

La transplantation pulmonaire chez les personnes âgées

Pr HAMID Abdul Monem
Collège de Médecine de Paris
Groupe Transplantation Pulmonaire
Hôpital Foch

18^{ème} Rencontre de l'Association Franco Méditerranéenne
de Cardio-Pneumologie
Séville, du 3 - 7 mai 2023



Déclaration d'intérêts

Rémunération et avantages à titre personnel
AUCUN

Plan

- Introduction
- Situation ;
 - ❖ Amélioration disponibilité des greffons
 - ❖ Transition épidémiologique, la « révolution Kaftrio »
 - ❖ Courbe d'apprentissage : Amélioration de la survie post TP
- Evolution de de l'âge des receveurs
- Les Problématiques de l'âge :
 - ❖ l'âge >70 facteur péjoratif majeur
 - ❖ Comorbidités
 - ❖ Aspect éthique
 - ❖ Balance bénéfice/risque
 - ❖ Facteurs pronostic survie post TP
- Evaluation :
 - ❖ Evaluation Frailty dans la TP : quels outils?
 - ❖ Impact et évolution des autres « âge associated syndrome »
 - ❖ Evaluation pré greffe Pluridisciplinaires
- Quand référer un patient à une équipe de transplantation?
- Conclusion

18èmes Rencontres
Cardio-Pulmonaires

A F M P



2023
SÉVILLE



Y a-t-il un âge limite pour référer un patient à la TP?

Is there an age cut-off for lung transplantation?

What variables can be used to make the decision for listing an older candidate more accurate and comprehensive to guarantee a fair allocation of organs?

Introduction

- Depuis le succès des premières transplantations pulmonaires (TP) au début des années 1980, la greffe pulmonaire est devenue le traitement reconnu et validé des insuffisances respiratoires évoluées de toutes étiologies (hors néoplasies)
- La transplantation pulmonaire est envisagée lorsque l'espérance de vie des patients insuffisants respiratoires chroniques est estimée inférieure à 50 % à 1-2 ans.
- Au cours de ces 40 dernières années, les limites de la TP en matière d'acceptabilité des candidats ont également évolué, notamment en ce qui concerne la limite supérieure de l'âge des candidats potentiels

Introduction

- la limite d'âge supérieure des candidats est passée en quelques années de 55-60 ans à 65-70 ans, et plus > 75 ans USA
- Débat entre les équipes internationales :
 - ❖ si l'âge en soi n'est pas un facteur de risque de mortalité
 - ❖ les patients les plus âgés multiplient les comorbidités :
 - ✓ causes de complications
 - ✓ décès prématurés
 - ✓ altération de la qualité de vie.

Objectifs de la TP

	Mucoviscidose	PID/FPI	BPCO	HTAP
Population	Jeune, motivée	Agée	Agée, hétérogène	Jeune
Comorbidités	Rares	Fréquentes	Fréquentes	Oui
Evolution de la patho	Parfois instable	Instabilité imprévisible	Souvent stables	Instable
Objectif de la TP	Survie et QdV*	Survie	QdV* > Survie	Survie et QdV*
Survie post-TP	Bonne	Très médiocre	Intermédiaire	Bonne

* QdV = qualité de vie.

Le receveur vieillissant

Dossier thématique

Transplantation pulmonaire chez le sujet âgé

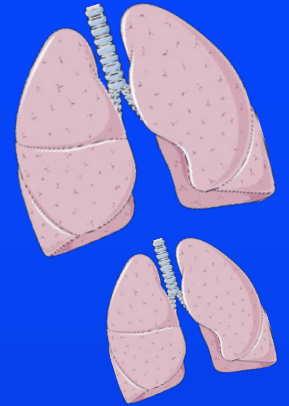
Lung transplantation in elderly patients

Marc Stern, Abdul Monem Hamid*, Clément Picard**

- On exposé les problèmes du sujet
- La sélection des patients est primordiale afin d'anticiper les risques inhérents aux comorbidités et d'adapter les traitements immunosuppresseur

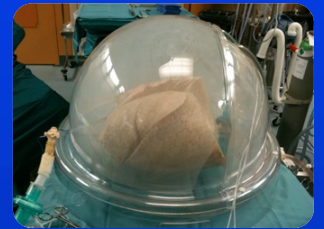
Le Courrier de la Transplantation - Vol. XIII -
n° 3 - juillet-août-septembre 2013

Situation



1) Amélioration disponibilité des greffons :

➤ Progrès techniques: Technique de réhabilitation
Ex VIVO

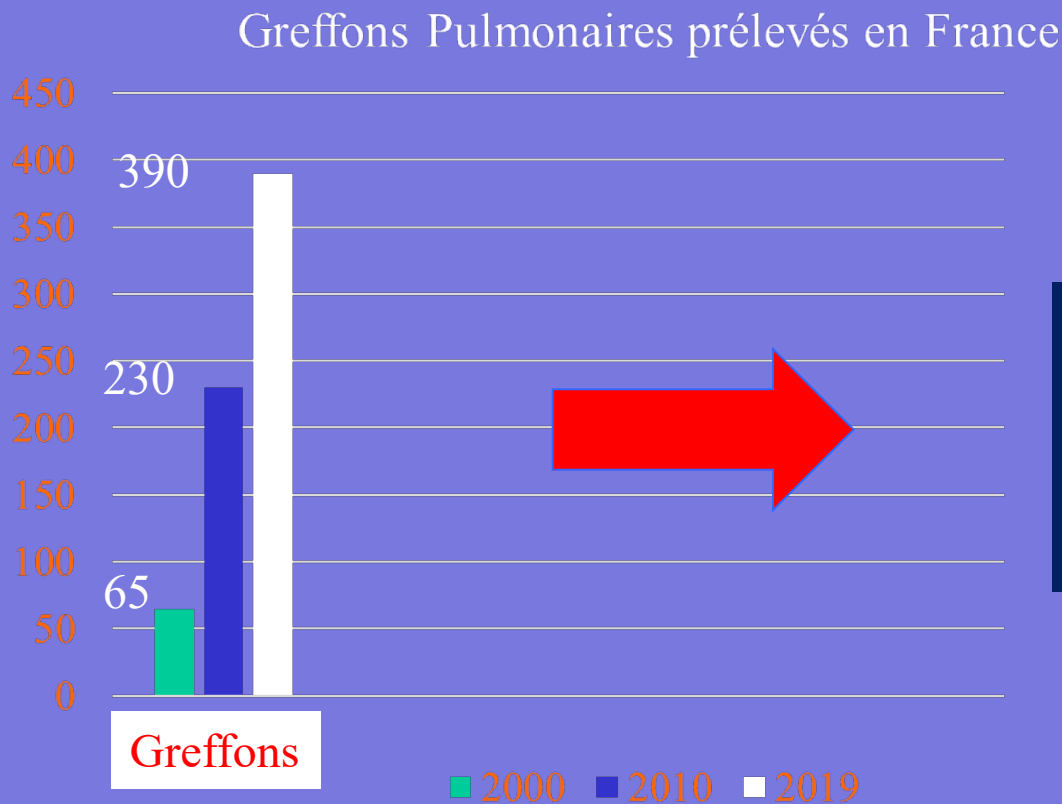


➤ Modification des règles de prélèvements et
d'attribution des organes

❖ Critères élargis

❖ Donneurs à cœur arrêté

Greffons pulmonaires prélevés en France



Diminution mortalité sur liste : les malades inscrits sur LNA de TP entre 2015 et 2020 ont

- 85% chance d'être greffés
- 6% risque de décéder

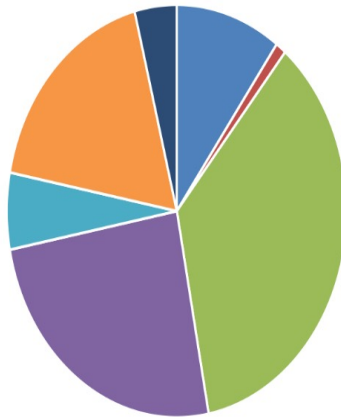
Situation

2) Transition épidémiologique : 2020 la « révolution Kaftrio »

2016



2018



2020

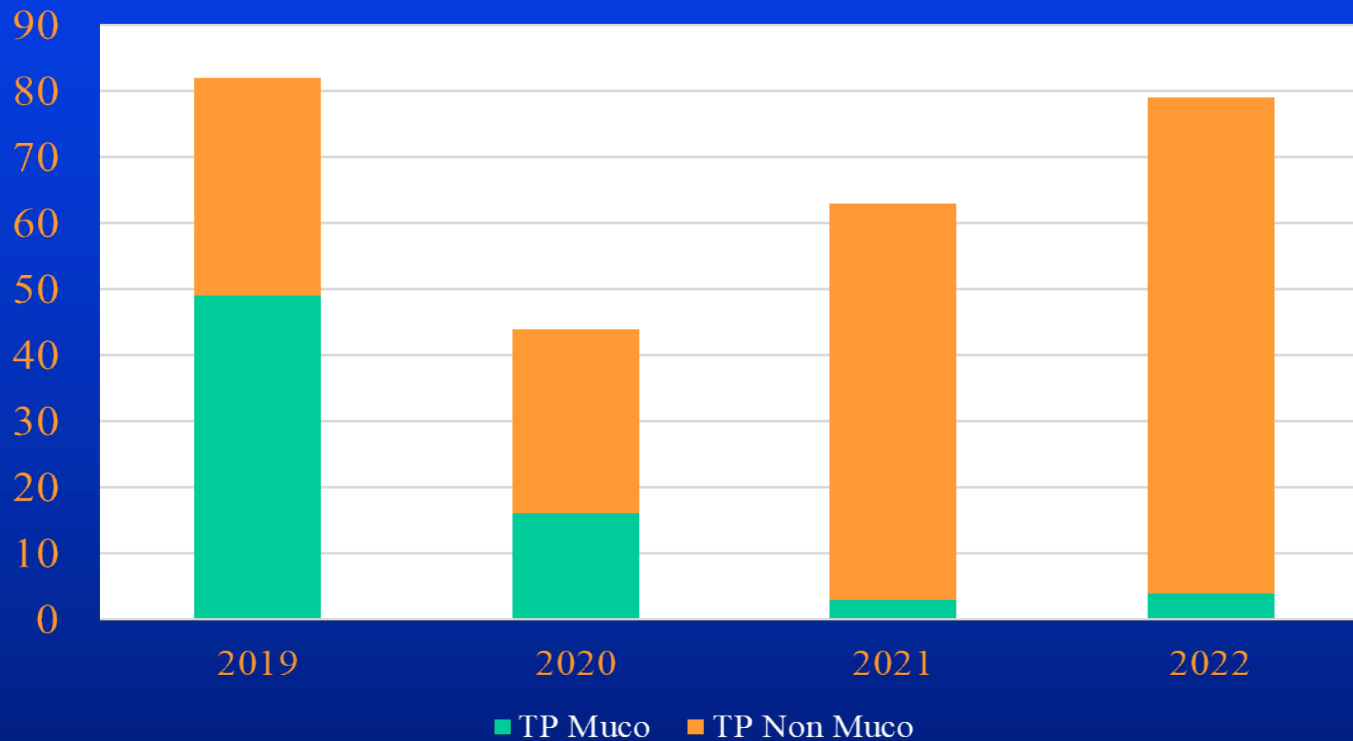


- Autre ou indéterminée
- Deficit en alpha anti-trypsine
- Emphysème-BPCO
- Fibrose pulmonaire
- Hypertension artérielle pulmonaire
- Mucoviscidose
- Replantation-Echec de greffe

Révolution Kaftrio

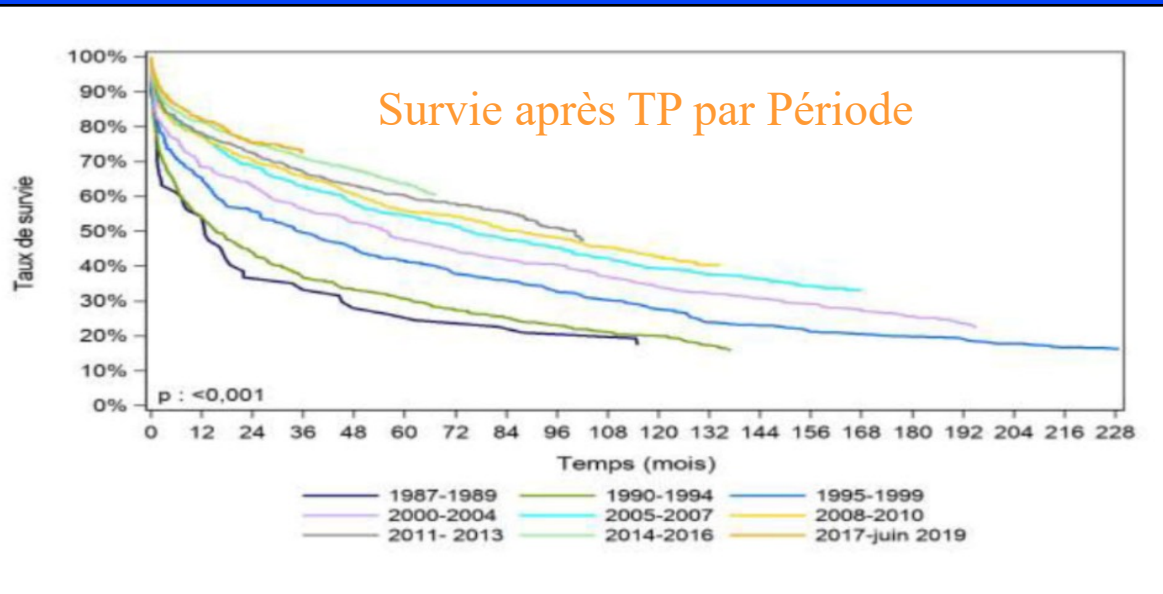


TP Muco/Non Muco



Situation

3) Amélioration de la survie post TP



ORIGINAL CLINICAL SCIENCE

The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report — 2021; Focus on recipient characteristics

ISHLT

Survie après TP par tranche d'âge
Surtout chez > 60 ans

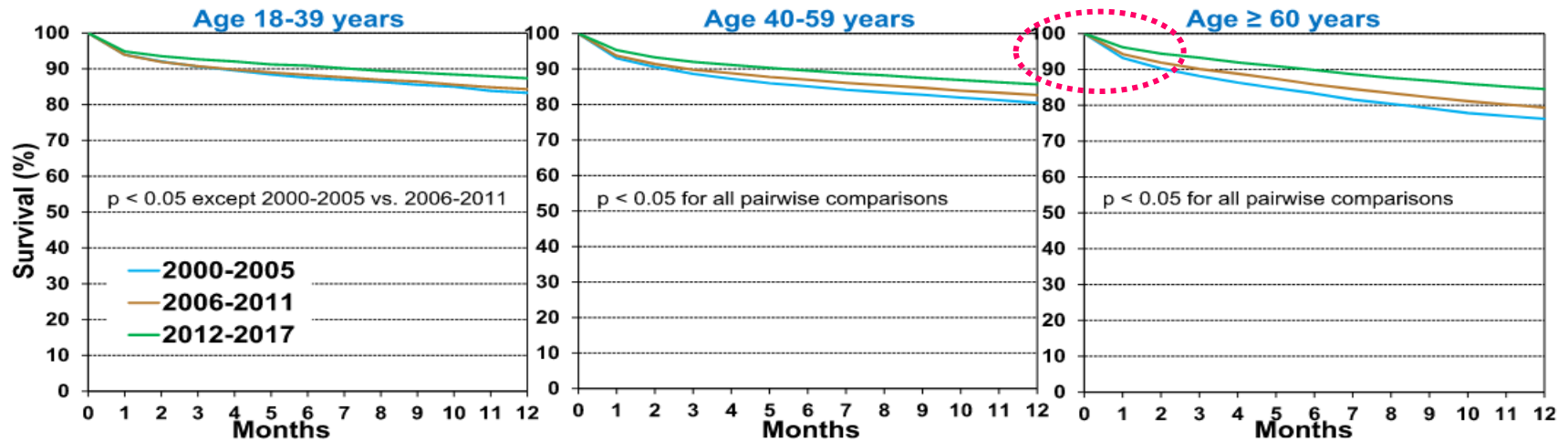
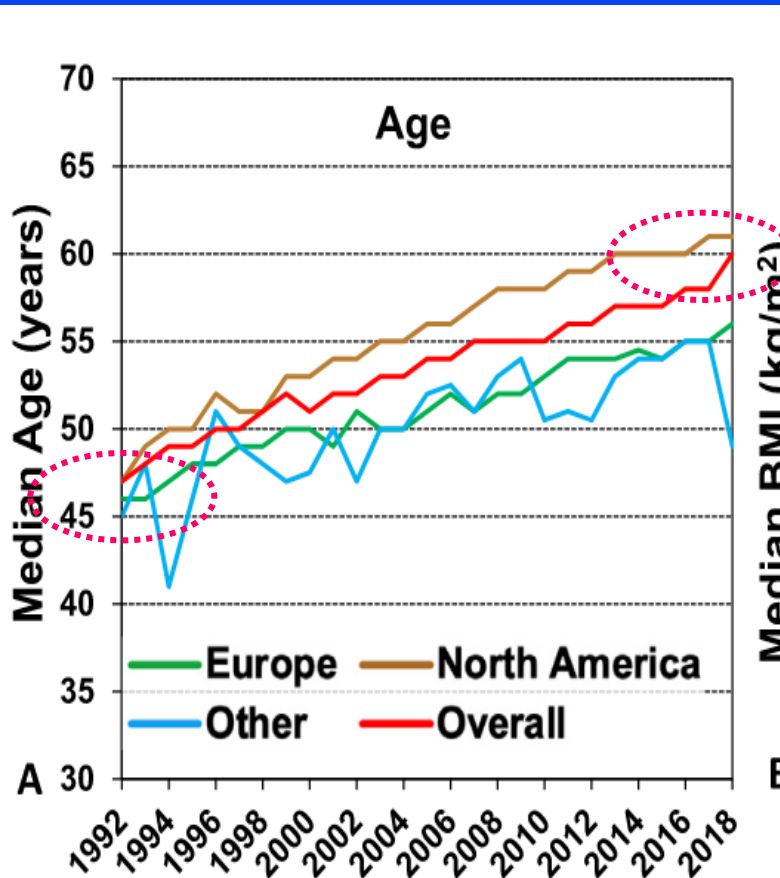


Figure 6 Kaplan-Meier survival within 12 months for adult lung transplant recipients by recipient age and era (transplants: January 2000-June 2017).

Situation

Age médian à la transplantation : + 15 ans depuis 1992



ORIGINAL CLINICAL SCIENCE

The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report — 2021; Focus on recipient characteristics

2018 (USA) : 35% receveurs >65 ans

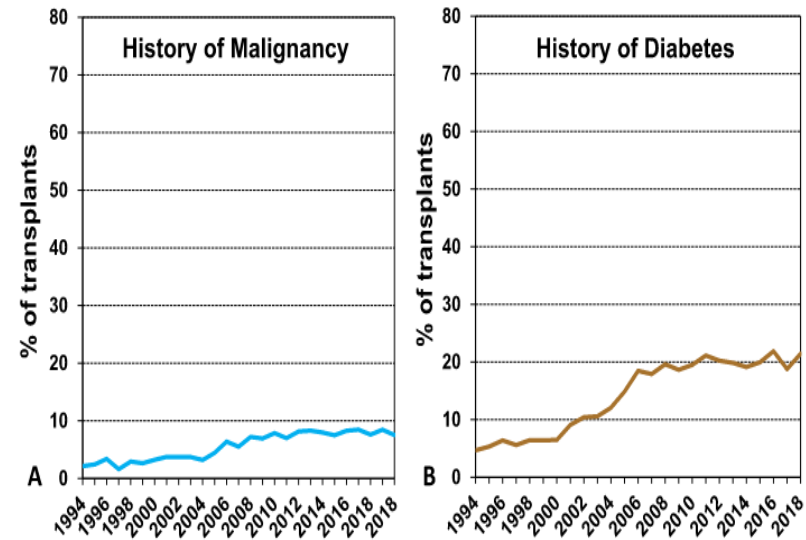


Figure 2 Median recipient (A) age (transplant:

Evolution de de l'âge

USA : Evolution de receveurs >65 ans

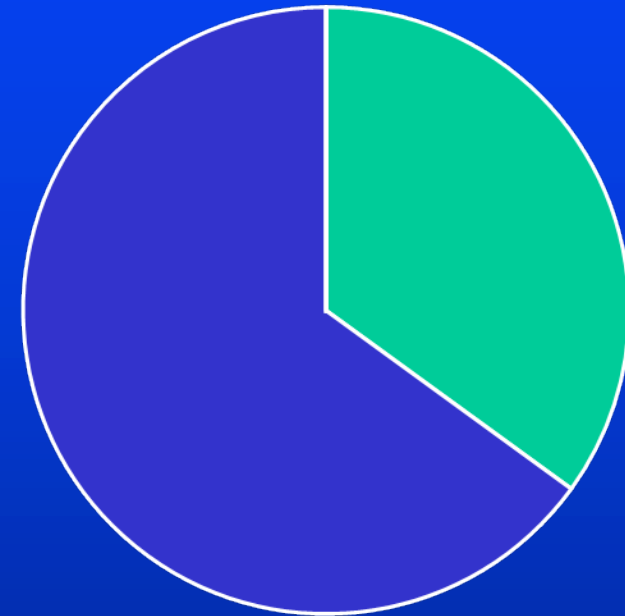
âge



âge



âge



■ >65 ans □ <65 ans

■ > 65 □ < 65 ans

■ > 65ans □ < 65 ans

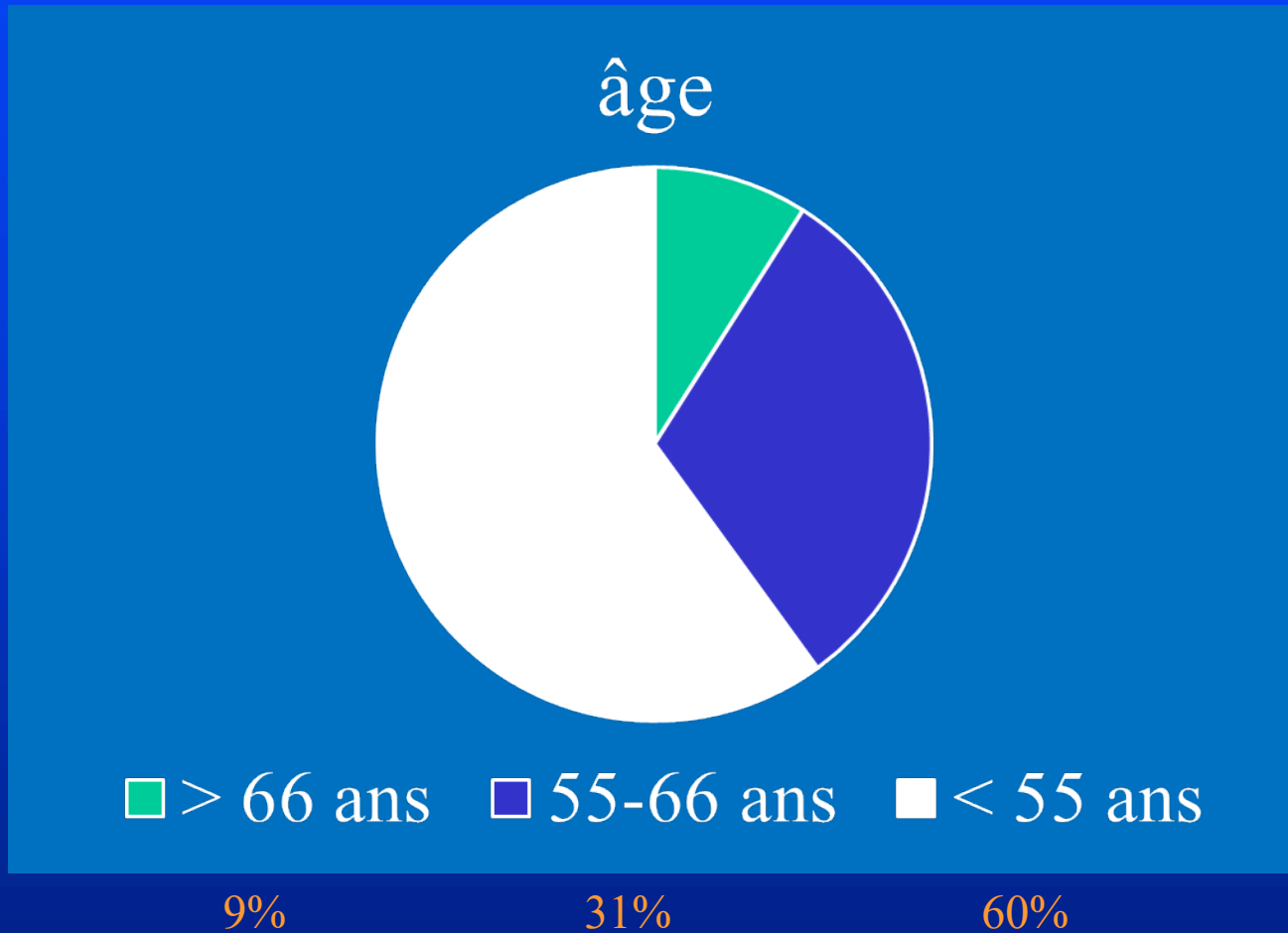
6,9%/2004

15%/2007

35%/2018

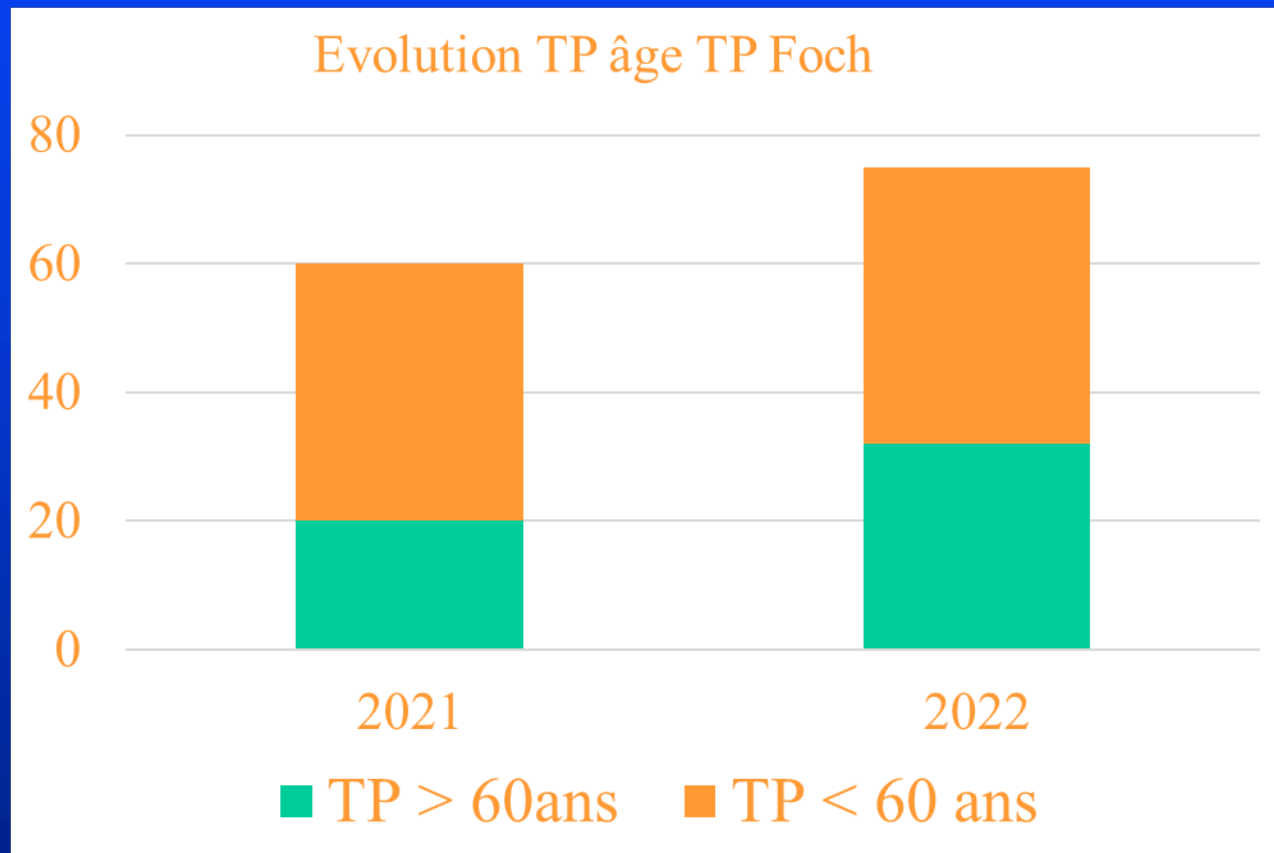
Evolution de de l'âge

En France : nouveaux inscrits 2021 ABM



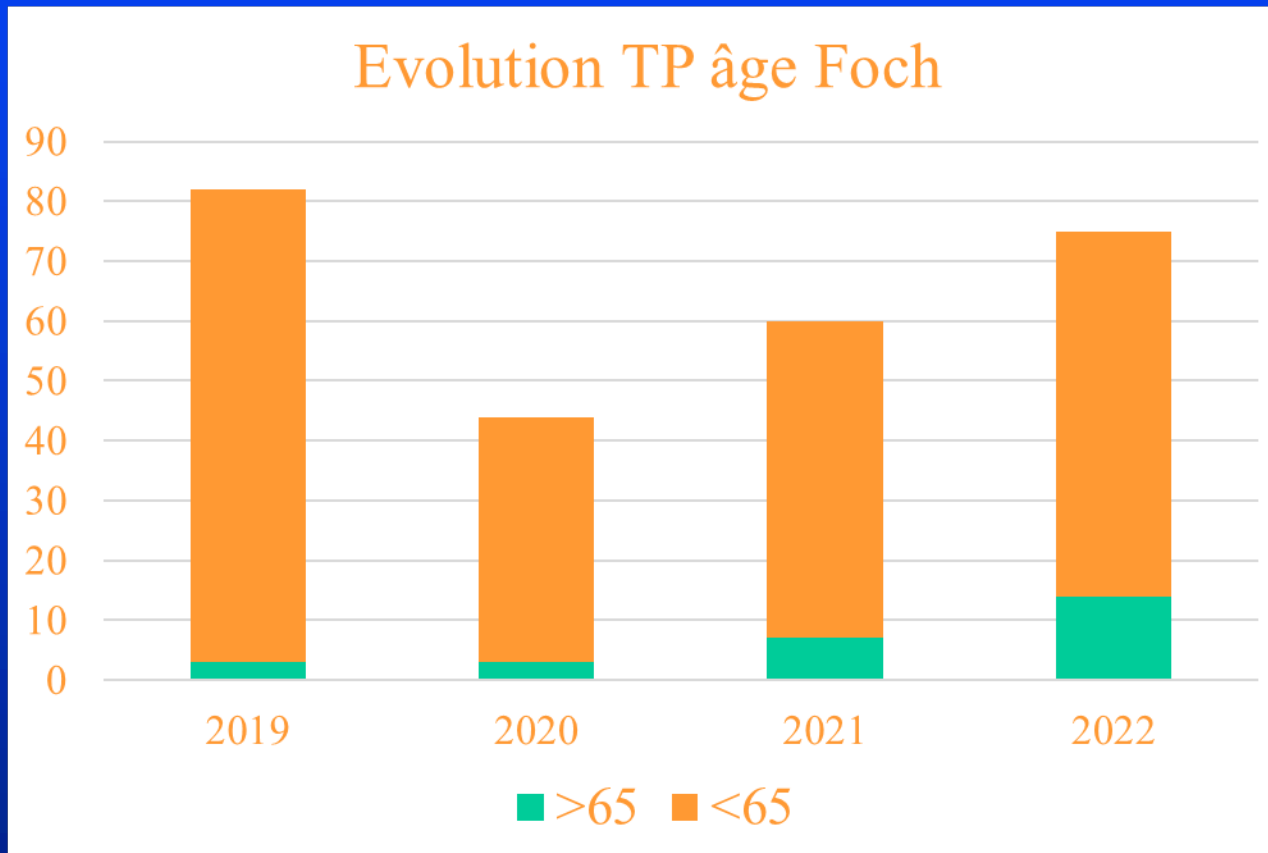
Evolution de de l'âge

Foch Evolution de receveurs >60 ans (42%)



Evolution de de l'âge

Foch Evolution de receveurs >65 ans (18%)



Evolution de de l'âge

Age limite : Que disent les recommandations?

American
Transplantation
Octobre 15
1998

The Journal of
Heart Lung
Transplantation
25(7):745-55,2006

The Journal of
Heart Lung
Transplantation
July 24 2021

Age limits:

- Heart-lung transplants ~ 55 years
- Single lung transplants ~ 65 years
- Bilateral lung transplants ~ 60 years

Relative contraindications

- Age older than 65 years.

Plus de CI mais :

- 65-70 : « FdR »
- >70 « FdR important »

1998

2006

2021

- l'âge n'est plus un critère unique de jugement.
- Liberté est laissée aux centres d'établir leur propre échelle de jugement

Evolution de de l'âge

Selection of lung transplant candidates in France in

Tableau 1 Contre-indications absolues et relatives à une transplantation pulmonaire selon les recommandations internationales de l'ISHLT [2].

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
Cancer dans les 2 dernières années (5 ans pour les cancers à haut risque de récurrence)	Âge supérieur à 65 ans

Tableau 1 Contre-indications et limites à la transplantation pulmonaire.

Condition	Contre-indication absolue	Haut risque : réservé à des cas particuliers et selon les centres	Risque de complications post greffe à court et long terme
Âge		> 70 ans	65–70 ans
IMC		≥ 35 kg/m ²	16–17 kg/m ² hypoalbumi-

2019

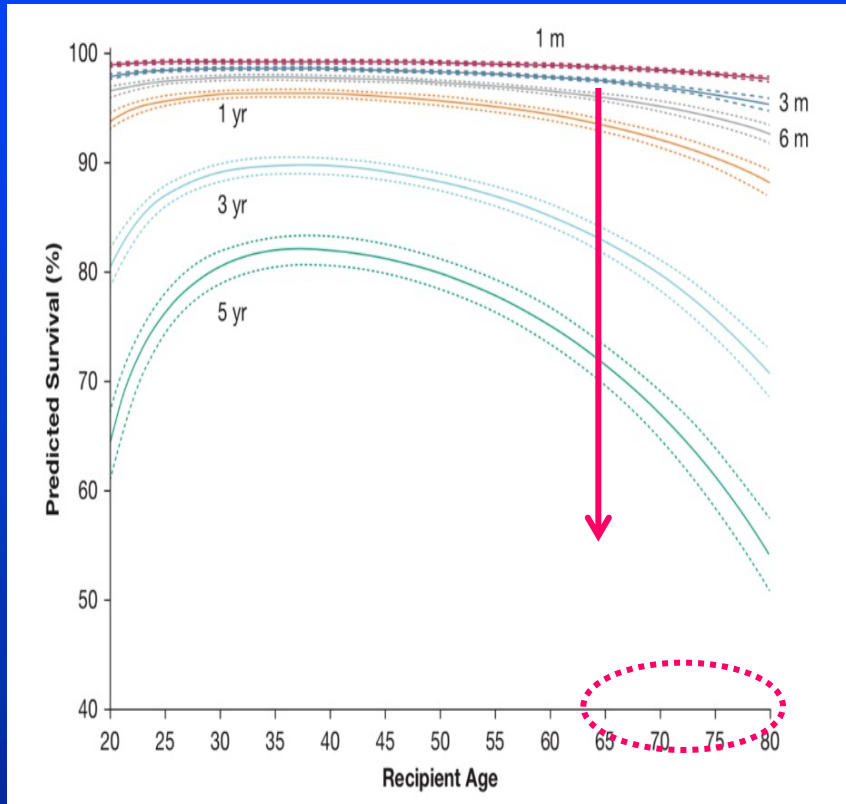
2022

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.03.009>

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2022.10.005>

Les Problématiques de l'âge

1) Age >70 à la TP : facteur péjoratif majeur



...OK 65-70 si candidats mieux sélectionnés?

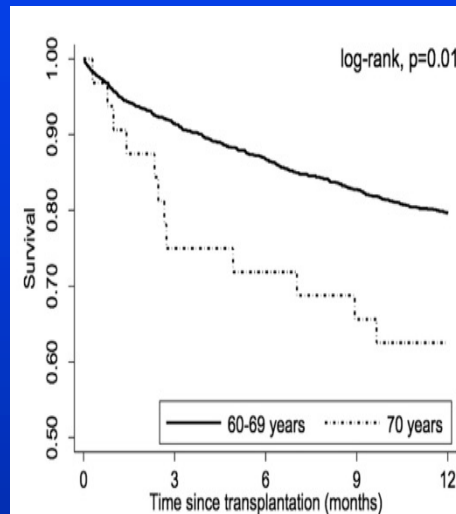


Figure 3 Kaplan-Meier survival curve for 1-year mortality between sexagenarians and septuagenarians for the years 2000 to 2005.

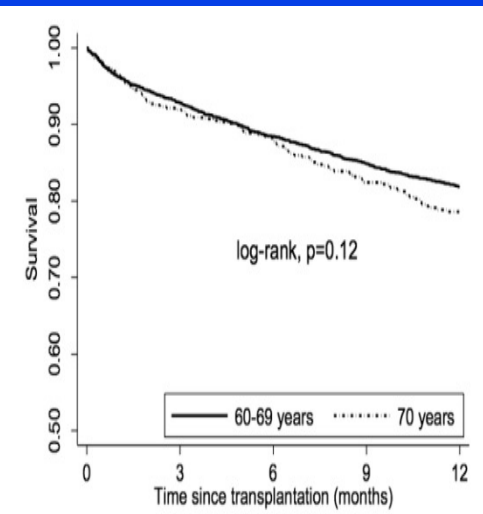


Figure 4 Kaplan-Meier survival curve for 1-year mortality between sexagenarians and septuagenarians for the years 2006 to 2012.

Lehr CJ, et al. *Extremes of age decrease survival in adults after lung transplant.* Chest 2020

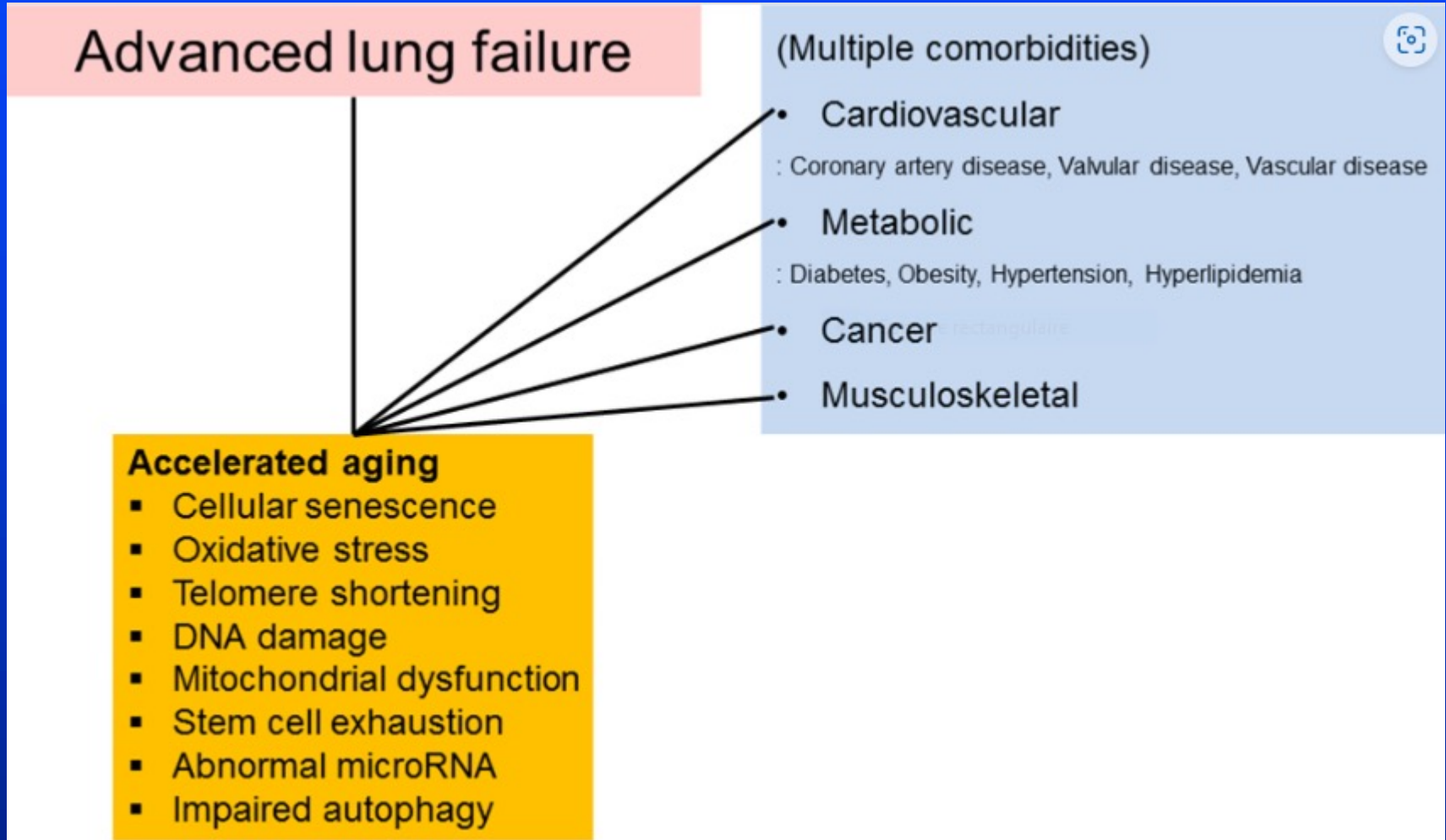
Hayanga AJ et al.: *Contemporary analysis of early outcomes after lung transplantation in the elderly using a national registry.* JHLT 2015

Les Problématiques de l'âge

- La question de l'âge dans la décision d'une TP est liée au rapport bénéfice/risque:
 - ❖ sur le plan de la communauté :
les équipes réservent les TP aux patients dont les chances de survie à long terme après la greffe sont supposées être les plus fortes.
 - ❖ sur le plan individuel:
 - Cofacteur de difficultés potentielles après TP
 - Association des comorbidités : vasculaires, métaboliques, rénales, osseuses, ,,,, ,associées au vieillissement.

Les Problématiques de l'âge

2) Comorbidités



Les Problématiques de l'âge

Common comorbidities in elderly patients with end-stage lung disease

Comorbidity	Transplant-associated complications that may be an augmenting factor
Cardiovascular (CAD, Valvular, PVD)	Steroid-induced vasculopathy, PTMS
Metabolic (DM, Obesity, HL, HT)	PTMS
Cancer	Immunosuppression
Musculoskeletal (Sarcopenia)	PTMS

Table 4 Non-infectious Complications Among Lung Transplant Recipients Aged 60 Years and Older^a

Complications	Recipient age (years)		p-value ^b
	60-65 (n = 43)	>65 (n = 78)	
Thromboembolism ^c	6 (14)	19 (24)	0.13
Rejection requiring immunosuppression ^d	21 (49)	22 (28)	0.02
Bone fractures ^e	5 (12)	10 (13)	0.55
Malignancy	0 (0)	12 (15)	0.004
PTLD	0	4	
Skin cancers	0	6	
Pancreatic cancer	0	1	
Urinary bladder cancer	0	1	
Drug toxicity	1 (2)	11 (14)	0.03
Tacrolimus ^f	1	8	
Neurotoxicity	1	7	
Gastrointestinal toxicity	1	3	
Cyclosporine	0	2	
Neurotoxicity	0	1	
Gastrointestinal toxicity	0	1	
Voriconazole	0	1	
Hepatotoxicity	0	1	
No. of readmissions			0.25
Median ± SD	1 ± 1.4	1.5 ± 2	
Mean	1.4	1.8	

3) Complications

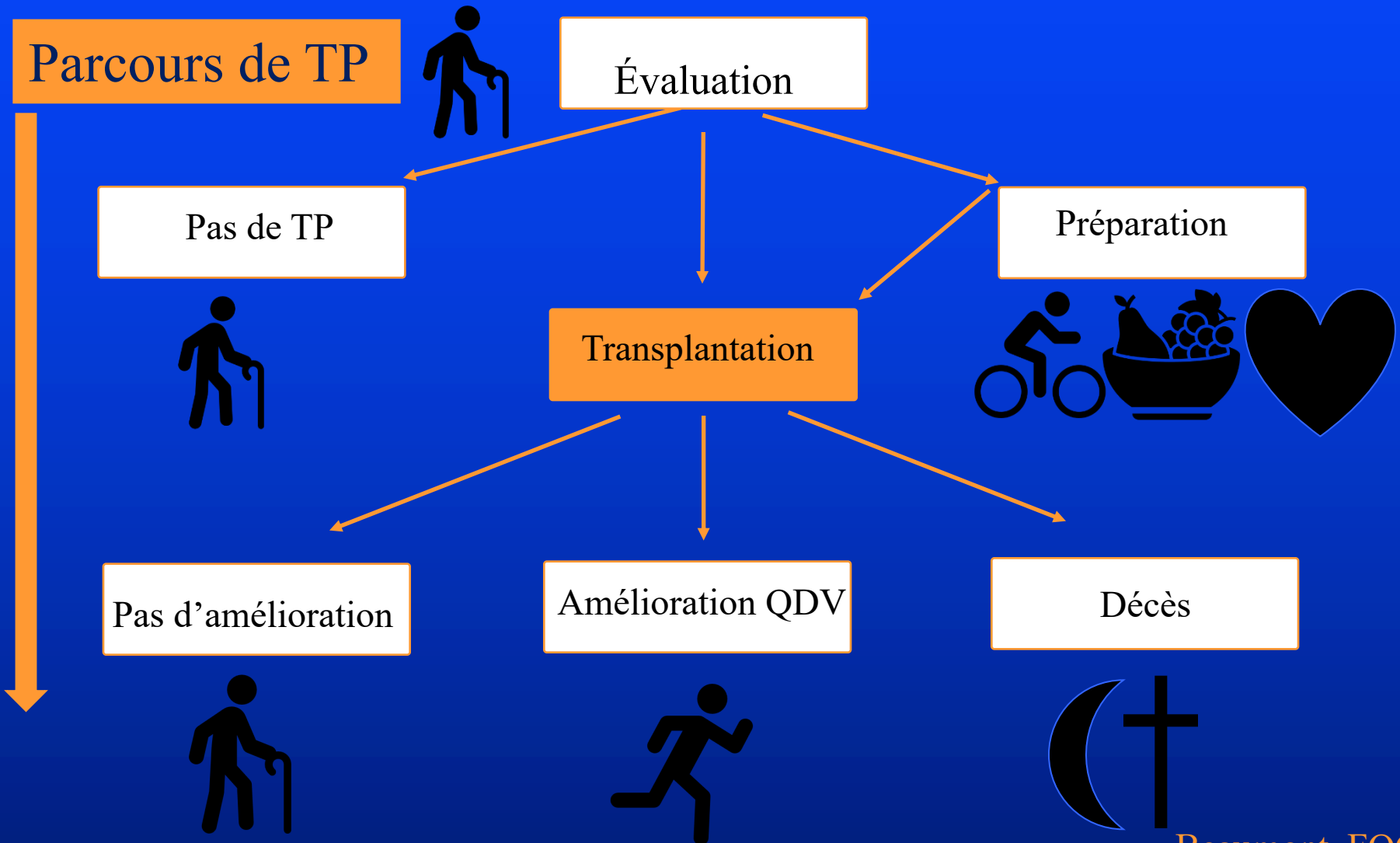
Les Problématiques de l'âge

4) Aspect éthique : Evolution de la réflexion



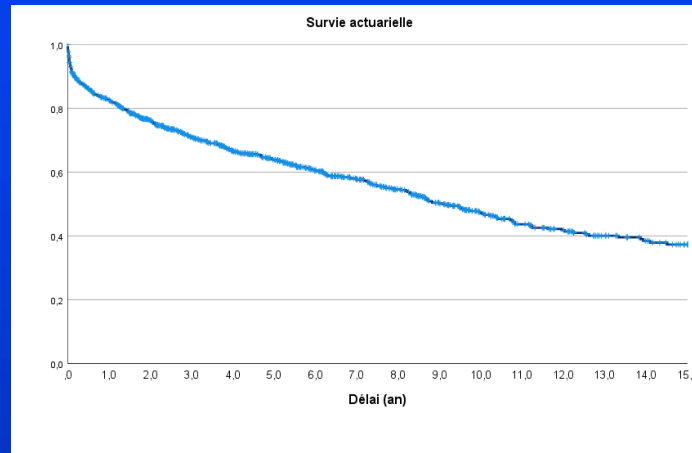
Les Problématiques de l'âge

5) Balance bénéfique/risque chez le sujet âgé



Un rapport bénéfice risque individuel souvent déséquilibré

Handicap grave
Risque vital imminent



Risque vital hypothétique
Comorbidités multiples
actuelles ou à venir
Contraintes

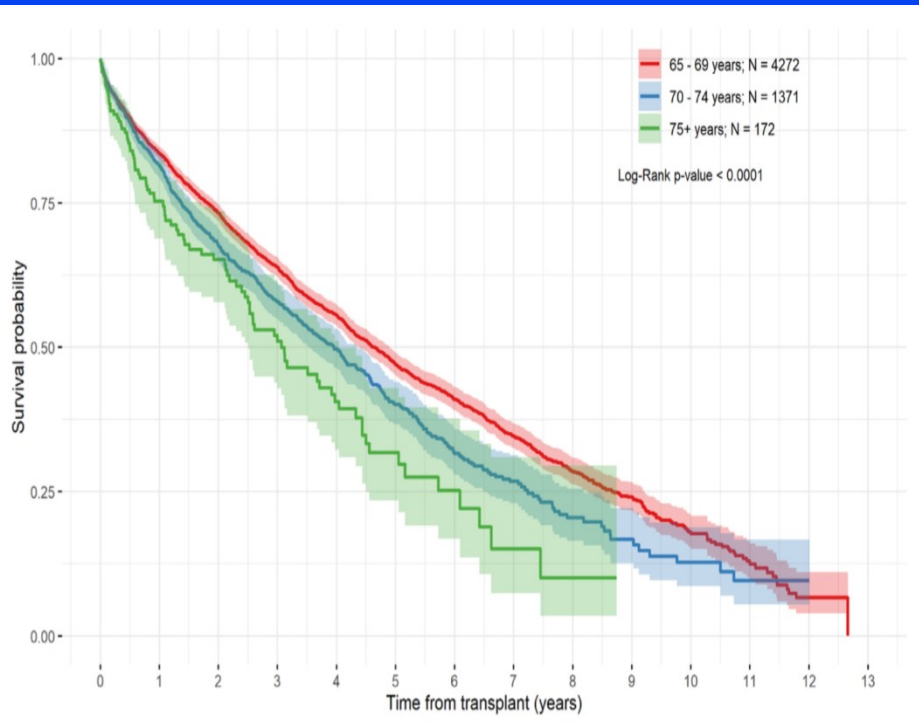
OUI

TP

NON

Les Problématiques de l'âge

6) Facteurs pronostic survie post TP chez le sujet âgé



Comparaison stratifiée 3 groupes d'âge

- >65
- 70-75
- >75 :
- TV restrictif péjoratif chez 65-75
- Centre de TP à faible volume

Risk factors for mortality in lung transplant recipients aged ≥ 65 years: A retrospective cohort study of 5,815 patients in the scientific registry of transplant recipients

Christopher L. Mosher, MD,^{a,b} Jeremy M. Weber, Courtney W. Frankel, PT, MS,^a Megan L. Neely, PI Scott M. Palmer, MD, MHS^{a,b}

The Journal of
Heart and Lung
Transplantation
<http://www.jhltonline.org>

FdR chez >65 ans :

- Age
- Unipulmonaire pour mortalité >A1
- Hospit/ICU à la TP pour mortalité M3
- ECMO/Ventilation mécanique
- Créat
- Bili
- Mismatch CMV

... critères gériatriques?

Evaluation

1) La fragilité ; Evaluation Frailty dans la TP

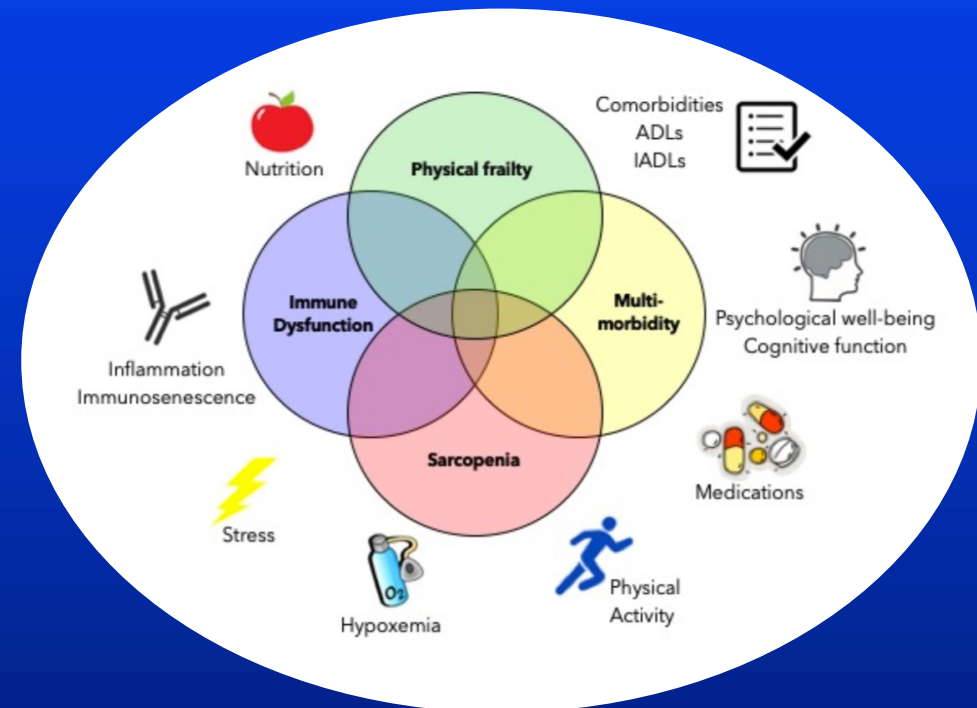
- Le syndrome de fragilité.
- La fragilité, en Anglais Frailty, correspondant à une altération multifactorielle de la performance physique.
- La fragilité est évaluée par des scores qui sont corrélés à une surmortalité pré et post transplantation.
- Ils doivent donc être utilisés pour:
 - ❖ Préciser le risque associé à la transplantation pulmonaire
 - ❖ Mettre en place des mesures correctrices

Evaluation

2) Evaluation Frailty dans la TP : quels outils?

- Approche phénotypique (physical frailty)
- Approche cumulative :
(aging associated syndrome : depression, cognition, sarcopenia, nutrition)

- Les problèmes posés :
 - Valeur des scores chez l'IRC/o2
 - #30% des centres font une évaluation standardisée en pré TP



Evaluation

Outils d'évaluation Physical Frailty en pré TP

- « Eyeball test »
- Version modifiée :
 - ❖ FFP : Fried Frailty Phenotype
 - ❖ SPPB : Short Physical Performance Battery
- Scores d'activité adaptés :
 - ❖ Duke activity Status Index,
 - ❖ Minnesota Leisure Time Activity
- Dynamométrie, Grip test

➔ #10-45 % des patients en préTP

Bilan kiné pré-TP

- Consultation du : _____ Pathologie : _____

TDM6

	Repos	1	2	3	4	5	6	Recup.1	Recup.2	Recup.3
SpO2										
FC										
O2 / <u>Inogen</u>										
Dyspnée EVA des MI	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Age : _____ Poids : _____ Taille : _____ IMC : _____ Aide technique : OUI/NON
 Distance parcourue : _____ // pauses : _____

- **Bilan moteur**

Test assis-debout 1 minute

	1	RECUP.	RECUP.
SpO2			
FC			
O2 / <u>Inogen</u>			
Dyspnée EVA des MI	/	/	/

Nombre de répétitions : _____
// pauses : _____

Equilibre appui unipodal

Gauche	Droite

Escaliers :

Dynamo Quadriceps	
Gauche	Droite

Activités physiques :

NYHA
I
II
III
IV

Echelle de BORG

0. Aucun effort
1. Très très facile
2. Très facile
3. Facile
4. Effort Modéré
5. Moyen
6. Un peu difficile
7. Difficile
8. Très difficile
9. Très très difficile
10. Maximal

Education à la greffe : OUI / NON Livret d'exercice donné : OUI / NON

Observations : _____

Rôle kinés +++++

m FFP : modified Fried Frailty Phenotype

The 5 domains of the modified Fried frailty phenotype and the additional domains of cognition and mood were assigned 1 point if present or 0 if absent with frailty scores ≥ 3 considered frail and scores 0–2 considered nonfrail

Domain	Scoring criteria	Frailty measure
Exhaustion	“In the last week, did you feel on at least 3 days, that everything you did was an effort?” and “In the last week, did you feel on at least 3 days, that you could not get going?” a response of “yes” to either question met the criteria for exhaustion	Physical frailty: out of 5
Weakness		
Grip Strength	Grip strength was considered weak if the average of 3 consecutive attempts on the left and right hand fell below 2 standard deviations of sex and age adjusted normative values	
Mobility	Walking speed was considered slow if the average of 3 attempts took 6 s or more to complete 5 meters	
Appetite	“Have you, in the last 3 months, been eating more/less than usual?” A response of “less” was classified as poor appetite	
Physical activity	“How often do you engage in activities that require a low or moderate level of energy, such as gardening, cleaning the car or going for a walk?” A response of “1 to 3 times a month or hardly ever” was classi-	

Evaluation

3) Frailty pré TP : un facteur pronostic équivoque

- Corrélation frailty « s » préTP et mortalité post op...(pas toujours)
 - ❖ Physical frailty (Singer, AJT 2018):
 - **FFP** : #Survie à 1 an (HR 3,8)
 - **SPPB** : #survie court (HR 7,5) et long terme (HR 3,8)
 - ❖ Cumulative frailty (Wilson, JHLT 2016)
 - **Frailty deficit Index** HR 2, 24

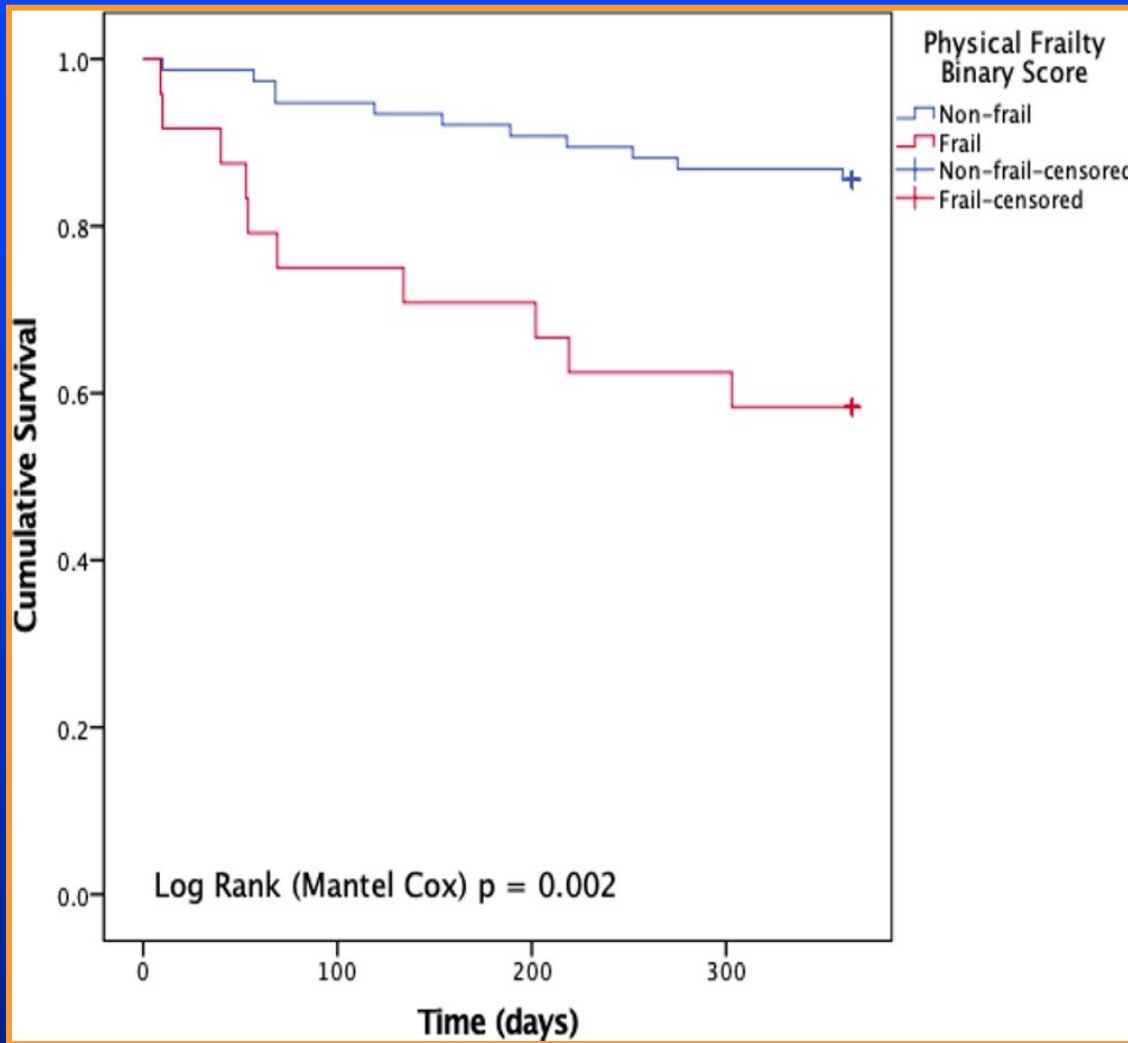
- Mais aussi à une plus grande amélioration SGRQ et TM6 post TP

Singer JP et al.: Frailty phenotypes and mortality after lung transplantation: A prospective cohort study. *AJT* 2018,

Rozenberg D, Mathur S, Wickerson L, Chowdhury NA, Singer LG: Frailty and clinical benefits with lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018, 37:1245-1253.

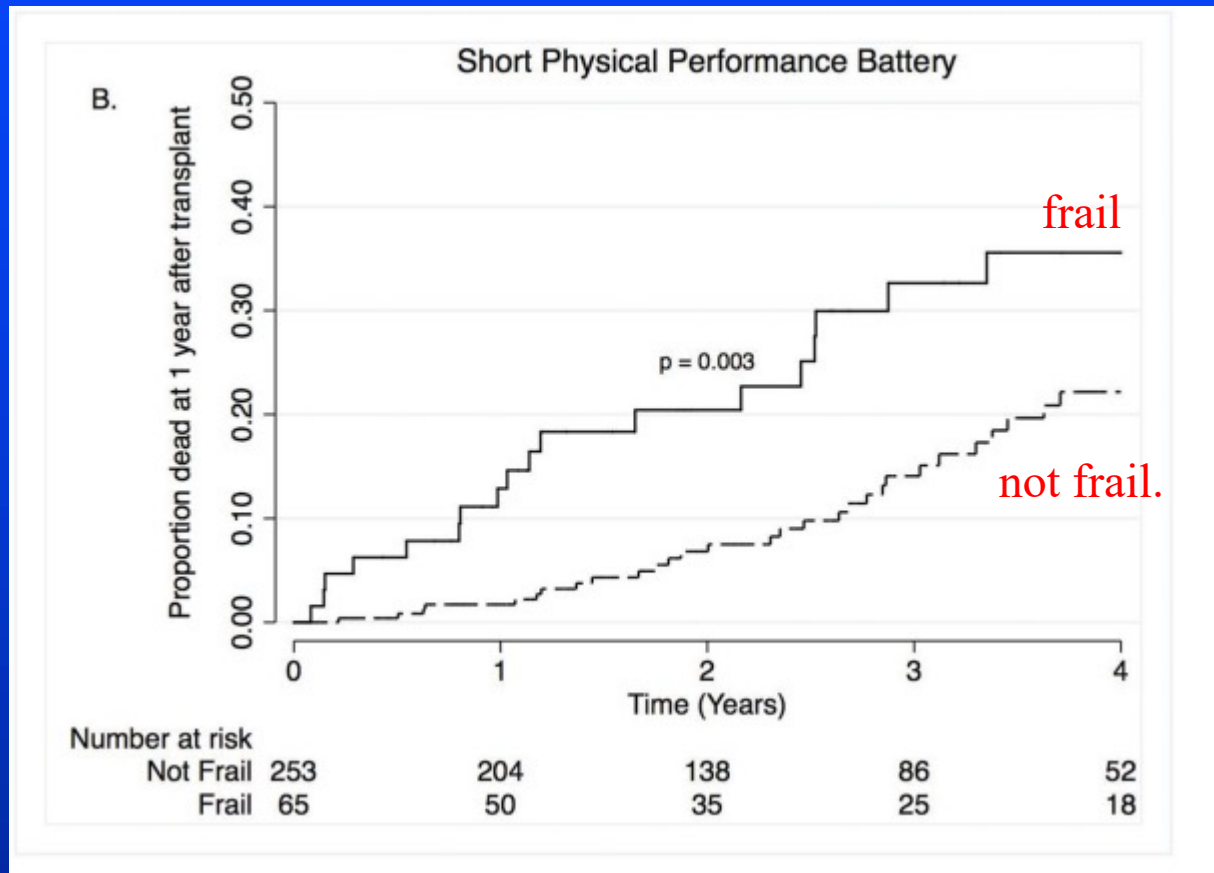
Wilson ME, Vakil AP, Kandel P, Undavalli C, Dunlay SM, Kennedy CC. Pretransplant frailty is associated with decreased survival after lung transplantation. *JHLT* 2016

Frailty as a Predictor of Mortality in Patients With Interstitial Lung Disease Referred for Lung Transplantation



Actuarial transplant-free survival up to 12 mo post-frailty assessment in interstitial lung disease patients referred for lung transplant stratified by physical frailty binary score.

Frailty phenotypes and mortality after lung transplantation: a prospective cohort study

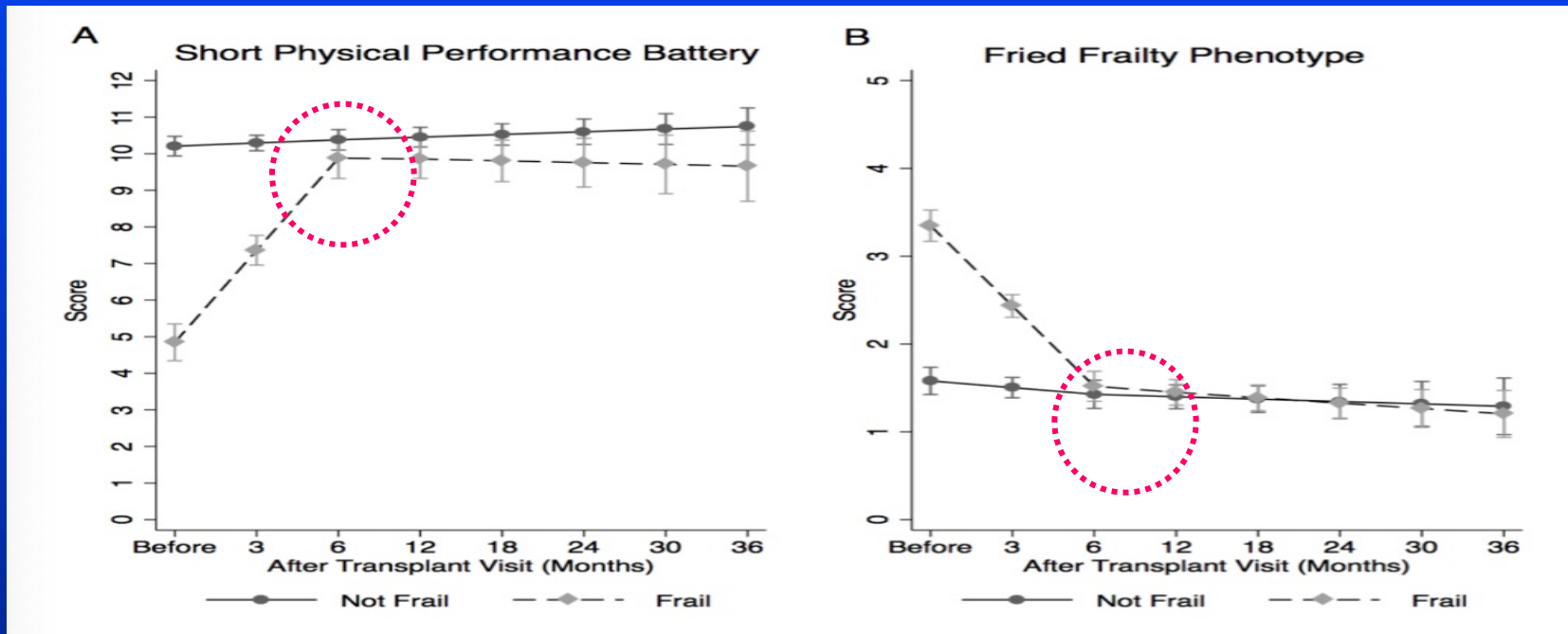


Time to death by Short Physical Performance Battery within the first year after transplant , and over four years after transplant

Evaluation

Frailty : ...et après la greffe?

- Physical frailty : encore 50% à la sortie de l'hôpital...
- ...Amélioration à distance



Evaluation

4) Facteurs liés à l'âge « âge associated syndrome »

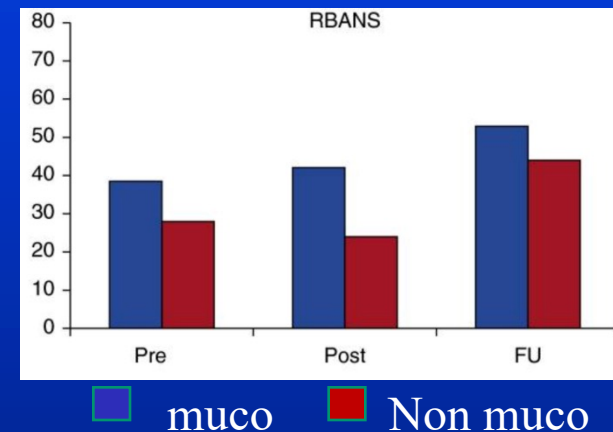
➤ Dépression :

- ❖ #25% patients en attente de TP
- ❖ Compliance, Qualité de vie, engagement ds la réhabilitation post op

➤ Troubles cognitifs (#compliance...)

- 45% des patients en préTP
 - ❖ Diminution en post TP immédiat chez non muco
 - ❖ Amélioration à distance
 - ❖ Rôle délétère delirium de réa

➔ Rôle important de l'entourage.
Évaluation répété par plusieurs intervenants



Evaluation

➤ Sarcopénie : plutôt facteur de durée d'hospit que de mortalité

➤ Denutrition :

❖ #10-25% préTP selon marqueurs

❖ Evaluation : BMI+++ , pré albumine, Prognostic Nutritional Index?

❖ Risque infectieux

❖ Renutrition en amont



Critère **MODIFIABLES** pour certains en préTP

Rozenberg D et al.: Thoracic muscle cross-sectional area is associated with hospital length of stay post lung transplantation: a retrospective cohort study. *Transpl Int* 2017, 30:713-724.

Chamogeorgakis T, Mason DP, Murthy SC, Thuita L, Raymond DP, Petterson GB, Blackstone EH: Impact of nutritional state on lung transplant outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2013, 32:693-700.

Evaluation

5) Evaluation pré greffe Pluridisciplinaires



Bilan exhaustif :

Cardiovasculaires.
Neurologique.
Rénale.
Digestive.
Osseuse.

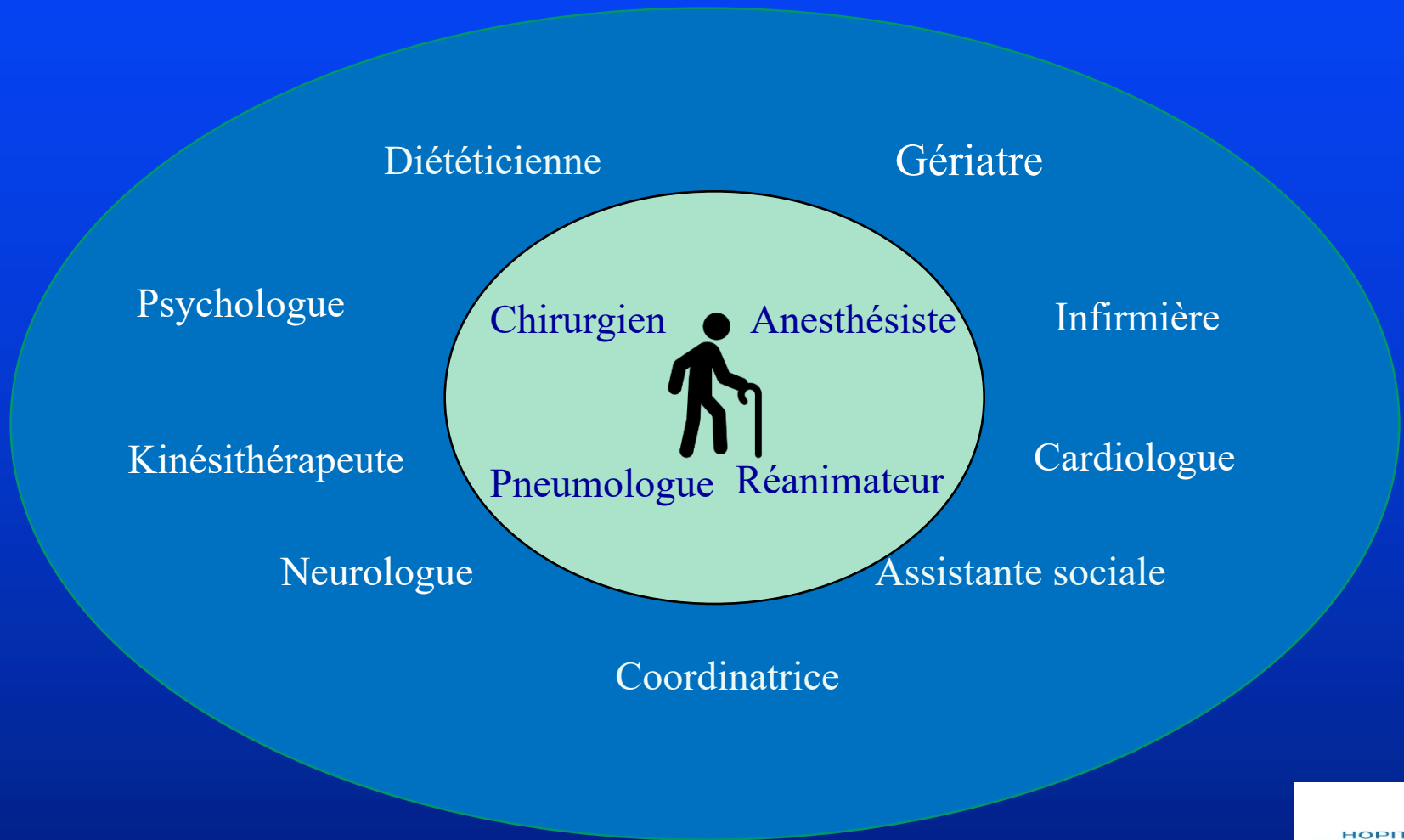
,,,,,,

Consultations :

Pneumologue.
Chirurgien.
Cardiologue.
Gériatre.
Diététicienne.
Réhabilitation.
Psychiatre
Coordonnatrice de la greffe.
Infirmière.
Et Autres selon le besoin,,,,,,



Evaluation



Evaluation

Evaluation pré greffe multimodale en amont

- Expertise gériatrique +++++
 - ❖ Modèle spécifique d'évaluation standardisée préopératoire ?

- But du bilan chez le sujet >65 ans :
 - ❖ Evaluer rapport bénéfice risque individuel
 - A court terme : Période péri opératoire critique
 - A long terme : cognition, entourage, compliance, vieillissement accéléré/IS
 - ❖ Corriger les FdR encore corrigeable en préTP :
 - Réhabilitation+++
 - Renutrition
 - Angioplastie etc...
 - ❖ Discuter les modalités opératoires : Bi/unipulm, ECMO...

Aspect de la décision chirurgicale

Mono ou Bi poumon

Avantages TP UNILATERALE

- Temps opératoire plus court/suites plus simples.
- Moins de mortalité périopératoire.
- Attribution du second poumon à un second receveur.

Avantages TP BILATERALE

- Pas de complication du poumon natif (neo, API).
- Meilleurs résultats fonctionnels.
- Réserves en cas de complications bronchiques, phréniques...
- Meilleure survie à moyen terme.

la Pathologie
HTAP
ECMO
Comorbidités
Risques
Âge

Evolution en faveur de la TPB

Aspect de la décision chirurgicale

Mono vs bipulmonaire

➤ < 65 ans : Bipulmonaire : meilleure survie, VEMS, QdV

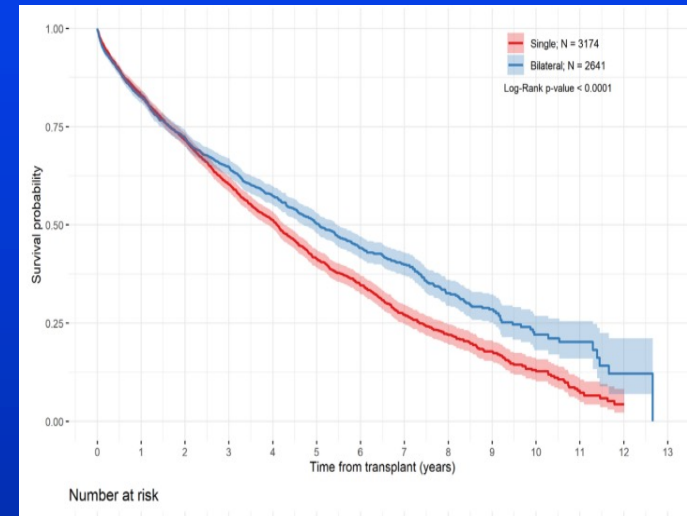
➤ > 65...? : débattu

❖ Bipulm :

- Risque peropératoire supérieur
- mais meilleure survie à distance

❖ Dépend de la pathologie de fond

❖ 2020 ,SLT : idem survie à 1 an puis moins bonne



Risk factors for mortality in lung transplant recipients aged ≥ 65 years: A retrospective cohort study of 5,815 patients in the scientific registry of transplant recipients

Christopher L. Mosher, MD,^{a,b} Jeremy M. Weber, MB,^c
Courtney W. Frankel, PT, MS,^a Megan L. Neely, PhD,^{b,c} and
Scott M. Palmer, MD, MHS^{a,b}

Quand référer un patient à une équipe de transplantation?

➤ Foch 2023 :

- 68-70 ans si pas/peu de comorbidités
- ????? Avant de la 1ere CS à Foch
 - ❖ Coronarographie
 - ❖ TEP

➤ **Coopération** Pneumologue référent ↔ Centre de TP



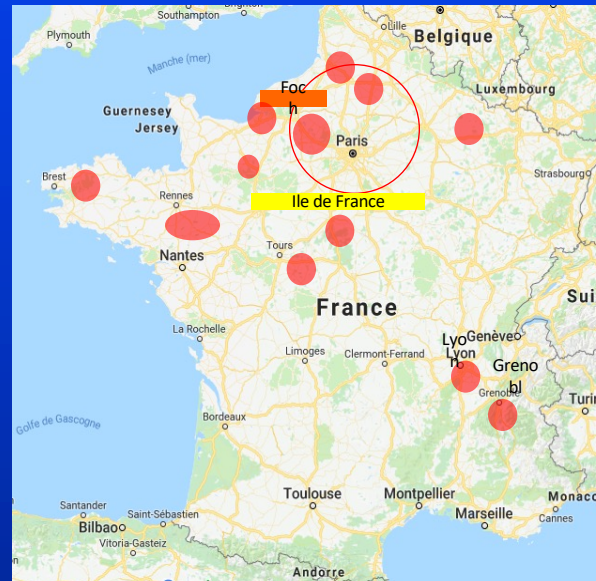
➤ **En amont** car :

- ❖ Timing à évaluer selon cinétique pathologie de fond : fibrose+++
- ❖ Nécessité d'une évaluation spécialisée multidisciplinaire complexe
- ❖ Besoin de temps pour préhabilitation

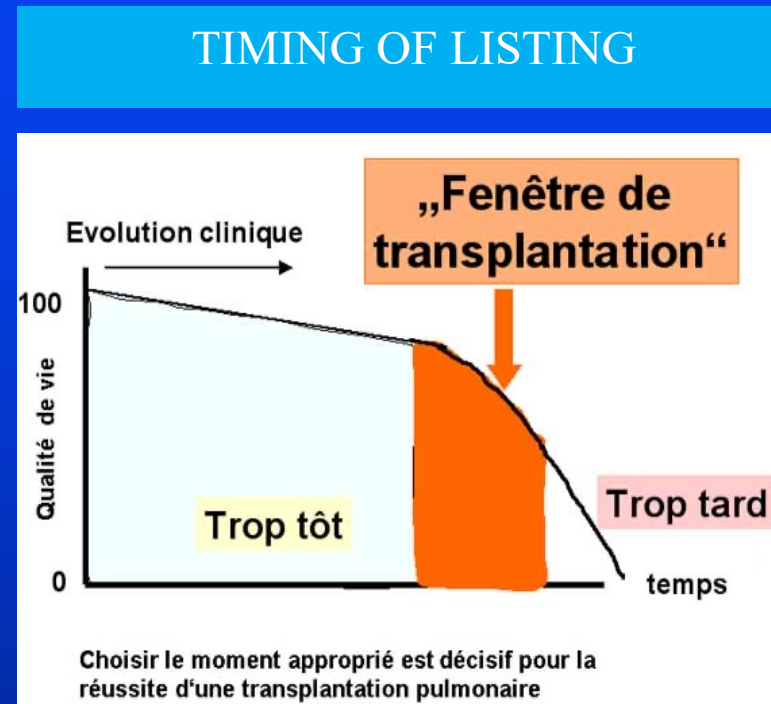
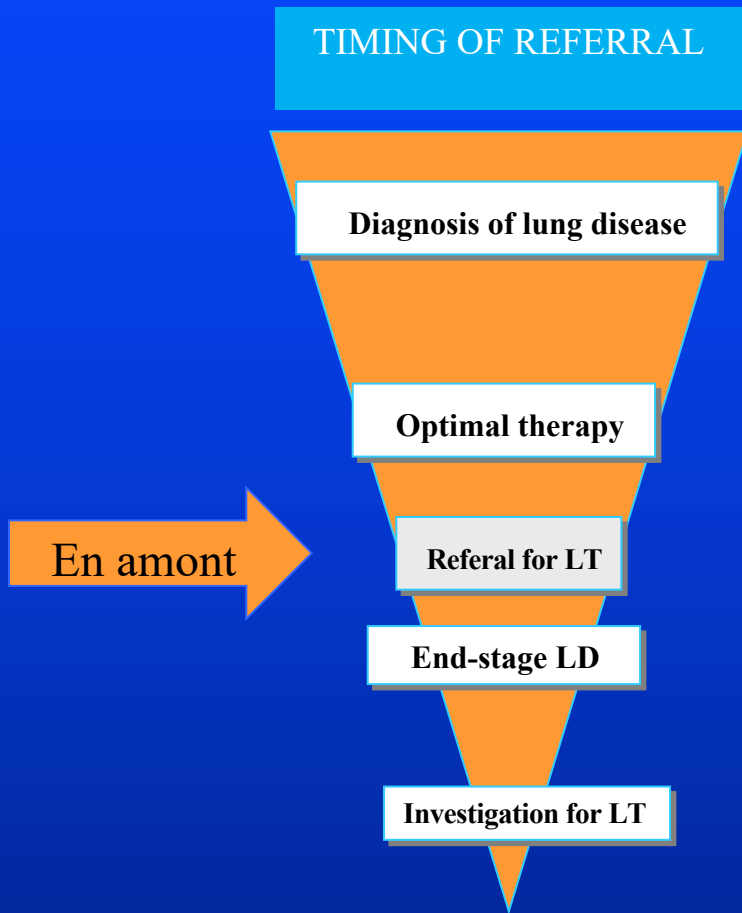
Quand référer un patient à une équipe de transplantation?

Partenariat Foch /autres centres en 2018

- Bilan Pré TP :
 - ❖ Une partie du Bilan peut être réaliser au centre d'origine
 - ❖ Réhabilitation
 - ❖ Nutrition
- Suivi alterné post TP
- Formations
- Répartition des tâches



Quand référer un patient à une équipe de transplantation?



Take home messages

- l'âge supérieur à 65 ans n'est plus une contre-indication à la transplantation pulmonaire d'après l'ISHLT et le groupe de transplantation pulmonaire en France.
- La décision de greffer à plus de 65 ans doit rester limitée à un nombre de patients très bien sélectionnés, dont l'âge physiologique est favorable et les comorbidités minimales.
- Les comorbidités et les risques augmentent avec l'âge: il faut absolument les prendre en considération en amont
- Absence d'évaluation standardisée
- Et plutôt dans un centre ayant une expertise et une grande expérience



Remerciements

Laurence BEAUMONT, Dominique GRENET,
Sandra DE MIRANDA, Sylvie COLIN DE VERDIERE,
Clément PICARD, Olivier BRUGIERE, Antoine ROUX
MARC STERN

Groupe Transplantation Pulmonaire
Hôpital Foch

شكرا

Merci de votre attention

السلام عليكم و رحمة الله و بركاته
am.hamid@hopital-foch.com

Secrétariat Pneumologie Foch

01 46 25 37 55

01 46 25 5383