

Le bénéfice de la transplantation pulmonaire

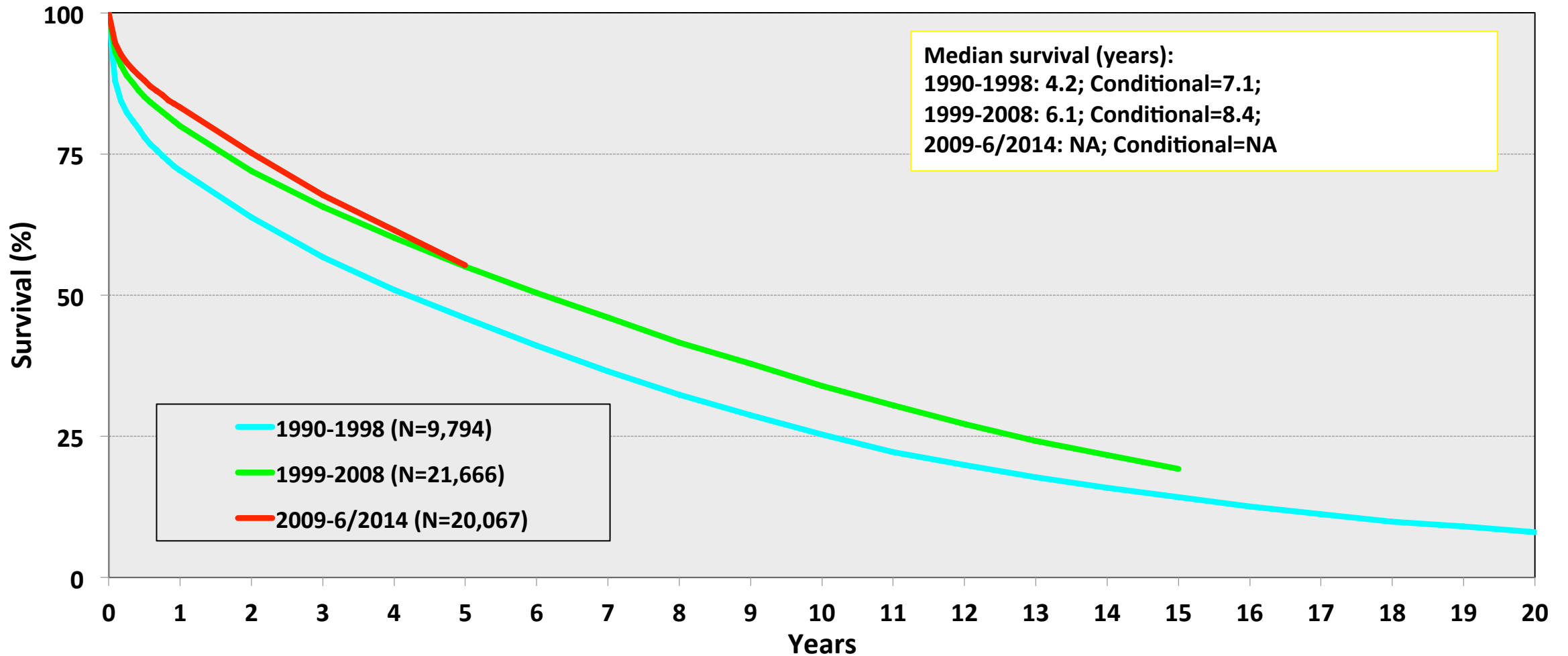
Pr Gabriel Thabut

Service de Pneumologie et transplantation pulmonaire

& INSERM U1152

Hôpital Bichat, Université Paris 7

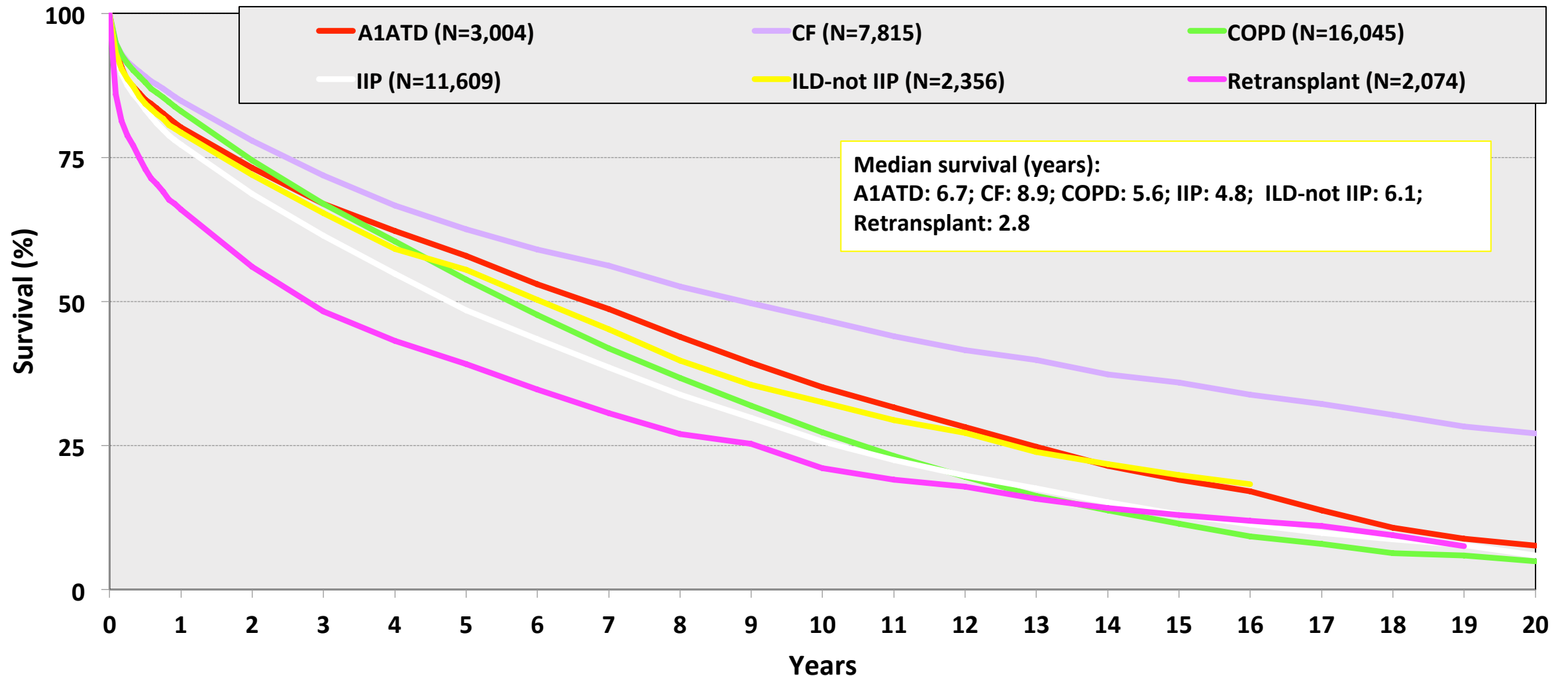
Survie post-greffe – données du registre international



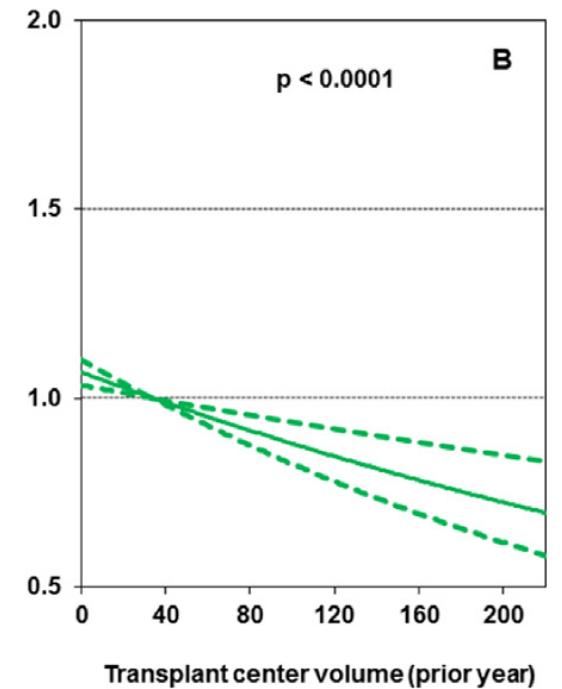
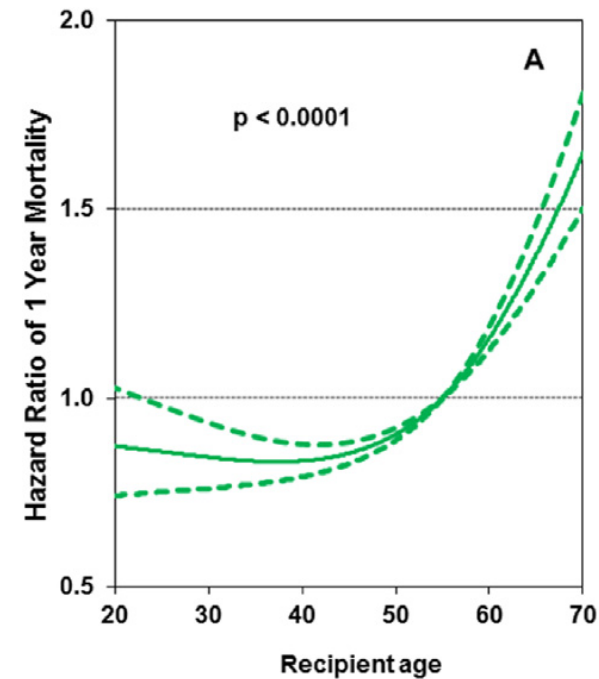
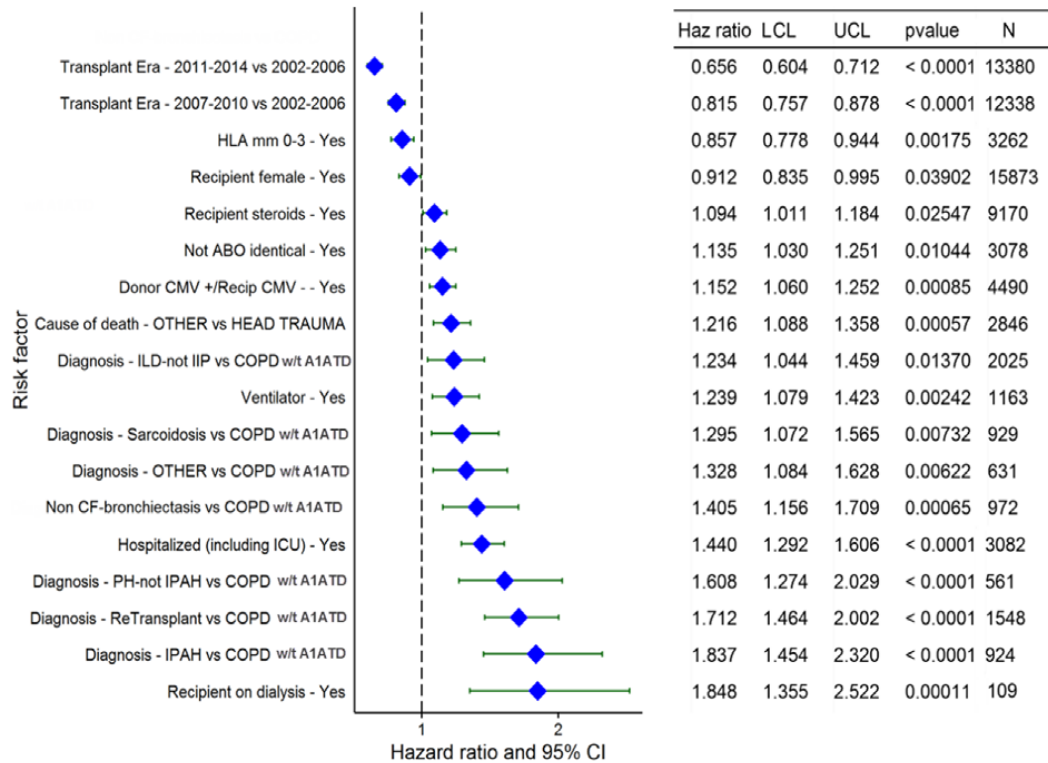
Survie post-greffe – données du registre international

		2002		2007		2012	
		N	%	N	%	N	%
Age	12-17	30	2.8	37	2.5	22	1.2
	18-34	153	14.5	194	13.1	209	11.8
	35-49	242	22.9	232	15.7	226	12.8
	50-64	583	55.3	795	53.7	832	47.0
	65+	47	4.5	223	15.1	482	27.2
Pretransplant medical cond.	Hospitalized: ICU	44	4.2	131	8.8	174	9.8
	Hosp.: not ICU	51	4.8	127	8.6	171	9.7
	Not hospitalized	960	91.0	1,223	82.6	1,389	78.4
	Unknown	0	0.0	0	0.0	37	2.1
On ventilator /ECMO at tx	Vent + ECMO	3	0.3	7	0.5	35	2.0
	Vent only	22	2.1	63	4.3	80	4.5
	ECMO	0	0.0	3	0.2	21	1.2
	Neither	1,030	97.6	1,408	95.1	1,635	92.3

Survie post-greffe – données du registre international



Survie post-greffe – données du registre international



Allonge la survie ?

Interpretation These findings suggest that lung transplantation does not confer a survival benefit in patients with end-stage emphysema by 2 years of follow-up. Other benefits not accounted for in this analysis such as improved quality of life, however, may justify lung transplantation for these patients.

Hosenpud JD, *Lancet*, 1998

ORIGINAL ARTICLE

Lung Transplantation and Survival in Children with Cystic Fibrosis

Theodore G. Liou, M.D., Frederick R. Adler, Ph.D., David R. Cox, Ph.D.,
and Barbara C. Cahill, M.D.

CONCLUSIONS

Our analyses estimated clearly improved survival for only 5 of 514 patients on the waiting list for lung transplantation. Prolongation of life by means of lung transplantation should not be expected in children with cystic fibrosis. A prospective, randomized trial is needed to clarify whether and when patients derive a survival and quality-of-life benefit from lung transplantation.

Liou T, *N Engl J Med*, 2007

TABLE 3. STUDIES ASSESSING THE SURVIVAL BENEFIT OF LUNG TRANSPLANTATION

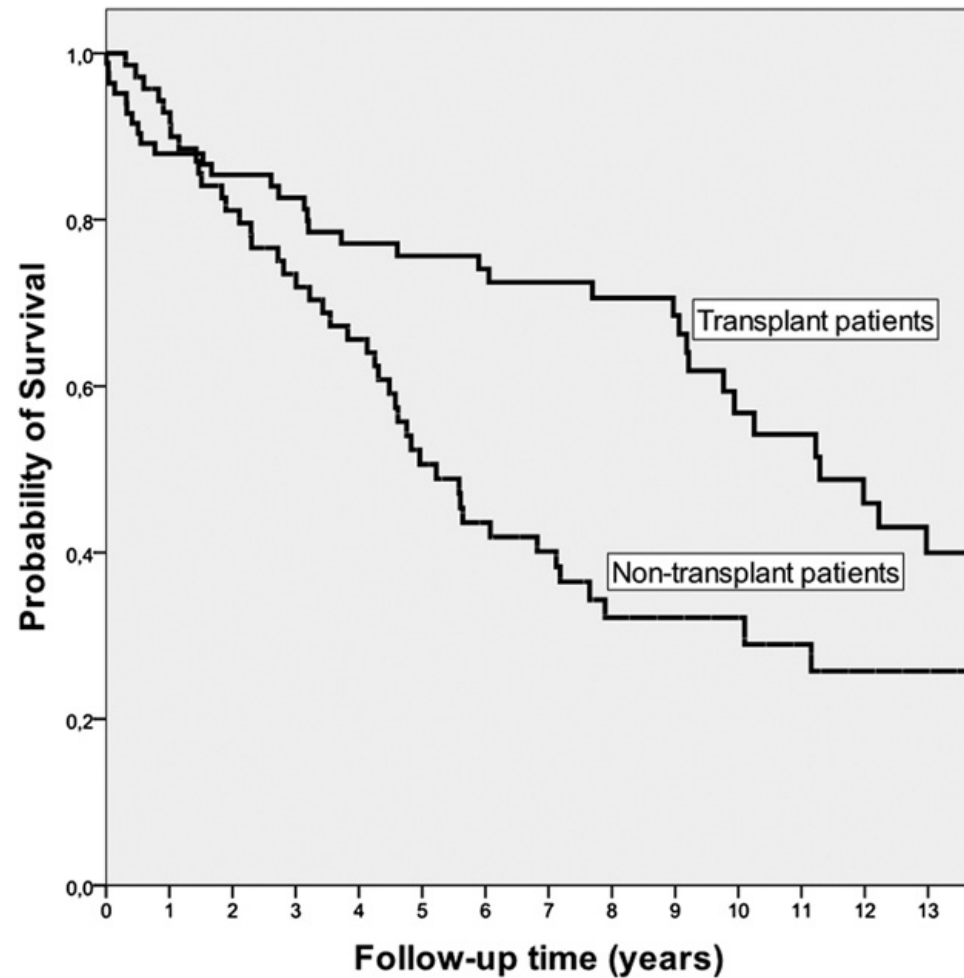
Study (Reference)	Year	Diseases	Database	Cohort Period	Main Conclusion Regarding the Survival Benefit of LT
Hosenpud <i>et al.</i> (57)	1998	Adult CF, COPD, PF	UNOS registry, U.S.	1992–1994	LT improves survival for patients with CF and PF. No benefit for patients with COPD.
Geertsma <i>et al.</i> (65)	1998	Adult CF, COPD, PF, PAH	Single center, Netherlands	1990–1996	LT improves survival for the recipient group as a whole; disease-specific analysis limited by small sample size.
Aurora <i>et al.</i> (59)	1999	Pediatric CF	Single center, U.K.	1988–1998	LT improves survival for children with CF.
De Meester <i>et al.</i> (54)	2001	Adult CF, COPD, PF, PAH	Eurotransplant registry	1990–1996	LT improves survival for all groups except Eisenmenger syndrome.
Liou <i>et al.</i> (51)	2001	Pediatric and adult CF	UNOS registry, U.S.	1992–1997	LT improves survival for patients with CF with a 5-yr predicted survival < 30%. The majority of patients with CF have equivocal or negative survival effects from the procedure.
Charman <i>et al.</i> (56)	2002	Adult CF, COPD, PF, PAH	Single center, U.K.	1984–1999	LT improves survival for all groups except Eisenmenger syndrome.
Thabut <i>et al.</i> (58)	2003	PF	Single center, France	1988–2001	LT improves survival for patients with PF.
Liou <i>et al.</i> (60)	2005	Pediatric and adult CF	UNOS registry, U.S.	1988–2002	LT improves survival for patients with CF older than 18 yr with a 5-yr predicted spontaneous survival of < 50% and without <i>Burkholderia cepacia</i> or arthropathy. LT does not improve survival for pediatric patients with CF.
Stavem <i>et al.</i> (64)	2006	COPD	Single center, Norway	1990–2003	LT does not improve survival for patients with COPD.
Liou <i>et al.</i> (61)	2007	Pediatric CF	UNOS registry, U.S.	1998–2004	LT improves survival for < 1% of pediatric patients with CF placed on the waiting list.
Thabut <i>et al.</i> (52)	2008	COPD	UNOS registry, U.S.	1987–2004	LT improves survival by at least 1 yr for 45% of patients with COPD undergoing BLT but only 22% undergoing SLT.
Titman <i>et al.</i> (55)	2009	Adult CF, COPD, PF, PAH	U.K. national registry	1995–2006	LT improves survival for all disease groups examined.
Lahzami <i>et al.</i> (53)	2010	COPD	2 Centers, Switzerland	1993–2007	LT improves survival for patients with COPD with a BODE \geq 7.

Comment évaluer le bénéfice de la TP ?

Comparer la survie des patients greffés

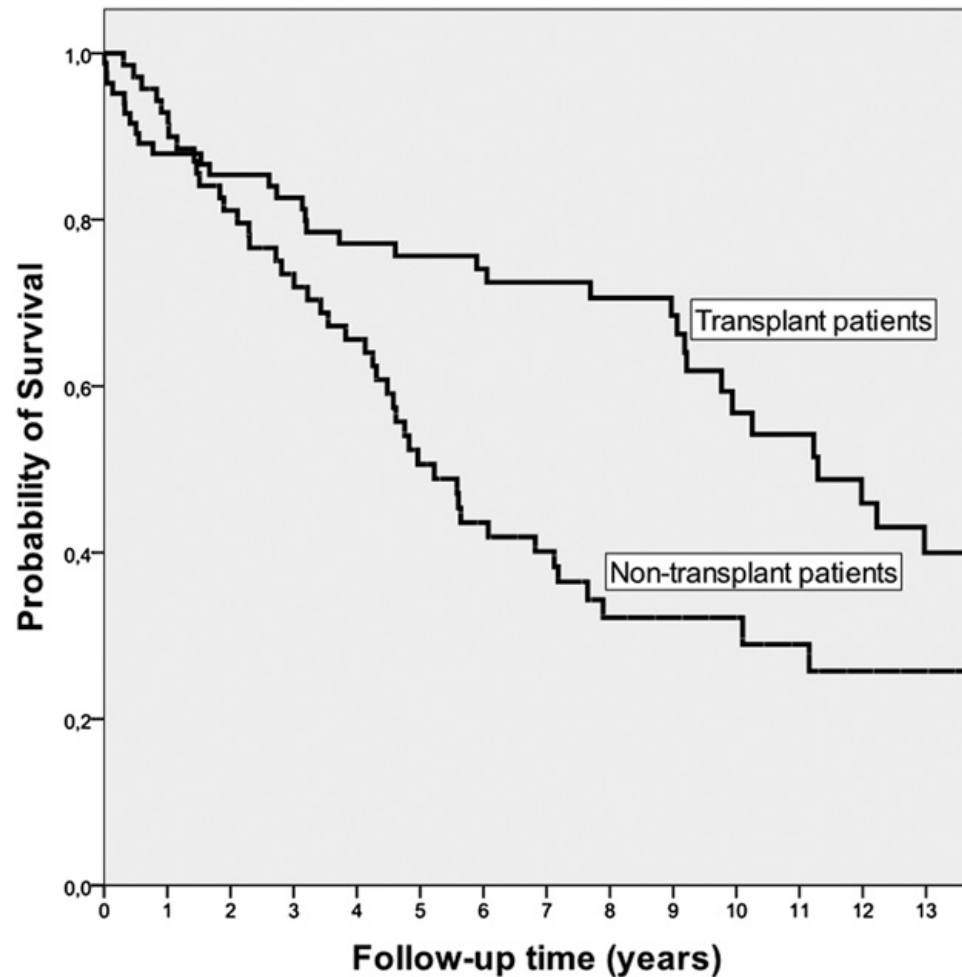
- A celle d'un groupe témoin atteint de la même pathologie
 - Patients atteints de déficit en alpha-1 antitrypsine greffés en Suède, comparés avec les patients du registre Suédois, matchés sur âge, sexe, tabagisme et VEMS
- A ce qu'elle aurait du être
 - La survie de patients BPCO transplantés en Suisse est comparée à la survie attendue selon le score de BODE

Survie des transplantés vs survie des non transplantés



Tanash HA, *JHLT*, 2011

Survie des transplantés vs survie des non transplantés



Pourquoi les patients du groupe contrôle n'ont-ils pas été transplantés ?

Survie des transplantés vs survie attendue

- 54 patients BPCO transplantés entre 1993 et 2007
- Calcul de leur BODE au moment de la transplantation
- Comparaison de la survie prédite d'après le BODE et de la survie observée après transplantation pulmonaire

Observed post-LT survival	Expected survival		
	Lower	Intermediate	Upper
5,4 (1,6 – 7,9)	2,8 (2,3 – 3,4)	3,5 (3,3 – 4,0)	4,2 (3,8 – 4,6)

- Conclusion : la transplantation pulmonaire améliore la survie des patients atteints de BPCO

Survie des transplantés vs survie attendue

Patients de la cohorte BODE

Table 4. Characteristics of the Validation Cohort According to Country.*

Characteristic	Spain (N=223)	Venezuela (N=54)	United States (N=348)	P Value†
Age (yr)	66±8	64±10	67±9	0.02
Body-mass index	27.5±4.5	23.4±4.7	26.2±4.7	<0.001
FEV ₁ (%)	47±17	47±19	39±15	<0.001
MMRC dyspnea scale‡	1.7±1.2	2.1±1.1	2.7±0.8	<0.001
Distance walked in 6 min (m)	446±99	225±40	311±121	<0.001
FEV ₁ (liters)	1.29±0.52	1.4±0.64	1.20±0.57	0.01
FVC (liters)	2.92±0.98	2.8±0.94	2.72±0.8	0.09
Charlson index§	2.9±1.3	3.9±1.5	5.3±3.1	<0.001
BODE index¶	2.9±2.2	4.9±2.1	5.1±2.4	<0.001

Patients de la cohorte greffée

TABLE 1 Patients baseline characteristics

	All	BODE score		p-value#
		<7	≥7	
Subjects	48	13	35	
Male	30 (63)	8 (62)	22 (63)	0.93
Age at LTx yrs	55±6	54±5	56±6	0.41
BMI kg·m ⁻²	22.4±4.2	23.0±4.1	22.2±4.3	0.53
FEV ₁ % pred	23±7	29±8	22±4	<0.001
MMRC dyspnoea scale				
Class 2	5	5	0	<0.001
Class 3	28	8	20	
Class 4	15	0	15	
6MWD m	242±121	358±106	199±97	<0.001
BODE index	7.2±1.5	5.3±1.2	7.9±1.0	<0.001
Time on waiting list months	6±4	5±4	7±4	0.09
Bilateral lung transplantation	30 (63)	8 (62)	22 (63)	0.93
Transplant period				
1993–1999	22	7	15	0.50
2000–2007	26	6	20	

Conclusion n°1

- Patients mis sur liste = patients très sélectionnés + prise en charge différente (réhabilitation etc..)
- Comparaisons de cohortes greffés/non greffés, greffés vs survie attendue sans greffe etc.. **NON VALIDE**

Approche n°2 : modélisation de la survie sur liste

- Considère l'ensemble des patients mis sur liste
- Fait appel à des modèles de survie
- Détermine si la transplantation est associée au pronostic des patients
- Modèle de Cox le plus utilisé

Approche n°2 : modélisation de la survie sur liste

Variables (units)	Hazard ratio	95% confidence interval	<i>P</i>
TLC (mL)	0.99	0.99–1.01	.22
6-minute walk (m), by 50 m increase	0.75	0.61–0.93	.003
Transplantation status*	0.25	0.08–0.86	.03

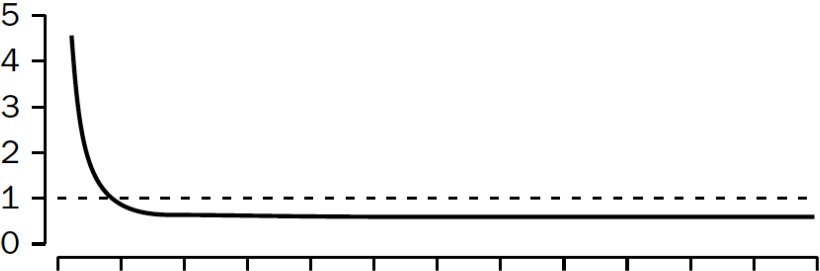
Boldface indicates statistical significance.

*Modeled as a time-dependent covariate.

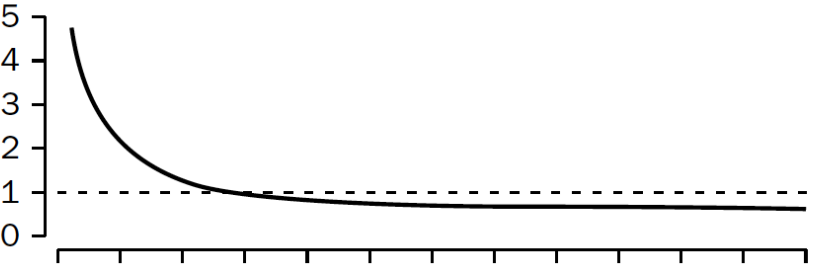
Prend en compte les caractéristiques des patients à l'inscription

Modèle = Hypothèse

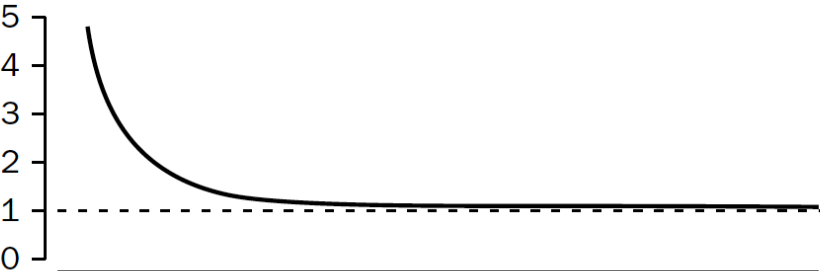
Cystic fibrosis



Interstitial pulmonary fibrosis



Emphysema

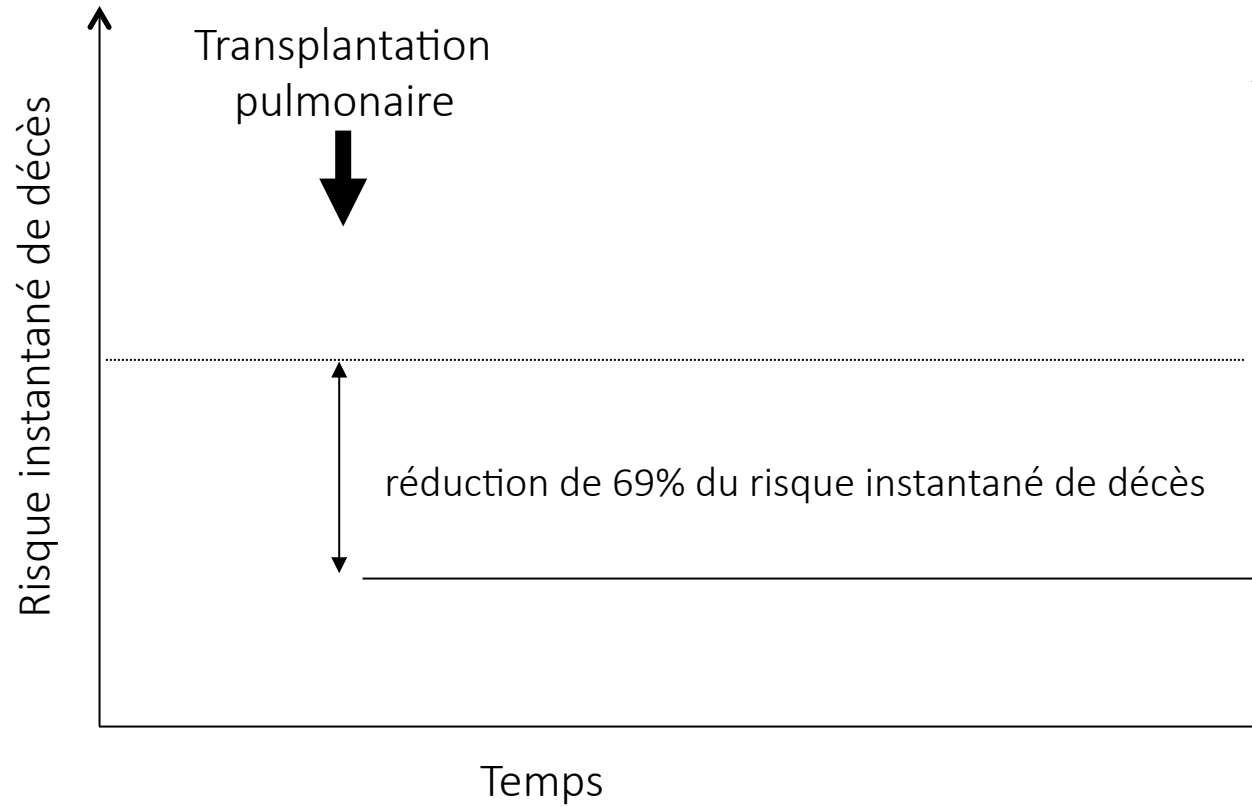


Time (days)

Diagnosis	Time when risk of death on waiting list= risk after transplantation	Time when survival on waiting list= survival after transplantation	Relative risk transplantation vs continued waiting			p*
			1 mo	6 mo	1 yr	
Cystic fibrosis	26 days	182 days	0.87	0.61	0.61	<0.008
Interstitial pulmonary fibrosis	83 days	350 days	2.09	0.71	0.67	<0.09
Emphysema	· · †	· · †	2.76	1.12	1.10	· ·

Hosenpud JD S, *Lancet*, 1998

Modèle = Hypothèse



Findings After 1 year, 35 (74%) children were still alive; after 5 years 12 (33%) children were alive. The univariate hazard ratio for transplantation was 0·41 (95% CI 0·23–0·74; $p=0\cdot003$). Transplantation remained significantly associated

Aurora P, *Lancet*, 1999

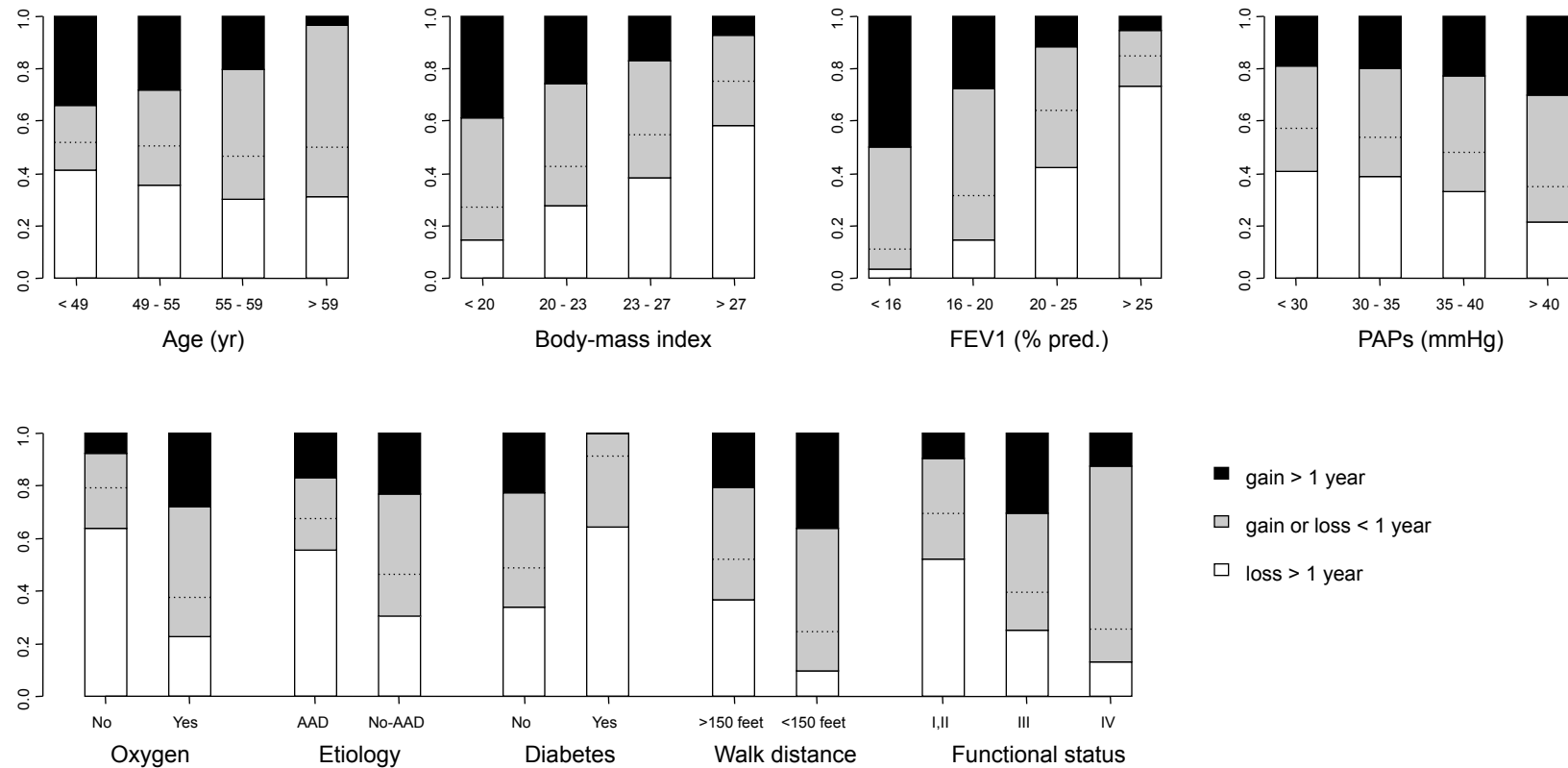
Autres hypothèses faites par ces études

- L'impact de la transplantation pulmonaire sur la survie prend en compte les différences de caractéristiques des greffés et des non greffés mesurées à baseline
- D'autres modèles prennent en compte l'évolution des patients après la mise sur liste

=> Tous les modèles sont faux, certains moins que d'autres

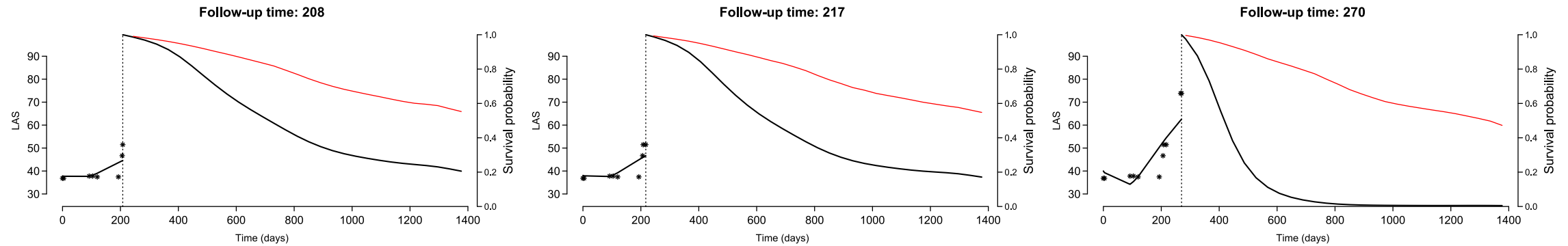
Autres considérations

- Le bénéfice de la transplantation pulmonaire dépend de la sévérité de la maladie (BPCO)



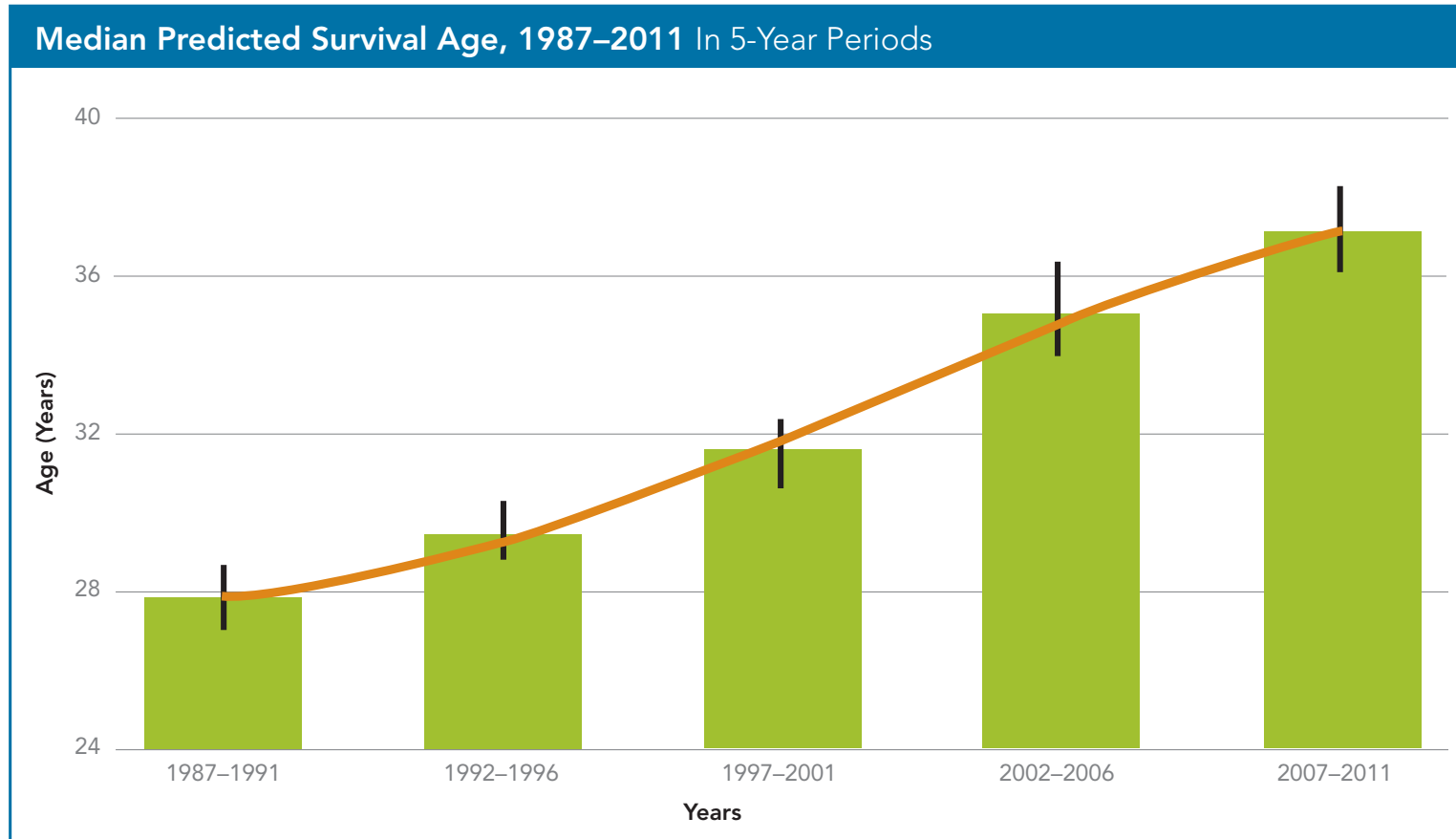
Autres considérations

- Le bénéfice de la transplantation pulmonaire dépend de la sévérité de la maladie (mucoviscidose)



Autres considérations

- Varie au cours du temps (cas de la mucoviscidose)



En pratique

- Fibrose pulmonaire : bénéfice non débattu
- Mucoviscidose : bénéfice reconnu dans les études les plus récentes (Vock DM, Ann ATS, 2017; Thabut G, AJRCCM 2013)
- HTAP : peu d'études
- BPCO : bénéfice variable, fonction de la sévérité de la maladie (Hosenpud JD, Lancet 1998; Thabut G; AJRCCM 2008)

Fonction respiratoire

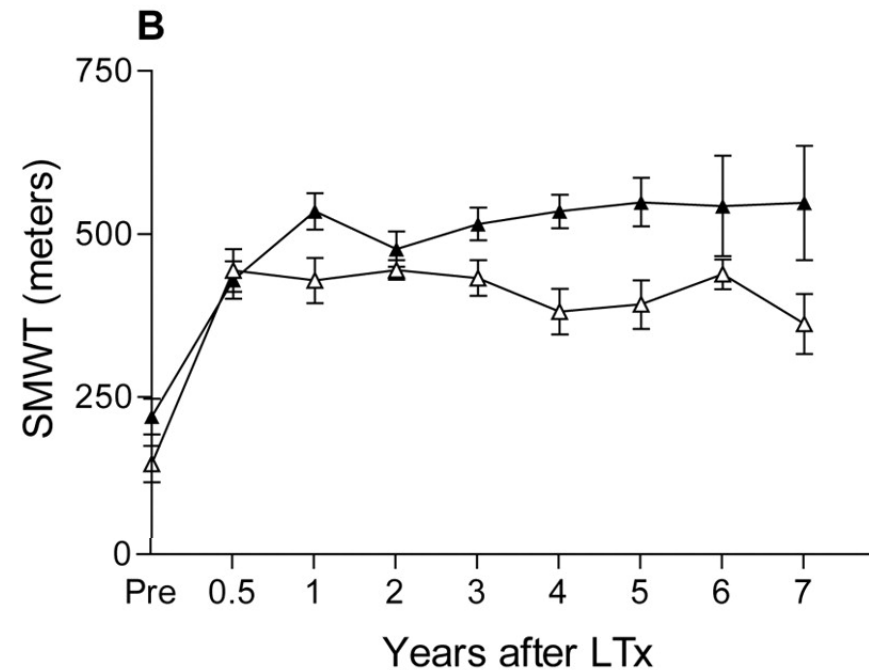
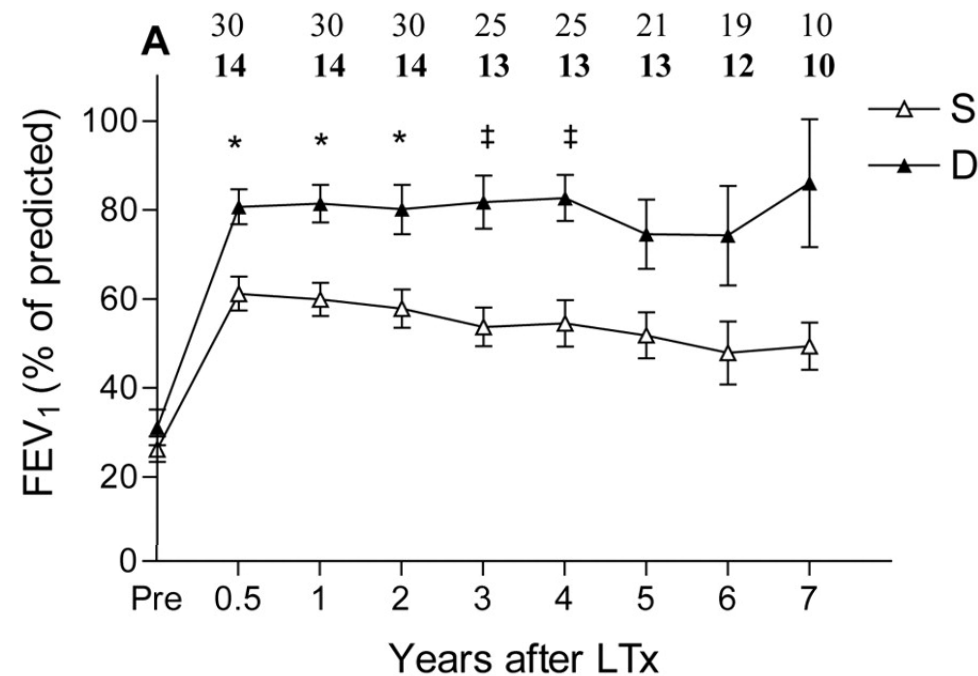
	FEV ₁ (% pred)	FVC (% pred)	DLCO	Pa-aO ₂ (mm Hg)	Reference
BLT	78 ± 16	66 ± 15			Bando, 1995
	101 ± 10	92 ± 10	76 ± 12	6	Williams, 1992
	80	90			Pochettino, 2000
SLT (COPD)	50 ± 8	59 ± 11			Bando, 1995
	53 ± 13	-		25 ± 11	Mal, 1989
	50	65			Pochettino, 2000
SLT (IPF)	79 ± 15	69 ± 10	62 ± 16	23 ± 16	Grossman, 1994
SLT (PAH)	95 ± 19	90 ± 9	56 ± 13		Maurer, 1991

From Williams TJ, *Clinics in Chest Medicine*, 1997

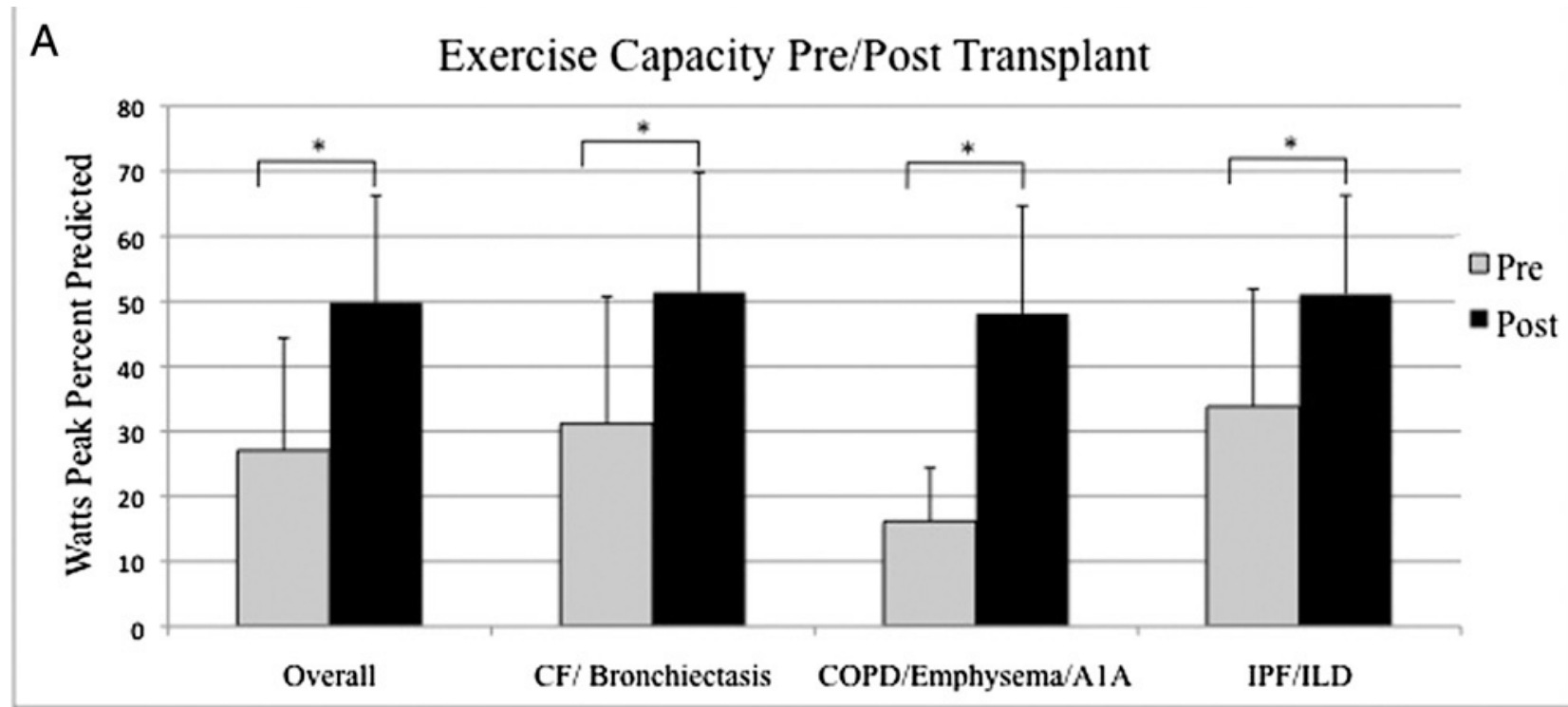
Capacité à l'exercice

Transplant type	n	VO ₂ (ml/kg/min)	VO ₂ (% pred.)	Reference
BLT	19	17.8	52	Levy, 1993 Miyoshi, 1990 Williams, 1992
SLT	36	13.9	45	Levy, 1993 Miyoshi, 1990 Williams, 1992

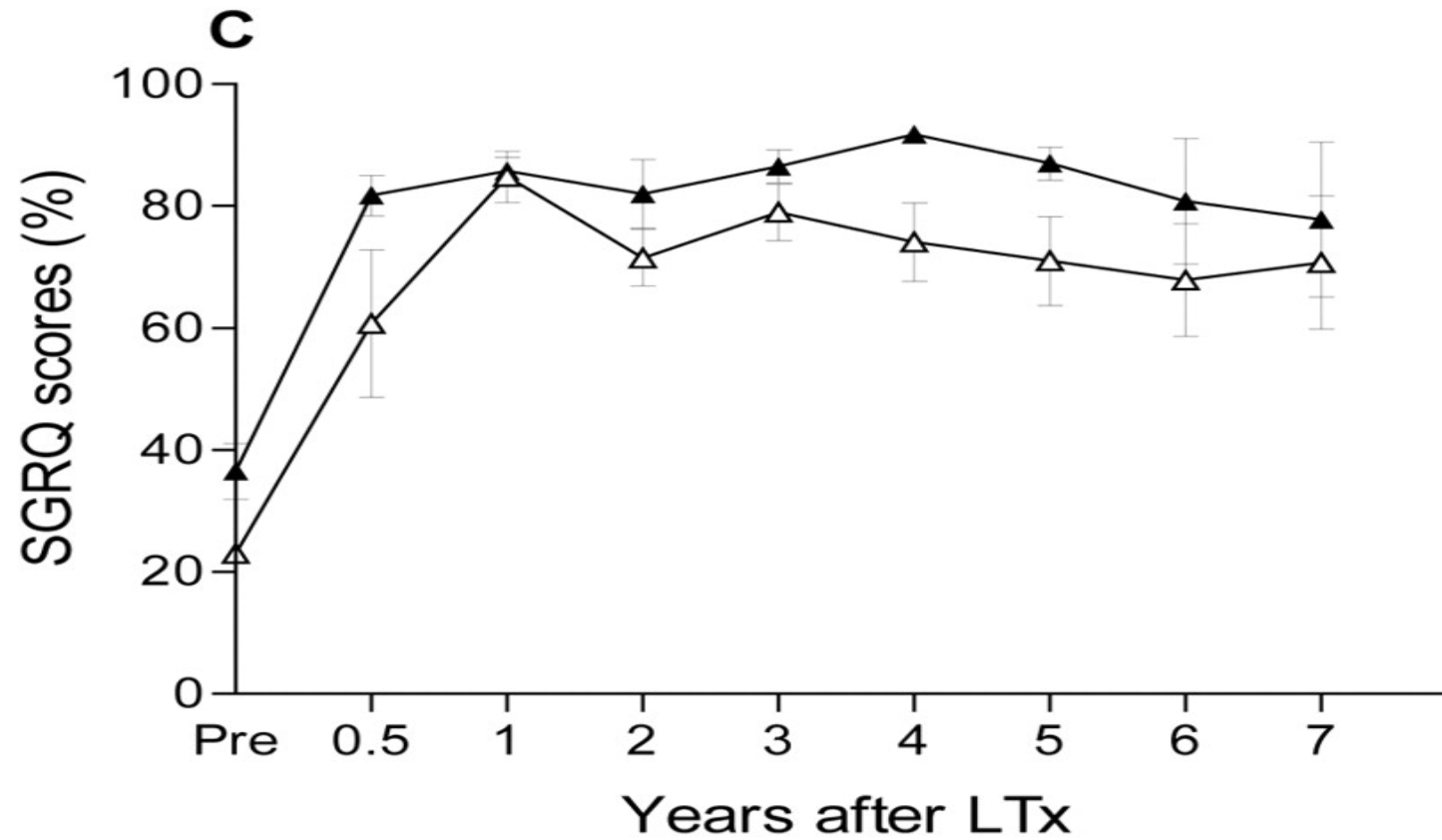
Capacité à l'exercice – test de marche



Capacité à l'exercice



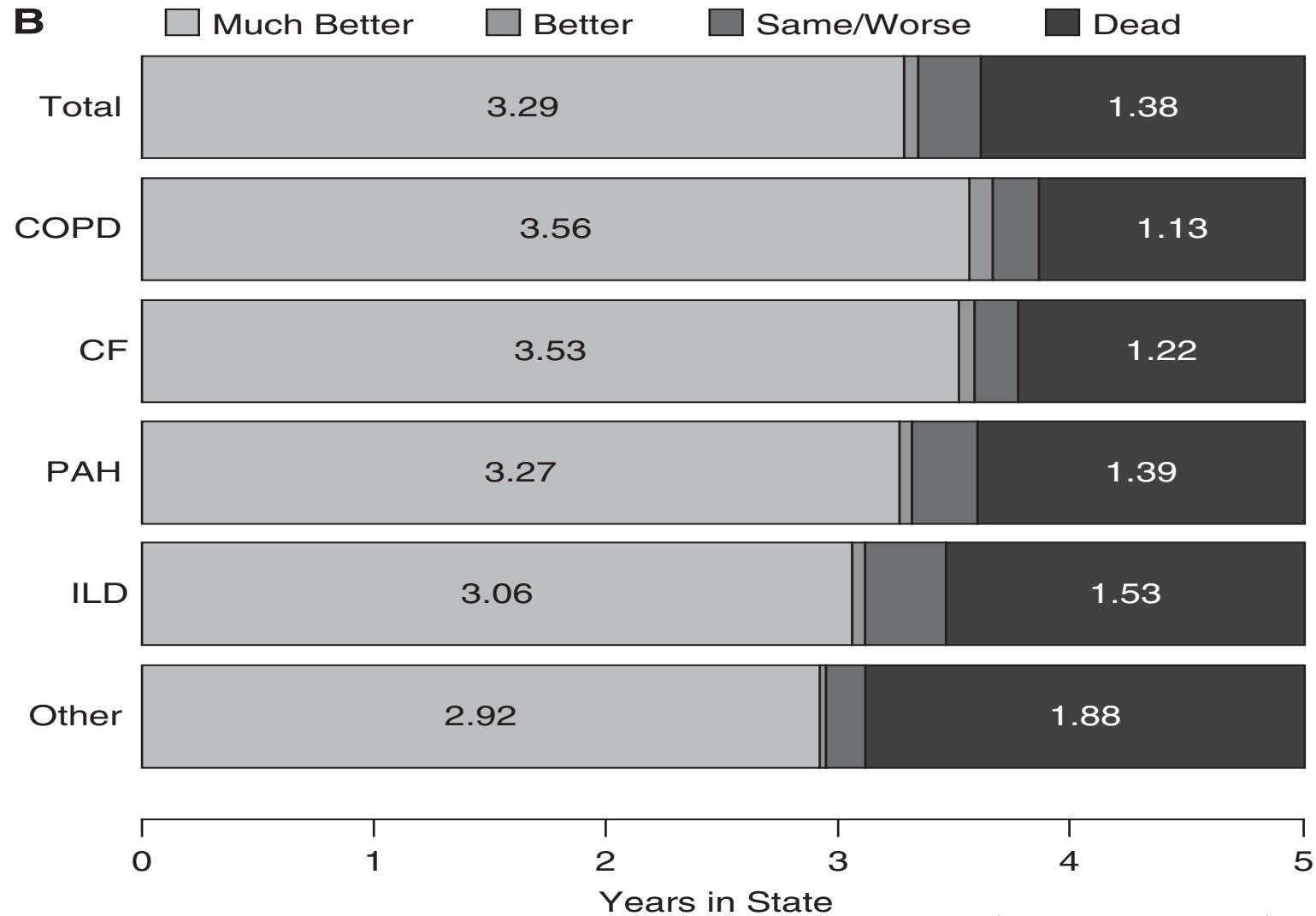
Bénéfice sur la qualité de vie



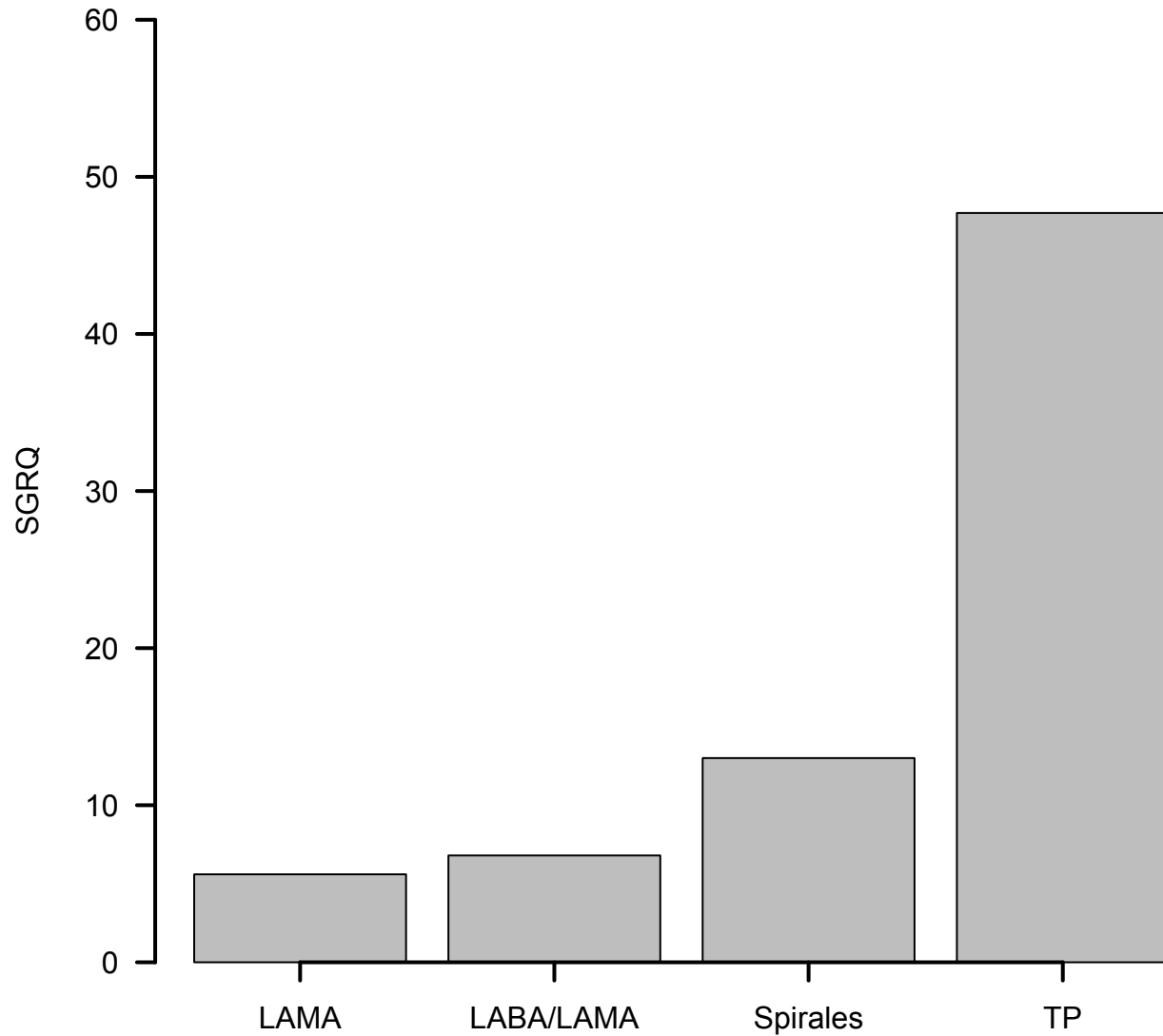
Bénéfice sur la qualité de vie (SGRQ)

COPD	47.7 (44.3 – 51.0)
PAH	36.3 (30.3 – 42.3)
CF	46.0 (42.0 – 49.9)
IPF	38.5 (35.4 – 41.7)

Bénéfice sur la qualité de vie



Bénéfice sur la qualité de vie (BPCO)



En conclusion

- Le bénéfice de la transplantation pulmonaire sur la survie varie en fonction de l'indication
- Le bénéfice sur la fonction respiratoire et sur la qualité de vie est très supérieur à celui observé avec les autres techniques de prise en charge de l'IRC

FIN