

Résultats multicentriques de l'assistance circulatoire en transplantation bipulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose dans le cadre de COLT

Philippe Lacoste^{1*}, A. Hauguel¹, Adrien Tissot¹, Pascal-Alexandre Thomas², Martine Reynaud-Gaubert², Édouard Sage³, Antoine Roux³, Anne Olland⁴, Claire Dromer⁵, François Pilit⁶, Véronique Boussaud⁷, J. Claustre⁸, Sacha Musso⁹, Olivier Brugière¹⁰, Marcel Dahan¹¹, Christiane Knoop¹², Antoine Magnan¹, Christian Périgaud¹ et le consortium COLT

RÉSUMÉ

Objectif : La transplantation bipulmonaire est la seule thérapie possible pour les patients en insuffisance respiratoire terminale. La gravité clinique des patients nécessite de recourir à des assistances circulatoires (circulation extracorporelle [CEC] ou Extra Corporeal Membrane Oxygenation [ECMO]) en pré, per ou postopératoire. L'objectif de cette étude est d'étudier les résultats cliniques de la transplantation bipulmonaire en fonction des assistances circulatoires, dans le cadre de la cohorte multicentrique COLT (COhort in Lung Transplantation).

Méthodes : D'octobre 2009 à juin 2012, 157 patients ont bénéficié d'une transplantation bipulmonaire pour mucoviscidose. Concernant les assistances peropératoire : 71 transplantations ont nécessité une CEC, 28 une ECMO, 58 patients ont pu être transplantés sans assistance (off-pump). Dix patients ont bénéficié d'une ECMO préopératoire en « bridge to transplant », 13 patients ont nécessité une ECMO en postopératoire.

Résultats : Concernant les données pré et peropératoires, le groupe ECMO peropératoire contient plus de patients transplantés en super urgence ($p < 0,05$), et plus de patients présentant des adhérences pleurales ($p < 0,05$). Le groupe off-pump préserve du risque de reprise chirurgicale, et a une survie significativement supérieure à ceux ayant nécessité le soutien d'une assistance circulatoire au cours de la chirurgie (survie de 94,6 % à 1 et 2 ans). Le groupe ECMO préopératoire a une survie de 90 % et 80 % à 1 et 2 ans. Pour les patients nécessitant une ECMO postopératoire, la survie à 1 an est de 71 %.

Discussion : Les patients atteints de mucoviscidose capables de supporter une transplantation bipulmonaire off-pump présentent une meilleure survie à 1 et 2 ans. L'ECMO peut constituer une alternative à la CEC, et présente des intérêts pour le « bridge to transplant » et l'assistance postopératoire.

Mots clés : *transplantation pulmonaire, assistance circulatoire, mucoviscidose.*

ABSTRACT

Outcomes of extracorporeal support in bilateral lung transplantation for cystic fibrosis in the framework of the COLT cohort

Aim: Bilateral lung transplantation is considered as a therapeutic option for patients with end-stage cystic fibrosis. The objective was to study the results of pre, peri and post-operative extracorporeal support (cardiopulmonary bypass (CPB) or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)) needed during bilateral lung transplantation in cystic fibrosis (CF) patients in the framework of the Cohort in Lung Transplantation (COLT) study.

Methods: COLT consists of sharing clinical and biological data of included patients in each center, collected in a database dedicated to COLT. From October 2009 to June 2012, 157 patients underwent bilateral lung transplantation for CF. Fifty-eight patients were transplanted off-pump, 71 patients needed CPB and 28 required ECMO. Ten patients needed ECMO in the bridge to transplant, and 13 patients required ECMO as post-operative support. The mean follow-up period was two years.

Results: Concerning pre- and peri-transplantation data, there were more patients transplanted as a high emergency procedure, and more patients with pleural adhesion in the peri-transplantation ECMO group ($p < 0.05$). The off-pump group showed better survival than the extra-corporeal support groups (94.6% at one and two years). Bridge to transplant ECMO patients showed 90% and 80% survival at one and two years. Patients who needed post-transplantation ECMO had a 71% survival once beyond the immediate post-op period.

Discussion: Patients with cystic fibrosis able to support off-pump bilateral lung transplantation had the best survival at one and two years post-transplant. In lung transplantation, ECMO is an alternative to CPB, and is valuable for pre-transplantation bridge to transplant and post-operative support.

Keywords: *lung transplantation, extra corporeal support, cystic fibrosis.*

1. CHU Nantes, Institut du thorax, France. – 2. Hôpital Nord, CHU de Marseille, France. – 3. Hôpital Foch, Suresnes, France. – 4. Nouvel hôpital civil, CHU de Strasbourg, France. – 5. CHU de Bordeaux, hôpital Haut-Lévêque, Pessac, France. – 6. Hôpital Louis-Pradel, CHU de Lyon, France. – 7. Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, France. – 8. CHU de Grenoble, France. – 9. Centre chirurgical Marie-Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France. – 10. Hôpital Bichat, Paris, France. – 11. Hôpital Larrey, Toulouse, France. – 12. Service de pneumologie, Bruxelles, Belgique.

* Auteur correspondant : philippe.lacoste@chu-nantes.fr

Conflit d'intérêt : aucun. / Conflict of interest statement: none declared.

Ces résultats ont été présentés lors des Journées d'Automne de la SFCTCV de décembre 2014 - Paris.

1. INTRODUCTION

La transplantation bipulmonaire est la seule thérapie possible pour les patients atteints de mucoviscidose en insuffisance respiratoire terminale. La gravité clinique des patients et la lourdeur de l'intervention nécessitent de recourir à des assistances circulatoires (circulation extracorporelle [CEC] ou Extra Corporeal Membrane Oxygenation [ECMO]) en pré, per ou postopératoire qui diffèrent selon les habitudes de chaque centre. La CEC est le support hémodynamique et respiratoire peropératoire standard de la transplantation pulmonaire. Cependant, elle comporte des inconvénients tels que l'héparinisation importante, la réponse inflammatoire systémique et l'augmentation du risque de défaillance primaire du greffon (DPG) [1]. L'ECMO s'est récemment

développée en transplantation pulmonaire, en tant que support préopératoire (en « bridge to tranplant ») [2], ou en postopératoire pour les DPG [3]. Certaines équipes ont donc étendu son utilisation au support peropératoire [4,5].

L'objectif de cette étude est d'étudier les résultats cliniques de la transplantation bipulmonaire en fonction des assistances circulatoires, dans le cadre de la cohorte multicentrique COLT (Cohort in Lung Transplantation).

2. PATIENTS ET MÉTHODES

2.1. Base de données COLT

COLT (Cohort in Lung Transplantation) consiste en la mise en commun prospective par les centres participant des données cliniques, biologiques, fonctionnelles et radiologiques des malades, recueillies de façon prospective, homogène et standardisée dans une base de données commune, associée à la réalisation d'une biocollection comprenant des échantillons d'ARN, de tissus, d'ADN et de plasma, instituée dans le cadre du Centre de ressources biologiques du CHU de Nantes. L'objectif de cette cohorte est de réaliser une étude longitudinale du développement du CLAD (Chronic Lung Allograft Dysfunction) chez des patients transplantés pulmonaires suivis sur 5 ans post-transplantation, dans le but d'identifier et de valider de nouveaux biomarqueurs du développement du CLAD. Coordonnée par le Centre national de référence mucoviscidose de Nantes, l'étude COLT implique tous les centres de transplantation français. Elle s'ouvre depuis 2012 à l'Europe, avec un centre en Belgique.

Les patients inclus, après avoir été informés et avoir donné leur consentement éclairé signé pour la biocollection, sont revus à la date de la transplantation, à 1 et à 6 mois après la greffe, puis tous les 6 mois pendant 5 ans. Lors de la transplantation, un prélèvement sanguin du donneur et un du receveur sont réalisés, et une biopsie de poumon natif stockée. À chaque visite de suivi, un prélèvement sanguin est réalisé. Un surnageant d'expectoration induite, un condensat d'air exhalé ou du liquide et des cellules de lavage broncho-alvéolaire sont obtenus selon les habitudes des équipes. Une base de données COLT [figure 1], regroupant toutes les informations nécessaires à l'étude, a été créée à partir du portail de gestion « INTEGRALIS ». Les paramètres qui nécessitent une interprétation médicale sont recueillis sur support papier par les médecins investigateurs au cours du suivi régulier des patients. Ces données sont ensuite entrées, contrôlées puis validées sur COLT par les investigateurs, ou les techniciens ou infirmiers de recherche clinique habilités à implémenter la base de données.

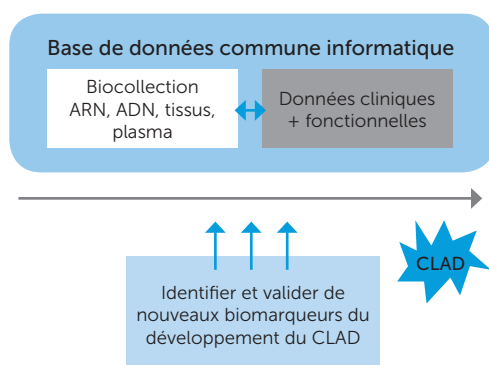


Figure 1. Schématisation de la méthodologie du protocole COLT.

2.2. Population

À partir de la base de données COLT, nous avons choisi d'étudier les patients transplantés pulmonaires atteints de mucoviscidose, ayant au moins 1 an de suivi post-transplantation. Pour établir la cohorte la plus homogène possible, nous avons sélectionné les patients atteints de mucoviscidose transplantés bipulmonaires, en excluant les patients transplantés cardiopulmonaires, bilobaires et monopulmonaires. Les patients sélectionnés ont été transplantés entre octobre 2009 (début de la cohorte COLT) et juin 2012.

Au 28 juin 2013, 903 patients étaient inclus dans COLT, dont 778 patients transplantés pulmonaires. Parmi eux, 369 avaient bénéficié d'une transplantation bipulmonaire permettant un suivi supérieur à 1 an. Deux cent treize patients, transplantés pour d'autres pathologies que la mucoviscidose (BPCO (56,4 %, n = 119) et fibroses (18,5%, n = 39)) ont été exclus de l'étude. Afin d'étudier une cohorte homogène, notre population d'intérêt correspond à 157 patients, atteints de mucoviscidose, transplantés bipulmonaires depuis plus d'un an. Il s'agit d'une étude avec une extraction de données cliniques multicentriques, préalablement recueillies prospectivement par les 11 centres de transplantation pulmonaire français [figure 2]. Tous les centres ont été contactés et tous les comptes rendus opératoire anonymisés des patients de cette étude ont été récupérés.

Concernant la représentativité de la cohorte, il convient de noter que les patients inclus dans COLT et transplantés représentent environ 75 % du nombre total réel de patients transplantés pulmonaires en France au cours de la même période.

Dans cette étude, parmi les 157 patients transplantés atteints de mucoviscidose, 5 patients bénéficient de leur 2^e transplantation bipulmonaire à cause d'une bronchiolite oblitérante sur leur 1^{er} greffon et 5 patients bénéficient de transplantations combinées (1 poumons-reins, 4 poumons-foie).

Le suivi moyen est de 2 ans ± 0,9.

2.3. Assistances circulatoires

Deux types d'assistances circulatoires sont discutées dans cette article : l'ECMO et la CEC.

L'ECMO permet d'améliorer l'oxygénation en cas d'hypoxémie en utilisant une canulation veinoveineuse (ECMO VV) ou une canulation veinoartérielle (ECMO VA). Au cours de l'ECMO VV, le sang veineux est drainé par une canule veineuse insérée dans une grosse veine (jugulaire interne ou fémorale) et réinjecté après oxygénation dans, ou à proximité immédiate de l'oreillette droite par une canule jugulaire interne ou fémorale. Le plus souvent, le drainage s'effectue au niveau veineux fémoral et le

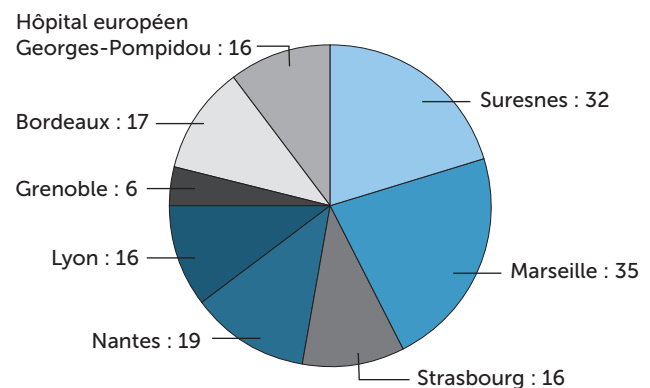


Figure 2. Centres de suivi des 157 patients atteints de mucoviscidose transplantés.

retour au niveau jugulaire interne. L'ECMO VV peut être réalisée au moyen d'une canule coaxiale à double lumière ne nécessitant qu'un seul abord vasculaire (exemple : canule Avalon). Au cours de l'ECMO VA, le sang veineux est drainé par une canule insérée dans une grosse veine (jugulaire interne ou fémorale) et réinjecté après oxygénation, par une canule artérielle fémorale (l'extrémité se situant alors dans l'aorte) ou axillaire.

Circuit d'ECMO : il comprend les éléments suivants assemblés en série: une canule de drainage, une pompe centrifuge, un oxygénateur assurant oxygénation et élimination du CO₂ et une canule de réinjection. Il est nécessaire d'ajouter un mélangeur de gaz et un système de réchauffement du sang. Toute brèche dans le circuit située en amont de la pompe sera responsable d'admission d'air.

Canules d'ECMO : la majorité des canules sont en polychlorure de vinyle ou en silicone. Elles sont préhéparinées ou disposent d'un revêtement qui en augmente la biocompatibilité. L'ECMO nécessite une héparinisation entre 0,5 et 1 mg/kg.

Au cours d'une CEC : schématiquement, le sang veineux est drainé à travers une canule siégeant dans l'oreillette droite ou dans les veines caves. Il passe ensuite dans le réservoir veineux et dans la pompe avant d'atteindre l'échangeur thermique et l'oxygénateur. Ensuite, il rejoint la ligne et le filtre artériel pour se jeter dans la canule artérielle située dans l'aorte thoracique ascendante. Avant la cannulation artérielle, le circuit est rempli d'un liquide d'amorçage appelé priming qui est composé d'un soluté colloïde ou cristalloïde et d'héparine non fractionnée. Au cours de la CEC, la circulation et l'oxygénation systémiques sont maintenues, tandis que la circulation pulmonaire est arrêtée. Largement décrite, notamment en chirurgie cardiaque, la CEC active la coagulation, une élévation des résistances pulmonaires, la fibrinolyse et l'inflammation. La CEC nécessite 3 mg/kg d'héparine.

2.4. Présentation des données et analyse statistique

Les statistiques descriptives de variables continues sont exprimées en moyenne \pm déviation standard. Les statistiques descriptives de variables discrètes sont exprimées en nombre et proportion. Les variables continues sont analysées à l'aide des tests de Student et de Mann et Whitney (2 groupes) ou ANOVA et Kruskal Wallis (3 groupes). Les variables discontinues sont analysées à l'aide des tests de Fischer et du Chi². Les courbes de survie sont établies selon l'estimation de Kaplan-Meier, et comparées à l'aide du test du log-rank. Toutes les analyses de données ont été réalisées sur le logiciel GraphPad®. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

3. RÉSULTATS

3.1. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

La population de 157 patients est composée de 48 % d'hommes, avec un âge moyen de $27,5 \pm 7,6$ ans. L'IMC est de $18 \pm 1,8$ kg/m². 64,1 % des patients requièrent une VNI, tandis que 3,8 % étaient intubés avant la transplantation. La majorité des patients (83,3 %) sont dépendants d'une oxygénothérapie longue durée (tableau 1). Les caractéristiques paracliniques des patients en termes d'épreuves fonctionnelles respiratoires et gaz du sang sont présentées dans les tableaux 2 et 3.

Les patients atteints de mucoviscidose en attente de greffe dans notre série sont préférentiellement colonisés aux bactéries *Pseudomonas Aeruginosa* (65,38 %), *Staphylococcus Aureus* (33,33 %) et *Stenotrophomonas Maltophilia* (10,26 %). Trois (1,92 %) patients sont colonisés par *Burkholderia Cepacia*. Concernant la

Tableau 1. Caractéristiques cliniques prétransplantation des 157 patients inclus.

N = 157	
Âge	27,9 \pm 7,9
Sexe ratio (H/F)	0,48
IMC (kg/m ²)	18 \pm 1,9
VNI (n,%)	105 (67 %)
VI (n,%)	6 (4 %)
OLD (n,%)	146 (93 %)
Débit O ₂ (l/min)	2,25 \pm 1,12
Durée oxygénothérapie (h/24h)	20,14 \pm 6,7

IMC : indice de masse corporelle ; VNI : ventilation non invasive ; VI : ventilation invasive ; OLD : oxygénothérapie longue durée.

Tableau 2. Données paracliniques respiratoires des patients avant transplantation.

	% théorique
VEMS	23,82
Tiffeneau	51,6
CPT	101,6
VR	241,37

VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde ; CPT : capacité pulmonaire totale ; VR : volume résiduel.

Tableau 3. Données paracliniques gazométriques.

N = 157	
SatO ₂	91,6 \pm 9,5
HCO ₃	30,4 \pm 5,2
pH	7,41 \pm 0,036
PaCO ₂ (mmHg)	48,6 \pm 12,8
PaO ₂ (mmHg)	66,2 \pm 21,6

colonisation mycotique, les patients atteints de mucoviscidose en attente de greffe dans notre série sont préférentiellement colonisés à *Aspergillus Fumigatus* (37,82 %) et *Candida Albicans* (32,69 %).

Concernant les assistances circulatoires :

- 10 patients ont nécessité une ECMO préopératoire en « bridge to transplant » ;
- en peropératoire : 58 patients ont pu être transplantés off-pump (c'est-à-dire sans nécessité d'assistance circulatoire lors d'une transplantation bipulmonaire séquentielle), 71 ont bénéficié d'une circulation extracorporelle classique, 58 d'une ECMO. Les attitudes vis-à-vis de l'assistance peropératoire diffèrent en fonction des centres, mais aussi en fonction des opérateurs intracentre et de la gravité des patients ;
- 13 patients ont nécessité un support par ECMO en postopératoire.

3.2. Caractéristiques prétransplantation

La médiane du délai d'attente des patients transplantés est de 123 jours. Quarante-deux patients (27 %) ont été transplantés en super-urgence (SU). Pour ces patients, le délai d'attente médian

en SU est de 5 jours. Parmi les 42 patients transplantés en super-urgence, 10 patients nécessitent une assistance respiratoire type ECMO (dont 9 de type veineuse). Les caractéristiques des donneurs sont exposées dans le tableau 4.

3.3. Données opératoires

Cette étude étant multicentrique, les voies d'abord diffèrent entre les patients en fonction des centres où ils sont transplantés. Dans 57,8 % des transplantations bipulmonaires, il s'agit de thoracotomies antérolatérales bilatérales sans section sternale, tandis que 42,2 % des cas sont réalisés par l'incision de Clamshell avec section sternale.

Onze greffons (7 %) ont nécessité des réductions de volume. Il s'agit de 5 lobectomies (4 lobectomies moyennes, 1 lobectomie supérieure droite). Dans 2 cas sur ces 5 greffons, cette réduction de volume par lobectomie s'est accompagnée de résections atypiques de la lingula. Il s'agit de résections atypiques isolées – sans lobectomies associées – (lobaires supérieurs ou moyenne) chez 6 patients.

Les patients transplantés ont nécessité des transfusions de produits sanguins, avec en moyenne une transfusion de $7 \pm 4,4$ culots globulaires associés à $6 \pm 4,1$ plasma frais congelé.

3.4. Complications postopératoires

En réanimation, la durée de ventilation invasive par intubation est de 9 jours \pm 27. La médiane est de 2 jours. Vingt patients ont nécessité la réalisation d'une trachéotomie, pour une durée moyenne de 39 jours \pm 63 (médiane = 23 jours) ; 19 patients (12 %) ont nécessité une épuration extrarénale.

Au cours du suivi à moyen terme, 74 patients (47,4 %) présentent une insuffisance rénale, et 13 (8,3 %) d'entre eux nécessitent une épuration extrarénale. Les complications postopératoires et de réanimation sont exposées dans le tableau 5.

Concernant les assistances postopératoires, 13 patients (8,3 %) ont bénéficié d'ECMO, pour une durée moyenne de sevrage de 5,5 jours (\pm 6,6). Il s'agissait de 6 ECMO veineuses, dont 4 de type Avalon R (canulation jugulaire unique), et de 7 ECMO artérioveineuses. Parmi les complications postopératoires, les reprises chirurgicales par thoracotomie pour hémostasie sont détaillées dans le chapitre concernant les assistances peropératoires.

3.5. Mortalité

Concernant la mortalité précoce, notre série comporte 10 patients décédés au cours des 30 jours postopératoires. Un patient est décédé dans les 24 premières heures suite à un choc hémorragique et vasoplégique. Les causes de décès des autres patients décédés avant 30 jours sont : dysfonction du greffon (n = 2), défaillances multiviscérales (n = 3), choc septique (n = 3), hémorragie (n = 1).

Treize patients sont décédés au cours du suivi (> 30 jours post-transplantation). Les étiologies retrouvées sont :

- infectieuses, septicémie et/ou choc septique (n = 3) dont 1 choc septique à *Burkholderia Cepacia* ;
- 1 aspergillose pulmonaire invasive ;
- 2 défaillances respiratoires ;
- 4 défaillances multiviscérales ;
- 1 rejet aigu humoral ;
- 1 rejet chronique ;
- 1 lymphome B.

3.6. Survie globale

La survie actuarielle [figure 3] des 157 patients atteints de mucoviscidose de notre étude est de 89 % à 1 an et de 85,4 % à 2

Tableau 4. Caractéristiques des donneurs.

Sexe (%)	54H/46F
Âge	38 \pm 22
Réanimation (jours)	2 \pm 13
Tabac (%)	35
Rapport PaO ₂ /FiO ₂	409,5 \pm 93
Ischémie froide (min)	278 \pm 85 329 \pm 97

Tableau 5. Complications postopératoires et de réanimation.

Paramètres postopératoires	N = 157
Ventilation (jours)	9 \pm 27
Trachéotomie n (%)	20 (12,8 %)
durée (jours)	39 \pm 63
Dialyse n (%)	19 (12 %)
durée (jours)	12 \pm 9
ECMO n (%)	13 (8,3 %)
durée (jours)	5,5 \pm 6,6

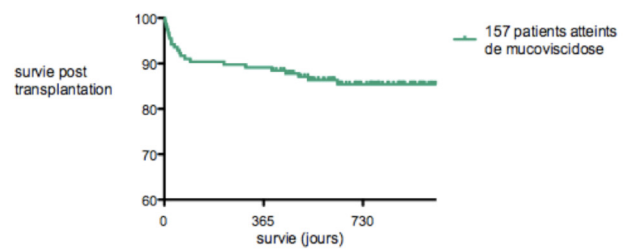


Figure 3. Survie actuarielle de la cohorte des patients atteints de mucoviscidose (n = 157).

Durée	0	1 an	2 ans
% de survie		89	85,4
n	157	140	78

ans, ce qui est significativement une meilleure survie que pour l'ensemble des patients transplantés bipulmonaires pour d'autres causes au cours de la même période (octobre 2009-juin 2012).

3.7. Analyses des assistances peropératoires

Les données prétransplantation en fonction des 3 groupes (off-pump n = 58, CEC n = 71, ECMO n = 28) sont présentées dans le tableau 6. On peut remarquer que le groupe ECMO contient plus de patients transplantés en SU par rapport au groupe off-pump. Il n'y a pas de différences significatives concernant les paramètres des donneurs [tableau 7].

Le tableau 8 détaille les complications per et postopératoires en fonction de 3 groupes (transplantation « off-pump », CEC peropératoire, ECMO peropératoire). Le groupe ECMO peropératoire contient en proportion plus de patients présentant des adhérences pleurales. Les éléments observés sont les quantités moyennes de produits sanguins nécessaires en cours de transplantation (culots globulaires, plasma frais congelés), le pourcentage de dialyses postopératoires, le pourcentage de reprises chirurgicales par thoracotomie pour hémostasie et la durée moyenne de ventilation en jours. Le caractère off-pump de

Tableau 6. Données prétransplantation.

Données prétransplantation	Off-pump (n = 58)	CEC (n = 71)	ECMO (n = 28)	p
Âge	28,4 ± 7,3	27,6 ± 8,5	28,75 ± 8,2	ns
Sexe ratio (H/F)	0,6	0,48	0,54	ns
BMI (kg/m ²)	18,2 ± 1,9	17,9 ± 1,6	18,2 ± 2,6	ns
VNI (n,%)	40 (63,7 %)	50 (69 %)	18 (64,3 %)	ns
Ventilation Invasive (n,%)	0 (0 %)	5 (7 %)	2 (7,1)	ns
Oxygénothérapie longue durée	54 (93,1 %)	67 (94,4 %)	25 (89,3 %)	ns
VEMS (% théo)	25,1 ± 7,8	22,9 ± 6,5	22,8 ± 4,8	ns
CPT (% théo)	110 ± 27	94 ± 27	98,4 ± 24	ns
SAT	87,6 ± 19	93 ± 4,6	93,9 ± 3,1	ns
pH	7,4 ± 0,004	7,41 ± 0,03	7,4 ± 0,1	ns
pO ₂ (mmHg)	64,3 ± 16,9	70,3 ± 26,6	73,4 ± 45,6	ns
pCO ₂ (mmHg)	47,9 ± 10,9	49,5 ± 13	55,5 ± 24,1	ns
Délai d'attente (jours)	259 ± 343	352 ± 501	146,4 ± 268	ns
Colonisation : <i>Staphylococcus</i> (n,%)	20 (34 %)	20 (28 %)	4 (14 %)	ns
Pyocyanique (n,%)	44 (80 %)	45 (63 %)	25 (89 %)	ns
<i>Aspergillus</i> (n,%)	20 (34 %)	28 (39 %)	11 (40 %)	ns
Insuffisance rénale (n,%)	0 (0 %)	4 (5,6 %)	3 (10,7 %)	ns
Patients en SU (n,%)	6 (10,3 %)	22 (31 %)	15 (53,6 %)	p < 0,0001*** OP/ECMO

Tableau 7. Paramètres des donneurs.

Paramètres des donneurs	Off-pump (n = 58)	CEC (n = 71)	ECMO (n = 28)	p
Âge	36,3 ± 14,1	43,7 ± 14	47,1 ± 14,7	ns
Sexe ratio (H/F)	0,55	0,5	0,57	ns
Tabac (n,%)	20 (34 %)	30 (42,2 %)	15 (54 %)	ns
Durée en réa (jours)	2,8 ± 2,9	3,5 ± 5,1	3,4 ± 4,3	ns
PaO ₂ /FiO ₂	371 ± 126	330 ± 115	391 ± 85	ns
Ischémie froide 1 (min)	290 ± 96,7	275,2 ± 82	245 ± 92	ns
Ischémie froide 2 (min)	327,8 ± 71,7	336 ± 98,2	349,7 ± 78,6	ns

Tableau 8. Données per et post-transplantation.

Données per et post-transplantation	Off-pump (n = 58)	CEC (n = 71)	ECMO (n = 28)	p
CG	4,4 ± 2,5	7,3 ± 4,3	9,5 ± 4,1	ns
PFC	4,4 ± 2,6	5,7 ± 4	7,9 ± 3,7	ns
Adhérences (n,%)	18 (31 %)	27 (38 %)	19 (68 %)	p = 0,0024** OP/ECMO p = 0,01* CEC/ECMO
Reprise chir. pour hémostasie (n,%)	1 (2 %)	10 (14 %)	4 (28 %)	p = 0,0181* OP/ECMO
Durée de ventilation (jours)	6 ± 11,2	10 ± 35,5	12,4 ± 15,3	ns
Dialyse (n,%)	5 (9 %)	11 (15 %)	4 (15 %)	ns

la transplantation permet sensiblement (mais $p > 0,05$) de moins transfuser (CG et PFC) et surtout, un seul des patients transplantés off-pump a nécessité une reprise chirurgicale pour hémostasie, tandis qu'il s'agit de 14 % et 26 % des patients transplantés sous CEC ou ECMO ($p < 0,05$).

La figure 4 représente la survie actuarielle des patients en fonction de la nécessité de réaliser une assistance circulatoire (CEC, ECMO) en peropératoire. Les patients ayant pu être transplantés « off-pump », c'est-à-dire sans assistance peropératoire ont une survie de 94,6 % à 1 et 2 ans, significativement supérieure à ceux ayant nécessité le soutien d'une assistance circulatoire au cours de la chirurgie. La figure 5 détaille les survies actuarielles des 3 groupes (off-pump, CEC, ECMO). Il n'y a pas de différence significative entre les groupes ECMO et CEC, avec une survie actuarielle maintenue à 87,1 % à 1 an pour le groupe CEC et 85,2 % pour ECMO.

3.8. Résultats de l'ECMO en « bridge to transplant »

La gravité de l'insuffisance respiratoire de certains patients était telle qu'elle a nécessité l'assistance d'une ECMO en attendant une transplantation réalisée en SU. Parmi ces 10 patients, 9

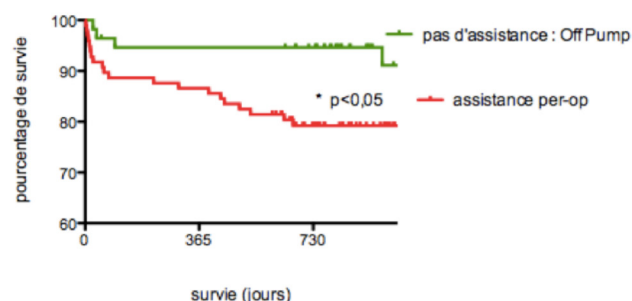


Figure 4. Survie actuarielle des patients transplantés off-pump versus assistance circulatoire per-op.

durée	0	1 an	2 ans
sans assistance %		94,6	94,6
n	58	53	49
assistance %		86,6	79,2
n	99	85	65

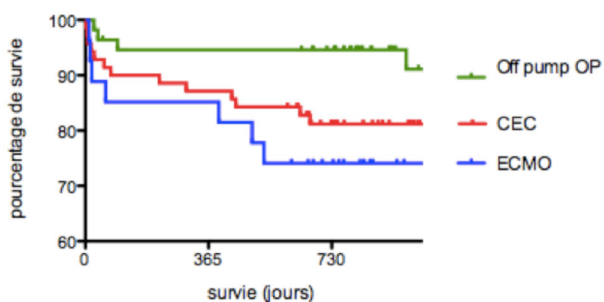


Figure 5. Survie actuarielle des patients transplantés off-pump versus assistance circulatoire per-op (CEC et ECMO).

Durée	0	1 an	2 ans
CEC %		87,1	81,2
n	71	62	49
ECMO %		85,2	74
n	28	23	17

OP vs CEC	* p = 0,0459
OP vs ECMO	** p = 0,0135
CEC vs ECMO	ns

ECMO sont veineveineuses, dont 5 avec une canule unique type Avalon R. Les résultats en termes de survie [figure 6] de ce petit groupe de patients sont de 90 % et 80 % de survie à 1 et 2 ans. Les 3 décès dans ce contexte ont pour causes : un choc hémorragique avec vasoplégie et hypotension à J0, un choc septique à *Cenocepacia* à J60, et une aspergillose pulmonaire invasive à J395.

3.9. Survie des patients nécessitant une assistance postopératoire

Dans le contexte de défaillance primaire du greffon stade III, 13 patients (8,3 %) ont nécessité le support d'ECMO en postopératoire, pour une durée moyenne de sevrage de 5,5 jours (\pm 6,6). Il s'agissait de 6 ECMO veineveineuses, dont 4 de type Avalon R (canulation jugulaire unique), et de 7 ECMO artérioveineuses. Dans cette série, les 4 décès sont précoces (J5, J11, J8, J19) et ont pour principales causes un choc réfractaire \pm défaillance multiviscérale. Passé le cap du postopératoire immédiat, les patients maintiennent une survie actuarielle à 71 % [figure 7].

4. DISCUSSION

4.1. ECMO « bridge to transplant »

Depuis 2007, les critères d'inscription en super-urgence permettent de transplanter des patients atteints de mucoviscidose, en insuffisance respiratoire terminale, ayant temporairement besoin d'une assistance [6]. Dans ce contexte, le sepsis, la défaillance multi-organes, le déconditionnement physique doivent être évités pour permettre une transplantation dans de bonnes conditions. Parmi les 42 patients transplantés en super-urgence, 10 ont nécessité une assistance respiratoire type ECMO, dite en « bridge to transplant ». Neuf ECMO sont veineveineuses ; parmi elles, 5 sont des canules jugulaires uniques type Avalon R. Il s'agit d'une canule unique, bicave, à double lumière, introduite par la veine jugulaire interne [2]. Celle-ci permet donc aux patients de ne pas être intubés, évitant ainsi les complications liées à la ven-

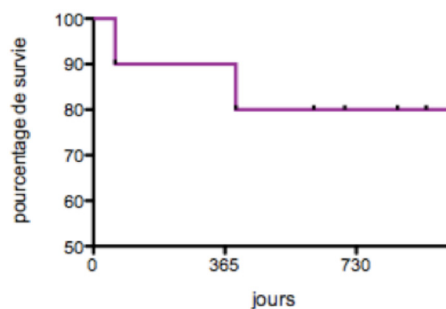


Figure 6. Survie actuarielle des patients transplantés ayant nécessité l'assistance d'ECMO prétransplantation.

Durée	0	1 an	2 ans
% de survie		90	80
n	10	9	7

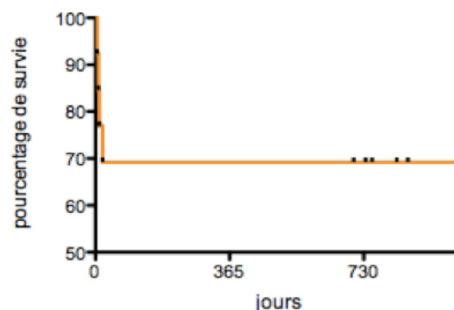


Figure 7. Survie actuarielle des patients transplantés ayant nécessité l'assistance d'une ECMO en post-transplantation.

Durée	0	1 an	2 ans
% de survie		71,4	71,4
n	13	10	8

tilation mécanique [7]. De plus, elle permet une nutrition orale [8] et une réhabilitation physique [9], permettant de la nommer « awake » ECMO. D'autre part, ce site de canulation unique jugulaire permet d'éviter les complications liées à l'abord fémoral [10]. Les résultats en termes de survie de ces patients dans notre étude sont satisfaisants (90 % de survie à 1 an, 80 % à 2 ans). Ces données nécessitent d'être confirmées par un plus grand groupe de patients, mais dans ce contexte spécifique d'ECMO prétransplantation de patients atteints de mucoviscidose, nous avons peu de grandes séries dans la littérature [4,11], ces séries soulignant les avantages de l'ECMO ambulatoire [12].

4.2. Assistance peropératoire

Dans notre étude, les patients ayant pu être transplantés « off-pump », c'est-à-dire sans assistance peropératoire, ont une survie de 94,6 % à 1 et 2 ans, significativement supérieure à ceux ayant nécessité le soutien d'une assistance circulatoire au cours de la chirurgie. Notre cohorte est homogène et multicentrique, ainsi, les attitudes des différents centres devant l'assistance peropératoire sont différentes et doivent être prises en compte dans l'analyse de ces résultats. En effet, certains centres utilisent le « off-pump » de façon standardisée, et vont donc utiliser une assistance uniquement chez les patients les plus graves. À l'opposé, d'autres centres utilisent la CEC de façon standardisée, et donc

assistent tous les patients de façon indifférente. A contrario dans la littérature, les résultats de la CEC peropératoire sont souvent décevants, car ils sélectionnent les patients les plus sévères [13]. Nagendran a analysé les résultats de la transplantation pulmonaire off-pump versus CEC à travers la sélection de 14 études [14]. Ce travail, reflétant bien les données contradictoires de l'ensemble de la littérature sur ce sujet, analyse 6 études indiquant l'avantage du off-pump versus 6 études ne relevant pas de supériorité significative. Cette revue de la littérature montre que la principale difficulté de l'analyse des résultats du off-pump réside dans l'importance des facteurs confondants représentés par les différences d'étiologies pour lesquelles les patients sont transplantés (ce qui n'est pas le cas de notre cohorte homogène de patients atteints de mucoviscidose). Dans cette revue, seuls les patients transplantés pour BPCO bénéficient du caractère off-pump de leur transplantation.

Pour résumer, Nagendran indique que la CEC est indiquée pour des raisons spécifiques comme l'hypertension artérielle pulmonaire car elle prévient l'insuffisance ventriculaire droite et le collapsus hémodynamique du clampage de l'artère pulmonaire. Il indique également qu'il n'y a pas d'arguments pour l'utilisation systématique de la CEC, et que l'assistance par ECMO est une solution raisonnable de plus en plus utilisée. Aigner [4], reprenant l'expérience de l'ECMO en transplantation pulmonaire (pré, per et post-transplantation) de son centre de 2001 à 2006, décrit les 3 mêmes courbes de survie que dans notre étude (off pump/CEC/ECMO peropératoire) et retrouve le même avantage significatif du off-pump par rapport aux assistances, sur 306 patients (de toute étiologies). Il indique que l'ECMO permet de remplacer la CEC au cours de la transplantation, en permettant en plus de l'utiliser en « bridge to transplant » préopératoire, et également de réaliser une assistance postopératoire en cas de DPG grade III.

Concernant la comparaison des résultats de la CEC/ECMO en peropératoire de transplantation pulmonaire, de la même façon, les données disponibles sont contradictoires. Les avantages décrits de l'ECMO par rapport à la CEC sont une anticoagulation moindre, moins de lésions pulmonaires d'ischémie/reperfusion, et une moindre réponse inflammatoire post-CEC [15]. Certaines études préconisent donc les ECMO peropératoires [16] notamment à Hanovre [17], où l'ECMO est devenue le standard de l'assistance peropératoire par rapport à la CEC. L'analyse unicentrique de leurs résultats montrait plus de transfusion et plus de mortalité hospitalière chez les patients transplantés sous CEC. À l'inverse Bittner [18] considère que la CEC doit rester le standard, car ses résultats montraient plus de transfusions, d'infections et de mortalité dans le groupe ECMO.

Dans notre étude, même si la cohorte est homogène, il convient de prendre en compte la sévérité des patients selon les assistances et le caractère multicentrique de l'étude, pour interpréter au mieux les résultats. En effet, il y a un biais de sélection des patients les moins sévères dans le groupe off-pump, et inversement des patients sévères pour le groupe ECMO, car dans les centres utilisant l'ECMO (en cas de difficultés off-pump), celle-ci n'est posée qu'en cas de difficultés ou de dégradation pré et peropératoire.

Cette sévérité des patients en préopératoire est surtout révélée par le fait que le groupe ECMO peropératoire contient en proportion plus de patients transplantés en SU, présentant des adhérences pleurales décrites en peropératoire, et une hypercapnie plus importantes en peropératoire. En ce qui concerne les centres utilisant majoritairement la CEC, celle-ci est implan-

tée de façon systématique, et ce groupe contient donc des patients plus ou moins sévères. Récemment, l'équipe de Newcastle [19] a montré à ce sujet de très bons résultats en transplantation bipulmonaire, dans le cadre de la mucoviscidose, réalisées sous CEC. Leur cohorte de 270 patients a une survie à 1 an de 83 % et 74 % à 3 ans. Pour notre étude, raisonnablement, on peut penser que les patients atteints de mucoviscidose, s'ils sont capables de supporter une transplantation bipulmonaire off-pump, témoin d'un état pré et peropératoire favorable, présentent un avantage en termes de morbidité. L'élément postopératoire le plus discriminant est l'absence de reprise chirurgicale pour hémotase par rapport aux patients nécessitant une assistance peropératoire. Le groupe off-pump présente également des avantages en termes de transfusion peropératoire, de durée de ventilation et de dialyse en réanimation.

De façon plus générale, concernant l'assistance pertransplantation, Aigner de Vienne indique en commentaires de l'analyse de Nagendran [14] que les clefs du succès en transplantation bipulmonaire résident dans l'investissement et la coopération de l'ensemble de l'équipe de transplantation dans la gestion de l'hémodynamique, de la coagulation et dans la substitution de produits sanguins.

4.3. Défaillance primaire du greffon et ECMO

D'après les recommandations de l'ISHLT, en l'absence d'autre cause d'hypoxémie, la dysfonction primaire du greffon est classée en 3 grades :

- grade 1 : infiltrats radiologiques et $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ mmHg ;
- grade 2 : infiltrats radiologiques et $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200 et 300 mmHg ;
- grade 3 : infiltrats radiologiques et $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg.

Les greffons atteints de dysfonction primaire peuvent aujourd'hui être suppléés par la mise en place d'une assistance circulatoire continue de type ECMO, avec des résultats encourageants dans les équipes expérimentées. Dans notre série : 13 patients (8,3 %) ont nécessité le support d'ECMO en postopératoire, pour une durée moyenne de sevrage de 5,5 jours (\pm 6,6). Il s'agissait de 6 ECMO veineveineuses, dont 4 de type Avalon R (canulation jugulaire unique), et de 7 ECMO artérioveineuses. Dans cette série, les 4 décès sont précoces (J5, J11, J8, J19) et ont pour principale cause un choc réfractaire \pm défaillance multiviscérale. Passé le cap du postopératoire immédiat, les patients maintiennent une survie à 71 %. Également dans cette indication, Wigfield rapporte 22 cas d'ECMO avec une survie à un mois de 75 %, et à un an de 50 % [20]. Aigner et l'équipe de Vienne rapportent 147 cas d'ECMO sur 306 transplantations pulmonaires réalisées entre 2001 et 2006, avec des taux de survie à 3 mois, 1 an, et 3 ans de 85 %, 74 %, et 67 % respectivement [4].

4.4. Limites de l'étude

Cette étude présente les résultats cliniques, extraits de la base de données du protocole COLT, de 157 patients transplantés bipulmonaires pour mucoviscidose dans 8 centres français. Les biais sont donc ceux d'une étude multicentrique, avec des variabilités intercentres. Le fait de participer à l'étude COLT est également potentiellement un biais de sélection, puisque cette cohorte contient environ trois quarts des patients transplantés pulmonaires en France. Le fait de travailler sur une base de données remplie par chaque centre comporte un biais de remplissage des données et d'exhaustivité à prendre en compte. Pour pallier ce biais, concernant les données opératoires, tous les centres ont été contactés et tous les comptes rendus opératoires anonymisés des patients de cette étude ont été récupérés.

5. CONCLUSION

Les patients atteints de mucoviscidose capables de supporter une transplantation bipulmonaire off-pump présentent une meilleure survie à moyen terme. L'ECMO peut constituer une alternative à la CEC, et présente un intérêt pour le « bridge to transplant » et l'assistance postopératoire.

RÉFÉRENCES

- Barr ML, Kawut SM, Whelan TP et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part IV: recipient-related risk factors and markers 2005:1468-82.
- Bermudez CA, Rocha RV, Zaldonis D et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplant: midterm outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery* 2011;92(4):1226-31. Discussion:1231-2.
- Diaz-Guzman E, Davenport DL, Zwischenberger JB, Hoopes CW. Lung function and ECMO after lung transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery* 2012;94(2):686-7. Authorreply: 687.
- Aigner C, Wisser W, Taghavi S et al. Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(3):468-73. Discussion: 473-4.
- Machuca TN, Collaud S, Mercier O et al. Outcomes of intraoperative extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(4):1152-7.
- Haneya A, Philipp A, Mueller T et al. Extracorporeal circulatory systems as a bridge to lung transplantation at remote transplant centers. *The Annals of Thoracic Surgery* 2011;91(1):250-5.
- Singer JP, Blanc PD, Hoopes C et al. The impact of pretransplant mechanical ventilation on short- and long-term survival after lung transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(10):2197-204.
- Olsson KM, Simon A, Strueber M et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Nonintubated Patients as Bridge to Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2010;10(9):2173-8.
- Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 2011;365(20):1905-14.
- Fischer S, Simon AR, Welte T et al. Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device Novalung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(3):719-23.
- Jackson A, Cropper J, Pye R, Junius F, Malouf M, Glanville A. Use of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to primary lung transplant: 3 consecutive, successful cases and a review of the literature. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(3):348-52.
- Hayes D, Kukreja J, Tobias JD, Ballard HO, Hoopes CW. Ambulatory venovenous extracorporeal respiratory support as a bridge for cystic fibrosis patients to emergent lung transplantation. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):40-5.
- Rozé H, Sigonney R, Barandon L, Jougon J, Ouattara A. Place of traditional CBP in bipulmonary transplantation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31 Suppl 1:S8-11.
- Nagendran M, Maruthappu M, Sugand K. Should double lung transplant be performed with or without cardiopulmonary bypass? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2011;12(5):799-804.
- Xu L-F, Li X, Guo Z, Xu M-Y et al. Extracorporeal membrane oxygenation during double-lung transplantation: single center experience. *Chin Med J*. 2010;123(3):269-73.
- Ko WJ, Chen YS, Lee YC. Replacing cardiopulmonary bypass with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation operations. *Artif Organs* 2001;25(8):607-12.
- Ius F, Kuehn C, Tudorache I et al. Lung transplantation on cardiopulmonary support: venoarterial extracorporeal membrane oxygenation outperformed cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(6):1510-6.
- Bittner HB, Binner C, Lehmann S, Kuntze T, Rastan A, Mohr FW. Replacing cardiopulmonary bypass with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31(3):462-7. Discussion:467.
- Ranasinghe AM, Clark S, Corris PA et al. Improving Outcomes in Lung Transplantation for Cystic Fibrosis – A Unified Approach. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(Supplement):S215-6.
- Wigfield CH, Lindsey JD, Steffens TG, Edwards NM, Love RB. Early institution of extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation improves outcome. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(4):331-8.