

# Cas de liaison mucoviscidose 7: Transplantation pulmonaire

Dr Gregory Berra, MD  
Service de pneumologie  
Hôpitaux Universitaires de Genève



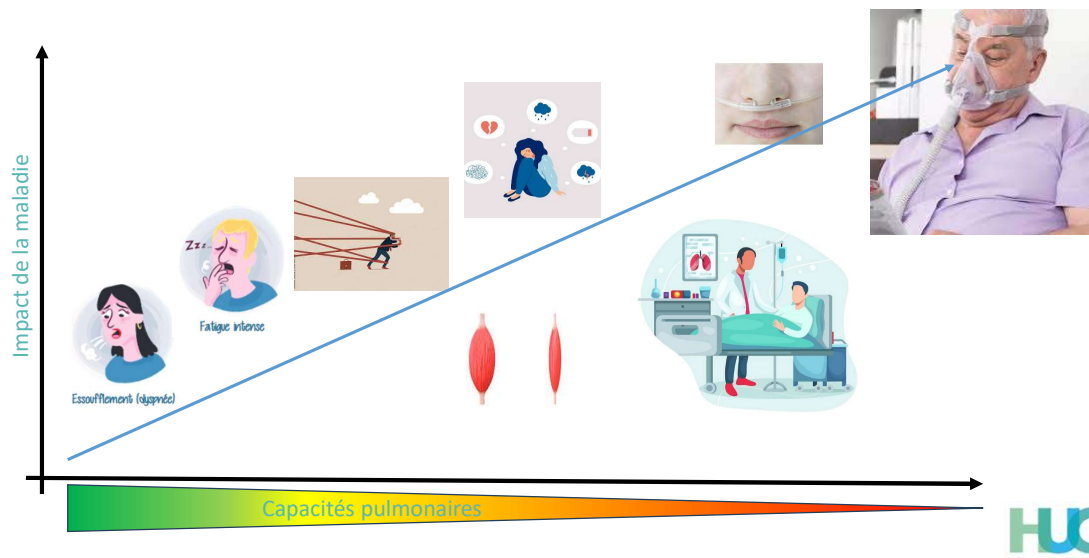
1

- La transplantation pulmonaire est proposée aux patients souffrant d'une insuffisance respiratoire avancée et progressive
- Quand tous les autres traitements disponibles ont été essayés
- L'espérance de vie du patient à 2-3 ans sans transplantation est réduite



2

# L'impact croissant des maladies respiratoires



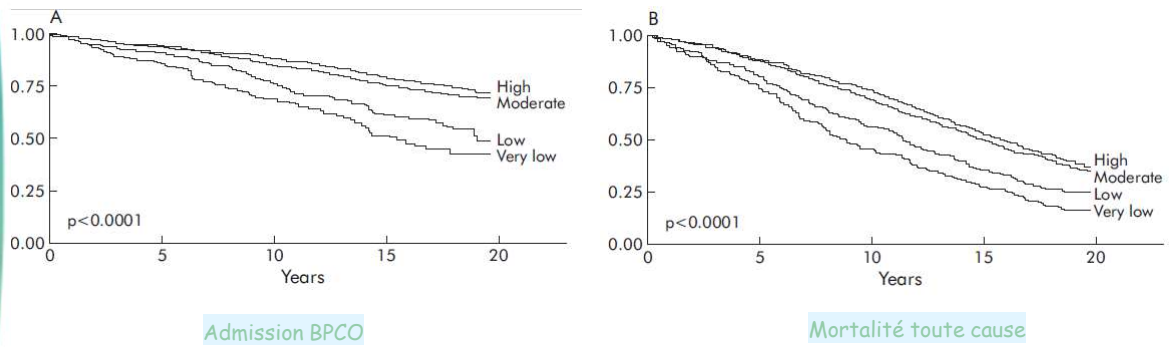
3



HUG Hôpitaux Universitaires Genève

4

## Inactivité et maladies respiratoires

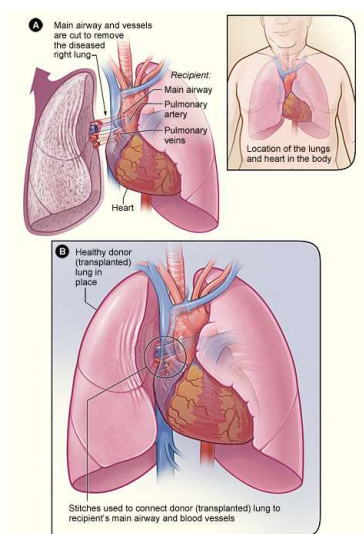


Garcia-Aymerich, Thorax 2006;772-778

**HUG** Hôpitaux  
Universitaires  
Genève

5

## Que faire lorsque ces traitements ne suffisent plus?



### Principe général:

- **Risque de décès >50% sans greffe dans les 2 ans**  
 ⇒ Patients avec maladies très avancées  
 ⇒ Pas d'autre traitement disponible
- **Chance de survie à 3 mois post greffe estimée >80%**
- **Chance de survie à 5 ans post greffe >80% en l'absence de dysfonction chronique.**

**HUG** Hôpitaux  
Universitaires  
Genève

6

**TABEAU 2** Contre-indications absolues à la transplantation pulmonaire au CURT

<sup>a</sup> Ces limites d'âge et de l'IMC sont des contre-indications absolues en Suisse, mais relatives selon l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).  
<sup>b</sup> L'arrêt (consolidé et confirmé avec période minimale d'abstinence complète de 6 mois) du tabac, y compris de la cigarette électronique, est une condition nécessaire avant un bilan prétransplantation. Une substitution nicotinique est tolérée dans ce contexte.  
 CURT: centre universitaire romand de transplantation; DFG: débit de filtration glomérulaire.

1. Refus du patient
- ~~2. Âge du patient > 65 ans<sup>a</sup>~~
3. Index de masse corporelle > 30 kg/m<sup>2a</sup>
4. Néoplasie avec haut risque de récurrence ou mortalité
5. Maladie coronarienne aiguë ou infarctus du myocarde datant de < 30 jours
6. Accident vasculaire cérébral datant de < 30 jours
7. Insuffisance d'organe sévère/irréversible (par ex.: insuffisance rénale DFG < 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, cirrhose hépatique avec hypertension portale) sauf si considéré pour une double transplantation d'organe
8. Insuffisance hépatique aiguë
9. Insuffisance rénale aiguë avec créatinine en augmentation soit en dialyse avec faible potentiel de récupération
10. Infection: choc septique, infection extrapulmonaire ou infection disséminée active, tuberculose active, infection VIH avec virémie détectable
11. Status fonctionnel limité, avec faible potentiel de récupération/réhabilitation post-transplantation
12. Troubles cognitifs évolutifs
13. Non-adhérence thérapeutique à répétition
14. Dépendances actives (tabac<sup>b</sup>, vapotage, marijuana, drogues intraveineuses)
15. Autre maladie sévère et non contrôlée pouvant limiter la survie après transplantation

(Adapté de ref. 1).

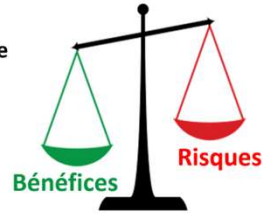
IOAKEIM, RMS, 2022

## Nécessité de bien peser le rapport risqué-bénéfice de la transplantation pour chaque patient



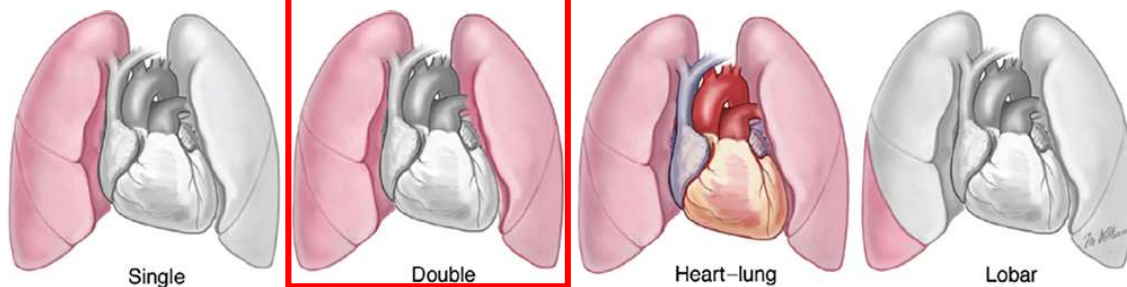
Qualité de vie

Survie



**HUG** Hôpitaux Universitaires Genève


7



Source: D. J. Sugarbaker, R. Bueno, Y. L. Colson, M. T. Jaklitsch, M. J. Krasna, S. J. Mentzer, M. Williams, A. Adams: *Adult Chest Surgery*, 2nd Edition: [www.accesssurgery.com](http://www.accesssurgery.com)  
 Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

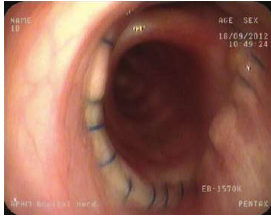
**HUG** Hôpitaux Universitaires Genève

8

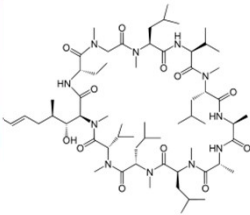



**1963**

*Dr. James D. Hardy (1918–2003)*




November 7, 1983: SLT  
November 26, 1986: BLT






Plateau d'Hardangervidda Norvège

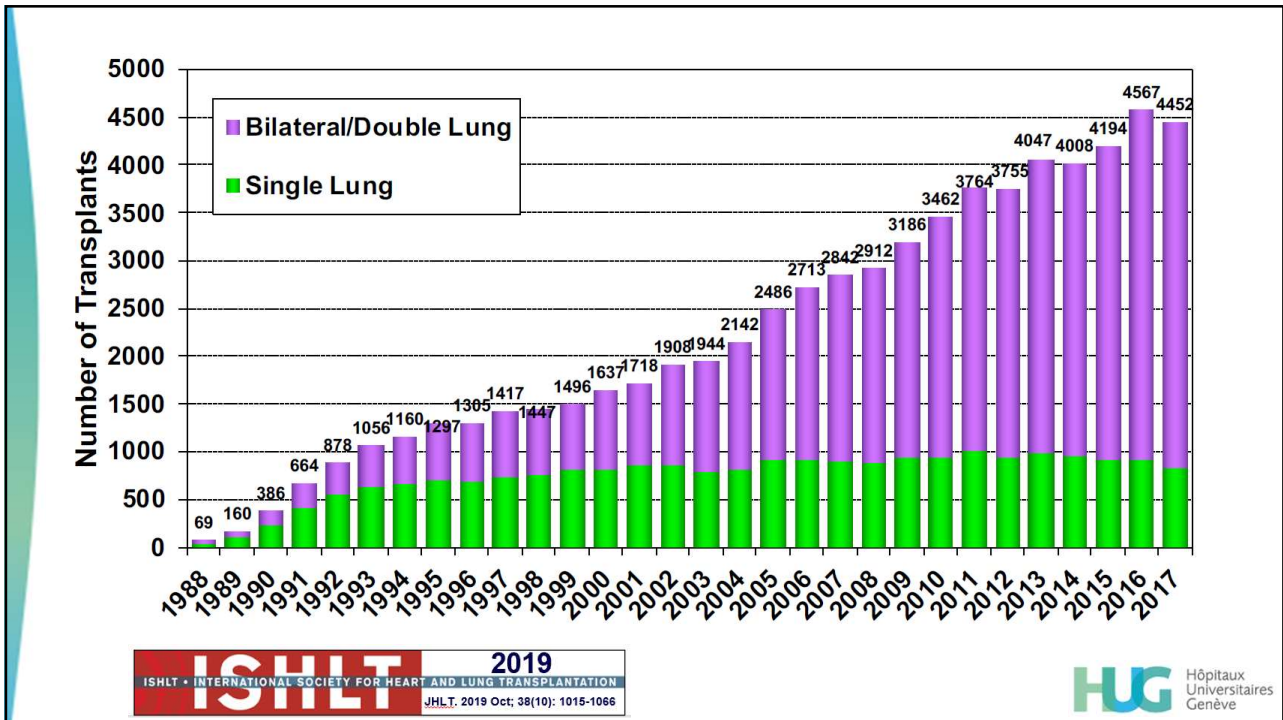


*Dr. Joel Cooper (1918–2003)*



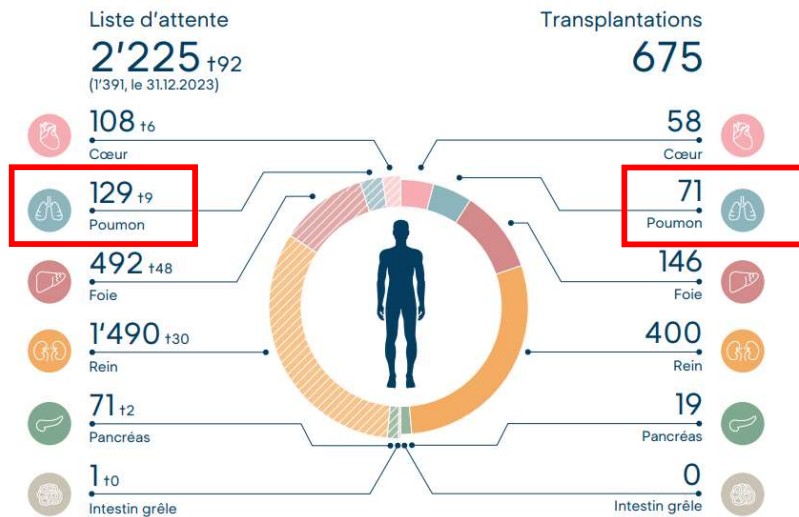
Hôpitaux Universitaires Genève

9



10

## Nombre de patients en Suisse



Source: rapport annuel 2024 Swiss Transplant



11

Statistics 2024

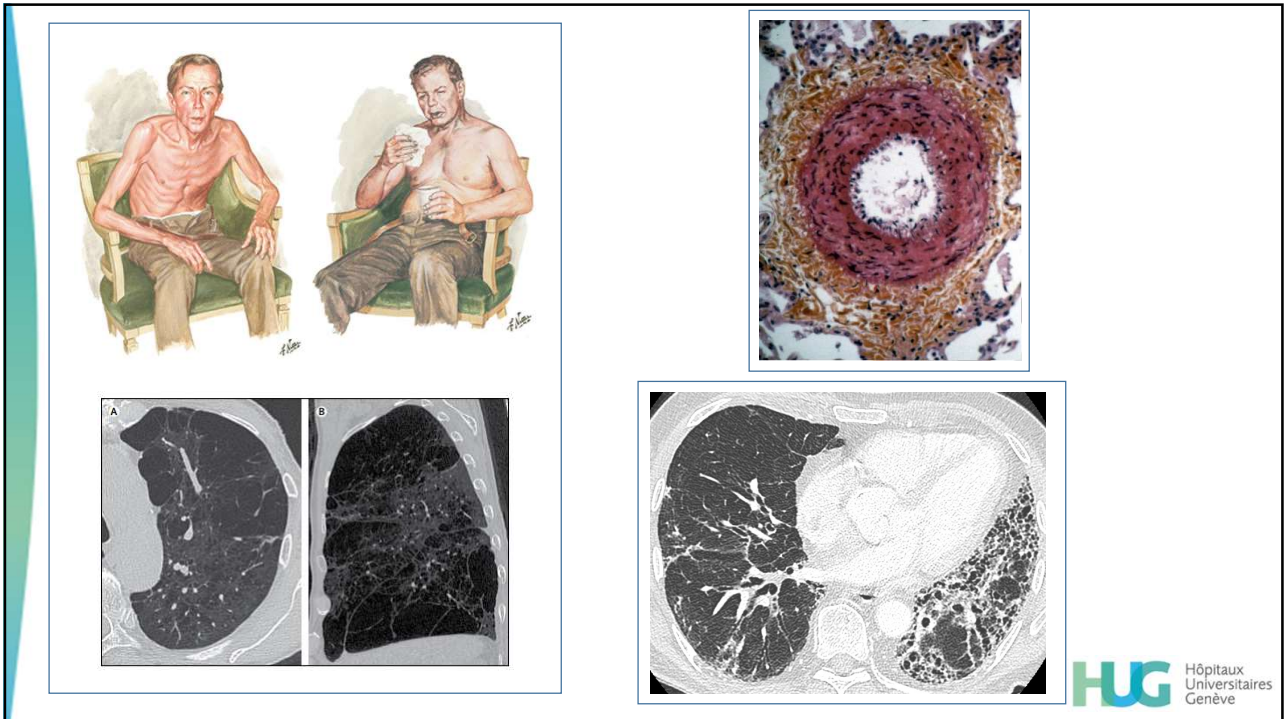
### Lung waiting list and transplantations 2020-2024



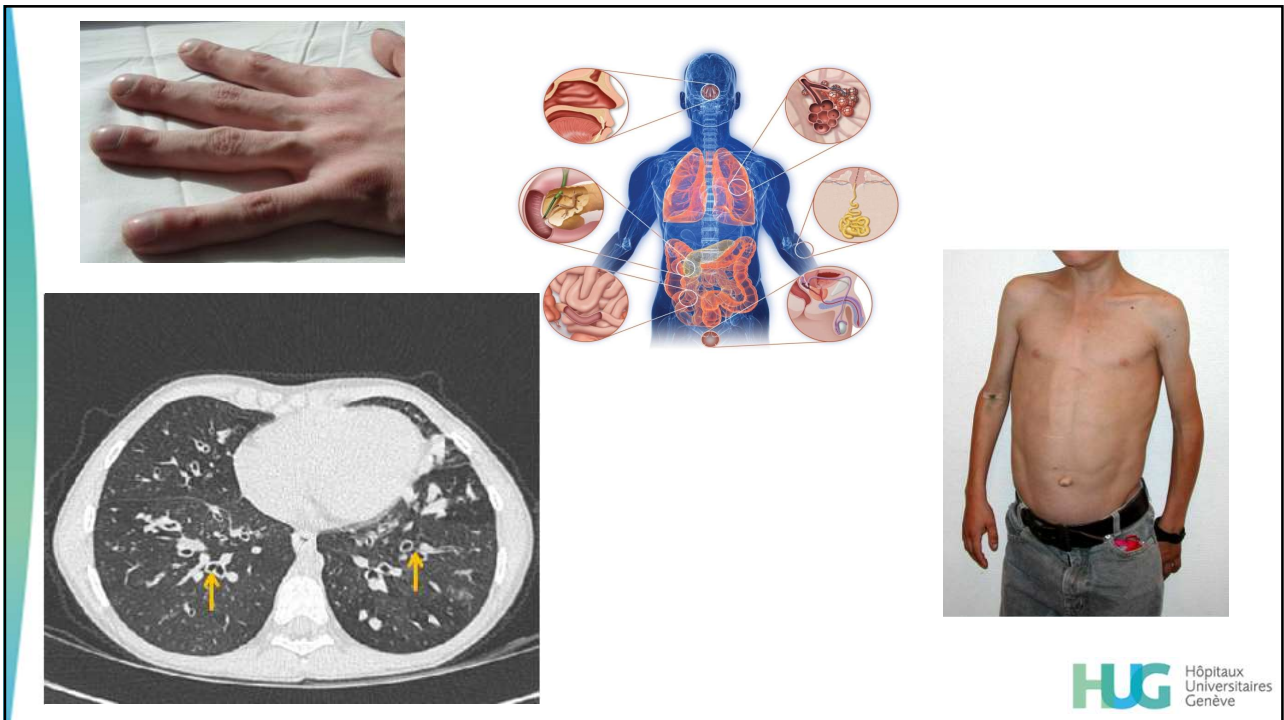
Source: swisstransplant et SOAS (OFSP)



12



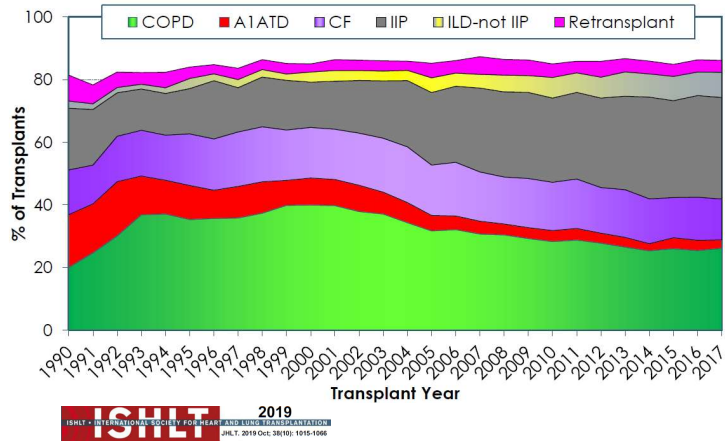
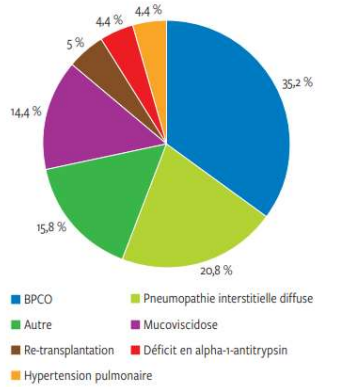
13



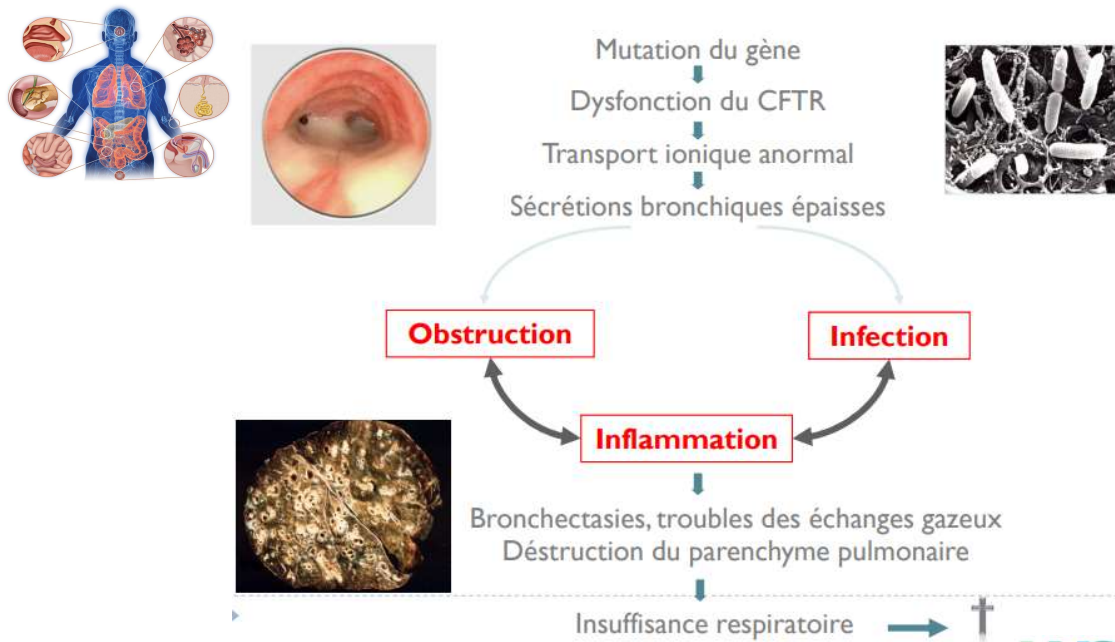
14

# Principaux diagnostics posant l'indication à une transplantation pulmonaire

**FIG 5** Indications principales à la transplantation pulmonaire  
Donnés du centre universitaire romand de transplantation (CURT) entre avril 2006 et avril 2022.



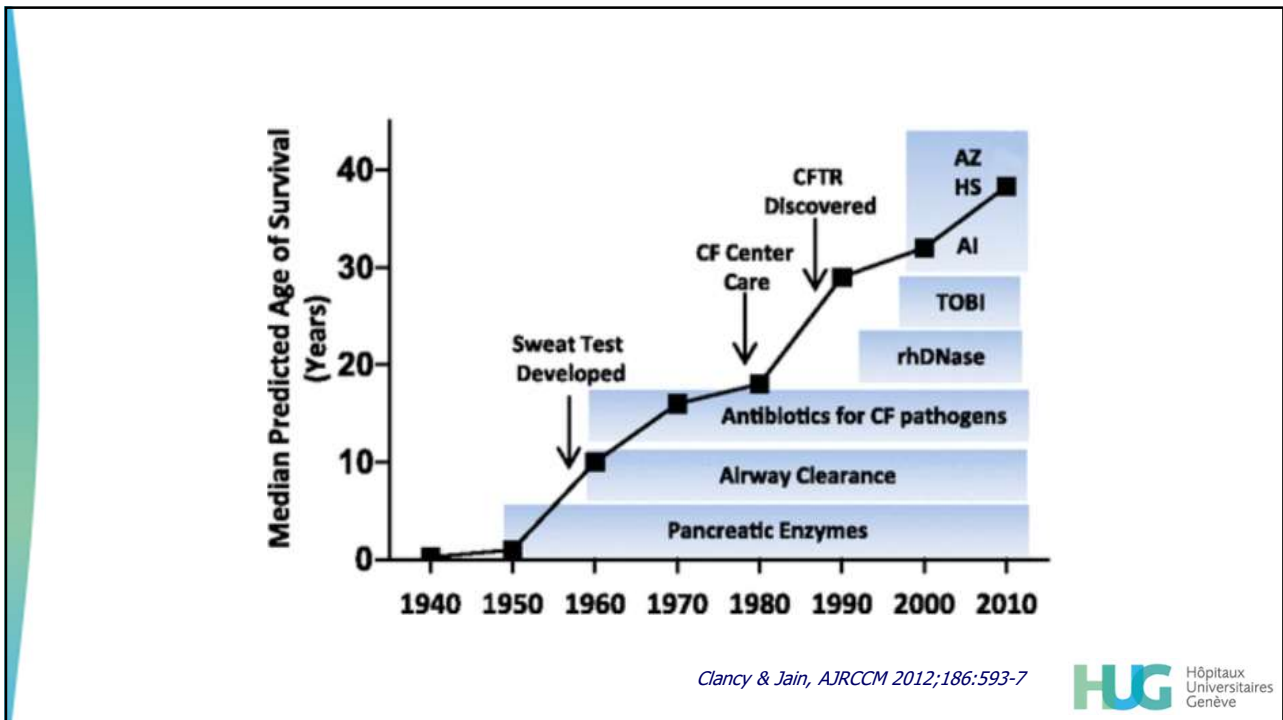
15



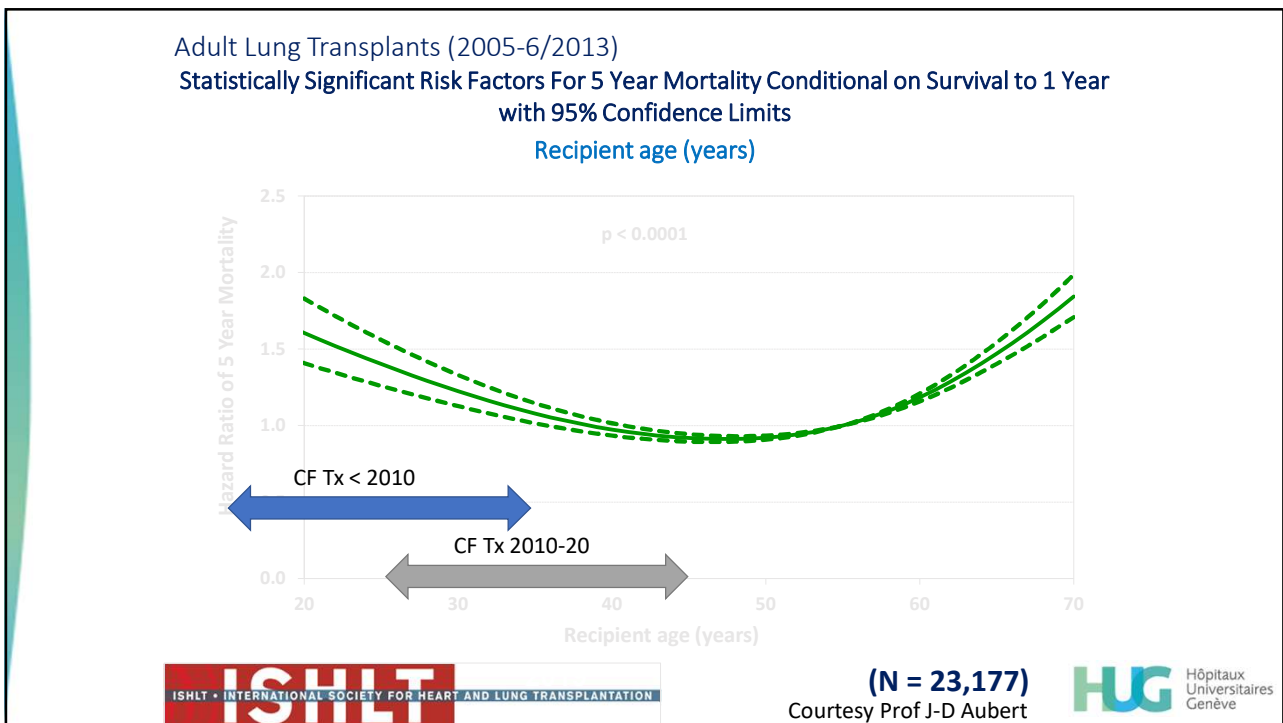
Courtesy of Anne Mornand



16

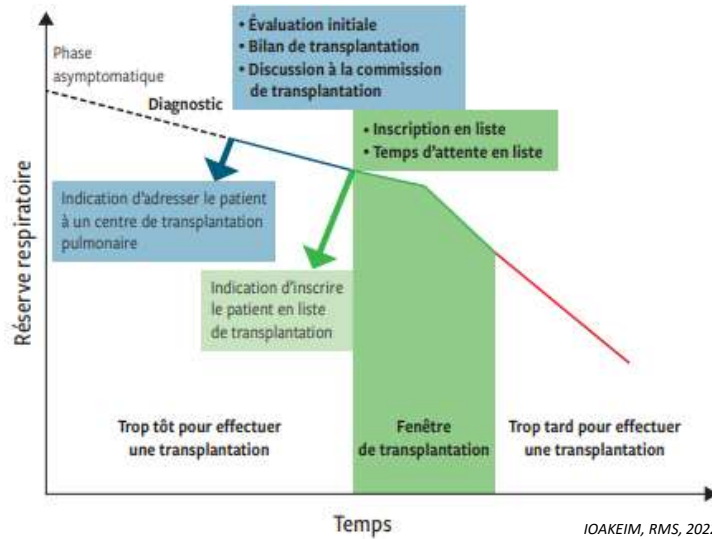


17



18

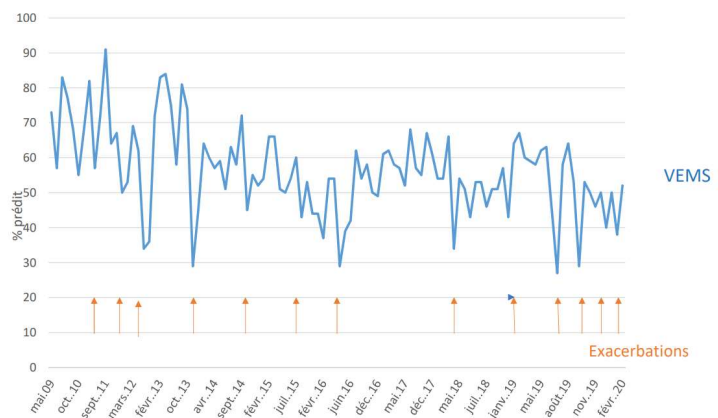
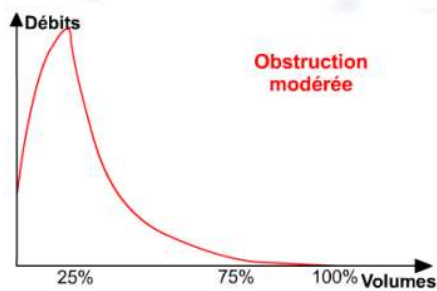
# La difficulté d'apprivoiser la fenêtre de transplantation...



IOAKEIM, RMS, 2022

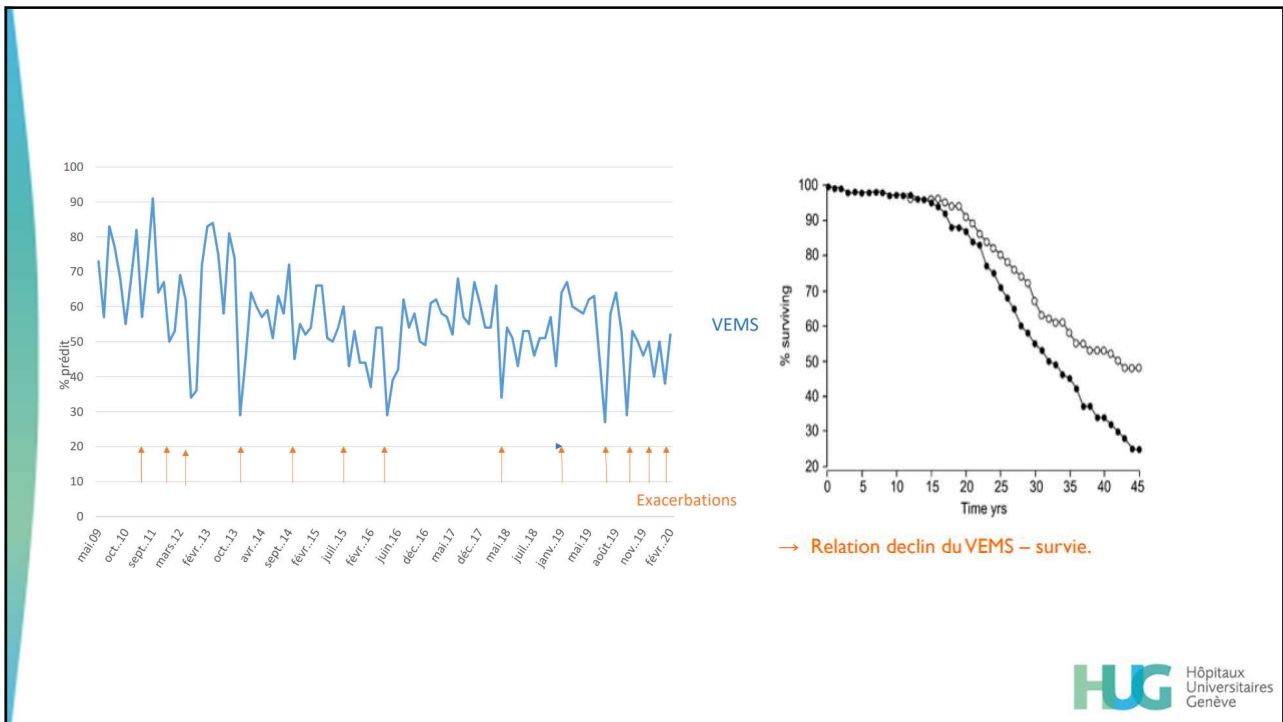
**HUG** Hôpitaux Universitaires Genève

19

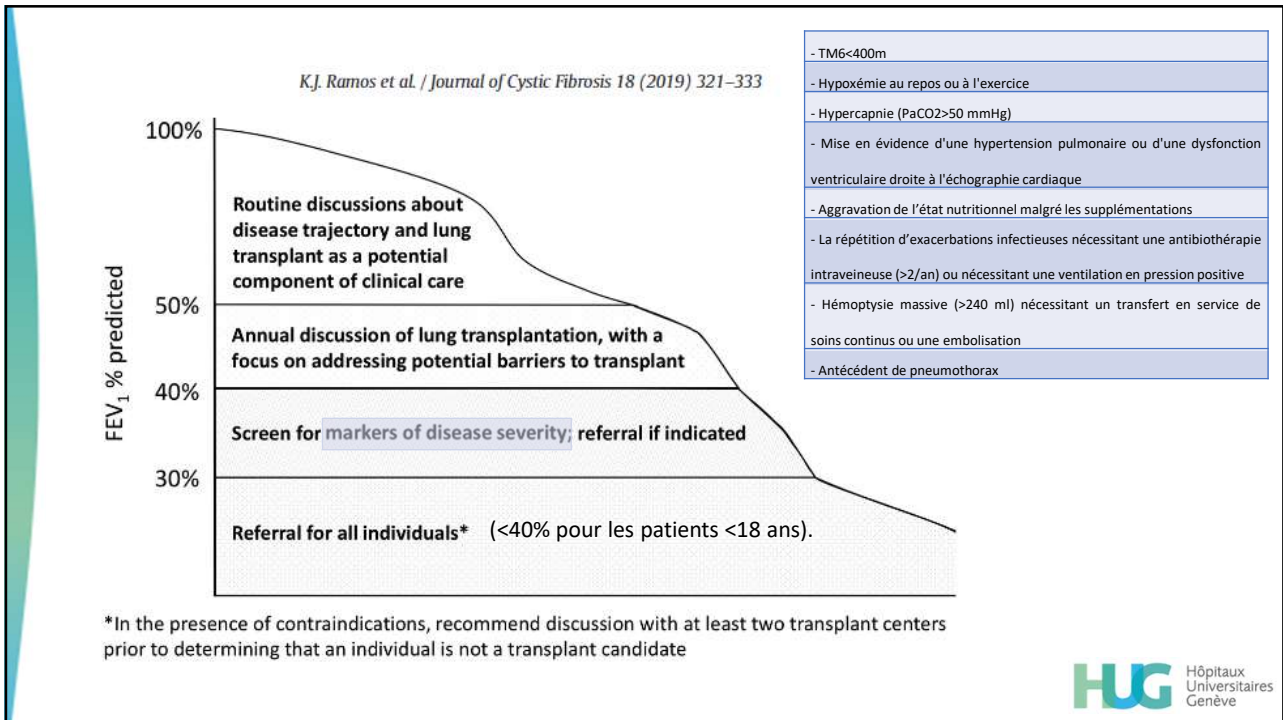


**HUG** Hôpitaux Universitaires Genève

20



21



22

**CRITERES POUR INSCRIRE SUR LISTE DE GREFFE UN PATIENT SUIVI POUR MUCOVISCIDOSE**

VEMS &lt; 25% de la valeur prédite ou déclin rapide de la fonction respiratoire (&gt;30% de baisse rapide sur les 12 derniers mois)

Hospitalisations fréquentes (en particulier si &gt;28 jours sur la dernière année)

Exacerbation nécessitant une ventilation mécanique

Insuffisance respiratoire chronique avec hypoxémie ou majoration des besoins en oxygène

Hypercapnie avec VNI au long cours

Hypertension pulmonaire (PAPs &gt; 50 mmHg ou dysfonction ventriculaire droite à l'échographie cardiaque),

Aggravation de l'état nutritionnel avec IMC < 18 kg/m<sup>2</sup> malgré supplémentation,

Hémoptysies menaçantes malgré embolisations,

Pneumothorax récurrent ou réfractaire à tout traitement

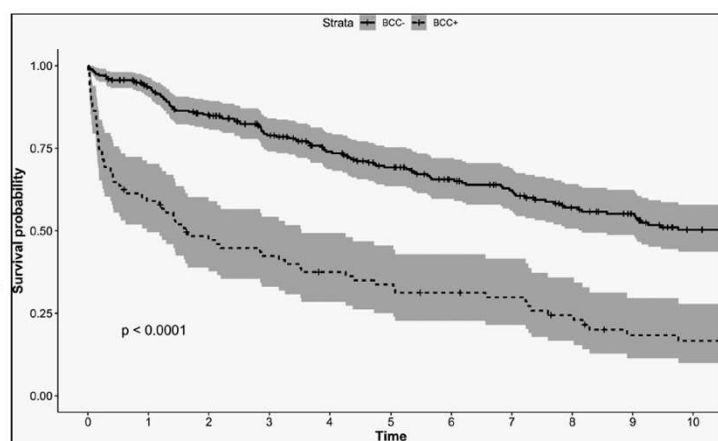
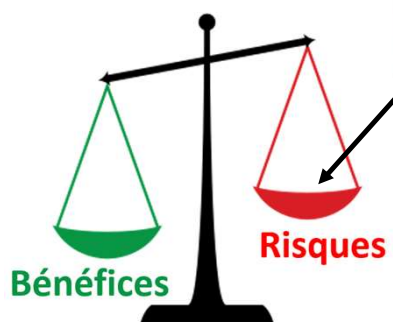
Limitation fonctionnelle majeure (classe fonctionnelle OMS IV).

POUR LES PATIENTS DE MOINS DE 18 ANS :

VEMS &lt; 30% de la théorique.

23

## QUELQUES PARTICULARITES DE LA MUCOVISCIDOSE



24

## Risques augmentés en présence de certaines bactéries et champignons



*M. abscessus*

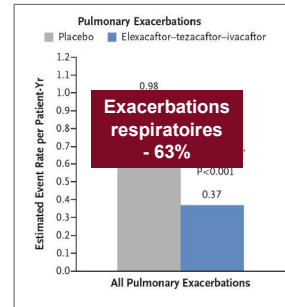
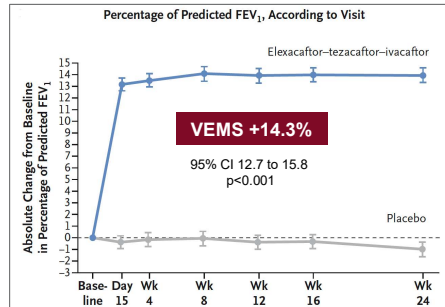
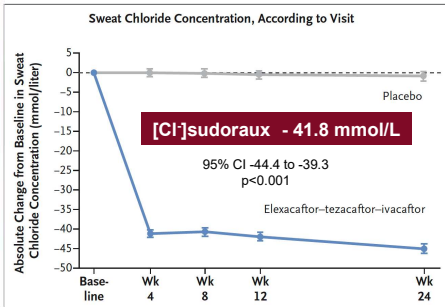


*Scedosporium apiospermum* or *Lomentospora prolificans*

## Evolutions récentes dans le domaine de la mucoviscidose

Y a-t-il encore des transplantations pour cette indication?

# Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor: étude de phase 3 chez les patients *F508del*/mutation avec fonction quasi-nulle ou minimale de CFTR



Middleton et al, NEJM 2019,381:1809-19



27

Table 2. Summary of the main phase 3 randomized controlled trials of CFTR modulators in adolescents and adults with CF.

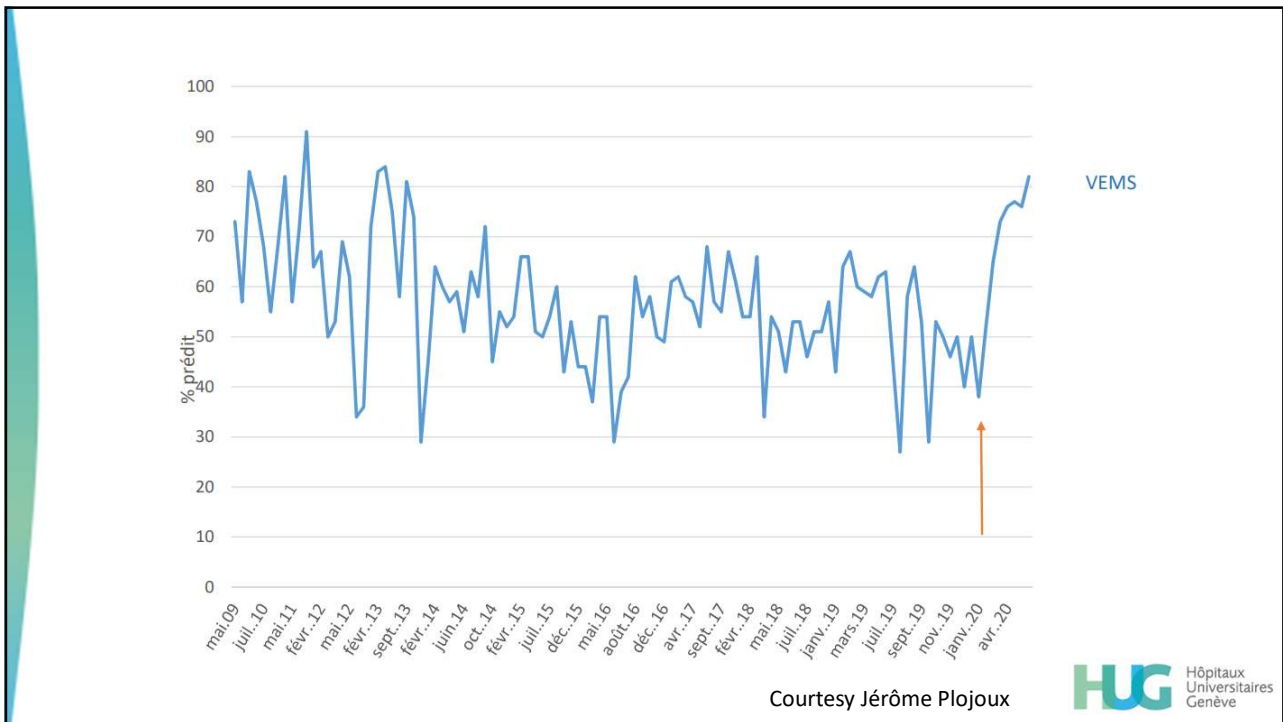
Modulator	Study	Author Year	Duration	n	Population		Outcomes				
					Genotype	Age (Years) Mean [Range] % <18 yrs	ppFEV <sub>1</sub> Range	Δ ppFEV <sub>1</sub> (%)	Δ Sweat Cl <sup>-</sup> (mmol/L)	Nutritional Changes	Δ CFQ-R Score (Points)
Ivacaftor + Tezacaftor + Elexacaftor	Hejerman 2019, [17]	4 weeks	107	Homozygous for F508del	28.4 [NA] 28.0%	40-90	+10.0 ±	-45.1 ±	BMI +0.6 kg/m <sup>2</sup> ± Weight 1.6 kg ±	+ 17.4 ±	0%
	Middleton 2019, [18]	24 weeks	403	F508del-MF	26.2 [NA] 28.8%	40-90	+14.3 *	-41.8 *	BMI +1.4 kg/m <sup>2</sup> *	+ 20.2 *	1.5%
	Barry 2021, [23]	8 weeks	258	F508del -RF Or F508del-gating	37.7 [NA] 9.3%	40-90	+3.5 Σ	-23.1 Σ	NA	+ 8.7 Σ	1.5%

Yrs: year; ppFEV<sub>1</sub>: percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 s; Cl<sup>-</sup>: Chloride; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; BMI: body mass index; MF: minimal function; RF: residual function; NA: not available. \*: for the 600 mg daily of lumacaftor group and the 400 mg bid, respectively. ±: compared to placebo; Σ: compared to active control tezacaftor/ivacaftor Σ: compared to active control ivacaftor (F508del-RF) or tezacaftor/ivacaftor (F508del-gating mutation).

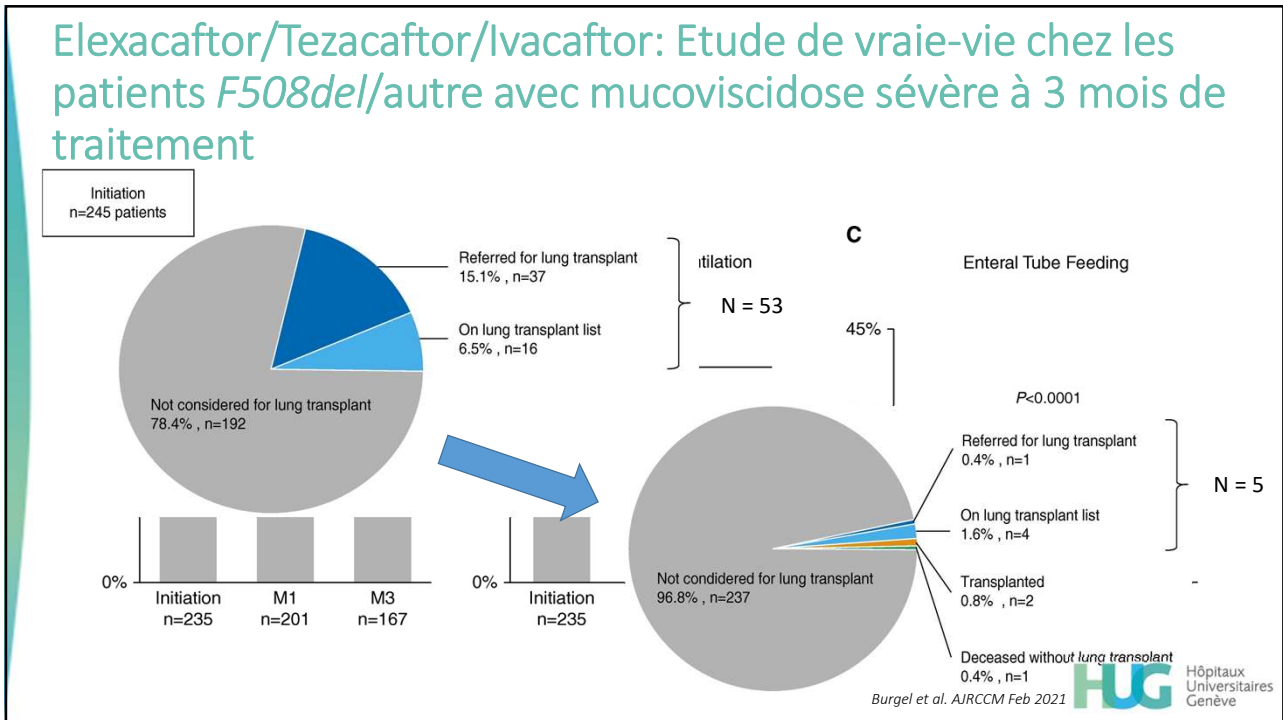
Regard et al. Cells 2022,11, 1769



28

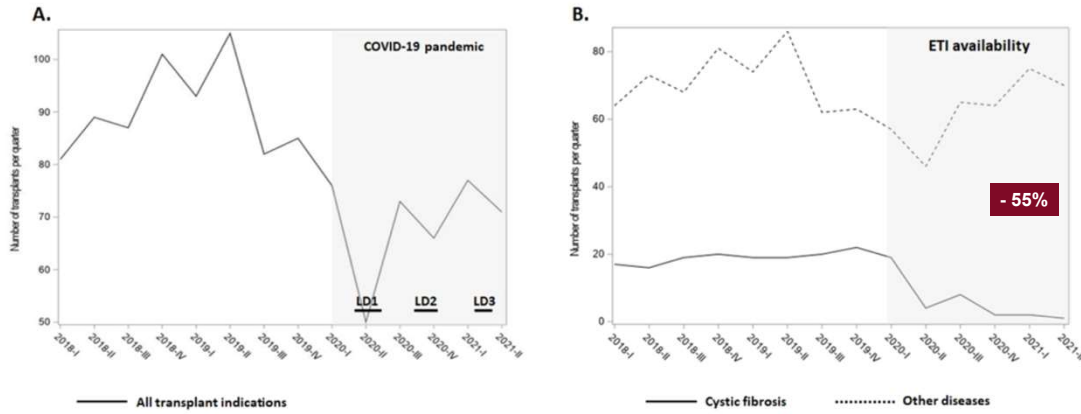


29



30

# Diminution majeure du nombre de transplantations pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose: l'expérience française

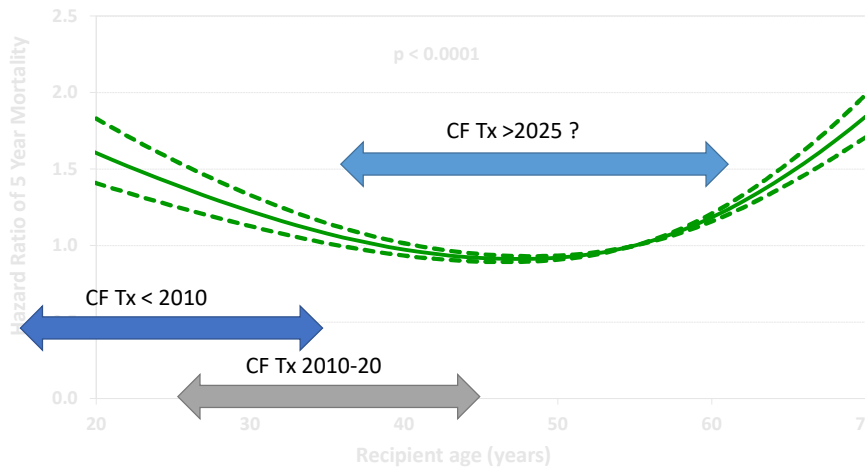


Martin et al. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Dec 15.



31

## Adult Lung Transplants (2005-6/2013) Statistically Significant Risk Factors For 5 Year Mortality Conditional on Survival to 1 Year with 95% Confidence Limits Recipient age (years)



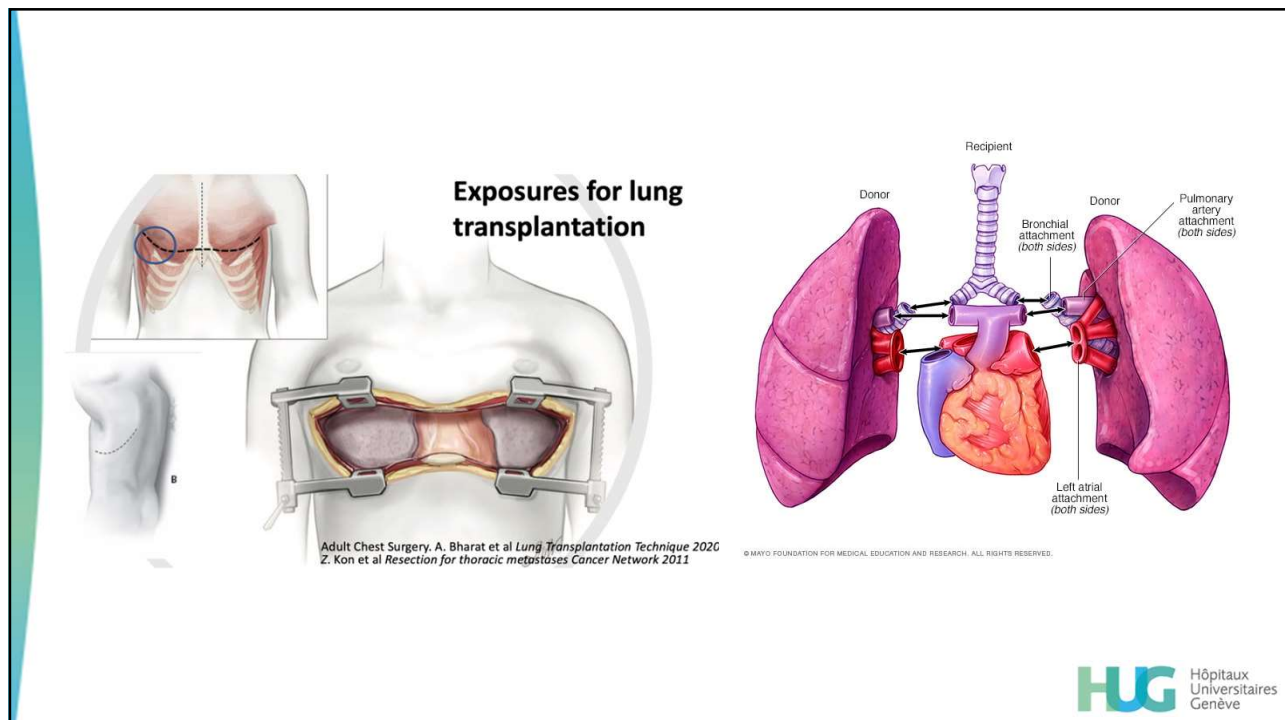
(N = 23,177)  
Courtesy Prof J-D Aubert



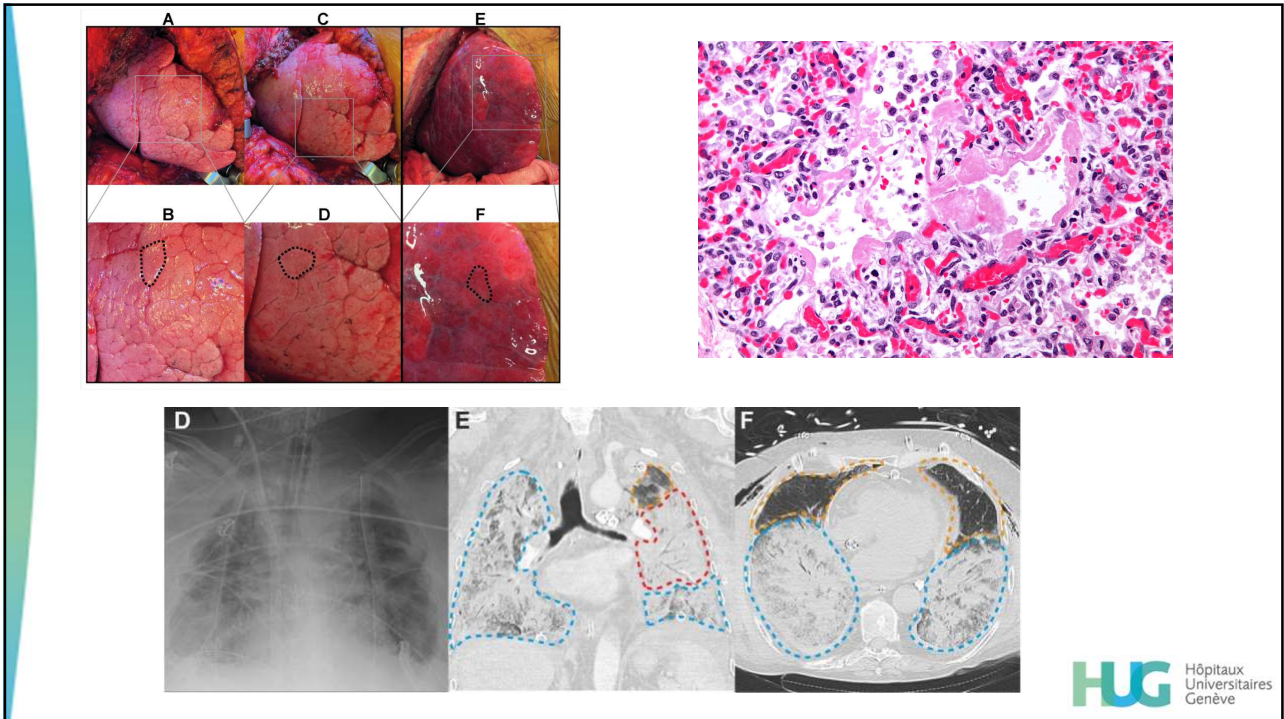
32

# Risques, complications, parcours de soin et contraintes après transplantation

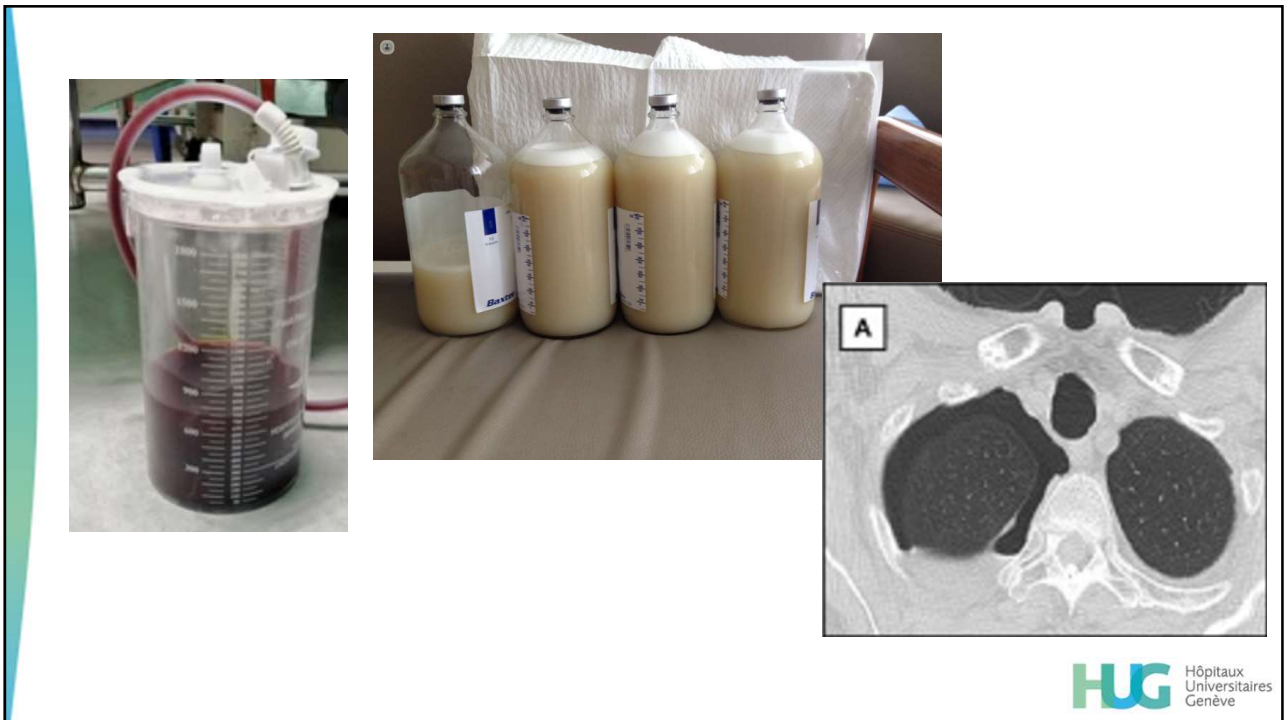
33



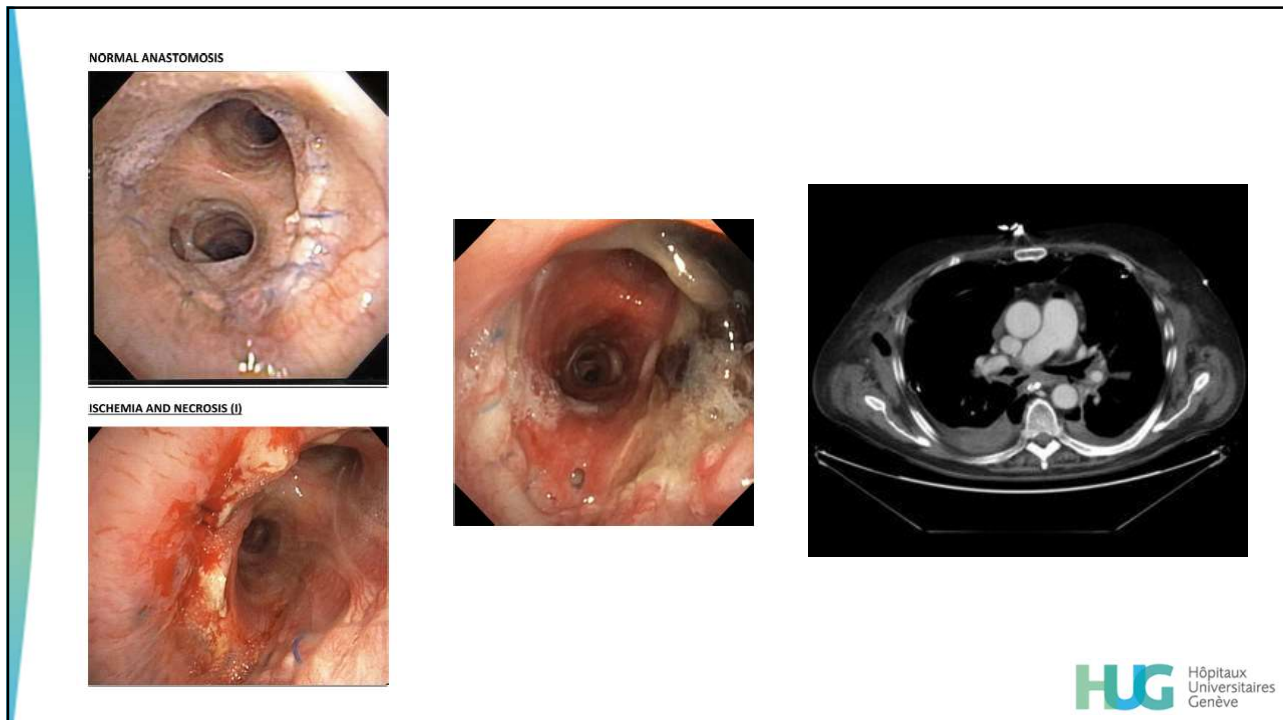
34



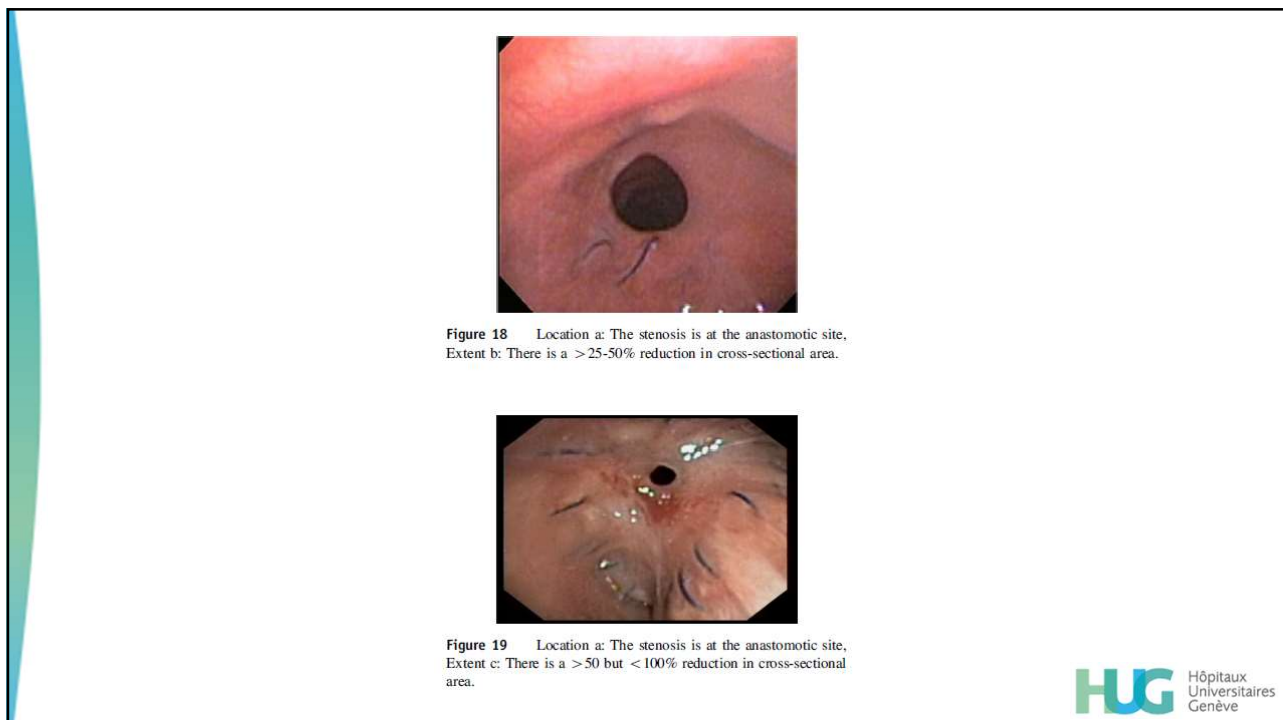
35



36



37



38

(a)

decreased pressure  
chronic pulmonary diseases  
chronic cough  
professional singers

dysmotility

defective barrier  
hypotensive lower esophageal sphincter  
hiatal hernia

increased pressure  
obesity  
delayed gastric emptying  
pregnancy

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

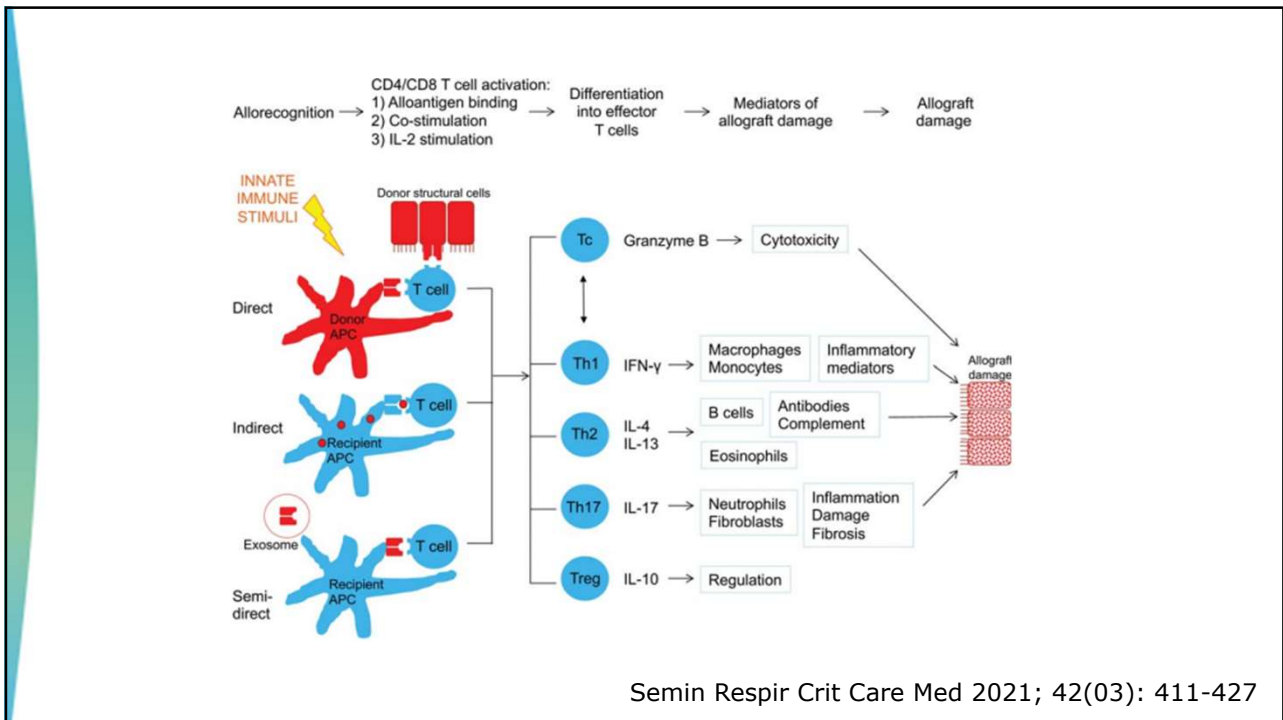
39

**When a kidney is transplanted  
the recipient's T cells attack  
the transplant**

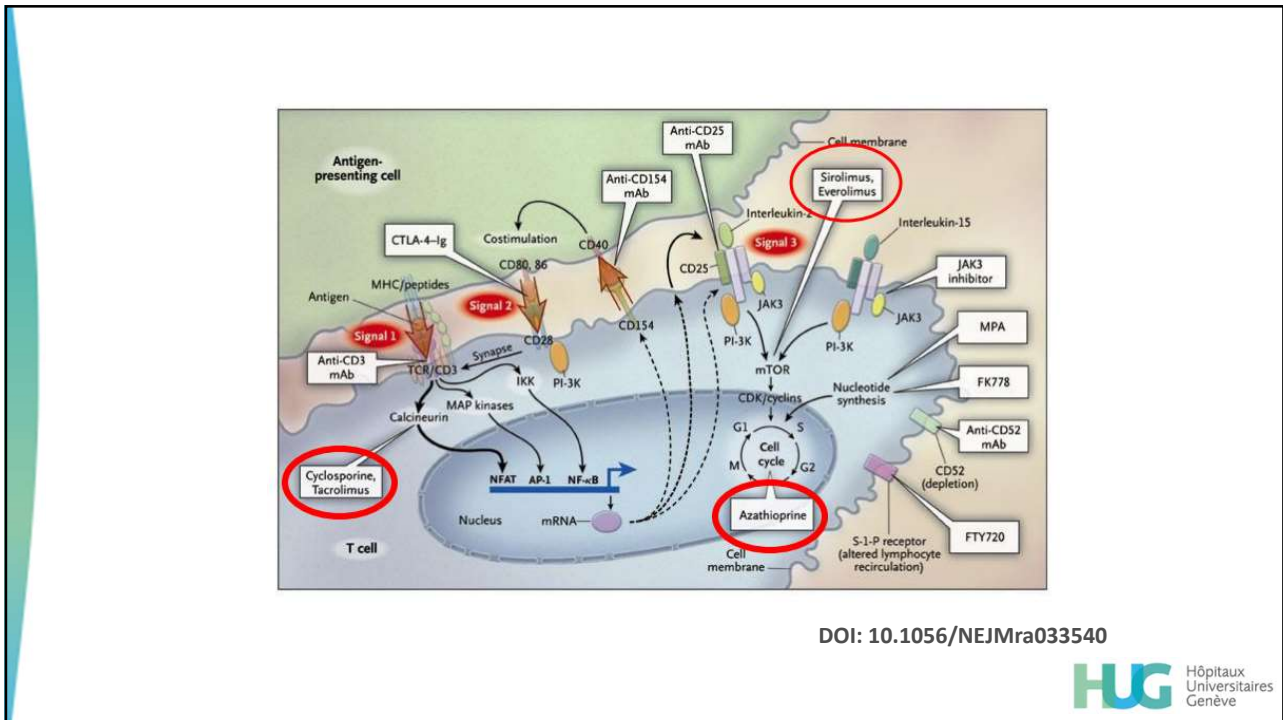
**Transplant rejection**

*The immune system, Parham*

40



41







42

 **RISQUE D'INFECTION**




43

 **RISQUE D'INFECTION**




44



**Effets secondaires**

- Coeur
- Vaisseaux
- AVC
- HTA
- Diabète
- Digestif
- Risque de tumeurs
- Ostéoporose
- Rein



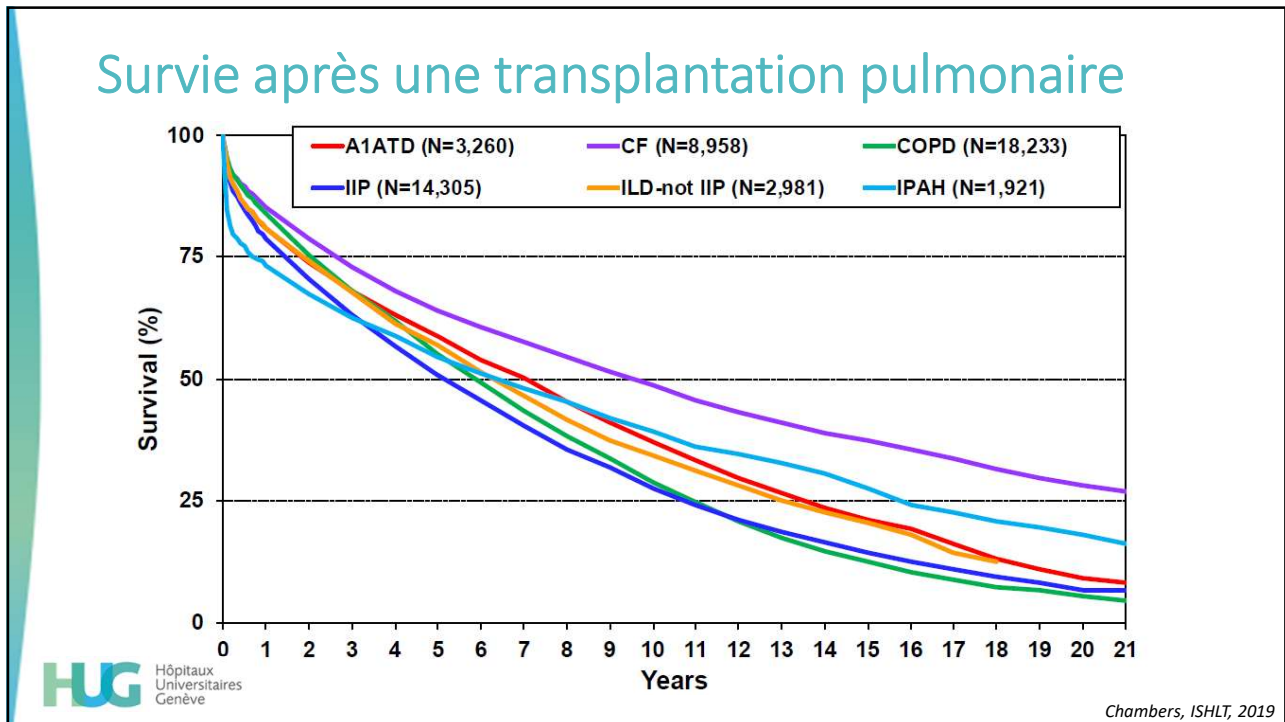
45

Check-up périodiques pour dépister et prendre en charge précocément des problématiques induites potentiellement par la transplantation et les médicaments immunosuppresseurs

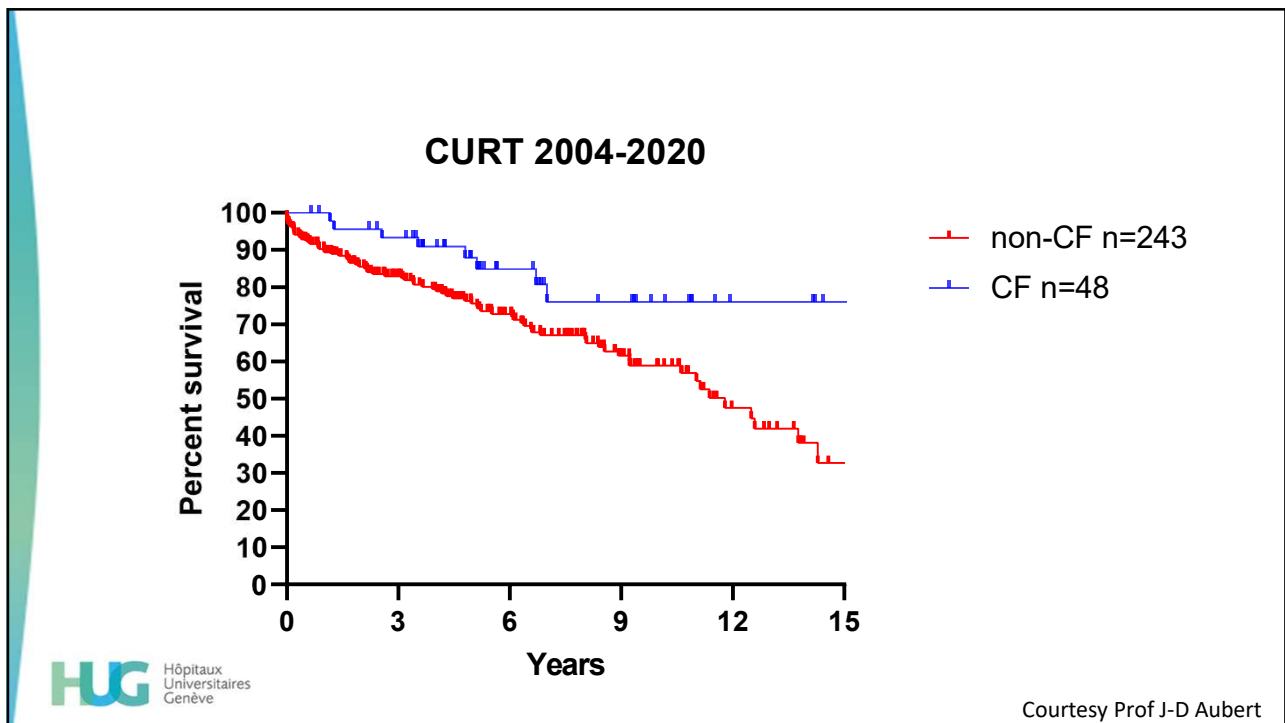


1. Suivi dentiste annuel
2. Ophtalmologue
3. Dermatologue
4. Contrôle cardiaque
5. Mammographie
6. Dépistage gynécologique
7. Colonoscopie
8. Gastroskopie

46



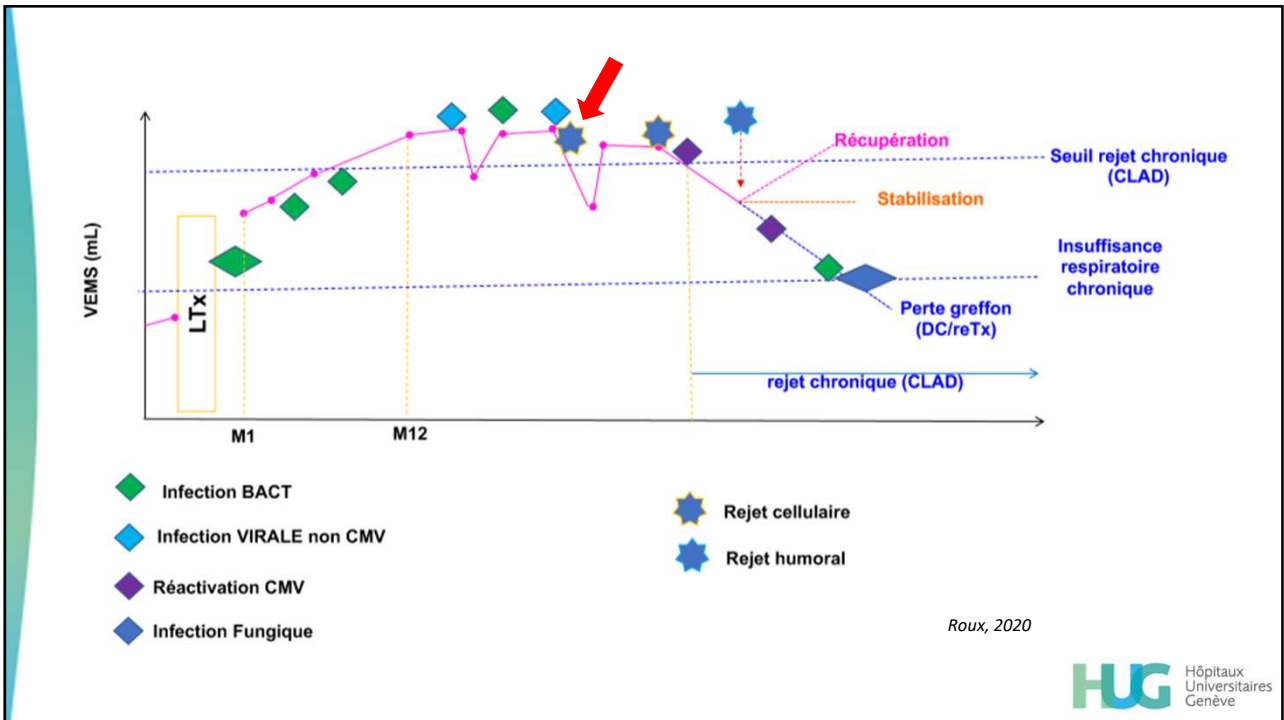
47



48



49



50

## Présentation clinique du rejet aigu

- ASPECIFIQUE et INCONSTANTE: Dyspnée, toux, syndrome grippal, malaise, oppression thoracique
- VEMS chute > ou égale à 12%
  - VEMS stable n'exclut pas rejet aigu (25% pourcent des rejets sont découverts sur une bronchoscopie de suivi avant 6 mois)

Ng AJR 2009

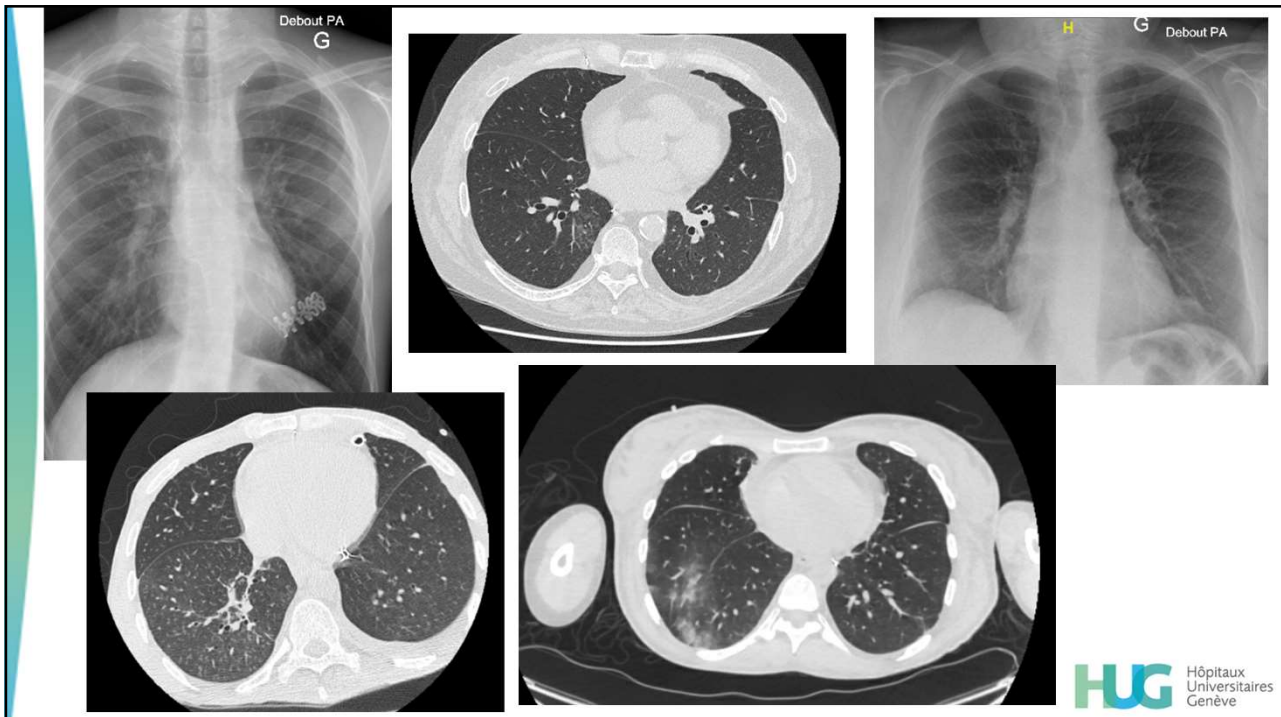
Morlion Am J Resp Crit Car 2002

Finklestein 2005 Heart Lung 2005

Millet Am Rev Respir Dis 1989

**HUG** Hôpitaux  
Universitaires  
Genève

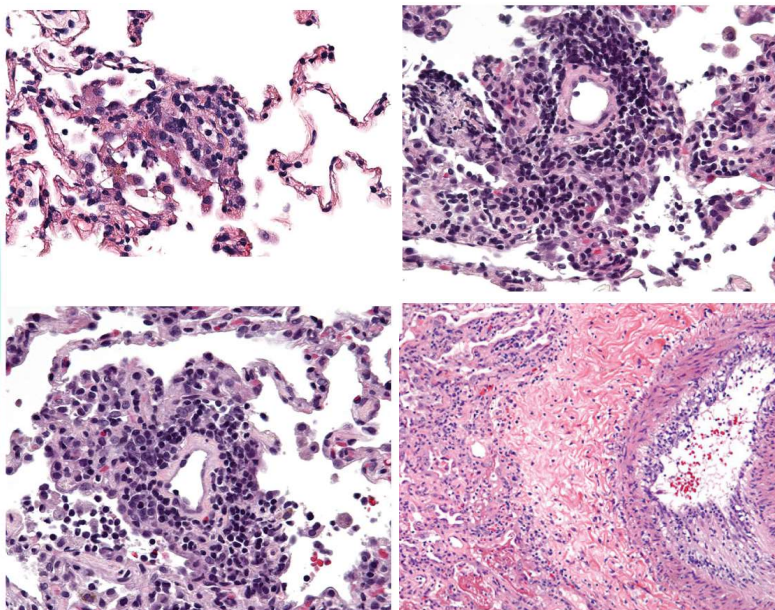
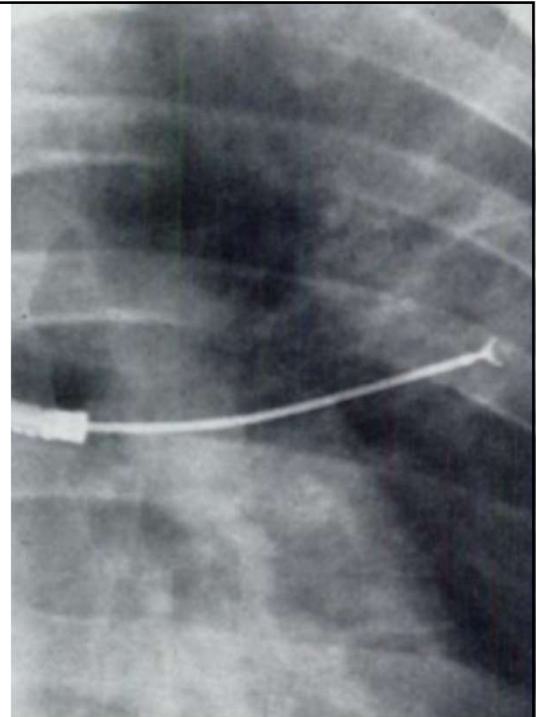
51



52

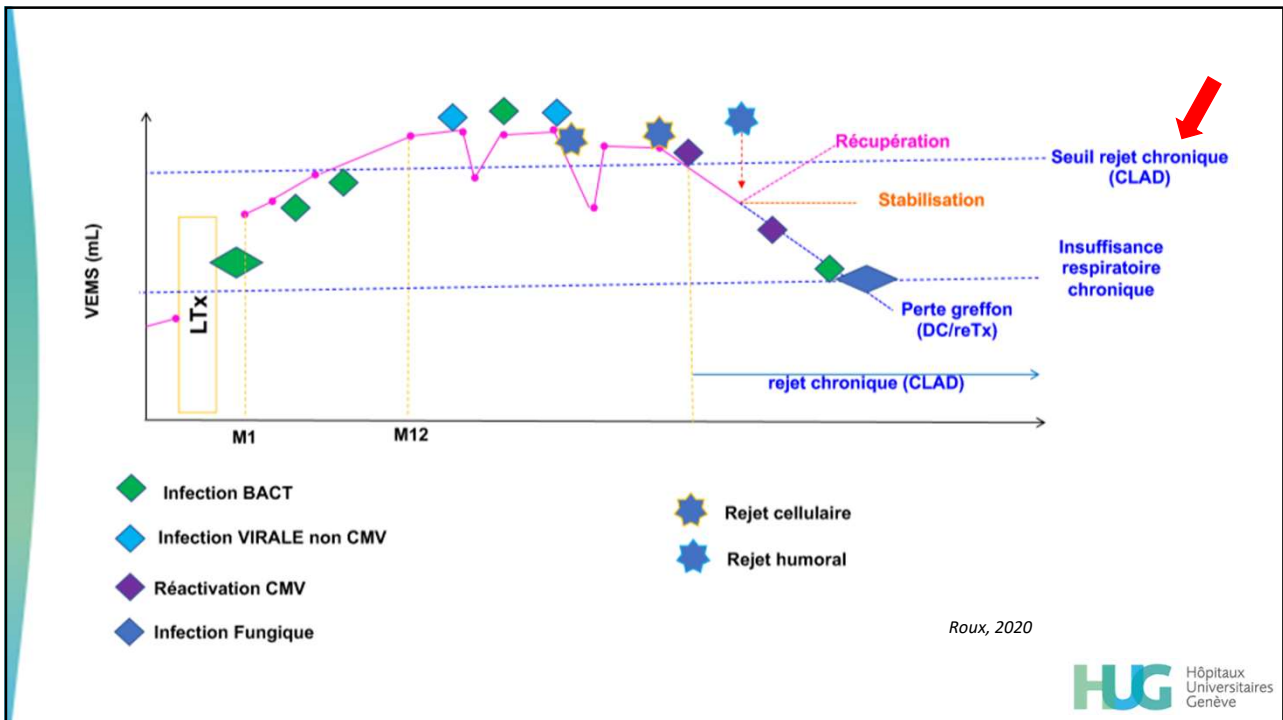
## Biopsies transbronchiques

- TBBx reste le Gold standard pour le diagnostic
- Sensibilité imparfaite



## Gradation de l'intensité du rejet

Acute Rejection		Small Airways Inflammation-Lymphocytic Bronchiolitis	
ISHLT Grade	Definition	ISHLT Grade	Definition
A0	None	B0	None
A1	Minimal	B1R	Low grade
A2	Mild	B2R	High grade
A3	Moderate	BX	Ungradable
A4	Severe		



55

## La dysfonction chronique du greffon (CLAD)

**A**

BOS

**B**

**C**

**D**

RAS

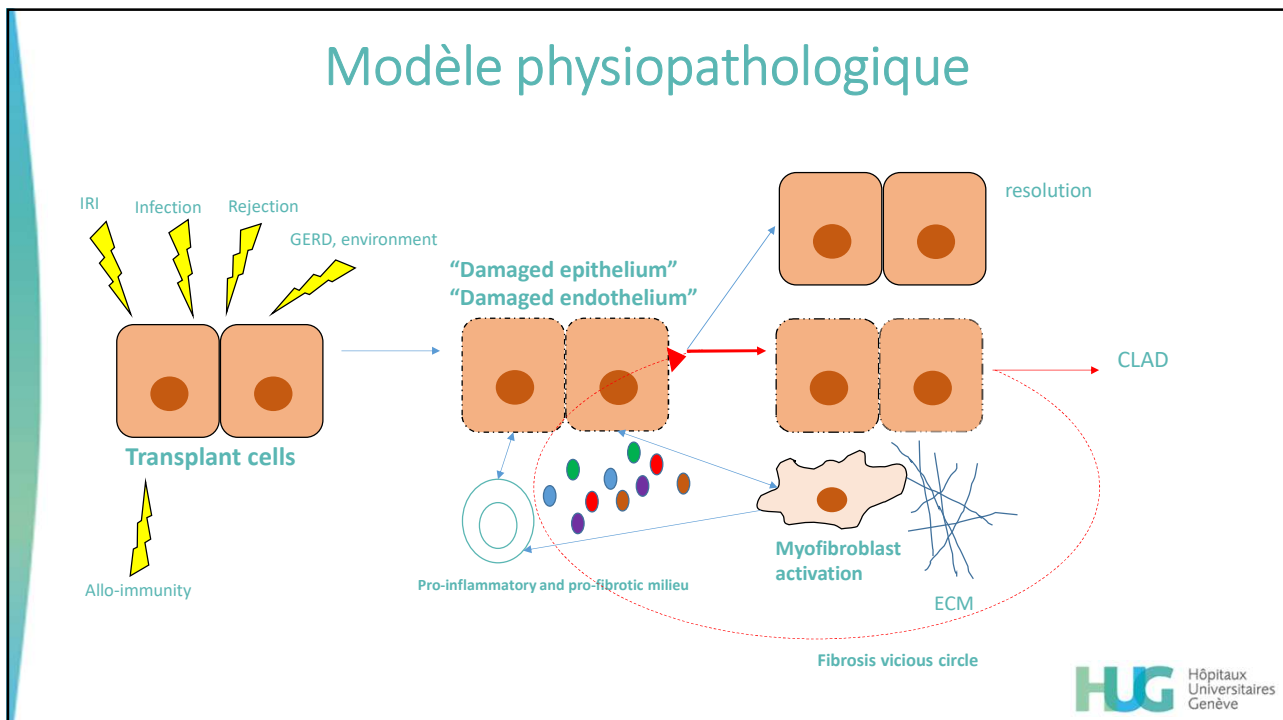
**E**

**F**

HUG Hôpitaux Universitaires Genève

Verleden – ISHLT Guidelines 2019  
Sato, 2011

56



57

## Conclusion

- Un patient atteint de la mucoviscidose ne devient pas brusquement candidat à une transplantation.
- La transplantation est l'ultime option thérapeutique à disposition pour prolonger la survie et améliorer la qualité de vie des patients après avoir épuisé toutes les autres traitements.
- La survie des patients transplantés pour mucoviscidose est meilleure que pour les autres indications.
- Les risques et contraintes liées à la transplantation ne se limitent pas à l'intervention chirurgicale.
- L'avènement des modulateurs du CFTR est en train de changer le paysage de la transplantation pulmonaire en ce qui concerne la mucoviscidose.

58