

Transplantation pulmonaire chez le sujet âgé

Lung transplantation in elderly patients

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

RÉSUMÉ

» La transplantation pulmonaire est devenue le traitement de recours établi pour les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique sévère et menaçante, et ses résultats sont en constante amélioration. Les limites des indications évoluent au gré de ces progrès ; notamment, la limite d'âge supérieure des candidats est passée en quelques années de 55-60 ans à 65-70 ans, évolution qui fait encore débat entre les équipes internationales. En effet, si l'âge en soi n'est probablement pas un facteur de risque de mortalité, les patients les plus âgés multiplient les comorbidités, causes potentielles de complications après une transplantation, de décès prématurés et d'une altération de la qualité de vie. La sélection des patients est primordiale afin d'anticiper les risques inhérents aux comorbidités et d'adapter les traitements, notamment le traitement immunosuppresseur. Reste enfin la disponibilité des greffons pulmonaires, élément qui représentait jusqu'à récemment un frein à l'extension des indications aux patients âgés. Le frein devrait disparaître du fait de l'accroissement du nombre de greffons potentiels, lié à l'effort des agences nationales pour proposer tous les greffons disponibles, à la mise en place de programmes de réhabilitation des greffons ex vivo et, demain, au recours aux greffons provenant de patients décédés après un arrêt cardiaque.

Mots-clés : Transplantation pulmonaire – Vieillesse.

SUMMARY

Lung Transplantation became the established treatment for patients with life-threatening and severe chronic respiratory failure and the results are regularly improving. The limits of the indications are evolving with improvement of the results, namely the upper limit of candidates' age which passed from 55-60 to 65-70 years-old in the last decade, even if it is still a matter of debate between lung transplant centers. If the age itself is probably not a risk factor for mortality, older patients multiplies comorbidities that are linked with an excess risk of premature death, increased rate of complications and impaired quality of life. Candidates selection is then of paramount importance to prevent from the occurrence of such side-effects and to tailor post-transplant treatments, especially the immunosuppressive one. At least, the argument of a limited supply of donor lungs, that used to be until recently the major obstacle to the lung transplant program for elderly patients should disappear because of the increase of potential grafts. This increase is due to the effort of the national agencies to provide and all the available lungs, to the implementation of ex-vivo rehabilitation program and also to the future resort to lungs from donation after cardiac death.

Keywords: Lung transplantation – Adult – Aged – Patient selection.

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) grâce à l'amélioration régulière des résultats en termes de survie actuarielle. En effet, la survie dépasse actuellement 80 % à 1 an et atteint 55 % à 5 ans dans les registres internationaux (1). Elle dépasse même 90 et 70 % respectivement à 1 et 5 ans dans les meilleurs centres mondiaux, fixant par là même un objectif réaliste à l'ensemble des équipes de transplantation. Au cours de ces 30 dernières années, les limites de la TP en matière d'acceptabilité des candidats ont égale-

ment évolué, notamment en ce qui concerne la limite supérieure de l'âge des candidats potentiels. Cette limite est progressivement passée de 55-60 ans (2) à 65 ans, voire plus (3, 4), mais fait toujours débat entre les différents centres, dont l'attitude n'est pas encore consensuelle. Cet accroissement se reflète parfaitement dans la proportion de TP pratiquées dans le monde après 60 ans et après 65 ans, qui est passée respectivement de 5 et 1 % de l'ensemble des TP en 1991 à 33 et 12 % en 2010. Les chiffres bruts sont d'ailleurs encore plus éloquentes, puisque le nombre de TP dans le monde pour des candidats de plus de 60 ans et de plus de 65 ans est passé respectivement de 286 et 28 en 2000 à 1178 et 410 en 2010 (1).

* Service de pneumologie et de transplantation pulmonaire, hôpital Foch, Suresnes.

La définition du sujet âgé, en tant que concept en perpétuelle évolution dans la société, se reflète naturellement en transplantation d'organes, où les patients de plus de 65 ans représentent respectivement 27,4, 13,5, 6,7 et 3,9% de la cohorte internationale d'EuroTransplant en transplantation rénale, hépatique, cardiaque ou pulmonaire respectivement (5).

La question de l'âge dans la décision de pratiquer une transplantation est liée au rapport bénéfice/risque, et ce, à 2 titres. Premièrement, le rapport bénéfice/risque sur le plan individuel, où l'âge intervient comme cofacteur de difficultés potentielles après la transplantation tant en lui-même que par son association plus fréquente à des comorbidités variées, vasculaires, métaboliques, rénales, osseuses, associées au vieillissement. Deuxièmement, le rapport bénéfice/risque sur le plan de la communauté, dans la mesure où les greffons pulmonaires sont limités en nombre. Cette notion crée de facto une concurrence entre les candidats et justifie que les équipes réservent les TP aux patients dont les chances de survie à long terme après la greffe sont supposées être les plus fortes.

Cette double équation amène à tenter de fixer une limite d'âge supérieure au-delà de laquelle la TP perdrait sa légitimité. Cette limite dépend de multiples facteurs : les résultats de la transplantation en termes de survie et de fonction, la qualité de vie après la transplantation, le nombre des candidats et celui des patients en attente, la quantité de greffons potentiellement et réellement disponibles, l'expérience et le recrutement propres à chaque équipe de TP.

Résultats de la transplantation pulmonaire chez le sujet âgé

Les données tirées du registre de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) mettent en évidence une diminution significative de la survie actuarielle des patients après TP pour les sujets de plus de 60 ans par rapport aux patients de 18 à 34 ans et de 35 à 49 ans (1). L'analyse des résultats de la TP aux États-Unis (UNOS) entre 1999 et 2006, portant sur 8 363 patients transplantés (dont 2011 âgés de 61 ans ou plus), confirme la surmortalité précoce et intermédiaire (à 1 et 2 ans) dans le groupe des sujets de 61 ans et plus (6). Le résultat observé dans ces 2 cohortes doit être considéré avec prudence, car les auteurs de ces études n'ont pas pris en compte la mortalité attendue liée à l'âge (7). Néanmoins, l'effet de l'âge était particulièrement marqué pour les patients de plus de 70 ans, ce qui a conduit les auteurs à émettre de grandes réserves sur la justification de la TP pour ce groupe de patients. Le résultat observé

dans ces 2 cohortes doit être considéré avec prudence, car les auteurs de ces études n'ont pas pris en compte la mortalité attendue liée à l'âge (7). Néanmoins, l'effet de l'âge était particulièrement marqué pour les patients de plus de 70 ans, ce qui a conduit les auteurs à émettre de grandes réserves sur la justification de la TP pour ce groupe de patients. Le groupe de transplantation pulmonaire de Toronto a analysé rétrospectivement l'effet de l'âge sur la survie chez des patients transplantés en appariant les patients de plus de 60 ans à ceux de moins de 60 ans selon la pathologie initiale, le type et la date de la transplantation. L'effet sur la survie, après correction de la mortalité spécifique liée à l'âge, confirme la diminution significative de la survie des sujets de plus de 60 ans à 1, 2 et 5 ans (8). Cette surmortalité des patients de plus de 60 ans était rapportée au risque infectieux dans la période postopératoire précoce et aux proliférations néoplasiques ultérieurement, ce qui pose la question de l'adaptation du traitement immunosuppresseur à l'âge des receveurs. Ce surrisque potentiel de l'immunosuppression chez les sujets âgés a spécifiquement été pris en compte dans l'étude de R. Mahidhara et al., où les receveurs de moins de 65 ans se voyaient prescrire une induction par sérum antilymphocytaire, tandis que ceux de 65 ans et plus recevaient une induction par les anticorps anti-récepteurs de l'interleukine 2 (9). Cette étude n'a pas montré de différence entre les 2 groupes en termes de survie, d'incidence des rejets ni de survenue du syndrome de bronchiolite oblitérante sur un ensemble de 217 transplantés pulmonaires dont 50 étaient âgés de plus de 65 ans. A. Vadnerkar et al., plus récemment, ont confirmé ces résultats à Pittsburgh dans une étude portant sur 252 patients transplantés entre 2006 et 2008, dont 131 avaient moins de 60 ans, 43 étaient âgés de 60 à 65 ans et 78 avaient plus de 65 ans (10). Dans cette étude, l'âge n'apparaissait pas comme un facteur significatif de mortalité en analyse univariée et multivariée, contrairement à la maladie coronarienne préalable à la TP, à la discordance donneur-receveur sur le cytomégalovirus (D+R-) et aux infections précoces après la transplantation.

Si l'âge des receveurs n'intervient que modestement dans la mortalité après TP, plusieurs séries (10) mettent en avant les risques accrus de complications précoces et tardives associées à l'âge (6, 8-10) :

✓ complications infectieuses bactériennes, premier facteur de mortalité précoce (9), mais aussi virales, à CMV notamment (10), quoique dans cette série (10) l'utilisation de l'alemtuzumab en traitement d'induction chez tous les patients soit associée à une fréquence accrue des infections à CMV par rapport aux séries de la littérature (7) ;

Dossier thématique

✓ complications néoplasiques tardives, notamment cutanées (10).

En revanche, l'incidence des rejets aigus pulmonaires apparaît souvent diminuée chez les sujets âgés (6, 8, 10). Ces constatations, témoins indirects d'une immunosuppression excessive, amènent les équipes de TP à envisager des protocoles allégés d'immunosuppression, comme cela se pratique déjà pour d'autres organes. Plus récemment, L. Genao et al. (11) ont comparé le devenir fonctionnel après TP des patients âgés (> 65 ans) à celui des patients plus jeunes à partir de la cohorte américaine colligée à l'UNOS depuis l'introduction en 2005 du *Lung Allocation Score* (LAS). En effet, le LAS utilisé comme système d'allocation des poumons favorise dans son calcul les patients âgés, dont la durée d'attente est plus courte que celle des patients plus jeunes. Quoi qu'il en soit, les auteurs ont montré une amélioration similaire du *Performance Status* (indice de Karnofsky) chez les transplantés pulmonaires jeunes et vieux, avec un résultat d'autant meilleur que l'indice de Karnofsky avant la TP était plus élevé, que le receveur était plus jeune, que la TP était bilatérale et que le centre était expérimenté (> 20 TP/an). Au cours des 5 années de suivi après la greffe, le déclin de cet indice fonctionnel était également semblable chez les patients jeunes et vieux.

Choix des procédures de transplantation pulmonaire chez le sujet âgé

La TP chez les sujets âgés concerne essentiellement les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et de fibrose pulmonaire, et, à moindre degré, d'hypertension pulmonaire. Hormis les cas peu fréquents d'association à une suppuration bronchique sévère, ces affections peuvent justifier en théorie une greffe pulmonaire unilatérale ou bilatérale. Historiquement, la préférence allait à la TP unilatérale (TPU), dont la réalisation et les suites postopératoires étaient considérées comme plus simples et moins risquées (12, 13). En outre, la TPU offre l'avantage, du moins en théorie, de permettre la réalisation de 2 greffes à partir d'un seul donneur, situation appréciable dans un contexte de pénurie d'organes. Par contre, elle expose le receveur aux risques liés à la présence du poumon natif laissé en place : risque infectieux d'éventuelles bulles d'emphysème dans le contexte de l'immunosuppression thérapeutique, risque cancérogène du poumon natif, chez des patients qui sont souvent d'anciens fumeurs (14), risque de complications anastomotiques imprévisibles sur le poumon "unique" fonctionnel associé à l'ischémie bronchique inhérente à toute TP, risque de distension pulmonaire du poumon emphysemateux

restant et de "compression relative" du poumon greffé. La TPU, standard initial pour les fibroses et les BPCO, a progressivement été remplacée dans ces indications par la TP bilatérale (TPB), qui représentait en 2010 respectivement 55 et 70 % de l'ensemble des transplantations réalisées pour ces indications (1). En effet, les courbes de survie actuarielle comparant TPU et TPB dans ces indications montrent une franche supériorité de la TPB, notamment pour les patients âgés de moins de 50 ans. Une analyse ayant recours à des méthodes statistiques plus appropriées à l'étude rétrospective de ces registres a confirmé l'intérêt de la TPB dans l'emphysème (15), mais pas dans la fibrose pulmonaire (16).

En revanche, les premiers résultats tirés du registre américain de l'UNOS concernant les TP chez les patients âgés de plus de 60 ans atteints d'emphysème (17) et de fibrose pulmonaire (18) confortaient l'idée que la TPU devait être préférée chez ces sujets en témoignant d'une franche surmortalité, essentiellement précoce, de la TPB comparée à la TPU. G. Thabut et al. n'ont pas montré, dans leur étude sur les patients transplantés pulmonaires pour emphysème, de différence de survie entre TPU et TPB après 60 ans (15), équivalence également constatée dans plusieurs séries monocentriques (19, 20) et dans l'analyse plus récente des données du registre UNOS (21). Faute d'étude prospective randomisée, inenvisageable du fait de l'effectif trop important de patients nécessaire pour répondre à la question, l'argument fort est celui de la rareté des greffons disponibles. Outre le fait que, lors d'une TPU, en France, le deuxième poumon ne soit utilisé que dans moins de 1/3 des cas, la véritable interrogation est celle de la réalité de la pénurie de poumons. Dans ce domaine, le travail coordonné de l'Agence de la biomédecine (ABM), de ses services de régulation et des équipes de transplantation a permis de tripler le nombre de TP annuelles, qui est passé de moins de 100 en 2003 à plus de 340 en 2012, soit 5,2 TP par million d'habitants, atténuant très fortement les indices de pénurie. Les progrès en cours devraient permettre d'augmenter le nombre de greffons disponibles (une centaine demeurent non proposés), sans compter le nombre de greffons dits de mauvaise qualité et qui sont en fait récupérés pour la TP par la technique de reconditionnement *ex vivo*. Reste enfin les greffons provenant de donneurs après arrêt cardiaque programmé, qui permettent, dans les pays où ce prélèvement est mis en œuvre, une augmentation de 20 à 30 % du nombre de greffes. C'est dire que la vertu attribuée à la TPU d'une meilleure gestion des greffons proposés que celle assurée par la TPB risque d'être fortement remise en question.

Précautions et bilan avant transplantation pulmonaire chez les sujets âgés

Si l'âge per se (du moins en deçà de 70 ans) n'apparaît pas comme un élément déterminant pour retenir ou non la candidature d'un patient à la TP, le risque supplémentaire de complications que favorisent les comorbidités liées à l'âge, d'une part, et à l'insuffisance respiratoire chronique, d'autre part, mérite d'être pris en compte tant dans la préparation à la transplantation que dans la sélection des candidats et la prise en charge après la TP. Ainsi, l'athéromatose et ses facteurs de risque justifient un bilan exhaustif : évaluation des risques coronariens et du réseau artériel cervical et périphérique, prise en charge des dyslipidémies, de l'hypertension artérielle, évaluation de la fonction rénale.

L'ostéoporose, qui n'est pas diagnostiquée avant l'apparition de complications fracturaires, et le déficit vitaminiq ue D représentent une situation fréquemment rencontrée chez les candidats à la TP, notamment chez ceux atteints de BPCO (22). Le diagnostic précoce de l'ostéoporose, sa prise en compte dans le réentrainement à l'exercice et la prescription de traitements

médicamenteux, la prise en charge de la carence en vitamine D prennent toute leur importance en amont de la TP chez ces sujets âgés, et ce d'autant plus que la récupération d'une fonction respiratoire et motrice normale est souvent retardée dans cette population.

Conclusion

L'augmentation actuelle et à venir de la réserve de greffons pulmonaires disponibles, couplée à l'amélioration des résultats de la transplantation pulmonaire, permet d'envisager l'extension des indications de la transplantation pulmonaire aux patients âgés de plus de 65 ans, l'âge ne constituant pas en lui-même une contre-indication. En revanche, l'incidence plus élevée de comorbidités associées au vieillissement impose d'apporter un soin particulier et une attention personnalisée à la sélection et à la préparation des candidats âgés, de façon à leur proposer une espérance de vie et une qualité de vie après la greffe qui soient à la hauteur de leurs espérances et en adéquation avec les investissements de la société en matière de santé. ■

Marc Stern déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. International Society of Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(10):1073-86.
- Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(7):703-9.
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S et al. Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update—a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(7):745-55.
- Reynaud-Gaubert M, Boniface S, Métivier AC, Kessler R. Quand le pneumologue doit-il envisager la greffe pulmonaire pour un de ses patients adultes ? Indications, critères de sélection, préparation à la greffe. *Rev Mal Respir* 2008(10);25:1251-9.
- Rahmel A. Eurotransplant International Foundation-Leyden. Annual Report 2012.
- Weiss ES, Merlo CA, Shah AS. Impact of advanced age in lung transplantation: An analysis of United Network for Organ Sharing data. *J Am Coll Surg* 2009;208(3):400-9.
- Raman SM, Cahill BC. Lung transplantation in older adults: how old is too old? *J Heart Lung Transplant* 2011;30(3):270-2.
- Gutierrez C, Al-Faifi S, Chaparro C et al. The effect of recipient's age on lung transplant outcome. *Am J Transplant* 2007;7(5):1271-7.
- Mahidhara R, Bastani S, Ross DJ et al. Lung transplantation in older patients? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(2):412-20.
- Vadnerkar A, Toyoda Y, Crespo M et al. Age-specific complications among lung transplant recipients 60 years and older. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(3): 273-81.
- Genao L, Whitson HE, Zaas D, Sanders LL, Schmader KE. Functional status after lung transplantation in older adults in the post-allocation score era. *Am J Transplant* 2013;13(1): 157-66.
- Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986;314(18):1140-5.
- Mal H, Andreassian B, Pamela F et al. Unilateral lung transplantation in end-stage pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(3):797-802.
- Dickson RP, Davis RD, Rea JB, Palmer SM. High frequency of bronchogenic carcinoma after single-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(11):1297-301.
- Thabut G, Christie JD, Ravaud P et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008;371(9614):744-51.
- Thabut G, Christie JD, Ravaud P et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2009;151(11):767-74.
- Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ, Hosenpud JD. Single vs bilateral, sequential lung transplantation for end-stage emphysema: influence of recipient age on survival and secondary end-points. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(9): 935-41.
- Meyer DM, Edwards LB, Torres F, Jessen ME, Novick RJ. Impact of recipient age and procedure type on survival after lung transplantation for pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2005;79(3):950-7.
- Palmer SM, Davis RD, Simsir SA et al. Successful bilateral lung transplant outcomes in recipients 61 years of age and older. *Transplantation* 2006;81(6):862-5.
- Miñambres E, Llorca J, Suberviola B, Naranjo S, Zurbano F, González-Castro A. Early outcome after single vs bilateral Lung Transplantation in older recipients. *Transplant Proc* 2008;40(9):3088-9.
- Nwakanma LU, Simpkins CE, Williams JA et al. Impact of bilateral versus single lung transplantation on survival in recipients 60 years of age and older: analysis of United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133(2):541-7.
- Lakey WC, Spratt S, Vinson EN, Gesty-Palmer D, Weber T, Palmer S. Osteoporosis in lung transplant candidates compared to matched healthy controls. *Clin Transplant* 2011;25(3):426-35.