

LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE : MYTHE OU RÉALITÉ ?

P. EVRARD¹ et E. INSTALLÉ¹

INTRODUCTION

Longtemps confinée dans le catalogue des thérapeutiques expérimentales ou ésotériques, la transplantation pulmonaire est aujourd'hui devenue réalité.

La première transplantation pulmonaire isolée, effectuée par Hardy (1) en 1963, se solda par le décès du patient au dix-huitième jour. De cette date à la fin des années 1970, 37 tentatives sont effectuées : la plus longue survie n'est que de dix mois (2). C'est que les difficultés sont nombreuses : immunosuppression d'efficacité relative et aux effets secondaires prohibitifs, sutures bronchiques fragiles et de fiabilité inconstante, infections bronchopulmonaires létales. En effet, contrairement aux autres organes greffés, le poumon reste en contact avec l'air ambiant, environnement potentiellement septique, et les sutures bronchiques sont effectuées dans un territoire dévascularisé.

Dès 1968, la transplantation cœur-poumons, inaugurée par Cooley (3), se présente en alternative : ce n'est cependant qu'en 1981 que l'équipe de Stanford, forte de son expérience en transplantation cardiaque, en améliore le pronostic (4).

Entretemps, la transplantation pulmonaire progresse : les premiers succès de transplantation mono-pulmonaire sont rapportés en 1986 (5), de transplantation bipulmonaire, en 1988 (6). Ces succès sont attribuables aux énormes progrès réalisés tant dans le domaine de l'immunosuppression (notamment par l'introduction de la ciclosporine) que dans celui des techniques chirurgicales (en particulier des sutures bronchiques) (7, 8).

Cette revue consacrée aux divers modes de transplantation(s) pulmonaire(s) en résumera les indications, les critères de sélection des donneurs et receveurs ainsi que les résultats ; nous décrirons les problèmes rencontrés tant à court terme (séjour hospitalier) qu'à long terme (retour à domicile) ; les techniques chirurgicales ne seront que brièvement évoquées.

INDICATIONS ET RÉSULTATS

1. LA TRANSPLANTATION MONO-PULMONAIRE (tableau I)

Les premiers résultats encourageants de ce mode de transplantation ont été rapportés dans la *fibrose pulmonaire* (5). Cette indication constitue un modèle idéal : le poumon transplanté présente une meilleure compliance et des résistances vasculaires moindres que le poumon natif. Il en résulte une ventilation et une perfusion préférentielles du poumon transplanté (5).

La *bronchopneumopathie chronique obstructive* et l'*emphysème* paraissent moins favorables : une altération du rapport ventilation-perfusion (V/Q) est à craindre : le poumon natif est plus compliant mais présente un réseau vasculaire altéré (emphysème) et/ou plus résistif (hypertension artérielle pulmonaire secondaire). Cette objection théorique n'a cependant pas résisté à l'expérience clinique : l'inadéquation du rapport V/Q s'avère moins importante qu'at-

¹ Service des Soins Intensifs, Cliniques Universitaires (UCL) de Mont-Godinne, 5530 Yvoir.

TABLEAU I

Indications de transplantation mono-pulmonaire¹

- Fibroses pulmonaires
 - Fibrose pulmonaire idiopathique
 - Fibrose pulmonaire familiale
 - Fibroses pulmonaires d'origine médicamenteuse, toxique ou industrielle
 - Alvéolite allergique extrinsèque
 - Sarcoïdose
 - Sclérodermie localisée
 - Divers
- Hypertensions artérielles pulmonaires
 - Hypertension artérielle pulmonaire primitive
 - Eisenmenger (cas sélectionnés)
 - Sclérodermie localisée
- Bronchopneumopathie chronique obstructive
 - Emphysème
 - Déficience en alpha-1 antitrypsine
 - Bronchiolite oblitérante
- Divers
 - Histiocytose X
 - Lymphangioloïomyomatose
 - Granulomatose à éosinophiles
- Retransplantation

¹ Adapté de Morrison D.L. et al. (62).

tendue et parfois même absente (en particulier dans l'emphysème [9, 10]) ; elle ne limite ni les résultats opératoires ni la récupération fonctionnelle du patient (7-12). Une nette amélioration des échanges gazeux (11) et de la tolérance à l'effort (6 min walk test) s'observe après transplantation (7).

L'hypertension artérielle pulmonaire primitive s'est également avérée une bonne indication (13) : malgré une perfusion nettement préférentielle du poumon greffé (qui reçoit plus de 75 % du débit sanguin pulmonaire), on n'observe ni hypoxémie au repos ni désaturation à l'effort et ce, malgré une réponse ventilatoire majorée à l'effort, secondaire à l'augmentation de l'espace-mort fonctionnel (12, 14). Si les résultats spirométriques et la capacité de diffusion restent comparables aux valeurs préopératoires, les performances physiques sont le plus souvent améliorées :

l'importance de l'amélioration est proportionnelle au degré d'altération physique préopératoire : les patients très handicapés (stades 3 et 4 de la classification américaine : NYHA) retrouvent en règle une autonomie physique complète (NYHA 1). On observe une normalisation progressive de la fonction ventriculaire droite et des pressions artérielles pulmonaires (13, 14). Même l'insuffisance ventriculaire droite préopératoire sévère ne semble plus constituer une contre-indication formelle ainsi qu'en témoigne l'observation d'un de nos patients que nous avons greffé pour cette indication (tableau II). C'est qu'en effet le pouvoir de récupération du ventricule droit est considérable dès que sa postcharge se trouve diminuée, voire normalisée par la transplantation (15).

TABLEAU II

Transplantation mono-pulmonaire gauche pour hypertension artérielle pulmonaire primitive (observation personnelle)

	Avant transplantation	Après transplantation	
		1 mois	2 mois
F.E. V.D.	10	34	48
F.E. V.G.	30	60	63
PAP systolique	101	34	32
PAP moyenne	60	20	18
Perfusion droite		5	19
Perfusion gauche		95	81
Ventilation droite		47	57
Ventilation gauche		53	43

F.E. : fraction d'éjection (%); V.D. : ventricule droit; V.G. : ventricule gauche; PAP : pression artérielle pulmonaire (mmHg); Perfusion, Ventilation : scintigraphie pulmonaire de perfusion (xénon) et de ventilation (krypton) [%].

Reste le syndrome d'Eisenmenger (cardiopathie congénitale avec inversion de shunt suite à l'hypertension artérielle pulmonaire). Resté longtemps, avec l'hypertension artérielle pulmonaire, fief réservé de la transplan-

tation cœur-poumons, les premiers résultats des interventions réalisant la correction de la cardiopathie congénitale suivie de transplantation mono-pulmonaire s'avèrent encourageants (13, 16).

Au terme de cette brève revue, on peut observer que les indications de greffes mono-pulmonaires s'étendent progressivement à des affections jusqu'alors considérées comme relevant de la transplantation bipulmonaire ou de la greffe cœur-poumons. Cette tendance s'explique tant par le manque croissant d'organes disponibles (17) que par la qualité des résultats enregistrés : survie actuarielle à un an supérieure à 90% (Saint-Louis, Washington University : 18, 19), survies à deux ans comparables à celles observées après greffe cœur-poumons [58% (12) - 73% (20) en greffe mono-pulmonaire ; 58% (21) - 69% (22) en greffe cœur-poumons]. En outre, l'abstention de greffe cardiaque associée diminue l'incidence des rejets (23) et évite l'athérosclérose évolutive du cœur transplanté (24).

2. LA TRANSPLANTATION BIPULMONAIRE (tableau III)

Introduite en 1986 par l'équipe de Toronto, la transplantation bipulmonaire fut initialement proposée comme traitement de la *bronchopneumopathie chronique obstructive* terminale (6). A cette date en effet, la greffe cœur-poumons restait préférée mais s'avérait déjà difficilement réalisable par manque d'organes disponibles : une étude réalisée à Stanford montrait que 10 à 15% seulement des cœurs disponibles pour la transplantation pouvaient être utilisés pour le bloc cœur-poumons (25). Comme mentionné plus haut, la tendance actuelle, dans cette indication, privilégie la transplantation mono-pulmonaire : comparant les deux techniques, l'équipe de Saint-Louis observe une survie actuarielle à un an de 82% en transplantation

TABLEAU III

Indications de transplantation bipulmonaire¹

- Pathologies pulmonaires septiques
Mucoviscidose
Bronchectasies
- Bronchopneumopathie chronique obstructive
Emphysème
Déficience en alpha-1 antitrypsine
Bronchiolite oblitérante
- Hypertensions artérielles pulmonaires
- Divers
Granulomatose à éosinophiles
Lymphangioliomyomatose
- Retransplantation

¹ Adapté de Morrison D.L. et al. (62)

bipulmonaire (34 patients) et de 90% en transplantation mono-pulmonaire (32 patients) (19).

Les principales indications actuelles de la transplantation bipulmonaire sont les *pathologies pulmonaires septiques : bronchectasies bilatérales et mucoviscidose*. Le risque d'infection contro-latérale (poumon natif infectant le poumon greffé) paraît en effet prohibitif, surtout dans un contexte d'immunosuppression postopératoire. En ce qui concerne la mucoviscidose, selon un article récent émanant de l'équipe de Toronto, la transplantation pulmonaire devrait être envisagée dès que le VEMS tombe en dessous de 30% de la valeur prédite, voire plus tôt s'il s'agit d'enfants ou de malades de sexe féminin (26).

3. LA TRANSPLANTATION CŒUR-POUMONS (tableau IV)

Resté longtemps le mode de transplantation pulmonaire privilégié, la greffe du bloc cœur-poumons s'adressait aux patients atteints de maladie vasculaire pulmonaire primitive ou secondaire, de maladie parenchymateuse pulmonaire septique ou non, surtout lorsque ces pathologies se trouvaient associées ou compliquées d'affection car-

TABLEAU IV

Indications de transplantation cœur-poumons¹

- Hypertensions artérielles pulmonaires
Hypertension artérielle pulmonaire primitive
Eisenmenger
Maladie pulmonaire thrombo-embolique
- Maladies parenchymateuses pulmonaires associées à une atteinte cardiaque, primitive ou secondaire, irréversible.
- Pathologies pulmonaires septiques (surtout mucoviscidose).

¹ Adapté de Morrison D.L. et al. (62).

diague primitive (cardiopathie ischémique) ou secondaire (cœur pulmonaire chronique). Le manque croissant d'organes disponibles et la relative médiocrité des résultats à court, moyen et long terme rendent compte de la tendance actuelle à préférer les transplantations mono-pulmonaire ou bipulmonaire.

Dans une revue de littérature récente (27), la mortalité à 30 jours est de 25 % ; elle est de 36 % dans la série de 93 patients réalisée à Londres et Cambridge entre 1984 et 1990 (21). La survie actuarielle à un an est d'environ 60 % ; à trois, quatre et cinq ans, elle est respectivement de 55 %, 40 % et 30 % (21, 25).

Ces résultats sont attribuables à plusieurs facteurs : outre l'incidence apparemment plus grande des rejets et l'athérosclérose évolutive du cœur greffé déjà mentionnés, il faut relever une plus grande incidence d'hémorragies médiastinales per- et postopératoires (28) ainsi qu'une mortalité tardive plus importante par infection et/ou bronchiolite oblitérante (voir plus loin).

La transplantation du bloc cœur-poumons reste principalement indiquée dans les pathologies respiratoires terminales s'accompagnant d'insuffisance cardiaque sévère, surtout ventriculaire gauche, ainsi que dans les syndromes d'Eisenmenger où la réparation de la cardiopathie congénitale s'avère irréalisable. Elle reste indiquée dans les pa-

thologies pulmonaires septiques (surtout la mucoviscidose) où il semble prématuré de lui préférer définitivement la transplantation bipulmonaire.

CRITÈRES DE SÉLECTION
DES DONNEURS ET RECEVEURS

1. SÉLECTION DES RECEVEURS (tableau V)

Les candidats doivent satisfaire aux critères médicaux et psycho-sociaux habituellement requis pour les greffes d'organe ; quelques variantes sont spécifiques à la transplantation pulmonaire.

TABLEAU V

Critères de sélection

- Espérance de vie inférieure à 18 mois.
 - Âge < 60 ans (mono-pulmonaire)
< 50 ans (bipulmonaire)
< 45 ans (cœur-poumons)
 - Motivation du patient
- Contre-indications absolues :**
- Cancer
 - Maladie systémique sévère
 - Infection active (pulmonaire ou extra-pulmonaire)
 - Insuffisance hépatique ou rénale irréversible
- Contre-indications relatives :**
- Insuffisance cardiaque gauche ou maladie coronaire
 - Cortico-dépendance
 - Antécédent de chirurgie thoracique
 - Trachéotomie
 - Dénutrition sévère
 - Troubles psychiques graves, alcoolisme, drogue, tabac.

L'espérance de vie doit être très limitée (6 à 18 mois) (29). L'estimation en est parfois difficile : dans les fibroses pulmonaires, le taux de survie décroît régulièrement avec le temps (30), mais rapidement en fin d'évolution ; dans la bronchopneumopathie chronique obstructive et l'emphysème par contre,

il n'est pas rare d'observer, sur fond de détérioration régulière, des épisodes d'aggravation brutale, parfois létaux (31). Ce type d'évolution rend compte, du moins en partie, du nombre de patients décédant en attente de transplantation pulmonaire (56 % des 140 patients en attente de transplantation à Toronto entre 1983 et 1991 sont décédés avant de pouvoir être transplantés [12]).

Le nombre restreint de donneurs justifie l'imposition d'une *limite* d'âge, forcément quelque peu arbitraire. De 50 ans, la restriction est passée progressivement à 60 ans pour la transplantation mono-pulmonaire mais reste fixée à 50 ans pour la transplantation bipulmonaire, voire à 45 ans pour la greffe cœur-poumons. Ces limites d'âge sont en fait relatives : à titre d'exemple, le maintien d'une activité sociale, culturelle ou professionnelle sans contre-indication physiologique importante autorise la discussion de certains dépassements.

Le candidat doit être *motivé*, avoir un environnement socio-familial favorable et ne pas présenter de troubles psychiques graves ou de dépendance significative (alcool, tabac, drogue). Les situations angoissantes sont en effet nombreuses (attente, appels infructueux, exclusions temporaires pour affections intercurrentes, en particulier broncho-pulmonaires) et demandent une collaboration rigoureuse et exigeante du patient et de sa famille (isolement, traitement immunosuppresseur, fibroscopies répétées, kinésithérapie respiratoire et révalidation physique, hospitalisations fréquentes et/ou prolongées). Le status psychique et l'abstinence (alcool, drogue) doivent être évalués objectivement (consultation psychologique spécialisée).

Certaines contre-indications sont absolues : cancer (à l'exception du cancer broncho-alvéolaire qui pourrait être retenu comme indication de transplantation), maladie systémique (la sarcoïdose est cependant

une indication de transplantation), infection sévère active, insuffisance hépatique ou rénale sévère irréversible ; d'autres sont plus relatives et sont à discuter individuellement.

Il est préférable que la *fonction ventriculaire droite* permette l'intervention sans recourir à la circulation extra-corporelle (source de saignements accrus pendant et après l'intervention) ; de même, qu'une éventuelle altération de cette fonction soit réversible après transplantation pulmonaire. L'équipe de Toronto a fixé quelque peu arbitrairement la fraction d'éjection ventriculaire droite (FEVD) minimale acceptable à 25 % mais, comme nous-mêmes, a réalisé une greffe mono-pulmonaire chez un patient présentant une FEVD effondrée (12 %). Dans sa série, la FEVD moyenne des transplantés mono-pulmonaires était de 25 % ; celle des transplantés bipulmonaires était de 31 % (15).

Pour notre part, nous pensons qu'en matière de transplantations mono-pulmonaire ou bipulmonaire, il est surtout important d'avoir une *fonction ventriculaire gauche* satisfaisante, sans pathologie coronaire significative non-traitée. Remarquons qu'en cas d'hypertension artérielle pulmonaire sévère, la fonction ventriculaire gauche peut être altérée du fait du bombement du septum interventriculaire dans la cavité ventriculaire gauche.

Il est préférable que le patient soit sevré d'une éventuelle corticothérapie (risque de lâchage de la suture bronchique), qu'il n'ait pas subi de thoracotomie bilatérale (dissection difficile et risque d'hémorragie) et ne soit pas trachéotomisé (risque septique). Ces contre-indications sont cependant relatives et leur application varie en fonction des centres transplantateurs. La *dénutrition* sévère secondaire à la pathologie pulmonaire risque d'être irréversible et de compromettre une récupération fonctionnelle normale : il a de fait été montré que la capacité physique après transplantation pulmonaire est essentiellement dépendante des possibilités préopéra-

toires (7, 8). C'est la raison pour laquelle la revalidation physique préopératoire est d'une très grande importance : dans notre centre par exemple, tout patient inscrit en liste d'attente est inclus dans un programme de revalidation physique intensive comportant, outre la kinésithérapie journalière à domicile, une séance hebdomadaire en notre institution sous contrôle spécialisé.

2. SÉLECTION DES DONNEURS (tableau VI)

Le donneur ne dépassera pas 55 ans, sera exempt de pathologie infectieuse bronchopulmonaire ou systémique ; idéalement, il ne

TABLEAU VI

Critères de prélèvement pulmonaire

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Radiographie thoracique normale. 2. Aspirations endo-trachéales propres ; examen direct au Gram : flore saprophyte, absence de levures. 3. Bronchofibroscope : arbre trachéo-bronchique propre ; pas de signes d'infection ; pas de corps étranger ni de lésion traumatique. 4. Echanges gazeux : $PaO_2 > 300$ mmHg à $FiO_2 = 1$ et PEEP 5 cm H_2O ou $PaO_2 > 100$ mmHg à $FiO_2 = 0.4$ et PEEP 5 cm H_2O. 5. Compliance pulmonaire : pression d'insufflation < 25 cm H_2O pour un volume courant de 15 ml/kg à une fréquence de 8 respirations/min avec une PEEP de 5 cm H_2O (pour un tube endotrachéal de diamètre > 8). |
|---|

N.B. La mise en place d'un cathéter de Swan-Ganz peu avant les prélèvements facilitera considérablement le remplissage volémique en évitant tout œdème pulmonaire de surcharge.

présentera ni traumatisme thoracique ni contusion pulmonaire, œdème pulmonaire ou antécédent de thoracotomie (critères unilatéraux en cas de transplantation monopulmonaire). Dans les deux à quatre heures précédant le prélèvement, les examens complémentaires repris au tableau VI seront effectués (32). Dans le but d'éviter l'œdème pul-

monaire, la pression artérielle du donneur sera maintenue en procédant à un remplissage volémique *modéré* (ne pas dépasser 8-10 mmHg de pression veineuse centrale) ; la dopamine (2 à 10 mcg/kg/min) sera utile *après* remplissage volémique. Il est préférable que l'intubation et la ventilation assistée n'aient pas dépassé 72 heures.

Les critères de compatibilité à respecter sont le groupe sanguin (système ABO), l'immunisation au cytomégalovirus (un receveur CMV négatif ne peut recevoir de poumon que d'un donneur CMV négatif) (18, 33) et, dans des limites raisonnables (34), la configuration physique (poids, taille, périmètre thoracique).

TECHNIQUES OPÉRATOIRES

1. TRANSPLANTATION MONO-PULMONAIRE (17)

Plusieurs facteurs influencent le choix du côté opéré : on choisira de préférence un espace pleural vierge (absence d'antécédent de thoracotomie, pleurectomie ou talcage pleural) ou encore le côté présentant la plus grande altération du rapport ventilation/perfusion. En cas d'emphysème ou de bronchopneumopathie chronique obstructive, on transplantera de préférence le poumon droit. En effet, le poumon emphysémateux est anormalement compliant ; il en résulte qu'après transplantation, le poumon natif restant aura tendance à augmenter de volume. Cette hyperinflation abaissera plus facilement la coupole diaphragmatique gauche que la droite (la présence du foie gêne l'abaissement de la coupole diaphragmatique droite), évitant ainsi le refoulement médiastinal. Toutes contraintes égales, le côté gauche est préféré par les chirurgiens pour des raisons techniques.

L'abord chirurgical se fait par thoracotomie postéro-latérale, patient placé en décubitus latéral et intubé par une sonde permet-

tant la ventilation sélective des deux poumons. Un cathéter de Swan-Ganz est positionné dans l'artère pulmonaire du poumon non-opéré. Certaines équipes débutent par une laparotomie destinée à préparer l'épiploon qui sera ultérieurement utilisé pour réaliser une plastie entourant l'anastomose bronchique. Avant l'extraction du poumon, l'artère pulmonaire du côté opéré est clampée pendant quelques minutes de façon à évaluer la tolérance hémodynamique et ventilatoire sous ventilation sélective du poumon restant. Si nécessaire, une circulation extra-corporelle partielle, veino-artérielle fémorale, est mise en place après anticoagulation totale, ce qui favorise cependant les complications hémorragiques per- et postopératoires.

La pneumonectomie est effectuée lorsque le poumon du donneur est prêt à être implanté. Après réalisation des anastomoses veineuses pulmonaires (plus exactement auriculaire gauche), artérielle et bronchique, la circulation pulmonaire est purgée, le poumon greffé est progressivement insufflé et l'artère pulmonaire est déclampée.

Il faut noter que le poumon est le seul organe à être transplanté sans rétablissement de la circulation artérielle systémique, en l'occurrence les artères bronchiques. Il en résulte que l'anastomose bronchique est effectuée en territoire dévascularisé, ce qui explique la relative fréquence des lâchages secondaires de la suture bronchique. Le défaut de cicatrisation bronchique serait favorisé par une corticothérapie maintenue dans les jours précédant la transplantation, notion récemment contestée (20). L'épiploplastie a été proposée dans le but de favoriser une néo-vascularisation du territoire bronchique dévascularisé. Cette technique est actuellement moins utilisée, sans conséquences défavorables évidentes. La diminution de fréquence des complications liées à la suture bronchique s'expliquerait par l'amélioration des techni-

ques chirurgicales : emploi de fils non résorbables (Prolène), anastomoses « télescopiques » (invagination de la bronche distale dans la bronche proximale) (12, 19, 20).

2. TRANSPLANTATION BIPULMONAIRE

L'implantation « en bloc » des deux poumons (35) est progressivement abandonnée au profit de la technique de transplantations mono-pulmonaires bilatérales séquentielles (19, 35, 36) : les anastomoses bronchiques bilatérales présentent moins de complications que la suture trachéale, la thoracotomie antéro-latérale bilatérale avec sternotomie transverse permet une meilleure visualisation du champ opératoire et la circulation extra-corporelle peut être plus souvent évitée.

3. TRANSPLANTATION CŒUR-POUMONS

L'extraction et l'implantation du bloc cœur-poumons sont réalisées comme lors de la transplantation cardiaque (sternotomie médiane) à laquelle s'ajoute toutefois la suture trachéale. D'apparence plus simple, cette technique expose cependant à des complications plus nombreuses. Il y a lieu en particulier d'éviter toute lésion des nerfs phréniques et d'assurer une hémostase parfaite (risque d'hémorragies au niveau du médiastin postérieur) (21, 37).

4. PRÉSERVATION DU POUMON (38)

La préservation du poumon explanté est actuellement réalisée, dans la plupart des centres, par la technique dite d'« hypothermie statique » : juste avant l'arrêt cardiaque, le lit vasculaire pulmonaire est vasodilaté par une perfusion de prostaglandine ou de prostacycline ; après l'arrêt cardiaque, le poumon est immédiatement refroidi et protégé par la per-

fusion, dans l'artère pulmonaire, du liquide dit de « pneumoplégie », à 4° centigrades (39). Ce liquide est soit de nature cristalloïde (par exemple, solution d'Euro-Collins modifiée) (32), soit de nature colloïde avec adjonction de sang du donneur (solution de Papworth) (40). Certaines équipes ont réintroduit le prélèvement et le transport sous circulation extra-corporelle hypotherme, rendu possible grâce au développement d'un matériel de circulation extra-corporelle portable (41).

Ces techniques permettent un temps de préservation ischémique de quatre à cinq heures.

SUITES OPÉRATOIRES

1. SUITES OPÉRATOIRES IMMÉDIATES

Les complications hémorragiques, l'œdème pulmonaire de reperfusion, l'instabilité hémodynamique, les dysfonctions ventriculaires, les problèmes de suture bronchique : tels sont les premiers défis.

Les *hémorragies postopératoires* sont plus fréquentes lorsqu'une circulation extra-corporelle a dû être utilisée. L'anticoagulation obligatoire en ce cas rend l'hémostase médiastinale difficile d'autant que la circulation bronchique est fréquemment hypertrophiée (surtout en cas d'hypertension artérielle pulmonaire) et les adhérences pleurales parfois nombreuses.

L'*œdème pulmonaire dit « de reperfusion »* est précoce et résulte d'une perméabilité capillaire accrue, souvent en rapport avec un temps d'ischémie prolongé. Il est favorisé par la surcharge volémique et ne régresse parfois que lentement, en deux à trois semaines (20). Il entraîne une altération des échanges gazeux (hypoxémie sévère) et une augmentation du volume pulmonaire pouvant nécessiter, comme dans quelques cas décrits, la

reprise de la thoracotomie et le maintien, pendant plusieurs jours, du thorax ouvert. L'œdème pulmonaire de reperfusion se traite par la déplétion volémique (balance hydrique négative, diurétiques, éventuelle ultrafiltration continue); l'hypoxémie peut être partiellement améliorée par l'adjonction d'une pression positive en fin d'expiration (PEEP). Le recours à l'oxygénation extra-corporelle (ECMO) est parfois nécessaire. Ces situations extrêmes sont cependant rares et reflètent le plus souvent une mauvaise préservation du greffon ou un état septique sévère : le pronostic en est des plus réservés.

L'*instabilité hémodynamique* complique plus fréquemment les transplantations cœur-poumons et les transplantations bipulmonaires. Il s'agit souvent d'un état hyperdynamique vasoplégique nécessitant le recours aux vasopresseurs. Associé à l'œdème pulmonaire, elle peut être particulièrement difficile à traiter.

La *défaillance cardiaque* se rencontre surtout dans deux circonstances : d'une part, lors des transplantations cœur-poumons où la qualité de la préservation myocardique est déterminante et d'autre part, dans les transplantations uni- ou bipulmonaires, lorsque l'insuffisance ventriculaire droite préopératoire (hypertension artérielle pulmonaire, cœur pulmonaire chronique) est telle que la transplantation doit se réaliser sous circulation extra-corporelle.

Mentionnons en outre l'*insuffisance rénale*, favorisée par la déplétion volémique et l'usage de la ciclosporine.

Dès que possible, le patient sera sevré de la ventilation assistée, après examen fibroscopique de la suture bronchique ou trachéale. L'extubation survient en moyenne au quatrième ou au cinquième jour ; elle peut cependant être soit plus précoce, soit beaucoup plus tardive...

2. SUITES OPÉRATOIRES DIFFÉRÉES (2 À 3 SEMAINES)

Passés les premiers jours, les principaux défis à relever seront le rejet, l'infection pulmonaire et les problèmes de suture bronchique.

Les épisodes de *rejet précoce* surviennent le plus souvent entre le cinquième et le huitième jour et entre le onzième et le quinzième jour. L'*infection pulmonaire* est rare avant le troisième jour (pour autant que le poumon greffé ait été stérile) et complique fréquemment les trois premières semaines.

Difficulté supplémentaire, le rejet et l'infection pulmonaire ont une présentation clinique et radiologique fort semblable : température, hypoxémie et leucocytose souvent modérées ; flou périhilaire, infiltrat et épanchement pleural à la radiographie thoracique. Le diagnostic différentiel repose sur la bronchofibroscopie au cours de laquelle seront effectués un prélèvement distal par brosse protégée, un lavage broncho-alvéolaire (LBA) (42) et des biopsies pulmonaires transbronchiques (43, 44). L'absence de germes, de filaments mycéliens ou d'inclusions virales à l'examen direct (brosse protégée, liquide de LBA) orientera vers un diagnostic de rejet qui sera traité par l'injection de un gramme de méthylprednisolone. Ce traitement servira souvent de test diagnostique : il confirme le rejet lorsque l'amélioration clinique et radiologique est rapide (12 à 24 heures) (5). En ce cas, deux injections supplémentaires de 500 mg de méthylprednisolone seront effectuées à un jour d'intervalle.

Le rejet

Les critères diagnostiques cliniques du rejet pulmonaire aigu ont été mentionnés plus haut. Il survient le plus souvent pendant les trois premières semaines. A ce moment, la majorité des cellules recueillies au LBA (macrophages, lymphocytes) ont encore le phé-

notype du donneur ; ce n'est que par la suite qu'elles seront remplacées par les cellules du receveur (45).

La confirmation histologique du rejet clinique est obtenue par la biopsie pulmonaire transbronchique (43, 44) ou, rarement pratiquée, chirurgicale (46). On distingue quatre stades (47). Le premier, dit de latence, se caractérise par un léger œdème interstitiel et l'absence d'infiltrat périvasculaire. Le second, dit vasculaire, se caractérise par l'existence d'un infiltrat lymphocytaire d'abord périveineux, puis péribronchique, enfin périartériel. Ces lésions permettent un diagnostic positif de rejet. Le troisième stade est alvéolaire : infiltrat lymphocytaire et macrophagique interstitiel et alvéolaire, suivi d'œdème intra-alvéolaire. Le dernier stade, de destruction, se caractérise par la nécrose alvéolaire hémorragique.

Dans le cas particulier de la greffe cœur-poumons, le rejet pulmonaire est plus fréquent et se développe indépendamment du rejet cardiaque (48, 49) ; en particulier, la biopsie myocardique s'avère sans utilité dans le suivi pulmonaire (49).

La biopsie pulmonaire transbronchique est un acte invasif qui peut se compliquer d'hémoptysies parfois impressionnantes (mais le plus souvent contrôlables par une sonde de Fogarty) et de pneumothorax. Il est dès lors naturel que l'on ait cherché des méthodes de diagnostic, surtout précoce, moins éprouvantes.

La spirométrie s'avère extrêmement précieuse : une diminution de la capacité vitale et du VEMS, observée durant deux jours consécutifs, doit faire suspecter le rejet et conduire à des examens complémentaires (radiographie, biopsie) (21, 50). Il existe actuellement des appareils de volume très réduit, portables, utilisables à domicile, de prix abordable ($\pm 20\ 000$ FB). La spirométrie sera donc effectuée et notée soigneusement tous les jours par le patient, à l'hôpital comme à

son domicile. Elle permet en outre d'évoquer d'autres diagnostics comme la bronchiolite oblitérante, la bronchomalacie, une sténose sur la suture bronchique.

L'étude de la *perfusion pulmonaire en scintigraphie* lors du rejet postopératoire précoce permet parfois d'objectiver une redistribution significative du débit pulmonaire vers le poumon natif (5).

Les *méthodes immunologiques* restent investiguées : le rejet étant le résultat de l'activation et de l'accumulation de lymphocytes T de l'hôte vis-à-vis des antigènes étrangers, il était logique de vouloir analyser le contenu du poumon greffé. Le LBA s'est avéré décevant : il ne donne pas d'informations spécifiques de rejet mais permet de détecter ou d'exclure une infection (cytomégalovirus, pneumocystis carinii, filaments mycéliens, germes banaux) (51, 52). La détection et le dosage dans le sang circulant de certains marqueurs de l'activation immunitaire seront peut-être utiles ; le dosage de la fraction soluble du récepteur de l'interleukine 2 a suscité certains espoirs (53) hélas démentis récemment (54).

L'immunosuppression

Il y a lieu de distinguer l'immunosuppression initiale, appliquée les deux premières semaines, de l'immunosuppression d'entretien.

L'immunosuppression initiale associe globulines anti-lymphocytaires, azathioprine et ciclosporine. Les *corticostéroïdes* ne sont en règle générale administrés que pendant les 36 premières heures et ne sont repris qu'à la deuxième ou troisième semaine suivant la transplantation. Cette interruption, dont l'utilité a été récemment contestée (12, 35), a pour but de permettre une cicatrisation bronchique correcte (5). Les *globulines anti-lymphocytaires ou anti-thymocytaires* sont administrées pendant la phase d'abstention des corticoïdes ; le taux de lymphocytes est maintenu entre 70 et 120 par mm³ (35).

Certains centres remettent en cause le bien-fondé de cette thérapeutique qui augmenterait la prévalence de l'infection à cytomégalovirus (33).

L'immunosuppression d'entretien est le plus souvent réalisée en associant corticoïdes, azathioprine et ciclosporine.

Le rejet aigu se traite par corticothérapie « pulsée » (1 g de méthylprednisolone le premier jour, 500 mg les 2 jours suivants). Les rares cas d'échec justifient le recours aux globulines anti-lymphocytaires, voire à l'OKT3.

L'infection

L'infection pulmonaire est actuellement la principale cause de mortalité précoce (12) ; elle peut être bactérienne, virale, parasitaire ou fongique. La pneumonie bactérienne se rencontre surtout dans les deux premières semaines postopératoires (prévalence : \pm 35 %) ; elle reste cependant une complication majeure par la suite avec une prévalence de 37% dans la première année et de 36 % par la suite (55). Elle est suivie chronologiquement par l'infection à cytomégalovirus, infection du deuxième mois, et enfin par la pneumopathie à pneumocystis carinii.

La *pneumonie bactérienne* précoce, survenant dans les deux premières semaines, complice plus d'un tiers des transplantations et implique dans les trois quarts des cas des germes Gram négatifs (entérobactéries et pseudomonas) et dans le quart restant, des staphylocoques dorés. Précoce, elle est souvent secondaire à l'inhalation à *minima* de germes dans le poumon du donneur avant le prélèvement (pneumopathie infra-clinique) et est favorisée par les altérations structurales du greffon secondaires à la période de dévascularisation (lésions muqueuses ischémiques, altération de la clearance des sécrétions par les cils vibratiles), le non-rétablissement des voies lymphatiques et la dénervation du greffon (absence du réflexe de toux favorisant l'accumulation des sécrétions). Tardive,

elle complique souvent un rejet chronique (passage du stade de colonisation au stade d'infection). Le traitement repose sur l'identification du germe responsable obtenue fréquemment par culture du liquide de LBA et de la brosse protégée. La pneumonie bactérienne est une des principales causes de mortalité des transplantés pulmonaires. A Pittsburg (55), elle est responsable de 42% des décès. Elle est particulièrement létale dans la mucoviscidose où la responsabilité du *pseudomonas cepacia* est prédominante (35).

Le *cytomégalo*virus est l'infection la plus fréquente survenant au cours du deuxième mois postopératoire. Rare lorsque donneur et receveur sont séronégatifs, l'incidence est de 75% à 100% lorsque le receveur (par réactivation de la maladie) ou le donneur (par transmission de la maladie) sont séropositifs (18). La compatibilité CMV entre donneur et receveur est donc de toute première importance. L'infection à CMV peut être asymptomatique (25% des cas), se présenter comme un « syndrome grippal » (15%), générer une pneumonie (> 50%) ou encore, mais plus rarement, engendrer une défaillance multi-organique sévère. Non traitée, la pneumopathie CMV est létale dans 75% des cas ; traitée, la mortalité reste lourde (Pittsburg : 22% [55]). En cas de transplantation impliquant un receveur séropositif, un traitement préventif est appliqué : soit association d'acyclovir à hautes doses et de sérum hyperimmun anti-CMV, soit gancyclovir, plus spécifique, probablement plus efficace (56) mais le plus souvent réservé au traitement curatif vu son prix et la possibilité d'effets secondaires plus importants.

L'infection à *pneumocystis carinii* survient le plus souvent entre le troisième et le sixième mois. Elle est quasi constante en l'absence de prophylaxie adéquate. Asymptomatique dans la moitié des cas, elle peut se présenter comme une infection des voies respiratoires

supérieures ou encore engendrer un tableau pneumonique (fièvre, infiltrats, hypoxémie) ; dans tous ces cas cependant l'infection pulmonaire est active ainsi qu'en témoigne le LBA, méthode diagnostique de choix. La prophylaxie, très efficace, est impérieuse et utilise en règle le triméthoprim-sulfaméthoxazole ; en cas d'intolérance à cette molécule, on aura recours à des aérosols de pentamidine. Outre la morbidité et parfois la mortalité qu'elle entraîne, l'infection à *pneumocystis carinii*, tout comme l'infection à CMV et au virus d'Epstein-Barr, favoriserait le rejet tardif chronique et la bronchiolite oblitérante.

L'infection fongique est moins fréquente ; disséminée, le pronostic en est redoutable. Le principal agent en est le *candida albicans* ; l'*aspergillus* n'est le plus souvent rencontré qu'associé aux candidoses sévères.

L'infection par le virus d'*Epstein-Barr* favorise très probablement tant la survenue de processus lymphoprolifératifs atteignant préférentiellement le poumon greffé (57) que le rejet chronique et la bronchiolite oblitérante.

Vu l'immunosuppression, toute infection doit être considérée comme potentiellement létale et justifie une mise au point étiologique rigoureuse incluant notamment brosse protégée et LBA.

3. COMPLICATIONS TARDIVES

La principale et la plus redoutable des complications tardives est sans conteste la bronchiolite oblitérante. Mentionnons en outre les infections broncho-pulmonaires, le rejet chronique, la sténose bronchique au niveau de la suture, la bronchomalacie diffuse.

La bronchiolite oblitérante

Principale cause de mortalité tardive, la bronchiolite oblitérante reste d'étiopathogénie mal précisée. Elle se caractérise par une

atteinte inflammatoire et proliférative des petites voies aériennes conduisant à l'obstruction et la destruction bronchiolaire se traduisant par un déficit respiratoire obstructif sévère.

La bronchiolite oblitérante est plus fréquente après greffes cœur-poumons (30 à 50 %) (27, 58) qu'après transplantations mono-pulmonaire (20 %) ou bipulmonaire (14 %) (53). Elle est souvent considérée comme l'expression d'un processus de rejet chronique (59), favorisé entre autres par des infections intercurrentes notamment CMV, pneumocystis carinii et virus d'Epstein-Barr. Elle peut s'accompagner de bronchomalacie diffuse (22).

Le diagnostic est évoqué par la spirométrie (courbe débit-volume) et la tomodynamométrie thoracique ; il est confirmé par l'histologie (biopsie pulmonaire transbronchique).

Le pronostic semble dépendre de la précocité du diagnostic. Il n'existe pas de traitement efficace : l'augmentation de l'immunosuppression (corticoïdes, ciclosporine et imuran) (60) pourrait arrêter ou ralentir la progression de la maladie mais s'accompagne de ses propres complications, notamment infectieuses.

RÉSULTATS FONCTIONNELS

Les résultats fonctionnels sont bons, principalement en terme de confort pour le patient : ce dernier récupère la possibilité de mener une vie normale (NYHA 1 ou 2).

Si l'on considère les résultats des différents tests de fonction respiratoire, l'importance de la récupération varie en fonction de l'indication de la transplantation. Dans les *fibroses* pulmonaires, la récupération est progressive pour atteindre des valeurs normales ou sub-normales au terme des six premiers mois. Dans les transplantations pour *emphysème* et *bronchopneumopathie chronique obstructive*,

la récupération fonctionnelle n'est que partielle : à trois mois, la consommation d'oxygène maximale est de 46 % des valeurs prédites pour les transplantations uni-pulmonaires et de 50 % pour les transplantations bipulmonaires. Cette limitation à l'effort maximal ne s'améliore pas avec le temps et n'est pas en relation avec les ventilations et fréquences cardiaques maximales : elle résulterait plutôt d'un déconditionnement musculaire chronique secondaire à la débilitation de longue durée précédant la transplantation et à une corticothérapie au long cours (7, 8, 11, 19).

Terminons en insistant sur le fait que la majorité des transplantés pulmonaires, souvent grabataires ou extrêmement limités physiquement depuis de nombreuses années, récupèrent une fonction respiratoire leur permettant de mener une vie normale.

CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET FINANCIÈRES

Si la transplantation pulmonaire est entrée dans la pratique clinique, il est cependant bon de terminer sur deux considérations. La première rappelle les exigences liées à cette thérapeutique : il est indispensable que le patient, avant d'accepter son inscription sur une liste d'attente, soit pleinement conscient des difficultés physiques et psychologiques qui l'attendent : immunosuppression à vie, endoscopies itératives, hospitalisations parfois répétitives liées aux infections pulmonaires auxquelles il reste exposé. La deuxième concerne le coût de cette procédure pour la société : il est difficilement chiffrable. Si le prix de la transplantation avoisine les 200 000 FB, le prix des contrôles, médications et hospitalisations post-opératoires peut être considérable ; ce qui doit interpeller tant le patient qui accepte d'« entrer en transplantation » (devoir moral de compliance et de collaboration) que l'équipe médicale qui

doit en poser les indications. Ces études de coût sont cependant complexes : il faut prendre en considération le coût de la poursuite d'un traitement médical conventionnel. A titre d'exemple, en ce qui concerne la mucoviscidose en phase avancée (lorsque l'indication de transplantation doit éventuellement être posée), une étude du groupe de Cambridge (61) a montré que le coût de la transplantation (mise au point préopératoire, prélèvement, chirurgie de transplantation et suivi à 1 an) n'était pas plus élevé que celui d'un traitement médical poursuivi.

CONCLUSIONS

La transplantation pulmonaire, unilatérale ou bilatérale, est entrée dans la pratique médicale. Elle s'adresse à des patients souffrant d'affections pulmonaires terminales : fibrose pulmonaire, emphysème, bronchopneumopathie chronique obstructive, bronchectasies, mucoviscidose, hypertensions artérielles pulmonaires primitive ou secondaire. La transplantation du bloc cœur-poumons tend à se limiter aux cardiopathies chirurgicalement non corrigées, accompagnées d'hypertension artérielle pulmonaire terminale et, pour certaines équipes, à la mucoviscidose. La transplantation pulmonaire bilatérale s'adresse par priorité aux pathologies infectées (mucoviscidose, bronchectasies). Les résultats à moyen terme sont encourageants, particulièrement dans les transplantations pulmonaires uni- et bilatérales où l'incidence de la bronchiolite oblitérante semble moindre que dans la greffe cœur-poumons ; ce dernier point reste cependant à confirmer, particulièrement dans le suivi à long terme. Les principales complications altérant le pronostic global de la transplantation pulmonaire sont la bronchiolite oblitérante et les infections secondaires. De nombreux progrès restent à faire, surtout dans les techniques d'immunosuppression.

RÉSUMÉ

La transplantation pulmonaire, unilatérale, bilatérale ou associée à la transplantation cardiaque est entrée dans la pratique médicale. Elle s'adresse à des patients souffrant d'affections pulmonaires terminales : fibrose pulmonaire, emphysème, bronchopneumopathie chronique obstructive, bronchectasies, mucoviscidose, hypertensions artérielles pulmonaires primitive ou secondaire. La transplantation du bloc cœur-poumons tend à se limiter aux cardiopathies chirurgicalement non corrigées, accompagnées d'hypertension artérielle pulmonaire terminale et, pour certaines équipes, à la mucoviscidose. La transplantation pulmonaire bilatérale s'adresse par priorité aux pathologies infectées (mucoviscidose, bronchectasies). Les résultats à moyen terme sont encourageants, particulièrement dans les transplantations pulmonaires uni- et bilatérales où l'incidence de la bronchiolite oblitérante semble moindre que dans la greffe cœur-poumons ; ce dernier point reste cependant à confirmer, particulièrement dans le suivi à long terme. Les principales complications altérant le pronostic global de la transplantation pulmonaire sont la bronchiolite oblitérante et les infections secondaires. De nombreux progrès restent à faire, surtout dans les techniques visant à prévenir et traiter le rejet du poumon greffé.

SUMMARY

Lung Transplantation : Myth or Reality ?

Single lung, double lung, and heart-lung transplantations are now procedures currently performed in selected centers in advanced countries. They are available for patients with end-stage lung disease : pulmonary fibrosis, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis, cystic fibrosis, primary and secondary pul-

monary hypertension, Eisenmenger's complex. There is a tendency to reserve heart-lung transplantation for patients with pulmonary hypertension and cardiac diseases that cannot be surgically corrected and, in some centers, for cystic fibrosis patients. Double lung transplantation is the procedure of choice for suppurative lung disorders such as bronchiectasis and cystic fibrosis. Although the long-term results are not yet known, it appears that these procedures are possible and that excellent mid-term results can be obtained, particularly in single lung and double lung transplantations where, compared with heart-lung transplantation, a lesser incidence of obliterative bronchiolitis seems to be observed: this latter point however awaits further confirmation, particularly in the long-term follow-up. Obliterative bronchiolitis and bron-

chopulmonary infections are the most frequent complications affecting the global prognosis of lung transplantation. Progress remain to be done, particularly in the fields of prevention and treatment of lung allograft rejection.

Cet article est écrit au nom de l'équipe de transplantation pulmonaire des Cliniques Universitaires (UCL) de Mont-Godinne : Pr J.C. Schoevaerdt, Pr R. Ponlot et Dr J.P. Haxhe, service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire ; Pr L. Delaunois, Drs Y. Sibille et P. Weynants, service de pneumologie ; Drs K. Joucken, E. Collard, V. Delire et A. Mayné, service d'anesthésiologie ; Drs F. Pouthier et G. Bulliard, service de biologie clinique ; Dr M. Delos, service d'anatomopathologie ; Drs C. Reynaert, B. Sprimont et Mr P. Janne, Dr psy., service de psychopathologie ; Mlle F. Montulet, service de médecine physique et de réhabilitation ; Pr E. Installé, Drs A. Dive, P. Evrard et M. Gonzalez, service des soins intensifs.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. HARDY J.D., WEBB W.R., DALTON M.L., WALKER G.R. — Lung homotransplantation in man ; report of the initial case. *JAMA* 186 : 1065-1074, 1963.
2. DEROM F., BARBIER F., RINGOIR S. — Ten-month survival after lung homotransplantation in man. *J Thorac Cardiovasc Surg* 61 : 835-846, 1971.
3. COOLEY D.A., BLOODWELL R.D., HALLMAN J.A. — Organ transplantation for advanced cardiopulmonary disease. *Am Thorac Surg* 80 : 30-35, 1969.
4. REITZ B.A., WALLWORK J.L., HUNT S.A., PENNOCK J., BILLINGHAM M., OYER P., STINSON E., SHUNWAY N.E. — Heart-lung transplantation. Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *NEngl J Med* 306 : 557-564, 1982.
5. TORONTO LUNG TRANSPLANT GROUP — Unilateral lung transplant for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 314 : 1140-1145, 1986.
6. COOPER J.D., PATTERSON G.A., GROSSMAN R., MAURER J.R. — Double lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 139 : 303-307, 1988.
7. GIBBONS W.J., LEVINE S.M., BRYAN C.L., SEGARRA J., CALHOON J.H., TRINKLE J.K., JENKINSON S.G. — Cardiopulmonary exercise responses after single lung transplantation for severe obstructive lung disease. *Chest* 100 : 106-111, 1991.
8. WILLIAM T.J., PATTERSON G.A., MCLEAN P.A., ZAMEL N., MAURER J.R. — Maximal exercise testing in single and double lung transplant recipients. *Am Rev Respir Dis* 145 : 101-105, 1992.
9. MAL H., ANDREASSIAN B., PAMELA F., DUCHATELLE J.P., RONDEAU E., DUBOIS F., BALDEYROU P., KITZIS M., SLEIMAN C., PARIENTE R. — Unilateral lung transplantation in end-stage pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 140 : 797-802, 1989.
10. LOW D.E., TRULOCK E.P., KAISER L.R., PASQUE M.K., DRESSLER C.M., EITTINGER N., COOPER J.D. — Morbidity, mortality, and early results of single versus bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103 : 1119-1126, 1992.
11. PATTERSON G.A., MAURER J.R., WILLIAMS T.J., CARDOSO P.G., SCAVUZZO M., TODD T.R. and the TORONTO LUNG TRANSPLANT GROUP — Comparison of outcomes of double and single lung transplantation for obstructive lung disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101 : 623-632, 1991.
12. DE HOYOS A.L., PATTERSON G.A., MAURER J.R., RAMIREZ J.C., MILLER J.D., WINTON T.L. and the TORONTO LUNG TRANSPLANT GROUP — Pulmonary transplantation. Early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103 : 295-306, 1992.
13. PASQUE M.K., KAISER L.R., DRESSLER C.M., TRULOCK E.P., TRIANTAFILOU A.N., COOPER J.D. — Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Technical aspects and immediate hemodynamic results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103 : 445-482, 1992.
14. LEVINE S.M., GIBBONS W.J., BRYAN C.L., WALLING A.D., BROWN R.W., BAILEY S.R., CRONIN T., CALHOON J.P., TRINKLE J.K., JENKINSON S.G. — Single lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Chest* 98 : 1107-1115, 1990.

15. CARERE R., PATTERSON G.A., LIU P., WILLIAMS T., MAURER J.R., GROSSMAN R. and the TORONTO LUNG TRANSPLANT GROUP — Right and left ventricular performance after single and double lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 102 : 115-123, 1991.
16. MCCARTHY P.M., ROSENKRANZ E.R., WHITE R.D., RICE T.W., STERBA R., VARGO R., MEHTA A.C. — Single lung transplantation with atrio-septal defect repair for Eisenmenger's syndrome. *Ann Thorac Surg* 52 : 300-303, 1991.
17. HUTTER J.A., DESPINS P., HIGENBOTTAM T., STEWART S., WALLWORK J. — Heart-lung transplantation : better use of resources. *Am J Med* 85 : 4-11, 1988.
18. HAYDOCK D.A., TRULOCK E.P., KAISER L.R., ETTINGER N.A., TRIANTAFILLOU A.N., OCHOA L.L., PASQUE M.K., KNIGHT S.R., COOPER J.D. and the WASHINGTON UNIVERSITY LUNG TRANSPLANT GROUP — Lung transplantation. Analysis of thirty-six consecutive procedures performed over a twelve-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103 : 329-340, 1992.
19. TRULOCK E.P., COOPER J.D., KAISER L.R., PASQUE M.K., ETTINGER N.A., DRESSLER C.M. and the WASHINGTON UNIVERSITY LUNG TRANSPLANT GROUP — The Washington University-Barnes hospital experience with lung transplantation. *JAMA* 266 : 1943-1946, 1991.
20. CALHOON J.H., GROVER F.L., GIBBONS W.J., BRYAN C.J., LEVINE S.M., BAILEY S.R., NICHOLS L., LUM C., TRINKLE J.K. — Single lung transplantation. Alternative indications and technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101 : 816-825, 1991.
21. DE LEVAL M.R., SMYTH R., WHITEHEAD B., SCOTT J.P., ELLIOTT M.J., SHARPLES L., CAINE N., HELMS P., MARTIN I.R., HIGENBOTTAM T., WALLWORK J. — Heart and lung transplantation for terminal cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101 : 633-642, 1991.
22. NOVICK R.J., AHMAD D., MENKIS A.H., REID K.R., PFLUGFELDER P.W., KOSTUK W.J., MCKENZIE F.N. — The importance of acquired diffuse bronchomalacia in heart-lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101 : 643-648, 1991.
23. GRIFFITH B.P., HARDESTY R.L., TRENTO A., PARADIS I.L., DUQUESNOY R.J., ZEEVI A., DAUBER J.H., DUMMER J.S., THOMPSON M.E., GRYZAN S. — Heart-lung transplantation : lessons learned and future hopes. *Ann Thorac Surg* 43 : 6-16, 1987.
24. DAWKINS K.D., JAMESON S.W., HUNT S.A., BALDWIN J.C., BURKE C.M., MORRIS A.J., BILLINGHAM M.E., THEODORE J., OYER P.E., STINSON E.B., SHUNWAY N.E. — Long-term results, haemodynamics and complications after combined heart and lung transplantation. *Circulation* 71 : 919-926, 1985.
25. HARJULA A.L., BALDWIN J.C., OYER P.E., STINSON E.B., SHUNWAY N.E. — Recipient selection for heart-lung transplantation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 22 : 193-196, 1988.
26. KEREM E., REISMAN J., COREY M., CANNY G.J., LEVISON H. — Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 326 : 1187-1191, 1992.
27. DARK J., CORRIS P.A. — The current state of lung transplantation (editorial). *Thorax* 44 : 689-692, 1989.
28. MCCARTHY P.M., STARNES V.A., THEODORE J., STINSON E.B., OYER P.E., SHUNWAY N.E. — Improved survival after heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 99 : 54-60, 1990.
29. EGAN T.M. — When is lung transplantation appropriate? *J Heart Lung Transplant* 11 : 1008, 1992.
30. TURNER-WARWICK M., BURROWS B., JOHNSON A. — Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 35 : 593-599, 1980.
31. GOTTLIEB L.S., BALCHUM O.J. — Course of chronic obstructive pulmonary disease following first onset of respiratory failure. *Chest* 63 : 1-6, 1973.
32. ZENATI M., DOWLING R.D., ARMITAGE J.M., KORMOS R.L., DUMMER J.S., HARDESTY R.L., GRIFFITH B.P. — Organ procurement for pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* 48 : 882-886, 1989.
33. CALHOON J.H., NICHOLS L., DAVIS R., BRYANT C.L., LEVINE S.M., ZAMORA C.A., ANZUETA A., LUM C.T., GROVER F.L., TRINKLE J.K. — Single lung transplantation. Factors in post-operative cytomegalovirus infection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103 : 21-26, 1992.
34. NOIRCLERC M., SHENNIB H., GIUDICELLI R., LATTER D., METRAS D., COLT H.G., MULDER D. — Size matching in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 11 : S203-S208, 1992.
35. RAMIREZ J.C., PATTERSON G.A., WINTON T.L., DE HOYOS A.L., MILLER J.D., MAURER J.R. and the TORONTO LUNG TRANSPLANT GROUP — Bilateral lung transplantation for cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103 : 287-294, 1992.
36. BISSON A., BONNETTE P. — A new technique for double lung transplantation. «Bilateral single lung» transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103 : 40-46, 1992.
37. JAMESON S.N., STINSON E.B., OYER P.E., BALDWIN J.C., SHUNWAY N.E. — Operative techniques for heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87 : 930-935, 1984.
38. NOVICK R.J., MENKIS A.H., MCKENZIE F.N. — New trends in lung preservation: a collective review. *J Heart Lung Transplant* 11 : 377-392, 1992.
39. BALDWIN J.C., FRIST W.H., STARKEY T.D. — Distant graft procurement for combined heart and lung transplantation using pulmonary artery flush and simple topical hypothermia for graft preservation. *Ann Thorac Surg* 43 : 670-673, 1987.
40. WALLWORK J., JONES K., CAVAROCCHI N., HAKIM M., HIGENBOTTAM T. — Distant procurement of organs for clinical heart-lung transplantation using a single-flush technique. *Transplantation* 44 : 654-658, 1987.
41. FRASER C.D., TAMURA F., ADACHI H., KONTOS G.J., BRAUN J., HUTCHINS G.M., BORKON A.M., REITZ B.A., BAUMGARTNER W.A. — Donor core-cooling provides improved static preservation for heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 45 : 253-257, 1988.
42. SHENNIB H., NGUYEN D. — Bronchoalveolar lavage in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 51 : 335-340, 1991.
43. HIGENBOTTAM T., STEWART S., PENKETH A., WALLWORK J. — Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of rejection in heart-lung transplant patients. *Transplantation* 46 : 532-539, 1988.
44. HIGENBOTTAM T., STEWART S., WALLWORK J. — Transbronchial lung biopsy to diagnose lung rejection and infection of heart-lung transplants. *Transplant Proc* 20 (S1) : 767-769, 1988.
45. PARADIS I.L., MARRARI M., ZEEVI A., DUQUESNOY R.J., GRIFFITH B.P., HARDESTY R.L., DAUBER J.H. — HLA phenotype of lung lavage cells following heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 4 : 422-425, 1985.
46. CAGLE P.T., TRUONG L.D., HOLLAND V.A., LAWRENCE E.C., NOON G.P., GREENBERG S.D. — Lung biopsy evaluation of acute rejection versus opportunistic infection in lung transplant patients. *Transplantation* 47 : 713-715, 1989.

47. PROP J., TAZELAAR H.D., BILLINGHAM M.E. — Rejection of combined heart-lung in rats : function and pathology. *Am J Pathol* 127 : 97-105, 1987.
48. KEENAN R.J., BRUZZONE P., PARADIS I.L., YOUSEM S.A., DAUBER J.H., STUART R.S., GRIFFITH B.P. — Similarity of pulmonary rejection patterns among heart-lung and double lung transplant recipients. *Transplantation* 51 : 176-180, 1991.
49. BALDWIN J.C., OYER P.E., STINSON E.B., STARNES V.A., BILLINGHAM M.E., SHUNWAY N.E. — Comparison of cardiac rejection in heart and heart-lung transplantation. *J Heart Transplant* 6 : 352-356, 1987.
50. OTULANA B.A., HIGENBOTTAM T., SCOTT J.P., CLELLAND C., HUTTER J.A., WALLWORK J. — Pulmonary function monitoring allows diagnosis of rejection in heart-lung transplant recipients. *Transplant Proc* 21 : 2583-2584, 1989.
51. GRYZAN S., PARADIS I.L., HARDESTY R.L., GRIFFITH B.P., DAUBER J.H. — Bronchoalveolar lavage in heart-lung transplantation. *Heart Transplant* 4 : 414-416, 1985.
52. WINTER S.M., PARADIS I.L., DAUBER J.H., GRIFFITH B.P., HARDESTY R.L., MERRILL W.W. — Proteins of the respiratory tract after heart-lung transplantation. *Transplantation* 48 : 974-980, 1989.
53. LAWRENCE E.C., HOLLAND V.A., YOUNG J.B., WINDSOR N.T., BROUSSEAU K.P., NOON G.P., WHISENAND H.H., DEBAKEY M.E., NELSON D.L. — Dynamic changes in soluble interleukin-2 receptor levels following lung or heart-lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 140 : 789-796, 1989.
54. JORDAN S.C., MARCHEVSKI A., ROSS D., TOYODA M., WATERS P.F. — Serum interleukin-2 levels in lung transplant recipients : correlation with findings on transbronchial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 11 : 1001-1004, 1992.
55. DAUBER J.H., PARADIS I.L., DUMMER J.S. — Infectious complications in pulmonary allograft recipients. *Clin Chest Med* 11 : 291-308, 1990.
56. DUNCAN S.R., PARADIS I.L., DAUBER J.H., YOUSEM S.A., HARDESTY R.L., GRIFFITH B.P. — Ganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infections in pulmonary allograft recipients. *Am Rev Respir Dis* 146 : 1213-1215, 1992.
57. NALESNICK M.A., JAFFE R., STARZL T.E., DEMETRIS A.J., PORTER K., BURNHAM J.A., MAKOWKA L., HO M., LOCKER J. — The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporin A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 133 : 173, 1988.
58. BURKE C.M., BALDWIN J.C., MORRIS A.J., SHUNWAY N.E., THEODORE J., TAZELAAR H.D., MCGREGOR C., ROBIN E.D., JAMIESON S.W. — Twenty-eight cases of human heart-lung transplantation. *Lancet* 1 : 517-519, 1986.
59. BURKE C.M., GLANVILLE A.R., THEODORE J., ROBIN E.D. — Lung immunogenicity, rejection and obliterative bronchiolitis. *Chest* 92 : 547-549, 1987.
60. ALLEN M.D., BURKE C.M., MCGREGOR C., BALDWIN J.C., JAMIESON S.W., THEODORE J. — Steroid responsive bronchiolitis after human heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 92 : 449-451, 1986.
61. SCOTT J., HIGENBOTTAM T., HUTTER J., HODSON M., STEWART S., PENKETH A., WALLWORK J. — Heart-lung transplantation for cystic fibrosis. *Lancet* 2 : 192-194, 1988.
62. MORRISON D.L., MAURER J.R., GROSSMAN R.F. — Preoperative assessment for lung transplantation. *Clin Chest Med* 11 : 207-215, 1990.