Journée DES Pneumologie Janvier 2023:

Transplantation pulmonaire pour fibrose pulmonaire en 2023

Olivier Brugière

o.brugiere@hopital-foch.com

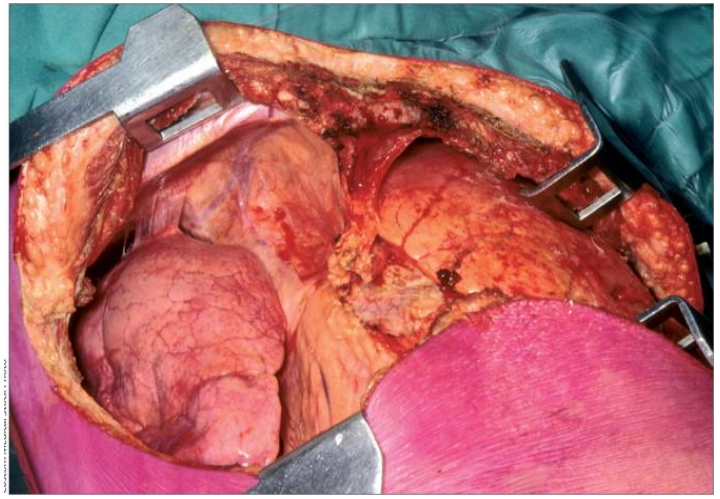
Transplantation pulmonaire (TxP)

- 1986 : 1er succès d'une TxP (J. Cooper Toronto LT)
- > 47 000 TxP dans le monde

- >1 TxP/jour en France (10 centres)

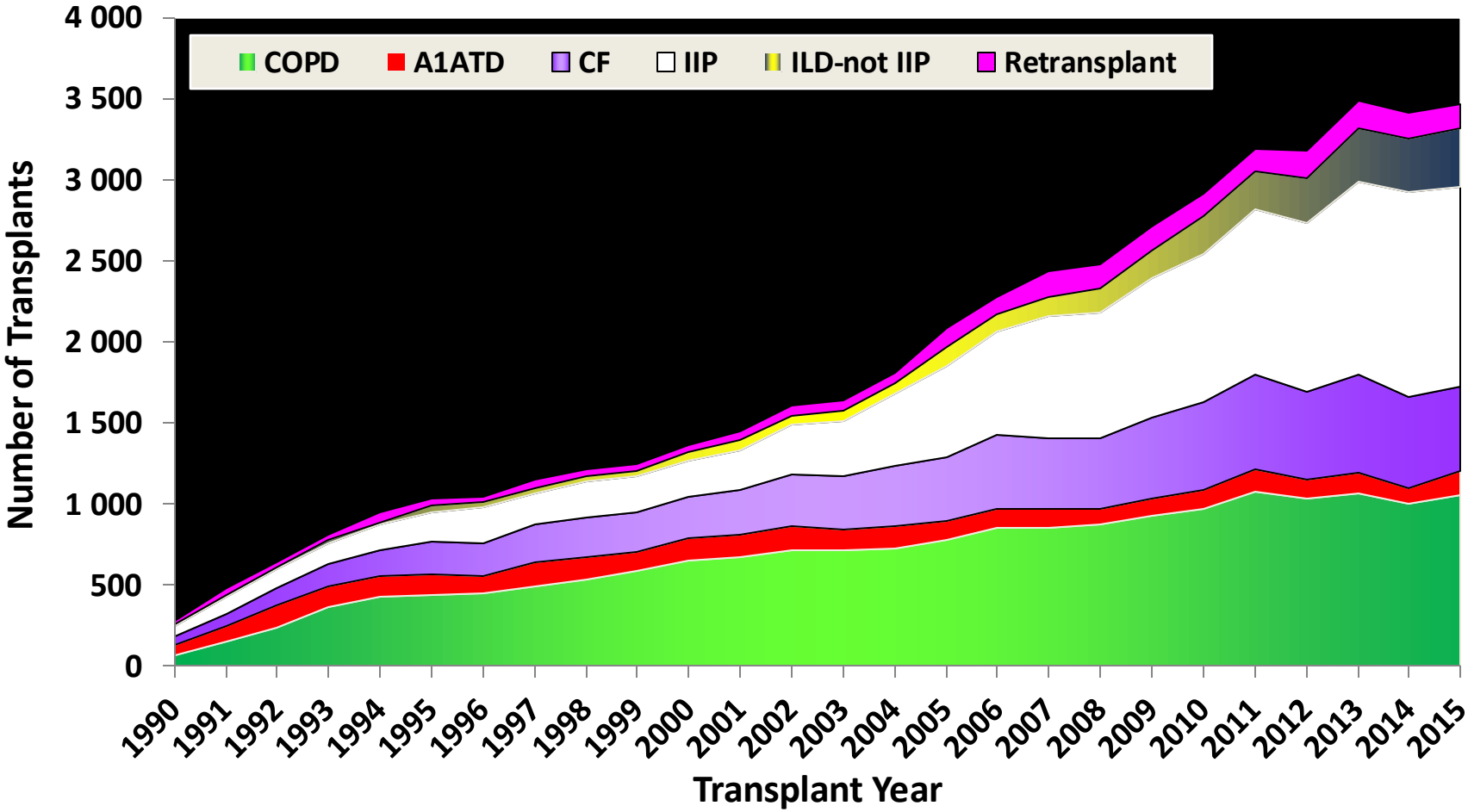
- "Standard of care"

  de l'insuffisance respiratoire terminale



Registre de l'ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation 2015,
Registre de l'ABM 2015.

Adult Lung Transplants
Major Indications by Year (Number)



Fibrose =1ère Indication de greffe pulmonaire au cours dernières années

Bénéfice de survie de la TxP pour fibrose

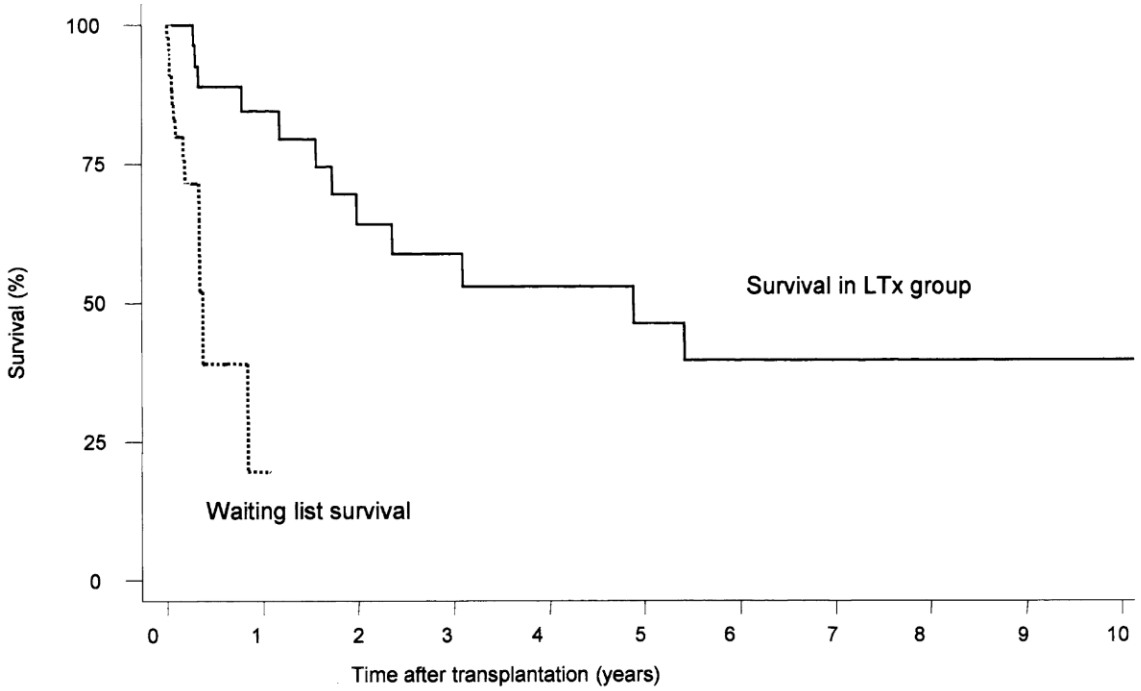


Figure 2. Survival on waiting list (from placement on the list to death or transplantation) compared with survival of patients who underwent LTx (from placement on the list including posttransplantation survival).

Bénéfice démontré

Thabut et al, 2003

1. Critères pour adresser au centres Tx

patients avec Fibrose

HOPITAL FOCH

Critères ISHLT :

- ❑Diagnostic d'UIP ou NSIP sur histologie ou imagerie
  (Quelque soit la fonction)
- ❑critères EFR: CVF <80% th ou DLCO <40% th

- ❑Dyspnée d'effort ou limitation fonctionnelle

- ❑O2, même simplement d'effort

- ❑ Evolutivité malgré traitement médicamenteux

Le plus tôt est le mieux du fait du caractère évolutif imprevisible

Weill D., ISHLT 2016 (International Society for Heart and Lung Transplantation).

Evaluation pré-Tx:

Co-morbidités associées à la fibrose: nombreuses

-

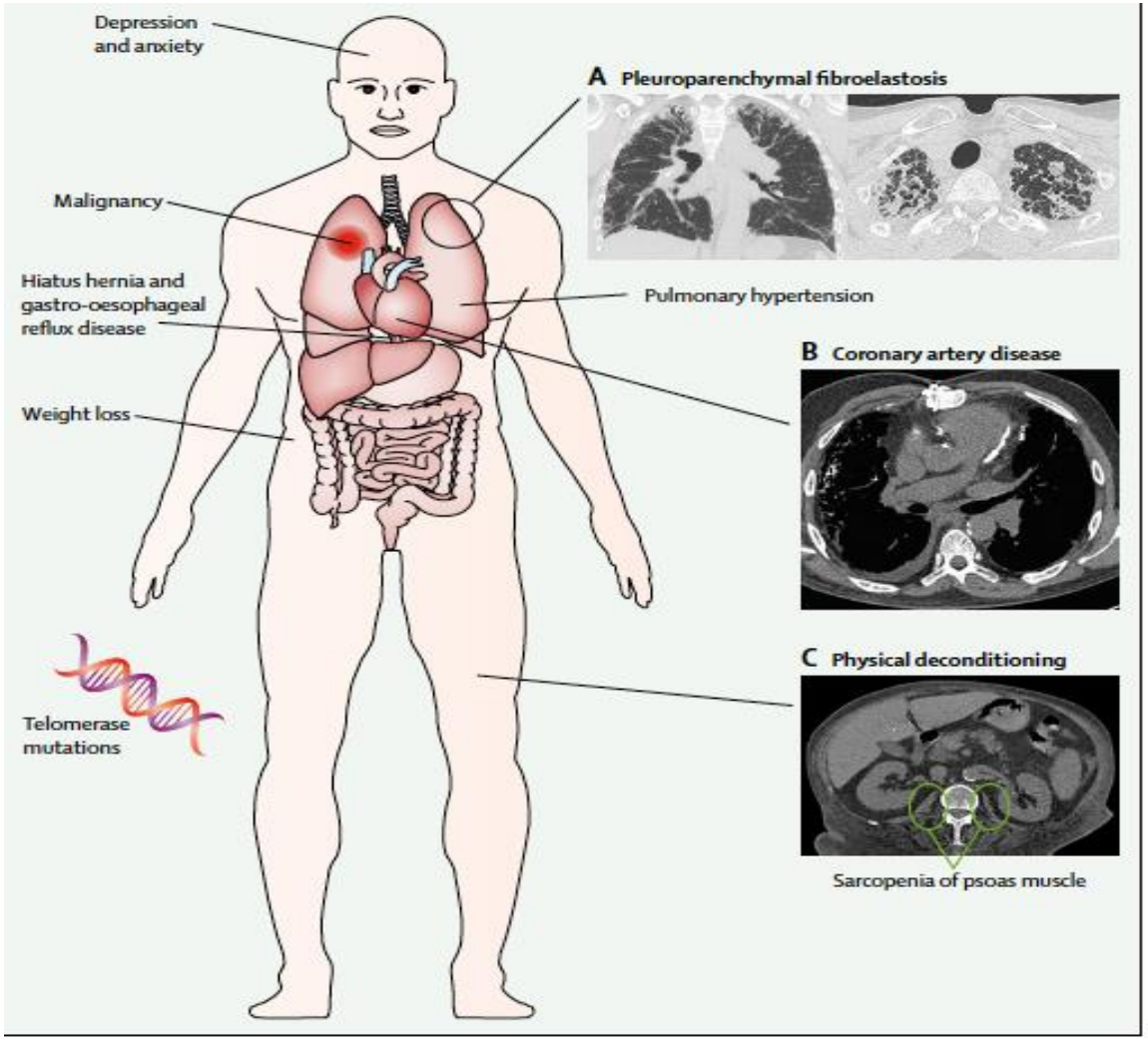


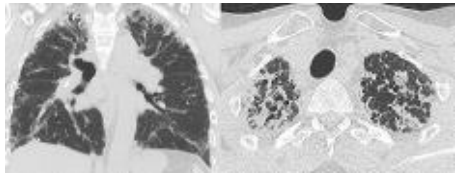
Figure 1: Important comorbidities to consider for patients with IPF being assessed for lung transplantation
High-resolution CT scans of a patient with IPF with pleuroparenchymal fibroelastosis (A) and of a patient with IPF with extensive coronary artery calcification (B). (C) CT scan showing psoas sarcopenia, indicative of physical deconditioning. IPF=idiopathic pulmonary fibrosis.

Co-morbidités/spécificitéspré-TX associées aux fibroses pulmonaires

1- K sur fibrose : prévalence majorée

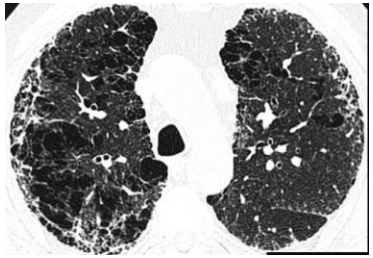
jusqu'à 17% dans certaines séries

2- Fibro-élastose pleuro-pulmonaire



3- Syndrome emphysème-fibrose:

Critères fonctionnels différents/HTAP/Evolutivité



4- Fibrose avec possible atteinte diaphragme:

PM, DM, anti-synthétase: discussion au cas par cas.

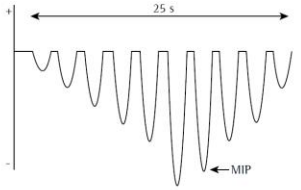


Figure 2 – Variation in inspiratory pressure during measurement of MIP with a one-way valve. The highest value usually occurs within 15 to 20 seconds.

5- Mutation génétique TERT/TERC et Tx pulmonaire

- **Quand la suspecter?** Près de 20% des fibroses
  Histoire familiale de fibrose,
  cheveux blancs < 25 ans
  thrombopénie, macrocytose
  Maladie foie inexpliquée

- **Expériences Transplantation pour Fibrose mutée TERT/TERC**

Mutés TERT/TERC greffés pulmonaires	n	Atteinte hémato préTx	Atteintes Hémato post-Tx	Survie	décès
Borie 2015	N=9	N=7 (77%)	N= 6 Myelodysplasies pancytopénies	↘	N=4 liés à myélodysplasie
Silhan 2014	N=8	N=5 (62%)	N=8 thrombopénies	= non mutés	= non mutés
Tolkman 2015	N=13	N=1 (7%)	N=4 thrombopénies	= non mutés	= non mutés

- Discussion pré-TX fonction n plaquettes < 80000-100000/ anomalies Myélogramme
  Avis hémato expert.

CI générales à la Tx Pulmonaire/ spécificité Fibrose

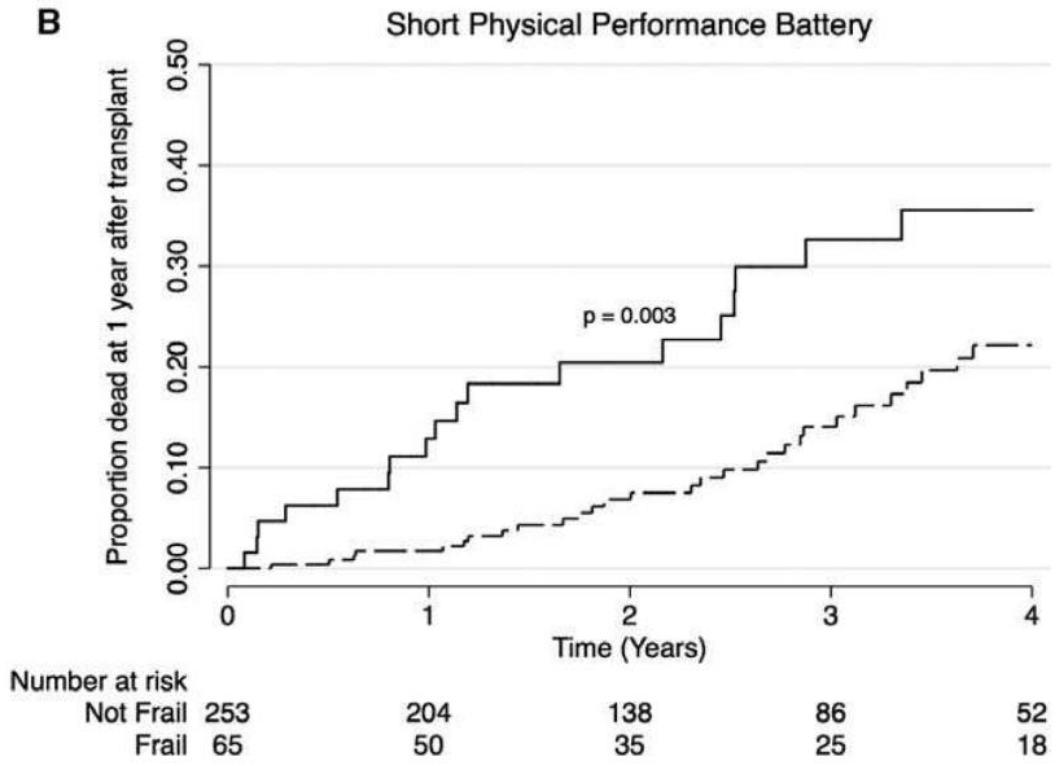
CI Absolues

- 6 ++ Atteinte coronarienn ou vasculaire périphérique significative
- Obésité BMI > 30-35

CI Relatives/discutées

- 7++ - Age > 65 ans: (USA: > 30% [1])
- 8 ++Frailty (2)

= prédit la survie post-TX



Frailty and survival

Si CI: Palliative care ++, opiacés

(1) Registry ISHLT 2020 (International Society for Heart and Lung Transplantation). 2 Singer J. AJT 2018

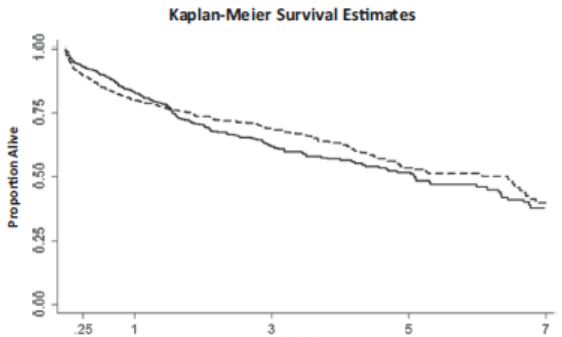
2. Critères d'inscription sur liste pour fibrose* ISHLT guidelines

- Déclin CV >10% ou DLCO > 15% sur 6 mois
- Désaturation <88% ou 6WT <250 m ou déclin du 6WT >50m sur 6 mois.
- HTAP (KT droit ou Echo)
- Exacerbation ++
- Ne pas attendre l'hypercapnie

- Les possibilités de super-urgence ne doivent pas retarder l'inscription si possible

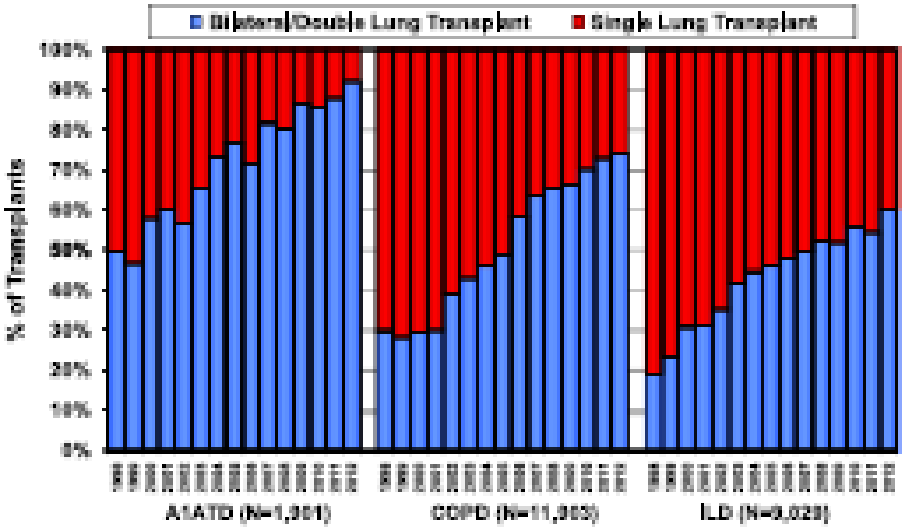
1. Weill D., et al ISHLT International Society for Heart and Lung Tx. 2015; 2- Delanote. BMC Pulmonary Medicine 2016

TxP pour Fibrose : 1 ou 2 greffons?



Time (yrs)	0.25	1	3	5	7
SLT	0.9330	0.8327	0.6205	0.5168	0.3779
DLT	0.8991	0.8026	0.6870	0.5343	0.3983

Figure 1 Kaplan-Meier curve for single lung transplant vs double lung transplant.



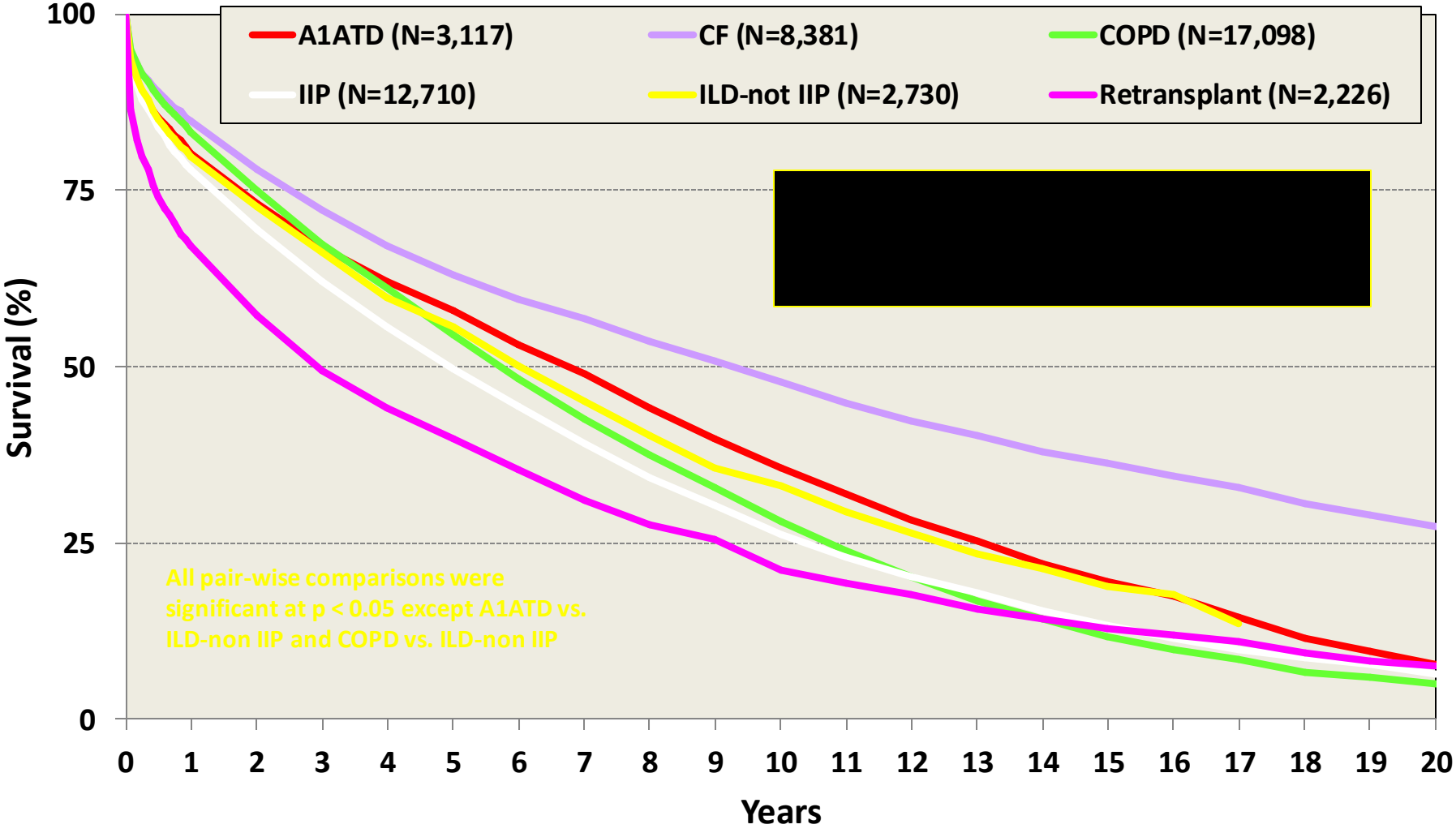
Survie similaire monoTx versus Bi Tx *.

- Augmentation du nombre Bi-Tx pour fibrose
- Indication pricipale des monoTx.

MONO-Tx: plus simple, si >60 ans, augmentation n greffons.
Bi-Tx: évite KBP sur natif, si HTAP associée, choix du donneur plus large.

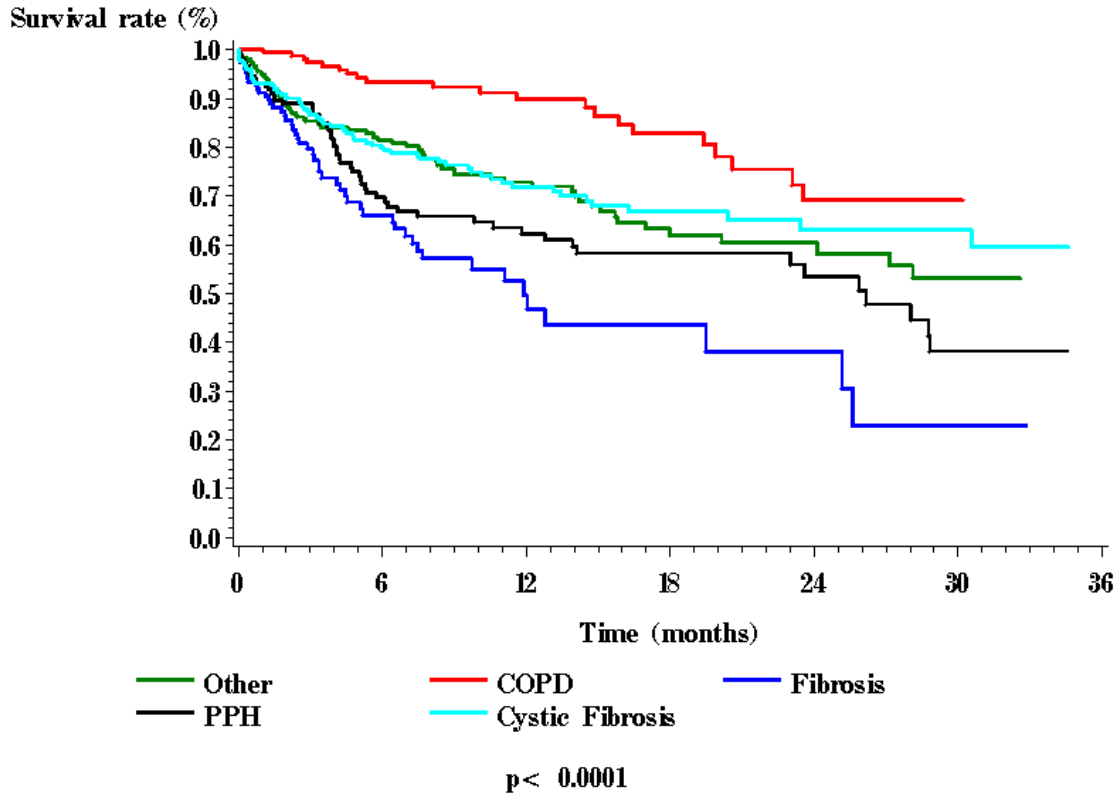
*Chauhan D. 2016

Adult Lung Transplants
Kaplan-Meier Survival by Diagnosis
(Transplants: January 1990 – June 2015)



ISHLT • INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION

Avant mise en place Super-Urgence en France: décès des patients FPI sur liste d'attente



Fibrose pulmonaire = Taux de décès sur liste le plus élevé en 2004

Fibrose sur liste d'attente

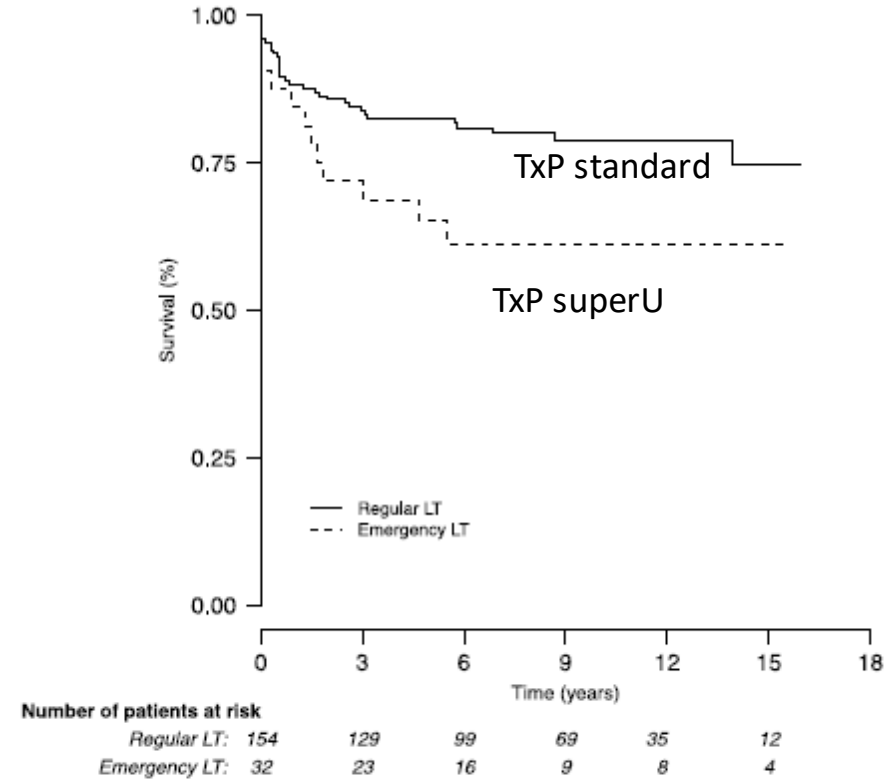
- Surveillance serrée d'une exacerbation aiguë avec possibilité SuperU.

- Anti-fibrosants (Pirfinidone-Nintedanib) « probably safe » en per-Tx, à poursuivre jusqu'à la TX.

Réponses à la pénurie des greffons (1)
Mise en place « SuperUrgence nationale » en 2007.

Diagnostic	Critères superU
Fibrose	ECMO ou VA ou Sat <90% sous 12L/min au masque

Survie
des superU



Boussaut V. 2012

Réponses à la pénurie des greffons (2)
Utilisation pré-Tx de l'ECMO, associée à la superU

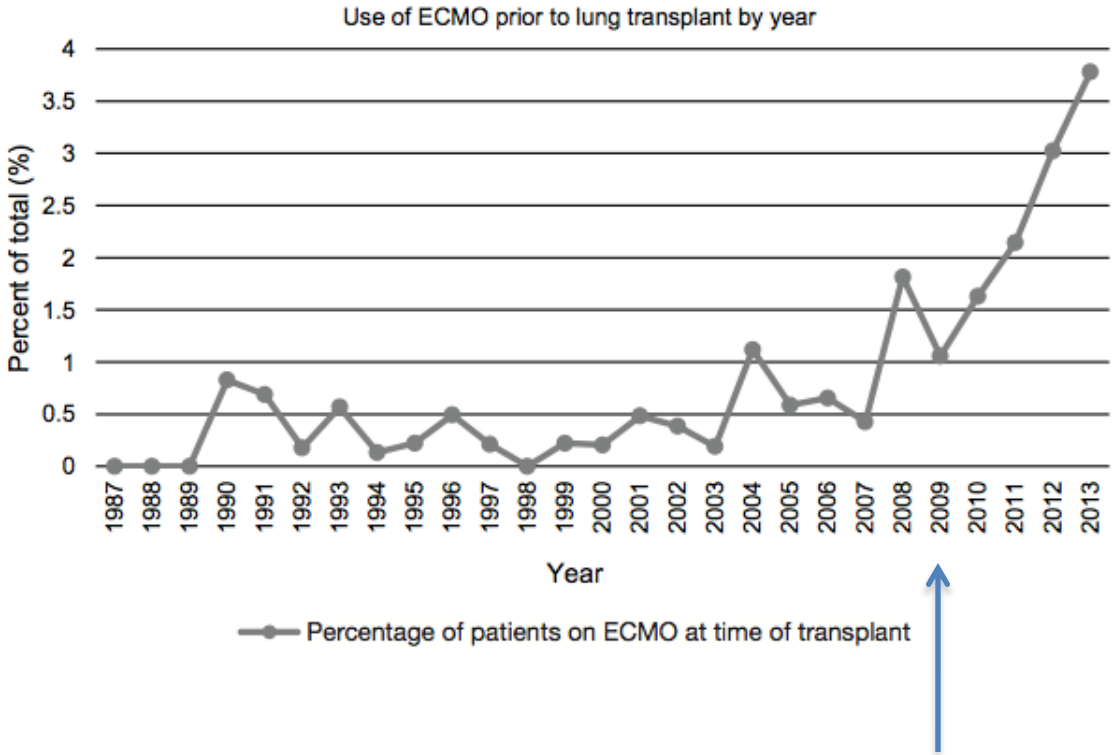


Figure 3 Demonstration of a patient ambulating on VV ECMO with a dual lumen cannula in the right internal jugular vein. VV, veno-venous; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

2009: H1N1 pandemia

Canule d'Avalon

ECMO: Bridge to High-emergency Lung transplantation

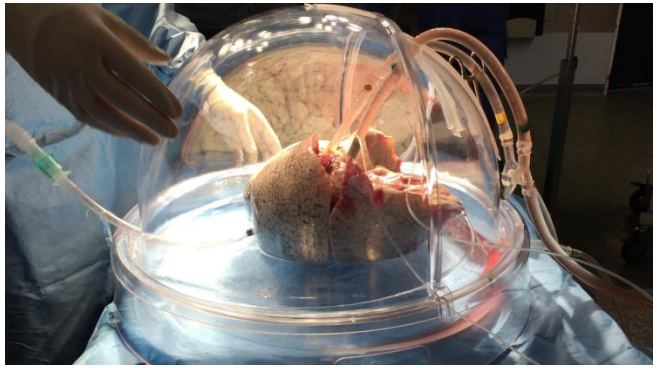
Réponses à la pénurie des greffons (3)
Ex-vivo lung perfusion (EVLP)

- **Perfusion du greffon durant la phase d'ischémie**

- Evaluation optimale pour sélection de greffons initialement refusés.

- améliore le métabolisme cellulaire

- Standard of care [TORONTO (1), Vienne (2)]
  * Taux de greffe sur EVLP de 82%
  * Survie similaire

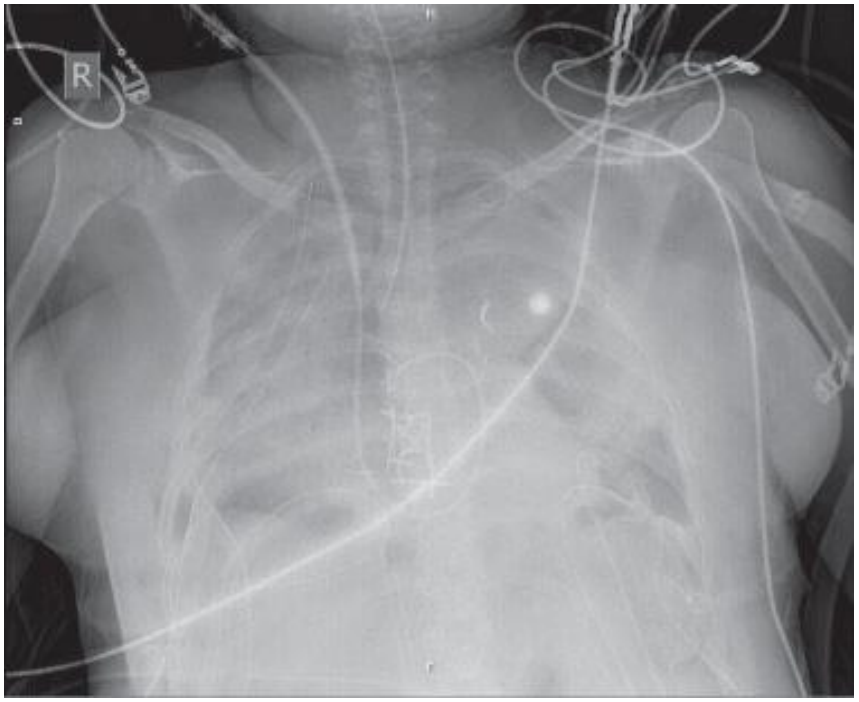


Augmentation du nombre de greffons prélevés

(1) Cypel M. 2011, (2) Aigner C. 2012

Post-op 1 fibrose

Risque de Défaillance primaire du greffon (DPG) majoré en cas de fibrose (ischemia-reperfusion injury)



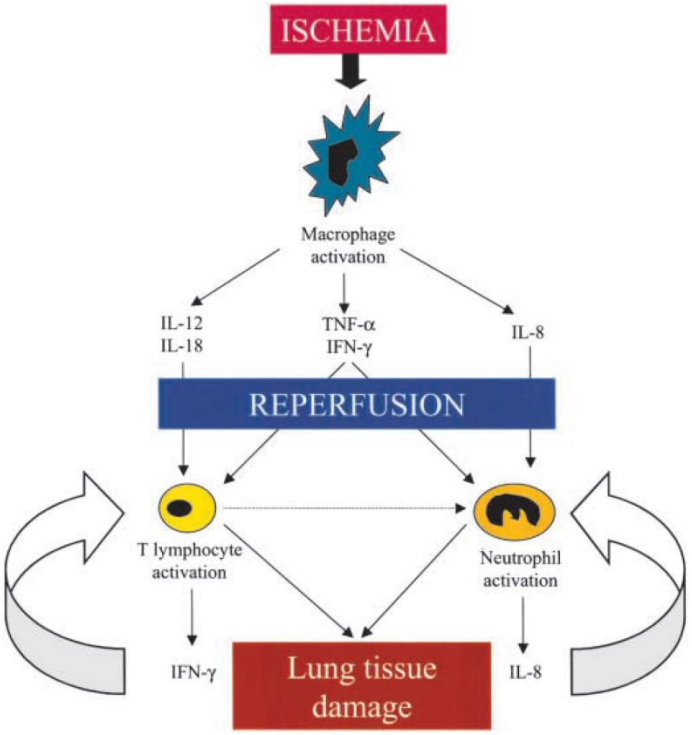


Figure 5. The potential mechanism of interaction between leukocyte activation and cytokine release during ischemia and reperfusion of the lung. Ischemia triggers the activation of passenger macrophages, which release proinflammatory cytokines and mediate reperfusion injury during the early phase of reperfusion. IL-8, IL-12, IL-18, TNF-α, and IFN-γ will then activate recipient neutrophils and T-lymphocytes, which will trigger the delayed phase of reperfusion injury and perpetuate lung tissue damage. T-lymphocytes infiltrate lung tissue more rapidly than neutrophils and may also participate in the activation of recipient neutrophils after reperfusion.

- Incidence = 17%
- Facteurs de risque DPG
  = HTAP, Fibrose, CEC/ECMO
  = ceux de la fibrose idiopathique FPI

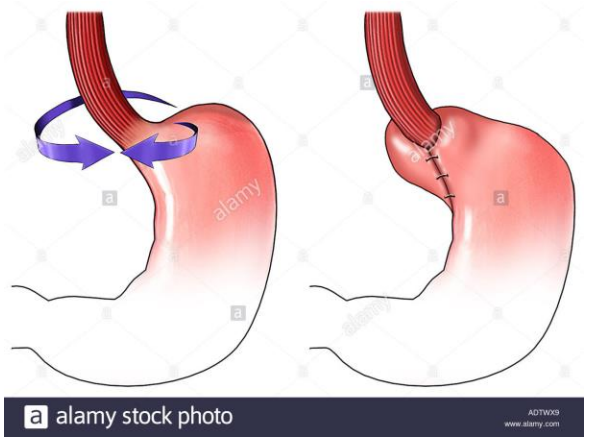
Post-op 2

Reflux gastro-oesophagien chez Tx pour fibrose

- RGO: lien causal suspecté avec fibrose pulmonaire
  (90% de patient avec RGO)

- RGO: à prévalence élevée en post-Tx
  - Liée à lésion du nerf vague per-op, IS, volume thoracique modifié,
  - Association à la dysfonction chronique du greffon (CLAD)

Discussion de cure chirurgicale de RGO en post-op si dysfonction.



Post-op 3

Risque de KBP après Tx pour fibrose

- Sur poumon natif, car risque de KBP augmenté (RR 7)*, notamment sous IS

- Sur greffon, car donneur avec tabagisme important en augmentation.

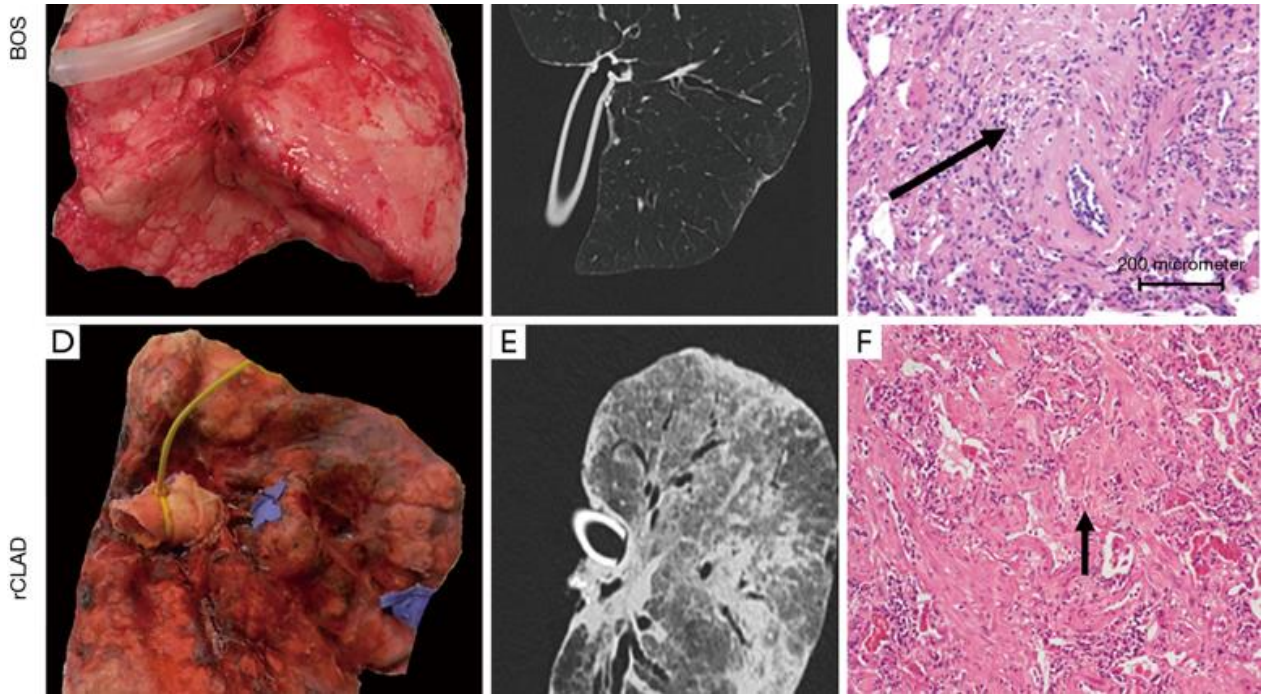
Surveillance nodule post-op++
Traitement chirurgical sur natif à discuter

*Hubbard AJRCCM 2000

Post-op 4: Risque de DYSFONCTION CHRONIQUE (= CLAD) chez les greffés pour fibrose
oCLAD obstructif (BOS) et rCLAD restrictif (RAS)

oCLAD

rCLAD



Risque de CLAD chez greffés pour fibrose

= considéré similaire aux autres indications de TxP jusqu'à présent.

Données récentes chez greffés pour fibrose:

Risque de BOS majoré via augmentation fibroblastes TGF-B -dépendante, après production Cathepsine B par monocyte-macrophage?

Take-home messages:
TxP pour fibrose pulmonaire

- Fibrose = principale indication de TxP en 2023
- Peuvent bénéficier de la superU nationale en cas d'aggravation brutale. Importance d'un bilan en amont.
- Mutation génétique (TERT/TERC) à authentifier lors du bilan
- Incidence de CLAD le plus souvent similaire aux Tx pour autres pathologies. Mais, ...hypothèse de lésions de fibrose post-TxP liée au CLAD majorées
- Survie globale post-Tx diminuée/autres indications, mais s'améliore au fil du temps

Merci pour votre attention

o.brugiere@hopital-foch.com

U1152, DHU Fire, Paris
Marina Pretolani
Séverine Létuvé

Service de Recherche
en Hemato-Immunologie (SRHI),
Nathalie Rouas-Freiss
Edgardo D. Carosella