



**HAL**  
open science

## Sélection des candidats à la transplantation pulmonaire en France en 2019

L. Falque, H. Gheerbrant, C. Saint-Raymond, S. Quétant, B. Camara, A.  
Briault, P. Porcu, A. Pirvu, M. Durand, C. Pison, et al.

► **To cite this version:**

L. Falque, H. Gheerbrant, C. Saint-Raymond, S. Quétant, B. Camara, et al.. Sélection des candidats à la transplantation pulmonaire en France en 2019. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2019, 36, pp.508 - 518. 10.1016/j.rmr.2018.03.009 . hal-03477637

**HAL Id: hal-03477637**

**<https://hal.science/hal-03477637>**

Submitted on 20 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Rmr170265  
Revue générale  
Fascicule rouge

## Sélection des candidats à la transplantation pulmonaire en France en 2019

### Selection of lung transplant candidates in France in 2019

L. Falque<sup>1,2</sup>, H. Gheerbrant<sup>1,2</sup>, C. Saint-Raymond<sup>1</sup>, S. Quétant<sup>1</sup>, B. Camara<sup>1</sup>, A. Briault<sup>1</sup>, P. Porcu<sup>3</sup>, A. Pirvu<sup>4</sup>, M. Durand<sup>5</sup>, C. Pison<sup>1,2,6</sup>, J. Claustre<sup>1,2</sup> et le groupe coopératif COhort of Lung Transplantation - COLT\*

<sup>1</sup> Clinique Universitaire de Pneumologie, Pôle Thorax et Vaisseaux, CHU Grenoble Alpes, France

<sup>2</sup> Université Grenoble Alpes, Grenoble, France

<sup>3</sup> Service de Chirurgie Cardiaque, Pôle Thorax et Vaisseaux, CHU Grenoble Alpes, France

<sup>4</sup> Service de Chirurgie Thoracique et Vasculaire, Pôle Thorax et Vaisseaux, CHU Grenoble Alpes, France

<sup>5</sup> Service de Réanimation cardio-vasculaire et thoracique, Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble Alpes, France

<sup>6</sup> Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée, Inserm1055, Grenoble, France

\*\*Groupe coopératif COLT, associant chirurgiens, médecins anesthésistes réanimateurs et médecins

Bordeaux: J. Jougon, J.-F. Velly; H. Rozé, E. Blanchard, C. Dromer, X. Demant Bruxelles: M. Antoine, M. Cappello, M. Ruiz, Y. Sokolow, F. Vanden Eynden, G. Van Nooten; L. Barvais, J. Berré, S. Brimiouille, D. De Backer, J. Créteur, E. Engelman, I. Huybrechts, B. Ickx, T. J.C. Preiser, T. Tuna, L. Van Obberghé, N. Vancutsem, J.-L. Vincent, P. De Vuyst, I. Etienne, F. Féry, F. Jacobs, C. Knoop, J.L. Vachiéry, P. Van den Borne, I. Wellemans, G. Amand, L. Collignon, M. Giroux

Grenoble : E. Arnaud-Crozat, O. Chavanon, S. Guigard, R. Hacini, C. Martin, A. Pirvu, P. Porcu; P. Albaladejo, C. Allègre, A. Bataillard, D. Bedague, E. Briot, M. Casez-Brasseur, D. Colas, G. Dessertaine, M. Durand, G. Francony, A. Hebrard, M.R. Marino, D. Protar, D. Rehm, S. Robin, M. Rossi-Blancher, C. Augier, P. Bedouch, A. Boignard, H. Bouvaist, E. Brambilla, A. Briault, B. Camara, J. Claustre, S. Chanoine, M. Dubuc, S. Quétant, J. Maurizi, P. Pavèse, C. Pison, C. Saint-Raymond, N. Wion, C. Chérion

Lyon : R. Grima, O. Jegaden, J.-M. Maury, F. Tronc, C. Flamens, S. Paulus, J.-F. Mornex, F. Philit, A. Senechal, J.-C. Glérant, S. Turquier, D. Gamondes, L. Chalabresse, F. Thivolet-Bejui; C. Barnel, C. Dubois, A. Tiberghien

Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou : F. Le Pimpec-Barthes, A. Bel, P. Achouh, V. Boussaud, R. Guillemain, D. Méléard, M.O. Bricourt, B. Cholley, V. Pezella, Y. Prevot Marseille: G. Brioude, X.B. D'Journo, C. Doddoli. P. Thomas, D. Trousse, S. Dizier, M. Leone, L. Papazian; F. Bregeon, B. Coltey, N. Dufeu, H. Dutau, S. Garcia, JY. Gaubert, C.

Gomez, S. Laroumagne, G. Mouton, A. Nieves, Ch. Picard, M. Reynaud-Gaubert, JM. Rolain, E. Sampol, V. Secq

Nantes : P. Lacoste, C. Perigaud, J.C. Roussel, T. Senage, A Mugniot, I. Danner, A Haloun A. Magnan, A Tissot, C Bry, FX Blanc, T. Lepoivre, K. Botturi-Cavaillès, S. Brouard, R. Danger, M. Bernard, E. Godard, R. Valéro, P.-J. Royer, E. Durand, M. Durand, C. Brosseau, A. Foureau

Le Plessis Robinson, Hôpital Marie Lannelongue : Ph. Darteville, D. Fabre, E. Fadel, O. Mercier, S. Mussot, F. Stephan, P. Viard, J. Cerrina, P. Dorfmuller, S. Feuillet M. Ghigna, Ph. Hervé, F. Le Roy Ladurie, J. Le Pavec, V. Thomas de Montpreville, L. Lamrani

Paris, Hôpital Bichat : Y. Castier, P. Mordant, P. Cerceau, P. Augustin, S. Jean-Baptiste, S. Boudinet, P. Montravers, O. Brugière, G. Dauriat, G. Jébrak, H. Mal, A. Marceau, A.-C. Métivier, G. Thabut, E. Lhuillier, C. Dupin, V. Bunel, A. Bencherif, Y. Costa de Beauregard  
Strasbourg : P. Falcoz, G. Massard, N. Santelmo, G. Ajob, O. Collange O. Helms, J. Hentz, A. Roche; B. Bakouboula, T. Degot, A. Dory, S. Hirschi, S. Ohlmann-Caillard, L. Kessler, R. Kessler, A. Schuller, K. Bennedif, S. Vargas, J. Stauder, S. Ali-Azouaou

Suresnes : P. Bonnette, A. Chapelier, P. Puyo, E. Sage, J. Bresson, V. Caille, C. Cerf, J. Devaquet, V. Dumans-Nizard, ML. Felten, M. Fischler, AG. Si Larbi, M. Leguen, L. Ley, N. Liu, G. Trebbia, S. De Miranda, B. Douvry, F. Gonin, D. Grenet, A.M. Hamid, H. Neveu, F. Parquin, C. Picard, A. Roux, M. Stern, F. Bouillioud, P. Cahen, M. Colombat, C. Dautricourt, M. Delahousse, B. D'Urso, J. Gravisse, A. Guth, S. Hillaire, P. Honderlick, M. Lequintrec, E. Longchamp, F. Mellot, A. Scherrer, L. Temagoult, L. Tricot, M. Vasse, C. Veyrie, L. Zemoura

Toulouse : M. Dahan, M. Murriss, H. Benahoua, J. Berjaud, A. Le Borgne Krams, L. Crognier, L. Brouchet, O. Mathe, A. Didier, S. Milesi.

Titre court :

Sélection des candidats à la transplantation pulmonaire

Auteur correspondant

Dr. Johanna Claustre

Clinique Universitaire de Pneumologie, Pôle Thorax et Vaisseaux, CHU Grenoble Alpes - CS 10217, 38043 Grenoble Cedex 09, France. Tel : +33 4 76 76 71 87 Fax : +33 4 76 76 55 19 ; JClaustre@chu-grenoble.fr

Reçu le : 18.10.17

Accepté le : 30.03.18

Déclaration de liens d'intérêts

LF, HG, CSR, SQ, BC, AB, PP, AP, MD, CP, JC déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

## **Résumé**

### Introduction

L'International Society for Heart and Lung transplantation (ISHLT) a émis en 2015 des recommandations concernant la sélection des candidats à la transplantation pulmonaire (TP). En l'absence de recommandations françaises récentes, le rappel de ces recommandations permet d'adresser les candidats aux centres de transplantation et les lister au bon moment.

### Etat des connaissances

La BPCO et l'emphysème, la fibrose et les pathologies interstitielles, la mucoviscidose et l'hypertension artérielle pulmonaire, sont les principales pathologies conduisant à la TP chez l'adulte. Les indications spécifiques de la TP pour chaque pathologie ainsi que les contre-indications générales à la transplantation ont été revues en 2015 par l'ISHLT selon les données de la littérature et l'état des connaissances actuelles. Pour la mucoviscidose, les principaux déterminants sont : le VEMS, le TM6, une HTP, des exacerbations répétées ; pour l'emphysème : une maladie évolutive, le score de BODE, l'hypercapnie, le VEMS ; pour l'HTAP, une maladie évolutive ou un traitement spécifique intra-veineux et la classe NYHA ; enfin diagnostiquer une atteinte interstitielle pulmonaire diffuse fibrosante suffit généralement à orienter le patient vers un centre de TP.

### Perspectives et conclusion

Ces nouvelles recommandations internationales, proches des pratiques françaises, permettent d'adresser le patient au bon moment au centre de transplantation afin de guider la stratégie thérapeutique et optimiser la prise en charge.

**Mots clés** : transplantation pulmonaire, indications et contre-indications, BPCO, Mucoviscidose, Fibrose pulmonaire idiopathique, Hypertension artérielle pulmonaire.

## **Selection of lung transplant candidates in France in 2019**

### **Introduction**

In 2015 the International Society for Heart and Lung transplantation (ISHLT) published a consensus document for the selection of lung transplant candidates. In the absence of recent French recommendations, this guideline is useful in order to send lung transplant candidates to the transplantation centers and to list them for lung transplantation at the right time.

### **Background**

The main indications for lung transplantation in adults are COPD and emphysema, idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial diseases, cystic fibrosis and pulmonary arterial hypertension. The specific indications for each underlying disease as well as the general contraindications have been reviewed in 2015 by the ISHLT. For cystic fibrosis the main factors are forced expiratory volume in one second, 6-MWD, PAH and clinical deterioration characterized by increased frequency of exacerbations; for emphysema progressive disease, the BODE score, hypercapnia and FEV1; for PAH progressive disease or the use of specific intravenous therapy and NYHA classification. Finally, the diagnosis of fibrosing interstitial lung disease is usually a sufficient indication for lung transplantation assessment.

### **Outlook and conclusion**

These new recommendations, close to French practices, help clinicians to find the right time for referral of patients to transplantation centers. This is crucial for the prognosis of lung transplantation.

**Keywords :** lung transplantation, indications and contraindications, COPD, Cystic fibrosis, Idiopathic pulmonary fibrosis, Pulmonary arterial hypertension.

## **Introduction**

Avec plus de 60 000 procédures réalisées dans le monde jusqu'en 2016, et 384 procédures réalisées en France cette même année, la transplantation pulmonaire (TP) est désormais un traitement validé de l'insuffisance respiratoire chronique parvenue au stade terminal [1]. La sélection des candidats à la transplantation, ainsi que le moment d'inscription sur liste sont des étapes primordiales, afin d'identifier les patients qui peuvent bénéficier de la TP en terme de survie et de qualité de vie. L'ISHLT (International Society of Heart and Lung Transplantation) a émis à ce sujet des recommandations internationales, parues en janvier 2015, réactualisant les recommandations de 2006 [2]. En France, les dernières recommandations datent de l'année 2000 [3] et les dernières publications concernant la sélection des patients en vue d'une TP sont antérieures aux recommandations internationales ou ne les incluent pas [3-5]. En l'absence de recommandations françaises récentes, les pratiques françaises, spécifiques à chaque centre de transplantation, sont actuellement largement influencées par les recommandations internationales. La traduction de ces recommandations et le rappel des spécificités françaises paraissent donc nécessaires dans ce contexte.

## **Les critères de sélection internationaux [2]**

### *Considérations générales*

Les objectifs de la TP sont d'améliorer la survie des patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique terminale lorsque toutes les alternatives thérapeutiques ont été épuisées, mais aussi d'améliorer la qualité de vie de ces patients. Par conséquent, du fait de la mortalité et de la morbidité péri-opératoire, et du défi immunologique inhérent à la transplantation pulmonaire, cette thérapeutique ne peut s'adresser qu'à des patients rigoureusement sélectionnés. En pratique, la TP est envisagée dès lors que l'espérance-vie des patients

insuffisants respiratoires chroniques est estimée inférieure à 50% à 2 ans [2]. Chez l'adulte, les principales indications retenues par l'ISHLT sont la BPCO et l'emphysème, la fibrose pulmonaire idiopathique, la mucoviscidose et l'HTAP.

### *Contre-indications*

Les contre-indications à la TP, rappelées dans le consensus de 2015 de l'ISHLT [2], et résumées dans le Tableau 1, sont assez univoques dans le monde. Au vu de la complexité de la TP, il est important d'évaluer l'ensemble des contre-indications potentielles et comorbidités du patient : l'état général du patient doit être compatible avec une survie de 80% à 3 mois et les comorbidités extra-respiratoires du patient ne doivent pas engager le pronostic vital du patient de plus de 20% à 5 ans [2].

### *Contre-indications absolues*

- Pathologie maligne : un intervalle libre de 2 ans doit être respecté après traitement bien conduit pour les tumeurs à faible risque de récurrence (notamment cutanées). Un intervalle libre de 5 ans est nécessaire dans la plupart des cas : pathologies hématologiques malignes, sarcomes, mélanomes, cancer du sein, de la vessie, du rein... Si le risque de récurrence tumorale après transplantation est trop élevé, la transplantation n'est pas envisageable.
- Dysfonction d'organe sévère (cœur, rein, foie, pathologie neurologique centrale...) et non accessible à un traitement, sauf si une transplantation combinée d'organes est envisagée.
- Athérosclérose sévère ou coronaropathie sans possibilité de revascularisation.
- Sepsis évolutif, infarctus du myocarde évolutif, insuffisance hépato-cellulaire.
- Hémorragie active.
- Infection chronique incurable et/ou mal contrôlée en pré-transplantation.
- Tuberculose active.

- Déformation thoracique à l'origine d'un syndrome restrictif sévère.
- Limitation fonctionnelle sévère sans potentiel de réhabilitation. En effet, la fragilité, définie comme une vulnérabilité globale, ou comme l'absence de réserves physiologiques devant différents stress, due à l'accumulation de comorbidités et à leur intrication [6], est un facteur de risque reconnu de handicap après TP, de retrait de liste pour aggravation et de décès. Elle contribue à réduire les capacités à l'exercice et aggrave le handicap fonctionnel indépendamment de la sévérité de la pathologie respiratoire chronique [7].
- Obésité avec indice de masse corporelle (IMC) supérieur 35 kg/m<sup>2</sup>. En effet, tout comme la dénutrition, l'obésité grade II (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>) ou III (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) est un facteur de risque majeur de mortalité après transplantation pulmonaire. Plusieurs études ont montré que le risque de décès après transplantation pulmonaire est augmenté pour les patients présentant un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> [8] et doublé au-delà de 35kg/m<sup>2</sup> [9].
- Absence prévisible d'adhésion ou de compliance au projet de transplantation : défaut d'observance en pré-transplantation, antécédents de rupture de soins, pathologies psychiatriques ou psychologiques incompatibles avec le projet de soins, support social insuffisant ou inadéquat, addictions (tabac, alcool, cannabis, autres drogues) [2].

#### *Contre-indications relatives*

- Age supérieur à 65 ans associé à de faibles réserves physiologiques. Dans son 31<sup>e</sup> rapport, l'ISHLT notait que 10% des patients transplantés étaient âgés de plus de 65 ans et 3% de plus de 70 ans dans la période 2006-2012 [2, 10]. Toutefois, l'augmentation de l'âge du receveur est souvent associée à un plus grand nombre de comorbidités et il existe un risque majoré de décès et de complications post-opératoires pour les patients de plus de 60 ans, même après une sélection drastique des receveurs [11].
- Obésité avec IMC =30-34,9 kg/m<sup>2</sup>, en particulier l'obésité androïde.



- Dénutrition sévère. La dénutrition a un rôle pronostique important après transplantation pulmonaire [8] ; un IMC inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup> est associé à un risque majoré de décès de 35% [9].
- Antécédent de chirurgie thoracique étendue. Un antécédent de chirurgie thoracique n'est pas une contre-indication à la TP. Les patients ayant subi des interventions thoraciques antérieures présentent toutefois un risque accru de complications hémorragiques, de reprise chirurgicale et d'insuffisance rénale post-opératoire. Par analogie avec les antécédents chirurgicaux, en France, un antécédent de radiothérapie thoracique est un élément important à prendre en compte dans l'évaluation pré-transplantation. En effet, la radiothérapie thoracique peut altérer la compliance thoraco-pulmonaire. Celle-ci doit être évaluée spécifiquement si une TP est envisagée.
- Ventilation mécanique (VM) ou circulation extra corporelle (CEC). Cependant, dans certains cas très sélectionnés, en l'absence d'autre dysfonction d'organe, la transplantation peut être envisagée en super-urgence.
- Infection ou colonisation à des germes très virulents ou résistants : bactéries, champignons et certains types de mycobactéries. En cas d'infection à *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* ou *Mycobactérium abscessus* multi-résistant, la TP est possible si l'infection est correctement traitée en préopératoire.
- Hépatites B ou C : la TP peut s'envisager en l'absence de cirrhose ou d'hypertension portale et si la charge virale est indétectable de manière prolongée sous traitement. Les éventuelles interactions médicamenteuses entre les traitements antiviraux et les immunosuppresseurs doivent notamment être anticipées.
- Infection par le VIH : la TP est envisageable chez des patients sélectionnés, observant de leur traitement antirétroviral, dont la maladie est contrôlée, et la charge virale indétectable [2]. Ce cas de figure reste exceptionnel et doit faire adresser les patients à des centres experts,

ayant l'expérience de cette problématique.

- Enfin le diabète, l'hypertension artérielle, l'épilepsie, les pathologies thromboemboliques, l'ulcère gastroduodéal, le reflux gastro-œsophagien, l'ostéoporose, l'athérosclérose, les coronaropathies ischémiques doivent être parfaitement évaluées et contrôlées par un traitement médical avant la transplantation. En effet, dans le cas de la pathologie coronarienne ischémique, même lorsque celle-ci est correctement traitée et suivie en pré-transplantation, il existe un risque accru de complications coronariennes en post-transplantation [12].

Si elles ne contraindiquent pas la TP lorsqu'elles sont isolées, les contre-indications relatives apparaissent néanmoins comme des comorbidités actives, qui peuvent grever le pronostic vital ou fonctionnel du futur transplanté et qui nécessitent donc un dépistage systématique et une prise en charge active la plus précoce possible dans le suivi du patient atteint d'une pathologie respiratoire chronique afin de limiter au maximum les situations d'impasse thérapeutique. En effet, actuellement il n'est pas rare de découvrir des comorbidités cardiovasculaires, métaboliques ou nutritionnelles au cours de l'évaluation pré-transplantation [13], or il est nécessaire d'optimiser la prise en charge des comorbidités le plus en amont possible, et non lorsque l'indication de la TP est posée.

- La transplantation pulmonaire est envisagée lorsque l'espérance de vie des patients insuffisants respiratoires chroniques est estimée inférieure à 50% à 2 ans
- Chez l'adulte, les principales indications sont la BPCO et l'emphysème, la fibrose pulmonaire idiopathique, la mucoviscidose et l'HTAP.
- Les contre-indications absolues de la transplantation pulmonaire sont : cancer dans les 2 dernières années (5 ans pour les cancers à haut risque de récurrence), dysfonction d'organe sévère non accessible à un traitement, athérosclérose sévère ou coronaropathie sans possibilité de revascularisation, sepsis évolutif, infarctus du myocarde évolutif, insuffisance hépatocellulaire, hémorragie active, infection chronique non contrôlée, tuberculose active, syndrome restrictif sévère dû à une déformation thoracique, IMC > 35kg/m<sup>2</sup>, limitation fonctionnelle sévère sans potentiel de réhabilitation, défaut d'observance, contexte social inadéquat, trouble psychiatrique ou psychologique incompatibles avec le projet de soins, addictions (tabac, alcool, cannabis, autres drogues).
- Les contre-indications relatives de la transplantation pulmonaire sont : âge > 65 ans, IMC

= 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>, dénutrition sévère, ostéoporose sévère symptomatique, antécédent de chirurgie thoracique étendue, ventilation mécanique ou circulation extra corporelle (sauf super-urgence), infection ou colonisation à des germes très virulents ou résistants (bactéries, champignons et mycobactéries), hépatites B ou C, infection par le VIH, athérosclérose avancée ou coronaropathie à risque d'insuffisance d'organe d'origine vasculaire en post transplantation, diabète, hypertension artérielle, pathologies thromboemboliques, épilepsie, ulcère gastroduodéal, reflux gastro-œsophagien, non contrôlés.

### **Sélection des candidats par maladie spécifique**

Les critères d'orientation d'un patient vers un centre de transplantation correspondent aux situations cliniques qui, en l'absence de contre-indication absolue évidente, doivent conduire à une évaluation spécifique des patients dans un centre de transplantation. Ils sont différents des critères d'inscription sur liste nationale d'attente. Tous sont spécifiques de la pathologie ayant conduit à l'insuffisance respiratoire chronique. Un seul des critères listés suffit pour adresser un patient vers un centre de transplantation ou pour discuter son inscription sur liste. Les critères listés sont donnés à titre indicatifs et doivent être nuancés en fonction de l'évolution de la pathologie respiratoire initiale, de la durée prévisible d'attente sur liste, qui dépend entre autre des caractéristiques morphologiques des candidats à la TP, de leur groupe sanguin mais aussi des centres de transplantation eux-mêmes.

### ***BPCO et emphysème***

#### *Indications*

Avec 36,5% des transplantations pulmonaires réalisées dans le monde [14], et 30% des TP réalisées en France en 2016 ([www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)), la BPCO et l'emphysème associé ou non à un déficit en alpha-1-antitrypsine (A1AT) est la principale indication de TP. L'évolution clinique de la maladie est assez lente et, même à un stade avancé, la survie à court et moyen terme est meilleure dans la BPCO que dans les autres maladies pour lesquelles la transplantation est couramment utilisée. Le bénéfice de la TP dans la BPCO repose donc au

moins autant sur l'amélioration de la qualité de vie [15] que sur l'amélioration de la survie, même si certaines études suggèrent aussi un bénéfice en terme de survie dans la BPCO [16]. Certains facteurs pronostiques de mortalité ont été identifiés dans la BPCO [17] : l'âge, l'oxygénothérapie de longue durée, un volume résiduel augmenté, une diminution des capacités à l'exercice, une prédominance de l'emphysème dans les bases pulmonaires, un emphysème homogène et un score de BODE élevé. Le score de BODE a été développé en 2004 et permet d'estimer la survie de manière plus précise que le VEMS pris isolément. Il est composé de 4 variables : l'indice de masse corporelle, le VEMS, le score de dyspnée établi d'après l'échelle mMRC, et la capacité à l'exercice reflétée par le test de marche de 6 minutes (TM6) [18]. Un score supérieur ou égal à 7 prédit une mortalité de 80% à 4 ans, tandis qu'un score de 5 ou 6 prédit une mortalité de 60% à 4 ans. Une étude suggère que la TP apporte un gain de survie chez les patients ayant un score de BODE supérieur ou égal à 7. Ce bénéfice est moins évident pour les scores inférieurs. Les exacerbations hypercapniques de BPCO représentent aussi un facteur de risque de mortalité indépendant du score de BODE [19]. Enfin, au-delà du bénéfice espéré en termes de survie, l'altération de la qualité de vie doit aussi être prise en compte dans la décision d'inscription sur liste dans cette indication.

Dans la BPCO, la TP doit s'envisager uniquement après évaluation de l'accessibilité du patient à une réduction d'emphysème par voie endoscopique ou chirurgicale. Ces techniques, qui s'adressent aux patients restant symptomatiques malgré traitement pharmacologique maximal et réhabilitation, peuvent en effet apporter un bénéfice fonctionnel pour des patients sélectionnés [20]. La TP reste alors un recours après réduction de volume en absence d'amélioration clinique ou dans un 2<sup>ème</sup> temps, si une nouvelle dégradation survient.

Pour les patients présentant un emphysème secondaire à un déficit en A1AT, la transplantation pulmonaire semble améliorer la qualité de vie [21], ainsi que la survie à long terme [22]. Pour cette indication en particulier, les candidats à la TP doivent bénéficier d'une

évaluation hépatique et peuvent bénéficier d'une transplantation combinée en cas d'atteinte hépatique sévère associée.

*Quand adresser les patients à un centre de transplantation ? (Tableau 2)*

- Maladie évolutive malgré une prise en charge maximale incluant le traitement médicamenteux, l'oxygénothérapie, la réhabilitation respiratoire, après évaluation pour une réduction d'emphysème endoscopique ou chirurgicale, ou en échec de celle-ci.
- BODE = 5 - 6.
- $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mm Hg}$  ou  $6,6 \text{ kPa}$  et/ou  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$  ou  $8 \text{ kPa}$ .
- VEMS  $< 25\%$  de la valeur prédite.

*Quand lister le patient ? (tableau 2)*

- BODE supérieur ou égal à 7.
- VEMS inférieur à 15-20% de la valeur prédite.
- Au moins 3 exacerbations sévères durant l'année écoulée.
- Au moins une exacerbation sévère avec insuffisance respiratoire aigue hypercapnique.
- Hypertension pulmonaire (HTP) modérée à sévère.

### ***Pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante***

#### *Indications*

Les pathologies pulmonaires interstitielles fibrosantes, et en particulier la fibrose pulmonaire idiopathique, représentent actuellement la 2<sup>ème</sup> indication de transplantation pulmonaire dans le monde [14] et la 3<sup>ème</sup> indication de TP en France, soit 22% des indications ([www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)). Le pronostic de la FPI est sombre, avec une médiane de survie estimée entre 2 et 3 ans à partir du diagnostic [23, 24]. De nombreux

facteurs de risque de mortalité ont été identifiés dans la FPI : l'âge, le niveau de dyspnée, une capacité vitale forcée (CVF) ou une diffusion libre du CO (DLCO) altérée, une dégradation de la CVF ou de la DLCO sur les 6 derniers mois, une HTP associée, la présence d'un emphysème associé, une atteinte radiologique étendue, une désaturation à l'exercice, une histologie de pneumopathie interstitielle commune (PIC) [2]. Récemment, plusieurs scores pronostiques ont été développés, dont l'index GAP. Celui-ci prend en compte le genre, l'âge et deux paramètres physiologiques (CVF et DLCO). Ce score a été validé pour prédire la mortalités à 1, 2 et 3 ans chez les patients atteints de FPI [25], mais son intérêt dans la décision de TP n'a pas encore été évalué de façon précise [26]. Les patients atteints de FPI sont également ceux qui décèdent le plus sur liste d'attente [27]. Il est donc recommandé d'adresser les patients porteurs d'une pathologie interstitielle fibrosante rapidement aux centres de transplantation pour évaluation.

Dans les cas de pneumopathies interstitielles fibrosantes compliquant une connectivite telle que la sclérodermie systémique et la polyarthrite rhumatoïde (PR), les données étant limitées, il semble raisonnable d'utiliser les mêmes recommandations que pour la FPI, en l'absence de contre-indication extra-pulmonaire à la TP [2]. En effet, dans le cas de la sclérodermie, plusieurs études suggèrent que les patients transplantés ont une survie à un an et 5 ans similaires aux autres pathologies pulmonaires interstitielles fibrosantes à condition de sélectionner très rigoureusement ces patients [28-31]. La survie à 1 an après TP ne semble pas différente non plus pour les patients présentant une atteinte interstitielle fibrosante dans le cadre de la PR par rapport aux patients transplantés pour une FPI ou pour une pathologie interstitielle fibrosante secondaire à une sclérodermie, et leur qualité de vie est très améliorée par la transplantation [32].

Enfin, la TP en cas de pneumopathie d'hypersensibilité fibrosante est aussi envisageable, selon les mêmes recommandations que pour la FPI. Malgré quelques cas de

récidive de la pneumopathie d'hypersensibilité sur le greffon, une équipe a montré, dans cette indication, une meilleur survie à court et moyen terme que dans la FPI [33].

*Quand adresser le patient à un centre de transplantation ? (Tableau 2)*

- Mise en évidence radiologique ou histologique d'une PIC ou d'une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) fibrosante indépendamment de la fonction pulmonaire.
- Fonction pulmonaire altérée : capacité vitale forcée (CVF) < 80% de la valeur prédite ou DLCO < 40% de la valeur théorique.
- Dyspnée ou limitation fonctionnelle due à la pathologie interstitielle.
- Oxygénorequérance, même exclusivement à l'effort.
- Pour les pneumopathies interstitielles liées aux connectivites, absence d'amélioration de la dyspnée, de l'oxygénorequérance et/ou de la fonction pulmonaire malgré un traitement médical bien conduit.

*Quand lister le patient ? (Tableau 2)*

- Déclin de la CVF d'au moins 10% sur 6 mois (un déclin de 5% est associé à un mauvais pronostic et pourrait justifier l'inscription sur liste d'attente).
- Déclin de la DLCO d'au moins 15% sur 6 mois.
- Désaturation < 88% ou périmètre de marche < 250m au TM6 ou déclin de plus de 50m au TM6 en moins de 6 mois.
- HTP.
- Hospitalisation pour déclin de la fonction respiratoire, pneumothorax ou exacerbation aigue.

***Mucoviscidose et bronchectasies d'autre étiologie***

*Indications*

La mucoviscidose et les dilatations des bronches, représentent 18.5% des TP dans le monde, soit la 3<sup>e</sup> indication de transplantation [14]. Cette indication est actuellement en recul grâce à l'amélioration de la survie sans transplantation secondaire à l'organisation des soins autour des centres spécialisés dédiés à la prise en charge multidisciplinaire des patients (CRCM, centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose) et à l'arrivée des nouvelles thérapeutiques. En France, la mucoviscidose reste tout de même la 2<sup>e</sup> indication de TP, représentant 24% des TP en 2016 ([www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)). Dans cette indication, la médiane de survie post-transplantation est estimée à 7,8 ans, et atteint 11, 1 ans, pour les patients ayant survécu au-delà de la 1<sup>ère</sup> année [34].

Le bénéfice de la transplantation en termes de survie est désormais démontré dans la mucoviscidose [35]. Il n'existe pas de score pronostique permettant d'identifier les patients qui vont bénéficier de la transplantation, mais de nombreux facteurs pronostiques de mortalité ont été identifiés [36, 37], notamment :

- Des critères démographiques et certaines comorbidités associées : l'âge, le sexe féminin, la taille, la difficulté du maintien nutritionnel, le diabète,
- Des critères respiratoires ou fonctionnels : un TM6 inférieur à 400m, un VEMS inférieur à 30%, une PaCO<sub>2</sub> supérieure à 50 mmHg, la présence d'une HTP, la survenue d'un pneumothorax, la fréquence des exacerbations, des hospitalisations, et des cures antibiotiques intraveineuses, des hémoptysies,
- Des critères microbiologiques, en particulier une infection à *Burkholderia cepacia complex*, ou une infection à mycobactéries non tuberculeuses (MNT) (notamment *M. Abscessus*).

Le paramètre le mieux corrélé individuellement à la mortalité semble être le VEMS [38].

La présence d'une infection active à MNT doit être systématiquement recherchée et ne



doit pas empêcher à elle seule d'adresser un patient à un centre de transplantation [39]. En cas d'infection à mycobactéries atypiques, un traitement adapté doit être entrepris avant l'inscription sur liste d'attente et poursuivi de manière prolongée en post-transplantation. Si l'infection à MNT n'est pas contrôlée en pré-transplantation malgré un traitement adapté ou du fait d'une mauvaise tolérance du traitement, cela représente une contre-indication au moins relative à la TP [2, 39].

Les patients colonisés à *B. cenocepacia* présentent un risque accru de mortalité en post-transplantation du fait du risque élevé de récurrence après la TP, ce qui constitue une contre-indication absolue pour la plupart des centres [40, 41]. La confirmation des souches par un laboratoire de référence est indispensable compte tenu de l'impact d'une erreur d'identification quant à la sélection du patient et du pronostic en post-transplantation. Si la TP doit être envisagée, ces patients doivent être adressés à des centres spécialisés. Certaines colonisations et infections fongiques notamment les infections à *Scedosporium spp.* constituent aussi une problématique infectieuse limitant l'accès à la TP.

Pour les patients présentant une dilatation des bronches d'autre étiologie que la mucoviscidose, les modalités d'accès à la TP sont calquées sur celles de la mucoviscidose. La survie après transplantation est semblable aux autres indications [42].

*Quand adresser le patient à un centre de transplantation ? (Tableau 2)*

- VEMS inférieur à 30%, ou sévérité de l'atteinte respiratoire avec déclin rapide du VEMS malgré traitement optimal (en particulier chez les femmes), infection à MNT ou *B. cepacia complex*, et/ou diabète.
- TM6 < 400 mètres.
- HTP en situation stable.
- Augmentation de la fréquence des exacerbations associée à un des éléments suivants :

- un épisode d'insuffisance respiratoire aiguë nécessitant la mise sous ventilation non invasive (VNI),
- augmentation de la résistance aux antibiotiques et amélioration clinique médiocre après exacerbations,
- dégradation de l'état nutritionnel malgré supplémentation,
- pneumothorax
- hémoptysies répétées malgré embolisation.

*Quand lister le patient ? (Tableau 2)*

- Insuffisance respiratoire chronique hypoxique ( $\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$  ou  $60 \text{ mm Hg}$ ), ou hypercapnique ( $\text{PCO}_2 > 6.6 \text{ kPa}$  ou  $50 \text{ mm Hg}$ ).
- Dépendance à la VNI au long cours.
- HTP.
- Hospitalisations fréquentes.
- Déclin rapide de la fonction pulmonaire.
- Patient en classe fonctionnelle IV de l'OMS.

***HTAP et HTP***

*Indications*

Les progrès thérapeutiques récents dans l'HTAP ont permis de retarder l'inscription de certains patients sur liste d'attente de TP. Actuellement l'HTP représente 4,4% des indications de TP à travers le monde [14], et 7% des TP réalisées en France en 2016 ([www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)). Malgré tout, le pronostic de cette pathologie reste sombre et son évolution parfois difficilement prévisible place l'HTAP au 2<sup>ème</sup> rang en termes de décès sur liste d'attente après la FPI [27]. Les facteurs associés à la mortalité sont la classe IV de la NYHA,

le fait d'être un homme de plus de 60 ans, l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, l'hypertension porto-pulmonaire, l'hypertension artérielle pulmonaire familiale [43]. D'autres facteurs de risque de mortalité ont été rapportés : le stade III de la NYHA, l'augmentation de la pression moyenne de l'oreillette droite, la diminution de la pression artérielle systolique de repos, une fréquence cardiaque de repos élevée, la diminution de la distance parcourue au TM6, l'élévation du BNP, l'insuffisance rénale, l'hypertension pulmonaire associée aux connectivites, une DLCO basse et la présence d'un épanchement péricardique [2].

*Quand adresser le patient à un centre de transplantation ? (Tableau 2)*

- Classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA malgré l'ascension thérapeutique des traitements spécifiques.
- Pathologie rapidement progressive.
- Hémoptysie.
- Nécessité de traitement intraveineux spécifique de l'HTAP quelle que soit la classe fonctionnelle.
- Forte suspicion de maladie veino-occlusive pulmonaire ou hémangiomatose capillaire pulmonaire.

*Quand lister le patient ? (Tableau 2)*

- Classe fonctionnelle III ou IV NYHA après au moins 3 mois de traitement par une association thérapeutique contenant au moins un analogue des prostacyclines.
- Index cardiaque  $< 2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ .
- Pression de l'oreillette droite moyenne supérieure à 15 mm Hg.
- TM6  $< 350$  mètres.

- Hémoptysie significative, épanchement péricardique ou signes d'insuffisance cardiaque droite évolutive (insuffisance rénale, augmentation de la bilirubine ou des BNP, ascite récurrent).

### ***Indications plus rares de TP***

En France, en 2016, 17% des indications de TP ne correspondaient pas à une de ces 4 pathologies ([www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr)). Plusieurs indications mineures de TP nécessitent donc d'être abordées car elles correspondent à des situations cliniques non exceptionnelles pour le pneumologue. Elles ne bénéficient toutefois pas de recommandations consensuelles propres.

### ***Retransplantation pulmonaire***

La retransplantation pulmonaire représente désormais 4,1 % des indications de transplantation dans le monde [14]. Les critères pour accéder à une deuxième transplantation sont généralement calqués sur ceux d'une première transplantation. Les résultats de la retransplantation sont nettement moins bons que pour une 1<sup>ère</sup> TP. En effet, la médiane de survie n'atteint que 2,8 ans après une retransplantation, toutes indications confondues [14]. Après retransplantation, l'incidence de la dysfonction chronique du greffon est significativement augmentée, dès la fin de la 1<sup>ère</sup> année post-transplantation. Les complications cardiovasculaires, métaboliques et rénales sont aussi plus nombreuses. Ces résultats médiocres corroborent le fait qu'une sélection drastique des patients doit être effectuée avant de les lister pour une retransplantation.

### ***Sarcoïdose***

La sarcoïdose représente 2.5% des indications de TP dans le monde. La TP peut être

envisagée en cas d'évolution terminale de l'atteinte interstitielle fibrosante on en cas d'HTP, quand les éventuelles atteintes extra-thoraciques sont contrôlées. Il n'existe pas de modèle prédictif de la mortalité pour la sarcoïdose, l'orientation vers la TP est donc réalisée par analogie avec les critères des pathologies interstitielles fibrosantes [2]. Dans cette indication, la survie après TP paraît comparable aux autres indications, même en cas récidive de la sarcoïdose sur le greffon [44, 45].

### *Lymphangioléiomyomatose*

La lymphangioléiomyomatose est une indication rare de TP, représentant environ 1% des indications. Dans cette indication, la TP peut s'envisager en cas d'insuffisance respiratoire chronique terminale. Dans l'expérience française, malgré une morbidité post-opératoire élevée du fait des antécédents chirurgicaux thoraciques fréquents des patientes et des complications thoraciques spécifiques de la lymphangioléiomyomatose, la survie post-TP est satisfaisante à court, moyen et long terme [46, 47].

### *Histiocytose de Langerhans*

L'histiocytose de Langerhans représente moins de 1% des indications de TP. Celle-ci s'envisage après arrêt du tabagisme, en cas d'altération majeure de la fonction respiratoire et/ou en cas d'hypertension pulmonaire. Les données après TP sont limitées, la survie à long terme paraît correcte, une récidive de l'histiocytose de Langerhans est observée chez 20% des patients [47].

### *Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) pulmonaire*

Après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la GVH pulmonaire peut être à l'origine d'une insuffisance respiratoire chronique restrictive ou obstructive. Pour de rares

patients très sélectionnés, la TP peut s'envisager, avec des résultats satisfaisants [48].

### *Adénocarcinome multifocal in situ et adénocarcinome mini-invasif*

La TP dans le cadre d'un adénocarcinome pulmonaire multifocal *in situ* ou mini-invasif (anciennement appelé carcinome bronchiolo-alvéolaire) peut être indiquée s'il existe une atteinte pulmonaire diffuse compromettant les échanges gazeux, dégradant la qualité de vie et échappant aux thérapeutiques conventionnelles. Le risque de récurrence tumorale après transplantation est élevé, atteignant 33 à 75 % selon les séries [49-51]. Les patients pouvant bénéficier d'une transplantation pulmonaire dans cette indication doivent être rigoureusement sélectionnés après un bilan exhaustif et surveillés pendant la période pré-transplantation, pour détecter toute évolutivité compromettant la TP [2]. Il s'agit donc d'une indication très marginale de TP qui doit être discutée au cas par cas dans des centres experts.

- Quatre pathologies constituent les indications les plus fréquentes de transplantation pulmonaire : (1) BPCO et emphysème, (2) pathologie interstitielle pulmonaire fibrosante, (3) mucoviscidose et bronchectasies d'autre étiologie, (4) hypertension pulmonaire.
- La BPCO et l'emphysème (associé ou non à un déficit en alpha-1-antitrypsine) sont la principale indication de transplantation pulmonaire.
- Les pathologies pulmonaires interstitielles fibrosantes, et en particulier la fibrose pulmonaire idiopathique, représentent actuellement la deuxième indication de transplantation pulmonaire dans le monde et la 3<sup>e</sup> indication de TP en France.
- La mucoviscidose et les dilatations des bronches, représentent la troisième indication de transplantation pulmonaire dans le monde et la 2<sup>e</sup> indication de TP en France.
- L'hypertension pulmonaire est la 4<sup>ème</sup> indication de transplantation pulmonaire.
- 17% des transplantations pulmonaires sont issues d'indications plus rares, telles que la sarcoïdose, la lymphangioliomyomatose, l'histiocytose de Langherans... Pour ces pathologies, les critères d'accès à la transplantation ne sont pas consensuellement définis..

### ***La super-urgence nationale***

En France, depuis 2007 un système d'allocation des greffons en super-urgence nationale a vu le jour pour permettre aux patients dont l'espérance-vie est mise en jeu à court terme, de

bénéficiaire de la TP. Il consiste à donner une priorité nationale d'accès aux greffons pour un patient, sur une période de 8 jours, renouvelable une fois, après accord d'experts. Ce système de super-urgence n'est applicable qu'après une évaluation pré-transplantation rigoureuse, et dans seulement 3 indications avec des critères définis spécifiques : la mucoviscidose et les bronchectasies, l'hypertension pulmonaire, les pathologies interstitielles fibrosantes. Les critères requis dans chaque indication sont listés dans le Tableau 2. L'état clinique du patient doit rester compatible avec la transplantation, les critères d'exclusions formels étant la défaillance multi-viscérale et le sepsis incontrôlé. Enfin, il est indispensable que les patients bénéficiant de la super-urgence aient bénéficié d'un bilan pré-transplantation préalable complet. L'évaluation précoce de ce nouveau système d'attribution des greffons montre qu'il permet de diminuer la mortalité sur liste d'attente avec tout de même une recrudescence de la mortalité en post-opératoire immédiat [52]. La survie à moyen et long terme paraît moins bonne qu'après transplantation conventionnelle [53]. Toutefois, dans certains centres et sur une population sélectionnée, composée majoritairement de patients présentant une mucoviscidose, les taux de survie à 2 ans après transplantation en super-urgence nationale sont proches des résultats observés après transplantation conventionnelle [54].

- Un système d'allocation des greffons en super-urgence nationale, créé en France en 2007, permet aux patients dont l'espérance-vie est mise en jeu à court terme, de bénéficier de la transplantation pulmonaire
- Il n'est applicable que dans 3 indications avec des critères définis spécifiques : (1) la mucoviscidose et les bronchectasies, (2) l'hypertension pulmonaire, (3) les pathologies interstitielles fibrosantes.

## **Conclusion**

Ces nouvelles recommandations internationales intègrent les données de la dernière décennie concernant le pronostic des pathologies respiratoires chroniques sévères et les résultats de la TP dans ces différentes indications. L'actualisation et la diffusion de ces

recommandations sont nécessaires pour sensibiliser chaque pneumologue d'une part au dépistage anticipé des contre-indications potentielles en cas de pathologie respiratoire chronique sévère et à leur prise en charge efficace afin d'éviter toute situation d'impasse thérapeutique, et d'autre part à l'orientation précoce des patients vers un centre de transplantation en l'absence de contre-indication évidente. En effet, l'important est de référer les patients tôt, afin de définir la meilleure stratégie thérapeutique et de débiter un bilan pré-transplantation, en amont d'une éventuelle décompensation, notamment pour les patients pouvant bénéficier du système de super-urgence nationale.

### **Points forts**

- La transplantation pulmonaire (TP) est envisagée lorsque l'espérance de vie des patients insuffisants respiratoires chroniques est estimée inférieure à 50% à 2 ans.
- La TP est envisagée lorsque l'état général du patient est compatible avec une survie de 80% à 3 mois.
- Les principales indications de la TP sont (1) la BPCO et l'emphysème, (2) la fibrose pulmonaire idiopathique, (3) la mucoviscidose, (4) l'hypertension pulmonaire.
- Un système d'allocation des greffons en super-urgence nationale permet aux patients dont l'espérance-vie est mise en jeu à court terme, de bénéficier de la TP. Il n'est applicable que dans 3 indications avec des critères définis spécifiques : (1) la mucoviscidose et les bronchectasies, (2) l'hypertension pulmonaire, (4) les pathologies interstitielles fibrosantes.



## Références

1. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1047-59.
2. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1-15.
3. Reynaud-Gaubert M, Pison C, Stern M, Haloun A, Velly JF, Jacquelinet C, et al. [Indications for lung and heart -lung transplantation in adults. SPLF-SCTCVLF-EFG-AFLM Lung Transplantation Group]. *Rev Mal Respir* 2000;17:1119-32.
4. Mal H, Thabut G, Evrard P. [When should the pulmonologist consider lung transplantation? Criteria for referral and transplantation in COPD and idiopathic pulmonary fibrosis]. *Rev Mal Respir* 2009;26:183-90.
5. Morisse Pradier H, Senechal A, Philit F, Tronc F, Maury JM, Grima R, et al. [Indications of lung transplantation: Patients selection, timing of listing, and choice of procedure]. *Rev Pneumol Clin* 2016;72:87-94.
6. Singer JP, Diamond JM, Gries CJ, McDonnough J, Blanc PD, Shah R, et al. Frailty Phenotypes, Disability, and Outcomes in Adult Candidates for Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1325-34.
7. Layton AM, Armstrong HF, Baldwin MR, Podolanczuk AJ, Pieszchata NM, Singer JP, et al. Frailty and maximal exercise capacity in adult lung transplant candidates. *Respir Med* 2017;131:70-76.
8. Chaikriangkrai K, Jhun HY, Graviss EA, Jyothula S. Overweight-mortality paradox and impact of six-minute walk distance in lung transplantation. *Ann Thorac Med* 2015;10:169-75.
9. Singer JP, Peterson ER, Snyder ME, Katz PP, Golden JA, D'Ovidio F, et al. Body composition and mortality after adult lung transplantation in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1012-21.
10. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:965-78.
11. Gutierrez C, Al-Faifi S, Chaparro C, Waddell T, Hadjiliadis D, Singer L, et al. The effect of recipient's age on lung transplant outcome. *Am J Transplant* 2007;7:1271-7.
12. Chaikriangkrai K, Jyothula S, Jhun HY, Estep J, Loebe M, Scheinin S, et al. Impact of pre-operative coronary artery disease on cardiovascular events following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:115-21.
13. Picard C, Boisseau M, De Miranda S, Hamid A, Grenet D, Parquin F, et al. [The management of lung transplantation candidates. A case series]. *Rev Mal Respir* 2015;32:1-7.
14. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1170-84.
15. Singer LG, Chowdhury NA, Faughnan ME, Granton J, Keshavjee S, Marras TK, et al. Effects of Recipient Age and Diagnosis on Health-related Quality-of-Life Benefit of Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:965-73.

16. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, Castier Y, Fournier M, Mal H, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1156-63.
17. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1326-34.
18. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
19. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Sanchez LS, Tordera MP, Sanchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009;103:692-9.
20. Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2017. *Respiration* 2017;94:380-88.
21. Stone HM, Edgar RG, Thompson RD, Stockley RA. Lung Transplantation in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. *COPD* 2016;13:146-52.
22. Tanash HA, Riise GC, Hansson L, Nilsson PM, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe alpha1-anti-trypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1342-7.
23. King TE, Jr., Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1171-81.
24. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:459-66.
25. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012;156:684-91.
26. Fisher JH, Al-Hejaili F, Kandel S, Hirji A, Shapera S, Mura M. Multi-dimensional scores to predict mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis undergoing lung transplantation assessment. *Respir Med* 2017;125:65-71.
27. Titman A, Rogers CA, Bonser RS, Banner NR, Sharples LD. Disease-specific survival benefit of lung transplantation in adults: a national cohort study. *Am J Transplant* 2009;9:1640-9.
28. Sottile PD, Iturbe D, Katsumoto TR, Connolly MK, Collard HR, Leard LA, et al. Outcomes in systemic sclerosis-related lung disease after lung transplantation. *Transplantation* 2013;95:975-80.
29. Khan IY, Singer LG, de Perrot M, Granton JT, Keshavjee S, Chau C, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med* 2013;107:2081-7.
30. Saggat R, Khanna D, Furst DE, Belperio JA, Park GS, Weigt SS, et al. Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: a single centre experience. *Eur Respir J* 2010;36:893-900.
31. Pradere P, Tudorache I, Magnusson J, Savale L, Brugiere O, Douvry B, et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:903-11.
32. Yazdani A, Singer LG, Strand V, Gelber AC, Williams L, Mittoo S. Survival and quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:514-20.

33. Kern RM, Singer JP, Koth L, Mooney J, Golden J, Hays S, et al. Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2015;147:1558-65.
34. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb SB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1264-77.
35. Thabut G, Christie JD, Mal H, Fournier M, Brugiere O, Leseche G, et al. Survival benefit of lung transplant for cystic fibrosis since lung allocation score implementation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1335-40.
36. Augarten A, Akons H, Aviram M, Bentur L, Blau H, Picard E, et al. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant* 2001;5:339-42.
37. Aaron SD, Stephenson AL, Cameron DW, Whitmore GA. A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. *J Clin Epidemiol* 2015;68:1336-45.
38. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326:1187-91.
39. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax* 2016;71 Suppl 1:i1-22.
40. De Soyza A, Meachery G, Hester KL, Nicholson A, Parry G, Tocewicz K, et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and *Burkholderia cepacia* complex infection: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1395-404.
41. Dorgan DJ, Hadjiliadis D. Lung transplantation in patients with cystic fibrosis : special focus to infection and comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2014;8:315-26.
42. Rademacher J, Ringshausen FC, Suhling H, Fuge J, Marsch G, Warnecke G, et al. Lung transplantation for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respir Med* 2016;115:60-5.
43. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension : insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164-72.
44. Shino MY, Lynch Ii JP, Fishbein MC, McGraw C, Oyama J, Belperio JA, et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension and lung transplantation for sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:362-71.
45. Yserbyt J, Wuyts WA, Verleden SE, Verleden GM, Van Raemdonck DE, Verbeken EK, et al. Solid Organ Transplantation in Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:538-45.
46. Reynaud-Gaubert M, Mornex JF, Mal H, Treilhaud M, Dromer C, Quetant S, et al. Lung transplantation for lymphangiomyomatosis: the French experience. *Transplantation* 2008;86:515-20.
47. Shah RJ, Kotloff RM. Lung transplantation for obstructive lung diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:288-96.
48. Greer M, Berastegui C, Jaksch P, Benden C, Aubert J, Roux A, et al. Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience. *Eur Respir J* 2018;51:
49. de Perrot M, Chernenko S, Waddell TK, Shargall Y, Pierre AF, Hutcheon M, et al. Role of lung transplantation in the treatment of bronchogenic carcinomas for patients with end-stage pulmonary disease. *J Clin Oncol* 2004;22:4351-6.

50. Ahmad U, Wang Z, Bryant AS, Kim AW, Kukreja J, Mason DP, et al. Outcomes for lung transplantation for lung cancer in the United Network for Organ Sharing Registry. *Ann Thorac Surg* 2012;94:935-40; discussion 40-1.
51. Van Raemdonck D, Vos R, Yserbyt J, Decaluwe H, De Leyn P, Verleden GM. Lung cancer: a rare indication for, but frequent complication after lung transplantation. *J Thorac Dis* 2016;8:S915-S24.
52. Orsini B, Sage E, Olland A, Cochet E, Tabutin M, Thumerel M, et al. High-emergency waiting list for lung transplantation : early results of a nation-based study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:e41-7; discussion e47.
53. Boussaud V, Mal H, Trinquart L, Thabut G, Danner-Boucher I, Dromer C, et al. One-year experience with high-emergency lung transplantation in France. *Transplantation* 2012;93:1058-63.
54. Roux A, Beaumont-Azuar L, Hamid AM, De Miranda S, Grenet D, Briend G, et al. High Emergency Lung Transplantation: dramatic decrease of waiting list death rate without relevant higher post-transplant mortality. *Transpl Int* 2015;28:1092-101.

**Tableau 1 : Contre-indications absolues et relatives à une transplantation pulmonaire selon les recommandations internationales de l'ISHLT [2].**

<b>Contre-indications absolues</b>	<b>Contre-indications relatives</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancer dans les 2 dernières années (5 ans pour les cancers à haut risque de récurrence).</li> <li>- Dysfonction d'organe sévère non accessible à un traitement.</li> <li>- Athérosclérose sévère ou coronaropathie sans possibilité de revascularisation.</li> <li>- Sepsis évolutif, infarctus du myocarde évolutif, insuffisance hépato-cellulaire.</li> <li>- Hémorragie active.</li> <li>- Infection chronique non contrôlée.</li> <li>- Tuberculose active.</li> <li>- Syndrome restrictif sévère dû à une déformation thoracique.</li> <li>- IMC&gt;35kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>- Limitation fonctionnelle sévère sans potentiel de réhabilitation.</li> <li>- Défaut d'observance, contexte social inadéquat, trouble psychiatrique ou psychologique incompatibles avec le projet de soins, addictions.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age supérieur à 65 ans.</li> <li>- IMC =30-34,9 kg/m<sup>2</sup>.</li> <li>- Dénutrition sévère.</li> <li>- Ostéoporose sévère symptomatique.</li> <li>- Antécédent de chirurgie thoracique étendue.</li> <li>- Ventilation mécanique ou circulation extra corporelle, sauf super-urgence.</li> <li>- Infection ou colonisation à des germes très virulents ou résistants : bactéries, champignons et mycobactéries.</li> <li>- Hépatites B ou C.</li> <li>- Infection par le VIH.</li> <li>- Athérosclérose avancée ou coronaropathie à risque d'insuffisance d'organe d'origine vasculaire en post transplantation.</li> <li>- Diabète, hypertension artérielle, pathologies thromboemboliques, épilepsie, ulcère gastroduodéal, reflux gastro-œsophagien, non contrôlés.</li> </ul>

**Tableau 2. Récapitulatif des critères de transplantation pulmonaire pour les 4 principales indications.**

	<b>Mucoviscidose</b>	<b>Pathologies interstitielles</b>	<b>HTAP</b>	<b>BPCO</b>
<b>Quand adresser le patient à un centre de transplantation? (1 seul critère suffit)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VEMS &lt; 30% ou déclin rapide du VEMS malgré traitement optimal</li> <li>• TM6 &lt; 400m</li> <li>• HTP</li> <li>• Augmentation de la fréquence des exacerbations en particulier : détresse respiratoire hypercapnique nécessitant la VNI, augmentation des résistances aux antibiotiques, récupération clinique faible entre les exacerbations, dégradation de l'état nutritionnel, pneumothorax ou hémoptysie grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PIC ou PINS fibrosante indépendamment de la fonction pulmonaire</li> <li>• CVF &lt; 80% de la prédite ou DLCO &lt; 40% des valeurs théoriques</li> <li>• Dyspnée ou limitation fonctionnelle secondaire à l'atteinte interstitielle</li> <li>• Oxygéno-requérance</li> <li>• Pneumopathies interstitielles auto-immunes : pas d'amélioration malgré traitement médical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NYHA 3 ou 4</li> <li>• Maladie rapidement évolutive</li> <li>• Traitements IV spécifiques de l'HTAP</li> <li>• Maladie veino-occlusive ou hémangiomasose capillaire pulmonaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déclin respiratoire malgré prise en charge optimale</li> <li>• Patients non éligibles à la réduction de volume pulmonaire</li> <li>• BODE = 5-6</li> <li>• PaCO2 &gt; 6.6 kPa et/ou PaO2 &lt; 8 kPa</li> <li>• VEMS &lt; 25%</li> </ul>
<b>Quand lister le patient ? (1 seul critère suffit)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance respiratoire chronique avec PaO2 &lt; 8 kPa ou PaCO2 &gt; 6.6 kPa</li> <li>• VNI au long cours</li> <li>• HTP</li> <li>• Hospitalisations fréquentes</li> <li>• Déclin respiratoire rapide</li> <li>• NYHA 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baisse de la CVF d'au moins 10% sur 6 mois, ou de la DLCO d'au moins 15% sur 6 mois</li> <li>• Désaturation &lt; 88% ou TM6 &lt; 250m ou baisse &gt; 50m au TM6 sur 6 mois</li> <li>• HTP</li> <li>• Hospitalisation pour cause respiratoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NYHA 3 ou 4 après au moins 3 mois de traitement incluant une prostacycline</li> <li>• IC &lt; 2L/min/m2</li> <li>• POD &gt; 15 mmHg</li> <li>• TM6 &lt; 350m</li> <li>• Hémoptysie, ou signes d'insuffisance cardiaque droite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BODE ≥ 7</li> <li>• VEMS &lt; 15-20%</li> <li>• ≥ 3 exacerbations sévères dans l'année</li> <li>• ≥ 1 exacerbation sévère avec insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique</li> <li>• HTP modérée à sévère</li> </ul>
<b>Indications de transplantation en super-urgence nationale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventilation mécanique invasive</li> <li>• Ou assistance type ECMO</li> <li>• Ou VNI &gt; 18h/j pendant au moins 72h et PaCO2 &gt; 80 mm Hg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventilation mécanique invasive</li> <li>• Ou assistance type ECMO</li> <li>• Ou oxygénothérapie &gt; 12L/minute au MHC et SaO2 &lt;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ventilation mécanique invasive</li> <li>• Ou assistance type ECMO</li> <li>• Ou HTP sévère stade 4 NYHA avec IC &lt; 2L/min/m2 et</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'indication retenue</li> </ul>

		90% malgré traitement médical maximal	RAP > 1200 dyn.sec.cm-5) ne s'améliorant pas après 72h de traitement médical optimal (inotropes et traitements spécifiques intra-veineux de l'HTAP)	
--	--	---------------------------------------	---	--