

Quand penser à la transplantation pulmonaire?

Dr FOTEINI IOAKEIM^{a,*}, Dre TINA MAZZA^{b,c,*}, Dr ALESSIO CASUTT^a, Dr ZISIS BALMPOUZIS^{a,d}, Dr BENOIT LECHARTIER^{a,e}, Pr THORSTEN KRUEGER^f, Pr JOHN-DAVID AUBERT^{a,e,g,**}, Dr GREGORY BERRA^{c,**} et Dre ANGELA KOUTSOKERA^{a,d,**}

Rev Med Suisse 2022; 18: 2143-9 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.804.2143

La transplantation pulmonaire reste l'ultime option thérapeutique pour des patients sélectionnés présentant une maladie pulmonaire avancée au stade d'insuffisance respiratoire terminale, une fois les autres traitements reconnus épuisés. Le moment idéal pour une première discussion et l'évaluation d'une transplantation pulmonaire peut être difficile à identifier. Cet article décrit le parcours d'un patient vers la transplantation pulmonaire et résume les différents facteurs qui permettent d'identifier son éligibilité pour ce traitement. Nous nous focalisons notamment sur les recommandations pour la sélection des receveurs de transplantation pulmonaire mises à jour en 2021 par l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).

When to consider lung transplantation?

Pulmonary transplantation remains the ultimate therapeutic option for selected patients with an advanced pulmonary disease and terminal respiratory insufficiency when all other therapeutic options have been exhausted. The optimal time-frame to proceed to a first discussion and evaluation about lung transplantation may be difficult to determine. This article describes the pathway of a patient towards lung transplantation and summarizes the criteria, which may help to timely identify eligibility for this therapeutic modality. We will focus mainly on the 2021 update of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) recommendations for the selection of lung transplant candidates.

INTRODUCTION

Le progrès important des techniques chirurgicales, des traitements médicamenteux et du suivi spécialisé pré et post-transplantation ont permis une amélioration significative de la survie et de la qualité de vie des patients transplantés pulmonaires au cours des dernières décennies. L'optimisation des critères permettant d'identifier les candidats pour une transplantation reste un point clé afin d'obtenir des résultats

optimaux et nécessite une évaluation détaillée des risques et bénéfices de l'intervention.

Le parcours d'un patient vers une transplantation pulmonaire est souvent long et nécessite plusieurs étapes. Le moment idéal pour la première discussion sur la transplantation pulmonaire peut être difficile à identifier mais il est crucial, afin de n'engager ni le pronostic vital, ni le projet pour cette intervention. Dans cet article, nous expliquons les aspects principaux qui peuvent faciliter cette démarche.

SYSTÈME DE TRANSPLANTATION PULMONAIRE SUISSE

Deux centres de transplantation pulmonaire sont accrédités en Suisse selon la Convention intercantonale relative à la médecine hautement spécialisée: l'hôpital universitaire de Zurich (UZH) et le centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV). Le centre universitaire romand de transplantation (CURT) réunit les deux hôpitaux universitaires lémaniques, le CHUV et les hôpitaux universitaires de Genève (HUG), qui collaborent de façon étroite pour l'évaluation et le suivi des patients transplantés pulmonaires. Au sein du CURT, l'intervention chirurgicale de transplantation pulmonaire est réalisée au CHUV. La **figure 1** illustre l'évolution du nombre de transplantations pulmonaires en Suisse, qui s'élève actuellement à environ 40 opérations par année (environ 20 transplantations/an au sein du CURT), et le nombre des patients sur liste d'attente. Le groupe de travail qui réunit les deux centres nationaux de transplantation pulmonaire (UZH et CURT) permet leur collaboration et l'harmonisation des pratiques cliniques. SwissTransplant est la fondation nationale suisse pour le don et la transplantation d'organes. Elle est chargée de l'attribution des organes aux receveurs, en conformité avec la loi.

À noter que, même s'il y a deux centres de transplantation pulmonaire en Suisse, la liste d'attente de transplantation est unique (liste nationale). L'organe est attribué à un patient (et non pas à un centre) selon des critères composites incluant le temps d'attente sur la liste. Les conditions associées à une priorité sur la liste d'attente nationale sont: l'intubation et/ou le besoin de circulation extracorporelle (ECMO) (statut de super-urgence), l'hypertension artérielle pulmonaire et la fibrose pulmonaire idiopathique. À noter également une relative priorité des receveurs de moins que 40 ans pour des donneurs de moins de 40 ans et une priorité pour des patients inscrits en liste pour une transplantation de multiples organes. D'autres facteurs d'impact sur le temps d'attente comprennent le groupe sanguin, la taille et la présence d'anticorps anti-HLA. L'interaction complexe de ces

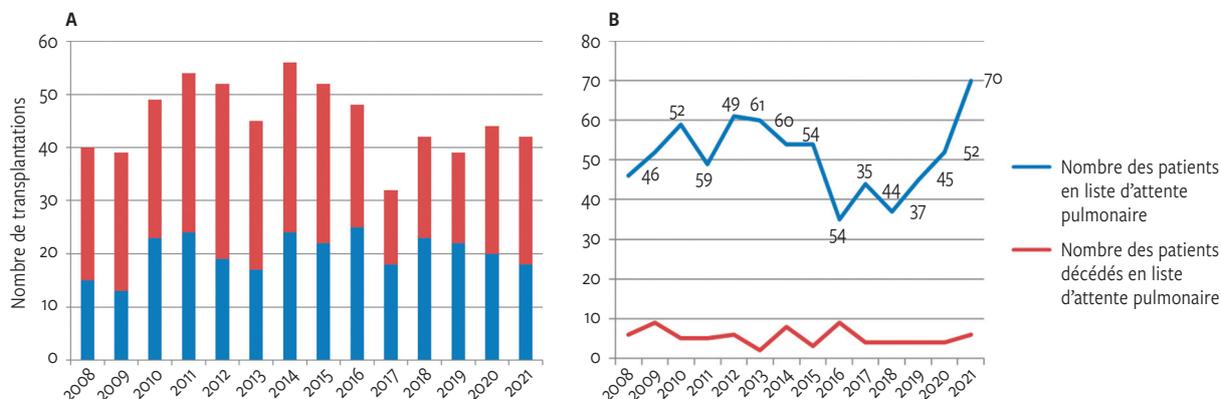
^aService de pneumologie, Unité de transplantation pulmonaire, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^bService de médecine interne, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^cService de pneumologie, Programme de transplantation pulmonaire, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^dUnité de mucoviscidose adulte et CFTR-related disorders, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^eConsultation d'hypertension pulmonaire, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^fService de chirurgie thoracique, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^gCentre de transplantation d'organes, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
foteini.ioakeim@chuv.ch | tina.mazza@hcuge.ch | alessio.casutt@chuv.ch
zisis.balmpouzis@chuv.ch | benoit.lechartier@chuv.ch | thorsten.krueger@chuv.ch
john-david.aubert@chuv.ch | gregory.berra@hcuge.ch | angela.koutsokera@chuv.ch

*Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

**Ces trois auteurs ont contribué de manière équivalente à la révision de cet article.

FIG 1 Transplantation pulmonaire en Suisse

A: nombre des transplantations pulmonaires annuelles en Suisse. B: nombre des patients en liste d'attente pour une transplantation pulmonaire et nombre des décès en liste par année. Le temps d'attente médian des personnes ayant reçu une transplantation pulmonaire en 2021 était de 123 jours (quartile inférieur 36 jours, quartile supérieur 249 jours).



(Source: OFSP et SwissTransplant).

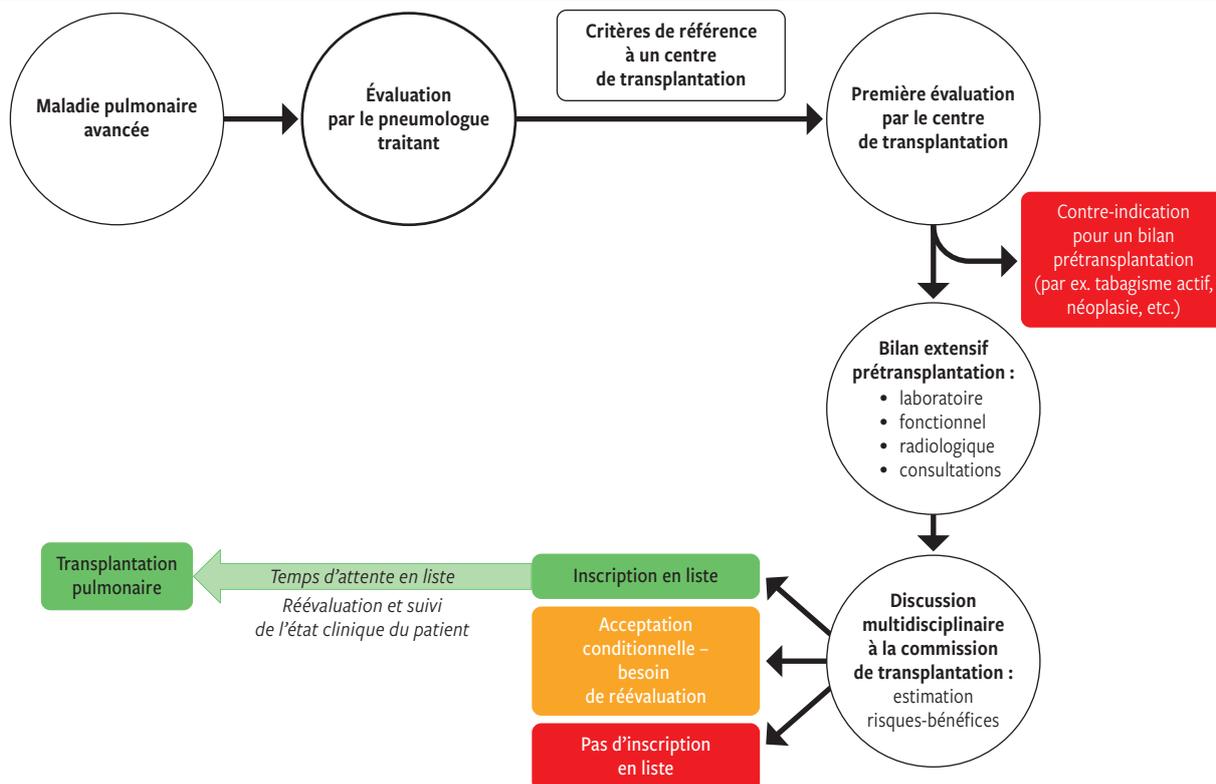
paramètres, associée à la pénurie d'organes, explique la difficulté de prédire le temps d'attente en liste pour un patient spécifique.

PROCESSUS D'ÉVALUATION POUR UNE TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Le parcours d'un patient vers une transplantation pulmonaire est résumé dans la **figure 2** et commence au moment où le

pneumologue traitant évoque cette option thérapeutique et adresse le patient à un centre de transplantation pour une première consultation. L'évolution, parfois imprévisible, des maladies respiratoires et le délai variable jusqu'à la transplantation pulmonaire peuvent rendre difficile l'identification du moment idéal pour cette première étape. La limite d'âge (voir plus bas) pour une transplantation pulmonaire est encore un facteur à considérer dans ce contexte. Adresser un patient dans les bons délais permet:

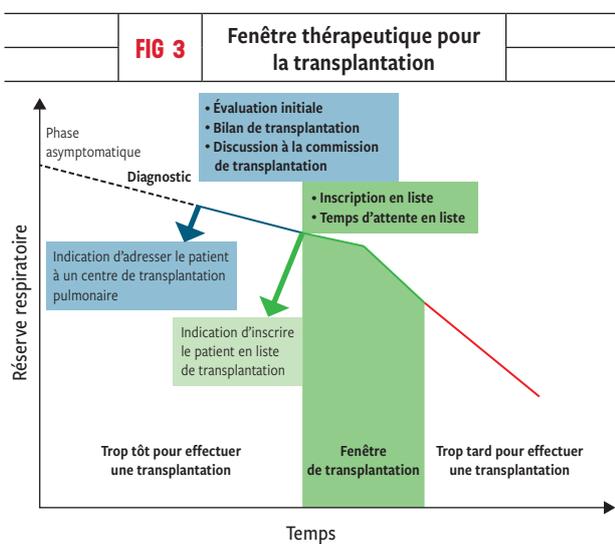
FIG 2 Parcours d'un patient vers une transplantation pulmonaire



- D'évaluer les options thérapeutiques et de planifier les prochaines étapes dans des conditions optimales.
- D'identifier et de corriger des facteurs de risque modifiables.
- Si l'indication à la transplantation est retenue, d'arriver à l'intervention pendant que le patient reste dans la «fenêtre thérapeutique», période pendant laquelle il est suffisamment atteint pour bénéficier d'une transplantation mais pas trop malade pour ne plus pouvoir supporter l'intervention (figure 3).

Première évaluation au centre de transplantation pulmonaire

Afin de pouvoir se prononcer, plusieurs éléments du dossier (tableau 1) sont déjà évalués avant la première consultation du patient. Durant celle-ci, l'équipe de transplantation va évaluer l'indication à la transplantation pulmonaire: est-ce que la maladie respiratoire est suffisamment sévère? Est-ce que les autres options thérapeutiques ont été épuisées? Elle va également vérifier l'absence de contre-indication évidente. Si ces deux conditions sont remplies, un bilan prétransplantation est proposé avec l'aide de l'équipe de coordination. Les infirmier-ère-s spécialisé-e-s en coordination de transplantation assurent l'accompagnement du patient pendant toutes les étapes et participent à l'enseignement du patient, en collaboration étroite avec l'équipe médicale.



| | | |
|--|------------------|--|
| | TABLEAU 1 | |
| Évaluation par le centre de transplantation | | |

Éléments principaux du dossier évalué par le centre de transplantation, en prévision de la première consultation du patient.

- Rapport médical du pneumologue traitant
 - Liste de diagnostics et comorbidités (y compris la consommation de substances et la date de sevrage)
 - Traitement (y compris l'oxygénothérapie, la ventilation l'invasive ou non-invasive, la réhabilitation)
- Fonctions pulmonaires complètes
- Test de marche de 6 minutes
- Gazométrie
- CT-scan thoracique
- Échocardiographie

Bilan de transplantation et évaluation par la commission de transplantation

Le bilan de transplantation consiste en l'évaluation globale et exhaustive de l'état du patient. Il comprend un large éventail d'examen de laboratoire, épreuves fonctionnelles respiratoires, imagerie, parfois endoscopies et consultations spécialisées. Durant ce bilan, des informations détaillées sur la transplantation pulmonaire sont fournies au patient par l'équipe multidisciplinaire de transplantation afin qu'il soit en mesure de donner son consentement éclairé au projet. Au terme de ce bilan, le dossier du patient est présenté à un colloque multidisciplinaire et multiprofessionnel (commission de transplantation) qui évalue de façon détaillée l'indication à la transplantation pulmonaire et les éventuelles contre-indications absolues ou relatives, afin d'établir le rapport bénéfice-risque de la transplantation.

La décision d'inscription sur la liste de transplantation intègre plusieurs éléments, notamment les résultats du bilan prétransplantation, la gravité et l'évolution de la maladie, l'estimation du temps d'attente en liste, la probabilité de survie sans transplantation et le pronostic post-transplantation. Selon les recommandations internationales de l'ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation),¹ une transplantation pulmonaire devrait être considérée chez les adultes avec une maladie pulmonaire chronique avancée ayant a) un risque de décès lié à la maladie pulmonaire > 50% à 2 ans sans transplantation et b) > 80% de probabilité de survie à 5 ans post-transplantation d'un point de vue médical et si la fonction du greffon est préservée.

Les contre-indications absolues (tableau 2) sont des conditions qui rendent le solde de la balance bénéfice-risque négatif. De

| | | |
|--|------------------|--|
| | TABLEAU 2 | |
| Contre-indications absolues à la transplantation pulmonaire au CURT | | |

^a Ces limites d'âge et de l'IMC sont des contre-indications absolues en Suisse, mais relatives selon l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).
^b L'arrêt (consolidé et confirmé avec période minimale d'abstinence complète de 6 mois) du tabac, y compris de la cigarette électronique, est une condition nécessaire avant un bilan prétransplantation. Une substitution nicotinique est tolérée dans ce contexte.

CURT: centre universitaire romand de transplantation; DFG: débit de filtration glomérulaire.

1. Refus du patient
2. Âge du patient > 65 ans^a
3. Index de masse corporelle > 30 kg/m^{2a}
4. Néoplasie avec haut risque de récurrence ou mortalité
5. Maladie coronarienne aiguë ou infarctus du myocarde datant de < 30 jours
6. Accident vasculaire cérébral datant de < 30 jours
7. Insuffisance d'organe sévère/irréversible (par ex.: insuffisance rénale DFG < 40 ml/min/1,73 m², cirrhose hépatique avec hypertension portale) sauf si considéré pour une double transplantation d'organe
8. Insuffisance hépatique aiguë
9. Insuffisance rénale aiguë avec créatinine en augmentation soit en dialyse avec faible potentiel de récupération
10. Infection: choc septique, infection extrapulmonaire ou infection disséminée active, tuberculose active, infection VIH avec virémie détectable
11. Status fonctionnel limité, avec faible potentiel de récupération/réhabilitation post-transplantation
12. Troubles cognitifs évolutifs
13. Non-adhérence thérapeutique à répétition
14. Dépendances actives (tabac^b, vapotage, marijuana, drogues intraveineuses)
15. Autre maladie sévère et non contrôlé pouvant limiter la survie après transplantation

(Adapté de réf. 1).

nombreuses caractéristiques qui étaient considérées comme des contre-indications absolues par le passé sont actuellement considérées comme relatives et peuvent être discutées au cas par cas. Ces facteurs augmentent le risque de la transplantation pulmonaire mais, dans des centres en ayant l'expérience, une transplantation peut être considérée, en particulier si certains de ces facteurs sont réversibles ou corrigibles. La présence simultanée chez un patient de multiples facteurs de risque augmente la probabilité de complications et, par conséquent, peut rendre le patient non éligible pour une transplantation pulmonaire. Un âge supérieur à 65 ans est considéré comme une contre-indication absolue en Suisse, en raison du risque accru de complications et de mortalité observées au-delà de cet âge, avec une considération également de justice distributive dans un contexte de pénurie d'organes.

Dans un certain nombre de situations où le bénéfice de survie est plus difficile à établir, il est possible de considérer une indication visant de manière prépondérante l'amélioration de la qualité de vie. La pénurie actuelle d'organes rend également nécessaire une analyse fine des implications en termes de justice distributive. L'analyse des risques et potentiels bénéfiques de la transplantation par la commission de transplantation peut conduire à une des trois décisions suivantes, telles que décrites sur la **figure 4**.

Étapes qui suivent la décision de la commission

Pour les patients inscrits en liste de transplantation pulmonaire, un suivi régulier est nécessaire par l'équipe soignante habituelle (médecin, pneumologue), en collaboration avec l'équipe de transplantation pulmonaire (en principe, consultations tous les 3 à 4 mois). Notamment, il ne s'agit pas simplement «d'atteindre» le jour de la transplantation mais, au contraire, de poursuivre les efforts afin de lutter contre le déconditionnement physique et de maintenir un bon état général. La participation à un programme de réhabilitation est fortement recommandée pendant cette période. La physiothérapie de réentraînement est considérée comme une condition nécessaire pour un patient en liste de transplantation.

FIG 4 Possibles décisions de la commission de transplantation

Ces décisions sont prises après évaluation des risques-bénéfices de la transplantation pulmonaire pour un patient spécifique.

| |
|--|
| Pas d'inscription en liste de transplantation |
| <ul style="list-style-type: none"> • Absence d'indication • Présence de contre-indication absolue ou multiples contre-indication relatives |
| Acceptation conditionnelle – besoin de réévaluation |
| <ul style="list-style-type: none"> • Après amélioration d'une comorbidité • Après une période de suivi nécessaire |
| Inscription en liste de transplantation |
| <ul style="list-style-type: none"> • Présence d'indication • Absence de contre-indication |

Les patients sont réévalués périodiquement pour identifier d'éventuels changements de leur état de santé qui pourraient affecter les résultats de la transplantation ou constituer une nouvelle contre-indication (temporaire ou définitive). Globalement, l'objectif du suivi est d'identifier précocement les problèmes de santé sur le plan physique mais aussi psychologique et d'optimiser l'état du patient. Cela permet une meilleure récupération pendant la période péri et postopératoire.

Les points susmentionnés sont encore plus importants en considérant que le temps d'attente dans la liste de transplantation peut être de plusieurs mois, voire années (voir note de la **figure 1**), notamment pour les patients qui n'ont pas de critères de priorité.

Certains patients pour lesquels l'indication n'a pas été retenue lors du bilan initial (par exemple les patients pour lesquels la maladie n'était pas encore considérée comme suffisamment sévère) sont réévalués régulièrement, en collaboration avec le médecin et le pneumologue traitants. Ces réévaluations peuvent identifier une modification de leur état et permettre de reconsidérer le projet de transplantation. L'évolution de la maladie malgré un traitement optimal ou l'amélioration d'une contre-indication relative qui était modifiable (par exemple amélioration de l'état nutritionnel chez un patient dénutri) peuvent motiver une nouvelle discussion en commission de transplantation.

CONSIDÉRATIONS SPÉCIFIQUES PAR MALADIE

Les indications les plus fréquentes pour la transplantation pulmonaire sont illustrées sur la **figure 5**. Le **tableau 3** résume les critères pour chacun de ces groupes de maladies permettant d'identifier des patients potentiellement éligibles pour une

FIG 5 Indications principales à la transplantation pulmonaire

Donnés du centre universitaire romand de transplantation (CURT) entre avril 2006 et avril 2022.

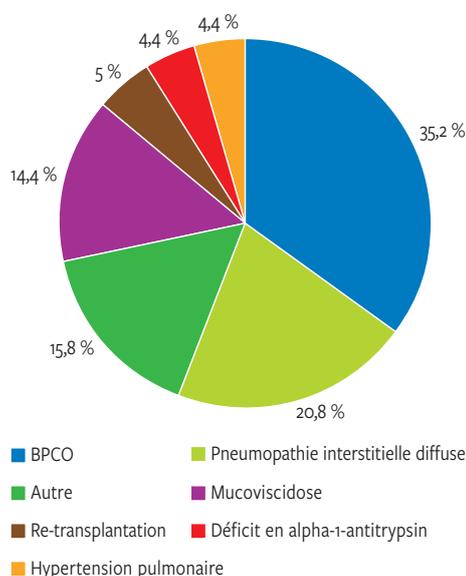


TABLEAU 3 Identification des patients éligibles

Critères permettant d'identifier des patients éligibles pour une première évaluation par un centre de transplantation pulmonaire («timing of referral»).¹

^a Le score de BODE intègre l'état nutritionnel (B pour BMI), le VEMS (O pour obstruction), la sévérité de la dyspnée (D pour la dyspnée) et la distance au test de marche de 6 minutes (E pour exercice). Il permet de prédire le risque de mortalité sans transplantation³ (probabilité de mortalité à 4 ans sans transplantation: 20% pour un score BODE de 0 à 2, 33% pour un score BODE de 3 à 4, 43% pour un score BODE de 5 à 6, et 82% pour un score BODE de 7 à 10).
 CVF: capacité vitale forcée; DLCO: capacité de diffusion du monoxyde de carbone; ESC/ERS: European Society of Cardiology/European Respiratory Society; PCH: Pulmonary Capillary Hemangiomatosis; PID: pneumopathie interstitielle diffuse; PVOD: Pulmonary Veno-Occlusive Disease; UIP: Usual Interstitial Pneumonia; VEMS: volume expiratoire maximum par seconde; VNI: ventilation non invasive; VP: valeur prédite.

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

- Score BODE^a entre 5-6 points et un autre facteur prédictif de mortalité:
 - Exacerbations fréquentes
 - Score BODE augmenté de > 1 point en 2 ans
 - Rapport des diamètres de l'artère pulmonaire/aorte > 1 au CT-scan
 - VEMS 20-25% du prédit
- Péjoration clinique malgré une thérapie maximale (traitement médicamenteux, réhabilitation pulmonaire, oxygénothérapie, VNI)
- Qualité de vie considérée inacceptable pour le patient
- Patient candidat pour une réduction de volume pulmonaire

Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)

- Au moment du diagnostic pour une UIP (histopathologie ou radiologie compatible avec UIP probable ou définitif) même si le patient commence un traitement médicamenteux
- Toute forme de fibrose pulmonaire avec CVF < 80% de la VP ou DLCO < 40% de la VP
- Toute forme de fibrose pulmonaire avec un des critères suivants dans les 2 dernières années:
 - Diminution de 10% de la valeur prédite sur la CVF
 - Diminution de 5% sur la CVF avec progression radiologique ou aggravation symptomatique
 - Diminution de 15% de la valeur prédite sur la DLCO
- Oxygénodépendance au repos ou besoin d'oxygène à l'effort
- Pour les maladies interstitielles inflammatoires: progression (radiologique ou clinique) malgré un traitement optimal
- Pour les maladies interstitielles liées à une connectivite ou à une forme familiale de fibrose pulmonaire: référer tôt afin de considérer la prise en charge d'éventuelles manifestations extrapulmonaires

Mucoviscidose

- VEMS < 30% de la VP pour les patients adultes
- VEMS < 40% de la VP pour les patients adultes et facteurs de risque de mortalité:
 - Distance au test de marche de 6 minutes < 400 m
 - Hypoxémie au repos ou à l'effort
 - PaCO₂ > 50 mmHg
 - Hypertension pulmonaire
 - État nutritionnel se dégradant malgré une substitution
 - Deux exacerbations par année nécessitant un traitement par antibiotiques IV
 - Hémoptysie massive nécessitant une embolisation des artères bronchiques
 - Pneumothorax
- VEMS < 50% de la VP avec dégradation rapide des fonctions pulmonaires ou symptômes progressifs
- Exacerbation nécessitant ventilation en pression positive

Hypertension pulmonaire

- Risque intermédiaire ou élevé selon l'ESC/ERS, soit score REVEAL à 8 malgré une thérapie adaptée
- Dysfonction importante du ventricule droit sévère malgré une thérapie adaptée
- Besoin d'un traitement par prostacycline IV ou SC
- Progression de la maladie malgré un traitement adapté ou une hospitalisation récente pour péjoration de l'hypertension pulmonaire
- Diagnostic spécifique de haut risque confirmé ou suspecté (PVOD/PCH, sclérodermie, grand anévrisme progressif de l'artère pulmonaire)
- Signes de dysfonction rénale ou hépatique secondaire à l'hypertension artérielle pulmonaire
- Complications avec risque de mortalité comme une hémoptysie récidivante

évaluation par le centre de transplantation. À noter que ces éléments justifient la considération d'un projet de transplantation («referral criteria») et ne sont pas des indications pour l'inscription en liste («listing criteria») (voir également la **figure 3**).

Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Les patients avec une BPCO représentent presque un tiers des patients transplantés, ce qui fait de cette maladie l'indication la plus fréquente pour la transplantation pulmonaire² (**figure 5**). Parmi les critères de sévérité de la BPCO, l'index de BODE est systématiquement utilisé pour l'identification des patients éligibles pour une transplantation (voir note du **tableau 3**).³ Le bénéfice sur la survie à 4 ans post-transplantation est significatif chez les patients avec un score de BODE ≥ 7 .^{1,4} Un VEMS < 20% a été démontré comme un seuil sous lequel la transplantation confère un avantage de survie.⁵ Toutefois, en considérant le délai pour le bilan ainsi que le temps d'attente dans la liste, il est important d'adresser le patient plus tôt afin de pouvoir effectuer la transplantation pendant la «fenêtre thérapeutique».

Comme pour chaque patient candidat à la transplantation pulmonaire, les autres options thérapeutiques doivent être considérées afin d'optimiser la prise en charge de la maladie respiratoire. Dans ce contexte, une prise en charge des comorbidités extrapulmonaires est également essentielle. Voici quelques considérations particulièrement pertinentes pour la BPCO:

- L'indication à une substitution en alpha-1 antitrypsine doit être considérée pour les patients avec un déficit selon les critères de prescription établis.
- Une participation au programme de réhabilitation est fortement recommandée.
- Une optimisation des facteurs de risque cardiovasculaires est indiquée.
- Pour chaque patient BPCO évalué pour une transplantation pulmonaire, la faisabilité d'une réduction de volume de l'emphysème, par voie endoscopique (vapeur ou valves) ou chirurgicale, est également considérée. Ce traitement pourrait permettre à des patients symptomatiques sélectionnés soit de retarder la mise en liste pour une transplantation soit d'améliorer leur qualité de vie pendant la période d'attente en liste (réduction du volume comme «pont à la transplantation»).^{6,7} La participation de l'équipe de transplantation pulmonaire aux discussions multidisciplinaires de l'emphysema board est une partie intégrale de l'évaluation prégreffe du patient.

Pneumopathies interstitielles diffuses (PID)

Le nombre de transplantations pulmonaires pour PID a augmenté au cours des deux dernières décennies. Les PID représentent actuellement au niveau international la principale indication à une transplantation pulmonaire. Le principal défi dans ce groupe de pathologies est d'apprécier le profil évolutif de la maladie en fonction du phénotype de la PID. Les fibroses pulmonaires idiopathiques (FPI) et les autres PID avec un phénotype de fibrose pulmonaire progressive sont les PID avec le moins bon pronostic. Toutefois, à l'échelle individuelle, l'évaluation pronostique reste extrêmement difficile

dans la mesure où, par exemple, même au sein des patients avec un diagnostic de FPI, plus de 20% des patients auront une évolution plus indolente. Au vu du mauvais pronostic et l'évolution imprévisible des PID, il est indiqué d'avoir un bas seuil pour référer le patient à un centre de transplantation. La recommandation est d'adresser le patient pour une première évaluation au moment du diagnostic et indépendamment de l'instauration d'un traitement antifibrotique.⁸

Les patients nécessiteront une mise en liste en fonction du degré de l'atteinte lors de l'évaluation initiale ou dès lors qu'on note une progression de la maladie sur les différents facteurs suivants:

- Clinique: hospitalisation pour déclin respiratoire, pneumothorax ou exacerbation aiguë.
- Dégradation fonctionnelle: désaturation < 88% au test de marche ou perte de > 50 m au test de marche de 6 minutes en 6 mois, baisse de la capacité vitale forcée (CVF) ou capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) > 10% en 6 mois ou > 5% avec progression au CT-scan.
- Développement d'une hypertension pulmonaire.

Si la PID s'inscrit dans le cadre d'une connectivite ou d'une maladie multiorganique, il est primordial d'identifier les potentielles comorbidités extrapulmonaires qui pourraient grever le pronostic post-transplantation, comme une atteinte cardiaque dans la sarcoïdose, une atteinte œsophagienne dans la sclérodémie ou des atteintes musculaires dans les myopathies. De plus, les cas suspects d'une fibrose pulmonaire familiale devraient être évalués pour une téloméropathie qui peut être associée à des complications hématologique, hépatique ou rénale post-transplantation, compliquant la gestion des traitements immunosuppresseurs et des diverses prophylaxies.⁹

Mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive liée à une anomalie du gène codant pour la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Les modulateurs du CFTR, traitement révolutionnaire pour la mucoviscidose,¹⁰ sont une classe des médicaments

spécialement conçus pour cibler le dysfonctionnement de la protéine CFTR. La trithérapie par élexacaftor-tézacaftor-ivacaftor (ETI), modulateur de haute efficacité, est associée à l'amélioration de la fonction pulmonaire, la diminution de la fréquence des exacerbations, l'amélioration de l'état nutritionnel et de la qualité de vie. Ce progrès thérapeutique a diminué le nombre des patients atteints de mucoviscidose sur liste d'attente de transplantation (**figure 6**).¹¹ Toutefois, la transplantation pulmonaire reste l'option thérapeutique pour les patients avec une maladie avancée ou évolutive. Parmi les maladies respiratoires qui peuvent nécessiter une transplantation pulmonaire, la mucoviscidose est associée aux meilleurs résultats (survie médiane post-transplantation d'environ 10 ans selon le registre ISHLT). Les critères permettant d'identifier les patients à référer à un centre de transplantation sont mentionnés dans le **tableau 3**.

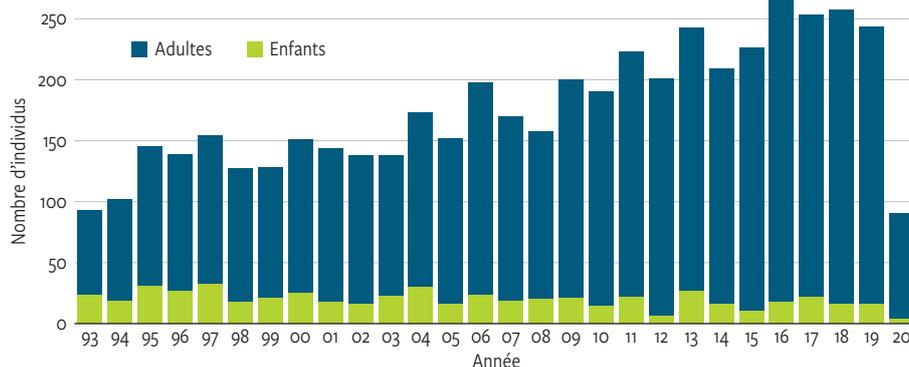
Hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) correspond au groupe 1 de la classification clinique de l'hypertension pulmonaire (HTP)¹². Elle est une forme rare d'HTP, caractérisée par une dysfonction endothéliale et un remodelage progressif des petits vaisseaux pulmonaires. Pour ce qui est des autres formes d'hypertension pulmonaire, les HTP du groupe 2 (postcapillaires) nécessitent une prise en charge cardiologique. L'HTP du groupe 3, due aux maladies respiratoires chroniques et/ou à l'hypoxie, traduit la sévérité de la pathologie sous-jacente et peut renforcer l'indication à une transplantation pulmonaire. Les HTP du groupe 4 représentent essentiellement les causes thromboemboliques chroniques et nécessitent un traitement qui peut être chirurgical, par angioplastie à ballonnet ou par vasodilatateurs pulmonaires. Ces options thérapeutiques offertes par des centres experts doivent permettre d'éviter le recours à une transplantation pulmonaire pour cette indication. Les HTP du groupe 5 sont l'apanage des causes plurifactorielles ou de mécanisme incertain, comme dans la sarcoïdose.

La transplantation pulmonaire est une option thérapeutique pour les HTAP réfractaires au traitement médical optimal. Chez les jeunes patients, la discussion de la transplantation

FIG 6 Nombre des transplantations pulmonaires pour la mucoviscidose

Pendant la période de 1993 à 2020, selon les données du registre des États-Unis de mucoviscidose (CF Foundation 2020 annual report). Les modulateurs de haute efficacité (élexacaftor, tézacaftor et ivacaftor) ont été autorisés aux États-Unis en 2019. En Suisse, ils figurent sur la liste des spécialités depuis le 1^{er} février 2021.



devrait être abordée précocement dans la prise en charge, selon la gravité de l'hypertension et de la réponse au traitement initial. Il existe plusieurs scores cliniques afin de stratifier le risque de mortalité chez les patients atteints d'HTAP, notamment le score REVEAL 2.0 et le score ESC/ERS.¹³ Les 2 scores sont des analyses multiparamétriques de variables cliniques et paracliniques permettant d'estimer la mortalité à 1 an. Le score de REVEAL permet également de juger de la progression de la maladie et du risque d'hospitalisation.¹³ Si malgré 6 mois d'un traitement maximal contre l'HTAP un risque bas d'un des 2 scores n'est pas atteint, le patient devrait être référé à un centre de transplantation. En résumé, on peut retenir que l'HTAP demeurant à risque élevé sous traitement maximal représente une indication formelle à référer un patient dans un centre de transplantation pour une évaluation.

Autres maladies pulmonaires

Une discussion avec le centre de transplantation est indiquée au cas par cas pour des maladies pulmonaires plus rares qui pourraient conduire à une transplantation pulmonaire. Les considérations générales (indications, contre-indications) mentionnées dans la première partie de cet article s'appliquent aussi dans ce groupe hétérogène de maladies respiratoires.

CONCLUSION

Les médecins généralistes de premier recours et les pneumologues traitants jouent un rôle clef dans l'identification des patients éligibles pour une transplantation pulmonaire, permettant ainsi qu'ils soient référés à temps au centre de référence. Adresser les patients dans des délais adéquats selon les critères susmentionnés permet aux centres de transplantation de mener le projet à bien, en tenant compte de la fenêtre thérapeutique, mais aussi d'optimiser de potentielles problématiques médicales qui feraient obstacle au succès du projet de transplantation.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements: Les auteurs remercient Mme Cindy Church et Mme Marie-Christine Breton, infirmières de coordination, pour leur lecture critique et commentaires sur cet article, ainsi que l'équipe du registre de transplantation pulmonaire du CHUV (Mme Audrey Roth, Mme Fébronie Maillefer et Mme Marie-France Derkenne) pour leur aide sur la collecte des données relatives à l'activité du CURT.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le parcours d'un patient vers une transplantation pulmonaire est souvent long et nécessite plusieurs étapes. Il commence au moment où le pneumologue traitant évoque cette option thérapeutique et adresse le patient à un centre de transplantation pour une première consultation
- Adresser un patient dans de bons délais permet:
 - d'évaluer les options thérapeutiques et de planifier les prochaines étapes dans des conditions optimales;
 - d'identifier et de corriger des facteurs de risque modifiables;
 - si l'indication à la transplantation est retenue, d'arriver à l'intervention pendant que le patient reste dans la «fenêtre thérapeutique», période pendant laquelle le patient est suffisamment atteint pour bénéficier d'une transplantation mais pas trop malade pour ne pas pouvoir supporter l'intervention

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche Medline et Pubmed des articles publiés en français ou en anglais dans le domaine de la transplantation pulmonaire. Les deux mots-clefs principaux utilisés pour la recherche bibliographique étaient *lung transplant referral* et *lung transplant guidelines*. Les mots-clefs utilisés parallèlement pour la recherche étaient: *cystic fibrosis and lung transplant*, *COPD and lung transplant*, *pulmonary hypertension and lung transplant* et *interstitial lung diseases and lung transplant*.

1 **Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: an update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2021;40(11):1349-79. DOI: 10.1016/j.healun.2021.07.005.

2 Cheronis N, Rabold E, Singh A, Cheema T. Lung transplantation in COPD. *Crit Care Nurs Q*. 2021;44(1):61-73. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000340.

3 **Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12. DOI: 10.1056/NEJMoa021322.

4 Eskander A, Waddell TK, Faughnan ME, Chowdhury N, Singer LG. BODE index and quality of life in advanced chronic

obstructive pulmonary disease before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(12):1334-41. DOI: 10.1016/j.healun.2011.06.006.

5 Thabut G, Ravaud P, Christie JD, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1156-63. DOI: 10.1164/rccm.200708-1283OC.

6 Tutic M, Lardinois D, Imfeld S, et al. Lung-volume reduction surgery as an alternative or bridging procedure to lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(1):208-13; discussion 213. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.004.

7 Slama A, Taube C, Kamler M, Aigner C. Lung volume reduction followed by lung transplantation-considerations on

selection criteria and outcome. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl.27):S3366-75. DOI: 10.21037/jtd.2018.06.164.

8 *Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2021;30:210017. DOI: 10.1183/16000617.0017-2021.

9 Coukos A, Daccord C, Lazor R, et al. [Short telomere syndrome in adults: a rare entity that should be evoked]. *Rev Med Suisse*. 2022;18(793):1606-13. DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.793.1606.

10 Sauty A, Plojoux J, Mornand A, Blanchon S, Koutsokera A. [Revolution in the treatment of cystic fibrosis]. *Rev Med Suisse*. 2020;16(698):1229-35. Disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32558451.

11 Martin C, Legeai C, Regard L, et al. Major decrease in lung transplantation

for patients with cystic fibrosis in France. *Am J Respir Crit Care Med*.

2022;205(5):584-6. DOI: 10.1164/rccm.202109-2121LE.

12 Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43:3618-731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.

13 Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019;156(2):323-37. DOI: 10.1016/j.chest.2019.02.004.

* à lire

** à lire absolument