettre en évidence des opacités aspécifiques (ne faisant pas le diagnostic). Le grade du rejet sera d'autant plus élevé que le patient sera symptomatique(15) mais les infections peuvent donner la même symptomatologie et cette proportionnalité peut être mise en défaut. Ce qu'il faut ne pas méconnaître c'est que le rejet peut survenir chez un patient asymptomatique.

Des biopsies trans-bronchiques (BTb) sont systématiquement réalisées par beaucoup d'équipe de transplantation tous les 2 mois ou plus souvent en cas de suspicion de rejet. Ces biopsies sont réalisées préférentiellement en lobaire inférieur en l'absence de zone plus atteinte sur l'imagerie. Des études ont montré que chez un même patient, le rejet était à un grade plus élevé en lobaire inférieur par rapport au lobaire supérieur(16)

De manière conjointe, lors de la réalisation de la fibroscopie et des BTb, d'autres prélèvements sont réalisés et envoyés en analyse cytologique, bactériologique, virologique et mycologique. Ces prélèvements sont importants car il ne faut pas méconnaître une infection aigue pouvant mimer le tableau de rejet aigu(17). Les complications des biopsies trans-bronchiques sont faibles et sont la survenue d'une hypoxémie transitoire, d'un saignement important de plus de 100 ml (4%), d'un pneumothorax (1,46%), d'une arythmie (0,57%), et dans de très rares cas la nécessité de ventiler le patient (0,32%). Dans certains cas les prélèvements sont non contributifs avec l'absence de parenchyme (0.24%) ou l'absence de parois bronchique (3,6% des cas) (18)

Une analyse histologique est réalisée sur les fragments prélevés (au minimum 5(19)). Le rejet est étiqueté grade A0 à A4. (Tableau 1)

Grade 0	Aucun
Grade 1	Minimal
Grade 2	Léger
Grade 3	Modéré
Grade 4	Sévère

Tableau 1 - Classification des rejets aigus cellulaires pulmonaires(19)

Figures 4 – Aspect anatomopathologiques des rejets de grade 1 à 4

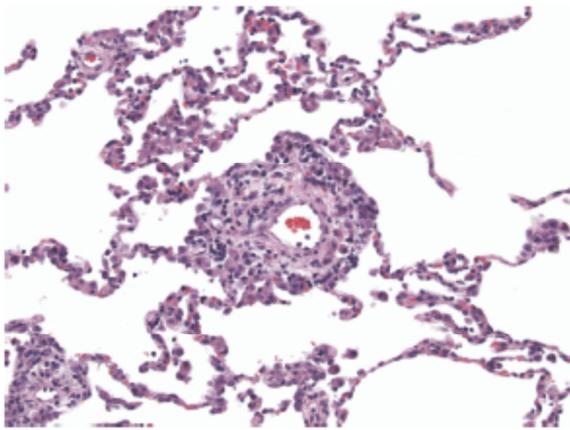


Figure 1. Minimal acute cellular rejection (A1). The characteristic feature of minimal acute cellular rejection is circumferential infiltration of the perivascular interstitium by mononuclear cell inflammatory infiltrate. This typically involves the small veins and consists of scattered mononuclear cells 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).

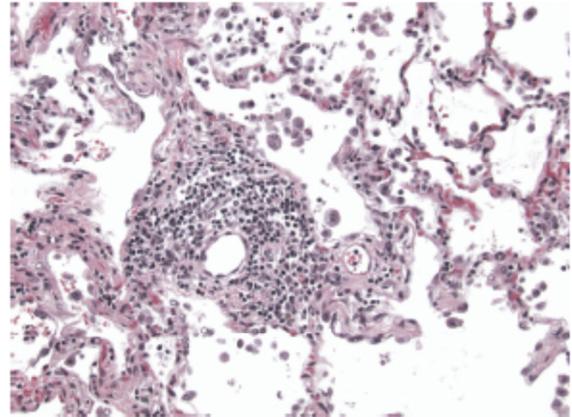


Figure 4. Mild acute cellular rejection (A2). In mild acute cellular rejection, the perivascular interstitium of small vessels, venules and arterioles, demonstrates significant circumferential expansion of the perivascular interstitium by mononuclear inflammatory infiltrate. The infiltrate consists largely of mononuclear cells with occasional activated lymphocytes and plasmacytoid lymphocytes. The mononuclear inflammatory infiltrate within the perivascular zones may be accompanied by alveolar macrophages. No infiltration of adjacent alveolar septa by the mononuclear infiltrate is present. H&E.

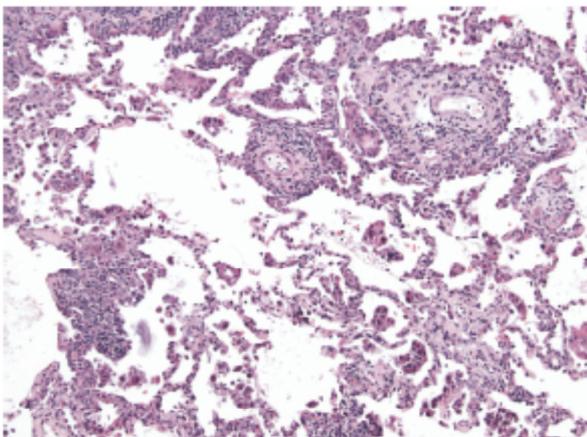


Figure 8. Moderate acute cellular rejection (A3). At scanning power, the perivascular mononuclear inflammatory infiltrate within the lung is easily identified. In addition, mononuclear cells are seen to percolate from the perivascular interstitium of small vessels into the alveolar septa where they are accompanied by alveolar pneumocyte hyperplasia. Mononuclear cells percolate into the perivascular airspaces where they are accompanied by a pronounced intraalveolar macrophage reaction. H&E.

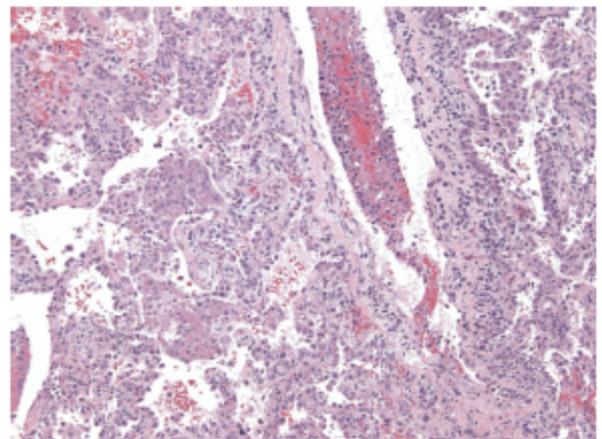


Figure 12. Severe acute cellular rejection (A4). At low magnification, the perivascular spaces and alveolar septa are expanded by a mononuclear inflammatory infiltrate, which paradoxically seems less intense than that seen in moderate acute cellular rejection. Percolation of mononuclear cells into the alveolar septa is readily identified and in severe rejection is accompanied by such pronounced alveolar pneumocyte injury that airspace fibrin and hyaline membranes form, with varying degrees of organization. This is accompanied by a nonspecific neutrophilic infiltrate. Such injury to the alveolar septa with fibrin exudation and neutrophil infiltration is characteristic of severe acute cellular rejection. Endothelialitis is almost uniformly seen in these cases. H&E.

Selon le grade du rejet, la mise en route d'un traitement spécifique sera discutée. Un rejet de grade supérieur ou égal à 2 sera systématiquement traité. Par le passé les rejets de grade A1 n'étaient pas traités mais les données récentes sont plutôt en faveur du traitement de ces rejets minimes pour diminuer l'incidence du syndrome de bronchiolite oblitérante. Si il n'y a pas de rejet sur les biopsies, le traitement immunosuppresseur est inchangé et si le délai le permet, il est même diminué (diminution d'un pallier de la corticothérapie orale).

7) Le traitement classique du rejet

Le traitement de référence, en 1^{ère} intention, est la corticothérapie systémique. Les modalités suivies dans le service de Pneumologie de l'hôpital Louis Pradel sont : Méthylprednisolone 10mg/kg 3 jours de suite par voie intraveineuse.

Les avantages de la corticothérapie sont un recul important d'utilisation, un faible coût, une disponibilité aisée. Les inconvénients sont les multiples interactions possibles avec les thérapeutiques usuels : la cyclosporine (diminution ou augmentation de l'effet), l'Everolimus (diminution de l'effet), les antifongiques (comme l'itraconazole). Les autres inconvénients sont en lien avec les effets généraux de la corticothérapie : modification du comportement et décompensation psychiatrique, déséquilibre du diabète, cataracte, altération des défenses immunitaires avec survenue d'infections opportunistes, trouble de la cicatrisation cutanée et endobronchique, ostéopénie...

En cas de résolution du rejet, l'amélioration clinique est constatée en 24-72h.

Les différentes alternatives à un nouvel assaut de corticoïdes utilisé en cas de rejet persistant sont :

- les Thymoglobuline (TG),
- le Méthotrexate,
- l'OKT3,
- la Photophérèse,
- l'instauration de Rapamycine,
- le relais de la Cyclosporine par le Tacrolimus
- et les aérosols de cyclosporine.

L'alternative choisie initialement dans le service de pneumologie de l'hôpital Louis Pradel était les Thymoglobulines. Les inconvénients de ce traitement sont le risque de leucopénie et thrombopénies, l'augmentation du risque d'infections et la survenue transitoire de la maladie sérique associant fièvre, vasculite, arthrite et néphrite réaction transitoire secondaire à la réponse immunitaire contre les antigènes du sérum de cheval/lapin (contenant les globulines anti lymphocytaires) et enfin la nécessité d'un abord veineux central.

En cas de non réponse aux TG, la plasmaphérèse est envisagée.

B. Le Basiliximab

Le Basiliximab (SIMULECT®) est un anticorps monoclonal chimérique formé d'une chaîne lourde IgG et d'une chaîne légère kappa. Il est dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 2 (IL2). Les récepteurs sont exprimés à la surface des lymphocytes T activés et interviennent dans la voie du 3^{ème} signal au cours de la réponse immunitaire. La fixation du Basiliximab sur ce récepteur empêche la fixation de l'interleukine 2, et donc l'activation qui en découle.

La chaîne alpha du récepteur de l'IL2 est aussi appelée Ag-CD25. La ½ vie du Basiliximab est de 13 jours et la saturation des sites CD25 perdure pendant 4 à 6 semaines(20).

Le Basiliximab a déjà montré son intérêt dans la prévention de la survenue de rejets aigus ou dans l'amélioration du taux de survie (20)(21)(22). 45% des greffes pulmonaires européennes bénéficient d'un traitement d'induction(23) (Basiliximab, Thymoglobuline, Alemtuzumab et anti-lymphocytes globulines confondus). La période suivant la transplantation pulmonaire est à fort risque de rejet aigu cellulaire, en comparant aux greffes des autres organes solides, ce risque est plus élevé. Le poumon greffé contient un nombre plus élevé de cellules dendritiques du donneur qui sont capable de stimuler les cellules T et de déclencher la cascade d'activation responsable du rejet aigu cellulaire.

L'objectif de l'induction est de diminuer l'activité des lymphocytes T et donc de réduire l'incidence des rejets aigus. Le Basiliximab est l'un des agents d'induction le plus souvent utilisé (23)(21), il inhibe la prolifération et la différenciation cellulaire des lymphocytes T(24). Le protocole standard consiste en la perfusion de 20 mg de Basiliximab au moment de la transplantation suivie d'une deuxième dose au 4^{ème} jour post transplantation.

Habituellement la perfusion est très bien toléré(25), ceci étant en partie lié au fait que c'est un anticorps humanisé(26).

Figure 5 - molécule de Basiliximab



Le but de cet article est de montrer l'efficacité du Basiliximab dans la prise en charge du rejet aigu cellulaire chez les patients transplantés pulmonaire.

II) Article

L'article qui va suivre a été rédigé en langue anglaise et est en cours de soumission dans la revue « Journal of Heart and Lung Transplantation »

Basiliximab for the treatment of acute cellular rejection after lung transplantation: a retrospective Cohort Study

Anne-Marie RABAIN^{1 2}, Agathe SENECHAL¹, Stéphane SANCHEZ³, François PHILIT¹,
Laura CHALABREYSSE⁴, Françoise THIVOLET BEJUIT^{2 4}, Jean-François MORNEX^{1 2}

1. Service de pneumologie, Hospices Civils de Lyon, CH Louis Pradel, France
2. Faculté de médecine Lyon Est, Université Lyon 1, 69003 Lyon, France
3. Pôle IMER, Hospices Civils de Lyon, 162 avenue Lacassagne 69003 Lyon, France
4. Service d'anatomo-pathologie, Hospice Civils de Lyon, CH Louis Pradel, France

Corresponding author:

RABAIN Anne-Marie

Centre Hospitalier Louis Pradel

Service de pneumologie

anne-marie.rabain@chu-lyon.fr

AUTHORS DISCLOSURE: All authors have no conflict to declare for the work under consideration

Basiliximab for the treatment of acute cellular rejection after lung transplantation : a retrospective Cohort Study

Résumé

Introduction

Malgré l'amélioration du taux de survie à court terme en cas de transplantation pulmonaire, le taux de survie à 5 ans est de seulement 53 %. La dysfonction chronique du greffon reste le facteur limitant de la survie à long terme. Les épisodes de rejets aigus cellulaires (RAC) (et les rejets résistants aux corticoïdes (RRC)) sont l'un des facteurs de risque de dysfonction chronique du greffon. Le Basiliximab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'interleukine-2 habituellement utilisé au cours de l'induction de greffe pulmonaire.

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du Basiliximab dans le traitement des RAC et RRC chez les patients transplantés pulmonaires.

Matériel et Méthode

Cette étude est une analyse rétrospective issus de dossiers médicaux collectés du 1^{er} janvier 2008 au 1^{er} aout 2014. Le critère d'inclusion était la survenue d'un rejet aigu cellulaire de grade 1 à 4. Le critère d'exclusion était un âge inférieur à 18 ans au moment de la transplantation. Les rejets persistants, le délais de survenue d'un nouveau RAC, la survenue d'un diabète, les néoplasies, les infections, les « cytokine released syndrome », et les décès étaient analysés.

Résultats

Quatre-vingt-un patients ont eu un RAC, seize de ces patients étaient âgés de moins de 18 ans au moment de la transplantation. 19/65 patients ont reçu du Basiliximab en traitement d'un RAC ou RRC. 0/7 patients traités par Basiliximab pour le 1^{er} épisode de rejet avaient un rejet sur la biopsie trans-bronchique (Btb) de contrôle. 11/45 patients traités sans Basiliximab avaient un rejet sur le Btb de contrôle. La survenue d'un nouveau rejet après la 1^{er} épisode de RAC étaient moins fréquent dans le groupe Basiliximab que dans le groupe sans Basiliximab avec respectivement 65% et 83% de récurrence p=0.25. Aucun « cytokine released syndrome » n'a été décrit.

Conclusion

Le Basiliximab est un traitement efficace et sûr dans le traitement des RAC et RRC. Des études prospectives sont maintenant nécessaires pour évaluer l'utilisation du Basiliximab en 1^{ère} ligne de traitement en cas de RAC ou RRC chez les patients transplantés pulmonaire.

Basiliximab for the treatment of acute cellular rejection after lung transplantation : a retrospective Cohort Study

Abstract

Introduction

Despite improvements in early survival after lung transplantation, long-term survival is only 53% at 5 years post-transplant. Chronic allograft dysfunction remain the main factor limiting long term transplant. Acute cellular rejection episodes (and steroid resistant rejection (SRR)) are one of the CLAD's risk factor. Therapy for SRR is not well established. Basiliximab is a monoclonal antibody targeting the interleukin 2 receptor currently used as induction therapy for lung transplant.

The aim of our study is to evaluate the effectiveness and safety of Basiliximab for the treatment of ACR and SRR in lung transplant.

Methods

This was a retrospective analysis data collected from the first January of 2008 and the first august of 2014. The inclusion criteria was the occurrence of ACR from grade 1 to 4. The exclusion criteria were the age under eighteen at the transplant. Persistence of rejection, time to next ACR, occurrence of diabetes, neoplasia, infections, cytokine released syndrome, death were analyzed.

Results

Eighty one patients had an episode of ACR, sixteen were under 18 years of age at the time of the transplant. 19/65 patients received once Basiliximab for the treatment of ACR or SRR. 0/7 patients treated with Basiliximab for the first ACR had rejection on the controlled trans-bronchial biopsy (Tbb), 11/45 patients treated without Basiliximab had rejection on the controlled Tbb. The occurrence of a new ACR after the first resolved episode of rejection was lower in the Basiliximab group than in the no Basiliximab group respectively 65% and 83% $p=0.25$. No cytokine released syndrome has been described.

Conclusion

Basiliximab is an effective and safe treatment for ACR and SRR. Prospective studies are now needed to evaluate the use of Basiliximab as first line therapy for ACR or SRR in lung transplant.

Introduction:

Lung transplantation (LT) is the ultimate treatment for end-stage irreversible chronic respiratory disease of various etiologies¹. Thanks to the new strategies (such as induction therapy^{2,3} or immunosuppressive treatment⁴) survival after lung transplant in adult patients has slowly improved over the last 30 years. The long term survival rate is about 50% at 5.7 years post-transplant⁵.

Chronic lung allograft dysfunction (CLAD)⁶ is the main factor limiting long-term transplant survival and the main pathologic manifestation of CLAD is bronchiolitis obliterans (BO). Suspected risks factors for BO are severe primary graft dysfunction, infection, number and severity of acute cellular rejection (ACR) episodes, lymphocytic bronchiolitis humoral rejection, gastro-esophageal reflux, persistent neutrophil influx and autoimmunity⁷.

More than a third of lung transplant recipients are treated for acute rejection in the first year after transplant. Typically, treatment of ACR is initiated with high dose parenteral glucocorticoids. Therapy for steroid resistant rejection (SSR) is not well-established. Anti-thymocyte globulin (ATG) is frequently used as rescue therapy for SSR in solid organ transplant (SOT) but side effects such as cytokine release syndrome, pyrexia, chills and infection are frequent.

Basiliximab (Simulect, Novartis Pharma, Basel, Swiss) is a chimeric (human/mouse) monoclonal antibody that blocks the alpha-subunit (CD25) of the interleukin-2 (IL2) receptor. Basiliximab inhibits the activation of T lymphocytes that play a major role in the mechanism of ACR. When T cells are activated, intracellular events occurs that lead to clonal expansion of antigen specific T cells. Two kinds of cells are produced: CD8+ cytotoxic T cells (which directly induce donor cell death by apoptosis and induction of cell lysis) and CD4+ helper T cells (which help B cells produce alloantibodies and help macrophages) the binding blocks the signal and prevents normal T-cells proliferation. Basiliximab is usually used as induction therapy in LT.

No study has reported the use of Basiliximab for ACR or SSR treatment in lung transplant until now. Few studies have reported the use of Basiliximab for SRR as rescue therapy in liver transplant^{8,9,10,11,12,13} or in acute GVH disease¹⁴. This treatment appeared to be safe and effective.

The aim of this study was to evaluate the effectiveness and safety of Basiliximab in the treatment of ACR or SRR in LT.

Patients and methods

Data were collected retrospectively from adult transplanted patients, who underwent single, bilateral or heart and lung transplantation at Louis Pradel hospital, Lyon, France. The inclusion criteria was the occurrence of ACR between the first January of 2008 to the first august of 2014. The exclusion criteria was age under 18 at transplantation (minor patients were managing by a different pediatric transplant team).

Immunosuppressive induction therapy included Methylprednisolone (10 mg/kg after the incision, followed by 120 mg during 3 days) and Basiliximab (20 mg at days zero and four). If the patients received an immunosuppressive treatment prior to transplant or were retransplanted, no Basiliximab was infused. For all patients, the standard immunosuppressive protocol after transplant included prednisolone (the first three months 0.5mg/kg/day, followed by a diminution of the posology till 0.1mg/kg/day after a year), tacrolimus (with levels of 10-15ng/ml for the thirst three months and 8 to 12 ng/ml, thereafter) and mycophenolate mofetil (0.5g twice a day slowly increased to 1-1.5g twice a day)

To detect ACR, transbronchial biopsies (Tbb) were performed every two months in all patients during the first year after transplant. Tbb were carried on after the first year only if ACR was suspected.

Tbb were performed by an experimented doctor, using a flexible bronchoscope during fluoroscopy, after local anesthesia. All lung biopsy samples were evaluated by the same trained team.

The diagnosis of ACR in lung transplant recipient is based on typical histopathological features such as perivascular and interstitial mononuclear cell infiltrates. The grades range of ACR were classified from A0 (no rejection) to A4 (severe), consistent with ISHLT definition and the revisited nomenclature from Stewart S. and al.

When ACR was detected, first intention treatment was Methylprednisolone (10 mg/kg/day for 3 days). To assess response to treatment, Tbb were performed two to three weeks after therapy. If persistent rejection was detected, a second line treatment was given. Patients could

be treated with a second course of Methylprednisolone (10mg/kg/day for 3 days) or with Thymoglobulin (1,5mg/kg/day for 3 to 14 days) or with Basiliximab (20mg at day one and day four). The choice between the three options was at the doctor's discretion, depending on the clinical status of the patient (diabetes, early ACR, high risk of dehiscence or cicatrization complication, evolving infection...)

Bronchiolitis obliterans syndrome was diagnosed when a patient had airflow limitation (i.e. decline in forced expiratory volume in one second FEV1) in the absence of other etiologies.

The analyses of the effect of the treatment have been made only on the first episode of rejection.

Results

On the first January of 2008 thirty-fives transplanted patients were taken in charge in our center. At the end of the time, the first of august 2014, one hundred and thirty five patients were followed by the same transplant team. During this interval one hundred and thirty one patients benefited from a transplant (single, bilateral and simultaneous heart-and-lung transplant).

Eighty-one patients were identified as having at least one acute cellular rejection from january 2008 to august 2014. Sixteen have been excluded from this study due to their age at the transplant, leaving a total of sixty-five patients: 19 patients in the BASILIXIMAB group and 46 in the no- BASILIXIMAB group. In the BASILIXIMAB group 2 patients have been treated with BASILIXIMAB and THYMOGLOBULIN, they have been removed from the subject's characteristics table (to rule out the risk of confusion bias).

The main characteristics of the population are described in the hereafter tables (table 1 and 2).

Table 1 – Subjects characteristics	<i>Population (65 patients)</i>	<i>Patients treated with BASILIXIMAB (17 patients)</i>
Type of transplant % (N)		
Single	57 (37)	41 (7)
Bilateral	32 (21)	47 (8)
Heart and lung	11 (7)	12 (2)
Indication for transplant % (N)		
COPD and alpha 1 anti-trypsin	26.2 (17)	23.5 (4)
Fibrosis	23.1 (15)	41 (7)
Cystic fibrosis	35.3 (23)	23.5 (4)
Pulmonary arterial hypertension	7.7 (5)	12 (2)
Bronchiectasis not associated with CF	4.6 (3)	0
Other	3.1 (2)	0

Age at transplant (years)	44	
Sexe, male % (N)	62 (40)	59 (10)
Patients having died % (N)	23 (15)	
Time to death, mean (months)	26	
Basiliximab induction % (N)		
Yes	71 (46)	76.5 (13)
No	21 (14)	23.5 (4)
No information	8 (5)	0
Immunosuppression prior transplant % (N)	20 (13)	29 (5)
CMV % (N)		
Recipient +	55 (36)	68 (11)
Recipient - / Donor +	17 (11)	0
Recipient - / Donor -	27 (17)	31 (5)
Missed information (number of patients)	1/65	1/17
EBV negative recipients % (N)	5 (3)	0

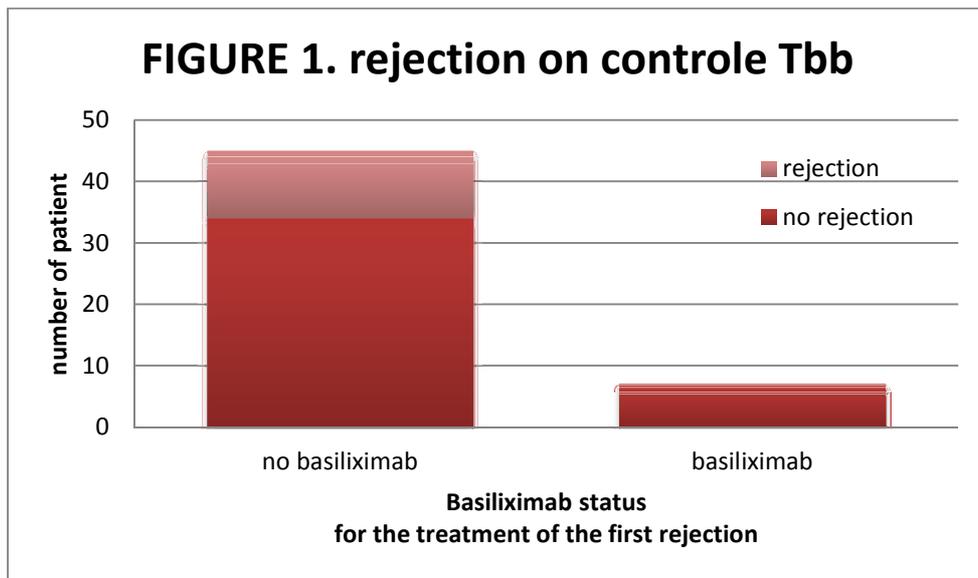
IQR : interquartile range, CF : cystic fibrosis,

Table 2 – Characteristics post-transplant		
	<i>Population</i> (65 patients)	<i>Patients treated with</i> BASILIXIMAB (17 patients)
Malignancy post transplant % (N)	17 (11)	6 (1)
Time until first rejection (median) days	82	58
CLAD % (N)	43 (28)	29 (5)
Antibody-mediated rejection % (N)	9 (6)	23 (4)
Persistence of AAR % (N)	22 (14)	35 (6)
Diabetes number of data/number of patients	63/65	
No diabetes before transplant	57 (36)	35.3 (6)
Diabetes before and after	27 (17)	35.3 (6)
No diabetes before / diabetes after	16 (10)	29 (5)

CLAD : chronic lung allograft dysfunction, AAR : acute allograft rejection

Rejections:

In patient with ACR , a significant and sustained reduction of histological acute rejection was evident after Basiliximab based treatment. At any time (first, second or third episode of ACR) the whole group of patients treated with Basiliximab had no rejection on the post Basiliximab Tbb. Seven patient had Basiliximab for the treatment of the first ACR, they have been compared with the forty five other patients who received no Basiliximab for their first ACR. In the Basiliximab group 0/7 patients had rejection on the Tbb whereas in the No Basiliximab group 11/45 had rejection.



The occurrence of a new ACR after managing the first ACR seems to be higher in the Methylprednisolone group than in the Basiliximab group. End of point at one year of new acute cellular rejection was calculated using the Kaplan-Meier method among patients with ACR treated by Basiliximab or methylprednisolone. Freedom values from new acute cellular rejection in the first year were respectively 83.3% and 64.9% in the Basiliximab group and methylprednisolone group (p-value = 0.25).

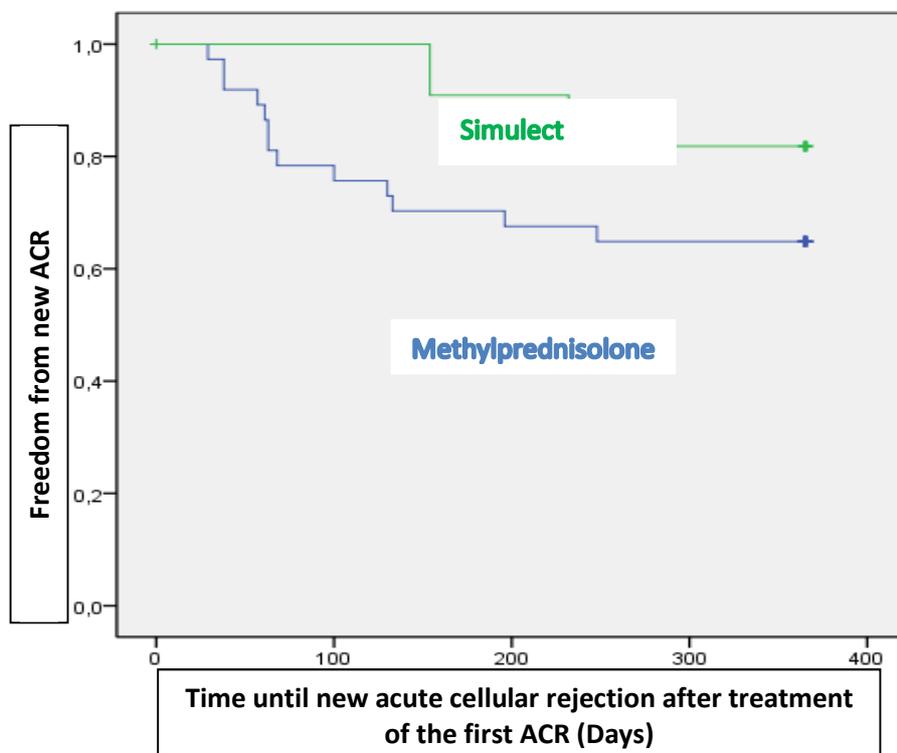
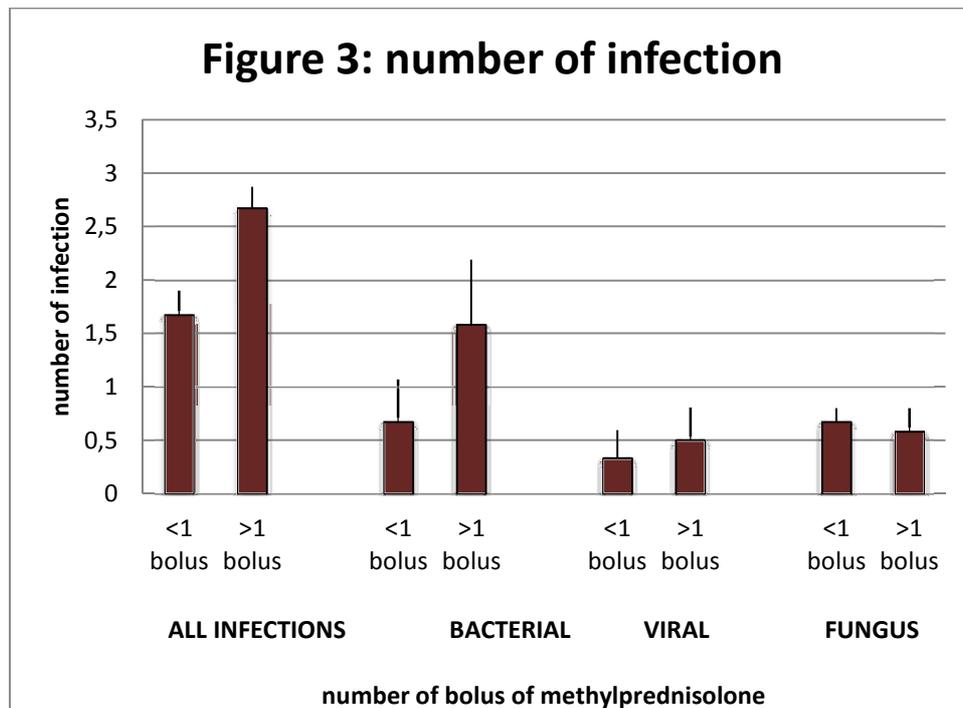


Figure 2: occurrence of new ACR. As we can see new ACR occurred less often and sooner after the treatment of the first ACR with Basiliximab compare with treatment without Basiliximab. At one year post transplantation 83.3% of patient had a new ACR in the methylprednisolone group when patient treated with Basiliximab had only 64.9%

Effect of Methylprednisolone:

Fewer infections were reported in the group receiving less than one bolus of methylprednisolone after the transplant, compared with the group receiving more than two boluses. The occurrence of infections (without sub-group) were lower in the “low dose of methylprednisolone group” 1.67 ± 1.904 vs 2.67 ± 2.87 in the “high dose of methylprednisolone” $p=0.145$. This finding was the same also in the sub group viral and bacterial infection. (Figure 3)

There was more fungal infection after the transplant in the group receiving less bolus of methylprednisolone, 24/26 infections were prior the first treatment of rejection in the low dose of methylprednisolone whereas only 1/5 fungal infection start before the first treatment of rejection in the “high dose of methylprednisolone” group.



36 patients had no diabetes before and after the transplant, 10 patients had diabetes already before the transplant and 10 patients acquired diabetes. More patients had a new diagnosis of diabetes in the high dose of methylprednisolone group than in the low dose group respectively 3/12 (25%) and 7/50 (14%) $p=0.35$.

Effect of Basiliximab

Diabetes appeared more often in the Basiliximab group (5/19) than in the no Basiliximab group (5/44), respectively 26% and 11%, $p=0.136$. Patients could have received methylprednisolone prior use of BASILIXIMAB, and the incidence could be a confusion bias.

BASILIXIMAB was well tolerated. Fewer neoplasia were seen in the BASILIXIMAB group (1/19) compare with the no BASILIXIMAB group (9/45), with respectively 5.2% and 20% $p=0.10$. Cutaneous cancer (4 patients) and HPV-related neoplasia (3 patients) were more often seen.

There were less CLAD in the BASILIXIMAB group than in the no BASILIXIMAB group, respectively 47% and 87% $p=0.47$.

Effect of prior immunosuppression

When patient had anterior immunosuppression (azathioprine, rituximab, cyclophosphamide, high dose of prednisolone) we found that they had more infection due to *Aspergillus fumigatus*.

In the group of patients receiving anterior immunosuppression, they had more incidence of diabetes post-transplant comparing with patients having no anterior immunosuppression. In the immunosuppression group the incidence of diabetes was 50% versus 13% $p=0.066$ in the naïve group. Two patients were treated with Cyclophosphamide, three patients with high dose of Methylprednisolone and three others patients with high dose of Methylprednisolone and Azathioprine.

Discussion:

We describe the first use of Basiliximab in the treatment of SRR or ACR in lung transplant. Our results demonstrate that Basiliximab therapy seems to be effective and safe for the treatment of ACR.

Basiliximab was well tolerated without infusion side effects, increase of neoplasia or infectious diseases. Basiliximab seems to be superior to methylprednisolone used for treating ACR or SRR in lung transplant. Less ACR arrived post treatment with Basiliximab. Infection was more important in the high dose group of methylprednisolone, using more often Basiliximab could reduce the incidence of infections and complications associated as BOS.

The binding of the IL2- receptor blocks the signal and prevents normal T-cells proliferation and we assume that thereby the progression of ACR. IL2 promotes the proliferation of

activated T cells by engaging the IL2 receptor and this must have an implication in the mediation of ACR, and explain the efficacy of Basiliximab.

These results are consistent with the literature for other organs. The management of ACR (preventing and effective treatment) is one of the key to reduce the occurrence of BOS and thereby the mortality.

A limitation of this study is that it was a retrospective and non-randomized study. Prospective studies are now needed to evaluate the use of Basiliximab as first line therapy for ACR or SRR in lung transplant.

References :

1. Whitson, B. A. & Hayes, D. Indications and outcomes in adult lung transplantation. *J. Thorac. Dis.* 6, 1018–1023 (2014).
2. Whitson, B. A. *et al.* To induce or not to induce: a 21st century evaluation of lung transplant immunosuppression's effect on survival. *Clin. Transplant.* 28, 450–461 (2014).
3. Sweet, S. C. Induction therapy in lung transplantation. *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.* 26, 696–703 (2013).
4. Lund, L. H. *et al.* The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 33, 996–1008 (2014).
5. Yusen, R. D. *et al.* The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 33, 1009–1024 (2014).
6. Verleden, G. M., Raghu, G., Meyer, K. C., Glanville, A. R. & Corris, P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.* 33, 127–133 (2014).
7. Berastegui, C. *et al.* Biomarkers of pulmonary rejection. *Transplant. Proc.* 45, 3163–3169 (2013).
8. Togashi, J. *et al.* Basiliximab as therapy for acute rejection after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Biosci. Trends* 5, 57–60 (2011).
9. Fernandes, M. L. *et al.* Treatment of steroid-resistant acute liver transplant rejection with basiliximab. *Transplant. Proc.* 37, 2179–2180 (2005).
10. Shigeta, T. *et al.* Basiliximab treatment for steroid-resistant rejection in pediatric patients following liver transplantation for acute liver failure. *Pediatr. Transplant.* 18, 860–867 (2014).
11. Aw, M. M. *et al.* Basiliximab (Simulect) for the treatment of steroid-resistant rejection in pediatric liver transplant recipients: a preliminary experience. *Transplantation* 75, 796–799 (2003).
12. Alvarez Castro, A. M., Seijo Ríos, S., Molina Pérez, E., Castroagudín, J. F. & Varo Pérez, E. [Basiliximab in the treatment of acute steroid-resistant rejection after liver transplantation]. *Gastroenterol. Hepatol.* 35, 649–651 (2012).
13. Togashi, J. *et al.* A single-center experience of the use of interleukin-2 receptor antagonists for various situations in liver transplant recipients. *Transplant. Proc.* 46, 739–743 (2014).
14. Schmidt-Hieber, M. *et al.* Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Br. J. Haematol.* 130, 568–574 (2005).

III) Synthèse bibliographique

A ce jour, aucun article n'a été référencé concernant l'utilisation du Basiliximab en traitement du rejet aigu cellulaire chez les patients transplantés pulmonaire.

Les pratiques du traitement du rejet aigu résistant aux corticoïdes sont hétérogènes et peu de bibliographie exhaustive est disponible sur le sujet. Différents traitements ont été proposés : Valentine(27) propose l'irradiation complète des tissus lymphoïdes avec une bonne tolérance et une bonne efficacité sur la résolution des rejets aigus. Keenan(28) et Iacono(29) propose l'utilisation d'aérosols de cyclosporine efficace aussi mais moins bien tolérés sur le plan clinique. Dall'Amico(30) reprend l'utilisation de la Photophérèse qui semble efficace sur le traitement des rejets aigus mais aussi sur le syndrome de bronchiolite oblitérante.

Sarahrudi(31) montre que le remplacement de la Cyclosporine par le Tacrolimus permet de diminuer l'incidence des rejets aigus après rejets persistants mais aussi celle du syndrome de bronchiolite oblitérante, dans le même article il fait référence à l'utilisation efficace de l'OKT3, du Méthotrexate et des aérosols de Cyclosporine et aussi celle l'irradiation des organes lymphoïde et photophérèse moins efficace dans son étude. Reams(32) propose l'utilisation de l'Alemtuzumab, un anticorps monoclonal dirigé l'antigène CD-52 exprimé à la surface des cellules B et des Lymphocytes T pour le traitement des rejets aigus avec de bons résultats tant sur la résolution du rejet aigu que sur celle du syndrome bronchiolite oblitérante. D'autres équipes ont rapporté l'utilisation de l'OKT3, du Méthotrexate avec succès dans le traitement du rejet aigu.

Auteur (année)	Titre de l'article	Molécule / Technique utilisée	Résolution du rejet
V. G. Valentine (1996)	Total lymphoid irradiation for refractory acute rejection in heart-lung and lung allografts	Irradiation lymphoïde complète (800Gy) (ILC)	6/6
R. J. Keenan (1997)	Treatment of refractory acute allograft rejection with aerosolized cyclosporine in lung transplant recipients.	Aérosols de cyclosporine A (300 mg)	14/18
A. Iacono (1997)	Interleukin 6 and interferon-gamma gene expression in lung transplant recipients with refractory acute cellular rejection: implications for monitoring and inhibition by treatment with aerosolized cyclosporine.	Aérosols de cyclosporine A (300 mg/j)	15/17
R. Dall'Amico (2002)	Extracorporeal photochemotherapy: a new therapeutic approach for allograft rejection.	Photophérèse (8-methoxypsoralen et lumière UV)	3/3
K. Sarahrudi (2002)	International experience with conversion from cyclosporine to Tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection	Relais cyclosporine par Tacrolimus	diminution de l'incidence des rejets aigus 101/108
		OKT3	1/1
		Irradiation Lymph.	1 ou 2/6
		Aero. cyclosporine	7/9
		Méthotrexate photophérèse	10/12 3/14
B. D. Reams (2007)	Alemtuzumab in the treatment of refractory acute rejection and bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation.	Alemtuzumab (30 mg)	12/12

Le Basiliximab a été utilisé avec succès, par certaines équipes de transplantateurs hépatiques, en cas de rejet cellulaire.

M. M. Aw(33), T. Shigeta(34), M. L. Fernandes(35), Alvarez Castro(36) et Togashi(37)(38) et leurs équipes ont montré l'efficacité du Basiliximab soit en cas de rejets aigus cellulaires résistant aux corticoïdes soit en 1^{ère} intention, avec une excellente tolérance immédiate.

Auteurs (année)	Titre de l'article	Indications (rejet hépatique)	Résolution du rejet
Aw (2003)	Basiliximab (Simulect) for the treatment of steroid-resistant rejection in pediatric liver transplant recipients: a preliminary experience	7 patients traités pour rejets résistants aux corticoïdes	5/7
Fernandes (2005)	Treatment of steroid-resistant acute liver transplant rejection with Basiliximab	1 patient traité pour rejet résistant aux corticoïdes	1/1
Togashi (2011)	Basiliximab as therapy for acute rejection after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis	3 patients traités pour rejets aigus en 1 ^{ère} intention	3/3
Alvarez Castro (2012)	Basiliximab in the treatment of acute steroid-resistant rejection after liver transplantation	1 patient traité pour rejets résistants aux corticoïdes	1/1
Shigeta (2014)	Basiliximab treatment for steroid-resistant rejection in pediatric patients following liver transplantation for acute liver failure	7 patients traités pour rejets résistants à 2 séries de bolus de corticoïdes	6/7
Togashi (2014)	A Single-Center Experience of the Use of Interleukin-2 Receptor Antagonists for Various Situations in Liver Transplant Recipients	8 patients traités pour rejets résistants aux corticoïdes, 5 patients traités pour rejet aigu en 1 ^{ère} intention	11/13

Enfin, l'équipe de transplanteur cardiaque de S. Bouregaa a montré l'efficacité du Basiliximab en cas de rejet aigu persistant chez des patients ayant un rejet persistant malgré la corticothérapie systémique ou ne pouvant bénéficier d'un changement ou de l'augmentation de leur traitement immunosuppresseur (contre-indication, intolérance).

Auteurs (année)	Titre de l'article	Indications (rejet hépatique)	Résolution du rejet
S. Bouregaa (2014)	Efficacy and safety of Basiliximab as curative treatment of persistent or complicated acute rejection in cardiac transplantation	12 patients traités pour rejets résistants aux corticoïdes 8 patients n'ayant pas d'autre alternative	10/20

IV) Discussion

1) Discussion des résultats et validité externe

Cet article est le premier à faire référence à l'utilisation du Basiliximab dans la prise en charge du rejet aigu cellulaire chez les patients transplantés pulmonaires. C'est une étude rétrospective qui met en évidence l'efficacité du Basiliximab. Toutes les biopsies de contrôle post Basiliximab montraient une résolution du rejet (7/7 soit 100%), ce qui n'était pas systématiquement le cas après les biopsies post Méthylprednisolone (34/45 soit 75%). Les biopsies de contrôle post Thymoglobuline montraient elles aussi la résolution systématique du rejet. Le nombre de patients traités par Thymoglobuline n'était pas assez représentatif (2 patients), raison pour laquelle ce sous-groupe n'a pas été analysé.

Il semblerait qu'il pourrait aussi réduire l'incidence des nouveaux rejets après le traitement d'un 1er rejet aigu cellulaire. Cette propriété n'est pas surprenante en sachant que le Basiliximab est habituellement utilisé en induction de greffe du fait de sa capacité à dépléter les cellules T activatrices et en réduisant l'expression du CD25 par l'inactivation de la fonction CD4+CD25+(24).

De manière concordante avec la littérature(26), la tolérance est excellente avec entre autre l'absence de "cytokine release syndrome" décrit avec d'autre traitement comme les anti-thymocytes globulines (Thymoglobulines)(3) l'Alemtuzumab ou l'OKT3 (20). L'incidence des néoplasies ne semble pas être modifiée chez cette population à risque.

Aucune complication sévère en lien avec le Basiliximab n'a été constatée, comme cela avait été décrit dans d'autres études utilisant le Basiliximab dans le traitement des rejets aigus persistant hépatique ou cardiaque.

Il semblerait que l'utilisation du Basiliximab diminue le risque de CLAD. On a pu constater la survenue de CLAD chez 29% des patients contre 43% des patients dans le groupe Basiliximab en comparaison avec l'ensemble des patients traités pour au moins un rejet aigu cellulaire. Ces valeurs sont différentes de la littérature bien que celle-ci soit pauvre et ne concerne que l'utilisation du Basiliximab en induction de greffe (39). D'autres études montraient une diminution des CLAD en cas d'utilisation d'un autre antagoniste du récepteur de l'IL2 : l'Alemtuzumab. Dans ces études, l'incidence des CLAD était moins élevée et

retardée en cas d'utilisation de l'Alemtuzumab en comparaison avec l'utilisation des Thymoglobuline ou en l'absence d'induction (40).

Enfin on retrouve une prévalence plus élevée d'infection fongique dans le groupe des patients traités par moins de 2 bolus de corticoïdes. Cette plus forte prévalence est liée au fait qu'en raison de ces infections fongiques pré-existantes, les bolus de corticoïdes ont été évités pour diminuer les risques d'effets secondaires en lien avec la corticothérapie (41). Ainsi 63% des patients traités par Basiliximab présentait une infection fongique et seulement 42 % des patients ne recevant pas de Basiliximab avaient une infection fongique, dans la quasi-totalité des cas cette infection étant antérieure au traitement du rejet.

De même la prévalence du diabète était plus élevée dans le groupe Basiliximab. Sur les 9 patients développant un diabète après la transplantation pulmonaire, 4 patients ont reçus des corticoïdes, 4 patients des corticoïdes et du Basiliximab. Un seul patient a développé un diabète alors qu'il n'a été traité que par Basiliximab pour un rejet aigu, mais ce patient avait reçu un traitement immunosuppresseur incluant une corticothérapie avant la transplantation pulmonaire, ce qui peut être un biais de confusion dans cette incidence. Ces résultats ne sont pas surprenant les corticoïdes au long cours ainsi qu'en cas de bolus sont connus pour favoriser la survenue d'un diabète (42,43). A l'heure actuel on peut même constater une tendance à la limitation de la corticothérapie entant que traitement immunosuppresseur de fond avec plusieurs études ne montrant pas d'augmentation de risque de mortalité mais avec la diminution des effets indésirables en lien avec la corticothérapie. Ces études ont été mené en transplantation rénale, hépatique, cardiaque et à priori aucune en transplantation pulmonaire(44–46). A l'heure actuelle les données ne sont pas disponibles sur les effets à long terme de cette diminution ou suppression de la corticothérapie dans la prévention des rejets aigus chez les patients greffés d'organe solide.

Un patient traité uniquement par Basiliximab a présenté un diabète. Ce patient avait reçu un traitement immunosuppresseur avec de fortes doses de corticoïdes avant la transplantation. La survenue du diabète est pour ce patient probablement lié au traitement antérieur par corticoïdes plus qu'à l'utilisation de Basiliximab. Les autres patients n'ayant reçu que le Basiliximab n'ayant pas présenté de diabète.

2) Force et faiblesse de l'étude

Notre étude présente l'efficacité du Basiliximab chez 19 patients traités avec l'absence de rejet sur toutes les biopsies de contrôle.

Notre étude présente plusieurs limites en raison de son caractère rétrospectif. Il existe un risque de biais de sélection liée à la représentativité de notre population et pouvant affecter l'extrapolation de ces résultats à la population cible de l'ensemble des patients atteints de rejet aigu cellulaire. Notre population est issue d'un des grands centres de transplantation pulmonaire en France, où les pratiques diagnostiques et thérapeutiques peuvent différer par rapport à d'autres centres de transplantation. Le deuxième risque est le biais d'information ou de classement lié aux erreurs de recueil des données ou à sa non-exhaustivité. Notre étude couvre une période supérieure à six ans, au cours de laquelle les modalités de prise en charge ont changées.

3) Coût

Une question non médicale doit être soulevée : le coût de l'utilisation du Basiliximab. Une vision brute n'est pas en faveur de l'utilisation du Basiliximab, beaucoup plus onéreux que le Méthylprednisolone (Tableau 2). En effet le traitement d'un rejet aigu par Basiliximab coûte trois milles euros de plus que celui avec Méthylprednisolone.

	Basiliximab	Méthylprednisolone
Coût de la molécule pour une utilisation	1 544,05€	39,84€
Coût de l'hospitalisation en lien avec l'administration de la molécule	5 912€	4 434€
Coût total	7 456,05€	4 473,84€

Tableau 2 – Coût d'utilisation du Basiliximab comparé à la Méthylprednisolone

Le surcoût en lien avec la prescription du Basiliximab ne doit pas être analysé sans prendre en compte les « économies » potentiels réalisées grâce au Basiliximab. Si le Basiliximab permet de diminuer l'incidence des récurrences des rejets, le surcoût sera amorti en évitant de nouvelles hospitalisations pour rejet aigu. De même si le rejet aigu dure moins longtemps et que l'incidence diminue, on peut supposer que l'incidence des rejets chroniques soit diminuée ou le délai de survenue allongé, permettant de diminuer le coût global pour un patient du rejet

chronique. D'autres analogies sont possibles avec la possible diminution d'incidence de diabète et ses complications, chez les patients traités par Basiliximab.

Enfin sur le plan éthique est-il possible d'utiliser sciemment un produit moins efficace avec plus d'effets indésirables car moins cher ?

4) Etudes ultérieures

Deux études pourraient être réalisées :

Une première : prospective sur l'utilisation du Basiliximab en 1^{ere} intention dans les rejets aigus cellulaires chez les patients sélectionnés (diabétiques, pré-diabétiques, délai précoce post transplantation) serait à réaliser.

Une seconde : prospective comparant l'utilisation du Basiliximab en cas de rejet persistant versus Méthylprednisolone ou Thymoglobuline.

Thèse soutenue par RABAIN Anne-Marie

CONCLUSIONS

La transplantation pulmonaire est le traitement de dernier recours en cas d'insuffisance respiratoire chronique.

Depuis près de 30 ans, les objectifs des équipes de transplantation ont été d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients greffés. Les nouvelles molécules comme les anticorps monoclonaux semblent être un des espoirs de demain pour les patients atteints de pathologies spécifiques comme le rejet aigu cellulaire.

L'une des clefs pour l'allongement de la survie est la gestion efficace des rejets aigus.

Le Basiliximab, déjà régulièrement utilisé dans les protocoles d'induction de greffe d'organe solide, semble offrir une nouvelle application thérapeutique. Des équipes de transplantation hépatique ont montré son efficacité dans la prise en charge des rejets aigus cellulaires.

Notre étude rétrospective confirme l'efficacité du Basiliximab dans la prise en charge des rejets aigus chez les patients transplantés pulmonaires, preuve histologique à l'appui. Nous avons montré que le Basiliximab permettait de traiter efficacement le rejet, de réduire l'incidence des seconds rejets et des complications en lien avec la corticothérapie à forte dose. La tolérance était excellente avec l'absence de syndrome de relargage des cytokines, d'augmentation des néoplasies ou de survenu d'infections.

Ces données doivent bien évidemment être confirmées par de nouvelles études cette fois ci prospectives comparant le Basiliximab aux autres thérapeutiques dans la prise en charge de rejets aigus cellulaires chez les patients transplantés pulmonaires.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Signature



Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **31 AOUT 2015**

VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon Est



Professeur Jérôme ETIENNE

VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales



Professeur François-Noël GILLY

V) Bibliographie

1. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2014;33(10):1009-24.
2. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 23 déc 2004;351(26):2715-29.
3. Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis*. août 2014;6(8):1039-53.
4. Duncan MD, Wilkes DS. Transplant-related immunosuppression: a review of immunosuppression and pulmonary infections. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(5):449-55.
5. 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.
6. Palmer SM, Burch LH, Trindade AJ, Davis RD, Herczyk WF, Reinsmoen NL, et al. Innate immunity influences long-term outcomes after human lung transplant. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2005;171(7):780-5.
7. Zheng HX, Burckart GJ, McCurry K, Webber S, Ristich J, Iacono A, et al. Interleukin-10 production genotype protects against acute persistent rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mai 2004;23(5):541-6.
8. Colobran R, Casamitjana N, Roman A, Faner R, Pedrosa E, Arostegui JI, et al. Copy number variation in the CCL4L gene is associated with susceptibility to acute rejection in lung transplantation. *Genes Immun*. avr 2009;10(3):254-9.
9. 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.
10. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2011;30(10):1104-22.
11. Lowery EM, Bemiss B, Cascino T, Durazo-Arvizu RA, Forsythe SM, Alex C, et al. Low vitamin D levels are associated with increased rejection and infections after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. juill 2012;31(7):700-7.
12. Shah N, Force SD, Mitchell PO, Lin E, Lawrence EC, Easley K, et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with an increased rate of acute rejection in lung transplant allografts. *Transplant Proc*. sept 2010;42(7):2702-6.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Hasegawa T, Iacono AT, Yousem SA. The anatomic distribution of acute cellular rejection in the allograft lung. *Ann Thorac Surg.* mai 2000;69(5):1529-31.
17. Ahmad S, Shlobin OA, Nathan SD. Pulmonary complications of lung transplantation. *Chest.* févr 2011;139(2):402-11.
18. 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.
19. 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.
20. Sweet SC. Induction therapy in lung transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* juill 2013;26(7):696-703.
21. Whitson BA, Lehman A, Wehr A, Hayes D, Kirkby S, Pope-Harman A, et al. To induce or not to induce: a 21st century evaluation of lung transplant immunosuppression's effect on survival. *Clin Transplant.* avr 2014;28(4):450-61.
22. Kirkby S, Whitson BA, Wehr AM, Lehman AM, Higgins RS, Hayes D. Survival benefit of induction immunosuppression in cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* janv 2015;14(1):104-10.
23. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* oct 2014;33(10):996-1008.
24. Yi H, Zhang J, Zhao Y. The effects of antibody treatment on regulatory CD4(+)CD25(+) T cells. *Transpl Immunol.* avr 2008;19(1):37-44.
25. Kovarik J, Wolf P, Cisterne JM, Mourad G, Lebranchu Y, Lang P, et al. Disposition of Basiliximab, an interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in recipients of mismatched cadaver renal allografts. *Transplantation.* 27 déc 1997;64(12):1701-5.
26. Pascual J, Marcén R, Ortuño J. Anti-interleukin-2 receptor antibodies: Basiliximab and daclizumab. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* sept 2001;16(9):1756-60.

27. Valentine VG, Robbins RC, Wehner JH, Patel HR, Berry GJ, Theodore J. Total lymphoid irradiation for refractory acute rejection in heart-lung and lung allografts. *Chest*. mai 1996;109(5):1184-9.
28. Keenan RJ, Iacono A, Dauber JH, Zeevi A, Yousem SA, Otori NP, et al. Treatment of refractory acute allograft rejection with aerosolized cyclosporine in lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. févr 1997;113(2):335-40; discussion 340-1.
29. Iacono A, Dauber J, Keenan R, Spichty K, Cai J, Grgurich W, et al. Interleukin 6 and interferon-gamma gene expression in lung transplant recipients with refractory acute cellular rejection: implications for monitoring and inhibition by treatment with aerosolized cyclosporine. *Transplantation*. 27 juill 1997;64(2):263-9.
30. Dall'Amico R, Murer L. Extracorporeal photochemotherapy: a new therapeutic approach for allograft rejection. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. juin 2002;26(3):197-204.
31. Sarahrudi K, Estenne M, Corris P, Niedermayer J, Knoop C, Glanville A, et al. International experience with conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. avr 2004;127(4):1126-32.
32. Reams BD, Musselwhite LW, Zaas DW, Steele MP, Garantziotis S, Eu PC, et al. Alemtuzumab in the treatment of refractory acute rejection and bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. déc 2007;7(12):2802-8.
33. Aw MM, Taylor RM, Verma A, Parke A, Baker AJ, Hadzic D, et al. Basiliximab (Simulect) for the treatment of steroid-resistant rejection in pediatric liver transplant recipients: a preliminary experience. *Transplantation*. 27 mars 2003;75(6):796-9.
34. Shigeta T, Sakamoto S, Uchida H, Sasaki K, Hamano I, Kanazawa H, et al. Basiliximab treatment for steroid-resistant rejection in pediatric patients following liver transplantation for acute liver failure. *Pediatr Transplant*. déc 2014;18(8):860-7.
35. Fernandes ML, Lee YM, Sutedja D, Wai CT, Isacc J, Prabhakaran K, et al. Treatment of steroid-resistant acute liver transplant rejection with Basiliximab. *Transplant Proc*. juin 2005;37(5):2179-80.
36. Alvarez Castro AM, Seijo Ríos S, Molina Pérez E, Castroagudín JF, Varo Pérez E. [Basiliximab in the treatment of acute steroid-resistant rejection after liver transplantation]. *Gastroenterol Hepatol*. nov 2012;35(9):649-51.
37. Togashi J, Sugawara Y, Tamura S, Kaneko J, Yamashiki N, Aoki T, et al. Basiliximab as therapy for acute rejection after liver transplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Biosci Trends*. 2011;5(2):57-60.
38. Togashi J, Sugawara Y, Akamatsu N, Tamura S, Tanaka T, Kaneko J, et al. A single-center experience of the use of interleukin-2 receptor antagonists for various situations in liver transplant recipients. *Transplant Proc*. avr 2014;46(3):739-43.

39. Hachem RR, Edwards LB, Yusef RD, Chakinala MM, Alexander Patterson G, Trulock EP. The impact of induction on survival after lung transplantation: an analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *Clin Transplant*. oct 2008;22(5):603-8.
40. Shyu S, Dew MA, Pilewski JM, DeVito Dabbs AJ, Zaltonis DB, Studer SM, et al. Five-year outcomes with alemtuzumab induction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. juill 2011;30(7):743-54.
41. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 20 oct 2005;353(16):1711-23.
42. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. févr 2014;30(2):96-102.
43. van Raalte DH, Diamant M. Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *Neth J Med*. févr 2014;72(2):62-72.
44. Baraldo M, Gregoraci G, Livi U. Steroid-free and steroid withdrawal protocols in heart transplantation: the review of literature. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. juin 2014;27(6):515-29.
45. Knight SR, Morris PJ. Steroid sparing protocols following nonrenal transplants; the evidence is not there. A systematic review and meta-analysis. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. déc 2011;24(12):1198-207.
46. Sgourakis G, Dedemadi G. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: an evidence-based review. *World J Gastroenterol WJG*. 21 août 2014;20(31):10703-14.

RABAIN Anne-Marie

Traitement du rejet aigu par BASILIXIMAB : expérience du centre de transplantation pulmonaire lyonnais

3 f. 7 ill. 7 tab.

Th. Méd : Lyon 2015 n° 173

RESUME :**Introduction**

Despite improvements in early survival after lung transplantation, long-term survival is only 53% at 5 years post-transplant. Chronic allograft dysfunction remain the main factor limiting long term transplant. Acute cellular rejection episodes (and steroid resistant rejection (SRR)) are one of the CLAD's risk factor. Therapy for SRR is not well established. Basiliximab is a monoclonal antibody targeting the interleukin 2 receptor currently used as induction therapy for lung transplant.

The aim of our study is to evaluate the effectiveness and safety of Basiliximab for the treatment of ACR and SRR in lung transplant.

Methods

This was a retrospective analysis data collected from the first January of 2008 and the first august of 2014. The inclusion criteria was the occurrence of ACR from grade 1 to 4. The exclusion criteria were the age under eighteen at the transplant. Persistence of rejection, time to next ACR, occurrence of diabetes, neoplasia, infections, cytokine released syndrome, death were analyzed.

Results

Eighty one patients had an episode of ACR, sixteen were under 18 years of age at the time of the transplant. 19/65 patients received once Basiliximab for the treatment of ACR or SRR. 0/7 patients treated with Basiliximab for the first ACR had rejection on the controlled trans-bronchial biopsy (Tbb), 11/45 patients treated without Basiliximab had rejection on the controlled Tbb. The occurrence of a new ACR after the first resolved episode of rejection was lower in the Basiliximab group than in the no Basiliximab group respectively 65% and 83% $p=0.25$. No cytokine released syndrome has been described.

Conclusion

Basiliximab is an effective and safe treatment for ACR and SRR. Prospective studies are now needed to evaluate the use of Basiliximab as first line therapy for ACR or SRR in lung transplant.

MOTS CLES : transplantation pulmonaire, rejet aigu, Basiliximab, traitement, induction, anti-CD25, IL-2.

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jean-François MORNEX
Membres : Madame le Professeur Françoise THIVOLET-BEJUI
Monsieur le Professeur Emmanuel MORELON
Madame le Docteur Agathe SENECHAL
Membre invité : Monsieur le Docteur François PHILIT

DATE DE SOUTENANCE : Le mardi 22 septembre 2015

ADRESSE DE L'AUTEUR : am.rabain@gmail.com