

Transplantation pulmonaire. Indication et bilan clinique

GILES JÉBRAK*

INTRODUCTION

La transplantation pulmonaire est une intervention chirurgicale apparue récemment dans l'arsenal thérapeutique dont nous disposons¹⁰. La difficulté toujours présente de trouver des greffons de bonne qualité adéquat, et la lourde mortalité postopératoire immédiate, limitent encore ses indications.

Ce n'est que depuis quelques années que différentes publications ont pu mettre en évidence le bénéfice apporté par cette technique en termes de survie chez les patients ayant un handicap respiratoire lourd^{5,7,9}.

Les contraintes que la transplantation impose au receveur sont également très importantes: Avant la chirurgie, la durée d'attente d'un greffon compatible est en moyenne de plusieurs mois, et la nécessité d'écourter le temps d'ischémie du greffon¹² oblige le receveur à attendre dans une zone géographique proche du lieu de la transplantation. Après la transplantation, les contraintes restent importantes du fait de la nécessité de traitements médicamenteux nombreux pouvant avoir des effets secondaires sévères, en particulier en ce qui concerne les médicaments antirejets: Complications infectieuses, complications tumorales malignes (y compris risque de lymphomes), nécessité d'une surveillance médicale étroite... Un nombre important de

patients développe un rejet chronique, histologiquement marqué par une bronchiolite chronique, responsable d'une diminution des possibilités respiratoires et d'une dégradation de la qualité de vie⁴.

HISTOIRE DE LA TRASPLANTATION PULMONAIRE¹⁰

Les premières transplantations pulmonaires expérimentales chez l'animal ont été réalisées chez le chien par Demikhov dès 1947. Il a fallu attendre 1963 pour que James D. Hardy de Jackson (Mississippi) réalise la première transplantation monopulmonaire chez un patient atteint d'une tumeur maligne des bronches proximales. A cette époque, l'absence de traitement anti-rejet suffisamment efficace et l'état général du patient choisi n'avaient permis qu'une survie limitée à 18 jours.

La première transplantation humaine avec survie prolongée a été réalisée en 1968 en Belgique par le Pr. F. Derom chez un patient de 24 ans atteint de silicose.

Sa survie a été de 10 mois.

Il a fallu attendre le début des années 80 pour que des équipes nord-américaines publient les premières séries de transplantations cardio-pulmonaires, chez des patients porteurs d'hypertension artérielle pulmonaire sévères.

Depuis les années 90, la «vitesse de croisière» des transplantations pulmonaires a été atteinte avec un nombre d'actes déclarés au registre international de l'ordre de 1600 par an, comprenant les transplantations mono-pulmonaires, bi-pulmonaires et

* Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire du Professeur Fournier. Hôpital Beaujon. 100, Boulevard du Général Leclerc 92110 Clichy – France

cardio-pulmonaires⁸. Ce chiffre reste stable depuis 1995 malgré un nombre croissant de receveurs potentiels, du fait des difficultés à trouver des greffons de bonne qualité transplantables¹.

INDICATION DES TRANSPLANTATIONS PULMONAIRES

Il n'existe pas une mais plusieurs techniques de transplantations pulmonaires dont les indications tiennent compte du type de pathologie du receveur et des possibilités techniques locales.

Les données citées sont extraites du Registre de la Société Internationale de Transplantation Cardiaque et Pulmonaire⁸.

La transplantation mono ou uni-pulmonaire

C'est la technique la plus simple, ne justifiant que rarement de recourir à une circulation extra-

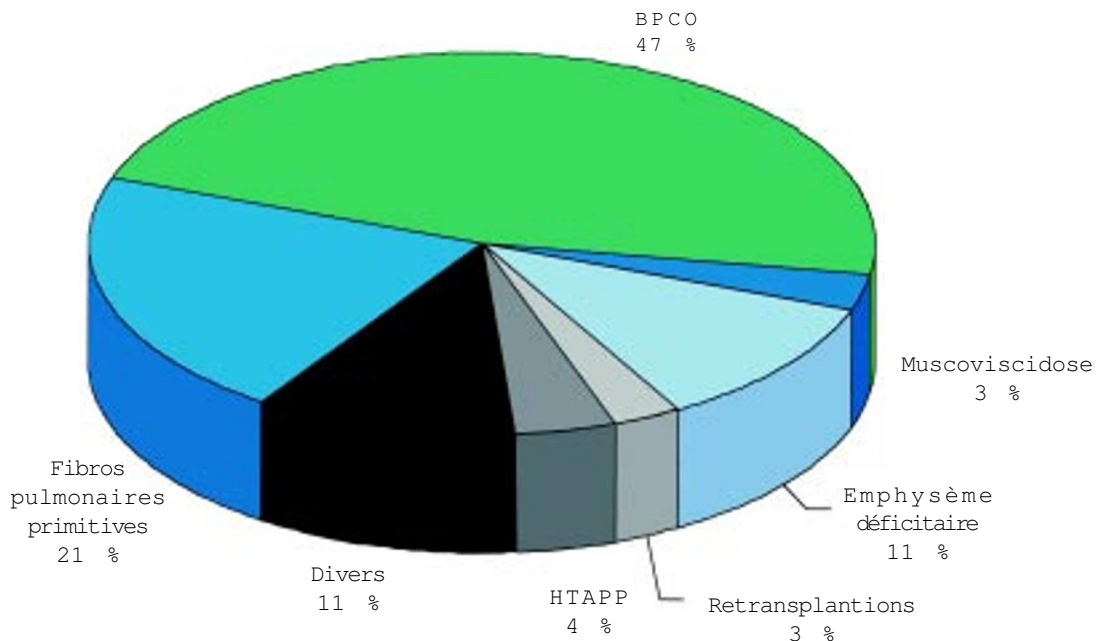
corporelle d'assistance, et permettant théoriquement d'utiliser un donneur pour deux receveurs.

Elle est essentiellement utilisée dans les pathologies non infectieuses (schéma I). Les broncho-pneumopathies chronique obstructives (BPCO) représentent près de la moitié des indications de cette technique. Si on additionne le nombre de patients greffés pour cette indication et celui des emphysemes graves avec déficit en alpha-1-antitrypsine transplantés, c'est presque deux tiers des transplantations pulmonaires qui sont réalisées pour ces étiologies.

21% des patients sont greffé en mono-pulmonaires pour une fibrose pulmonaire idiopathique.

Un faible pourcentage de patients est greffé d'un seul poumon dans le cadre de retransplantations, de mucoviscidose, d'hypertension artérielle pulmonaire primitive, ou de pathologies plus rares encore quand il n'existe pas de traitement médical alternatif (histiocytose X, lymphangio-léiomyomatose, certaines tumeurs...).

Shéma 1: indications des transplantations uni-pulmonaires (n = 7204 = (d'après Hosenpud et al⁸))



Les transplantations bi-pulmonaires

Ce sont actuellement le plus souvent des doubles greffes mono-pulmonaires. C'est à dire que la suture des voies aériennes se fait au niveau de chacune des bronches souches et non pas de la trachée. Cette technique permet de se passer le plus souvent d'une assistance circulatoire, qui reste cependant systématique en cas d'hypertension artérielle pulmonaire importante.

La principale indication «homogène» de la transplantation bi-pulmonaire est la mucoviscidose et certaines dilatations des bronches avec insuffisance respiratoire obstructive grave. Cette technique permet de retirer le maximum de foyers infectieux potentiels chez un receveur qui va être soumis à un traitement immunosuppresseur favorisant l'émergence de complications septiques.

20 % des patients recevant une greffe bi-pulmonaire sont atteints de BPCO sévères, auxquels il faut ajouter 10 % d'emphysémateux déficitaires en alpha-1-antitrypsine et autant de patients atteints

de fibrose pulmonaire idiopathique et d'hypertension artérielle primitive sévère (schéma 2).

Les indications des transplantations cardio-pulmonaires sont plus rares⁸

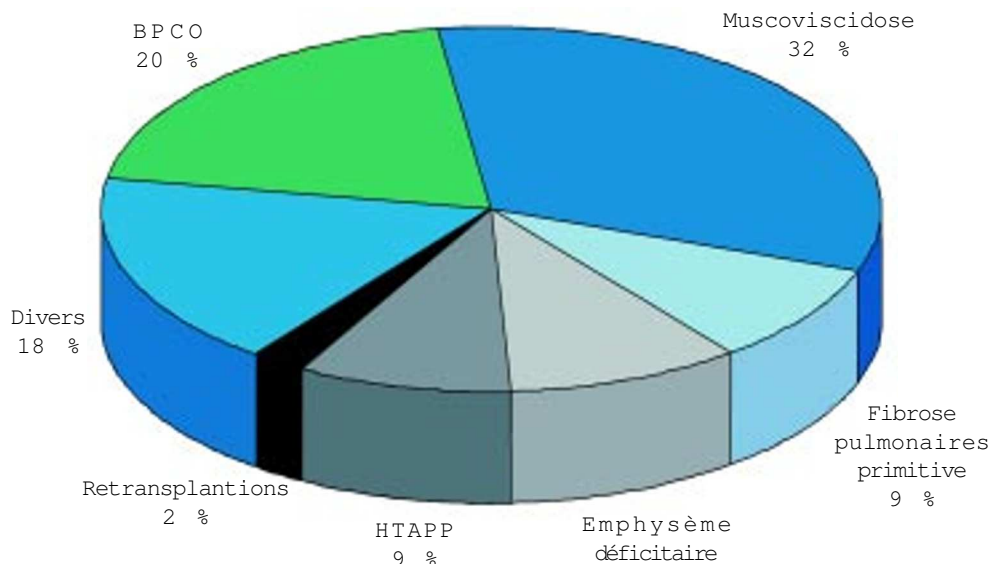
Dans un tiers des cas, l'indication est retenue dans le cadre de cardiopathie congénitale, notamment de syndrome d'Eisenmenger associant une hypertension artérielle pulmonaire fixée à une cardiopathie congénitale (communication inter ventriculaire haute, tronc commun aorto-pulmonaire).

Un quart des patients bénéficiant de cette transplantation sont atteints d'une hypertension artérielle pulmonaire primitive.

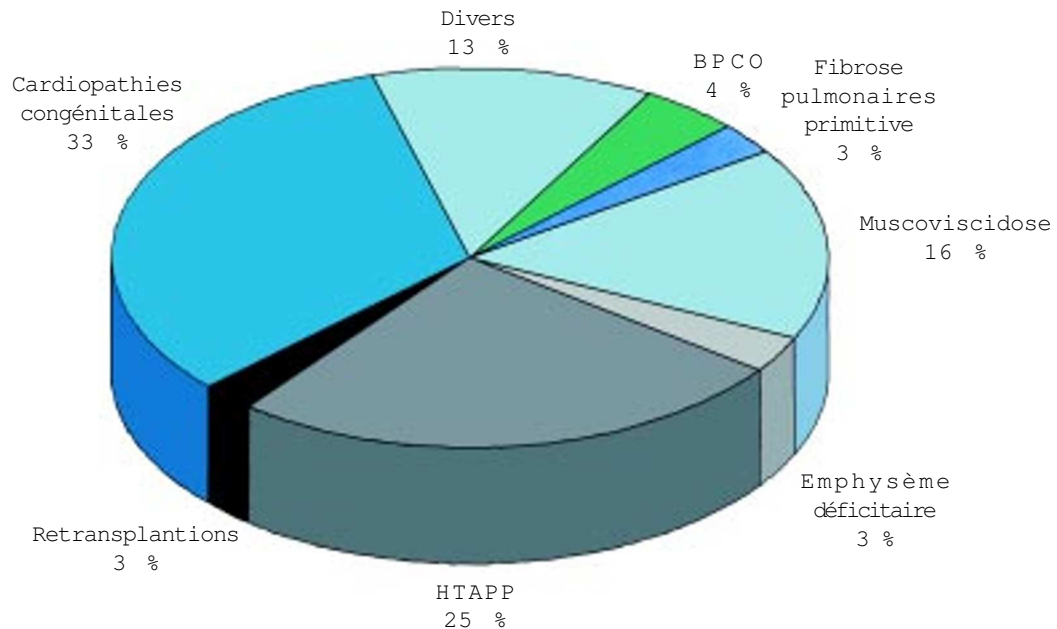
Les autres indications sont essentiellement des mucoviscidoses. Quelques équipes ont recours de principe à cette intervention en cas d'insuffisance respiratoire chronique obstructive sévère ou de fibrose pulmonaire idiopathique (schéma 3).

Bien entendu une telle intervention nécessite le

Shéma 2: indications des transplantations bi-pulmonaires (n = 5420 = (d'après Hosenpud et al⁸))



Shéma 3: indications des transplantations cardio-pulmonaires
(n = 2861 = (d'après Hosenpud et al⁸))



recours systématique à une circulation extra-corporelle.

QUAND FAUT-IL INSCRIRE UN PATIENT SUR LISTE D'ATTENTE DE TRANSPLANTATION?

Le choix du moment d'inscription sur liste d'attente reste un exercice difficile. Certains patients peuvent attendre sans risque vital important. C'est le cas de certaines BPCO dont l'évolution est relativement lente. À l'inverse, certains patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique risquent de développer rapidement une insuffisance respiratoire incontrôlable malgré les traitements médicamenteux et les techniques de réanimation, justifiant une surveillance particulièrement rapprochée pour une inscription en temps utiles.

Les indications ci-dessous sont extraites des recommandations internationales pour la sélection des candidats à la transplantation pulmonaire¹:

- Au cours des BPCO, les candidats potentiels sont ceux ayant un VEMS inférieur à 25 % de la théorique non amélioré par les bronchodila-

tateurs, et ceux ayant une hypercapnie importante supérieure à 55 mm Hg, associée ou non à une hypertension artérielle pulmonaire secondaire, d'aggravation progressive. Les patients les plus hypercapniques, dont l'état respiratoire se dégrade et qui justifient une oxygénothérapie au long cours, sont des candidats privilégiés.

- Les candidats potentiels à la transplantation pulmonaire dans le cadre des fibroses pulmonaires primitives sont ceux ayant une pathologie progressivement invalidante et chez qui le traitement médical (essentiellement la corticothérapie) est inefficace. L'existence d'une capacité vitale inférieure à 60 % de la théorique et d'une DLCO en dessous de 50 % justifient que le patient soit rapidement adressé à un centre spécialisé en transplantations afin de ne pas rater l'occasion de proposer ce traitement en temps utile, compte tenu de la durée d'attente du greffon et du risque évolutif lié à cette pathologie.
- Dans le cadre des hypertensions artérielles pulmonaires primitives, les candidats potentiels à la transplantation sont ceux ayant une pathologie symptomatique malgré le traitement médical

(essentiellement vasodilatateur) voire chirurgicale, avec une dyspnée de grade III ou IV de la classification NYHA. L'existence d'un bas débit mesuré sur le cathétérisme cardiaque droit avec un index cardiaque inférieur à 2l/mn/m², d'une hypertension au niveau de l'oreillette droite de plus de 15 mm Hg, ou d'une pression moyenne de l'artère pulmonaire supérieure à 55 mm Hg sont des critères pronostiques importants à prendre en compte.

- Au cours des mucoviscidoses et des dilatations des bronches, les indications reposent sur l'existence d'une obstruction bronchique importante avec un VEMS inférieur à 30% de la théorique ou un déclin rapide de la fonction respiratoire marqué par un nombre plus important d'hospitalisations et une chute rapide du VEMS. L'existence d'hémoptysies importantes ou l'apparition d'une altération de l'état général sont également des critères importants dans la décision de mise sur liste d'attente de transplantation. L'existence d'une hypoxémie sévère, inférieure à 55 mm Hg et d'une hypercapnie supérieure à 50 mm Hg sont des critères indiquant une espérance de survie inférieure à deux ans. Les jeunes femmes atteintes de mucoviscidose dont l'état respiratoire se dégrade ont une espérance de vie particulièrement médiocre, justifiant une inscription précoce sur liste de transplantation.
- Enfin, dans le cadre du syndrome d'Eisenmenger, l'existence d'une dyspnée progressivement croissante de classes III ou IV de l'échelle NYHA, malgré un traitement médical optimum, doit faire discuter d'une transplantation bien que l'on ait pas encore démontré d'amélioration de survie chez ces patients.

En ce qui concerne les limites liées à l'âge, la transplantation mono-pulmonaire peut être proposée jusqu'à 65 ans, la transplantation bi-pulmonaire jusqu'à 60 ans, et la greffe cardio-pulmonaire jusqu'à 55 ans. Ces chiffres se basent sur l'âge physiologique et non sur l'état civil. Ils doivent être discutés au cas par cas¹.

RESULTATS

Survie

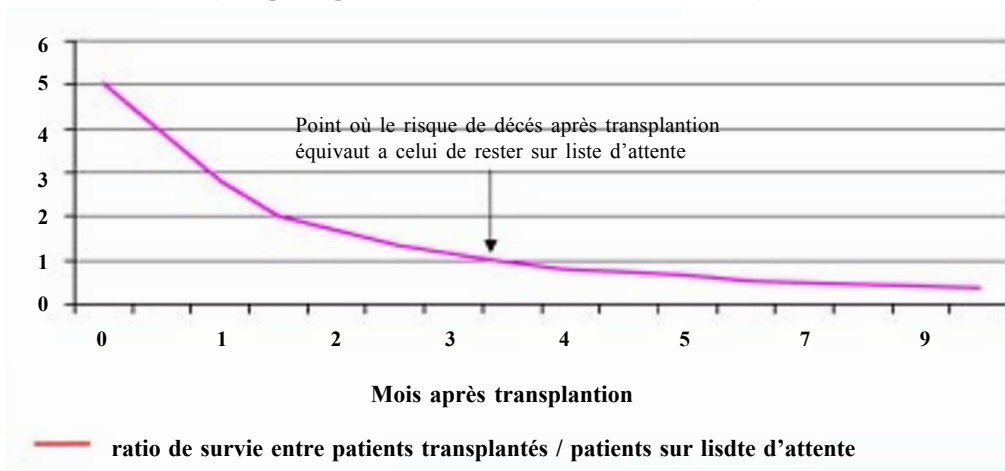
Les données démontrant l'efficacité de la transplantation pulmonaire en termes de survie au cours de ces différentes indications sont récentes^{5,7,9}. Faute de la possibilité de disposer de groupes contrôles randomisés de gravité comparable, les études ont fait appel d'une part à des patients en attente de transplantation non encore greffés, et d'autre part des patients ayant bénéficié de cette chirurgie.

Compte tenu de la mortalité post opératoire immédiate qui reste élevée, le risque de décès est évidemment plus important chez les patients au décours immédiat de la chirurgie que chez ceux qui sont encore en attente de greffon. Ainsi, quand on mesure le rapport des taux de mortalité entre patients greffés et sur liste d'attente, le ratio est initialement supérieur à 1. Au fil du temps, la diminution de la mortalité chez les transplantés d'une part, et la dégradation de l'état respiratoire des patients en attente de transplantation d'autre part, ramène ce ratio progressivement au dessous de 1. C'est à partir de cette durée que les transplantés tirent effectivement un bénéfice de survie de leur intervention, mais il faut un délai supplémentaire avant que la surmortalité post opératoire soit compensée par l'amélioration de survie des patients transplantés (schéma 4).

Les bronchopathies chroniques obstructives

Elles représentent le groupe le plus important quantitativement en termes d'indications de transplantations pulmonaires. La première étude comparant la mortalité de ces patients greffés et ceux en attente de transplantations⁹ n'avait pas mis en évidence d'amélioration de survie des patients greffés, notamment pour emphysème sévère. Plus récemment, l'étude de Charman S et al⁵, sur un

Shéma 4: ratio de survie entre patients transplantés et en attente de greffe
(exemple d'après Charman et al⁵ chez les BPCO; n = 163)



nombre plus limité de patients, a démontré qu'au delà de 104 jours après la greffe, la mortalité est moindre chez les patients opérés que chez ceux qui ne l'ont pas encore été. Le gain de survie apparaît environ 1 an après la transplantation compte tenu de la surmortalité opératoire. Dans cette étude, la survie actuarielle à un an des patients greffés est de 73 %. C'est donc près de trois quarts des patients qui bénéficient de la greffe. Il est intéressant de remarquer qu'il n'y a pas de différence, dans cette série, en terme de survie selon que la transplantation soit mono ou bi-pulmonaire.

Fibroses pulmonaires

L'évolution plus rapide des fibroses pulmonaires explique, au moins en partie, que le bénéfice de la transplantation pulmonaire soit plus facile à mettre en évidence.

En fait, il existe d'importantes différences de résultats selon les séries: Dans une étude européenne⁷, la survie est supérieure pour les patients greffés dès le cinquante cinquième jour après la

transplantation, les données nord américaines montrent un bénéfice en faveur de la transplantation au delà de 83 jours⁹, et dans l'étude de Charman S et al supériorité de la greffe apparaît après 104 jours⁵. Là encore, il n'y a pas de différence statistique selon que la transplantation soit mono ou bi-pulmonaire. La surmortalité liée à l'intervention est compensée par le gain de survie à partir d'un an. Dans la mesure où la survie des transplantés à cette période n'est que de 56 % au cours des fibroses pulmonaires dans cette série, c'est un peu plus de la moitié des patients qui a globalement bénéficié de la greffe⁵.

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Le gain de survie est plus net au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive sévère.

Il est en faveur de la transplantation dès 3 à 4 mois. Ainsi 83 % des patients greffés bénéficient de la greffe dans cette indication⁵. Une autre série ne retrouve la supériorité de la transplantation au cours des HTAP qu'au bout de 9 mois⁷, avec un bénéfice plus tardif encore.

Mucoviscidose et bronchectasies

La mortalité est particulièrement importante chez les patients en attente de greffe pulmonaire pour mucoviscidose. Le risque de décès sur liste d'attente est comparable à celui lié à la chirurgie dès 1 à 3 mois^{5,7,9}. Au bout de 6 à 9 mois, le gain de survie est en faveur de la transplantation dans cette indication⁵, et concerne 73 % des patients.

Au cours des bronchectasies, le bénéfice est un peu plus limité, mais concerne cependant près de 60 % des transplantés⁵.

Au cours du syndrome d'Eisenmenger

In n'y a pas encore de données objectives démontrant un gain de survie avec la transplantation qui est en général cardio-pulmonaire^{5,7}. En effet, la surmortalité opératoire est élevée, et ce n'est qu'après un délai de 8 mois ou plus que le risque de décès imputable à la période post chirurgicale rejoint le risque létal du syndrome⁵. Le bénéfice de la chirurgie n'est estimée que sous forme d'une projection de l'ordre de 18 ans après la greffe⁵!

Néanmoins, nous ne disposons pas pour cette pathologie rare de traitement médical curatif. La chirurgie reste une des seules options thérapeutique, et pourrait avoir un intérêt en termes de qualité de vie chez des patients ayant un lourd handicap respiratoire.

Qualité de vie

Plusieurs études ont été consacrées à la qualité de vie après greffe pulmonaire.

La très grande majorité de ces études met en évidence une amélioration de ce paramètre mesuré par différentes échelles^{3,11}. Cependant cette amélioration est variable. Elle dépend:

- de l'état psychologique du patient avant l'intervention: Il a été montré qu'une anxiété importante était un critère de mauvaise amélioration de la qualité de vie⁶;

- du type de transplantation: L'amélioration de la qualité de vie est supérieure après une transplantation bi-pulmonaire qu'après une transplantation uni pulmonaire chez les patients transplantés pour BPCO²;

- de l'apparition d'un rejet chronique qui diminue significativement l'amélioration de la qualité de vie enregistrée initialement¹⁵.

BILAN PRE-TRANSPLANTATION

In n'existe pas de consensus entre les différentes équipes s'occupant de greffe pulmonaire sur les examens complémentaires à réaliser avant une transplantation pulmonaire. Un certain nombre d'examens sont systématiques, mais beaucoup d'équipes réalisent d'autres explorations préopératoires, en particulier dans le cadre de recherches cliniques.

Le minimum doit permettre de répondre rapidement à l'offre de greffon. Bien entendu un examen clinique complet est nécessaire, comprenant des paramètres morphologiques utiles au choix du greffon adéquat. L'analyse du profil psychologique et de la motivation des patients est indispensable compte tenu de l'importance des contraintes liées à la transplantation, et du risque de mortalité péri opératoire.

Au plan respiratoire, les données minimales comprennent des épreuves fonctionnelles respiratoires complètes, une analyse des gaz du sang artériels, ainsi que des données d'imagerie permettant de choisir le type de transplantation (radiographie thoracique, scintigraphie pulmonaire, tomodensitométrie thoracique). La fibroscopie bronchique permet de rechercher une colonisation bactérienne chez certains insuffisant respiratoire chronique, mais elle n'est pas toujours réalisable chez les patients les plus hypoxémiques. En cas de transplantation mono pulmonaire, le choix du côté opéré dépend non seulement de l'imagerie, mais aussi des antécédents du patient, et en dernier lieu de l'offre de greffons.

Le côté greffé est celui qui est le plus pathologique, c'est à dire le moins bien perfusé et/ou ventilé sur la scintigraphie pulmonaire. L'existence d'une image suspecte qui nécessite un diagnostic, ou des antécédents de chirurgie thoracique unilatérale (par exemple pour symphyse pleurale après pneumothorax itératifs, ou biopsie pulmonaire) qui risquent de rendre la transplantation techniquement plus difficile et plus hémorragique, peuvent influencer sur le choix du côté à greffer.

Les données hémodynamiques pré opératoires doivent comprendre une échographie cardiaque et un cathétérisme cardiaque droit à la recherche d'une hypertension artérielle pulmonaire qui justifie des précautions per opératoires particulières (possibilité de recourir à une assistance circulatoire extra corporelle), parfois une angio-scintigraphie myocardique. La coronarographie est recommandée chez les patients de plus de 50 ans, et en cas de symptômes faisant suspecter une insuffisance coronarienne¹³.

Au plan biologique, outre le recueil des paramètres pré opératoires habituelles, certains critères sont particulièrement importants dans le cadre des transplantations: Détermination du groupe sanguin, du facteur rhésus, recherche d'agglutines irrégulières et d'anticorps lymphocytotoxiques... Habituellement un groupage tissulaire (HLA) est réalisé. La compatibilité semble importante pour limiter le risque de bronchiolite oblitérante¹⁴, mais il n'est pas possible actuellement de l'utiliser en pratique pour choisir le donneur: compte tenu du nombre limité de greffons proposés et de la nécessité de réduire le temps d'ischémie au minimum, la recherche d'un donneur histo-compatible n'est pas encore réalisable en transplantation pulmonaire.

Plusieurs sérologies sont réalisées systématiquement:

- celles des hépatites permettent de proposer une prophylaxie vaccinale chez des patients qui seront immunodéprimés et souvent transfusés au cours de la transplantation;
- la sérologie pour le cytomégalo virus (CMV)

permet d'adapter le traitement prophylactique afin de réduire le risque de primo-infection. Celle-ci est particulièrement redoutée en cas de greffe entre un donneur ayant une sérologie CMV positive et un receveur chez qui cette sérologie est négative;

- en cas de sérologie de la toxoplasmose négative, une prophylaxie est également souhaitable.

CONCLUSION

Les indications potentielles des transplantations pulmonaires sont quantitativement importantes. Les données récentes confirment l'intérêt en termes de qualité de vie et de durée de vie chez la majorité des patients dans ces indications. Cependant, des problèmes majeurs persistent spécifiquement. La mortalité opératoire reste supérieure à 10 %. Les difficultés à trouver des greffons compatibles contribuent d'une part à un taux de décès important sur la liste d'attente, en particulier chez les patients atteints de pathologies évolutives (fibroses pulmonaires, HTAPP...), et posent d'autre part des difficultés de choix éthique quand plusieurs receveurs potentiels existent pour un même donneur.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANONYMOUS. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 335-339.
2. ANYANWU AC, MCGUIRE A, ROGERS CA, MURDAY M. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax* 2001; 56: 218-222.
3. CAINE N, SHARPLES LD, DENNIS C, HIGENBOTTAM TW, WALLWORK J. Measurement of health-related quality of life before and after heart lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1047-1058.
4. CHAPARRO CC, SCAVUZZO M, WINTON T, KESHAVJEE S, KESTEN S. Status of lung transplant recipients surviving beyond five years. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 511-516.

5. CHARMAN SC, SHARPLES LD, MCNEIL KD, WALLWORK J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patients diagnosis. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 226 232.
6. COHEN L, LITTLEFIELD C, KELLY P, MAURER J, ABBEY S. Predictors of quality of life and adjustment after lung transplantation. *Chest* 1998; 113: 633 644.
7. DEMEESTER J, SMITS JMA, PERSUN 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: 518 524.
8. HOSENPUD JID, BENNETT LE, KECK BIVI, BOUCEK MM, NOVICK RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth Official Report 2001. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 805 815.
9. HOSENPUND J, 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 27.
10. KÜSS R, BOURGET P. Une histoire illustrée de la greffe d'organe. Ed. Laboratoire Sandoz 1992. Reuil Malmaison. Pp 102 118.
11. LANUZA DM, LEFAIVER C, MCCABE M, FARCAS GA, GARRITY E. Prospective study of functional status and quality of life before and after lung transplantation. *Chest* 2000; 118: 115 122.
12. SNELL GI, RABINOV M, GRIFFITHS A, WILLIAMS T, UGONI A, SALAMONSSON R et al. Pulmonary allograft ischemic time: an important predictor of survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 160 168.
13. SNELL GI, RICHARDSON M, GRIFFITHS AP, WILLIAMS TJ, ESMORE DS. Coronary artery disease in potential lung transplantation recipients > 50 years old. The role of coronary intervention. *Chest* 1999; 116: 874 879.
14. SUNDARESAN S, MOHANAKUMAR. T, SMITH MA, TRULOCK EP, LYNCH J, PHELAN D et al. HLA A locus mismatches and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchitis obliterans syndrome. *Transplantation* 1998; 65: 648 653.
15. VAN DEN BERG JWK, GEERTSMA A, VAN DER BIJ WIM, KOËTER GH, DE BOER KW, POSTMA DS, TEN VERGERT EM. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation and health related quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1937 1941.