

Indications et bénéfices de la transplantation pulmonaire en super-urgence en France

High priority allocation in lung transplantation candidates in France: indications and benefits

Jérôme Le Pavéc^{1,2,3}, Laurent Savale^{2,3,4}



J. Le Pavéc

La transplantation pulmonaire constitue le seul traitement curatif d'une variété de pathologies respiratoires évoluées au stade d'insuffisance terminale chez des candidats prudemment sélectionnés. En dépit d'un effort continu pour augmenter le nombre de donneurs, le nombre de greffons pulmonaires disponibles reste cependant insuffisant et continue à être à l'origine de décès sur liste et de temps d'attente prolongés pour les patients inscrits sur liste (1, 2). Bien que cette pénurie relative soit habituelle en transplantation d'organe solide, cette contrainte est aggravée en transplantation pulmonaire par le fait que le poumon est un organe particulièrement fragile et parfois difficile à réhabiliter dans la perspective de la greffe (3). De plus, dans d'autres situations de défaillance d'organe terminale comme l'insuffisance cardiaque ou rénale, il est parfois possible de mettre en place une suppléance prolongée de l'organe défaillant. Cette approche n'est malheureusement pas disponible pour les patients en insuffisance respiratoire terminale : dans ce cas, seules des assistances de courte durée sont disponibles, tels la ventilation mécanique ou les systèmes extracorporels de suppléance respiratoire et circulatoire.

L'attribution efficiente et équitable d'un greffon pulmonaire constitue un objectif difficile à atteindre. En effet, afin d'honorer cette mission d'intérêt général, les autorités de santé doivent prendre en compte un certain nombre de paramètres qui sont eux-mêmes parfois contradictoires (4, 5), raison pour laquelle les modalités d'attribution des greffons pulmonaires demeurent très variables d'un pays à l'autre.

En 2005, les États-Unis ont modifié leur système d'allocation de greffons, passant d'une attribution reposant sur le délai d'attente à une répartition prenant en compte le bénéfice attendu de la greffe

défini par un score (6, 7). Ce score a fait l'objet de nombreuses critiques méthodologiques et est associé à une augmentation significative des dépenses de santé inhérentes à la transplantation pulmonaire (8, 9). En Europe, seuls l'Allemagne et les Pays-Bas ont fait le choix de ce système de répartition (10, 11). En France, l'attribution des greffons relève d'une équipe de transplantation qui, à la lumière d'arguments cliniques, choisit le receveur qu'elle considère comme étant susceptible de tirer le meilleur bénéfice de ce greffon. Un système de priorisation à l'échelon national des patients les plus sévères a été mis en place en France en 2006 pour la transplantation cœur-poumons et en 2007 pour la transplantation pulmonaire (12).

État des lieux de l'attente de greffe pulmonaire ou cardiopulmonaire en France

Depuis 1982, date de la première greffe cœur-poumons, et 1987, date de la première greffe pulmonaire enregistrée dans Cristal, le serveur informatique de l'Agence de biomédecine, 887 greffes cardiopulmonaires et 4 597 greffes pulmonaires ont été enregistrées. Sur l'ensemble du territoire national, au 31 décembre 2016, on estime à 170 le nombre de porteurs d'un greffon cœur-poumons et à 2 086 celui d'un greffon pulmonaire fonctionnel (13).

En 2016, le nombre de nouveaux inscrits sur la liste d'attente pour une greffe cardiopulmonaire était stable (14 en 2016, versus 13 en 2015), alors que celui des nouveaux inscrits pour une greffe pulmonaire a diminué de 6 % (359 en 2016, versus 382 en 2015) [13].

1. Service de chirurgie thoracique, vasculaire et transplantation cardiopulmonaire, hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson.

2. Université Paris-Sud, faculté de médecine, université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre.

3. UMR_S 999, université Paris-Sud; Inserm; hôpital Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson.

4. Service de pneumologie, hôpital Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre.

Points forts⁺⁺

- » Le système d'allocation des greffons cardiopulmonaires et pulmonaires a été enrichi depuis 2006 et 2007 d'un mécanisme de priorisation des greffons pour les patients les plus gravement atteints présentant une fibrose, une mucoviscidose ou une hypertension pulmonaire.
- » Ce principe de priorisation répond à des critères spécifiques et précis de sévérité propres à chacune des 3 indications et est soumis à l'appréciation d'un expert indépendant et anonyme.
- » Ce système a permis d'améliorer significativement l'accès au greffon pour les patients les plus gravement atteints, au bénéfice d'une survie post-greffe comparable à celle des patients transplantés en mode conventionnel.

Parallèlement, le nombre de greffes cardiopulmonaires a augmenté de 62 % en 2016 par rapport à 2015, sur de très petits effectifs, tandis que le nombre de greffes pulmonaires a augmenté de 8 % (371 en 2016, versus 345 en 2015). La hausse du nombre de greffes, alors que le nombre de nouveaux candidats à une greffe cardiopulmonaire est stable, aboutit à une diminution sensible de la pénurie (2,1 versus 3,5 candidats pour un greffon en 2016 et 2015, respectivement). La hausse du nombre de greffes pulmonaires, alors que le nombre de nouveaux inscrits baisse, aboutit également à une diminution du niveau de pénurie (1,4 versus 1,6 candidat pour un greffon en 2016 et 2015, respectivement). Il faut noter que, pour la première fois depuis 2011, le nombre de greffés pulmonaires est supérieur à celui des nouveaux inscrits. La baisse du nombre de nouveaux inscrits en attente de greffe pulmonaire (6 %), alors que le nombre de greffes pulmonaires a augmenté entre 2015 et 2016, a aussi pour conséquence une diminution de 31 % du nombre de malades restant en attente au 1^{er} janvier 2017 (110 en 2017, versus 160 en 2016) [13].

En 2016 comme au cours des 4 dernières années, la première indication de nouvelle inscription en liste d'attente pour une greffe pulmonaire était l'emphysème-BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) [30 %], suivi par la mucoviscidose (24 %) et la fibrose pulmonaire (22 %). L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est l'indication principale d'inscription en liste d'attente pour une greffe cœur-poumons (64 %), mais les projets thérapeutiques évoluent puisque, sur les 35 malades ayant une hypertension artérielle pulmonaire, 9 sont inscrits en attente de greffe cœur-poumons et 26 sont en attente de greffe bipulmonaire. Sur les 82 malades ayant une fibrose pulmonaire nouvellement inscrits en liste d'attente, 80 sont candidats à une greffe pulmonaire et 2 à une greffe cardiopulmonaire. Sur les 14 malades inscrits en attente de greffe cardiopulmonaire en 2016, un seul (7 %) avait moins de 18 ans, et 2 (14 %) avaient 56 ans ou plus ; 7 (50 %) étaient hospitalisés ou en unité de soins intensifs (USI). Au moment de l'inscription, 2 (14 %) étaient sous ventilation assistée invasive, et 3 (21 %) étaient sous ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*). Sur les 359 malades inscrits en attente de greffe pulmonaire en 2016,

13 (4 %) avaient moins de 18 ans et 139 (39 %) avaient 56 ans ou plus ; 88 (25 %) étaient hospitalisés ou en USI au moment de l'inscription, 14 (4 %) étaient sous ventilation assistée invasive (VNI), et 17 (5 %) étaient sous ECMO ; 120 (33 %) avaient une corticothérapie, et 90 (25 %), un diabète (13).

Conséquences et cinétique de la liste d'attente

L'accès à la greffe est évalué depuis 2014 par le taux d'incidence cumulée, qui mesure la probabilité d'accès à la greffe en fonction de la durée d'attente, en prenant en compte le risque concurrent de décès et de sortie de liste pour aggravation. Cette méthode exprime ce qui est réellement observé pour la cohorte des candidats inscrits en attente et permet d'évaluer le système de répartition des greffons. En revanche, elle sous-estime ce que serait le risque de décès en liste d'attente si la greffe n'existait pas, puisque, en France, la majorité des candidats sont greffés dans l'année qui suit leur inscription. Un an après leur inscription sur liste, 58 % et 16 % de la cohorte des malades inscrits en 2013 en liste d'attente de greffe cardiopulmonaire, et 81 % et 4 % de la cohorte des malades inscrits en liste d'attente de greffe pulmonaire, respectivement, ont été greffés, sont décédés ou sortis de liste d'attente pour aggravation. La cinétique d'accès à la greffe cardiopulmonaire, exprimée par le taux d'incidence cumulée, s'est améliorée de façon continue entre 1995-1998 et 2011-2016 (probabilité de greffe à 12 mois de 28 % pour la cohorte 1995-1998 versus 51 % pour la cohorte 2011-2016). La durée médiane d'attente d'une greffe cœur-poumons est plus courte sur la période récente (supérieure à 36 mois pour la période 1999-2002 versus moins de 12 mois pour la période 2011-2016). Cette évolution peut s'expliquer par la diminution de la pénurie consécutive à la baisse du nombre de nouveaux inscrits, dans un contexte de diminution de la mortalité en liste d'attente liée aux progrès des traitements médicaux alternatifs à la greffe, en particulier ceux de l'HTAP, et à la mise en place en 2006 d'une "super-urgence". La cinétique d'accès à la greffe cardiopulmonaire varie significativement

Mots-clés

Transplantation pulmonaire

Allocation des greffons

Priorité nationale

Super-urgence

Highlights

» *Since 2006 for heart lungs and 2007 for lungs transplantation respectively, the most severe patients with cystic fibrosis, interstitial lung disease or pulmonary hypertension may be placed on a high priority list, providing nationwide emergency access to transplants.*

» *This high-priority allocation system is based on specific criteria of severity which are validated by an independent and anonymous expert.*

» *This high-priority allocation system has dramatically improved the incidence of transplantation for the most severe patients with a comparable post transplant survival.*

Keywords

Lung transplantation

Lung allograft allocation system

High priority

High emergency

avec l'obtention ou non d'une priorité (la probabilité de greffe à 3 mois en cas de super-urgence est de 52 %, versus 13 % en l'absence de priorité pour les malades inscrits entre 2011 et 2016). Devant la grande difficulté d'accès à la greffe cardiopulmonaire des malades ne bénéficiant pas de la super-urgence, la durée de cette priorité a été prolongée en 2014, sans limite de temps pour les patients présentant un syndrome d'Eisenmenger, pour lesquels il n'y a pas de traitement alternatif à la greffe cardiopulmonaire. La cinétique d'accès à la greffe pulmonaire exprimée par le taux d'incidence cumulée s'est également améliorée de façon continue entre 1995-1998 et 2015-2016 (probabilité de greffe à 12 mois de 47 % pour la cohorte 1995-1998 versus 85 % pour la cohorte 2015-2016). La durée médiane d'attente d'une greffe pulmonaire suit la même diminution au cours du temps (moins de 3 mois en 2015-2016 versus 6 mois en 2003-2006). Depuis la redéfinition des critères de prélevabilité des greffons pulmonaires en 2003 et le changement de politique de proposition aux équipes des greffons issus de donneurs à critères élargis en 2010, l'activité de greffe pulmonaire a connu une importante augmentation, réduisant ainsi le niveau de pénurie (13).

Critères de super-urgence

Une priorité d'attribution nationale en greffe pulmonaire peut être sollicitée au titre de l'urgence pour des malades inscrits en liste d'attente de greffe

pulmonaire. L'inscription dans la catégorie prioritaire nationale se fait après avis auprès d'un expert désigné selon les modalités définies par l'Agence de la biomédecine.

La catégorie de malades incluse dans ce protocole concerne ceux inscrits en liste d'attente de greffe pulmonaire, dont l'état clinique s'est dégradé et présentant un risque vital ou dont l'état reste compatible avec une greffe pulmonaire et répondant aux critères d'inclusion décrits dans le [tableau](#).

L'hypertension pulmonaire sévère est définie par l'association d'un stade IV dans la classification de la New York Heart Association (NYHA), d'un index cardiaque inférieur à 2 l/min/m² et des résistances artérielles pulmonaires supérieures à 1 200 dyn.s.cm⁻⁵.

Les contre-indications à la greffe en super-urgence sont la défaillance aiguë d'un deuxième organe ou la défaillance multiviscérale, ainsi que la présence d'une infection systémique et/ou d'une septicémie. Chaque receveur adulte inscrit dans cette catégorie l'est pour une période de 8 jours, prolongée au maximum 1 fois sur demande.

Concernant la super-urgence cœur-poumons, la priorité ne peut être accordée que si les critères ci-dessous sont remplis : patient avec HTAP sévère (dyspnée en stade IV de la classification de la NYHA et résistances artérielles pulmonaires indexées > 1 200 dyn.s.cm⁻⁵ et index cardiaque < 2 l/min/m²), dont l'état clinique se dégrade et présentant un risque vital, hospitalisé en USI et à proximité immédiate du centre de greffe, échappant aux traitements, dont l'état clinique est compatible avec une greffe cardiopulmonaire.

Tableau. Indications de super-urgence par pathologie et critères spécifiques.

Pathologies*	Indications
Mucoviscidose Dilatation des bronches	1) Patient sous ventilation invasive et/ou sans assistance de type ECMO 2) Menace de ventilation invasive : VNI > 18 h/j depuis ≥ 3 jours et PaCO ₂ > 80 mmHg sous VNI en l'absence de cause réversible 3) Mise sous assistance de type ECMO
Fibrose	1) Patient sous ventilation invasive (intubation) avec/sans assistance de type ECMO 2) Menace de ventilation invasive : oxygénothérapie > 12 l/mn et SaO ₂ au masque < 90 % malgré un traitement médical maximal (bolus solumédrol, etc.) en l'absence de cause réversible 3) Mise sous assistance de type ECMO
Maladie vasculaire pulmonaire	Hypertension pulmonaire sévère** ne s'améliorant pas après plus de 72 heures d'un traitement médical maximal incluant l'administration continue d'inotropes en USI et/ou de plusieurs des traitements spécifiques de l'hypertension pulmonaire

* Dégradation de l'état clinique avec implication d'un risque vital imminent. ** L'hypertension pulmonaire sévère est définie par l'association d'un stade IV dans la classification de la NYHA, d'un index cardiaque < 2 l/min/m² et de résistances artérielles pulmonaires > 1 200 dyn.s.cm⁻⁵. ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation.

Attribution des greffons et priorités

L'attribution des greffons pulmonaires et cardiopulmonaires s'est enrichie de la mise en place de priorités nationales dites "super-urgences" (SU) en septembre 2006 pour le cœur-poumons et en juillet 2007 pour le poumon pour les malades en situation d'urgence vitale sans autre défaillance d'organe.

Le nombre de demandes de SU cardiopulmonaire a baissé de 33 % en 2016 par rapport à 2015, et le nombre de malades pour lesquels une demande a été faite a diminué de 27 % dans un contexte de stabilité du nombre de nouveaux inscrits sur la liste d'attente. Ainsi, la proportion de candidats concernés par une demande de SU est passée de 39 % à 30 %. La part de malades greffés lorsqu'une SU cœur-poumons a été sollicitée en 2016 est de 46 %, alors qu'elle était de 100 % en 2015 et de 77 % en 2014. Si ces variations sont à considérer en tenant compte des faibles effectifs concernés, l'accès à la greffe cardiopulmonaire reste de fait extrêmement limité pour les malades sans SU, sans doute du fait de l'allocation prioritaire des greffons cardiaques aux malades en attente de greffe cardiaque bénéficiant d'une SU. L'analyse du devenir des patients pour lesquels une demande de SU a été acceptée en 2016 montre que, 1 mois après la demande, 75 % des malades sont greffés et 25 % sont décédés (13). Le nombre de demandes de SU pulmonaire et le nombre de malades pour lesquels une demande a été faite ont diminué en 2016 de respectivement 15 % et 14 % par rapport à 2015, alors que le nombre de nouveaux inscrits diminue de 6 %. Ainsi, la proportion de candidats concernés par une demande de SU passe de 15 % à 13 %. Le plus faible recours à la SU en greffe pulmonaire par rapport à la greffe cardiaque est sans doute lié à l'exclusion de l'accès à la SU pour les malades ayant une seconde défaillance d'organe. La proportion comme le nombre de greffes pulmonaires réalisées en SU en 2016 ont diminué par rapport à 2015 (16 %, soit 59 greffes en 2016, versus 21 %, soit 71 greffes en 2015). Lors de leur inscription en liste d'attente, les malades pour lesquels une demande de SU a été acceptée ont une ventilation assistée invasive dans 19 % des cas, une ECMO dans 24 % des cas, une corticothérapie dans 48 % des cas et une créatininémie inférieure à 60 $\mu\text{mol/l}$ dans 57 % des cas (13).

L'analyse du devenir des malades pour lesquels une demande de SU a été acceptée en 2016 montre que, 1 mois après la demande, 88 % d'entre eux

sont greffés, 3 % sont toujours en attente, et 7,5 % sont décédés ou sortis de liste pour aggravation de leur état.

Expérience de la super-urgence en France

La première évaluation des bénéfices de la SU en transplantation pulmonaire en France a été publiée en 2012 (12). Cette évaluation a porté sur la survie précoce des patients transplantés entre juillet 2007 et juin 2008, et comparé 32 patients transplantés en SU (19 atteints de mucoviscidose, 7, de fibrose pulmonaire, et 6 ayant un autre diagnostic) et 154 patients transplantés en mode conventionnel. La durée médiane d'attente était de 3 jours pour les patients inscrits en SU. La survie semblait toutefois moins bonne dans le groupe transplanté en SU, avec une survie de 71 %, 55 % et 51 % et de 83 %, 77 % et 71 % à 3, 12 et 24 mois dans les groupes SU et conventionnel, respectivement. Les auteurs précisait que ce moins bon pronostic dans le groupe SU devait toutefois être mis en perspective et tenir compte d'un niveau de mortalité attendu hautement supérieur en l'absence de transplantation dans ce groupe. Par ailleurs, à cette époque, une incertitude planait concernant le risque d'augmentation dans le temps des demandes de SU, provoquant un allongement du temps d'attente des demandes des autres patients en liste conventionnelle. Ce risque ne s'est finalement pas confirmé, le taux de SU étant resté stable, aux alentours de 15 % de l'ensemble des demandes de transplantation pulmonaire.

Deux autres études récentes sont venues enrichir l'évaluation du programme de SU en France. La première, publiée par L. Savale et al., s'est intéressée au bénéfice de la transplantation en SU chez les patients porteurs d'une hypertension pulmonaire du groupe 1 et du groupe 4. L'évolution de 74 patients transplantés en SU a été comparée à celle de 108 patients transplantés avant l'ère de la SU et de 50 patients à l'ère de la SU transplantés en mode conventionnel. L'incidence cumulée de transplantation augmentait de manière significative de 48 à 76 % ($p < 0,0001$), en association avec un effondrement du nombre de décès sur liste d'attente sans différence en termes de survie globale entre les 2 ères de transplantation. L'analyse de la survie à l'ère de la SU montrait une tendance à une meilleure survie dans le groupe de patients transplantés en mode conventionnel

comparativement aux patients transplantés en SU (85 %, 77 %, 72 %, et 72 % versus 67 %, 61 %, 58 %, et 50 % à 1, 2, 3, et 5 ans, respectivement ; $p = 0,053$). Pour finir, la survie après inscription sur liste augmentait significativement à l'ère de la SU (69 %, 62 %, 58 %, et 54 % versus 54 %, 45 %, 34 %, et 26 % à 1, 2, 3, et 5 ans, respectivement ; $p < 0,001$) [14].

Dans l'étude publiée par A. Roux et al., 37 patients transplantés en SU majoritairement pour mucoviscidose ont été comparés à 164 patients transplantés en mode conventionnel. Comme dans l'étude précédente, une diminution spectaculaire de la mortalité en attente de transplantation (19 à 2 %) ainsi qu'une absence de différence significative entre les 2 groupes en termes de survie après la transplantation ont été observées (15).

Conclusion

Le système d'allocation des greffons cardiopulmonaires et pulmonaires a été enrichi depuis 2006 et 2007 d'un mécanisme de priorisation

des greffons pour les patients les plus gravement atteints présentant une fibrose, une mucoviscidose ou une hypertension pulmonaire. Ce principe de priorisation répond à des critères spécifiques et précis de sévérité propres à chacune des 3 indications et est soumis à l'appréciation d'un expert indépendant et anonyme. Ce système a permis d'améliorer significativement l'accès au greffon pour les patients dont l'état est le plus grave, au bénéfice d'une survie post-greffe comparable à celle des patients transplantés en mode conventionnel. Une application raisonnée de ce système concourt à un taux d'utilisation constant de la SU, impliquant environ 15 % des transplantations pulmonaires en France. Cette pratique rigoureuse par l'ensemble des acteurs de la thématique de transplantation doit ainsi assurer la pérennité d'un système dont la vocation est de profiter aux patients les plus sévèrement atteints sans nuire au délai d'attente des patients qui le sont moins. ■

J. Le Pavec déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

L. Savale n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

- Valapour M, Skeans MA, Heubner BM et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: lung. *Am J Transplant* 2015;15(Suppl. 2):1-28.
- Stern M, Souilamas R, Tixier D, Mal H. Transplantation pulmonaire : la satisfaction des besoins en France. *Rev Mal Respir* 2008;25:953-65.
- Munshi L, Keshavjee S, Cypel M. Donor management and lung preservation for lung transplantation. *Lancet Respir Med* 2013;1:318-28.
- Tong A, Howard K, Jan S et al. Community preferences for the allocation of solid organs for transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2010;89:796-805.
- Stock PG. Balancing multiple and conflicting allocation goals: a logical path forward. *Am J Transplant* 2009;9:1519-22.
- Eberlein M, Garrity ER, Orens JB. Lung allocation in the United States. *Clin Chest Med* 2011;32:213-22.
- Egan TM, Murray S, Bustami RT et al. Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant* 2006;6(5 Pt 2):1212-27.
- Halpern SD. Beyond "the LAS is broken". Ways to improve lung allocation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:245-6.
- Maxwell BG, Mooney JJ, Lee PHU et al. Increased resource use in lung transplant admissions in the lung allocation score era. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:302-8.
- Smits JM, Nossent GD, de Vries E, Rahmel A, Meiser B, Strueber M, Gottlieb J. Evaluation of the lung allocation score in highly urgent and urgent lung transplant candidates in Eurotransplant. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:22-8.
- Gottlieb J, Smits J, Schramm R, Langer F, Buhl R, Witt C, Strueber M, Reichenspurner H. Lung Transplantation in Germany since the introduction of the lung allocation score. *Dtsch Arzteblatt Int* 2017;114:179-85.
- Boussaud V, Mal H, Trinquart L et al. One-year experience with high-emergency lung transplantation in France. *Transplantation* 2012;93:1058-63.
- Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine 2016. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/04-coeur-poumon/synthese.htm>
- Savale L, Le Pavec J, Mercier O et al. Impact of high-priority allocation on lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2017;104:404-11.
- Roux A, Beaumont-Azuar L, Hamid AM et al.; FOCH Lung Transplant Group. High Emergency Lung Transplantation: dramatic decrease of waiting list death rate without relevant higher post-transplant mortality. *Transpl Int* 2015;28:1092-101.