

# État des lieux sur la Transplantation pulmonaire pédiatrique

Dr Véronique BOUSSAUD, Hôpital Cochin

[veronique.bousaud@aphp.fr](mailto:veronique.bousaud@aphp.fr)

13ème journées scientifiques  
De la société française de la mucoviscidose  
Paris le 28 mars 219

ASSISTANCE  HÔPITAUX  
PUBLIQUE DE PARIS

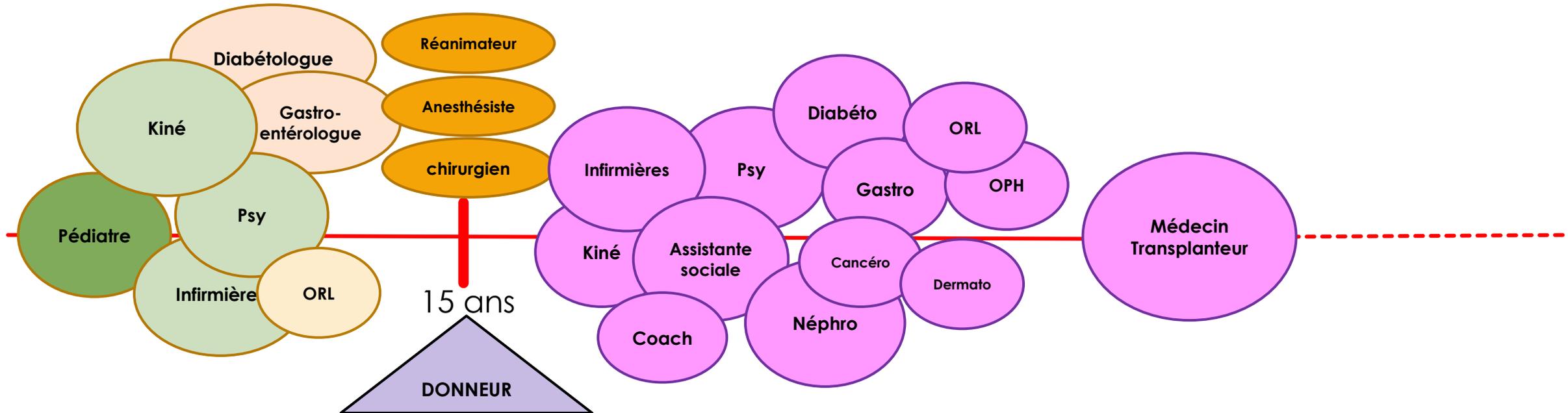


# Généralités

- ▶ La transplantation pulmonaire (TP) a beaucoup évolué ces dix dernières années et fait partie de l'arsenal thérapeutique d'une prise en charge « normale » de patients souffrant d'insuffisance respiratoire terminale,
- ▶ Le nombre de TP est en constante augmentation dans le monde et notamment en France depuis 2004-2005. La TP pédiatrique est restée stable représentant moins de 5% des greffes réalisées.

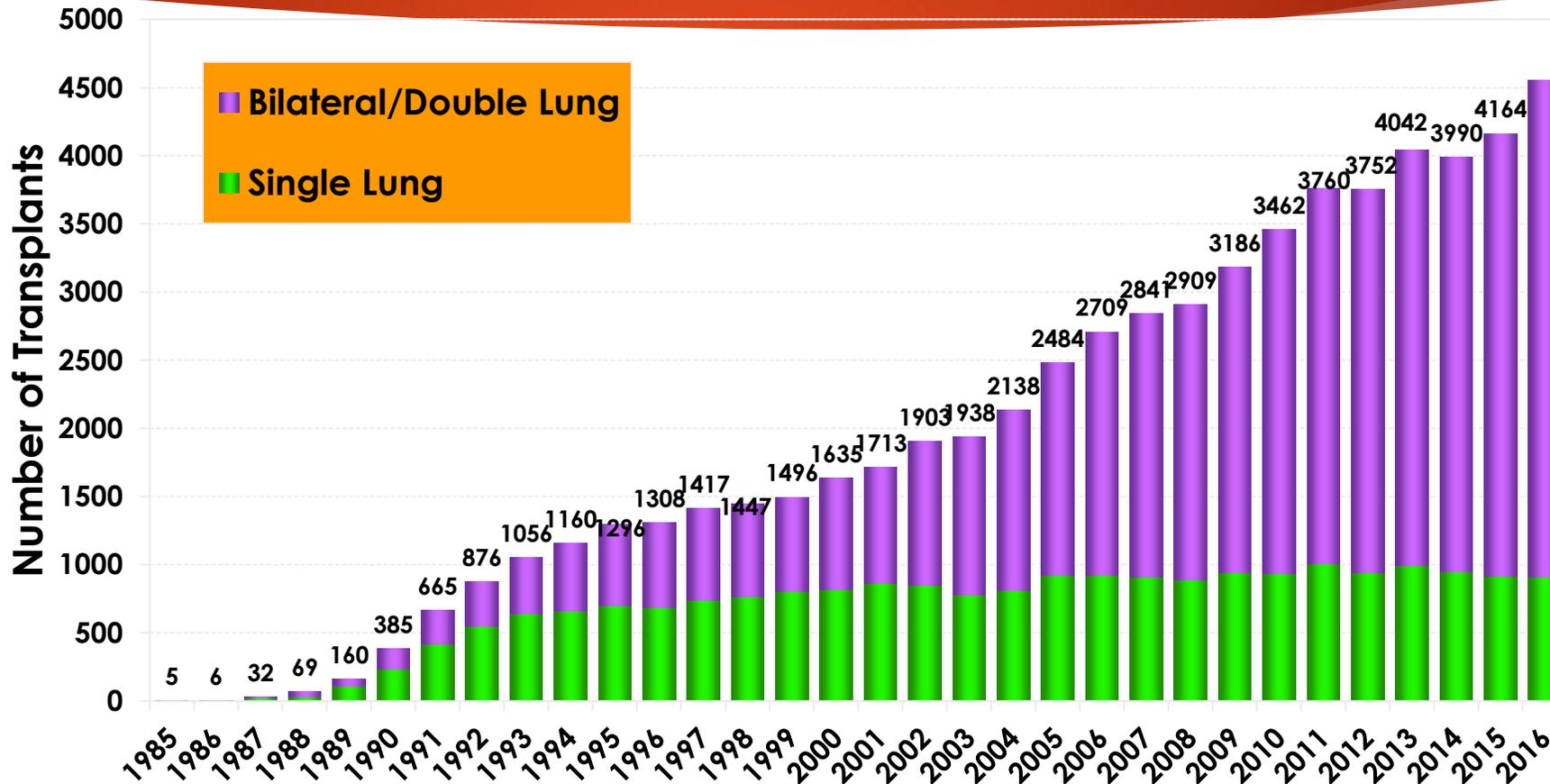
La TP reste une thérapeutique exceptionnelle faisant intervenir de nombreux professionnels qui auront en charge les patients toute leur vie

## Parents



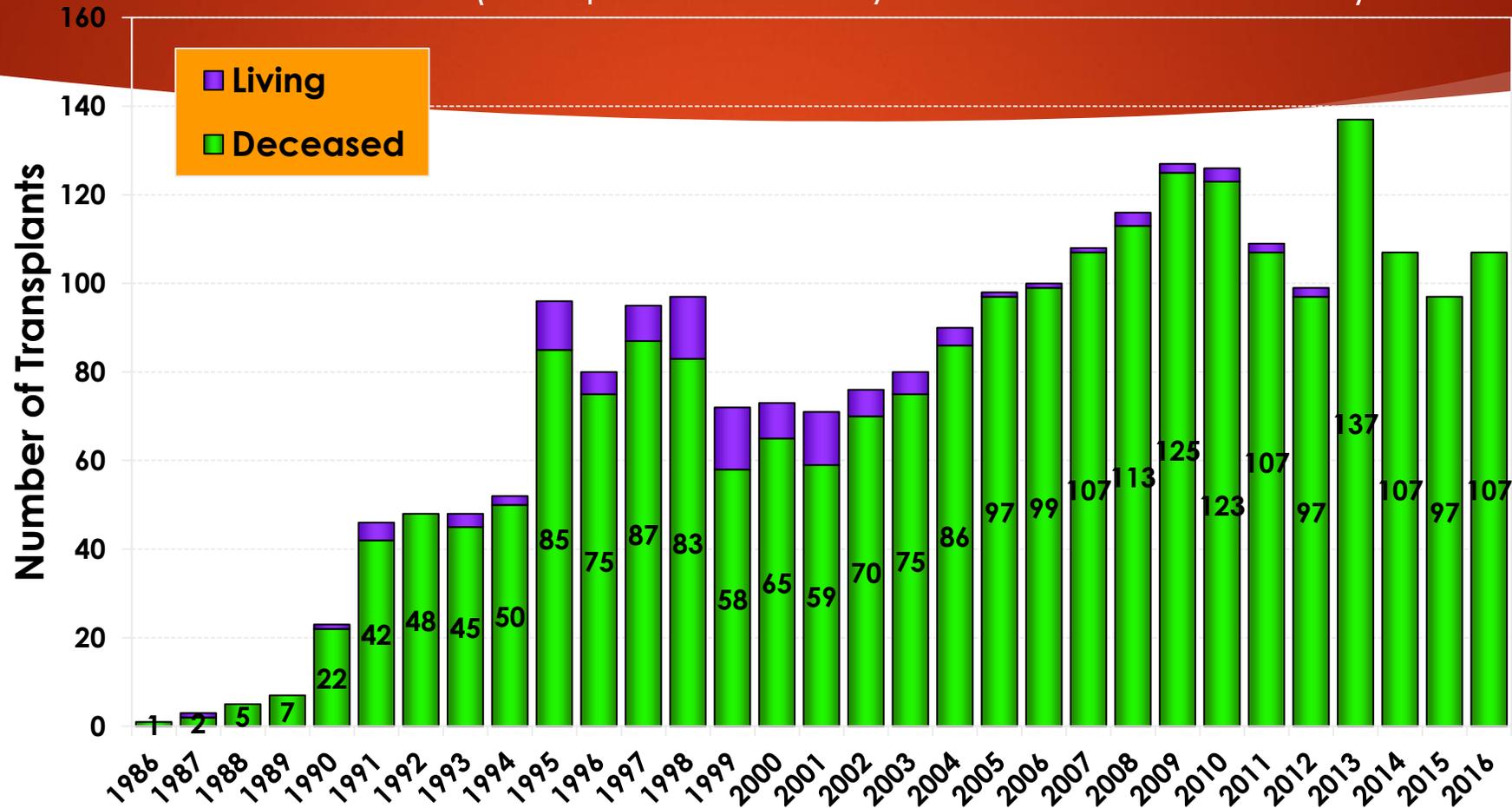
# Adult Lung Transplants

## Number of Transplants by Year and Procedure Type



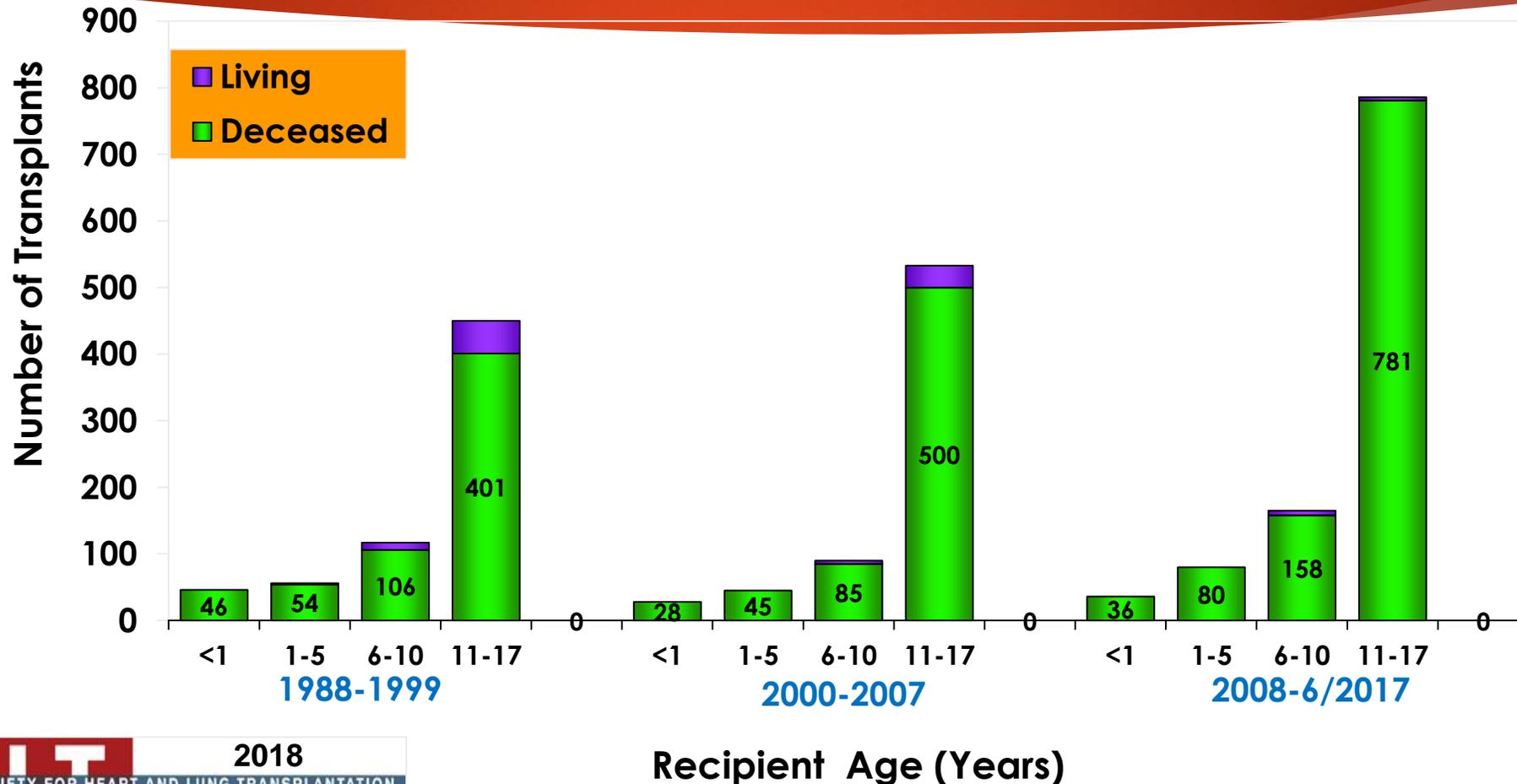
# Pediatric Lung Transplants Donor Type Distribution by Transplant Year

(Transplants: January 1986 - December 2016)

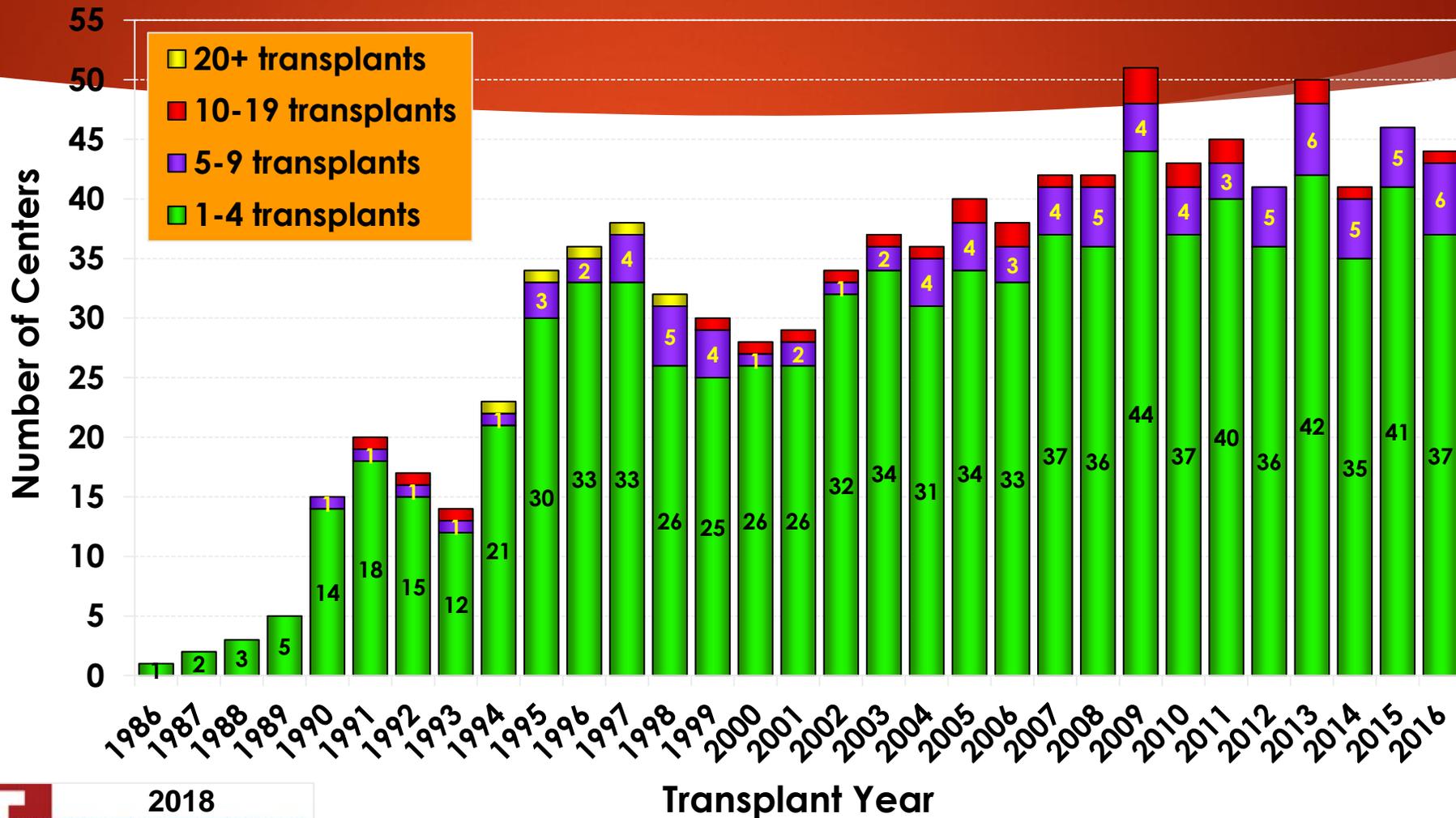


# Pediatric Lung Transplants Donor Type Distribution by Recipient Age Group Within Era

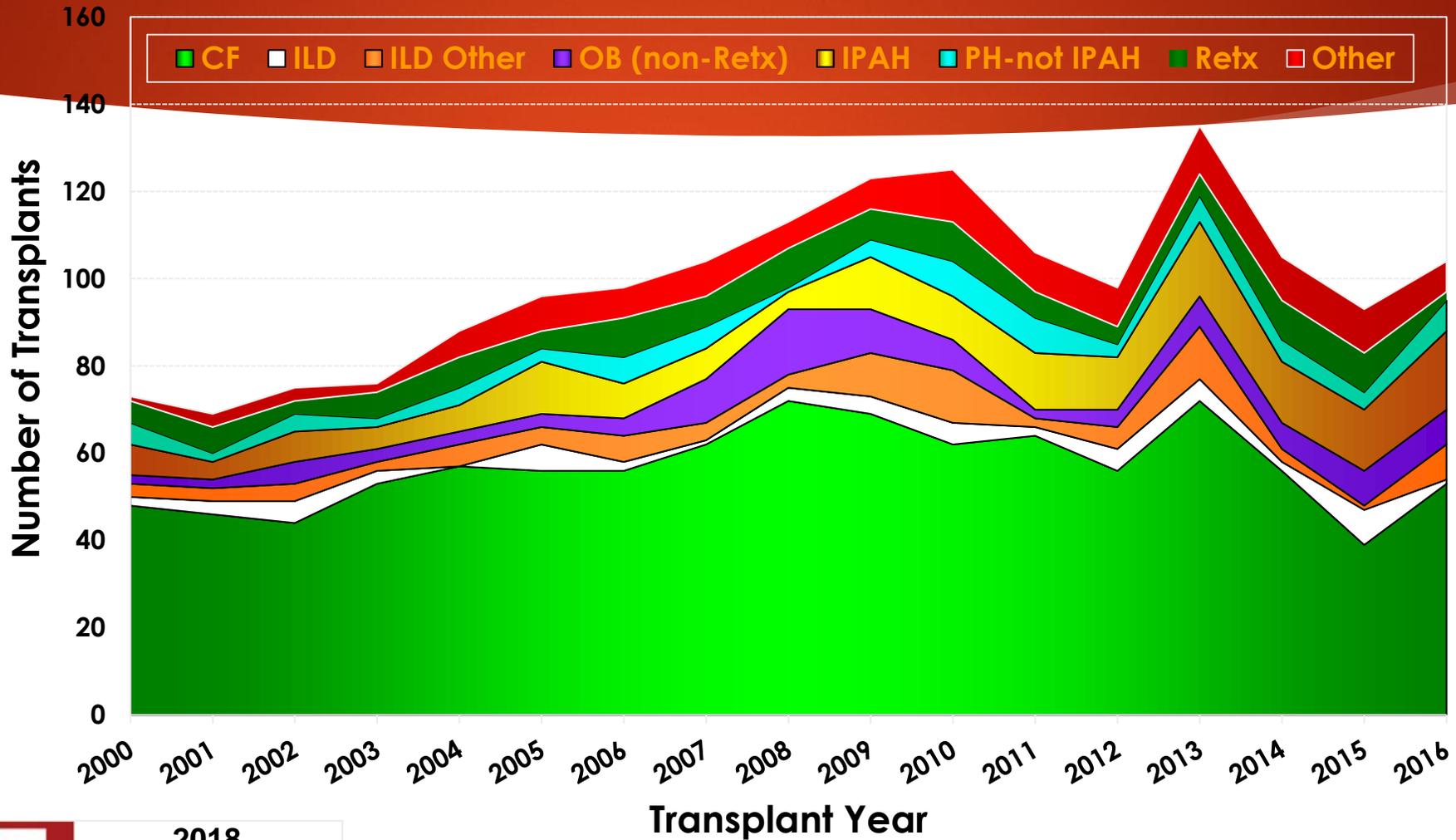
(Transplants: January 1988 – June 2017)



# Pediatric Lung Transplants; Number of Centers Reporting Transplants, by Pediatric Center Volume



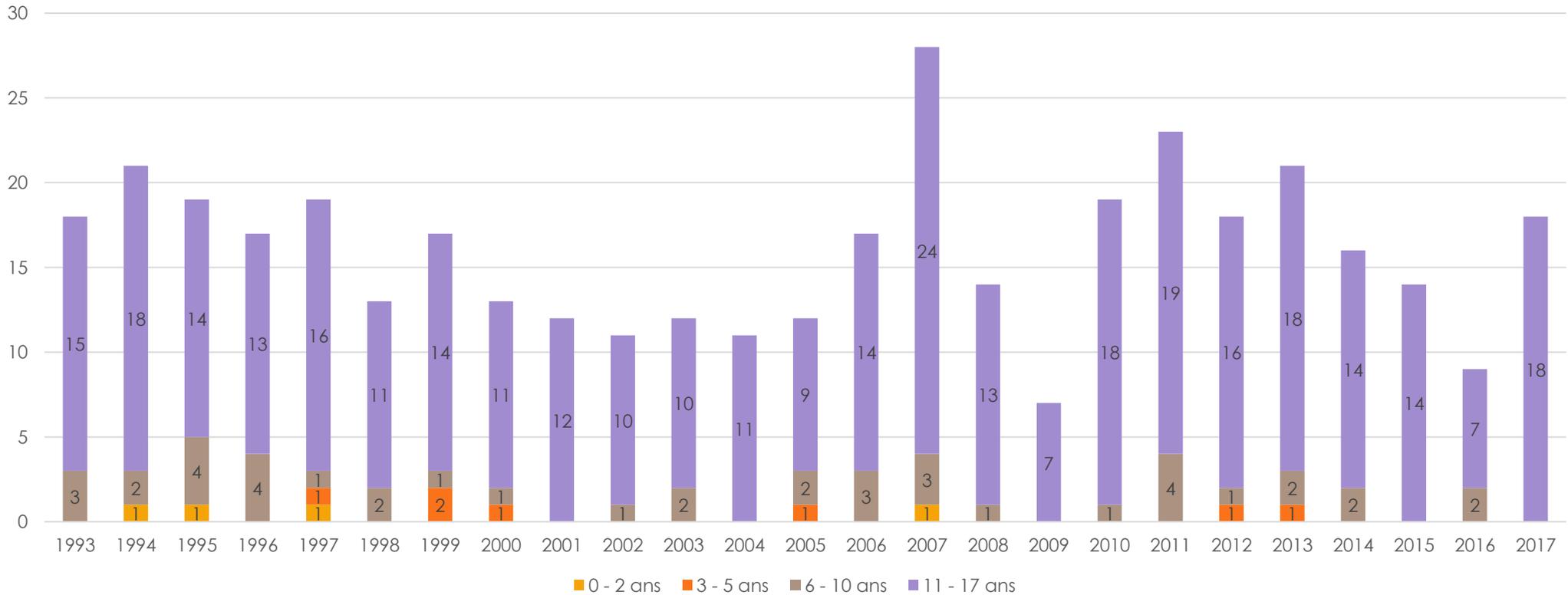
# Pediatric Lung Transplants: Diagnosis by Year (Number)



# Nombre de greffes pédiatriques en France de 2008 à 2017, données ABM

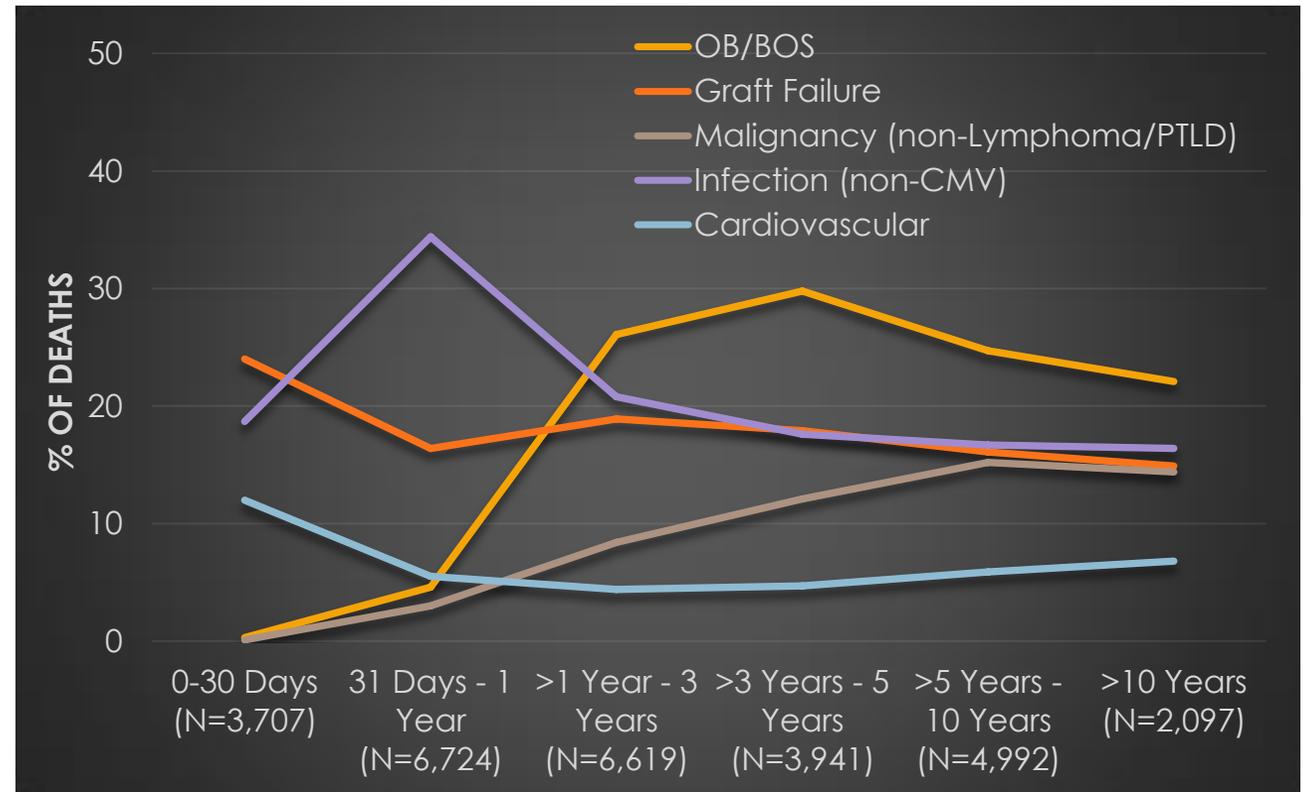


# Evolution du nombre de greffons cardio-pulmonaires et pulmonaires pédiatriques prélevés en France et greffés



# Généralités sur la Transplantation

- ▶ Le résultat fonctionnel des transplantations pulmonaires est en général excellent
- ▶ Amélioration de la survie
- ▶ Amélioration de la qualité de vie
- ▶ Complications nombreuses



Deaths: January 1990 – June 2017

# Particularités de la greffe pédiatrique

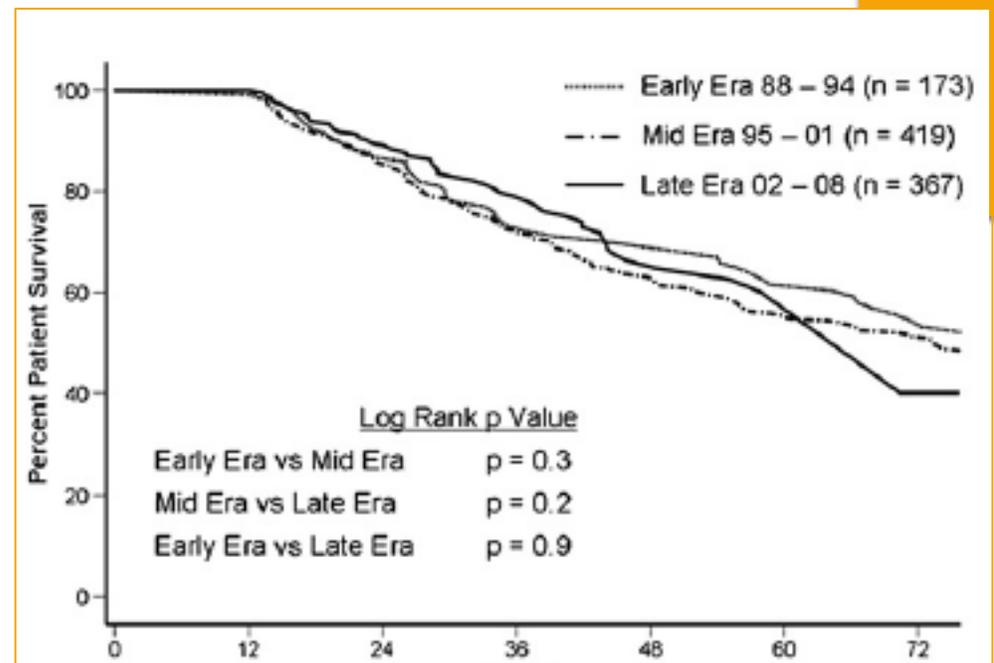
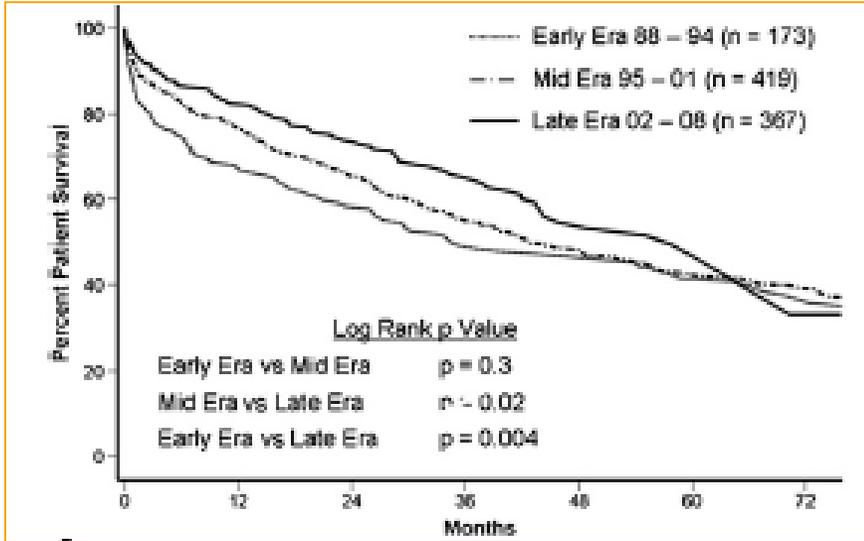
- ▶ Essentiellement pratiquée dans des centres adultes
- ▶ Beaucoup de centre à faible volume de transplantation
- ▶ Moins bon résultats dans la population adolescente
- ▶ Accès plus difficile aux thérapies en bridge vers la transplantation
- ▶ Expose aux même complications que chez les adultes

## Two decades of pediatric lung transplant in the United States: Have we improved?

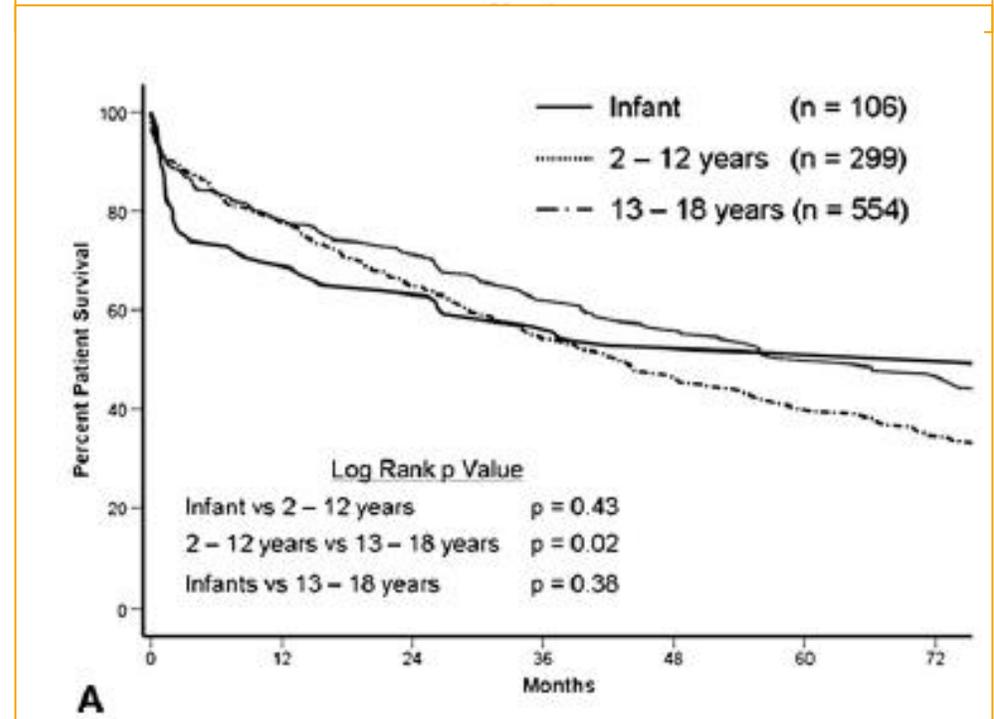
Étude rétrospective de 1994 à 2008 à partir de données de l'UNOS

- ▶ 959 transplantations pédiatriques:
  - ▶ 106 nourrissons de moins de 1 an -11%-
  - ▶ 299 enfants de 2 à 12 ans -31%-
  - ▶ 554 adolescents de plus de 13 ans -58%-
- ▶ 505 Muco, 104 HTAP, 50 reTx pour BO, 34 BO autres, 32 PI, 218 autres
  - ▶ 31% recevaient des corticoïdes
  - ▶ 16% étaient ventilés
  - ▶ 7% étaient infectés à des germes Pan-résistants
- ▶ Comparaison selon la période de transplantation:
  - ▶ 1988-1994
  - ▶ 1995-2001
  - ▶ 2002-2008

- ▶ Amélioration significative de la survie dans le groupe 2002-2008
- ▶ Identique chez les transplantés ayant survécu à la première année



- ▶ Amélioration de la survie est uniquement liée à une diminution de la mortalité précoce
  - ▶ Amélioration de la prise en charge chirurgicales, anesthésique, réanimatoire
  - ▶ Amélioration des techniques de préservation du poumons
  - ▶ Meilleur contrôle de l'infection
  - ▶ Meilleure stratégie pour traiter les rejets
- ▶ La mortalité à long terme n'a pas changé



## Survival in pediatric lung transplantation: The effect of center volume and expertise

- ▶ Étude rétrospective de données de l'UNOS de 1987 à 2012 sur 1046 patients de moins de 17 ans ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire
    - ▶ Moins de 12 ans
    - ▶ 12 à 17 ans (adolescents)
  - ▶ Transplantés:
    - ▶ En centres Adulte [A]
    - ▶ En centres pédiatriques à Haut Volume (au moins 4 Tx par ans) [HV]
    - ▶ En centres pédiatriques de faible volume (moins de 4 Tx par ans) [FV]
- Les centres adultes et pédiatriques FV réalisaient une médiane <4 Tx pédiatrique/an

- ▶ 62 centres ont réalisé des Tx pédiatriques
  - ▶ 51 CA à gros volume de Tx ont réalisé 336 Tx (32%)
  - ▶ 3 centres pédiatriques HV ont réalisé 517 Tx (49%)
  - ▶ 8 centres pédiatriques FV ont réalisé 193Tx (19%)

**Caractéristiques des enfants de moins de 12 ans transplantés pulmonaires aux USA dans 3 institutions différentes**

Variables	Haut volume N=251	Faible volume N=103	Centre adultes N=57	p
Age moyen des receveurs	5,6 (11m à 9,4)	7,1 (2,8 à 10)	8,2 (4,7 à 10,6)	<b>0,15</b>
Nb de nourrissons <1a	67	12	10	<b>0,013</b>
Poids moyen	16 (8-23)	19 (12-25,5)	21 (15-26)	<b>0,007</b>
Taille moyenne	103 (68-125)	110 (88-124)	119 (96-130)	<b>0,035</b>
Mono P	16	3	14	<b>&lt;0,001</b>
HTAP	25	25	8	<b>0,043</b>
Age donneur	3 (0-7)	4 (2-7,5)	8 (2-10)	<b>0,013</b>
Poids donneur	15 (9-24)	17 (13-27)	25 (13-32)	<b>0,027</b>
Taille donneur	96 (71-119)	106 (82-128)	119 (72-135)	<b>0,005</b>

- Pas de différences en termes de
- Corticoïdes pré op
  - Ventilation pré op
  - ECMO pré op
  - Causes de décès des donneurs
  - Diagnostic de mucoviscidose
  - Nombre de transplantation par centre
  - Ischémie
  - P02 donneur
  - Période de transplantation

# Effet du volume de transplantations sur la survie de la population pédiatrique greffée

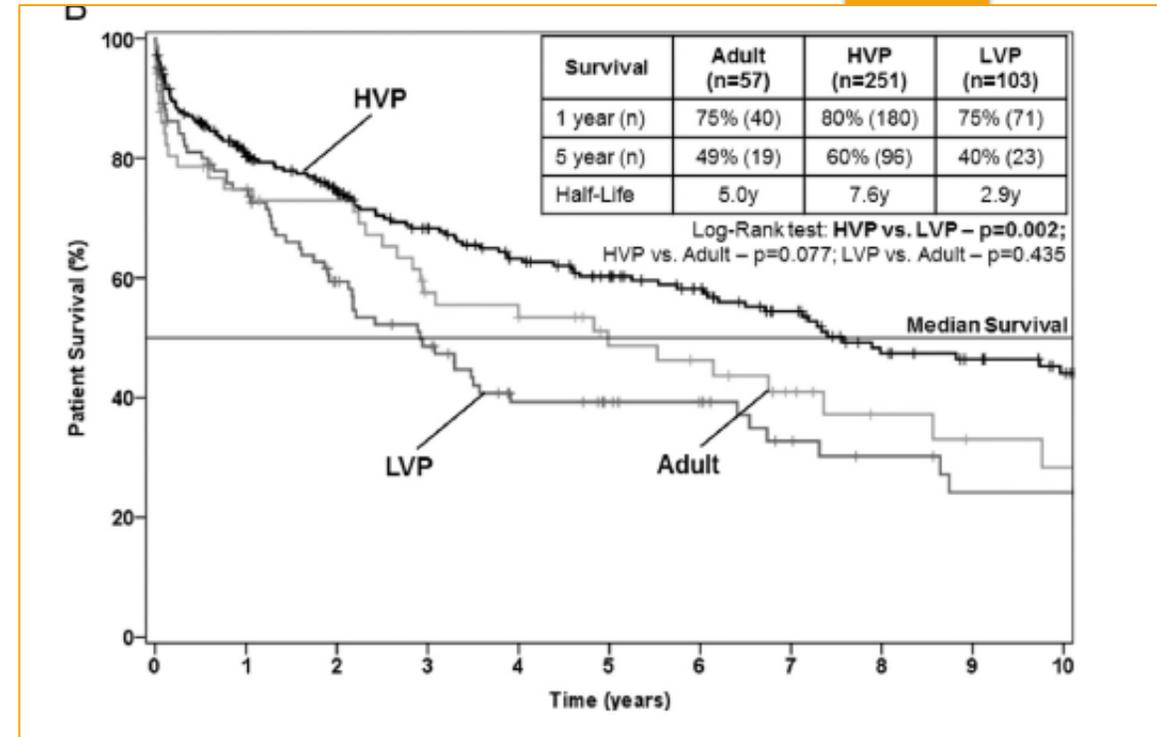
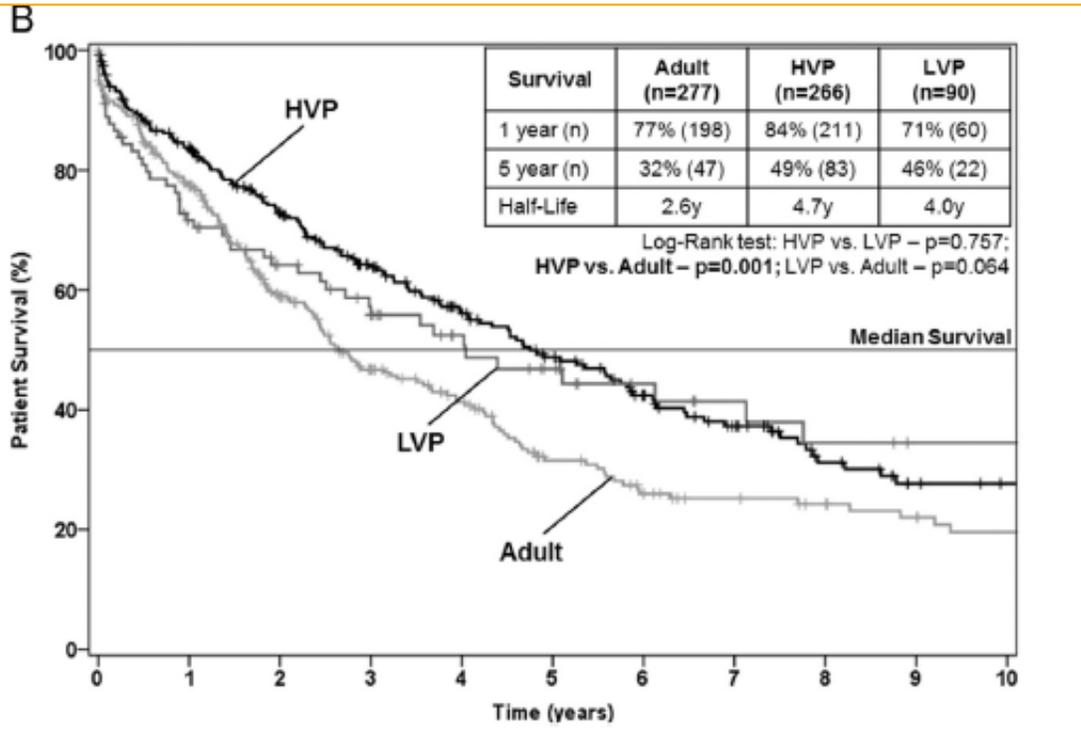
Caractéristiques des patients de 12 à 17 ans

données	HV N=266	FV N= 90	CA N=279	p
Age receveur	15,2 (13-7-16,5)	15,2 (13,2-16,7)	16 (15,2-17,3)	<b>&lt;0,001</b>
Poids receveur	39 (32-45)	41 (35-50)	42 (35-48)	<b>0,04</b>
CS pre op	70	32	89	<b>0,016</b>
Age donneur	17 (12-35)	14,5 (9-22)	17 (13-32)	<b>0,04</b>
Poids donneur	60 (45-72)	52 (35-66)	58 (45-68)	<b>0,022</b>
ischémie	4,3	5,2	5,4	<b>0,006</b>

Pas de différence  
 - Taille receveur  
 - Diagnostic  
 - Ventilation et ECMO

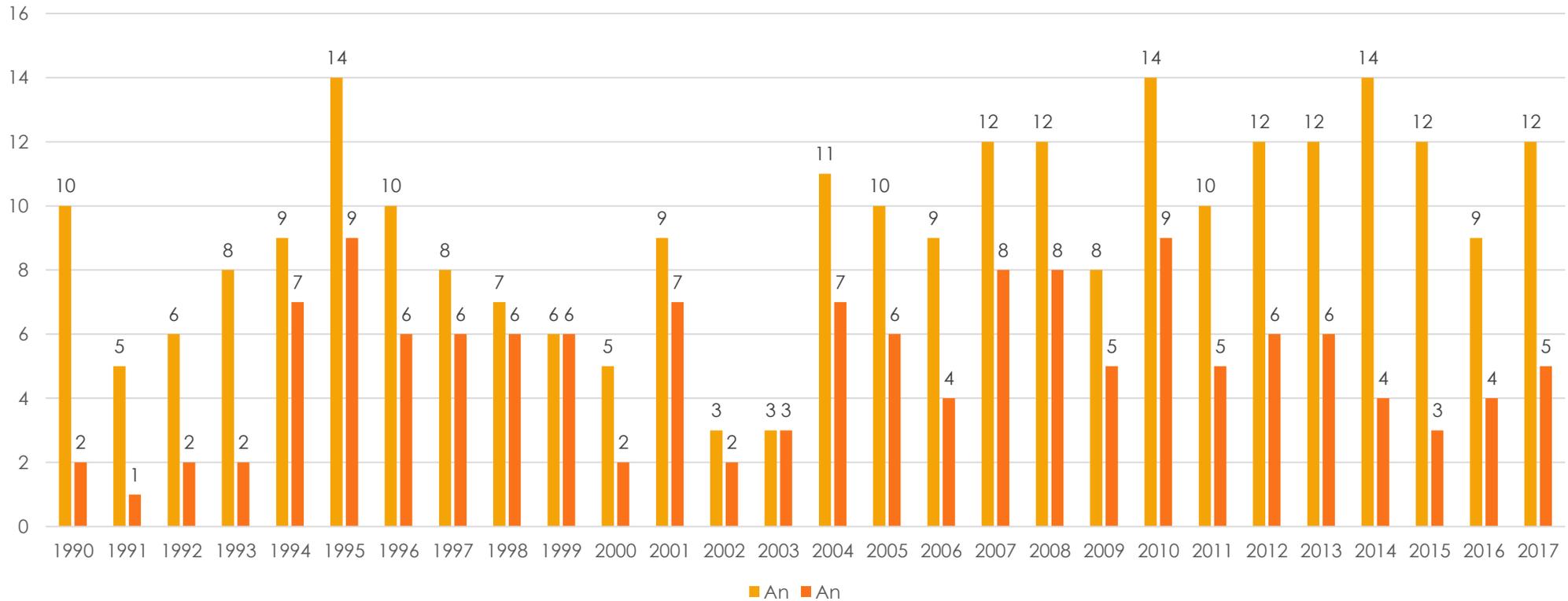
- ▶ Mortalité à 30j identique selon les centres
- ▶ Meilleure survie à long terme entre HV et CA (4,7 vs 2,6 an,  $p=0,001$ )
- ▶ Différence de survie non significative entre LV et CA (4 vs 2,6  $p=0,064$ )
- ▶ Survie moins bonne chez les adolescents quel que soit le centre

Survie des adolescents

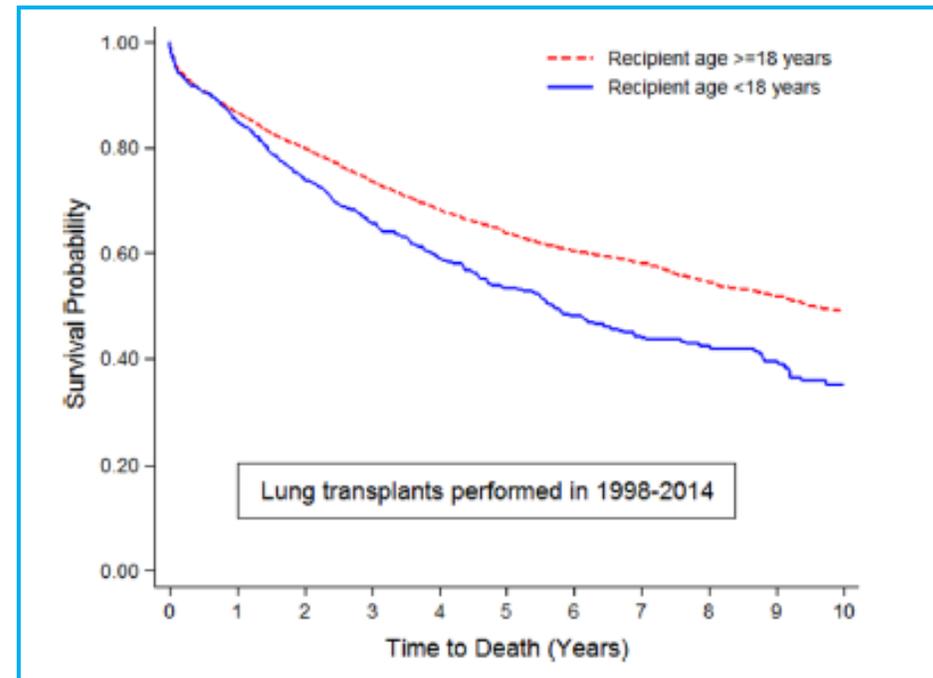
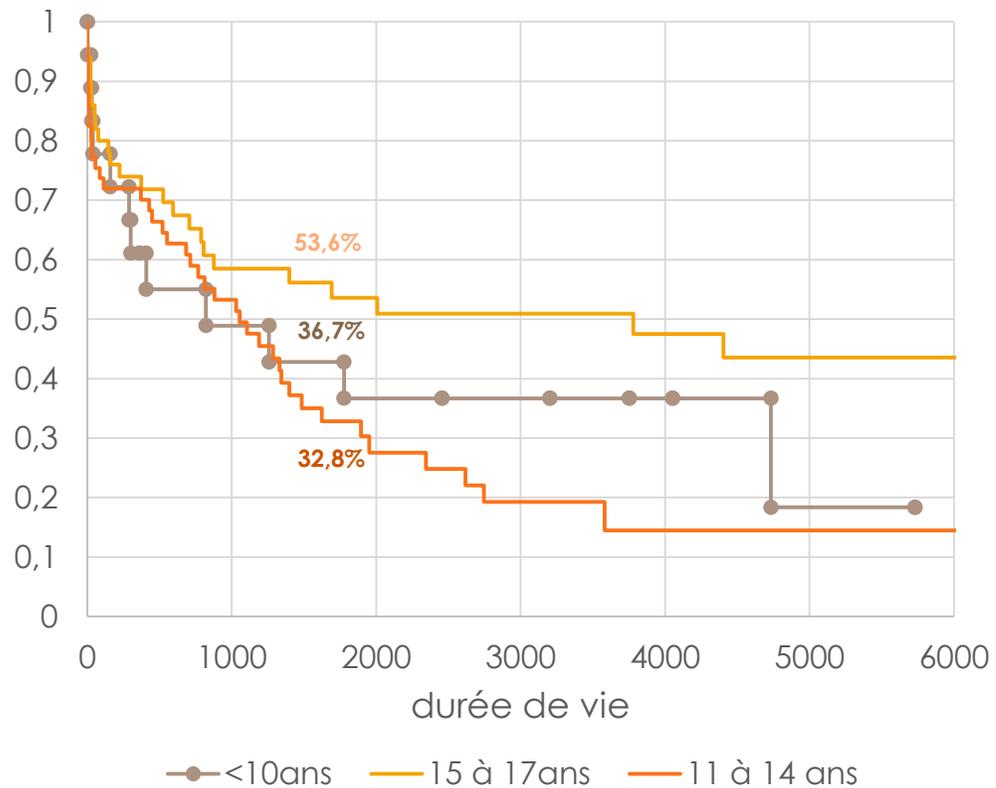


- ▶ La survie à long terme ne dépend pas du volume de transplantations
- ▶ Importance de l'expertise médicale dans la prise en charge des adolescents
- ▶ Maintien des centres de FV pour une meilleure répartition géographique en augmentant les effectifs médicaux
- ▶ Nécessité de suivi pédiatrique spécifique dans les centres adultes

# Nombre de greffes pédiatriques en France de 1990 à 2017 et expérience de Broussais HEGP



# Courbe de survie des patients transplantés pulmonaires selon la tranche d'âge entre 1989 et 2016

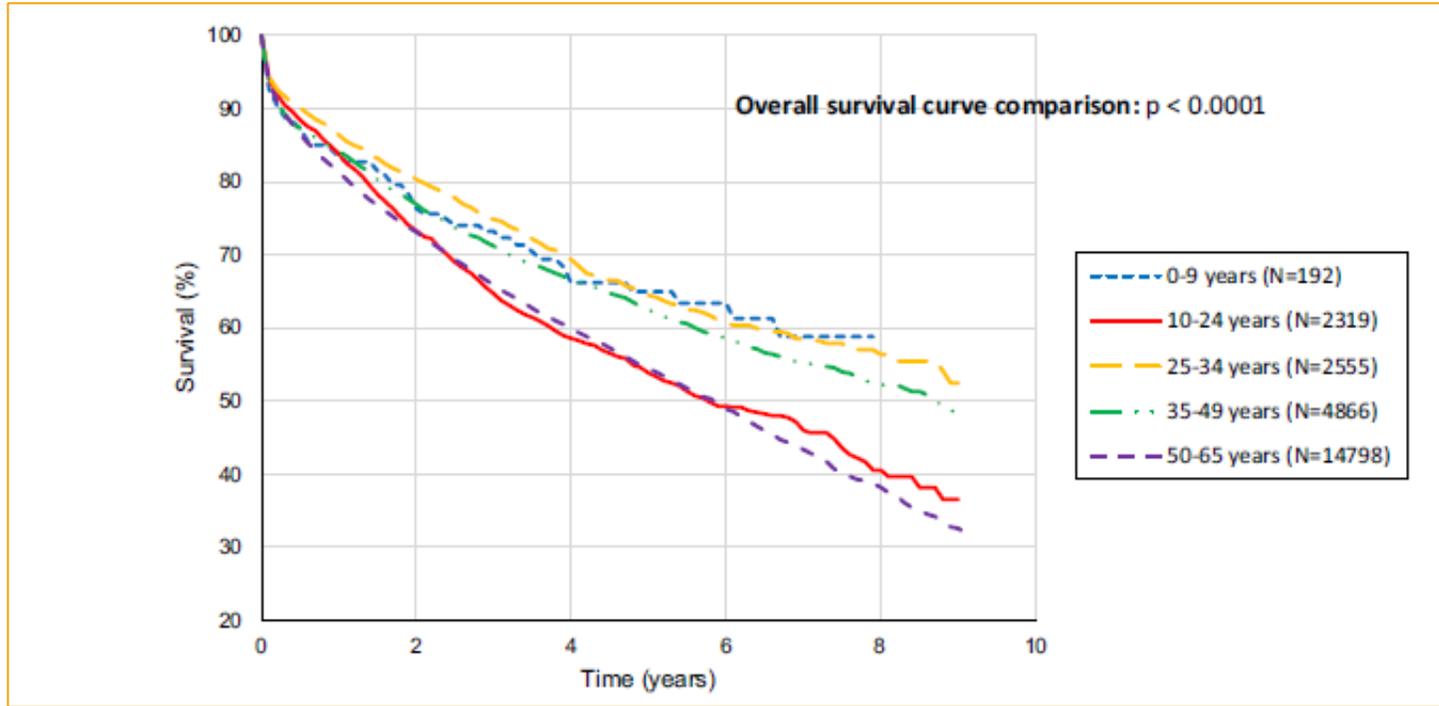


# Outcomes of adolescent recipients after lung transplantation: An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry

Le pronostic des greffes d'organe solide est moins bon chez les adolescents

- ▶ Étude rétrospective à partir des registres ISHLT de 2005 à 2013
  - ▶ Enfants 0 à 9ans
  - ▶ Adolescents: 10 à 24 ans
  - ▶ Adultes: > 25ans

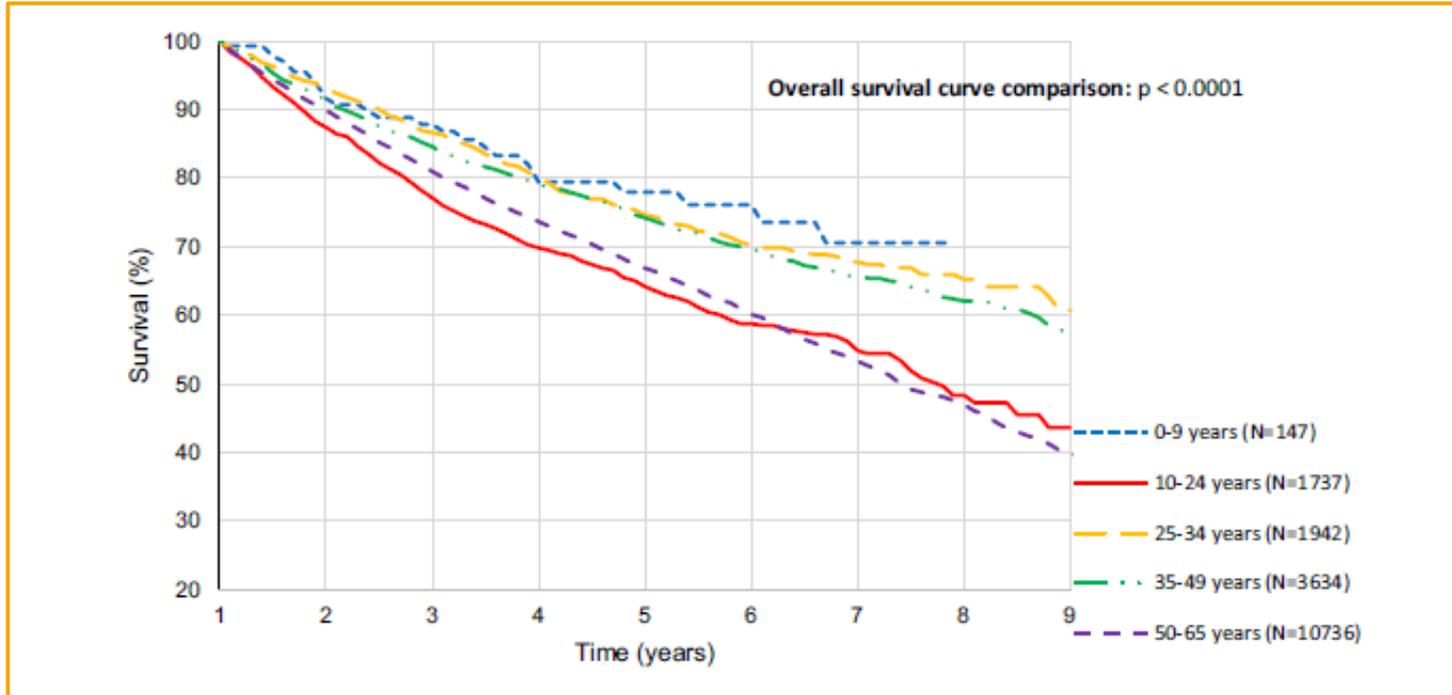
	0-9 ans N= 192	10-24 ans N= 2319	25-65ans N= 22219	p
Muco	22%	<b>75%</b>	13%	< 0,0001
PID	19%	4%	32%	
HTAP	14%	5%	3%	
BPCO	1%	1%	36%	
BO	9%	3%	1%	
autre	35%	12%	15%	
ECMO pre op	1%	<b>5%</b>	2%	< 0,0001
VM pré op	<b>42%</b>	11%	6%	< 0,0001
Hospit en réa	<b>39%</b>	16%	8%	< 0,0001
Hospi non réa	20%	16%	8%	
Patients externes	41%	68%	84%	
Germes Pan R	6%	<b>22%</b>	3%	< 0,001



## Résultats

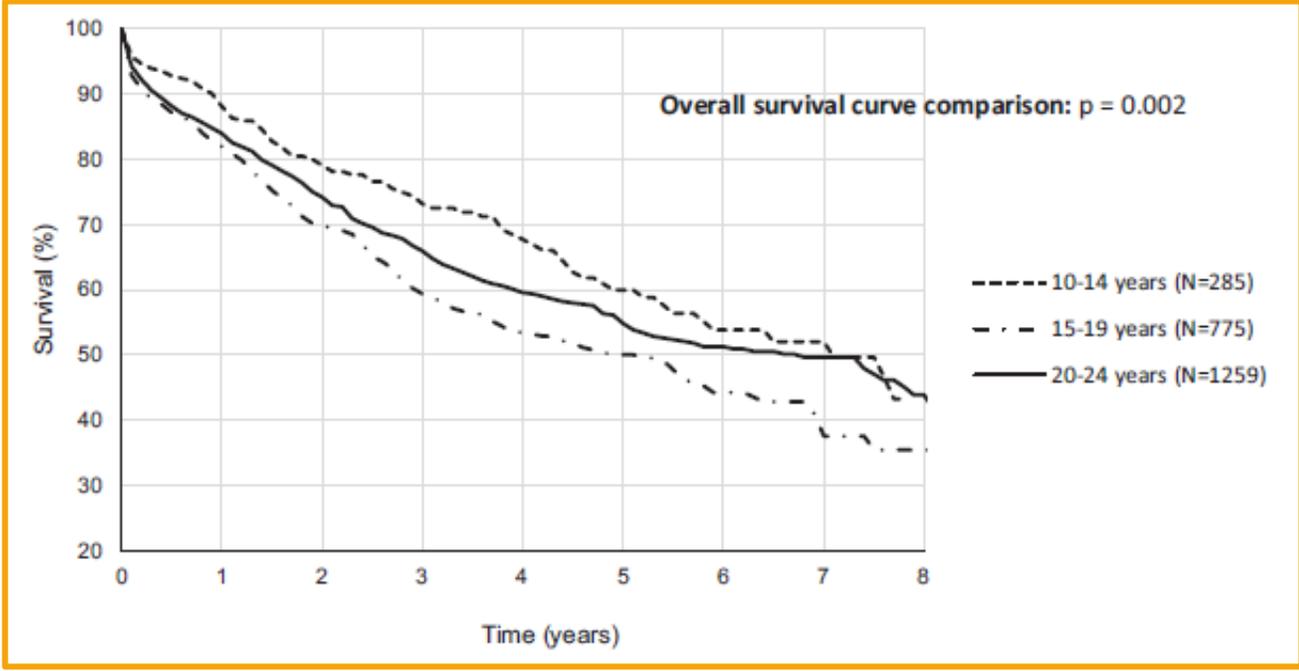
Nette diminution de la survie du groupe adolescent à moyen et long terme

- ▶ Survie à 1 an= 84%
  - ▶ 81% pour 50-65 ans
  - ▶ 83% pour les enfants
  - ▶ 84% pour les 35-49 ans
- ▶ Survie à 3 ans= 65%
  - ▶ 66% pour la tranche 50-65 ans
  - ▶ 73% pour les enfants
  - ▶ 71% pour 35-49ans



Survie conditionnée à la première année

- ▶ Survie à 3 ans= 77%, même pour les patients muco
  - ▶ 81% pour la tranche 50-65ans
  - ▶ 88% pour les enfants
  - ▶ 87% pour 35-49ans



Causes multifactorielles et en partie biologiques

- Modification des comportements, développement sociaux et cognitifs au moment de la transition
- Modifications métaboliques et de la réponse immunitaire
- Impact maximum entre 17 et 21 ans quelles que soit l'âge de transplantation et le type d'organe
- Période à haut risque: 15 à 19 ans
- Les adolescents doivent être considérés avec leur spécificité et non comme de « grands enfants » par les centres pédiatriques ou de « petits adultes » par les centres adultes avec des stratégies de prise en charge adaptées.

## Outcomes of Mechanical Support in a Pediatric Lung Transplant Center

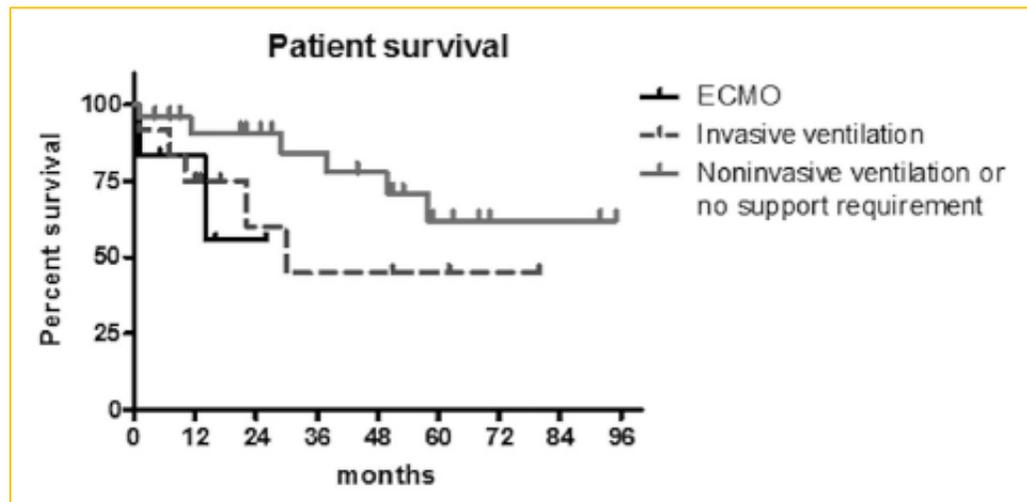
- ▶ L'ECMO a longtemps été considérée comme une CI ou un facteur prédictif de surmortalité à un an post Tx
- ▶ Peu de données sur la population pédiatrique
- ▶ Étude rétrospective sur les patients de 0 à 21 ans transplantés de 2007 à 2014 à l'hôpital pédiatrique de Boston
  - ▶ 58 patients inscrits dont 22 CF, 19 BO après GMO, 8 HTAP, 7MVO, 4ReTx, 5 autres
  - ▶ 43 ont été Tx, 15 sortis de liste ou décédés;
  - ▶ Age moyen des Tx: 12,8ans,

# ECMO et greffe pédiatrique

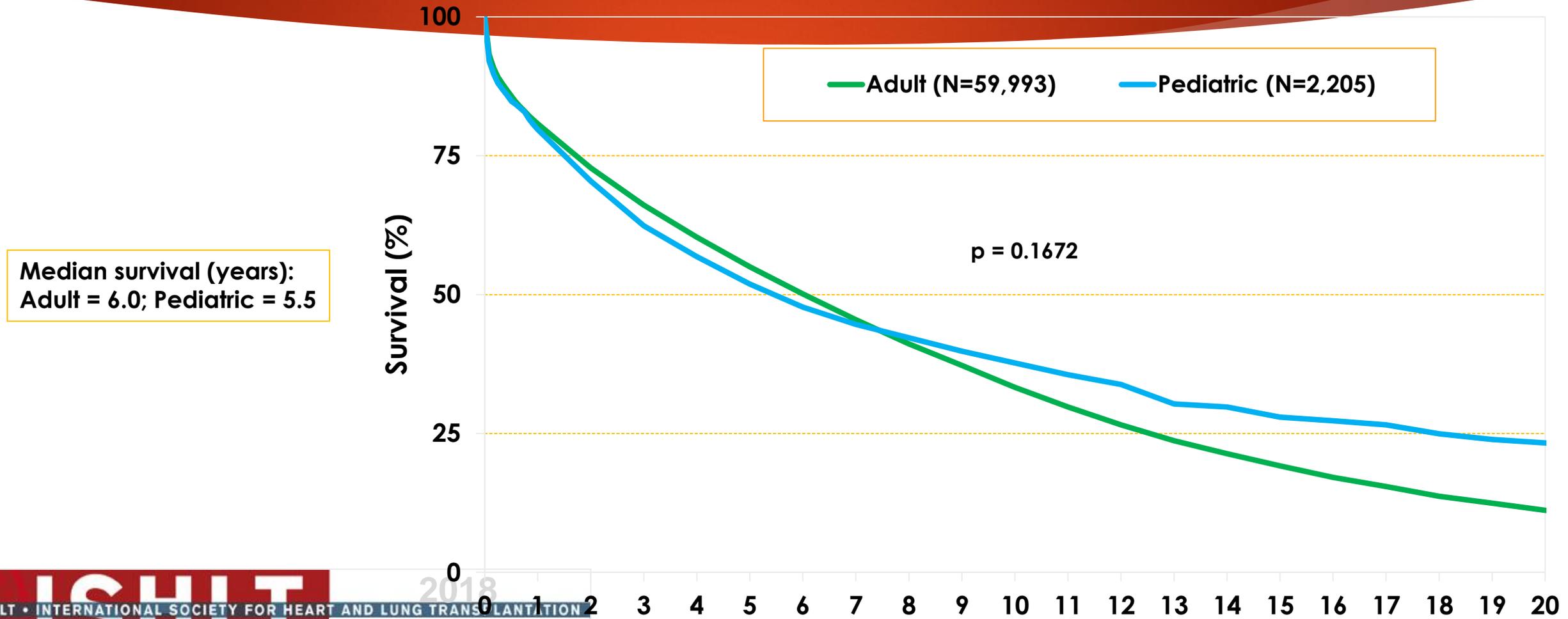
- ▶ 40% des patients sont restés stables en attente (n=23)
- ▶ 60% se sont dégradés (n=35) et ont nécessité une VM
- ▶ 11 ont nécessité une ECMO
  - ▶ Age moyen des patients 13,4ans, 50% de muco, 60% de VV et 20% AV et 20% canulation centrale avec décharge droite;
  - ▶ Temps moyen d'attente pour ces patients: 4,3mois
  - ▶ Durée moyenne d'ECMO avant Tx: 45j (0,5 à 126j)
  - ▶ 6 patients étaient ventilés sur trachéo et 2 intubés
- ▶ 6/10 ont eu une avalon et 4 étaient ambulatoires

# ECMO et greffe pédiatrique

	VNI	VI	ECMO
Nb pt	31	17	10
Vivants après Tx	25 (81%)	11 (65%)	6 (60%)
Sortis de l'hôpital	23 (92%)	10 (83%)	5 (83%)
Vivants à 1 an	22 (88%)	9 (75%)	4 (67%)

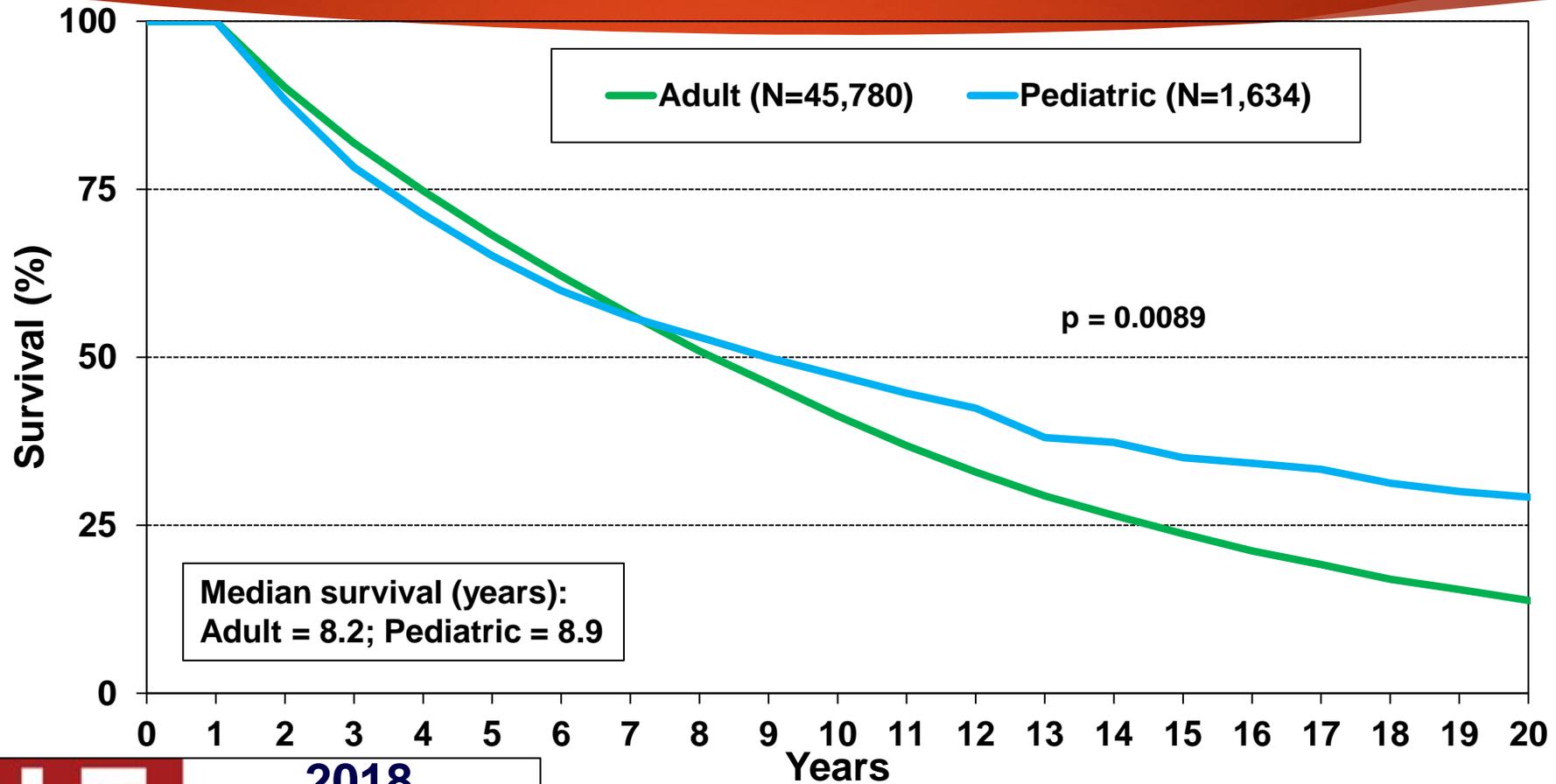


# Lung Transplants: Kaplan-Meier Survival by Recipient Age Group

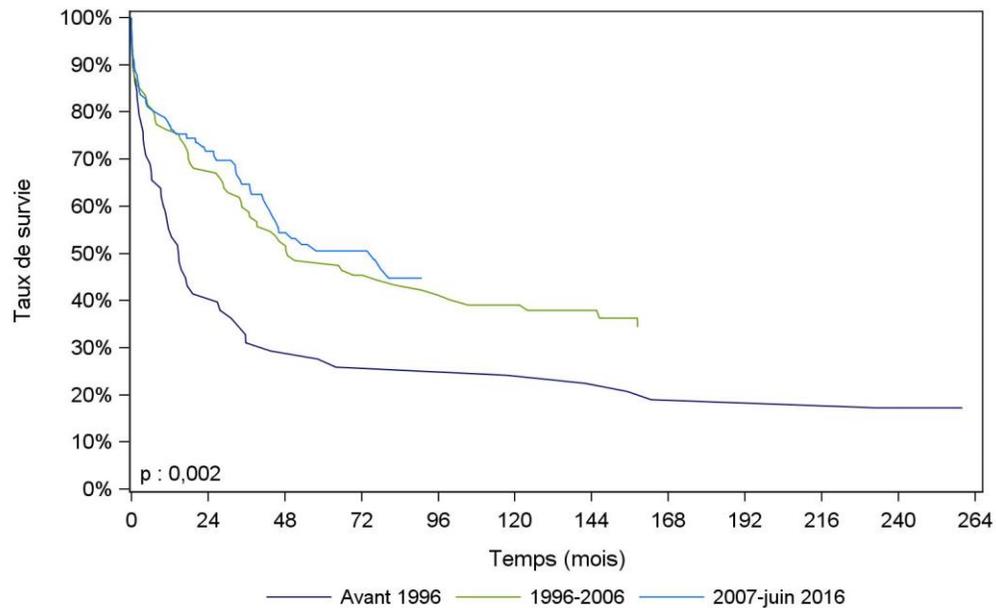


# Lung Transplants

Kaplan-Meier Survival Conditional on Survival to 1 Year by Recipient Age Group  
(Transplants: January 1990 – June 2016)

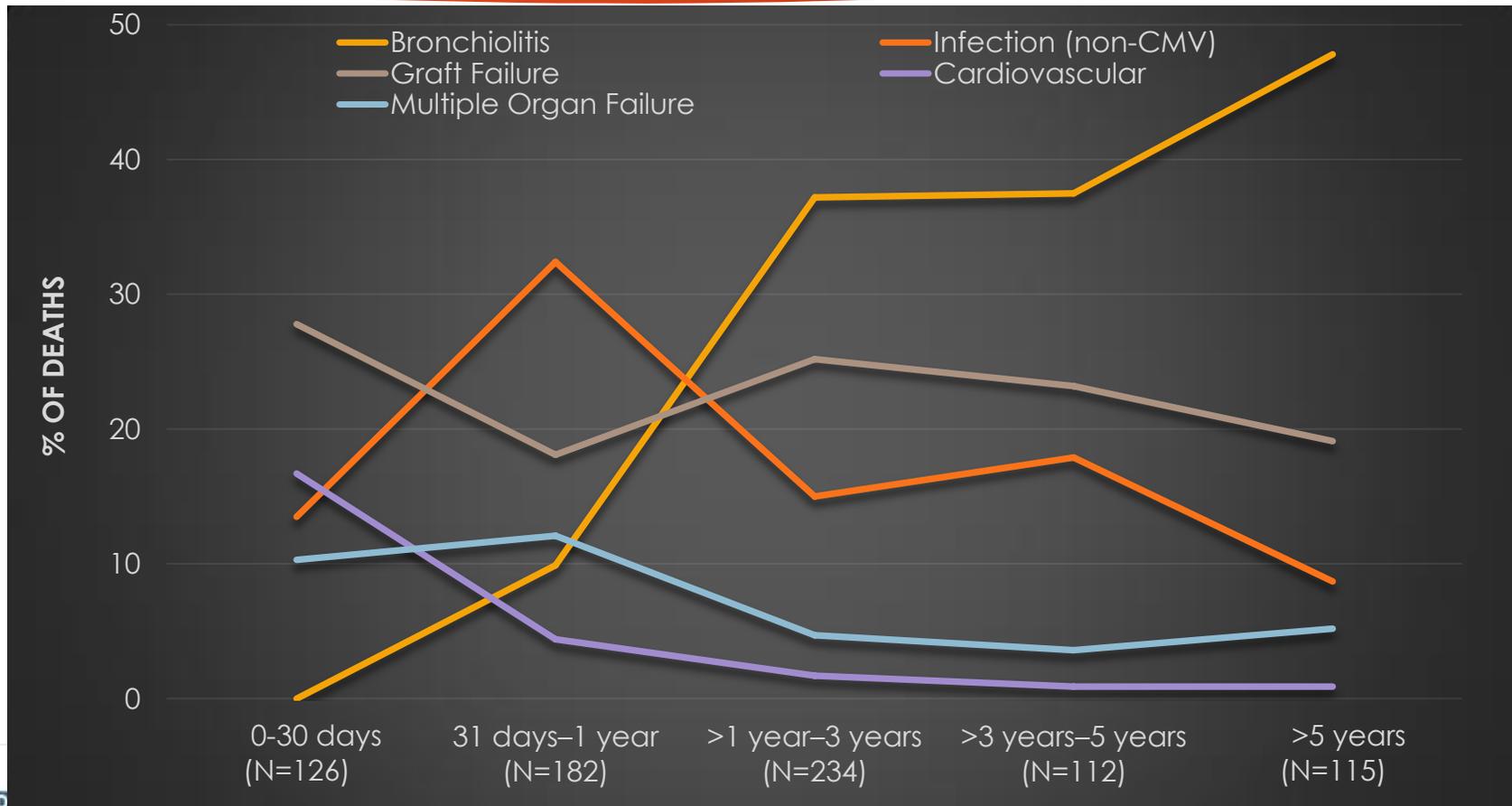
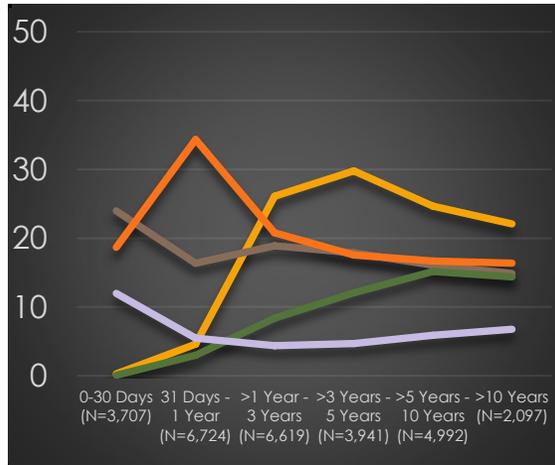


# Survie du receveur pédiatrique après greffe pulmonaire selon la période de greffe (1988-juin 2016)



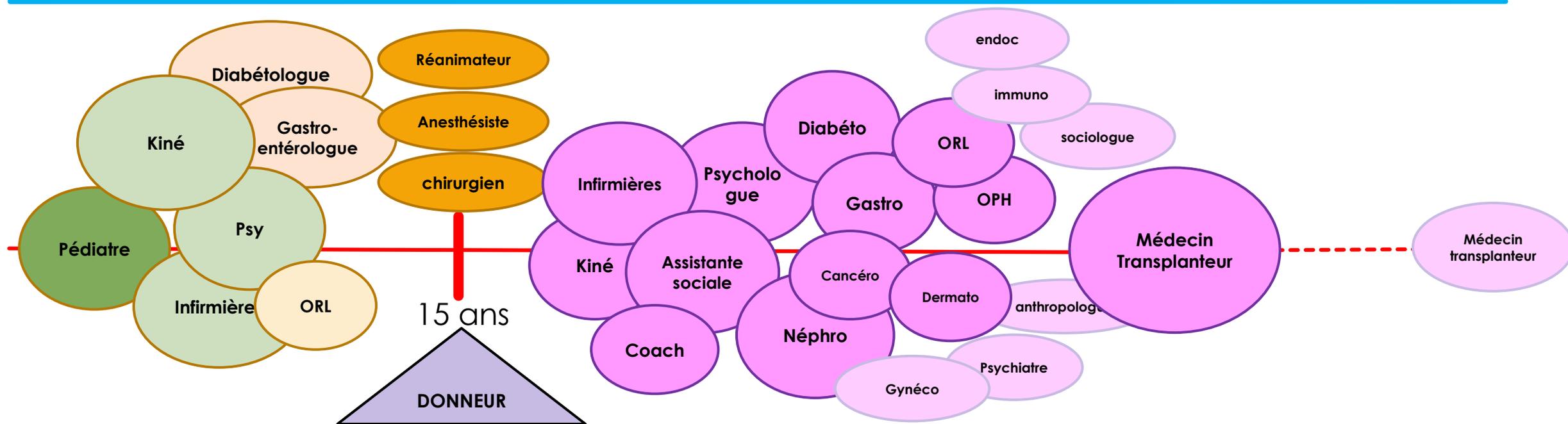
Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
Avant 1996	59	88,00% [76,4% - 94,1%]	55,20% [41,6% - 66,9%]	27,60% [16,9% - 39,4%]	24,10% [14,1% - 35,7%]	19,00% [10,1% - 29,9%]	14,9 [9,3 - 31,2]
nombre de sujets à risque*		51	32	16	14	11	
1996-2006	97	87,60% [79,2% - 92,8%]	76,30% [66,5% - 83,6%]	48,50% [38,2% - 57,9%]	39,00% [29,3% - 48,6%]	34,40% [24,6% - 44,3%]	48,9 [34,6 - 99,9]
nombre de sujets à risque*		85	74	47	37	16	
2007-juin 2016	123	89,40% [82,4% - 93,7%]	77,10% [68,5% - 83,5%]	50,50% [40,2% - 59,9%]	NO	NO	75,9 [43,2 - .]
nombre de sujets à risque*		109	94	36	1	0	

# Pediatric Lung Transplants: Relative Incidence of Leading Causes of Death (Deaths: January 1992 – June 2013)



# Conditions de la greffe pédiatrique

Parents



# Perspectives

- ▶ Pas de différence de mortalité précoce comparé aux adultes
- ▶ Différence significative de mortalité à moyen et long terme chez les adolescents
- ▶ Nécessité de développer les techniques de bridge vers la transplantation
- ▶ Travail collaboratif multidisciplinaire