

La transplantation pulmonaire dans le contexte de la COVID-19 aiguë : l'expérience du Programme de transplantation pulmonaire de Toronto

Jonathan C. Yeung MD PhD, Marcelo Cypel MD, Cecilia Chaparro MD, Shaf Keshavjee MD

■ Citation : *CMAJ* 2021 September 27;193:E1494-7. doi : 10.1503/cmaj.211143-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.211143

Cas 1

Un homme de 60 ans, par ailleurs en bonne santé, a été hospitalisé pour une pneumonie associée à la COVID-19 qui a été traitée initialement par une ventilation non effractive, l'administration de stéroïdes et une antibiothérapie. Six semaines après son hospitalisation, le patient avait toujours besoin d'une oxygénothérapie par canule nasale à haut débit combinée à un masque sans réinspiration. L'examen physique du patient a révélé une atrophie des muscles proximaux en raison du long séjour à l'hôpital. Une tomodensitométrie (TDM) du thorax a montré des consolidations denses bilatérales accompagnées de modifications interstitielles et fibrotiques. Comme nous pensions qu'il était peu probable que la fibrose se résorbe, nous avons discuté avec le patient et sa famille de la possibilité d'une transplantation pulmonaire; tous se sont montrés ouverts à l'intervention. Une détérioration clinique aiguë a par la suite mené à une intubation, à un transfert vers notre centre d'assistance cardiorespiratoire extracorporelle (ACRE) et à l'utilisation de l'oxygénation extracorporelle par membrane en configuration veino-veineuse (ECMO-VV) comme passerelle vers la transplantation. Dix-sept jours après l'installation d'une canule d'ECMO, le patient a subi avec succès une double transplantation pulmonaire accompagnée du retrait de l'ECMO-VV immédiatement après l'intervention. Au 37^e jour après la transplantation, il n'avait plus besoin d'oxygénothérapie et a obtenu son congé vers un centre de réadaptation. Lors de son rendez-vous de suivi, 5 mois plus tard, il était à la maison et n'avait pas besoin d'oxygénothérapie.

Cas 2

Un homme de 53 ans, par ailleurs en bonne santé, a été hospitalisé pour une pneumonie associée à la COVID-19 qui a été traitée initialement par une oxygénothérapie par canule nasale à haut

Points clés

- La transplantation pulmonaire en cas de COVID-19 accompagnée d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est possible, mais nécessite une évaluation minutieuse des candidatures.
- La défaillance d'un organe, la capacité du patient à donner son consentement, la participation à la physiothérapie et l'obtention de résultats négatifs à des tests de dépistage de la COVID-19 par PCR sont des éléments clés à prendre en considération lorsqu'on évalue une candidature pour une transplantation pulmonaire chez des patients atteints d'un SDRA.
- Un sous-groupe de patients atteints de fibrose pulmonaire associée au SDRA après avoir contracté la COVID-19 pourraient un jour être candidats à une transplantation pulmonaire.

débit, l'administration de stéroïdes et une antibiothérapie. Le patient a été admis à l'unité de soins intensifs (USI) pour 2 semaines, durant lesquelles il n'a pas eu besoin d'intubation et son portrait clinique s'est amélioré; il a ensuite été transféré aux soins hospitaliers avec oxygénothérapie à haut débit. Deux semaines plus tard, son état s'est détérioré, et la tomodensitométrie a révélé des opacités en verre dépoli abondantes, une fibrose et une bronchectasie par traction dans les poumons. Nous avons administré une antibiothérapie supplémentaire, puis nous avons intubé le patient et induit une paralysie, et nous l'avons installé en décubitus ventral. Nous avons transféré le patient à notre centre d'ACRE et nous l'avons placé sous ECMO-VV. Une fois l'ECMO en place, il a été extubé et a reçu des traitements de physiothérapie au chevet. Vu l'absence d'amélioration de la fonction pulmonaire après 7 semaines sous ECMO et à la lumière d'une discussion entre le patient et sa famille, nous l'avons inscrit pour une transplantation pulmonaire. Vingt-cinq jours après son inscription, et 60 jours après l'amorce de l'ECMO,

nous avons réalisé avec succès une transplantation pulmonaire bilatérale accompagnée du retrait de l'ECMO-VV immédiatement après la chirurgie. Vingt-cinq jours après l'intervention, le patient, qui n'avait plus besoin d'oxygénothérapie, a reçu son congé pour aller à notre centre de réadaptation. Lors de son rendez-vous de suivi, 4 mois plus tard, il était à la maison, sans oxygénothérapie.

Cas 3

Un homme de 48 ans présentant des antécédents de goutte a été hospitalisé pour une pneumonie grave associée au variant α (B.1.1.7) de la COVID-19; il a été intubé, puis placé en décubitus ventral 5 jours plus tard. Des stéroïdes et une antibiothérapie ont été administrés au patient, qui a développé une grave insuffisance rénale aiguë nécessitant dialyse 6 jours après son intubation. Puisque son état continuait de se détériorer, nous l'avons transféré à notre centre d'ACRE et l'avons placé sous ECMO-VV. Il n'a pas pu être extubé en raison d'une hypoxie, et a par la suite subi une trachéotomie. Cinq semaines après la pose d'une canule pour l'ECMO, la rupture spontanée de 2 branches inférieures droites de l'artère pulmonaire a entraîné un hémithorax étendu que nous avons traité par une transfusion massive et un traitement endovasculaire par embolisation des branches artérielles. Nous avons drainé l'hémithorax à l'aide d'un tube de thoracostomie, avons administré un activateur tissulaire du plasminogène afin de liquéfier un caillot organisé et avons par la suite converti le tube de thoracostomie en un tube d'évacuation de l'empyème. Au cours des 6 semaines suivantes, plusieurs infections, un délirium et un déconditionnement sont venus compliquer l'état du patient; ce dernier s'est cependant éventuellement rétabli de son insuffisance rénale et a été sevré de la dialyse. Compte tenu des dommages substantiels à ses poumons, nous n'espérions plus de rétablissement. En raison de l'empyème provenant de l'infection de son hémithorax, de la longue durée du délirium, de la sarcopénie associée au séjour à l'unité de soins intensifs et d'une possible compréhension limitée des enjeux de la transplantation pulmonaire, nous n'étions pas certains que le patient soit apte à subir cette chirurgie. Cependant, 75 jours après la pose d'une canule d'ECMO, son délirium s'est amélioré et il était en mesure de répondre à des instructions et de participer à la physiothérapie. Il n'avait toutefois pas la capacité de donner son consentement en raison de la ventilation et de la sédation toujours en place. Cela dit, sa conjointe a dit être convaincue qu'il souhaiterait subir une transplantation pulmonaire. Environ 3 mois après la pose de la canule d'ECMO, nous avons inscrit le patient sur la liste d'attente des transplantations et 2 jours plus tard, nous avons réalisé avec succès une transplantation pulmonaire bilatérale. Nous avons retiré l'ECMO-VV immédiatement après la transplantation et donné congé au patient au jour 22 après l'intervention, alors qu'il n'avait plus besoin d'oxygénothérapie; le centre de réadaptation l'a alors pris en charge. Lors de son rendez-vous de suivi, 4 mois plus tard, il était à la maison, sans oxygénothérapie.

Les radiographies thoraciques avant et après la transplantation pulmonaire (avant l'obtention du congé) pour les 3 cas sont

présentées à la figure 1. Chez ces 3 patients, les rapports de pathologie des poumons retirés montrent des dommages alvéolaires diffus compatibles avec une infection comme la COVID-19. Le tableau 1 résume les résultats des épreuves de fonction respiratoire pour ces patients 3 mois après la transplantation pulmonaire; on y trouve des données qui démontrent une bonne fonction clinique, de même que des valeurs spirométriques typiques d'une transplantation pulmonaire bilatérale¹.

Discussion

Au Canada, la pandémie de la COVID-19 a été associée à l'évolution d'un nombre substantiel de patients vers une insuffisance respiratoire. Pour une partie de ces patients, les lésions pulmonaires causées par le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) associé à la COVID-19 sont si importantes qu'une ventilation conventionnelle est inadéquate et que l'assistance cardiorespiratoire extracorporelle (ACRE) est employée en attendant un rétablissement suffisant². Bien que certains patients réussissent à se rétablir, d'autres dépendent complètement de cette technologie pour leur survie pendant des mois; leurs examens d'imagerie montrent habituellement des signes de fibrose pulmonaire et de bronchectasie qui sont peu susceptibles de s'améliorer. À ce stade, la transplantation pulmonaire devient la seule option; cependant, pour ces patients, il est difficile de déterminer le moment idéal pour procéder à l'intervention, car il est important de ne procéder ni « trop tôt » (lorsqu'il est encore possible que les lésions pulmonaires se résorbent) ni « trop tard » (lorsqu'il est peu probable que le patient se rétablisse, ce qui rendrait l'intervention futile).

L'inévitabilité du décès représente un cas où la transplantation pulmonaire serait futile; ce serait aussi le cas si le patient ne désirait pas vivre avec un poumon transplanté ou n'était pas en mesure de se rétablir suffisamment pour atteindre un état fonctionnel satisfaisant. La transplantation pulmonaire exige que les patients et leurs aidants s'engagent dans un long processus de rétablissement après l'intervention chirurgicale, gèrent l'immunosuppression et ses ramifications pour le reste de la vie du patient et acceptent que la durée médiane de survie à long terme est de seulement 6 ans³. L'évaluation classique de l'admissibilité à la transplantation est exhaustive; les attentes et les soutiens sociaux à la portée du candidat sont aussi importants que les facteurs médicaux. L'évaluation de l'admissibilité à la transplantation en ACRE, un milieu de soins actifs, est plus complexe, en partie en raison du manque d'expérience des médecins avec l'évolution naturelle de la COVID-19. Dans ce contexte, la prise de décisions exige de prendre en considération la gravité du déclin fonctionnel, la possible incapacité à évaluer pleinement les volontés du patient, l'incertitude envers le soutien familial après l'intervention et le manque de connaissances sur le déroulement du rétablissement physique.

Afin de guider l'évaluation de l'admissibilité à la transplantation pulmonaire en raison de la COVID-19, nous considérons les aspects à la fois médicaux et sociaux pour maximiser la réussite. Pour le moment, nous favorisons un âge de moins de 65 ans, un dysfonctionnement pulmonaire isolé, des signes

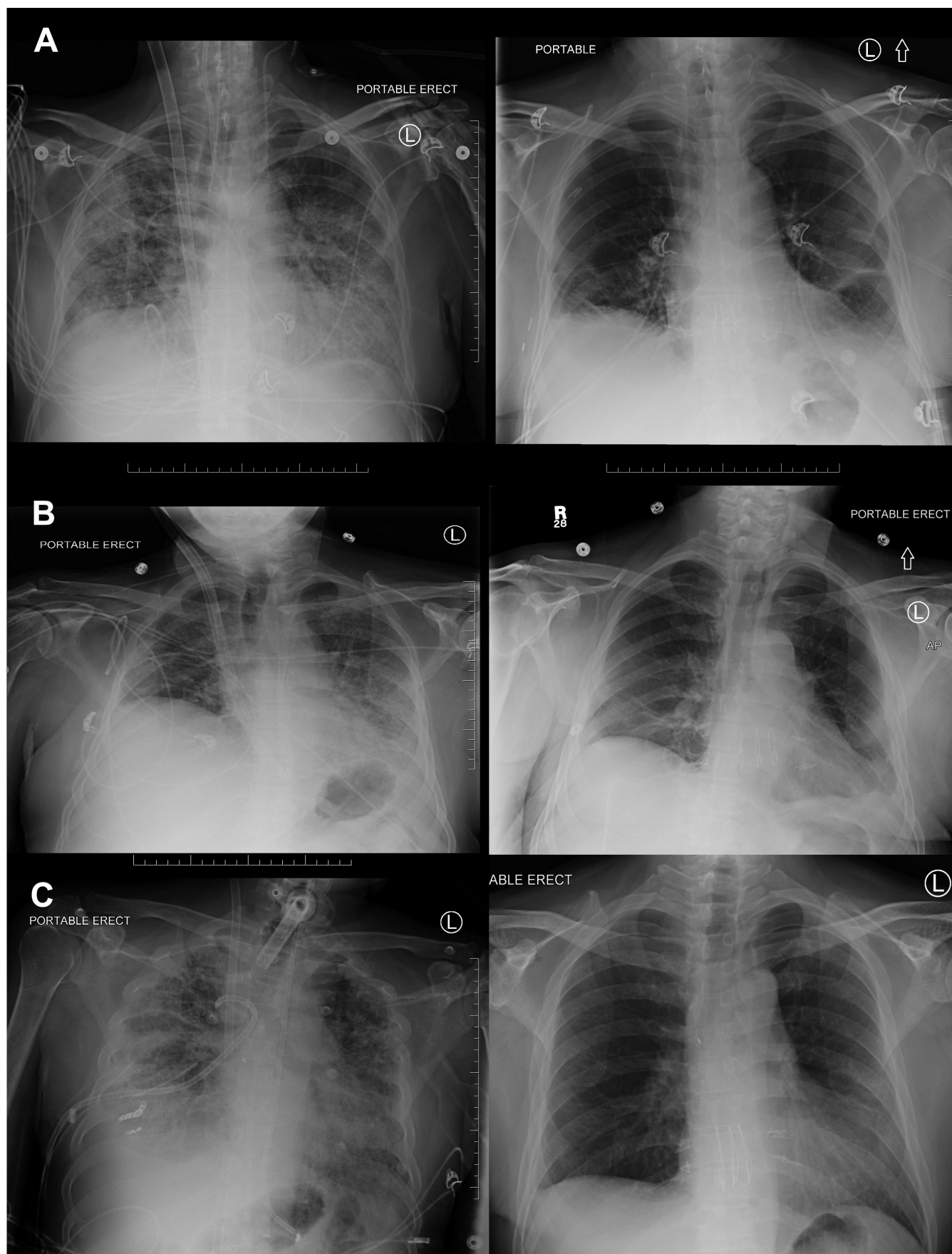


Figure 1 : Des radiographies thoraciques avant et après la transplantation pulmonaire pour A) le Cas 1, B) le Cas 2 et C) le Cas 3.

Tableau 1 : Résultats des patients aux épreuves de fonction respiratoire, 3 mois après la transplantation pulmonaire (% prévu)

Patient	VEMS, L (%)	CVF, L (%)	VEMS/CVF, (%)	TM6M, m (%)	Besoin en oxygène à l'effort
1	1,9 (50)	2,5 (49)	75 (99)	207 (33)	AA
2	1,6 (38)	2,6 (46)	61 (78)	240 (37)	AA
3	2,1 (58)	2,6 (55)	80 (100)	357 (60)	AA

Remarque : AA = air ambiant, CVF = capacité vitale forcée, TM6M = test de marche de 6 minutes, VEMS = volume expiratoire maximal par seconde.

radiologiques de maladie pulmonaire irréversible, comme la fibrose, et un résultat négatif récent à un test d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour le dépistage de la COVID-19⁴. Un résultat négatif au dépistage par PCR diminue la probabilité d'infection active au moment de la transplantation et d'une réinfection du greffon⁵. Nos 3 patients répondaient à l'ensemble de ces critères. Nous cherchons aussi à discuter directement de la transplantation avec les patients afin de confirmer qu'ils acceptent les conditions de vie postintervention et nous mettons l'accent sur le fait qu'ils doivent être suffisamment motivés pour participer à la physiothérapie qui leur permettra de maintenir leurs forces pour le rétablissement post-opératoire. Nos critères sont semblables à ceux proposés par d'autres centres au Canada et dans d'autres pays présentant une plus grande incidence de COVID-19⁶.

Notre premier patient s'était initialement rétabli de son infection aiguë par le SRAS-CoV-2, mais son état s'était par la suite détérioré en raison de changements fibrotiques découlant d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Par conséquent, l'équipe de transplantation avait eu l'occasion de discuter de l'intervention en détail avant l'initiation de l'ECMO comme passerelle vers la transplantation. Le deuxième patient présentait une atteinte plus grave, qui nécessitait qu'il soit placé sous ECMO comme passerelle vers son rétablissement. Toutefois, lorsque des dommages irréversibles à ses poumons ont été mis en évidence, nous avons été en mesure de discuter de la transplantation pulmonaire dans le milieu de soins actifs avec lui. Le cas du troisième patient était plus complexe, car nous n'avions pas la possibilité de discuter directement avec lui en raison de son délirium. Bien que ce dernier se soit résorbé juste avant la transplantation, il était difficile de savoir à quel point le patient comprenait bien les complexités d'une transplantation pulmonaire si tôt après une longue et profonde période de délirium. La majeure partie de nos discussions se sont déroulées avec sa conjointe qui, selon nos discussions approfondies, voulait ce qu'il y avait de mieux pour lui. Le consentement par mandataires accroît le risque de regrets futurs chez les receveurs de transplantations en raison des changements de vie importants et des complications qui peuvent survenir après l'intervention.

Cela dit, le patient en question s'est montré extrêmement satisfait de son parcours à la suite de sa transplantation.

Le risque principal pour la qualité de vie à long terme des patients qui subissent une transplantation pulmonaire à la suite d'une pneumonie causée par la COVID-19 réside dans la longue période de réadaptation nécessaire après l'intervention. La faiblesse découlant du séjour prolongé à l'unité de soins intensifs en raison du recours prolongé à la ventilation et à l'ECMO, souvent accompagnés de longues périodes de paralysie, peut aussi nuire au rétablissement⁷. Une réadaptation est souvent requise après une transplantation pulmonaire et, une fois la maladie aiguë prise en charge, les patients sont transférés dans un centre de réadaptation qui connaît leurs besoins particuliers. Des liens étroits entre l'établissement de réadaptation et l'équipe de transplantation permettent un transfert rapide vers le centre de transplantation en cas de complications graves. Possiblement parce que nos patients étaient en bonne santé avant de contracter la COVID-19, nous avons observé un remarquable rétablissement et un retour rapide des capacités physiques après la transplantation, comparativement à d'autres cohortes de patients qui présentaient un moins bon état de santé initial.

Comme nos patients étaient sous ECMO, ils étaient prioritaires sur la liste de transplantation. Les donneurs d'organes sont rares, et on doit maintenir un équilibre entre les besoins de ce groupe de patients très malades et les autres patients inscrits sur la liste. Nous avons réévalué en continu les volumes d'attente et la mortalité sur la liste d'attente pendant la prise en charge de ces patients, ce qui a confirmé pour nous que la transplantation pulmonaire était un plan d'action raisonnable. Au moment d'écrire cet article et après 3 vagues de COVID-19, 151 patients ont été placés sous ECMO dans notre centre, et seuls les 3 patients présentés ici ont subi une transplantation. Pendant cette période, 149 autres patients ont subi une transplantation pulmonaire pour des maladies non reliées à la COVID-19. Les indications pour la transplantation pulmonaire sont appelées à évoluer, mais la transplantation de patients atteints de la COVID-19 sous ECMO ne semble pas représenter une menace pour les autres patients présentement inscrits sur la liste d'attente.

Étant donné l'augmentation du taux de vaccination des Canadiens, nous nous attendons à une diminution substantielle de l'incidence de la COVID-19 nécessitant une ECMO à l'avenir. Nous avons actuellement moins de 5 patients atteints d'une COVID-19 aiguë sous ECMO en attente d'une transplantation. Alors que davantage de patients se rétablissent de la COVID-19, davantage de patients présenteront des séquelles à long terme de l'infection par le SRAS-CoV-2, comme de la fibrose, et davantage de personnes pourraient avoir besoin d'une transplantation pulmonaire⁸. Ainsi, nous avons actuellement moins de 5 patients sur la liste d'attente présentant une maladie pulmonaire fibrotique en phase terminale après avoir contracté la COVID-19 qui ont survécu, mais qui nécessitent une oxygénothérapie.

Avec le temps, l'évolution de l'expérience internationale améliorera notre capacité de prise de décisions dans le

contexte de la transplantation pulmonaire pour les cas de COVID-19 aiguë. Jusqu'à maintenant, notre expérience concorde avec d'autres rapports de cas et de séries de cas publiés^{6,9,10}. Par exemple, une série de cas publiée en 2021 décrit 12 patients atteints de la COVID-19 qui ont été placés sous ECMO dans 4 pays et qui ont subi une transplantation pulmonaire après la prise en compte de critères correspondant aux nôtres (c.-à-d., âge inférieur à 65 ans, défaillance d'un seul organe, soutiens sociaux adéquats et capacité de prendre part à la prise de décisions lorsque cela est possible)⁶. En 2020, en Chine, une série de cas de 2 patients âgés de plus de 65 ans chez qui une tomographie des poumons a montré une consolidation sans présence évidente de fibrose a rapporté de bons résultats préliminaires aux jours 2 et 5 après l'intervention⁹. Nous n'aurions probablement pas offert la transplantation à ces 2 patients en raison de leur âge plus avancé et de l'absence de signes de « phase terminale » de leur maladie pulmonaire au moment de la transplantation. Un autre rapport de 2020 décrit un patient situé en Autriche présentant un résultat positif à un test PCR pour le dépistage du SRAS-CoV-2, mais un résultat négatif à un test de culture, qui a subi la transplantation avec de bons résultats à court terme¹⁰.

Conclusion

Nos 3 cas présentent de bons résultats à court terme et démontrent la faisabilité de la transplantation pulmonaire chez des patients atteints de COVID-19 aiguë à Toronto et les éléments à prendre en considération. La survie et la qualité de vie sont 2 facteurs importants pour déterminer les avantages à long terme de la transplantation pulmonaire dans le cas du SDRA associé à la COVID-19, et l'expérience et la collaboration internationales vont enrichir nos apprentissages avec le temps. Nous anticipons que la transplantation pulmonaire sera considérée comme une option de traitement intéressante pour un petit sous-groupe de patients qui présentent un SDRA accompagné d'une fibrose aiguë ou chronique causé par la COVID-19.

Références

1. Mason DP, Rajeswaran J, Li L, et al. Effect of changes in postoperative spirometry on survival after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144:197-203.
2. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al.; Extracorporeal Life Support Organization. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet* 2020;396:1071-8.
3. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al.; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant report – 2016; Focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1170-84.

4. Cypel M, Keshavjee S. When to consider lung transplantation for COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;8:944-6.
5. Cevik M, Tate M, Lloyd O, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2021;2:e13-22.
6. Bharat A, Machuca TN, Querrey M, et al. Early outcomes after lung transplantation for severe COVID-19: a series of the first consecutive cases from four countries. *Lancet Respir Med* 2021;9:487-97.
7. Lad H, Saumur TM, Herridge MS, et al. Intensive care unit-acquired weakness: not just another muscle atrophying condition. *Int J Mol Sci* 2020;21:7840.
8. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: A call to arms? *Lancet Respir Med* 2020;8:750-2.
9. Han W, Zhu M, Chen J, et al. Lung transplantation for elderly patients with end-stage COVID-19 pneumonia. *Ann Surg* 2020;272:e33-4.
10. Lang C, Jaksch P, Hoda MA, et al. Lung transplantation for COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome in a PCR-positive patient. *Lancet Respir Med* 2020;8:1057-60.

Intérêts concurrents : Aucun déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Les auteurs ont obtenu le consentement des patients.

Affiliations : Programme de transplantation pulmonaire de Toronto, Hôpital général de Toronto, Toronto, Ont.

Collaborateurs : Tous les auteurs ont rédigé et révisé le manuscrit, ont donné leur approbation finale pour la version destinée à être publiée et endossent l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4.0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>.

Correspondance : Marcelo Cypel, marcelo.cypel@uhn.ca

La section Études de cas présente de brefs rapports de cas à partir desquels des leçons claires et pratiques peuvent être tirées. Les rapports portant sur des cas typiques de problèmes importants, mais rares ou sur des cas atypiques importants de problèmes courants sont privilégiés. Chaque article commence par la présentation du cas (500 mots maximum), laquelle est suivie d'une discussion sur l'affection sous-jacente (1000 mots maximum). La soumission d'éléments visuels (p. ex., tableaux des diagnostics différentiels, des caractéristiques cliniques ou de la méthode diagnostique) est encouragée. Le consentement des patients doit impérativement être obtenu pour la publication de leur cas. Renseignements destinés aux auteurs : www.cmaj.ca.