Problèmes éthiques en transplantation pulmonaire

John-David Aubert
Programme Lausanne-Genève de Transplantation Pulmonaire

Transplantation d'organe à partir de donneur décédé

- Modalité thérapeutique avec un **rationnement explicite**
- **Délai imprévisible** entre la décision thérapeutique et le traitement effectif (liste d'attente): → traitement anticipé

Les problèmes éthiques potentiels

- Inscription sur liste d'attente
- Allocation des organes
- Syndrome de l'engagement dans les phases pré ou post-transplantations
- Retransplantation
- Donation à partir de donneurs après arrêt cardiaque

Les problèmes éthiques potentiels

- **Inscription sur liste d'attente**
- **Allocation des organes**
- Syndrome de l'engagement dans les phases pré ou post-transplantations
- Retransplantation
- Donation à partir de donneurs après arrêt cardiaque

Tx pulmonaire ou le sauvetage du Titanic

Cadre légal: Loi fédérale sur la transplantation d'organes

EQUITÉ

Art. 17 Non-discrimination

[1] Lors de l'attribution d'un organe, nul ne doit être discriminé.

Art. 18 Critères déterminants

[1] En particulier, les critères suivants doivent être pris en considération pour l'attribution:

UTILITE

a. l'urgence médicale de la transplantation;
b. l'efficacité de la transplantation du point de vue médical;
c. le délai d'attente.

Berne, OFSP 2007

Allocation des greffons pulmonaires:Equité versus utilité

LE TEMPS

Monsieur AUBERT John-David
chemin des Planches 45
1066 Epalinges
XU/0004613260
1032 B 10

Photo de presse Les excès du numérique, ou la tentation de travestir la réalité *Page 28*

Cinéma «The Killer Inside Me», histoire de violence. Et les autres sorties de la semaine *Pages 26, 27*

ÉCONOMIE FINANCE

Justice Le fraudeur du Minnesota aurait caché des millions en Suisse: 15

Cliniques A la veille de l'assemblée, un compromis se profile chez GSMN: 17

Départ Coup de théâtre chez Nestlé: 19

N° 3788 MÉDIA SUISSE DE RÉFÉRENCE CHF 3.20, France €2.30

La pénurie d'organes ouvre le débat sur leur juste répartition

Santé Ne faut-il pas accepter de privilégier des receveurs jeunes et en bonne santé?

La pénurie aiguë d'organes à greffer crée une situation frustrante et pose des questions délicates: les organes disponibles sont-ils distribués de manière optimale? Des médecins, des éthiciens et des juristes se réunissent aujourd'hui pour ouvrir la discussion. Les critères retenus pour choisir les bénéficiaires d'organes sont fixés dans la loi fédérale sur les transplantations d'organes. Ce texte défend le principe de non-discrimination. Les trois critères retenus sont l'urgence, les chances de réussite (l'«efficacité» médicale) et la durée de l'attente déjà subie par le patient. Des experts se demandent désormais ouvertement s'il est équitable d'écarter d'emblée des critères non médicaux comme l'âge, l'état de santé ou les éventuelles charges de famille du candidat à recevoir un organe. Un éthicien comme le professeur Adolfo Bondolfi ne cache pas que dans certains cas, la loi actuelle le met «mal à l'aise». Mieux répartir les organes? Favoriser des patients parce qu'ils sont plus jeunes et parce que mourir jeune serait plus grave que mourir vieux? Le débat ne fait que commencer.

► *Page 14*

Sciences & Environnement

La Temps
Mercredi 1er septembre 2010

Comment choisir les receveurs d'organes?

Médecine Alors que la demande de transplantation a doublé en Suisse ces dix dernières années, l'offre, elle, a stagné. Les critères de répartition des organes, définis par une récente loi, n'en sont que plus importants. Débat

Etienne Dubuis

La situation est frustrante. Progrès de la médecine aidant, les cas se multiplient où des patients peuvent être sauvés par une greffe d'organes. Mais l'offre ne suit pas la demande. Alors que le nombre de patients en attente d'une transplantation a doublé en Suisse en dix ans pour passer de 468 en 2000 à 996 en 2009, le nombre de donneurs ne s'est élevé dans le même temps que de 178 à 212 et celui des bénéficiaires de 402 à 466. En attendant de sortir de cette situation de pénurie, on peut se demander si les organes disponibles sont distribués de manière optimale. Le problème sera évoqué parmi quelques autres ce mercredi à Hermance lors d'un symposium intitulé «Ethique et politique en matière de transplantation d'organes».

«L'accent placé sur l'urgence est bien compréhensible mais il peut prétériter l'efficacité»

Greffe du rein. La loi suisse a retenu trois critères d'attribution: l'urgence de l'opération, ses chances de succès et la durée de l'attente déjà subie par le patient. En faudrait-il d'autres? WASHINGTON, 4 DÉCEMBRE 2009

che aussi, ce qui serait encore plus grossier, d'avantager le donateur d'une fondation ou d'un hôpital ajouter d'autres critères à ceux qui ont été retenus par la loi? «Plus les organes manquent, plus le pro- s'étaient penchés sur la question ont découvert que l'établissement avait privilégié de manière fla-

vie», à savoir que la vie a la mé valeur à tout âge et que l'âge donc indifférent. Le second esti que mourir jeune est plus gr que de mourir vieux, parce cela prive d'une plus grande p de vie. Il estime par conséqu que l'espérance de vie au mom de l'opération est essentielle. C approche a cependant un s quand la différence d'âge est importante. Elle n'en a plus l qu'il s'agit de choisir entre un tient de 30 et un autre de 40 a

«Le problème avec un cri comme celui-là, c'est qu'il ne s pas, poursuit Dominique Sp mon, professeur extraordinai l'Institut de droit de la santé l'Université de Neuchâtel. Sau une jeune femme au détrim d'un vieil homme répond au tere de l'âge mais que faire vieil homme est un bienfaiteu l'humanité? Il est illusoire de

«Je serais prudente: il est essentiel de ne préserver que les critères qui font consensus»

Systèmes possibles d'allocation

- Tirage au sort
- *Numerus clausus*
- Chronologique strict
- Décision selon le sens clinique du chirurgien et du pneumologue (FR, GB, CH→ 2007)
- Chronologique modifié (CH 2007→)
- Par critères de gravité (USA)

Systèmes possibles d'allocation

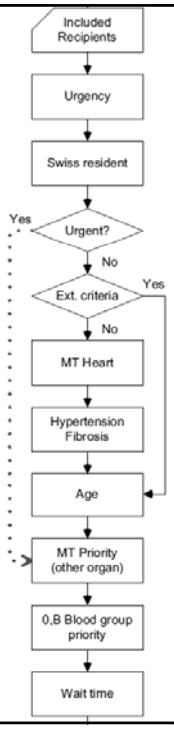
- ~~Tirage au sort~~
- ~~*Numerus clausus*~~
- ~~Chronologique strict~~
- Décision locale selon le sens clinique du chirurgien et du pneumologue (FR, GB, CH→ 2007)
- Chronologique modifié (CH 2007→)
- Par critères de gravité (USA)

Allocation par le transplanteur de garde

- Décision en main des experts
- Souplesse de la décision en cas de situations particulières
- Adéquation optimale donneur-receveur
- Critères non transparents
- Risque de biais non médicaux
- Connaissance des patients en liste ?
- Capacités cognitives 24/24h ?

Critères utilisés par le transplanteur de garde (spéculatifs)

- Urgence du receveur
- Adéquation taille receveur-donneur
- Différence d'âge donneur-receveur < 30 ans
- Prudence +++ si transplantation problématique dans les 15 jours qui précèdent !...



= invasive mechanical ventilation in the ICU

SOAS = Swiss Organ Allocation System

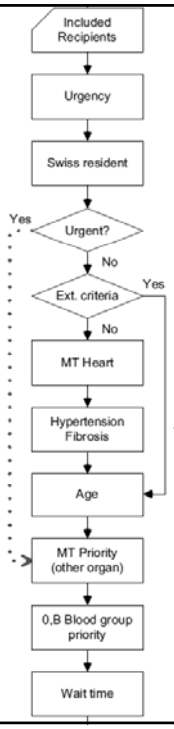
1. acute intoxication,
2. current neoplasia and/or positive tumour background (no current tumour or in full remission for at least 5 years),
3. rare diseases, including those of congenital or genetic origin,
4. viral markers (hepatitis B antigen [HBs Ag], anti-HBc antibodies [HBc Ab], hepatitis C antibodies [HCV Ab], lues),
5. rare infectious disease and/or
6. drug abuse

= when donor < 40 yrs : priority to recipient < 40 yrs

Un exemple pratique

Patient muco, 39 ans groupe O Listé pour bipulmonaire Sur liste depuis 425 j	Patient avec UIP, 65 ans groupe A Listé pour uni ou bipulm Sur liste depuis 41 j

Donneur: 37 ans, groupe O, PaO2 340 mmHg – en Suisse

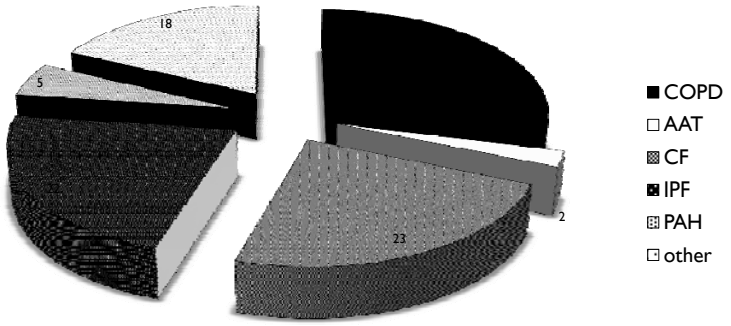


= invasive mechanical ventilation in the ICU

SOAS = Swiss Organ Allocation System

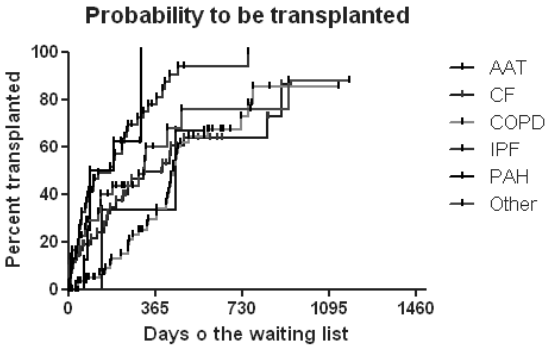
= when donor < 40 yrs : priority to recipient < 40 yrs

Répartition des diagnostics (%): Suisse 2007-2010. N=219



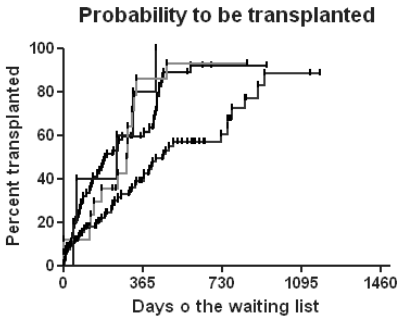
Probabilité de TX selon le daignostic

Log-rank (Mantel-Cox) Test	
Chi square	30.00
df	5
P value	< 0.0001
P value summary	***
Are the survival curves sig different?	Yes



Probabilité de TX selon le groupe sanguin

Log-rank (Mantel-Cox) Test	
Chi square	18.40
df	3
P value	0.0004
P value summary	***
Are the survival curves sig different?	Yes



P50 ~=
192 d
187 d
294 d
458 d

Equations de prédiction de survie (préTX)

Maladie	Nom/paramètre	Auteurs	Validation prospective
COPD	BODE	Celli 2004	oui
Mucoviscidose	Âge, sexe, FEV1, pancréas, infections	Liou 2001	Oui (ped + adulte)
Hypert. Art. Pulm.	mPAP, OD, CI	Thenapan 2010	non
IPF	Composite physiological index Path, DLCO, FEV1,FVC	Wells 2003	non

2006: Critères pour la BPCO

Guideline for Transplantation

BODE index ≥7

Or at least 1 of the following:

BODE index

Variable	Points on BODE index			
	0	1	2	3
%FEV1.0 (%)	≧65	50-64	36-49	≦35
6MWT	≧350	250-349	150-249	≦149
MMRC (dyspnea)	0-1	2	3	4
BMI (kg/m²)	>21	≦21		

♦ hospitalization for exacerbation with PCO_2>50mmHg
SUPPORT study; 49% survival @ 2 yrs *AJRCCM 1996;154:959-67*

♦ pulmonary hypertension, cor pulmonale or both, despite O_2 therapy
UNOS data predictors of death (PAPdiast) *JHLT 2001;20:242*

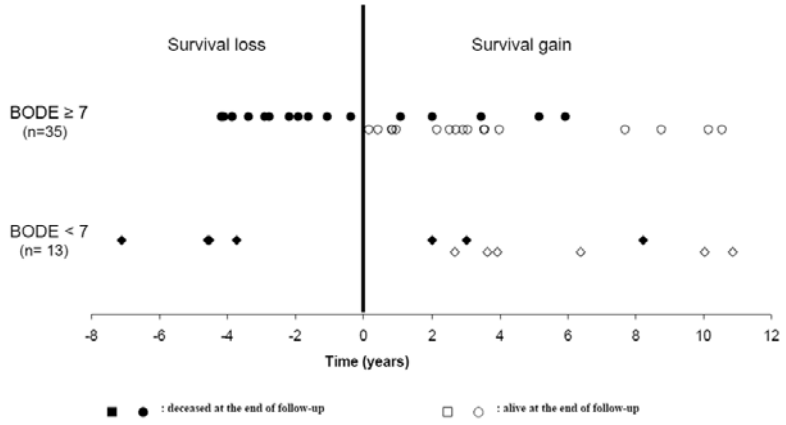
J Heart Lung Transplant 2006;25:745-55

Survival Impact of Lung Transplantation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

S. Lahzami[1], P.O. Bridevaux[2], P.M. Soccal[2,4], J. Wellinger[3], J.H. Robert[4], H.B. Ris[3] and J.D. Aubert[1,5].

Eur Respir J 2010

FIGURE 2.



Lung allocation score LAS - USA

LAS Calculator

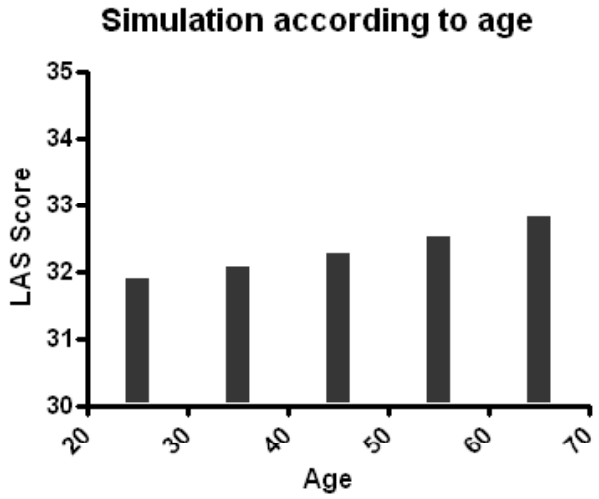
The Lung Allocation Score (LAS) is a numerical calculation used for allocating lungs to candidates who are 12 years of age or older. The LAS is calculated from clinical diagnostic factors which estimate each candidate's waitlist urgency <u>and</u> post-transplant survival probability

http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocationcalculators.asp?index=88

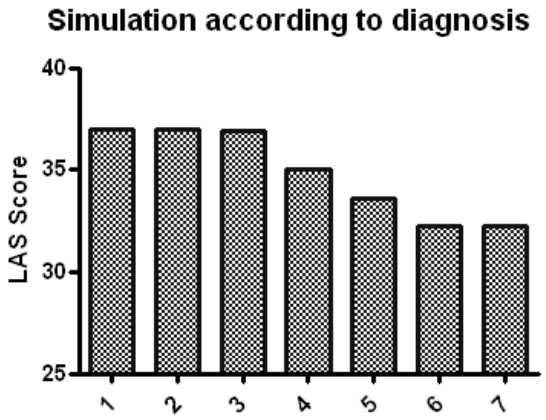
Attention: The lung allocation score may change on a daily basis due to age. The actual lung allocation score provided to a candidate is calculated by UNet℠ based solely on the data that is entered by the transplant center. The score produced by the LAS Calculator on this website is for your informational use only.

DOB:*	08/08/1957				
Height:*	5	ft	9	in	174 cm
Weight:*	146	lbs			66 kg
Lung Diagnosis Code:*	CYSTIC FIBROSIS				
Functional Status:	Performs activities of daily living with NO assistance.				
Diabetes:	Not diabetic				
Assisted Ventilation:	No assisted ventilation needed				
Requires supplemental O_2:	At rest				
Amount:	2	L/min		%	
Percent Predicted FVC:	68	%			
Pulmonary Artery Systolic Pressure:	45	mm Hg			
Mean Pulmonary Artery Pressure:	20	mm Hg			
Pulmonary Capillary Wedge Mean:	12	mm Hg			
Current PCO_2:	46	mm Hg			
Highest PCO_2:	51	mm Hg			
Lowest PCO_2:	40	mm Hg			
Change in PCO_2:	28	%			
Six minute walk distance:	600	feet			
Serum Creatinine:	1.2	mg/dl			

Reset Calculate → LAS Score 34.5956



Recipient with constricitve bronchiolitis, under oxygen, without mechanical ventilation, at home.



1. IPF
2. Lung retx for BO
3. PAH
4. Cystic Fibrosis
5. Sarcoidosis
6. Constricitve bronchiolitis
7. COPD

45 year-old recipient, under oxygen, no mechanical ventilation, at home

Table 1. Main Characteristics of Patients According to Transplantation Period

	1987-2008		After LAS[a]	
	Nonmissing Data, %	No. (%) (N = 15 642)	Nonmissing Data, %	No. (%) (n = 4807)
Recipient				
Age at transplantation, mean (SD), y	100	50.5 (12.6)	100	53.3 (12.9)
Age distribution, y	100		100	
≤50		6213 (39.7)		1450 (30.2)
51-55		2504 (16.0)		619 (12.9)
56-60		3408 (21.8)		1058 (22.0)
>60		3517 (22.5)		1680 (34.9)
Male sex	100	8221 (52.6)	100	2829 (58.9)
Diagnosis	100		100	
Obstructive disease		7086 (45.3)		1627 (33.8)
Pulmonary hypertension		667 (4.3)		82 (1.7)
Restrictive disease		2105 (13.5)		610 (12.7)
Cystic fibrosis		3439 (22.0)		1574 (32.7)
Other		2345 (15.0)		914 (19.0)
Functional status[b]	82		97	
1		3333 (25.9)		821 (17.6)
2		7992 (62.2)		2956 (63.3)
3		1522 (11.8)		894 (19.1)

Prédiction de survie post TX ?

Development of a predictive model for long-term survival after lung transplantation and implications for the lung allocation score

Cynthia J. Gries, MD, MSc,[a] Tessa C. Rue, MSc,[b] Patrick J. Heagerty, PhD,[b] Jeffrey D. Edelman, MD,[a] Michael S. Mulligan, MD,[c] and Christopher H. Goss, MD[a]

From the [a]Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, [b]Division of Biostatistics, and [c]Department of Surgery, University of Washington, Seattle, Washington.

J Heart Lung Transplant 2010;29:731–8

Table 2 Univariate Associations of Pre-transplant Characteristics With 5-year Survival

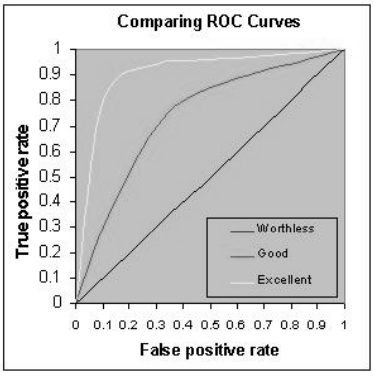
Recipient characteristic	Hazard ratio	*p*-value
Age (years)		
18–25	Reference	
26–35	0.84	0.008
36–45	0.81	0.001
46–55	0.93	0.236
56–65	1.12	0.031
>65	1.41	<0.001
Female vs male	1.08	0.003
Diagnosis		
COPD	Reference	
Idiopathic pulmonary fibrosis	1.30	<0.001
Cystic fibrosis	0.88	0.001
Other fibrosis[a]	1.23	<0.001
Pulmonary hypertension	1.29	<0.001
Bronchiectasis	1.08	0.306
Lymphangiomyomatosis	0.43	<0.001
Other	1.07	0.409
Body mass index, kg/m^2	1.02	<0.001
Creatinine, mg/dL	1.15	<0.001
Total bilirubin	1.02	<0.001

Table 2 Univariate Associations of Pre-transplant Characteristics With 5-year Survival

Recipient characteristic	Hazard ratio	*p*-value
Pulmonary variables		
Oxygen requirement, liters/min	1.06	<0.001
Carbon dioxide, mEq/liter	0.995	0.003
FEV_1, %predicted	1.003	<0.001
FVC, %predicted	1.000	0.711
6-minute walk test <150 feet	1.24	<0.001
Mechanical ventilation	1.18	0.031
Hemodynamic variables		
Cardiac output, liters/min	0.966	0.008
Wedge pressure, mm Hg	0.998	0.468
Systolic pulmonary artery pressure, mm Hg	1.003	0.004
Recipient viral status		
CMV-positive status	1.017	0.584
EBV-positive status	0.86	0.003
HCV-positive status	1.24	0.039
Comorbidities		
Diabetes	1.13	0.002
Hypertension	1.16	<0.001
Cancer	1.10	0.232
Transfusion history	1.30	<0.001
Peptic ulcer	1.18	0.011
Cerebral vascular	1.36	0.061
Corticosteroid user	1.22	<0.001

Table 4 AUC and Parameters of 5-year Survival Using Disease-specific Models

	COPD	IPF	CF
AUC	0.553	0.591	0.584

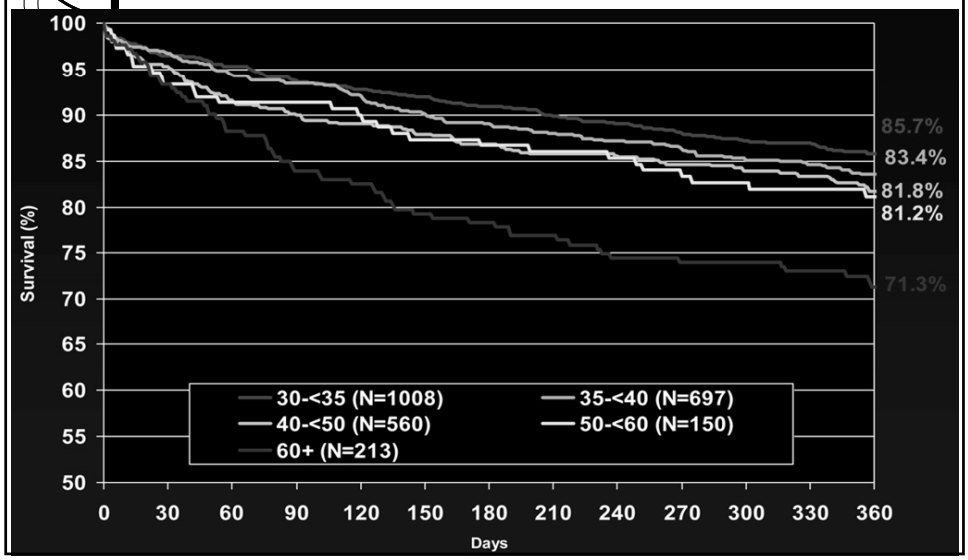


Conclusion:

La prédiction de la survie post transplantation sur la base des paramètres prétransplantation est une démarche utopique….

Le LAS est avant tout un score de sévérité pré-transplantation

Survie post tx en fonction du LAS



Avantages et inconvénients du LAS

- Liste d'attente courte
- Equité maximale face à la survie en liste d'attente
- Score mis à jour régulièrement
- Absence de souplesse pour les cas particuliers
- Augmentation des receveurs à haut risque
- Syndrome d'engagement
- Incitation à la tricherie ?

Les systèmes d'allocation peuvent-ils être comparés ?

- Taux de transplantation / Mio habitants
- Durée moyenne de la liste d'attente
- Mortalité en liste d'attente
- Pourcentage de poumons utilisés
- Survie à court et à long terme post-transplantation
- Répartition des diagnostics

	ABM	SOAS	LAS
Nb LTX/10^{E}6	3.6	**5.0**	4.5
Temps moyen en liste (j)	**135**	208	148
% décès en liste	10.3	10.0	**6.5**
% poumons acceptés	17	**42**	21
Survie à 1 an	77.5% (05-09)	**89%*** (04-10)	84% (02-07)
Survie à 3 ans	65%	**74%***	--
Survie à 5 ans	~55%	**72%***	53% (5 yrs)

* Lausanne-Genève

La prise en charge des (super-) urgences

Table 2: Comparison of 3 European urgency statuses for lung transplantation.

Urgency criteria	Eurotransplant	Agence de la Biomédecine	SOAS
Mechanical ventilation in the ICU	Yes	Yes	Yes
COPD included	Yes	No	Yes
Re-Tx included	Yes	No	Yes
% of total candidates	40	17	10

SOAS: Swiss Organ Allocation System; Re-Tx: re-transplantation.

Krueger T et al. 2011

Swiss Medical Weekly · PDF of the online version · www.smw.ch

Ethique et Transplantation

- Autonomie du patient
- Bienfaisance
- Non-malfaisance
- Equité

- Situation de super-urgence ?
- Qualité de vie post-TX ? Soins palliatifs en liste d'attente !
- Syndrome de l'engagement? Acharnement thérap.
- Autres patients en liste ?

Pour conclure

La transplantation d'organes provenant de donneurs décédés est soumis à un rationnement explicite

Les principes d'équité et d'utilité s'opposent souvent lors de l'allocation des organes

Les comparaisons des différents systèmes nationaux ne peuvent se faire que sur un ensemble de paramètres pertinents