

Transplantation pulmonaire : suites postopératoires précoces et réadmissions en réanimation

Postoperative course after lung transplantation and readmissions to the intensive care unit

F. Parquin · C. Cerf

Reçu le 6 octobre 2011 ; accepté le 1^{er} décembre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé La transplantation pulmonaire, actuel traitement de référence des insuffisances respiratoires terminales, connaît un essor important depuis quelques années. Les suites postopératoires peuvent être très simples, le patient étant extubé d'emblée, le séjour en réanimation est alors très court. Des complications peuvent toutefois survenir précocement chez ces patients lourdement immunodéprimés, et nécessiter une prise en charge spécifique en réanimation. Il peut s'agir d'une défaillance primaire du greffon, liée aux phénomènes d'ischémie–reperfusion, de complications infectieuses essentiellement bactériennes pulmonaires ou d'un rejet cellulaire. La mortalité précoce est encore de 10 à 20 %. Une prise en charge multidisciplinaire est indispensable pour gérer au mieux cette phase postopératoire. Plus à distance, les réadmissions en réanimation sont surtout liées à des défaillances respiratoires d'origine infectieuse. Le pronostic dépend alors de l'état respiratoire sous-jacent et de la sévérité initiale. *Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).*

Mots clés Transplantation pulmonaire · Complication postopératoire · Réanimation

Abstract Lung transplantation is nowadays a suitable procedure for end-stage respiratory insufficiency. In France, a threefold increase of single-and double-lung transplantation has been observed since 2003. Postoperative course may be uneventful, with a short length of stay in the intensive care unit (ICU). However, some complications may occur with an attributable mortality of 10 to 20 %, including primary graft

dysfunction due to ischemia-reperfusion phenomenon, bacterial pneumonia, and cellular rejection. A multidisciplinary approach is mandatory. Later, some patients may require readmission to the ICU, mainly due to infectious pulmonary complications. Prognosis is related to the presence of bronchiolitis obliterans syndrome and to the severity of the respiratory illness on admission. *To cite this journal: Réanimation 21 (2012).*

Keywords Pulmonary transplantation · Postoperative complication · Intensive care unit

Introduction

La transplantation pulmonaire est devenue le traitement de référence des insuffisances respiratoires terminales, d'étiologie non néoplasique, en l'absence d'alternative thérapeutique, pour des patients soigneusement sélectionnés. La première transplantation pulmonaire remonte aux années 1960, mais l'essor n'a pu se faire qu'à partir des années 1980 suite à l'introduction de la ciclosporine.

Au fil des années, les techniques opératoires se sont simplifiées et standardisées, de même que les suites postopératoires. Elles restent néanmoins encore parfois complexes, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire au sein d'équipes spécialisées. Les résultats se sont nettement améliorés à court et moyen terme avec une survie à un an avoisinant 80 %, mais à cinq ans seulement 50 %, du fait de l'incidence élevée de rejet chronique (Tableau 1 et Fig. 1, www.agence-biomedecine.fr) [1].

Après des généralités concernant la transplantation pulmonaire en France, seront développées les différentes complications rencontrées dans la prise en charge postopératoire de ces patients. Enfin, les réadmissions à distance en réanimation, qui peuvent concerner tous les services de réanimation, seront aussi abordées.

F. Parquin (✉)

Unité de soins intensifs respiratoires, hôpital Foch, 40 rue Worth,
F-92150 Suresnes, France
e-mail : f.parquin@hopital-foch.org

C. Cerf

Service de réanimation polyvalente, hôpital Foch, 40 rue Worth,
F-92150 Suresnes, France

Tableau 1 Survie en France après greffe pulmonaire ou cardiopulmonaire, en fonction de l'indication Données de l'agence de biomédecine					
Indication	Nombre de greffes	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Médiane de survie (mois)
Mucoviscidose	697	90,1 % [87,6–92,1]	77,7 % [74,4–80,6]	55,6 % [51,4–59,6]	84,9 [65,8–114,4]
Fibrose pulmonaire	350	79,9 % [75,3–83,7]	61,2 % [55,8–66,1]	34,7 % [28,9–40,6]	25,5 [17,0–37,8]
Emphysème et BPCO	493	88,0 % [84,8–90,6]	70,4 % [66,1–74,2]	45,3 % [40,2–50,3]	47,0 [30,7–63,8]
Autre	818	82,1 % [79,3–84,5]	64,7 % [61,3–67,9]	45,1 % [41,4–48,7]	44,6 [33,6–56,3]

[] = intervalles de confiance à 95 % ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive.

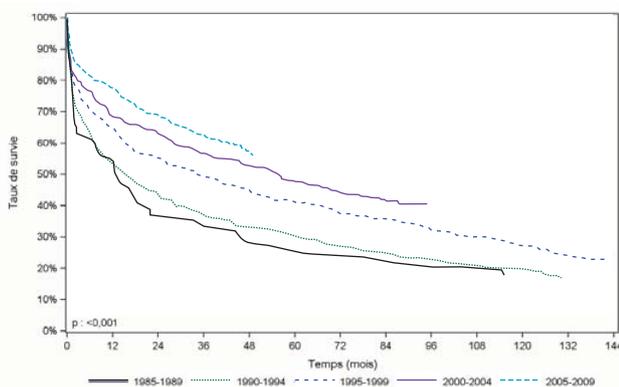


Fig. 1 Courbes de survie, en France, des receveurs pulmonaires suivant la période de greffe. Données de l'agence de biomédecine

Généralités

Transplantation pulmonaire en France

Douze centres ont réalisé 244 transplantations pulmonaires en France en 2010. Cinq équipes ont transplanté plus de 20 patients. Une augmentation significative du nombre de transplantations pulmonaires (76 en 2003) et un raccourcissement du délai d'attente (en moyenne 4,2 mois dans la période récente contre 10,5 mois en 1998) ont pu être obtenus grâce à une optimisation de la réanimation des donneurs [2], un élargissement des critères de prélèvements (classiquement donneurs âgés de moins de 56 ans, non-fumeurs, avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ supérieur à 400 mmHg et une radiographie thoracique [RT] normale ; aujourd'hui, critères élargis aux plus de 56 ans, avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200 et 400 mmHg et une RT pouvant être anormale). Par ailleurs, depuis 2007, la procédure d'inscription en superurgence a permis de transplanter les patients les plus graves atteints de mucoviscidose, de fibrose pulmonaire ou de pathologies vasculaires pulmonaires. Les résultats à court et moyen terme des

superurgences et des autres transplantations sont équivalents, à la condition toutefois de respecter certains critères, tels l'absence de défaillance d'organe autre que respiratoire et de sepsis évolutif.

D'autres procédures permettront d'augmenter encore le pool de greffons : la réhabilitation ex vivo de greffons [3] en cours d'évaluation en France et le prélèvement pulmonaire chez des donneurs à cœur arrêté [4].

Indications et différents types de transplantation pulmonaire

En 2010, la mucoviscidose représentait 33 % des indications, l'emphysème et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) 27 %, la fibrose pulmonaire 22 % et les hypertensions artérielles pulmonaires (HTAP) 4 %. Les indications de transplantation pulmonaire pour ces diverses affections sont rappelées dans le Tableau 2 ; les contre-indications dans le Tableau 3.

Une transplantation mono- ou bipulmonaire avec poumons entiers ou lobaires peut être proposée en fonction de la pathologie du patient. Actuellement, les transplantations bipulmonaires représentent 75 % de l'ensemble. Elles sont obligatoires en cas de pathologie infectieuse chronique (mucoviscidose ou dilatation des bronches), sont devenues la référence dans les pathologies vasculaires pulmonaires, et sont de plus en plus pratiquées dans la BPCO et l'emphysème du fait de meilleurs résultats fonctionnels à long terme [5]. La transplantation monopulmonaire reste prédominante en cas de fibrose pulmonaire en l'absence d'HTAP disproportionnée. Les transplantations lobaires (lobaire inférieure gauche et bilobaire inférieure et moyenne droite) sont intéressantes pour les receveurs de petite taille [6].

Les transplantations cardiopulmonaires restent nécessaires en cas de pathologie cardiaque sévère associée. Les transplantations rein-poumons ou foie-poumons sont très peu nombreuses.

Tableau 2 Indications de la transplantation pulmonaire selon les affections Consensus de l'International Society for Heart and Lung Transplantation, 2006		
	Critères de démarche prégreffe	Critères de transplantation
Mucoviscidose	VEMS < 30 % VEMS > 30 % mais en décroissance rapide Séjour en réanimation pour exacerbation Exacerbations fréquentes avec majoration des cures d'antibiotiques Pneumothorax récidivants Hémoptysies non contrôlées par l'embolisation	Oxygénodépendance Hypercapnie Hypertension artérielle pulmonaire
Emphysème	Index de Bode > 5	Index de Bode > 7 associé à Exacerbations avec hospitalisations et PaCO ₂ > 50 mmHg Ou HTAP persistante sous OLD Ou VEMS < 20 % avec emphysème homogène
Fibrose	Diagnostic de FPI ou diagnostic de PINS au stade de fibrose	Diagnostic histologique ou radiologique de FPI associé à DLCO < 39 % Ou baisse de la CVF de plus de 10 % en 6 mois Ou SpO ₂ < 88 % au test de marche de 6 minutes Ou rayons de miel au scanner Diagnostic histologique de PINS associé à DLCO < 39 % Ou baisse de la DLCO de plus de 15 % en 6 mois Ou baisse de la CVF de plus de 10 % en 6 mois
HTAP	NYHA de stade III ou IV quel que soit le traitement en cours Aggravation rapide de l'HTAP	NYHA de stade III ou IV malgré traitement médical maximum Périmètre de marche < 350 m ou en diminution au test de 6 minutes Échec de la prostacycline intraveineuse Index cardiaque < 2 l/min/m ² Pression OD > 15 mmHg

HTAP = hypertension artérielle pulmonaire ; VEMS = volume expiratoire maximal en une seconde ; OLD = oxygénothérapie de longue durée ; ID = fibrose pulmonaire idiopathique ; PINS = pneumonie interstitielle diffuse ; DLCO = coefficient de transfert du monoxyde de carbone ; CVF = capacité vitale forcée ; NYHA = classification de la New York Heart Association ; OD = oreillette droite.

Inscription sur liste de transplantation pulmonaire

La décision d'inscription sur liste de transplantation est prise après une évaluation complète du patient. Le type de transplantation, la stratégie de prise en charge périopératoire, la chimioprophylaxie, l'immunosuppression pré- et postopératoire sont définis en staff multidisciplinaire. Les patients les plus graves, susceptibles de bénéficier d'une inscription en superurgence devront être préalablement transférés dans le service de réanimation du centre transplantateur pour y être évalués, et établir la meilleure stratégie, en particulier la mise éventuelle sous oxygénation extracorporelle ou *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) [7,8]. Il est alors pos-

sible dans certains cas, d'éviter la ventilation mécanique et de préparer la transplantation dans de meilleures conditions.

Prise en charge peropératoire

Les transplantations pulmonaires sont toujours réalisées dans un contexte d'urgence, afin de limiter la durée d'ischémie froide du greffon. Comme pour toute chirurgie complexe, les événements peropératoires sont souvent déterminants pour la période postopératoire.

Le monitoring systématique est adapté à la détection et à la prise en charge précoce d'une complication hémodynamique

Tableau 3 Contre-indications de la transplantation pulmonaire

<p>Contre-indications absolues</p> <p>Défaillance d'organe associée à la défaillance respiratoire</p> <p>Infection VIH ou VHB ou VHC avec répllication virale non contrôlée</p> <p>Infection systémique non contrôlée</p> <p>Néoplasie active ou < 2 ans (sauf basocellulaires ou spinocellulaires cutanés)</p> <p>Maladies neuromusculaires dégénératives</p> <p>Tabagisme actif ou autre intoxication volontaire < 6 mois</p> <p>Troubles psychiatriques non équilibrés</p> <p>Contre-indications relatives</p> <p>Âge > 65 ans</p> <p>Ostéoporose symptomatique</p> <p>Déformation thoracique sévère</p> <p>Antécédent de chirurgie thoracique</p> <p>Dénutrition (< 70 % du poids idéal) ou obésité (IMC > 30 kg/m²)</p> <p>Non compliance thérapeutique et autres problèmes psychosociaux</p> <p>Ventilation mécanique invasive en cours</p> <p>Colonisation à certains germes (<i>B. cepacia</i>, champignons, mycobactéries)</p> <p>Perte d'autonomie sévère</p> <p>Comorbidités non stabilisées (HTA, diabète, reflux gastro-œsophagien, insuffisance coronaire...)</p>
<p>VIH = virus de l'immunodéficience humaine ; VHB = virus de l'hépatite B ; VHC = virus de l'hépatite C ; IMC = indice de masse corporelle ; HTA = hypertension artérielle.</p>

ou respiratoire. Il sera laissé en place durant les premiers jours en réanimation.

La pose d'un cathéter de Swan Ganz avec mesure du débit cardiaque continu et de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SvO₂) est systématique. Une sonde d'échographie transœsophagienne, mise en place dès le début de l'intervention, permet de gérer au mieux la volémie, de détecter une embolie gazeuse à la remise en charge pulmonaire et de vérifier les anastomoses veineuses pulmonaires.

L'utilisation de substances anesthésiques d'élimination rapide permet d'extuber le patient en fin d'intervention si les autres conditions sont réunies.

En cas d'HTAP, de mauvaise tolérance hémodynamique ou ventilatoire, il faut installer une ECMO veinoartérielle, le plus souvent fémorofémorale droite. Elle est préférée à la circulation extracorporelle (CEC) centrale, car elle permet de limiter l'utilisation des anticoagulants.

L'état du patient à son arrivée peut rendre l'induction difficile (hypercapnie très élevée, HTAP et défaillance cardiaque droite aiguë). Par ailleurs, des adhérences pleurales,

une hypervascularisation bronchique compliquent beaucoup la dissection et provoquent parfois des pertes sanguines importantes.

Les défaillances primaires du greffon peuvent se manifester dès la remise en charge des poumons et nécessiter dans les formes graves la mise sous ECMO ou sa poursuite.

En fin d'intervention, les patients présentent très souvent un tableau hémodynamique de syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) et requièrent des vasopresseurs.

Dans environ 30 % des cas dans notre expérience, l'extubation en fin d'intervention est possible chez un patient bien réveillé, normotherme, ayant des échanges gazeux satisfaisants, ne présentant pas d'acidose métabolique. Le relais par ventilation non invasive (VNI) d'emblée est dans ce cas systématique.

Phase postopératoire et complications

Les patients sont transférés en réanimation dès la fin de l'intervention. Le monitoring mis en place au bloc opératoire est conservé. L'analgésie est assurée au mieux par péridurale thoracique.

Les suites peuvent être simples en particulier chez un patient extubé très rapidement, bien analgésié et qui ne présente aucun problème hémorragique. La VNI est sevrée en quelques jours. Plusieurs fibroaspirations sont souvent nécessaires, jusqu'à récupération d'une toux efficace. Dans le même temps, le fibroscopiste surveille l'évolution des anastomoses et le degré d'ischémie bronchique. Le tableau de SIRS initial s'amende rapidement permettant le sevrage des vasopresseurs, le remplissage vasculaire est toujours prudent du fait d'une altération constante de la membrane alvéolocapillaire liée aux lésions d'ischémie-reperfusion. Le monitoring invasif est rapidement retiré afin de permettre une mobilisation précoce (fauteuil et marche) et de prévenir la survenue des infections nosocomiales. La gestion des immunosuppresseurs doit être très rigoureuse avec des dosages quotidiens d'anticalcineurines. Le patient sort de réanimation au bout de quelques jours.

Toutefois, des complications peuvent émailler ce premier mois : des saignements le plus souvent très précoces, une défaillance primaire du greffon dans les trois premiers jours, puis des complications infectieuses, essentiellement bactériennes, et un rejet cellulaire.

Saignements postopératoires

Ils sont devenus beaucoup moins fréquents (< 10 %) que dans les premières années de la transplantation pulmonaire. Ils surviennent dans les premières heures, souvent après une intervention chirurgicale difficile et déjà hémorragique. Dans la majorité des cas, l'origine est pleuropariétale.

Il faut surveiller très régulièrement les drains, corriger au mieux les troubles de l'hémostase (taux de prothrombine > 50 %, fibrinogénémie > 1 g/l, plaquettes > 75 g/l) et discuter une reprise précoce.

Défaillance primaire du greffon

Elle se manifeste dans les trois premiers jours postopératoires par l'association d'une hypoxie et d'opacités pulmonaires diffuses [9]. L'incidence varie de 10 à 50 % selon le niveau de gravité pris en compte. Ce tableau est non spécifique et nécessite d'éliminer d'autres causes d'œdèmes telles qu'une défaillance cardiaque gauche, une réaction immunologique à la transfusion ou *transfusion-related acute lung injury* (TRALI), une pneumopathie transmise par le donneur, une sténose des veines pulmonaires (diagnostic rare affirmé par une échographie transœsophagienne et/ou un angioscanner).

Trois degrés de gravité sont définis en fonction du rapport PaO_2/FiO_2 et de l'intensité des opacités pulmonaires.

Les phénomènes d'ischémie-reperfusion de l'organe transplanté sont au premier plan. De nombreux travaux ont été consacrés à la physiopathogénie de ces œdèmes ainsi qu'à la recherche de cibles thérapeutiques spécifiques [10].

Les facteurs de risque sont multiples. Ainsi, dans un registre américain regroupant environ 7 000 transplantés [11], les auteurs ont identifié les facteurs suivants : un âge du donneur supérieur à 45 ans, un traumatisme crânien à l'origine de la mort du donneur, un indice de masse corporelle (IMC) du receveur supérieur à 25 kg/m², un receveur de sexe féminin, l'utilisation d'une solution de conservation Eurocollins, la transplantation monopulmonaire, un temps d'ischémie élevé, une hypertension artérielle pulmonaire préopératoire et une fibrose chez le receveur.

Le traitement est surtout symptomatique basé sur une ventilation de type protectrice et une réduction des apports liquidiens. Le monitoring de l'eau pulmonaire extravasculaire par thermodilution pulmonaire (moniteur Picco® System, Pulsion Medical) peut être intéressant, de façon à gérer au mieux le remplissage vasculaire. Le monoxyde d'azote (NO) inhalé peut être utile en cas d'HTAP associée. Dans les formes les plus sévères, le recours à l'ECMO est souvent nécessaire [12,13].

Deux techniques peuvent être proposées :

- l'ECMO veineuse en l'absence de toute défaillance cardiaque associée. Une canule double courant par voie jugulaire sera alors préférentiellement utilisée ;
- l'ECMO veinoartérielle fémorofémorale. Son indication est formelle en cas de défaillance cardiaque associée, car elle permet une décharge partielle des cavités droites. Il faut éviter une ischémie chaude du poumon transplanté (la circulation bronchique est interrompue). La mesure de la

pression artérielle pulmonaire (PAP) ou du CO₂ expiré permet de s'assurer d'un débit transpulmonaire. Une canule de réinjection fémorale prévient les ischémies du membre inférieur.

Les circuits étant héparinés, on peut s'abstenir de traitement anticoagulant au moins durant les premières heures, ce qui limite les risques hémorragiques.

La mortalité dans le premier mois est élevée dans les formes les plus graves, pouvant atteindre 30 %. L'âge du receveur, la sévérité de l'hypoxie, une défaillance hémodynamique sévère et la durée d'ischémie sont des facteurs de risque de mortalité [14]. De plus, le pronostic à long terme semble lui aussi altéré avec un risque plus élevé d'évolution vers la bronchiolite oblitérante [15].

Complications infectieuses

Parmi les transplantés d'organes solides, les transplantés pulmonaires sont ceux qui développent le plus d'infections durant le premier mois (13,3 épisodes/1 000 jours de transplantation), devant les transplantations hépatiques (11,5 épisodes), cardiaques (8,8 épisodes) et rénales (4,9 épisodes) [16]. Les complications infectieuses sont responsables de 20 % de la mortalité précoce [17].

Pneumopathies

Pneumopathies bactériennes

Durant le premier mois, leur incidence atteint 17 épisodes pour 100 transplantés [18]. Plusieurs facteurs y concourent :

- l'intervention est septique du fait de l'ouverture des bronches dans le champ opératoire ;
- il existe une diminution des défenses locales, ainsi qu'une disparition du réflexe de toux ;
- les bronches du donneur peuvent être colonisées ;
- certains receveurs sont colonisés à des germes multirésistants, voire panrésistants (mucoviscidose) ;
- l'organe transplanté est ouvert sur l'extérieur.

Les critères diagnostiques classiques de pneumopathie nosocomiale sont d'interprétation difficile, et notamment la fièvre et la polynucléose, du fait du traitement immunosuppresseur.

Le diagnostic repose sur des prélèvements protégés perendoscopiques : prélèvement distal ou brossage bronchique protégés et lavage alvéolaire.

Compte tenu de la gravité et de la rapidité évolutive de ces pneumopathies, il faut débiter un traitement empirique prenant en compte les germes du donneur, les germes colonisant le receveur et l'épidémiologie de l'unité de réanimation.

Les durées de traitement sont les mêmes que pour les autres patients de réanimation. En cas d'infection à pyocyanique, la poursuite d'une antibiothérapie au long cours par colistine en aérosols, afin de prévenir les récurrences durant les premiers mois, est souvent proposée.

La prévention est très importante, elle repose, entre autres, sur une extubation la plus précoce possible avec relais par VNI, une antibiothérapie périopératoire adaptée, c'est-à-dire prenant en compte les germes colonisant le receveur et éventuellement les germes retrouvés chez le donneur (prélèvements prétransplantation, liquide de transport). Elle doit être courte, idéalement 48 heures. En cas de colonisation à *Pseudomonas spp* panrésistant, d'ensemencement du champ opératoire par effraction parenchymateuse pulmonaire ou de portage de *Burkholderia spp* se discutent des durées plus longues. Par ailleurs, comme après toute chirurgie thoracique, d'autres mesures sont très efficaces : bonne gestion de l'analgésie, au mieux par péridurale thoracique, et kinésithérapie très précoce.

• Infections fongiques

Elles sont beaucoup moins fréquentes mais très graves lorsqu'elles surviennent dans le premier mois alors que l'immunosuppression est maximale. En transplantation pulmonaire, *Aspergillus fumigatus* est au premier plan [19]. L'incidence d'aspergillose invasive est en moyenne de 6,2 % [20]. Un quart survient dans le premier mois.

On distingue deux formes :

- les atteintes pulmonaires invasives : pneumopathies d'abord nodulaires puis pouvant évoluer vers des atteintes alvéolaires diffuses. Le scanner confirme la multiplicité des lésions parfois excavées. Le diagnostic repose sur l'identification d'*Aspergillus* par lavage alvéolaire ou par prélèvements bronchiques protégés. La recherche d'antigène aspergillaire galactomannan sur le lavage alvéolaire est une technique intéressante [21], l'antigénémie étant très rarement positive [22] ;
- la forme bronchique invasive touche les anastomoses bronchiques. Elle se caractérise par des zones blanchâtres bien visibles en endoscopie, enchâssées dans la muqueuse, évoluant vers la nécrose et la destruction des anastomoses. Les prélèvements des lésions par brosse ou biopsies confirment le diagnostic et permettent l'identification du champignon. En l'absence de traitement précoce, les lésions diffusent par contiguïté et peuvent provoquer des hémoptysies massives par rupture de l'artère pulmonaire.

Le voriconazole est le traitement de première intention, auquel on associe en cas d'aspergillose bronchique invasive, des aérosols d'amphotéricine B. Il existe des interactions des azolés avec les anticalcineurines, nécessitant de réduire de

moitié la dose des anticalcineurines, dès le début du traitement. Des associations d'antifongiques permettraient d'améliorer le pronostic ; elles peuvent se discuter dans les formes graves [23].

La chimioprophylaxie de l'aspergillose invasive est largement répandue [24], même si les études disponibles sont de faible niveau de preuve. Les azolés semblent plus efficaces que l'amphotéricine B nébulisée. Cependant, le risque de sélection d'espèces naturellement résistantes, zygomycètes par exemple est réel [25]. Certaines équipes préfèrent mettre en route un traitement préemptif par azolés en cas d'isolement précoce d'agents fongiques.

• Infections virales

Elles sont dominées par les atteintes herpétiques survenant dans les dix premiers jours posttransplantation. Il s'agit de pneumopathies interstitielles associées ou non à des gingivostomatites. La prévention par valaciclovir est très efficace.

Les infections à cytomégalo virus (CMV) surviennent en moyenne à partir du 20^e jour. Une fièvre, des troubles digestifs, une leucopénie sont évocateurs. Les pneumopathies interstitielles nodulaires, autrefois assez fréquentes en cas de primo-infection, sont devenues exceptionnelles grâce à la généralisation de la prophylaxie systématique précoce. Chez les receveurs CMV négatifs recevant un greffon d'un donneur CMV positif (D+ R-), on utilise le valganciclovir ; pour les autres, le valaciclovir. La durée recommandée est actuellement de six mois [26].

Autres infections bactériennes

Dans la série du réseau Resitra, les infections respiratoires sont en première ligne (21,8 % des infections précoces), viennent ensuite les infections de la peau et des tissus mous, essentiellement des infections du site opératoire (18 %), puis les infections endovasculaires liées aux cathéters (9,3 %) et enfin les infections urinaires (9,6 %) [16]. Leur diagnostic et leur gestion n'ont rien de spécifique.

Mesures générales de prévention des infections postopératoires

Il n'existe pas de recommandation spécifique pour les transplantés d'organe solide. Il n'y a pas d'argument pour regrouper les patients transplantés au sein d'unités spécifiques. Ils doivent être en chambre seule. Le recours à l'air filtré par des filtres à haute capacité de type HEPA (*high efficiency particulate air*) ou des chambres avec surpression permet de limiter le risque aspergillaire. Le port de masque FFP1 pour les déplacements intrahospitaliers des patients est recommandé [27]. Les mesures d'isolement technique reposent en tout premier lieu, sur l'hygiène des mains et le respect des

précautions standard. Dans notre centre, nous y ajoutons le port d'un masque pour le personnel soignant et pour les visiteurs, dont le nombre est restreint.

Rejets pulmonaires

Le traitement immunosuppresseur est basé sur une triple association anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus), antimétabolite (mycophénolate mofétil) et corticoïdes. Son maniement est parfois délicat du fait des interactions médicamenteuses et des difficultés à obtenir des taux stables et efficaces d'anticalcineurines. Beaucoup d'équipes adjoignent un traitement d'induction, le plus souvent par thymoglobulines.

Rejet cellulaire

Il est fréquent durant le premier mois et se manifeste de façon non spécifique par une dyspnée, une hypoxie et la survenue d'un syndrome interstitiel qui peut évoluer vers des opacités alvéolaires diffuses. Le diagnostic est affirmé exclusivement par biopsies transbronchiques réalisées par fibroscopie, au mieux sous amplificateur de brillance. La classification, de A1 à A4, est basée sur l'importance des infiltrats mononucléés périvasculaires et interstitiels [28].

Le traitement consiste en boli de corticoïdes de 15 mg/kg, trois jours consécutifs. Certaines équipes réalisent des biopsies systématiques durant le premier mois pour détecter des rejets asymptomatiques et les traiter de façon très précoce.

Rejet humoral

Les techniques récentes d'identification d'anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon amènent aussi à discuter ce type de rejet en transplantation pulmonaire [29]. Cependant, à la différence des autres organes solides, il est encore mal défini.

Le tableau clinique associe des opacités pulmonaires et des signes fonctionnels respiratoires. Le diagnostic est difficile. Il requiert d'une part la présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon, et d'autre part des lésions histologiques non spécifiques (endothélite à polynucléaires neutrophiles et immunomarquage mettant en évidence des dépôts vasculaires de C4d). Cependant, ces lésions peuvent aussi se rencontrer en cas de défaillance primaire du greffon ou d'infection.

Il existe plusieurs formes de rejet humoral. Le rejet hyperaigu vasculaire est exceptionnel, survenant dès la remise en charge des poumons transplantés ; il entraîne un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) gravissime [30]. Des formes différées, isolées ou associées à un rejet cellulaire ont aussi été rapportées [31].

Leur traitement repose comme en transplantation rénale sur des échanges plasmatiques, du rituximab et des immunoglobulines intraveineuses à forte dose. Le nombre de patients immunisés en prétransplantation est maintenant très élevé, approchant les 50 %. Il est donc nécessaire de développer des stratégies préopératoires pour diminuer les taux d'anticorps et limiter le risque de rejet précoce.

Autres complications postopératoires

Elles sont moins fréquentes.

Défaillance cardiaque postopératoire

Elle peut résulter d'une embolie gazeuse coronaire peropératoire (assez fréquente mais le plus souvent sans conséquence) ou accompagner une défaillance primaire du greffon. Une défaillance droite est plus souvent observée chez les patients présentant une HTAP primitive ou secondaire sévère peropératoire.

Insuffisances rénales

D'étiologie souvent multifactorielle, instabilité hémodynamique périopératoire, défaillance dans le cadre d'un sepsis, toxique médicamenteuse, elles nécessitent souvent une dialyse précoce qui permettra en outre d'ajuster au mieux la volémie. Devant une dégradation inexplicite de la fonction rénale, il faut évoquer une microangiopathie thrombotique.

Complications bronchiques

Après transplantation pulmonaire, la vascularisation bronchique n'est assurée que par les artères pulmonaires, par voie rétrograde à partir d'anastomoses distales. Des lésions d'ischémie bronchique sont en conséquence quasiment constantes, de gravité très variable pouvant évoluer vers une désunion bronchique [32]. Après le dixième jour, généralement, ces lésions sont borgnes et peuvent évoluer favorablement ou vers des sténoses nécessitant un appareillage par Stent mis sous bronchoscopie. Différentes techniques ont été proposées pour prévenir ces complications bronchiques. Aucune n'a encore fait la preuve de son efficacité.

Troubles digestifs

Ils sont assez fréquents, plus spécialement chez les patients atteints de mucoviscidose. La réalimentation précoce, préférentiellement par voie entérale, est un objectif prioritaire du fait d'un état nutritionnel généralement altéré en préopératoire. Une gastroparésie impose la mise en place d'une sonde transpylorique. Un tableau subocclusif, favorisé par les morphiniques, peut s'accompagner de bézoard d'évacuation

souvent difficile ; il est prévenu par l'instauration systématique d'un traitement prokinétique et laxatif. Les syndromes d'Ogilvie ne sont pas rares chez les patients BPCO, leur prise en charge n'étant pas spécifique.

Complications neurologiques

Elles sont rares mais peuvent poser des problèmes diagnostiques et thérapeutiques [33]. Les embolies gazeuses peropératoires doivent être détectées rapidement et traitées par oxygénothérapie hyperbare. D'exceptionnels mais dramatiques saignements intracrâniens peuvent compliquer l'ECMO. Les anticalcineurines, le plus souvent dans un contexte de surdosage, peuvent être à l'origine d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) [34]. Ils imposent l'arrêt de l'anticalcineurine en cours (ciclosporine ou tacrolimus) et le relais prudent par l'autre molécule, les réactions croisées étant exceptionnelles.

Aspects psychologiques

Plusieurs problèmes se superposent : interactions médicamenteuses multiples, troubles du sommeil, hallucinations, et pour certains patients, difficulté d'appropriation des organes transplantés. La question du soi et du non soi n'est pas qu'immunologique ! Leur prévention repose sur une bonne information préopératoire et une prise en charge psychologique très précoce.

Réadmissions en réanimation à distance de la transplantation

À distance de la transplantation, les patients peuvent nécessiter une réadmission en réanimation. Le motif d'admission le plus fréquent est un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë.

Quelques données de base sont utiles : le délai par rapport à la transplantation, les prophylaxies effectivement prises par le patient, l'existence d'une colonisation connue à des bactéries résistantes, l'importance de l'immunosuppression, la notion de rejet récent traité par bolus de corticoïdes, l'existence d'une bronchiolite oblitérante ou d'une autre forme de rejet chronique altérant la fonction respiratoire.

On s'aidera de quelques grandes situations cliniques de référence.

Tableau fébrile rapidement évolutif avec foyer clinique et radiologique lobaire

Il évoquera en premier une pneumopathie communautaire. Le bilan comprendra alors des hémocultures, la recherche d'une antigénurie pneumococcique, des prélèvements bron-

chiques protégés perendoscopiques. Le traitement empirique sera débuté très rapidement, vu la gravité potentielle de ces pneumopathies. Il inclura d'éventuelles colonisations chroniques.

Tableau subaigu fébrile avec opacités nodulaires

On pensera plus alors à une aspergillose, une nocardiose, voire à une infection à mycobactérie. Un scanner sera utile, puis une fibroscopie avec lavage alvéolaire pour la recherche spécifique de ces agents et de l'antigène aspergillaire. Des étiologies non infectieuses de type lymphome seront aussi discutées dans un second temps dans des formes moins aiguës.

Tableau interstitiel fébrile, d'évolution rapide ou subaiguë

L'examen de référence sera la fibroscopie avec lavage alvéolaire, permettant les recherches virales (CMV en l'absence de prophylaxie ou autres virus à tropisme respiratoire) et de pneumocystis. On discutera aussi un rejet, ce qui nécessitera de réaliser des biopsies transbronchiques.

Cependant, toutes les IRA ne sont pas de nature infectieuse : embolies pulmonaires et défaillance cardiaque gauche font partie des diagnostics différentiels.

Dans l'étude d'Hadjiliadis et al. [35], la mortalité hospitalière globale à la première réadmission était de 37 %, et s'élevait à 60 % en cas d'intubation, la survie à un an étant de 43 %. Une bronchiolite oblitérante, un sepsis à l'admission requérant des vasopresseurs, une ventilation mécanique à l'admission sont facteurs de risque de mortalité [36,37].

Conclusion

La transplantation pulmonaire connaît un essor important depuis quelques années et va continuer à se développer afin de mieux couvrir les besoins de la population française. Les suites postopératoires nécessitent initialement la prise en charge dans une équipe de réanimation spécialisée. Une approche multidisciplinaire clinique, biologique, radiologique est indispensable. Beaucoup reste à faire dans des domaines aussi variés que la réhabilitation des greffons, la place de l'ECMO en pré- et postopératoire, la prise en charge des patients immunisés et la mise au point de traitements spécifiques de la défaillance primaire du greffon.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Kotloff RM, Thabut G (2011) Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 184:159–71
- Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al (2010) Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation. *JAMA* 304:2620–7
- Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al (2011) Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 364:1431–40
- De Vleeschauwer SI, Wauters S, Dupond LJ, et al (2011) Medium-term outcome after lung transplantation is comparable between dead- and cardiac-dead donors. *J Heart Lung Transplant* 30:975–81
- Thabut G, Ravaud P, Christie JD, et al (2008) Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1156–63
- Mordant P, Bonnette P, Puyo P, et al (2010) Advances in lung transplantation for cystic fibrosis that may improve outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 38:637–53
- Olsson KM, Simon A, Strueber M, et al (2010) Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am J Transplant* 10:1–6
- Garcia JP, Iacono A, Kon ZN, et al (2010) Ambulatory extracorporeal membrane oxygenation: a new approach for bridge-to-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 139:e137–e9
- Lee JC, Christie JD, Keshavjee S (2010) Primary graft dysfunction: definition, risk factors, short- and long-term outcomes. *Semin Respir Crit Care* 31:161–71
- Diamond JM, Lederer DJ, Kawut SM, et al (2011) Elevated plasma clara cell secretory protein concentration is associated with high-grade primary graft dysfunction. *Am J Transplant* 11:561–7
- Kuntz CL, Hadjiliadis D, Ahya VN, et al (2009) Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: a registry study. *Clin Transplant* 10:1–12
- Wigfield CH, Lindsey JD, Steffens TG, et al (2007) Early institution of extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation improves outcome. *J Heart Lung Transplant* 26:331–8
- Aigner C, Wissner W, Taghavi S, et al (2007) Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 31:468–74
- Thabut G, Vinatier I, Stern JB, et al (2002) Primary graft failure following lung transplantation. Predictive factors of mortality. *Chest* 121:1876–82
- Daud SA, Yusen RD, Meyers BF, et al (2007) Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 175:507–13
- San Juan R, Aguado JM, Lumberras C, et al (2007) Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the Resitra study group. *Amer J Transplant* 7:964–71
- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al (2010) The registry of the international society for Heart and Lung transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report-2010. *J Heart Lung Transplant* 29:1104–18
- Aguilar-Guisado M, Gavaldà J, Ussetti P, et al (2007) Pneumonia after lung transplantation in the Resitra cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transplant* 7:1989–96
- Pappas PG, Alexander BD, Andres DR, et al (2010) Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the transplant-associated infection surveillance network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 50:1101–11
- Singh N, Husain S (2003) Aspergillus infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant* 22:258–66
- Husain S, Paterson DL, Studer SM, et al (2007) Aspergillus galactomannan antigen in the bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Transplantation* 83:1330–6
- Husain S, Kwak EJ, Obman A, et al (2004) Prospective assessment of Platelia™ aspergillus galactomannan antigen for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 4:796–802
- Singh N, Limaye AP, Forrest G, et al (2006) Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective multicenter, observational study. *Transplantation* 81:320–6
- Neoh CF, Snell GI, Kotsimbos T, et al (2011). Antifungal prophylaxis in Lung transplantation-A world-wide survey. *Am J Transplant* 11:361–6
- Sun HY, Aguado JM, Bonatti H, et al (2009). Pulmonary zygomycosis in solid organ Transplant recipients in the current era. *Am J Transplant* 9:2166–71
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al 2010. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ Transplantation 89:779–95
- Prévention du risque aspergillaire chez le patient immunodéprimé (hématologie, transplantation). Conférence de consensus 2000. *Hygiènes* 8:308–440
- Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al (2007) Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 26:1229–42
- Glanville AR (2010) Antibody-mediated rejection in lung transplantation: myth or reality? *J Heart Lung Transplant* 29:395–400
- Masson E, Stern M, Chabod J, et al (2007) Hyperacute rejection after lung transplantation caused by undetected low-titer anti-HLA antibodies. *J Heart Lung Transplant* 26:642–5
- Morrell MR, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR (2009) Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 28:96–100
- Puchalski J, Lee HJ, Sterman DH, et al (2011) Airway complications following lung transplantation. *Clin Chest Med* 32:357–66
- Mateen FJ, Dierkhising RA, Rabinstein AA, et al (2010) Neurological complications following adult lung transplantation. *Am J Transplant*. 10:908–14
- Bartynski WS (2008) Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *Am J Neuroradiol* 29:1036–42
- Hadjiliadis D, Steele MP, Govert JA, et al (2004) Outcome of lung transplant patients admitted to the MICU. *Chest* 125:1040–4
- Pietrantonio C, Minai OA, Yu NC, et al (2008) Respiratory failure and sepsis are the major causes of ICU admissions and mortality in survivors of lung transplant. *Chest* 128:504–9
- Cohen J, Singer P, Raviv Y, et al (2011) Outcome of lung transplant recipients requiring readmission to the intensive care unit. *J Heart Lung Transplant* 30:54–8