

47th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

5 – 8 JUNE 2024 | GLASGOW, UNITED KINGDOM

HOT TOPICS IN LUNG TRANSPLANTATION (S03)

Sujets d'actualités sur la transplantation pulmonaire

LES CRITÈRES ET INDICATIONS POUR LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE ONT-ILS CHANGÉ ?

Peter BARRY (UK)



INTRODUCTION

Depuis l'accès au KAFTRIO

- Diminution nette et rapide du nombre de transplantations pulmonaires (TP) pour indication « mucoviscidose » aux USA

Data from OPTN accessed June 2024

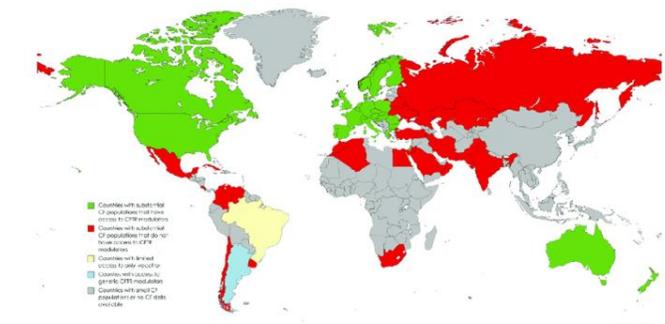
- Accès variable dans le monde
- Effets du KAFTRIO sur ces changements

Bermingham et al. 2021

Martin et al. 2022

Médiane de survie si VEMS < 30%

- 1992 : 2 ans *Kerem et al. 1992*
- 2011 : 5,3 ans *George et al. 2011*
- 2021 : 6,6 ans *Ramos et al. 2021*



Consensus actuel



Ce que l'on sait ...

- Décision médicale partagée avec information éclairée du patient
- Expertise des centres de transplantation pulmonaire (CTP)
- Préparation médicale, psychosociale et financière du patient
- Adressage tardif = décès majorés sur liste d'attente et en péri-opératoire

Ramos et al. 2019

Questions en suspens ...

- Comment les modulateurs de CFTR influencent l'évolution pulmonaire du patient muco ?
- Comment optimiser le délai d'adressage du patient en CTP ?
- Quels facteurs pourraient déterminer le délai pour être sur liste de TP et cela dans les différents CTP ?

Consensus actuel

4 étapes



Informer

Ramos et al. 2019

Sur les différentes options thérapeutiques en suivi de routine (incluant la TP)

Dès que le VEMS < 50%

Adresser

Ramos et al. 2019

VEMS < 40% et

- IMC < 18
- > 2 exacerbations/an
- Hémoptysie massive
- PNO

Lister

Leard et al. 2021

- Remplir les critères
- VEMS < 25%
- Déclin rapide de la fonction respiratoire
- Hospitalisations +++
- IRC
- Altération du statut nutritionnel
- Hémoptysie +++

Risques et bénéfices



Adressage précoce

- ↓ inéligibilité
- ↓ mortalité
- Compréhension du processus

Adressage tardif

- ↑ Mortalité
- ↑ Morbidité et mortalité péri opératoire

MAIS pas trop précoce !!!

- ↑ Détresse
- Suivi prolongé sans résultat
- ↓ Espérance de vie



Est-il raisonnable de revoir les recommandations ?

Parce que nous ne les suivons pas ...

65% des patients n'ont pas le parcours recommandé car ...

- *Stables 58%*
- *Choix du patient 18,3%*
- *Observance 6,6%*
- *Problèmes sociaux 5,1%*
- *Abus de traitements 3,9%*
- *Statut nutritionnel 3,3%*
- *Santé mentale 2,9%*
- ...

CFF patient registry report 2022

Discussion précoce moins utile pour les patients sous modulateurs

Ramos et al. ECFSC 2024

Nouvelle ère ...

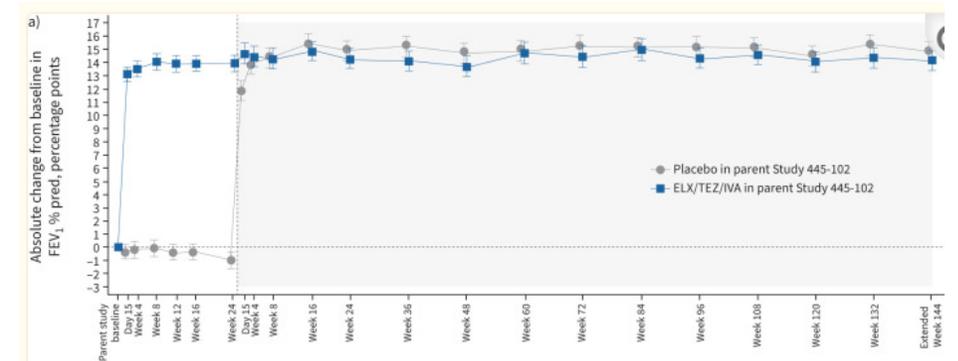
- ↓ VEMS à long terme pour les patients sous IVACAFTOR

Sawicki et al. 2015 / Mitchell et al. 2021

- VEMS stable pour les patients sous KAFTRIO ,
y compris les patients sévères

Daines et al. ECFSC 2023

⚠ Vieillesse des patients !!!!





CONCLUSION

- **De bonnes raisons pour revoir les recommandations**
 - ✓ *Elles ne sont pas suivies (stabilité des patients sous KAFTRIO)*
 - ✓ *Evolution de la fonction pulmonaire différente selon les modulateurs de CFTR*
 - ✓ *Suivi prolongé inutile par CTP*
 - **Plus d'informations sont nécessaires**
 - ✓ *Variabilité des réponses aux modulateurs de CFTR*
 - ✓ *Données observationnelles pour les patients sévères*
 - ✓ *Marqueurs de déclin pour les patients sous modulateurs*
 - **Individualiser chaque cas**
-

ACCÈS OPTIMISÉ : LES LEÇONS DU PROGRAMME FRANÇAIS

Antoine ROUX (France)



INTRODUCTION



En France : plus de 6000 Transplantations Pulmonaires (TP) depuis 1987

Règles d'attribution des greffons

- Agence de biomédecine
- Greffon proposé à un centre (et non à un patient)
- ➔ l'équipe locale priorise pour un patient

En pratique : « le plus proche, le premier »

Centre ➔ Région ➔ Inter-région

Super urgence (SU)

Seulement pour HTP/MUCO/DDB/Fibroses pulmonaires

- Sur liste de greffe
- Dossier étudié par des experts puis accepté (99%)
- 8 jours (renouvelables)

Avec des critères de sévérité

- ECMO
- VNI
- Risque vital (spécifique pour chaque pathologie)



Résultats

Nombre de TP

- ↑ TP depuis 2003 (extension des critères)
- ↑ TP depuis 2008 (SU)
- ↓ TP depuis 2020 (accès KAFTRIO)

TP par nombre d'habitants (2021) :

UK à 1,4 < France à 4,6 < Australie à 13,5

France à 3 en 2008

Décès sur liste d'attente

Ratio DC sur liste d'attente/TP (2016 à 2021):

Espagne à 2 < France à moins de 4 < UK à 8

Temps sur liste d'attente

Très hétérogène entre les ≠ CTP (2016 et 2021):

De 0,5 mois à 7,7 mois

➔ Préoccupation majeure entre les 9 Centres de Transplantation Pulmonaires (CTP)

SU

15 à 20% des TP

- ➔ ↑ mortalité précoce *Roussel. 2019*
- ➔ Mais ↑↑ mortalité si pas de TP *Gottlieb 2012*
- ➔ Sans impact sur l'accès courant (non SU) *Roux 2015*



Offre et Demande

Presque pas de pénurie !

Ratio nouveaux patients listés / donneurs = 1,1

- Extension du « pool » de donneurs
- Refus : 30 à 35%
- Prélèvements de poumons dans ce « pool » : UK à 10% < France à 20% < Australie à 70%

Moins de patients atteints de mucoviscidose (KAFTRIO 2020)
au profit d'autres pathologies (fibroses pulmonaires +++)

CONCLUSION



A RETENIR

- Attribution des greffons par CTP (non pour un patient)
- Pas de score
- Pas de pénurie
- Système de priorisation (SU) efficace
 - ✓ ↓ temps sur liste d'attente pour les patients sévères
 - ✓ Sans impact sur l'accès régulier

DISCUSSION

- **Elargir les priorisation** (BPCO , MUCO/DDB avec complications)
- **Réduire les accès hétérogènes aux greffons**
- Ca marche en France mais
 - ✓ *Petit pays avec 9 CTP*
 - ✓ *Seulement 15 à 20% de SU*
 - ✓ *Réelles demandes (300000 IRC pour seulement 300 TP par an)*
- Comparaison avec d'autres systèmes dans le monde ?

Y-A-T-IL UNE PLACE POUR LES MODULATEURS DE CFTR CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTÉS PULMONAIRES ?

Carina M.E HAWSEN (NETHERLANDS)

Traiter ou ne pas traiter ?

Telle est la question ...

Ce que l'on sait ...



Patients greffés non éligibles aux modulateurs de CFTR

- Bénéfices après TP ?
- Interactions médicamenteuses / immunosuppresseurs ?
- Mais ils présentent des symptômes extra-pulmonaires :
 - ✓ *Sinusiens*
 - ✓ *Nutritionnels*
 - ✓ *Digestifs*
 - ✓ *Diabète*

Le KAFTRIO améliore les manifestations extra-pulmonaires

- Poids et nutrition
- Troubles sinusiens chroniques
- Diabète
- Insuffisance pancréatique
- Autres

Etudes aux USA : KAFTRIO et patients greffés

- **Benninger et al 2021** : 9 patients
Amélioration du poids, diabète, troubles digestifs et sinusiens.
Stabilité clinique et pas d'impact sur immunosuppresseurs
- **Hayes et al. 2021**: 5 patients
Amélioration du poids et des troubles sinusiens
↓ TACRO
- **Doligalski et al. 2022** : 13 patients
Amélioration des troubles sinusiens et digestifs mais troubles de l'humeur et tolérance moyenne
↓ TACRO
- **Ramos et al. 2022**: 94 patients
Amélioration diabète et ↓ des antibiotiques/des rejets aigus
↓ TACRO
BMI =
Intolérances



Sondage auprès de patients greffés (USA)

- 57% très intéressés par KAFTRIO pour symptômes extra-pulmonaires
 - ✓ *IP*
 - ✓ *Sinus*
 - ✓ *Diabète*
 - ✓ *Troubles digestifs*
 - ✓ *RGO*
 - ✓ *Ostéoporose*
 - ✓ *Poids ...*
 - 50% n'envisageraient pas le KATRIO sans que leurs médecins (du CRCM ou du CTP) ne le recommandent
-

Discussion



POUR

- Plutôt bien toléré
- Pas d'altération significative de la fonction pulmonaire
- Pas de risque accru de rejet aigu (↓)
- Potentiels bénéfiques pulmonaires
- Adaptation des doses d'immunosuppresseurs (↓)

CONTRE

- Manque de critères pour prescription/utilisation
- Interactions ?
- Ajustements des doses (modulateurs CFTR/immunosuppresseurs) ?
- Coût

➔ + de recherche nécessaire (efficacité et sécurité)

➔ Analyser la balance coûts/bénéfices

➔ Décision médicale partagée



CONCLUSION

- Bien toléré dans l'ensemble
- Adaptation des immunosuppresseurs faisable
- Potentiels bénéfiques extra-pulmonaires
- + de recherche nécessaire



KAFTRIO AFTER LUNGTRANSPLANTATION = KOALA study

SUIVI POST-TRANSPLANTATION : EST-CE MOMENT DE CHANGER?

Edward Mc KONE (IRELAND)

Dans le monde, suivi actuel principalement en CFC (Cystic Fibrosis Center) en post-TP

Devons-nous changer ?

Avis de 225 cliniciens et 139 patients/familles



Cliniciens

42% suivi CTP + CFC
36% suivi CTP avec CFC pour suivi extra-pulmonaire
35% suivi CTP (capable de gérer le suivi extra-pulmonaire)

Barrières pour un suivi partagé :

- ✓ 37% Manque de communication
- ✓ 33% Rôles et responsabilités pas clairs
- ✓ 29% Pas de barrière
- ✓ 20% Manque d'expertise en MUCO du CTP
- ✓ 16% Manque d'expertise en TP du CFC

Patients / familles

46% suivi CTP + CFC
36% suivi CTP avec CFC pour suivi extra-pulmonaire
10% suivi CTP (capable de gérer le suivi extra-pulmonaire)

Préoccupations pour un suivi partagé :

- ✓ 38% Manque de communication
- ✓ 31% Distances géographiques
- ✓ 29% Contrôle des infections
- ✓ 28% Manque d'expertise en MUCO du CTP
- ✓ 26% Contact avec patients MUCO non TP
- ✓ 22% Manque d'expertise en TP du CFC

Pas de Consensus pour un modèle de suivi post-TP

MODELE 1 : suivi partagé CTP/CFC vs MODELE 2 : CTP

Principales considérations :

- Connaissances de chaque centre
- Accès à d'autres spécialistes après TP
- Préférences des médecins ET des patients
- Distances géographiques et coûts financiers



Journal of Cystic Fibrosis
Volume 22, Issue 3, May 2023, Pages 374-380



Original Article

Position paper: Models of post-transplant care for individuals with cystic fibrosis

[Edward McKone](#)^a, [Kathleen J. Ramos](#)^b, [Cecilia Chaparro](#)^{c,d}, [Joshua Blatter](#)^e, [Ramsey Hachem](#)^f,
[Michael Anstead](#)^g, [Fanny Vlahos](#)^h, [Abby Thaxton](#)ⁱ, [Sarah Hempstead](#)ⁱ, [Thomas Daniels](#)^j,
[Michelle Murray](#)^k, [Amparo Sole](#)^l, [Robin Vos](#)^m, [Erin Tallarico](#)ⁱ, [Albert Faro](#)ⁱ,
[Joseph M. Pilewski](#)ⁿ  



CONCLUSION

Les 2 modèles fonctionnent avec forces et faiblesses dans chacun des 2 modèles (modèle hybride en Irlande)

Points clés :

- Communication claire
- Répartition des rôles de chacun et compétences partagées
- Meilleure option décidée entre les 2 centres et avis des patients
- Importance des registres pour évaluer si l'un des 2 modèles est supérieur à l'autre