

# Indications de la greffe pulmonaire en 2023

Dr Gaëlle DAURIAT

Hôpital Marie Lannelongue

25 Mars 2023



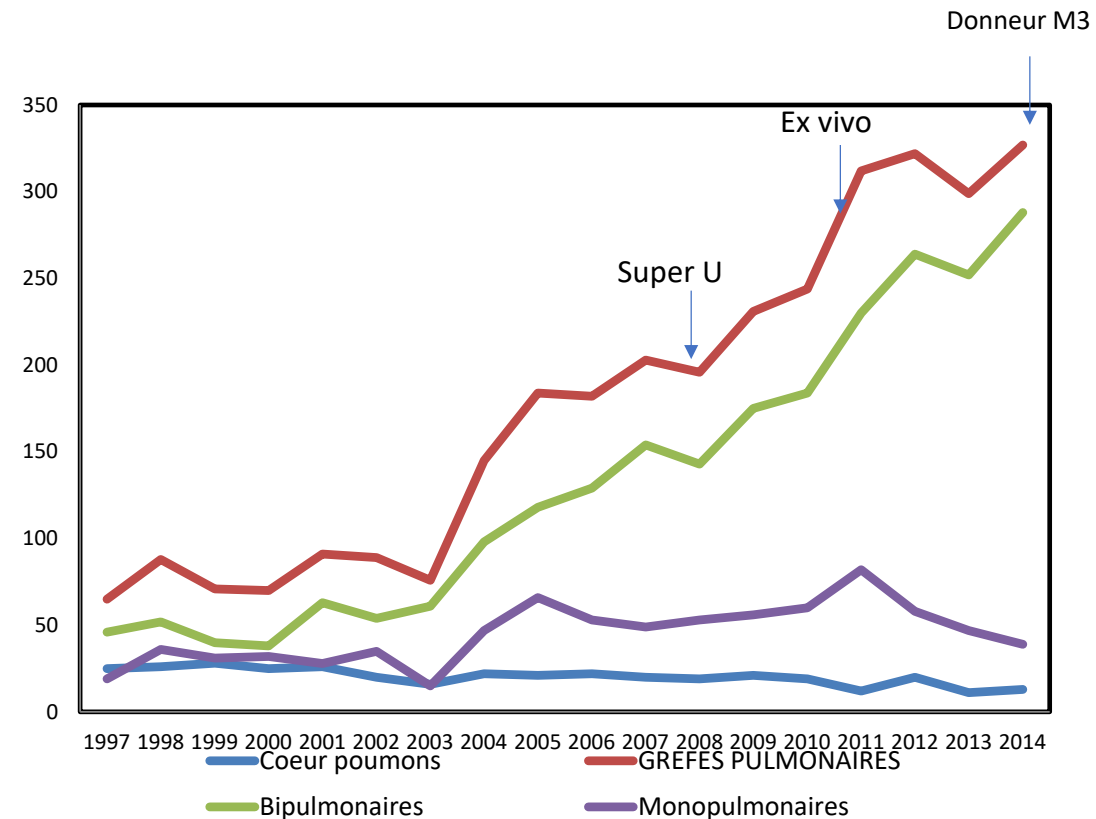
*Société de Pneumologie d'Île-de-France*  
SPIF



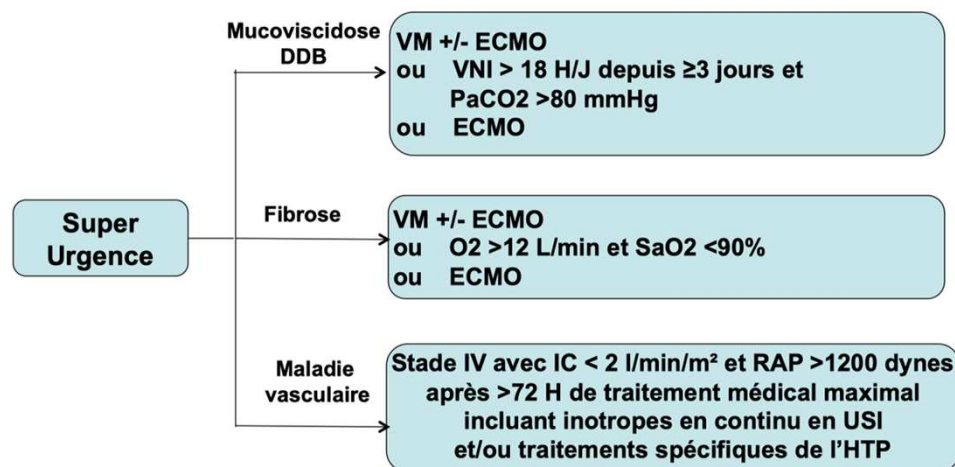
GRUPE   
HOSPITALIER  
 **PARIS**  
SAINT  JOSEPH

# La greffe en France en quelques chiffres

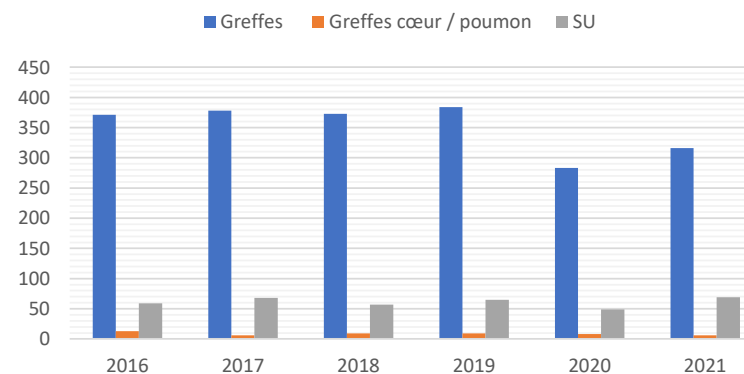
- 350 greffes / an
  - 50 % en IDF
- >2500 greffés pulmonaires suivis
- 10 % mono pulmonaires
- Age moyen à la greffe : 54 ans
  - 11 % des greffes > 65 ans
- 3 grandes indications « historiques »
  - BPCO
  - Fibrose
  - Mucoviscidose



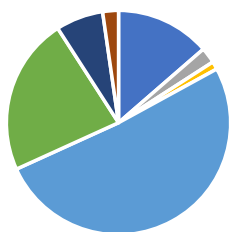
# La priorisation : Super Urgence



Priorisation



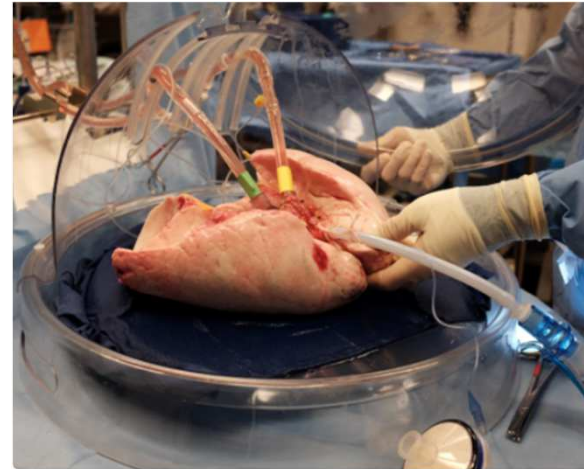
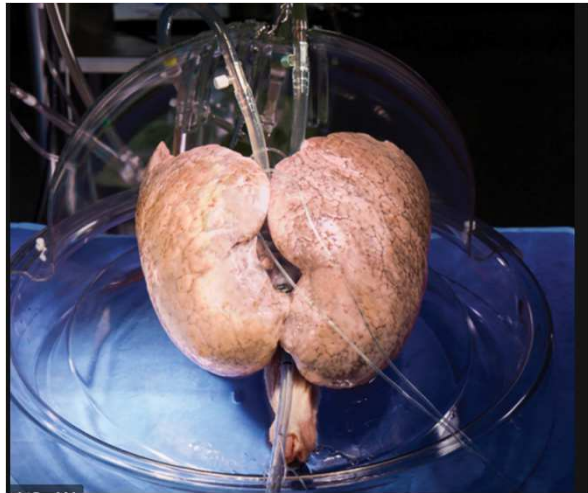
Répartition des SU



- Indication
- COVID-19
- Fibrose pulmonaire
- Mucoviscidose
- Autre ou indéterminée
- Deficit en alpha anti-trypsine
- Hypertension artérielle pulmonaire
- Retransplantation-Echec de greffe

22 % des greffes en SU en 2021  
 29 % des fibroses greffés en SU  
 50 % des HTAP greffés en SU

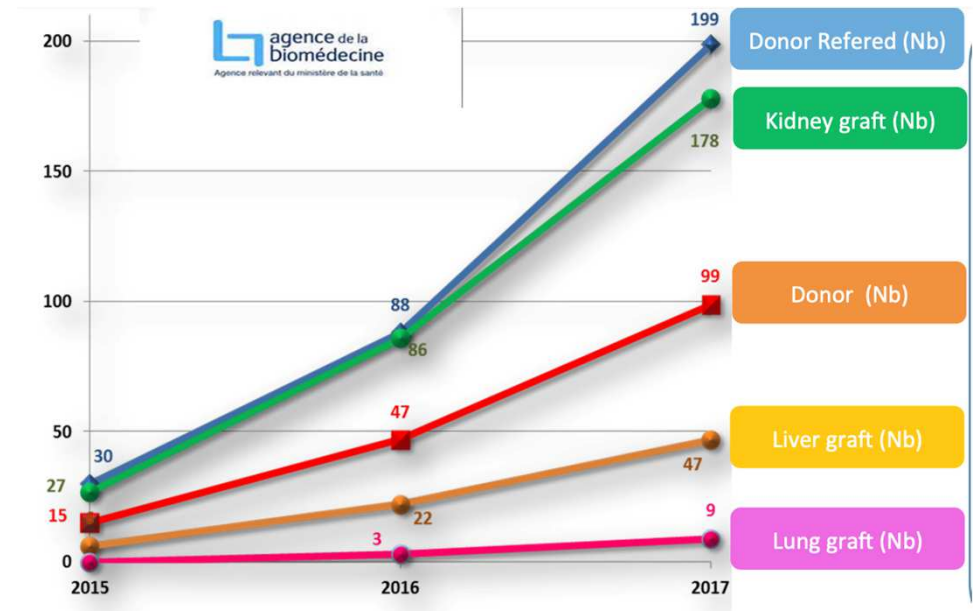
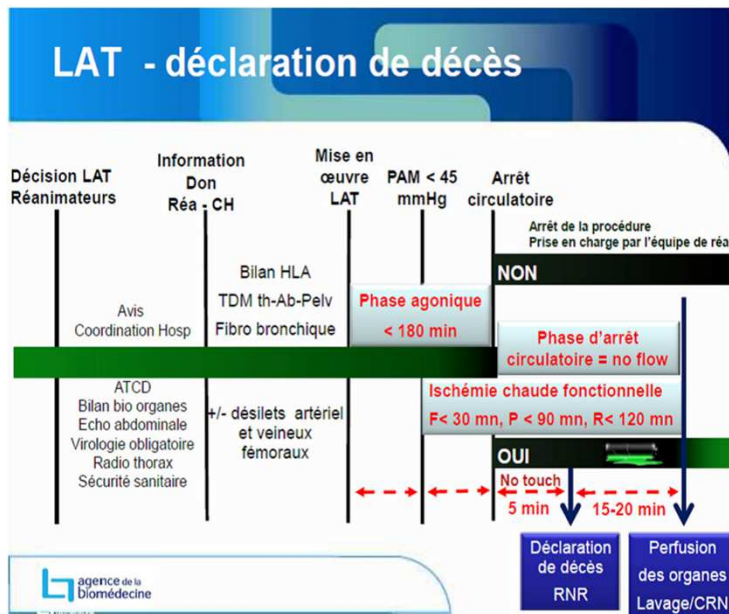
# Reconditionnement pulmonaire : ex vivo



- Donneurs à critères élargis
- 4 heures
- Augmentation de 20 % de greffons
- Résultats similaires

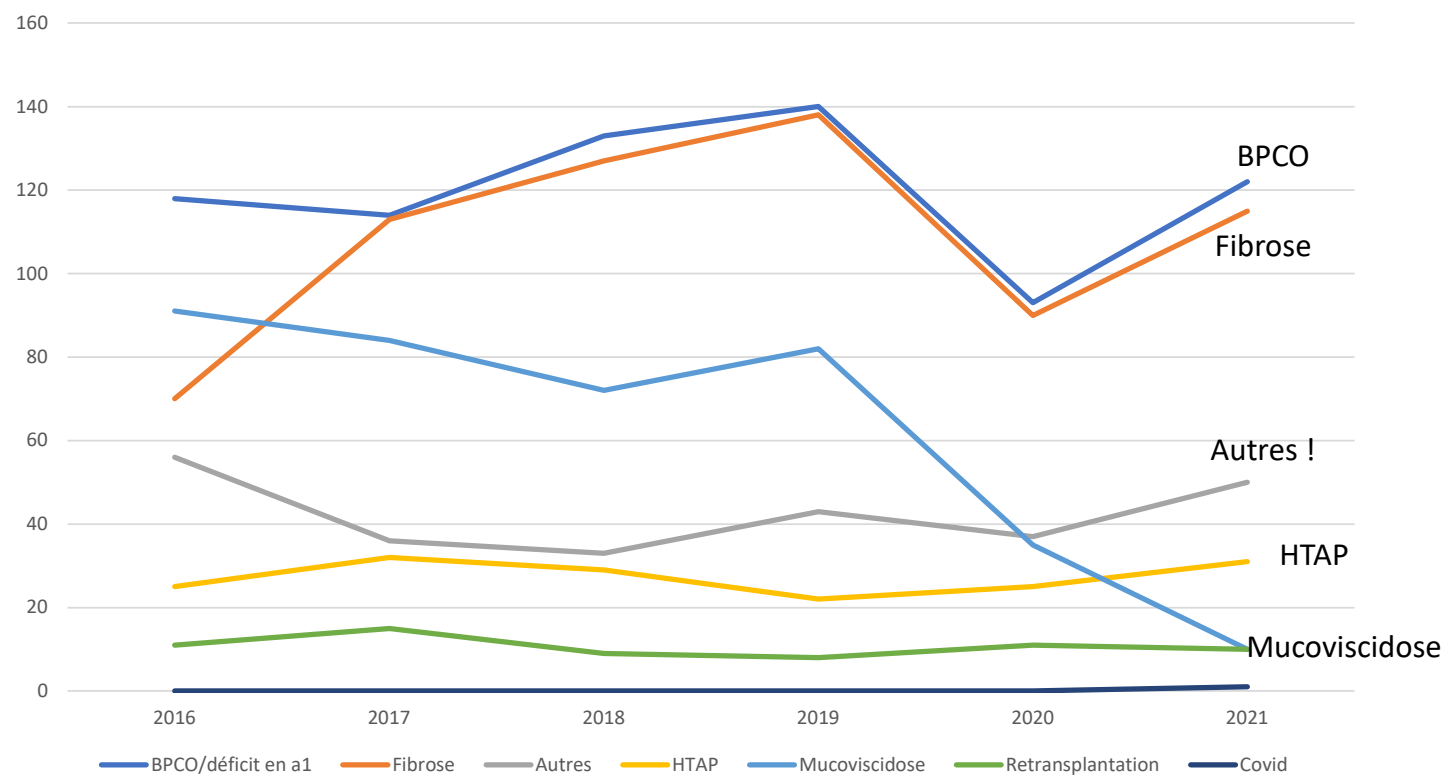
*Sage E, Mussot S, Trebbia G, et al; Foch Lung Transplant Group. Lung transplantation from initially rejected donors after ex vivo lung reconditioning: the French experience. Eur J Cardiothorac Surg 2014;46:794-9*

# Donneur a cœur arrêté : Maastricht 3



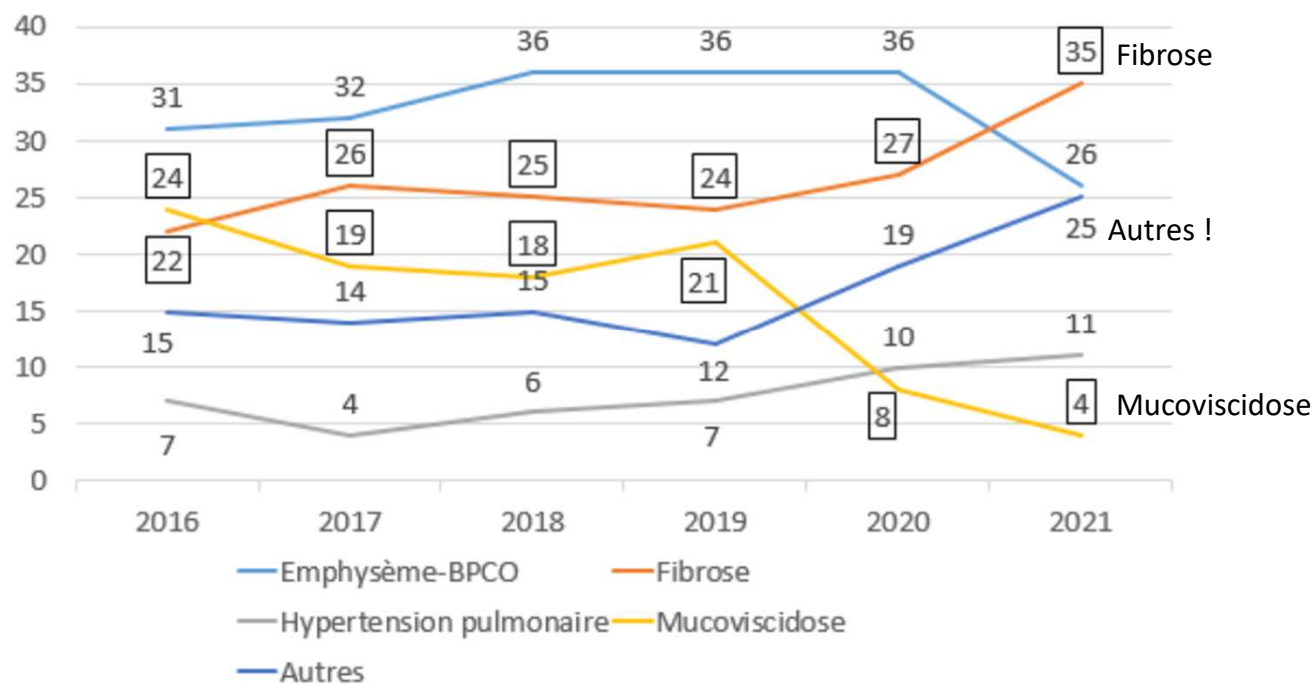
- 15 greffes en 2021
- 6 %

# Evolution des indications en France

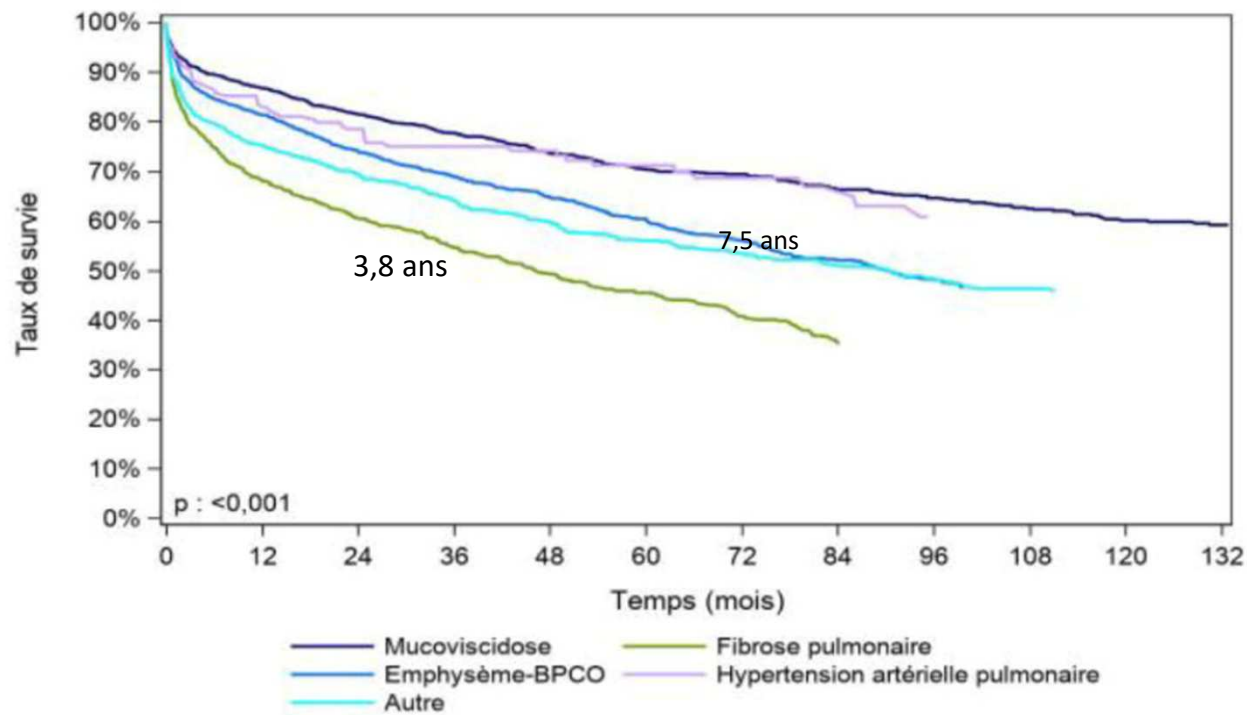


Arrivée du KAFTRIO  
(ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)

# Evolution des indications d'inscription en France : 2016-2021



# Survie selon les indications de transplantation



	Survie à 5 ans
Mucoviscidose	70.5%
Fibrose pulmonaire	45.7%
Emphysème-BPCO	60.4%
Hypertension artérielle pulmonaire	71.3%
Autre	56.2%

Pas d'amélioration de la survie depuis 2005



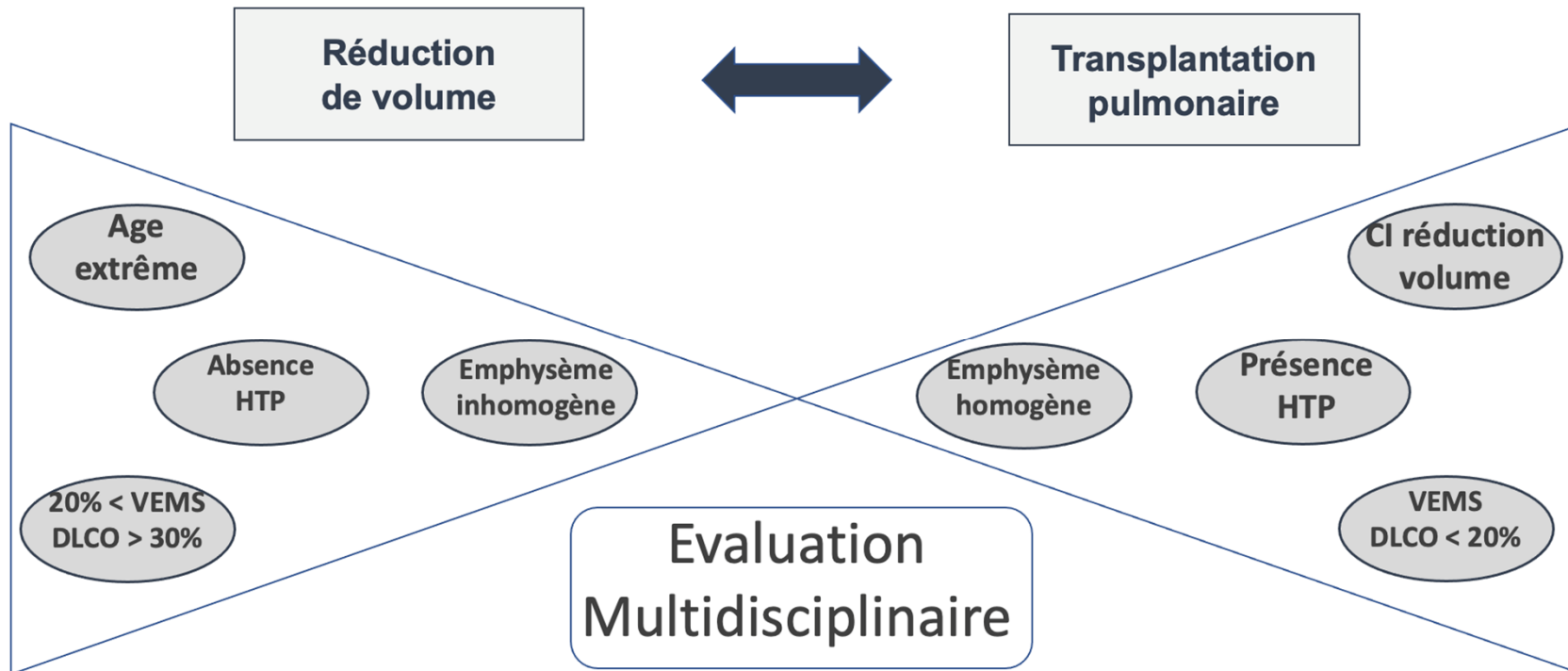
# La BPCO : une valeur sûre

Prérequis à l'inscription	Quand adresser ?	Quand inscrire sur liste ?
<ul style="list-style-type: none"><li>– Arrêt du tabac (&gt; 6 mois–1 an)</li><li>– Traitement médicamenteux et support ventilatoire optimal (oxygénothérapie/VNI)</li><li>– Réadaptation respiratoire récente (&lt; 1an) avec entretien</li><li>- Discussion de réduction de volume</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Index de BODE <math>\geq 5</math></li><li>– hypoxémie ou hypercapnie</li><li>– VEMS &lt; 25 %</li><li>– Maladie évolutive malgré traitement optimal</li><li>- Altération majeure de la qualité de vie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Index de BODE <math>\geq 7</math></li><li>– VEMS &lt; 20 % et/ou DL<sub>CO</sub> &lt; 20 %</li><li>– Exacerbation sévère hospitalisée <math>\geq 3</math>/an</li><li>– <math>\geq 1</math> exacerbation avec décompensation aiguë hypercapnique</li><li>– Présence d'une hypertension pulmonaire modérée à sévère</li></ul>

<sup>a</sup> Un seul critère parmi ceux proposés suffisant pour adresser ou inscrire.

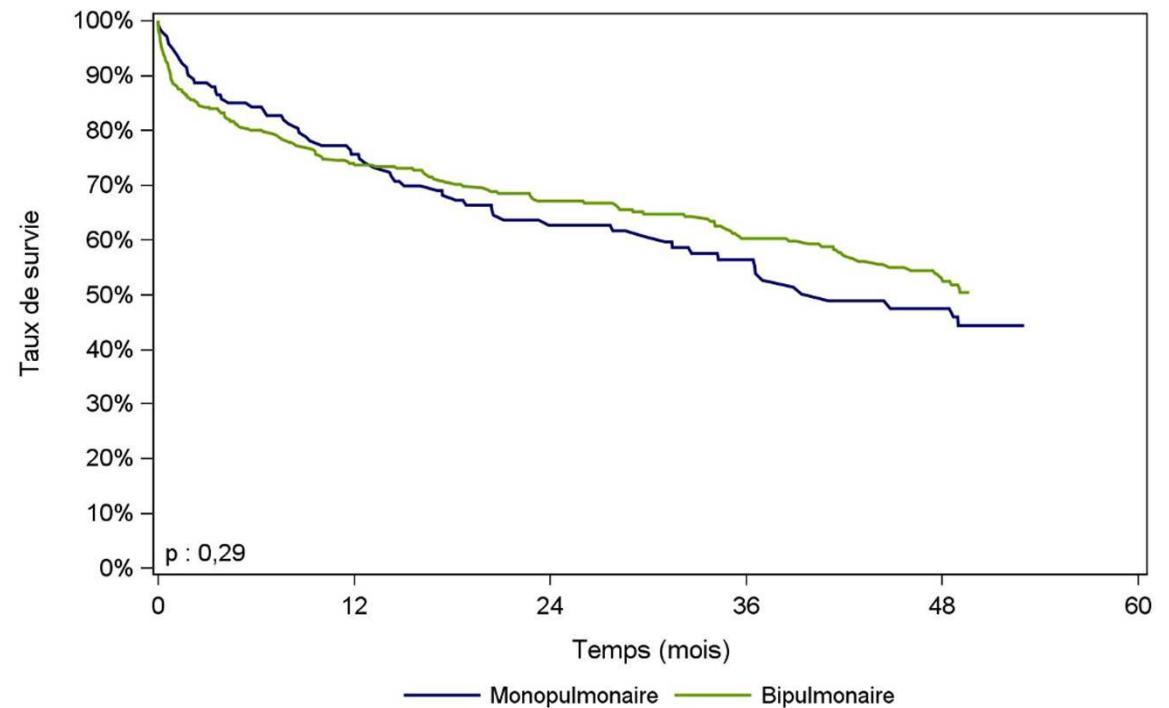
Pas de contre indication a une greffe ultérieure

# Transplantation et BPCO

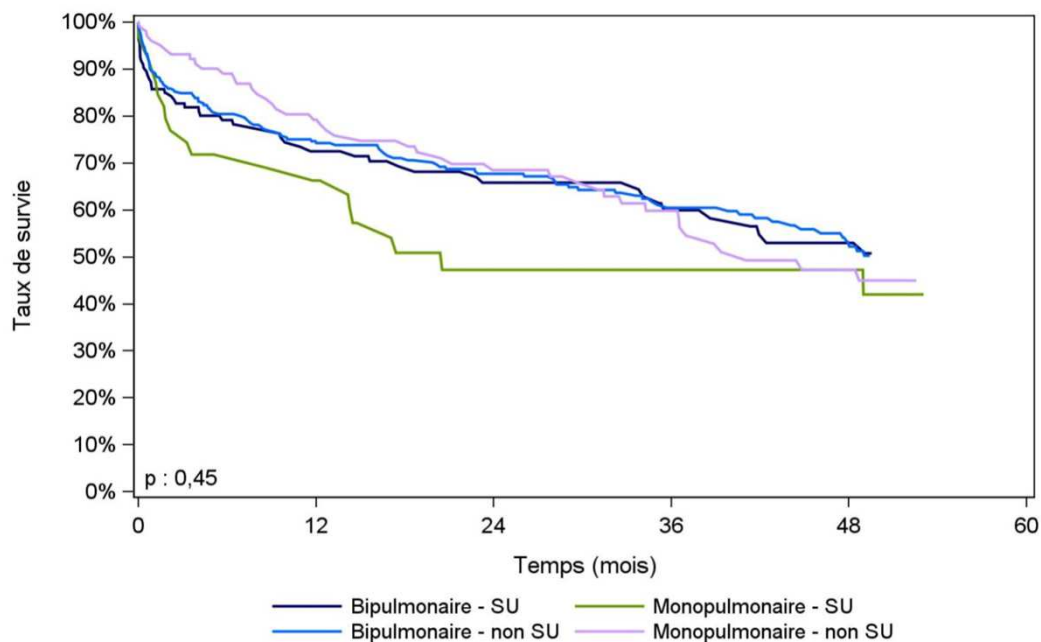


# Survie des patients greffés pulmonaires pour Fibrose en France 2015-2021

- Médiane de survie mono pulmonaire 41 mois
- Survie 3 mois
  - Mono > Bi (88,7 % vs 84 %)
- Survie à 2 ans
  - Bi > Mono (67,1. % vs 62,7 %)



# Survie des patients greffés pulmonaires pour Fibrose en France 2015-2021 en fonction de la priorisation

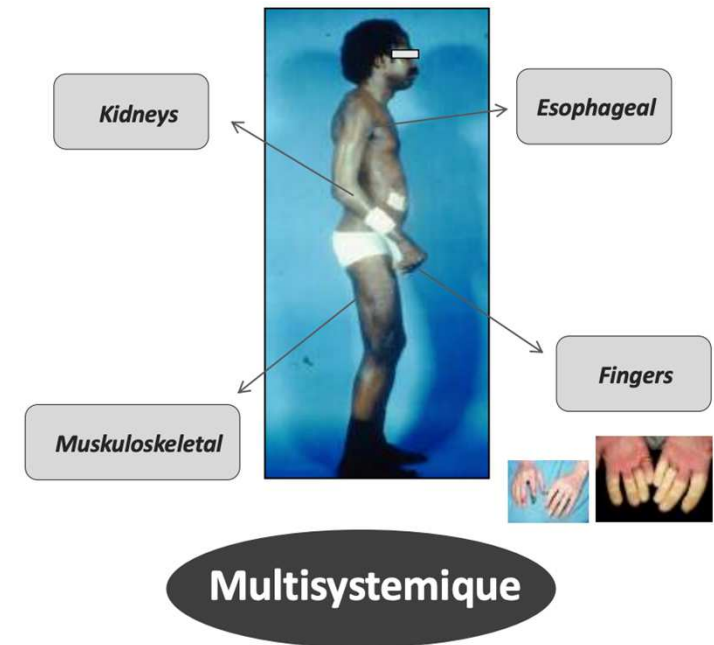


Priorité au moment de la greffe	N	Survie à 3 mois	Survie à 6 mois	Survie à 1 an	Survie à 2 ans	Médiane de survie (mois)
Bipulmonaire - SU	136	82,7% [75,1% - 88,1%]	79,1% [71,0% - 85,2%]	72,5% [63,5% - 79,6%]	65,8% [56,2% - 73,8%]	NO
<del>Monopulmonaire - SU</del>	39	76,9% [60,3% - 87,3%]	71,8% [54,9% - 83,3%]	66,3% [49,0% - 78,9%]	47,2% [30,0% - 62,7%]	20,5 [11,8 - 58,8]
Bipulmonaire - <u>non SU</u>	315	84,9% [80,4% - 88,4%]	80,4% [75,5% - 84,5%]	74,6% [69,2% - 79,3%]	67,7% [61,7% - 73,0%]	NO
<del>Monopulmonaire - non SU</del>	105	93,1% [86,1% - 96,7%]	89,0% [81,1% - 93,8%]	79,2% [69,6% - 86,1%]	68,5% [57,8% - 77,0%]	41,0 [34,3 - 68,8]

*Indication de la monopulmonaire en SU ????*

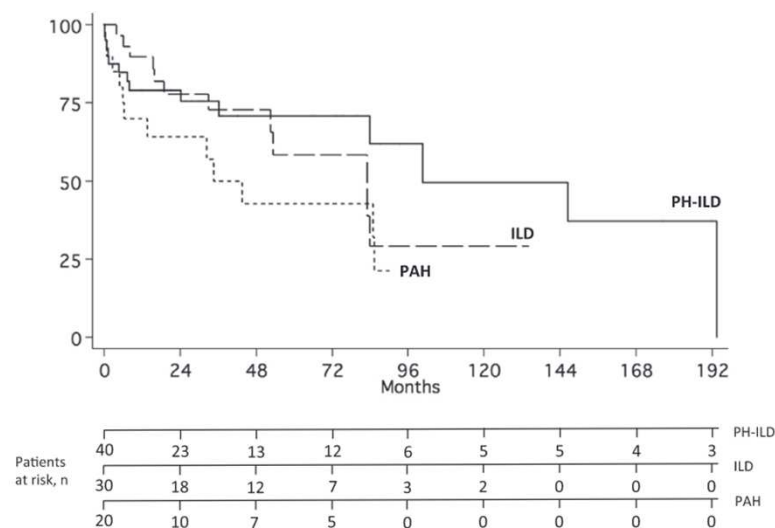
# Transplantation / Sclérodermie

- Atteinte pulmonaire : Fibrose > HTAP > mixte
- Atteinte extra respiratoire très fréquente
  - Rein
  - Muscle 5 %
  - Peau
  - Digestive :
    - RGO 50 – 90 %
    - Gastroparésie 50 %
  - Atteinte cardiaque
    - Infiltration myocardique 5 %
    - Dysfonction diastolique 40 – 80 %
- Patients lourdement immunodéprimés
- Bilan pre greffe
  - Evaluation cardiaque : IRM – Coro – KT – Echo
  - Evaluation digestive spécialisée : FOGD – Impedancemétrie – Vidange gastrique -TDM



# Transplantation / Sclérodermie

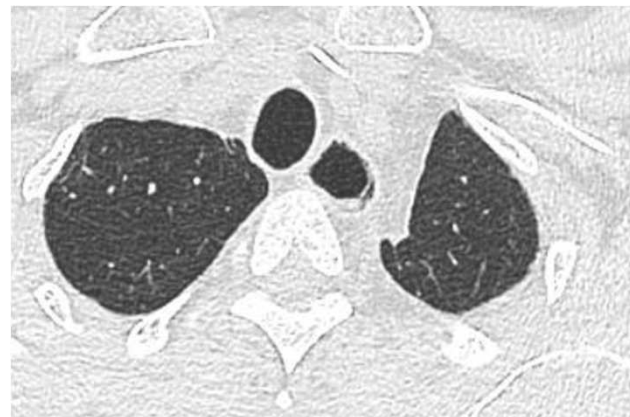
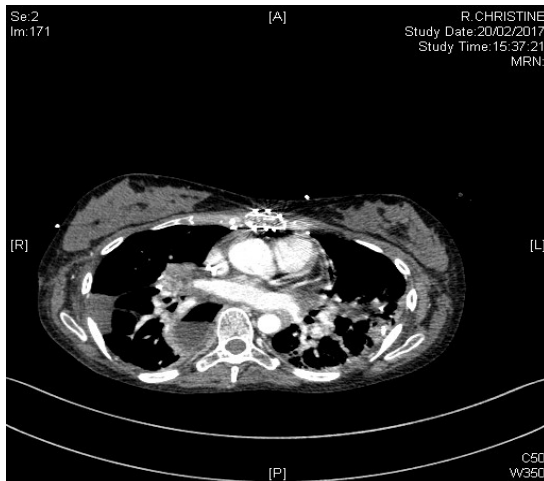
- Etude multicentrique européenne
- 90 Patients
  - 40 : HTAP / Fibrose
  - 30: Fibrose
  - 20: HTAP
- Survie à 1 , 3 et 5 ans : 81 % - 68 % -61 %
- Survie < chez les patients HTAP
- Identique aux autres indications de TP
- Complications spécifiques :
  - RGO
  - Ulcères gastroduodénaux
  - Crise rénale : 8 patients
  - Ulcères digitaux : 6 patients
- Contre indications :
  - atteinte digestive sévère : définition ?
  - Ulcères digitaux actifs



Survival rates were 70%, 50%, and 43% in PAH; 93%, 76%, and 60% in ILD; and 79%, 75%, and 71% in PH-ILD patients at 1, 3, and 5 years, respectively;  $P=0.14$  by Log-rank test

# Sclérodermie / Atteinte digestive

	Mrs S, 33 ans	Mrs R, 34 ans
<u>Manometrie</u>	<u>Peristaltisme</u> = 0	<u>Peristaltisme</u> = 0
Vidange	Normal	Normal
Scanner	Dilatation ++	Dilatation ++
Endoscopie	Normal	Normal



# Transplantation et VIH

- Question fréquente
- Réticence
- Cases reports
- Etude multicentrique européenne /questionnaire 68 centres
- 22 patients
  - CV négative
  - CD4 514 [351-670]
  - 2 patients (9%) ayant déjà eu des infections opportunistes
  - Adaptation du traitement antiretroviral avant la TP
    - Pas d'inhibiteur de protease
    - Inhibiteur de l'intégrase
- Indication :
  - PAH = 7 (32%)
  - Fibrosis = 5 (23%)
  - COPD = 4 (18%)
  - Cystic fibrosis = 3 (14%)
  - Other = 3 (14%)
- 20 (91%) double LTx
- Induction therapy : 7 patients (32%) : ATG in 2 and basiliximab in 5
- Traitement « classique post greffe » Tacrolimus + MMF + steroids (15 patients)



# Transplantation et VIH

- 4 décès dans la première année
  - Sepsis / Pneumonie Covid/ Choc hémorragique et DPG
- Survie : 79 % à 1 -3 et 5 ans
- Complications immunologiques + importantes
  - Rejet aigue : 37 % ( vs 26 % dans la population générale)
- Pas + de complications infectieuses
  
- Etude USA :29 pts :
  - Résultats similaires : survie = pop générale
  - 62 % rejet
  - + de complications infectieuses
- Quelle immunosuppression chez ces patients ?

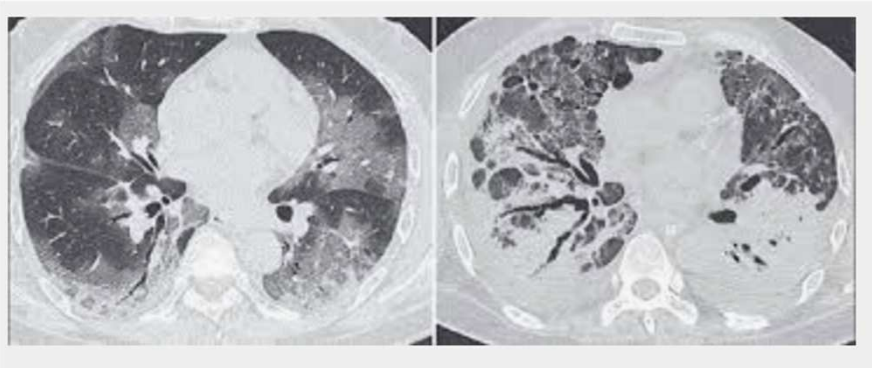
Donneur VIH ?

Début en France

Greffe rénale - hépatique

# Transplantation et Covid

- ARDS



<5% forme sévère

30 % des formes sévères développent des séquelles

Pathologie respiratoire sous jacente

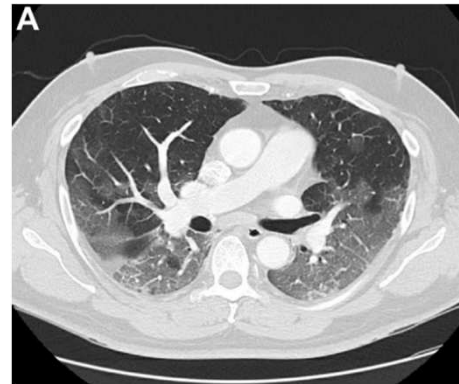
Indications:

- Charge virale nulle

- Pas d'autre pathologie ni atteinte d'organe

- > 4-8 semaines de l'infection

- Fibrose post covid



Facteurs de risque :

- advanced age

- greater severity of illness

- longer ICU stay,

- need for mechanical ventilation

- history of smoking or alcoholism

# Transplantation et Covid

- > 300 Patients greffés /Covid. - 7% des indications en 2020 aux USA
- ≈150 jours après l'infection
- Difficultés:
  - Timing de la greffe : ni trop tôt ni trop tard
  - Difficultés chirurgicales
  - Atteinte diaphragmatique associée à la ventilation
  - Insuffisance rénale : > 30 %
- Complications + importantes :
  - DPG
  - Insuffisance rénale (15 % dialyse)
  - Reprise chirurgicale
- Survie correcte: Mortalité < 10 % à 3 mois : peu de recul

*H.Kehara- Lung Transplantation for COVID-19 Pulmonary Sequelae- Transplantation February 2023*

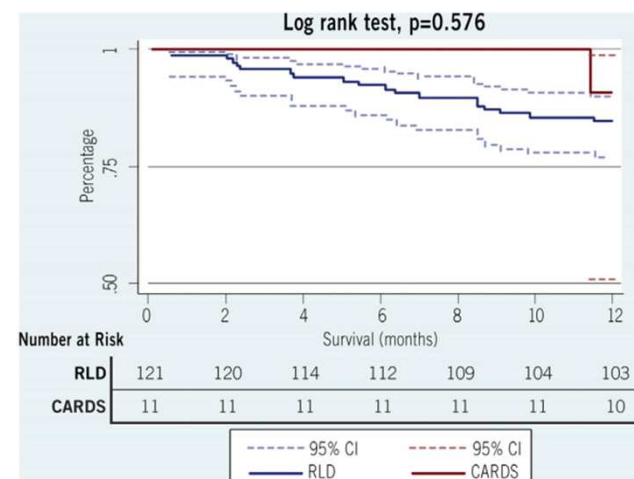
*D.Avella- Lung Transplantation for Coronavirus Disease-2019 Patients and Coronavirus Disease-2019 in Lung Transplant Recipients-Clin Chest Med 44 (2023) 191–199*

*Roach – Lung Transplantation for Covid-19–Related Respiratory Failure in the United States N Engl J Med 2022; 386*

# Transplantation pour ARDS /Covid

- Résultats similaires / Fibrose hospitalisée

Variable	Hospitalized patients transplanted for CARDS N = 11	Hospitalized patients transplanted for RLD N = 121	p-value <sup>b</sup>
Age at transplant, years <sup>a</sup>	47 (42.5, 56.7)	62.4 (56.4, 68.3)	<b>0.001</b>
Sex, male	9 (81.8)	89 (73.6)	0.548
Body mass index at listing, kg/m <sup>a</sup>	28.9 (25.3, 30.2)	26.9 (23.6, 30.5)	0.764
Lung allocation score <sup>a</sup>	84.5 (46.5, 88.5)	81.3 (57.1, 87.3)	0.918
Interval between initial hospitalization and transplant,	100 (85, 121)	14 (9, 21)	<b>&lt;0.001</b>
ECMO as bridge to transplant	8 (72.7)	34 (28.1)	<b>0.002</b>



- Omicron ?

- Patients différents :+ âgés /+ comorbides /+ ID /+ vaccinés
- ARDS Omicron : - VM / -d'ECMO / Durée d'ECMO plus courte / Mortalité/durée d'ICU idem
- Moins candidat à la transplantation

*D.Razia- Hospitalized patients with irreversible lung injury from Covid 19 have higher morbidity but similar 1 year survival after LT...JHLT 2013*

*N. De Prost- Clinical phenotypes and outcomes associated with variant omicron in critically ill french patients with COVID-19- Nat commune 2022; 13: 6025*

# Transplantation et fibrose post Covid

## Assess for evidence of preexisting ILD

- History: Symptoms before COVID-19 infection, family history of ILD, connective tissue disease history or signs/symptoms, occupational or other exposures associated with chronic hypersensitivity pneumonitis
- Review available chest imaging from before COVID-19 infection
- Consider connective tissue disease testing

Obtain baseline PFTs, 6MWT, and imaging, and monitor serially

Consider a trial of corticosteroids

Consider anti-fibrotic (pirfenidone or nintedanib) if evidence of progression

Refer for pulmonary rehabilitation

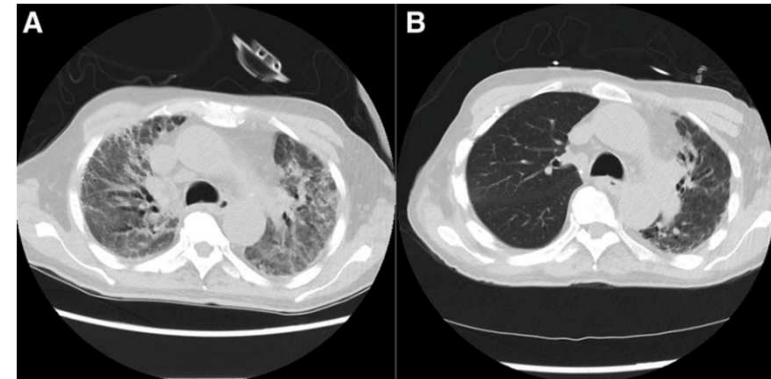
Transplantation is reserved for severe debility failing to improve with time, medical therapy, and rehabilitation or progressive disease

<b>Nombre de patients</b>	<b>20</b>
Age	58 ans
IMC (kg/m2)	27,6
Pathologie pulmonaire pre COVID	11 (55 %)
Pathologie interstitielle	6 (30 %)
BPCO	3 (15 %)
Asthme	1 (5 %)
Dysfonction chronique du greffon	1 (5 %)
T.Monopulmonaire	13 (65 %)

Monopulmonaire : 5/13 améliore le poumon natif

H.Kehara- Lung Transplantation for COVID-19 Pulmonary Sequelae- Transplantation February 2023

C.King - Lung Transplantation for Patients With COVID-19 - CHEST 2022; 161(1)



# Transplantation pour ARDS

Risque mortalité sans TP ?

Risque mortalité TP?

Histoire naturelle **mal connue**  
Evaluation à **distance**  
**Participation du patient** limitée/absente

Irréversibilité des lésions?

Risque récurrence maladie sur greffon?

?

POUR

TP

CONTRE



EVOLUTIF++ : Evaluation multidisciplinaire répétée

# Transplantation et SDRA

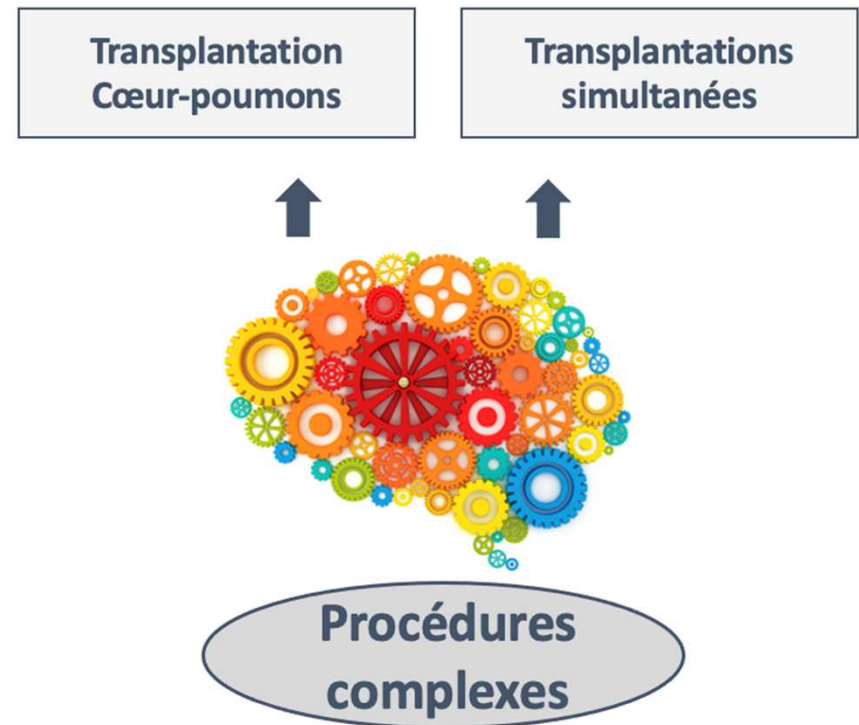
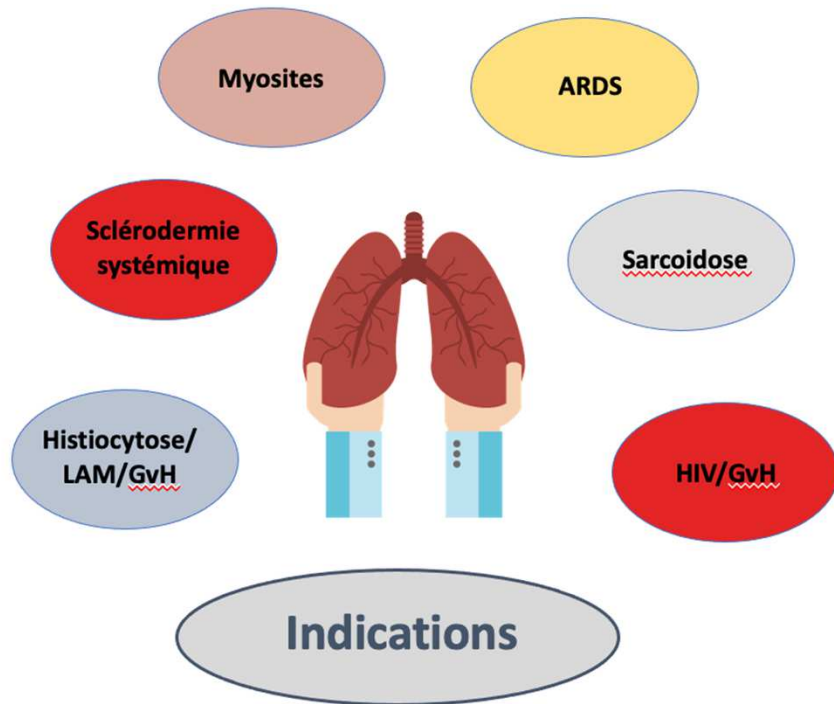
- Séries retrospectives
- SDRA post infectieux
  - Non sevrable de la VM ou ECMO
  - Jeunes
  - > 30 jours de réanimation
  - Traitement maximal
- Chirurgie plus hémorragique
- Résultats : =Fibrose

<b>Authors</b>	<b>Chang et al. (Korean Single-Center)</b>	<b>Harano et al. (UNOS Database)</b>	<b>Frick et al. (European Multi-Center)</b>
Inclusion period	October 2008–October 2013	May 2005–December 2018	August 1998–May 2020
Pts transplanted/ listed (N)	9/14	39/63	13/ <sup>a</sup>
Cause of ARDS (N)	Disinfectant inhalation (4) Pneumonia (4) Near drowning (1)	n/a	Viral (7) Bacterial (5) Postoperative (1)
Median recipient age	39	35	29
Median duration of MV (days) <sup>b</sup>	11	n/a	33
Median hospital stay (days)	56	33	54
In-hospital mortality	11.1%	10.3%	7.7%
1-y survival	78%	82.1%	71.6%
3-y survival	78%	69.2%	n/a
5-y survival	n/a	n/a	54.2%

A.Bharat- Lung Transplantation for Acute Respiratory Distress Syndrome-Thorac Surg Clin 32 (2022)

AE.Frick- Lung transplantation for acute respiratory distress syndrome: A multicenter experience-Am J Transplant-2022-22

# Autres indications et indications rares

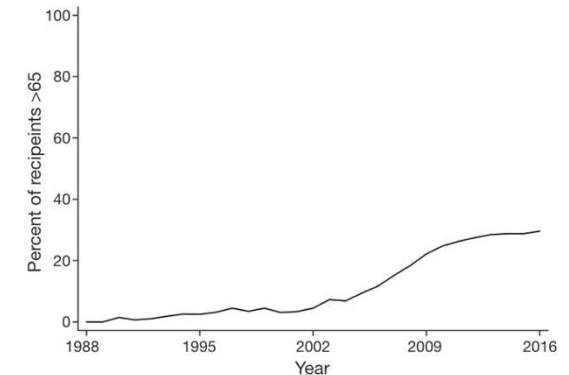




# Quel est l'Age limite pour une transplantation?

- USA : Age > 65 ans : 6.9% in 2004 to 29.6% in 2016
- France : 11 % des greffes pulmonaires > 65 ans
- Sélection : - comorbide – Age physiologique
- Résultats : survie à 3 ans

	15-64 ans	65-69 ans	>70 ans
Monopulmonaire	65	57	49
Bipulmonaire	68	63	57



- Problèmes : infectieux, néoplasiques
- Immunosenescence

# Expérience française

- 25 patients > 65 ans ( 10 % de la cohorte)
- 67 ans
- 72 % Fibrose
- 80 % Mono pulmonaire
- Bilan pre TP exhaustif
  - 5 pts cardiopathie ischémique
  - 22 pts tabagique sévéré
- Résultats encourageants

➔ *Age physiologique / Indice de fragilité +++*

Mortalité par groupe d'âge et type de transplantation (cohorte globale, n=241).

	< 65 ans	≥ 65 ans
Nombre total, n	216	25
Mortalité globale (%)		
J90	16.2	12.0
6 mois	23.1	20.0
<b>1 an</b>	<b>26.8</b>	<b>24.0</b>
Transplantations <u>monopulmonaires</u> (%)	29.1	80.0
Mortalité après transplantation <u>monopulmonaire</u> (%)		<b>5 pts</b>
1 an	28.6	35.0

## L'âge

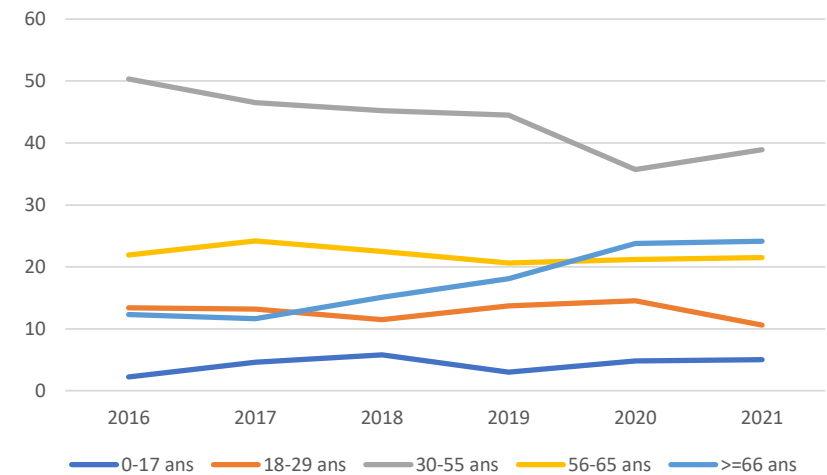
L'âge supérieur à 65 ans n'est plus une contre-indication à la TxP d'après le nouveau Consensus de l'ISHLT [7], mais les comorbidités et les risques augmentent avec l'âge. La décision de greffer à plus de 65 ans doit rester limitée à un nombre de patients très bien sélectionnés, dont l'âge physiologique est favorable et les comorbidités minimales.

# Age des donneurs

- 24 % des donneurs > 65 ans

## L'âge

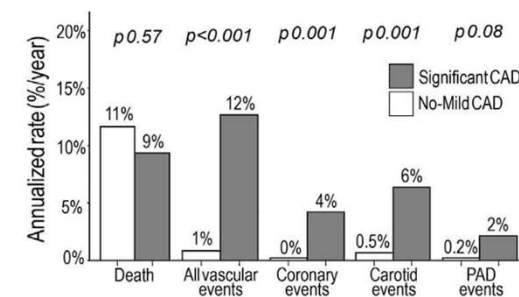
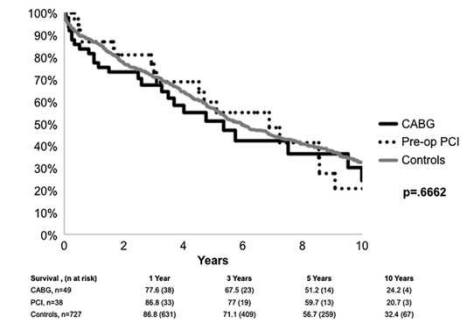
L'âge supérieur à 65 ans n'est plus une contre-indication à la TxP d'après le nouveau Consensus de l'ISHLT [7], mais les comorbidités et les risques augmentent avec l'âge. La décision de greffer à plus de 65 ans doit rester limitée à un nombre de patients très bien sélectionnés, dont l'âge physiologique est favorable et les comorbidités minimales.



***Qui donne, recoit***

# Cardiopathie ischémique et transplantation

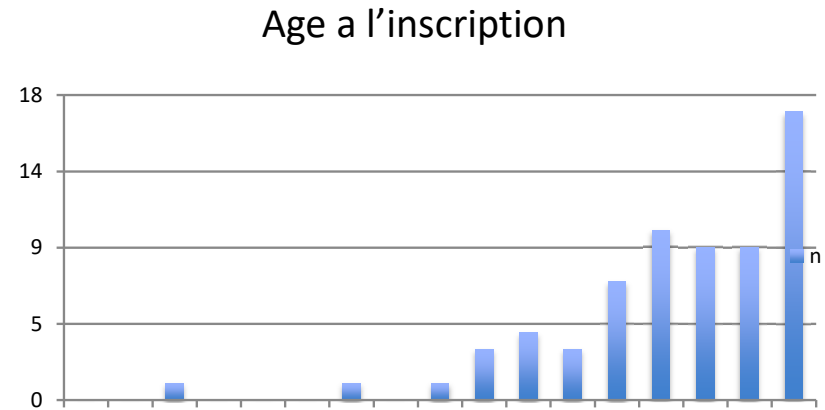
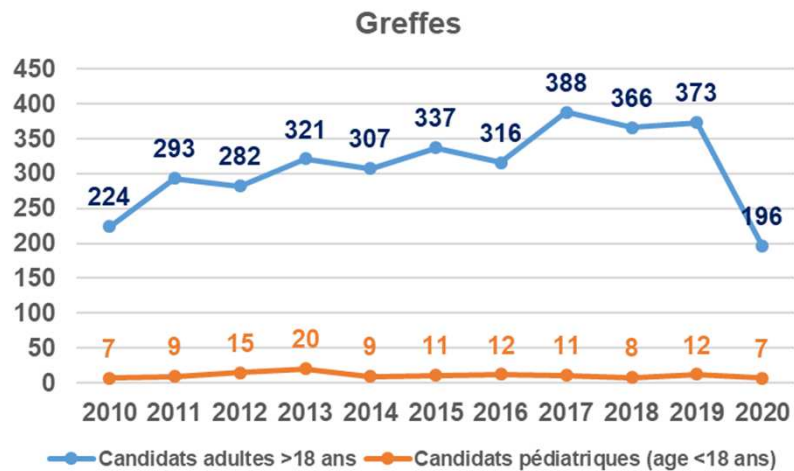
- Fréquence: 10 % nécessitant une revascularisation
- En l'absence
  - de dysfonction VG
  - de souffrance myocardique
- Résultats identiques à long terme
- 3 - 5% des patients nécessitent une revascularisation : 5 ans après la greffe
- ↗ événements vasculaires: 10 % / an
  - Périphériques digestifs –M.inf
  - AVC



G.Zanotti-Preoperative Mild-to-Moderate Coronary Artery Disease Does Not Affect Long-Term Outcomes of Lung Transplantation. 2014 May 27; 97(10):

K.Chaikriangkrai-Impact of preoperative coronary artery disease on cardiovascular events following lung transplantation-JHLT 2016

# Transplantation pédiatrique en France

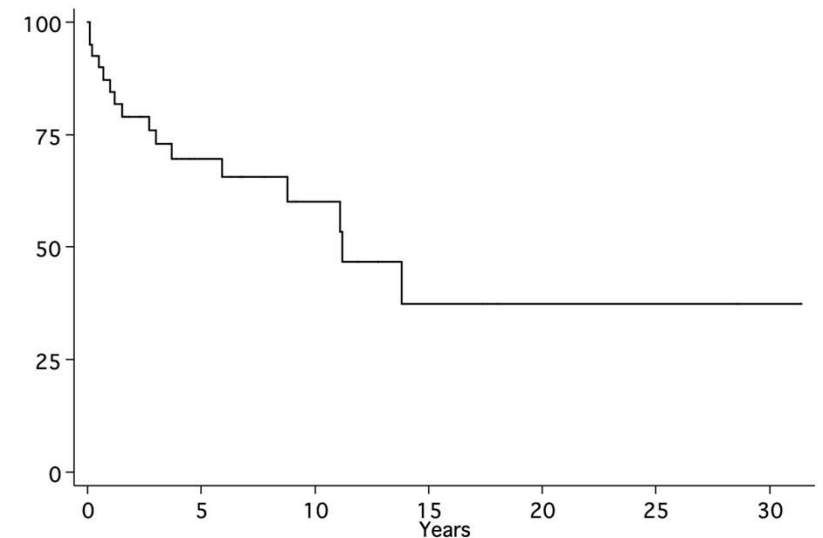


Données plus limitées, issues pour beaucoup de registres  
Pathologies et âges divers amenant à la greffe  
Pas de recommandations sur le timing de l'inscription sur liste pour les différentes pathologies  
Problème lié au gabarit  
Petite taille, petit périmètre thoracique  
Difficultés à trouver des donneurs de taille identique, greffes lobaires ou de poumons entiers?

Patients inscrits	62
Greffés	36 (58 %)
Age à l'inscription, médian (ans) (min-max)	15 (7-17)
- 0-9 ans	2 (6%)
- 10-13	10 (28%)
- 14-17	24 (67%)
Sexe F/M	17/19
Pathologie	58
- HTAP	44 (76%)
Primitive	29 (50%)
Secondaire	6 (10%)
Eisenmenger	9 (16%)
- PID	4 (7%)
- Bronchiolite	3 (5%)
- Redux	3 (5%)
- DDB/ CF	1 (2%) / 4 (7%)
Greffe attendue	
- PO	14 (40%)
- CP	21 (60%)

- 31 % de décès sur liste
- 66 % des patients sont hospitalisés en USI
- SU ++++
- Survie

**84%, 73%, and 70 at 1, 3 and 5 years**





Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

## Transplantation pulmonaire en France : actualisation des indications et contre-indications en 2022



*Updated indications and contraindications in 2022 for lung transplantation in France*

J. Le Pavec<sup>a,b,c,\*</sup>, C. Pison<sup>d,e,f</sup>, S. Hirschi<sup>g</sup>, V. Bunel<sup>h</sup>,  
P. Mordant<sup>i</sup>, O. Brugière<sup>j</sup>, M. Le Guen<sup>k,l,m</sup>,  
A. Olland<sup>n,o</sup>, B. Coiffard<sup>p</sup>, B. Renaud-Picard<sup>q,o</sup>,  
A. Tissot<sup>q,r</sup>, G. Brioude<sup>s</sup>, R. Borie<sup>t</sup>, B. Crestani<sup>t</sup>,  
G. Deslée<sup>u</sup>, S. Stelianides<sup>v</sup>, H. Mal<sup>h</sup>, A. Schuller<sup>g</sup>,  
L. Falque<sup>d</sup>, G. Lorillon<sup>w</sup>, A. Tazi<sup>w</sup>, P.R. Burgel<sup>x</sup>,  
D. Grenet<sup>j</sup>, S. De Miranda<sup>j</sup>, A. Bergeron<sup>y,z</sup>,  
D. Launay<sup>aa,ab,ac,ad</sup>, V. Cottin<sup>ae</sup>, H. Nunes<sup>af,ag</sup>,  
D. Valeyre<sup>af,ah</sup>, Y. Uzunhan<sup>af,ag</sup>, G. Prévot<sup>ai</sup>,  
O. Sitbon<sup>aj,b,c</sup>, D. Montani<sup>aj,b,c</sup>, L. Savale<sup>aj,b,c</sup>,  
M. Humbert<sup>aj,b,c</sup>, E. Fadel<sup>aj,b,c</sup>, O. Mercier<sup>ak,b,c</sup>,  
J.F. Mornex<sup>al,am</sup>, G. Dauriat<sup>a</sup>, M. Reynaud-Gaubert<sup>p</sup>

# Conclusion

- Indications classiques : Fibrose – BPCO
- Indications en augmentation :
  - Connectivites : sclérodermie – polymyosites – LED..
  - Sarcoidose
- L'âge > 65 ans n'est plus une contre indication
- Les indications futures :
  - VIH
  - SDRA – Poumon aigu