

## Quand le pneumologue doit-il envisager la transplantation pulmonaire pour un de ses patients ?

Critères d'inscription en liste d'attente.  
BPCO, fibrose pulmonaire idiopathique

H. Mal<sup>1</sup>, G. Thabut<sup>1</sup>, P. Evrard<sup>2</sup>

### Résumé

**Introduction** Quand un patient atteint de bronchopneumopathie obstructive ou de fibrose pulmonaire idiopathique doit-il être référé à un centre de transplantation et quand doit-il être inscrit en liste d'attente de transplantation pulmonaire ? Le but de cette revue est d'essayer de répondre à ces questions difficiles.

**État des connaissances** La décision du « quand transplanter ? » repose sur la mise en balance entre d'une part le risque vital que la transplantation fait courir au patient et d'autre part le risque associé à l'évolution naturelle de sa maladie et/ou la profondeur du handicap. Il n'est donc pas étonnant que les critères d'inscription prennent en compte les facteurs pronostiques identifiés dans ces deux pathologies. Ces critères ont été précisés par un panel international d'experts dans des recommandations parues récemment. La décision n'est pas simple en cas de bronchopneumopathie chronique obstructive, première indication de transplantation pulmonaire dans le monde, car le pronostic individuel est difficile à fixer avec possibilités de survie prolongée sans transplantation. Pour la fibrose pulmonaire idiopathique, le bénéfice de survie apporté par la transplantation est bien démontré et il est recommandé d'adresser les patients à un centre de transplantation dès que le diagnostic est posé afin de procéder au bilan de faisabilité, ce qui n'empêche pas d'inclure des patients dans des protocoles thérapeutiques.

**Conclusion** Des recommandations internationales apportent une aide indiscutable aux pneumologues pour définir le moment optimal où leurs patients doivent être référés à un centre de transplantation mais ces recommandations sont perfectibles et il ne faut pas hésiter à prendre contact avec un de ces centres au moindre doute.

**Mots-clés :** Transplantation pulmonaire • Sélection des patients • bronchopneumopathie chronique obstructive • Fibrose pulmonaire idiopathique • Pronostic.

<sup>1</sup> Service de Pneumologie B et Transplantation Pulmonaire, Hôpital Bichat, Paris, France.

<sup>2</sup> Service de Soins Intensifs et de Transplantation Pulmonaire, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, Université Catholique de Louvain, Yvoir, Belgique.

**Correspondance :** H. Mal

Service de Pneumologie B et Transplantation Pulmonaire, Hôpital Bichat, 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris.

herve.mal@bch.aphp.fr

Réception version princeps à la Revue : 14.05.2008.

Demande de réponse aux auteurs : 02.09.2008.

Réception de la réponse des auteurs : 15.10.2008.

Demande de réponse aux auteurs : 22.10.2008.

Acceptation définitive : 23.10.2008.

Les auteurs n'ont pas déclaré de conflits d'intérêt.

Rev Mal Respir 2009 ; 26 : 183-90

## When should the pulmonologist consider lung transplantation? Criteria for referral and transplantation in COPD and idiopathic pulmonary fibrosis

H. Mal, G. Thabut, P. Evrard

### Summary

**Introduction** The definition of the optimal timing of referral for lung transplantation in cases of chronic obstructive pulmonary disease or idiopathic pulmonary fibrosis remains a difficult question.

**Background** The decision is based on the balance between the risk of death associated with the transplant procedure on one hand and, on the other, the risk of death associated with the natural course of the disease and/or the severity of the disability. It is not surprising, therefore, that the selection criteria take into account the main prognostic factors identified in both diseases. Recommendations for the selection criteria based on these prognostic indices have been published recently by a panel of international experts. In case of chronic obstructive pulmonary disease, the main indication for lung transplantation worldwide, the decision is not simple. The course of the individual patient is not easy to determine as, on an individual basis, some patients have a prolonged survival. In the case of idiopathic pulmonary fibrosis, the survival benefit provided by lung transplantation is well documented and it is therefore recommended to refer the patient to a transplantation centre once the diagnosis is established. This evaluation for lung transplantation does not prevent the subsequent inclusion of the patients in therapeutic protocols.

**Conclusion** International guidelines assist the pulmonologist to define the optimal moment of referral but these guidelines are not absolute and therefore, in case of doubt, physicians should not hesitate to refer the patient to a transplant centre.

**Key-words:** Lung transplantation • Patient selection • Chronic obstructive pulmonary disease • Idiopathic pulmonary fibrosis • Prognosis.

## Introduction

La transplantation pulmonaire dont les premiers développements cliniques remontent à plus de 25 ans s'est imposée comme une méthode validée de prise en charge de diverses formes d'insuffisance respiratoire chronique [1, 2]. Si un meilleur contrôle de certaines complications postopératoires a permis une amélioration progressive des courbes de survie des patients, cette transplantation reste associée à une mortalité et une morbidité non négligeables. On comprend donc aisément que ce geste ne doit pas être envisagé à la légère. Il faut bien sûr que le patient satisfasse les critères de sélection détaillés dans un article précédent de cette série [3] mais il faut aussi que la transplantation soit envisagée au bon moment au cours de l'histoire de la maladie. C'est la mise en balance entre le risque vital que la transplantation fait courir au patient et le risque associé à l'évolution naturelle de sa maladie qui va conditionner la date d'inscription en liste d'attente de transplantation. À côté du risque vital, un autre élément pouvant être pris en compte sera la profondeur du handicap du patient, c'est-à-dire la qualité de vie du patient. Les patients étant adressés aux centres de transplantation par les cliniciens référents, il nous a paru important de se concentrer sur les critères d'inscription qui doivent être bien connus et compris afin d'échapper à deux écueils : adresser les patients trop tard ou ne pas les adresser du tout. Les critères étant bien sûr différents selon la pathologie sous jacente, ils seront passés en revue de façon successive, la présente revue se limitant à deux pathologies fréquentes, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et les maladies fibrosantes pulmonaires idiopathiques qui représentent au niveau international respectivement les premières et secondes indications de transplantation pulmonaire.

## Critères d'inscription en liste d'attente

### Généralités

Compte tenu des résultats au long cours de la transplantation pulmonaire qui seront détaillés dans l'article sur le sujet dans la série (autour de 75-80 % et 40-50 % de survie à 1 an et à 5 ans, respectivement), il n'est pas raisonnable d'inscrire les patients trop tôt dans le cours évolutif de leur maladie. Les inscrire trop tard leur fait par contre courir le risque de décès pendant la période d'attente de la transplantation. Le critère classique d'inscription est la survie prévisionnelle inférieure à 2 ans mais il n'est pas toujours simple de prédire cette survie de façon fiable pour un patient donné. Le choix du moment optimal d'inscription sur liste d'attente a fait l'objet d'une évolution au fil du temps. La disponibilité d'alternatives à la transplantation (ou tout au moins de méthodes permettant d'en retarder l'échéance), qu'elles soient médicales ou chirurgicales, la progression dans la connaissance des facteurs pronostiques d'une maladie donnée, la modification au cours du temps de

la disponibilité des greffons (une pénurie de greffons pulmonaires avec l'allongement de la durée d'attente sur liste qui en découle pourrait conduire les équipes à inscrire des patients sur liste à un stade plus précoce dans le cours évolutif de leur maladie) et des règles d'accès à la transplantation qui diffèrent selon les pays ont contribué à cette évolution. Il n'est donc pas étonnant que les cliniciens puissent parfois avoir des difficultés à choisir le moment optimal où il faut référer leurs patients aux centres de transplantation. Afin de les aider dans cette démarche, des experts se sont réunis au niveau national et international afin de proposer des critères acceptables par le plus grand nombre. Ils ont ainsi édicté pour chaque pathologie pulmonaire des recommandations. Des recommandations en langue française ont été publiées en 2000 [4]. Celles, conjointes, de l'*International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT), de l'*American Thoracic Society* (ATS) et de l'*European Respiratory Society* (ERS) l'ont été en 1998 [5]. Une révision des recommandations de l'ISHLT est parue en 2006 [6]. Les dernières recommandations de l'ISHLT ont introduit une notion intéressante puisqu'elles ont différencié pour chaque pathologie les critères conduisant à référer les patients au centre de transplantation et les critères conduisant le centre à les inscrire sur liste. Quel que soit le document de recommandations, il ne faut pas oublier qu'ils ne sont basés sur aucune étude prospective contrôlée de bonne qualité mais reposent sur des études rétrospectives, des études de registres et des opinions d'experts. C'est dire que ces recommandations sont très marquées par l'empirisme médical.

La pertinence des critères d'inscription proposés n'est pas aisée à évaluer. Ces critères doivent, on l'a vu, aider les cliniciens à référer les patients ni « trop tôt » ni « trop tard ». Un reflet du « trop tard » pourrait être la mortalité des patients sur liste d'attente mais celle-ci peut être influencée par plusieurs facteurs parfois intriqués : pertinence des critères, connaissance de ces critères par les cliniciens, désir de les appliquer, disponibilité des greffons pulmonaires selon les pays, existence ou non de critères d'inscription en urgence selon les pays. Une façon d'approcher le bon équilibre entre le « trop tôt » et le « trop tard » est l'analyse du bénéfice de survie apporté par la transplantation selon la pathologie. Utilisant des modèles différents, plusieurs études ont comparé, à compter de leur inscription sur liste d'attente, la mortalité des patients selon qu'ils ont été transplantés ou maintenus en liste d'attente [7-10]. Cette approche basée sur des hypothèses parfois discutables permet de mettre en évidence selon les cas un bénéfice de survie apporté par la transplantation pour une pathologie donnée. La démonstration pour une pathologie donnée d'un bénéfice de survie associé à la transplantation peut être considérée de façon grossière comme une démonstration *a posteriori* de la pertinence des critères d'inscription. Là encore, d'autres paramètres peuvent influencer l'analyse tels que l'inclusion de centres ayant de mauvais résultats de survie après la transplantation, l'inscription très précoce sur liste dans certains pays comme les États-Unis où

l'accès à la transplantation se faisait par ordre chronologique d'inscription jusqu'en 2005. L'absence de bénéfice de survie observé peut aussi vouloir dire que la survie sans transplantation est meilleure que celle observée après transplantation quels que soient les critères d'inscription choisis.

- **Le moment optimal pour inscrire les patients en liste d'attente de greffe est la survie prévisionnelle inférieure à 2 ans mais ce choix n'est pas toujours facile pour un patient donné.**
- **Des recommandations ont été proposées aux plans national et international.**
- **Les recommandations se fondent sur des études rétrospectives, des études de registres et des opinions d'experts.**
- **Pour déterminer le « bon » moment, on peut se référer au bénéfice de survie apporté par la transplantation selon la pathologie.**

## BPCO

La BPCO représente l'indication principale (environ 45 %) de la transplantation pulmonaire dans le registre ISHLT et c'est aussi le cas en Belgique où 37 % des transplantations réalisées à ce jour ont concerné des patients BPCO [11]. Cela n'est pas le cas en France où la BPCO représente 23 % des indications de transplantation en 2006 ([www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)). Cette pathologie pose un problème difficile car la mortalité des patients sans transplantation n'est pas très élevée même à un stade évolué de la maladie. Ceci peut expliquer les résultats discordants des études ayant comparé la probabilité de décès des patients BPCO inscrits en liste d'attente selon qu'ils étaient transplantés ou non. Le travail bien connu d'Hosenpud et coll. [7] portait sur 2 419 patients inscrits sur liste aux États-Unis de 1992 à 1994 dont 1 274 pour BPCO. À l'inverse de ce qui était observé dans d'autres pathologies telles que la mucoviscidose ou les pathologies interstitielles, le risque relatif de mortalité pour les patients transplantés ne passait pas au fil du temps au-dessous du risque relatif de mortalité des patients restant sur liste [7]. Les auteurs suggéraient ainsi que, dans la BPCO, le bénéfice éventuel de la transplantation devait se concevoir en termes de bénéfice de qualité de vie plus que de gain de survie. L'utilisation d'une méthodologie identique à partir des données d'un registre européen (Eurotransplant) [8] ou du centre de Cambridge en Grande-Bretagne [12] a permis d'obtenir par contre des résultats opposés à ceux d'Hosenpud et coll. [7] puisque dans les deux études un bénéfice de survie était mis en évidence dans le groupe des patients BPCO transplantés. À l'inverse, dans un travail plus récent, des auteurs norvégiens ne retrouvaient pas, à partir des données de leur centre, de bénéfice de survie associée à la transplantation [13]. Parmi les hypothèses avancées pour

expliquer cette divergence de résultats, on peut citer des différences dans le degré de gravité des patients BPCO inscrits sur liste selon les pays. C'est ainsi que les règles chronologiques d'accès à la transplantation en vigueur à cette époque aux États-Unis ont pu conduire à une inscription trop précoce des patients dans l'étude d'Hosenpud et coll. [7] favorisant ainsi la survie en liste d'attente. L'utilisation de critères plus « durs » pourrait par contre déplacer la balance en faveur d'un bénéfice de la transplantation. Dans les recommandations ATS/ERS/ISHLT de 1998 [5], les critères proposés étaient formulés de la façon suivante :

- VEMS < 25 % de la théorique,
- Et/ou  $\text{PaCO}_2 \geq 55$  mm Hg,
- Et/ou élévation de la pression artérielle pulmonaire avec aggravation progressive,
- Une préférence devrait être donnée aux patients avec élévation de la  $\text{PaCO}_2$  et détérioration progressive, requérant de l'oxygène au long cours, du fait de leur moins bon pronostic.

Ces critères doivent maintenant être considérés comme trop peu sélectifs. En particulier, le VEMS < 25 % de la valeur théorique considéré comme le critère essentiel d'inscription ne peut être à lui seul satisfaisant car même en cas de VEMS inférieur à 30 % de la valeur théorique, la survie actuarielle spontanée à 2 ans est en général comprise entre 60 et 70 %. Il est d'autre part assez fréquent de voir des patients avec un handicap respiratoire encore modeste malgré un VEMS < 25 % de la valeur théorique. Il était donc nécessaire d'affiner les critères d'inscription chez les patients BPCO en y intégrant des facteurs pronostiques reconnus de la BPCO tels que la dépendance de l'oxygène, l'hypercapnie, l'index de masse corporelle (IMC), le nombre et la sévérité des exacerbations, la capacité d'effort, le niveau d'hypertension pulmonaire. Celli et coll. [14] ont développé et validé un index pronostique appelé index BODE intégrant le niveau d'obstruction des voies aériennes évalué par le VEMS, l'IMC, le résultat du test de marche de 6 minutes et le grade de dyspnée. Ils ont montré qu'un index > 7 était associé à une médiane de survie de 3 ans environ. Il n'est donc pas surprenant que les recommandations actuelles fassent figurer l'index de BODE > 7 [6] parmi les critères de transplantation (*tableau I*). Il est également logique d'y voir apparaître des données concernant l'évolution de la fonction ou du handicap au fil du temps. On y voit aussi apparaître des critères pronostiques issus de l'étude du *National Emphysema Treatment Trial* (NETT) [15]. Dans cette étude, les patients identifiés comme à haut risque de décès postopératoire après chirurgie de réduction de volume (VEMS < 20 % des valeurs prédites et, soit emphysème homogène, soit DLCO < 20 % de la valeur théorique) et tirés au sort dans le bras médical ont eu un taux de décès très élevé (46 % à 3 ans, 82 % à 6 ans). Les critères internationaux de l'ISHLT sont présentés sur le *tableau I*.

Tous les cliniciens ne sont pas familiarisés avec l'index de BODE et il faut se souvenir qu'il a été mis au point sur une population qui n'est pas celle des candidats à la trans-

plantation (moyenne d'âge supérieure à 65 ans, proportion de fumeurs actifs dans la cohorte). Pour ces raisons, il nous a paru utile de présenter des recommandations personnelles qui apparaissent dans la colonne de droite sur le *tableau I*. On peut ajouter aussi qu'au moindre doute, il est conseillé de prendre un premier contact avec un centre de transplantation. Si l'indication de transplantation n'est pas retenue, l'attitude suivie dans notre centre est d'organiser avec le pneumologue référent un suivi parallèle afin de ne pas manquer le moment où la transplantation devrait se discuter. L'heure du bilan de transplantation sera dictée par deux questions : Existe-il des éléments suggérant que le pronostic vital est engagé à plus ou moins brève échéance (avec toutes les difficultés que revêt cet exercice) ? La qualité de vie est-elle encore tolérable ? Nous pensons aussi qu'il vaut mieux réaliser un bilan anticipé et une inscription sur liste décalée que de faire le bilan en catastrophe au sortir d'une réanimation prolongée.

Une approche originale a été développée par Thabut et coll. [16, 17]. Elle consiste à déterminer le bénéfice de survie à l'échelon individuel en comparant la survie spontanée du patient et la survie après transplantation, toutes deux estimées par des modèles pronostiques de survie développés à partir du registre nord-américain. Cette étude a permis d'identifier plusieurs facteurs associés au bénéfice de la transplantation pulmonaire. Un site internet développé par les auteurs permet d'estimer le bénéfice escompté de la transplantation en fonction des caractéristiques cliniques et fonctionnelles des patients lors de leur inscription sur liste ([www.copdtransplant.fr](http://www.copdtransplant.fr) pour en savoir plus). Cette estimation met bien en évidence le fait que selon la gravité de la

**Tableau I.**

Critères de transplantation pour les patients BPCO.

Critères ISHLT 2006 pour les patients BPCO	Proposition de critères personnels
<b>Quand adresser ?</b> • BODE > 5 <b>Quand transplanter ?</b> BODE > 7 et au moins un des critères suivants : • Hospitalisation pour exacerbation avec hypercapnie aiguë ( $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg) • HTP malgré l'oxygénothérapie • VEMS < 20 % de la valeur théorique + emphysème homogène ou DLCO < 20 % de la valeur théorique (étude NETT)	<b>Quand adresser ?</b> • Patient symptomatique (dyspnée d'effort $\leq 1$ étage avec déclin fonctionnel au fil du temps) et VEMS < 25 % de la valeur théorique sans réversibilité • D'autant plus qu'il présente un des critères suivants : – $\text{PaCO}_2 > 55$ mmHg – exacerbations fréquentes – handicap fonctionnel majeur – haut niveau de PAPm • Après avoir discuté la chirurgie de réduction de volume

HTP : hypertension pulmonaire ; PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne.



maladie du receveur, il peut bénéficier ou non de la transplantation en termes de survie. Cette approche demande toutefois à être validée. En l'absence de validation, cet algorithme ne peut être utilisé pour la pratique clinique.

Pour les patients ayant une maladie emphysemateuse prédominante, la chirurgie de réduction de volume pulmonaire, quand elle est envisageable, permet d'améliorer subjectivement et objectivement la majorité d'entre eux au moins pendant quelques années et selon les cas améliore la survie [15, 18]. Bien que le niveau d'amélioration obtenu par cette chirurgie soit plus modeste qu'avec la transplantation, il nous semble que cette option doit être discutée systématiquement avant d'envisager la transplantation, en particulier en cas d'atteinte prédominante des sommets.

- **La BPCO est la principale indication des transplantations pulmonaires dans le registre ISHLT et en Belgique, mais non en France.**
- **Le bénéfice de la transplantation sur la survie chez les patients atteints de BPCO reste débattu.**
- **Pour décider d'une transplantation, les recommandations ATS/ERS/ISHLT de 1998 ont proposé des critères quantitatifs, mais ces critères sont trop peu sélectifs.**
- **L'index de BODE intègre le niveau d'obstruction des voies aériennes évalué par le VEMS, l'IMC, le résultat du test de marche de 6 minutes et le grade de dyspnée, et une valeur > 7 est associée à une médiane de survie de 3 ans environ.**
- **De nombreux autres critères sont proposés ou en cours d'évaluation.**
- **Au moindre doute, il faut contacter un centre de transplantation.**

## Pneumopathies interstitielles fibrosantes idiopathiques

À l'inverse de ce qui a été observé dans la BPCO, le bénéfice de survie apporté par la transplantation chez les patients atteints de fibrose pulmonaire a été démontré de façon convergente par les deux études déjà citées [7, 8] basées sur l'analyse de registres américains et européens et également par une étude monocentrique française [19]. Pour la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), la problématique de l'équilibre entre le « trop tôt » et le « trop tard » n'est pas du tout la même qu'en cas de BPCO. La survie sans transplantation des patients atteints de FPI est en effet beaucoup plus mauvaise que celle observée dans la BPCO [20, 21] et il faut surtout craindre de référer « trop tard ». Les recommandations internationales ATS/ERS/ISHLT de 1998 étaient les suivantes [5] :

- la transplantation doit être envisagée chez un patient symptomatique (incluant la présence d'une désaturation en oxygène au repos ou à l'effort) avec aggravation progressive et impossibilité d'améliorer ou de maintenir la fonction respi-

ratoire sous un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs ;

- un patient dont la fonction respiratoire devient anormale doit être référé dans un centre de transplantation pour évaluation initiale même s'il est pauci-symptomatique ;
- les patients sont souvent symptomatiques et sont considérés comme ayant une maladie avancée en cas de capacité vitale (CV) < 60-70 % de la valeur théorique et en cas de DLCO < 50-60 % de la valeur théorique.

Comme pour la BPCO, les recommandations ont évolué également au fil du temps et sont devenues plus précises. Elles se sont adaptées d'une part à la classification internationale des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques établie par l'ATS et l'ERS [22] et s'adressent donc maintenant à la FPI ou à la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) dans sa forme fibrosante. Elles ont pris en compte d'autre part les nouveaux facteurs pronostiques de la FPI identifiés au cours des dernières années [23]. On rappelle que le type histologique (le type pneumopathie interstitielle commune ayant le pronostic le plus sombre), la DLCO < 45 % de la valeur théorique, la CV < 60 % de la valeur théorique, l'hypoxémie de repos, l'hypercapnie, la non réponse aux corticoïdes (ce qui est le cas habituel dans la fibrose idiopathique), la baisse de saturation en oxygène lors du test de marche ( $\text{SaO}_2$  < 88 %), l'évolution des critères fonctionnels sur un suivi de 6 à 12 mois, l'hypertension pulmonaire et sa sévérité, l'étendue des foyers fibroblastiques en histologie, l'étendue du rayon de miel en TDM sont les principaux facteurs de risque de décès identifiés dans ces pathologies. Il n'est donc pas étonnant de voir apparaître nombre d'entre eux dans les recommandations ISHLT de 2006 [6] (tableau II). Malgré ces critères, le pronostic reste très imprévisible pour un malade donné car à côté de l'évolution progressive, des dégradations fonctionnelles irréversibles survenant en quelques semaines ne sont pas rares. Il faut rappeler à ce sujet qu'en cas d'insuffisance respiratoire aiguë développée sur FPI, le recours à la ventilation mécanique n'empêche pas,

**Tableau II.**

Nouveaux critères ISHLT de transplantation dans la FPI et la PINS fibrosante [6].

### Quand adresser les patients ?

- Dès que le diagnostic de FPI ou de PINS fibrosante est posé

### Quand transplanter ?

- Diagnostic de PIC histologique ou radiologique + un des critères suivants :
  - DLCO < 39 % de la valeur prédite
  - Baisse de CVF de plus de 10 % en 6 mois
  - Saturation < 88 % lors du TM6'
  - Rayon de miel en TDM (score > 2)
- Histologie de PINS + un des critères suivants :
  - DLCO < 35 % de la valeur prédite
  - Baisse de CVF de plus de 10 % ou baisse de DLCO de plus de 15 % en 6 mois

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS : pneumonie interstitielle non spécifique ; PIC : pneumonie interstitielle commune ; TM6' : test de marche de 6 minutes ; TDM : tomodensitométrie.

en règle, l'évolution fatale, à l'inverse de ce qui est observé dans les décompensations de BPCO [24, 26]. Un facteur surajouté est le retard avec lequel les cliniciens adressent trop souvent les patients, après avoir essayé des combinaisons variées d'immunosuppresseurs. Toutes ces considérations expliquent le fait que la fibrose pulmonaire est la pathologie dans laquelle le plus grand pourcentage de patients décèdent sur liste d'attente [7, 19]. C'est ce qui a conduit les experts de l'ISHLT à recommander de référer les patients à un centre de transplantation dès que le diagnostic de pneumopathie fibrosante est posé [6] (*tableau II*). Rien n'empêche bien sûr d'inclure les patients dans des protocoles thérapeutiques mais le préalable doit être d'avoir été évalué pour la transplantation.

Ces recommandations sont évidemment très empiriques, non validées et donc par essence discutables. Elles ont surtout une valeur d'orientation. Dans la pratique, les patients sont bien sûr discutés au cas par cas. On pourrait par exemple être tenté de retarder l'inscription d'un patient avec un diagnostic de FPI formellement posé, présentant une désaturation à 87 % au test de marche ou une DLCO à 35 % de la valeur théorique mais restant stable sur plusieurs années. Néanmoins, compte tenu de l'impossibilité de prédire le pronostic pour un patient donné et au vu de la mortalité importante sur liste, ce patient serait inscrit dans notre centre. Il faut savoir d'autre part qu'en France, les équipes ont, en cas de proposition d'un poumon par l'Agence de BioMédecine, le privilège de pouvoir choisir le receveur de leur choix parmi la liste des receveurs. À l'inverse, c'est Eurotransplant (organisation regroupant le Benelux, l'Allemagne, la Slovénie et plus récemment la Croatie) qui pour la Belgique alloue les poumons mais en les attribuant à un receveur bien spécifique.

- **Chez les patients atteints de fibrose pulmonaire, le bénéfice en termes de survie apporté par la transplantation est bien établi.**
- **Le risque est de proposer une transplantation trop tardivement.**
- **Des recommandations ont été proposées pour déterminer le moment optimal de la transplantation.**
- **Ces recommandations se fondent sur la classification internationale des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques établie par l'ATS et l'ERS et sur les nouveaux facteurs pronostiques de la FPI identifiés au cours des dernières années.**
- **Le pronostic reste très imprévisible pour un malade donné car des dégradations fonctionnelles irréversibles rapides sont possibles et la ventilation mécanique est peu efficace.**
- **Dès le diagnostic posé, il faut adresser le patient à un centre de transplantation pour un premier contact.**

## Spécificités françaises et belges

Il est curieux de constater une différence marquée de répartition des indications de transplantation pulmonaire dans le registre de l'Agence de BioMédecine et le registre international de l'ISHLT. Dans ce dernier, et c'est aussi le cas en Belgique, les indications principales sont la BPCO, suivie de la fibrose pulmonaire alors qu'en France, l'indication principale est la mucoviscidose. On peut supposer qu'il existe un réservoir potentiel de patients atteints de BPCO ou de fibrose chez lesquels la transplantation pourrait être discutée. Une absence de confiance dans les résultats de la transplantation dans ces indications, une méconnaissance de ces résultats, une méconnaissance des critères de sélection des receveurs, en particulier pour ce qui concerne l'âge limite pour qu'une candidature soit envisagée, et/ou une méconnaissance des critères d'inscription peuvent expliquer ces différences de répartition. On voit donc qu'un effort de communication est nécessaire afin de faire mieux connaître l'option thérapeutique que représente la transplantation pulmonaire.

Un autre point de spécificité est le problème de l'inscription en urgence. Afin d'essayer de limiter au maximum les décès sur liste, l'Agence de la BioMédecine a accepté le principe de la « Superurgence Poumon » permettant à des patients atteints de fibrose pulmonaire, de maladie vasculaire pulmonaire ou de mucoviscidose d'accéder à la transplantation avec une priorité nationale, sous réserve qu'ils satisfassent des critères bien précis. Afin d'éviter les dérives, des critères jugés « durs » ont été retenus. Pour les maladies pulmonaires fibrosantes, ils concernent les patients inscrits en liste d'attente de transplantation pulmonaire dont l'état clinique s'est dégradé et présentant un risque vital, mais dont l'état clinique reste compatible avec une transplantation pulmonaire. Ils doivent satisfaire l'un des critères suivants :

- patient intubé et ventilé artificiellement avec/sans assistance type circulation extracorporelle avec oxygénation à membrane (ECMO) ;
- menace de ventilation invasive :  $\text{SaO}_2$  au masque < 90 % sous oxygénothérapie > 12 L/min, malgré un traitement médical maximal, en l'absence de cause réversible ;
- mise sous assistance type ECMO.

Eurotransplant permet également ce code d'urgence (*High Urgency* ou HU), quelle que soit la pathologie sous-jacente, pour autant que la vie du receveur soit en danger et qu'une ventilation mécanique ou une assistance de type ECMO soit imminente ou instaurée. À cela s'ajoutent des critères plus spécifiques en fonction de l'indication de transplantation. Pour la BPCO, une acidose respiratoire non réversible, un pneumothorax résistant ou une hypercapnie > 65 mmHg associée à une hypertension pulmonaire documentée (pression artérielle pulmonaire moyenne > 35 mmHg) sont les critères d'éligibilité. Une dégradation récente et non contrôlée de l'état clinique ou des échanges gazeux sont les éléments pris en compte dans le cas de fibrose. Les éléments fournis sont éva-

lués par un groupe de 3 auditeurs qui statuent sur la recevabilité de la demande dans les 6 heures. En outre, les équipes belges exercent une autorégulation spontanée de l'activité HU en limitant le nombre de patients pouvant être inscrits en code d'urgence à un seul patient par centre, à un instant donné.

- Dans le registre international de l'ISHLT et en Belgique, les indications principales de la transplantation pulmonaire sont la BPCO suivie de la fibrose pulmonaire alors qu'en France, la mucoviscidose est la première indication.
- En France, la notion de « Superurgence Poumon » a été définie récemment permettant la greffe en priorité nationale en cas de fibrose pulmonaire, de maladie vasculaire pulmonaire ou de mucoviscidose, sous réserve que les patients satisfassent des critères bien précis.
- Les critères d'éligibilité dépendent de chaque pathologie.

## Conclusion

Le choix du moment optimal d'inscription d'un patient atteint de BPCO ou de fibrose reste délicat car les critères proposés par les recommandations internationales n'ont pas été validés et restent donc très teintés d'empirisme. Pour la BPCO, pathologie dans laquelle le bénéfice de survie apporté par la transplantation va dépendre de la sévérité de la maladie, le choix de l'inscription se fera au cas par cas. Dans les pathologies interstitielles idiopathiques fibrosantes, le point essentiel à retenir est qu'il faut adresser le patient en centre de transplantation dès que le diagnostic est posé, quitte à retarder le moment d'inscription en fonction de l'évolution. Il existe probablement pour les deux pathologies un réservoir important de patients chez lesquels la discussion de transplantation n'a pas eu lieu. Un effort collectif devrait permettre de corriger cette anomalie. Une des pistes pour atteindre ce but est d'aller vers une simplification des critères.

## À RETENIR

- Les principales indications des transplantations pulmonaires sont la BPCO et les maladies fibrosantes pulmonaires idiopathiques.
- Malgré une amélioration progressive de la survie, la transplantation garde une mortalité et une morbidité non négligeables.
- La transplantation doit être effectuée à un moment optimal.

- Le choix de ce moment peut être orienté par l'analyse du bénéfice en termes de survie.
- Au cours de la BPCO, le bénéfice de la transplantation se pose aussi en termes de qualité de vie.
- Plusieurs critères d'inscription pour la transplantation ont été proposés en cas de BPCO.
- Au cours des pneumopathies interstitielles fibrosantes idiopathiques, le problème se pose de façon très différente du fait de la faible survie en l'absence de transplantation.
- Des recommandations pour la transplantation ont également été proposées dans cette indication.
- Il faut adresser les patients à un centre de transplantation dès que le diagnostic de pneumopathie fibrosante est posé, du fait du grand nombre de décès en liste d'attente.

## Références

- 1 Trulock EP : Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 789-818.
- 2 Arcasoy SM, Kotloff RM : Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1081-91.
- 3 Reynaud-Gaubert M, Boniface S, Metivier AC, Kessler R : Quand le pneumologue doit-il envisager la greffe pulmonaire pour un de ses patients adulte ? Indications, critères des sélections, préparation à la greffe. *Rev Mal Respir* 2008 ; 25 : 1251-9.
- 4 Reynaud-Gaubert M, Pison C, Stern M, Haloun A, Velly JF, Jacquelin C, Navarro J, Mornex JF, SPLF-SCTCVLF-EFG-AFLM Lung Transplantation Group : Indications de la transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire chez l'adulte. *Rev Mal Respir* 2000 ; 17 : 1119-32.
- 5 Maurer JR, Frost EA, Estenne M, Higenbottam T, Gланville AR : International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 1998 ; 17 : 703-9.
- 6 Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R, Martinez FJ, Nathan S, Palmer S, Patterson A, Singer L, Snell G, Studer S, Vachiery JL, Gланville AR : International guidelines for the selection of lung transplant candidates : 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006 ; 25 : 745-55.
- 7 Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ : Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998 ; 351 : 24-7.
- 8 De Meester J, Smits JM, Persijn GG, Haverich A : Listing for lung transplantation : life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant* 2001 ; 20 : 518-24.
- 9 Liou TG, Adler FR, Cahill BC, FitzSimmons SC, Huang D, Hibbs JR, Marshall BC : Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA* 2001 ; 286 : 2683-9.

- 10 Aurora P, Whitehead B, Wade A, Bowyer J, Whitmore P, Rees PG, Tsang VT, Elliott MJ, de Leval M : Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1999 ; 354 : 1591-3.
- 11 Van Raemdonck D, Estenne M, Evard P, Van Schil P, Verleden GM, Sokolow Y, Eucher P, Janssens A, Meyns B, Antoine M, Vanhaecke J, Vachiery JL : A survey on (heart-)lung transplantation in Belgium 1983-2006. *Transplant Int* 2007 ; 20 : S75-6.
- 12 Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J : Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant* 2002 ; 21 : 226-32.
- 13 Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, Geiran O, Boe J : Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant* 2006 ; 25 : 75-84.
- 14 Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ : The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1005-12.
- 15 Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, Deschamps CC, Martinez FJ, Sciurba FC, Tonascia J, Fishman AP : Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006 ; 82 : 431-43.
- 16 Thabut G, Ravaud P, Christie J, Castier Y, Fournier M, Mal H, Leseche G, Porcher R : Determinants of the Survival Benefit of Lung Transplantation in COPD Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 1156-63.
- 17 Thabut G, Fournier M : Comment évaluer le bénéfice de la transplantation pulmonaire sur la survie des patients ? *Rev Mal Respir* 2009 ; 26 : 139-45.
- 18 Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, Trulock EP, Yusen RD, Pohl MS, Lefrak SS : Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; 112 : 1319-29.
- 19 Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiere O, Marrash-Chahla R, Leseche G, Fournier M : Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 126 : 469-75.
- 20 Bjoeraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP : Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 199-203.
- 21 King TE, Jr., Toozé JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM : Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis : scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1171-81.
- 22 American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 277-304.
- 23 Noth I, Martinez FJ : Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007 ; 132 : 637-50.
- 24 Stern JB, Mal H, Groussard O, Brugiere O, Marceau A, Jebrak G, Fournier M : Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001 ; 120 : 213-9.
- 25 Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guerin C, Robert D : Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001 ; 120 : 209-12.
- 26 Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P : Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 : 1868-74.