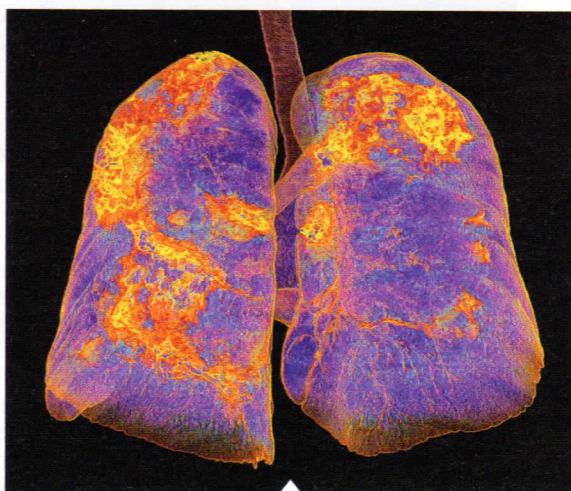


La double greffe de la dernière chance

Un premier patient français atteint d'une forme sévère de Covid-19 a subi avec succès une double transplantation pulmonaire. Une opération à très haut risque qui nécessite un protocole bien particulier.

C'EST UNE OPÉRATION CLÉ pour ceux dont les poumons ont été irrémédiablement détruits par le Covid-19. Un sauvetage *in extremis* qui n'est toutefois possible que pour une poignée de patients, les plus gravement atteints. À ce jour, une seule personne en France a pu bénéficier d'une double transplantation pulmonaire, autrement dit de la greffe simultanée des deux poumons. Une première en France pour un patient atteint du Covid-19, précédée d'une vingtaine d'autres réparties entre la Chine, la Corée du Sud, les États-Unis, la Belgique, l'Italie et l'Autriche où a eu lieu la première mondiale dès mars. En France, il s'agit d'un homme de 58 ans, infecté lors de la « deuxième vague » cet automne, et opéré le 1^{er} novembre à l'hôpital Foch de Suresnes (Hauts-de-Seine) après avoir passé six semaines en réanimation. « Aujourd'hui, il n'est plus sous respirateur artificiel. Il va bien. Il commence à récupérer la masse musculaire nécessaire à une respiration autonome, rapporte le Pr Édouard Sage, chef adjoint du service de chirurgie thoracique et de transplantation pulmonaire à



Scanner 3D de poumons atteints de pneumonie atypique due au coronavirus Sras-CoV-2 responsable du Covid-19.

l'hôpital Foch. *Il fait quelques pas chaque jour mais c'est un peu comme demander à quelqu'un qui n'a jamais marché de courir un marathon ! Par chance, notre patient est incroyable ; une force de la nature, physiquement et psychiquement, extrêmement volontaire dans la prise en charge* », poursuit le chirurgien. En effet, la sélection du patient nécessitant une greffe tout étant capable de supporter une telle opération est délicate. « Ce sont des cas très rares », insiste Édouard Sage.

Pour comprendre l'intérêt d'une chirurgie aussi lourde, rappelons quelques chiffres. Environ 30 % des patients admis en réanimation pour Covid-19 décèdent, la majorité des autres quittant le service après quelques semaines pour entreprendre une récupération de plusieurs mois. « Mais entre les deux, il y a une zone frontière : des hommes et des femmes qui survivent et sont stabilisés, mais pour lesquels l'amélioration est impossible car les poumons sont irrémédiablement atteints. » À l'imagerie, les lésions observées sur plusieurs semaines indiquent une fibrose pulmonaire chronique voire terminale, sans signe de récupération. De fait, l'atteinte des poumons due au Covid-19 est plus complexe que celle qui peut survenir lors d'une grippe par exemple, où l'on n'observe pas ce genre de destruction pulmonaire dite fixée. En décembre 2020, une équipe du Northwestern Hospital à Chicago (États-Unis) qui avait opéré au cours de l'année deux hommes de 43 et 62 ans et une femme de 28 ans atteinte du Covid-19, a publié l'étude fine de leurs tissus pulmonaires détruits dans *Science Translational Medicine*. Surprise ! plus aucune trace du virus n'était décelable dans les poumons explantés, mais ceux-ci présentaient les caractéristiques d'une fibrose pulmonaire chronique « classique » jusque dans l'expression génétique de leurs cellules. D'autres critères sont tou-



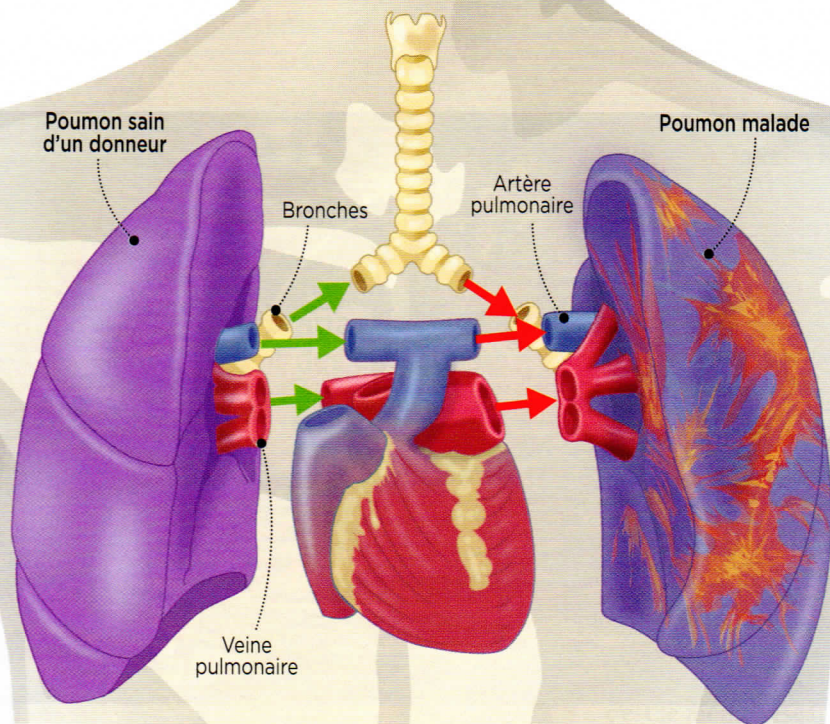
« L'opération doit être très bien préparée car chez ce profil de patient, les risques de complications se cumulent »

Pr Édouard Sage, chef adjoint du service de chirurgie thoracique et de transplantation pulmonaire à l'hôpital Foch de Suresnes (Hauts-de-Seine)

TRANSPLANTATION

Une opération en deux temps

Pour maximiser les chances de réussite, les chirurgiens procèdent par séquences. Dans un premier temps, le poumon le plus abîmé est retiré. Le second est maintenu en place afin d'assurer un soutien au dispositif d'oxygénation extracorporelle (ECMO) auquel est relié le patient. Le greffon est ensuite raccordé aux bronches et aux vaisseaux sanguins. Dans un second temps, ces étapes sont répétées avec l'autre poumon.



tefois nécessaires pour légitimer la double transplantation, ce qui complique encore la sélection des patients. Pour supporter l'intervention, ces derniers ne doivent pas être trop âgés, ni obèses ni être atteints de multiples comorbidités. Or ce sont précisément ceux-là, les plus sévèrement atteints, qui sont majoritairement pris en charge par les services de réanimation.

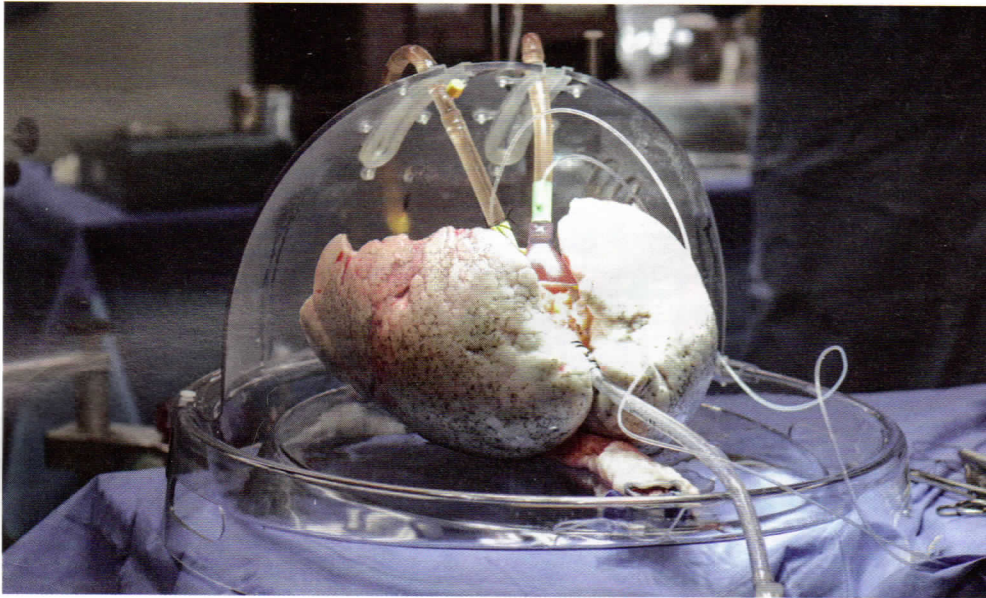
Des poumons « plâtrés » aux tissus alentour

Lorsque l'un d'eux satisfait aux critères et offre des garanties suffisantes de réussite de l'opération, les médecins doivent aller très vite. Et pour cela, « le système français est très efficace puisque nous avons accès à une liste dite de super-urgence mise en place en 2007, qui nous permet d'obtenir un greffon en 48 heures auprès de l'Agence de biomédecine. Pour notre patient, nous l'avons reçu en 24 heures », précise le spécialiste.

Par elles-mêmes, les doubles transplantations ne sont pas une nouveauté puisqu'elles sont pratiquées depuis 1986. Mais celles

dues au Covid-19 demandent un surcroît de prudence. Notamment au moment de l'explantation des poumons détruits. Selon le chirurgien américain Ankit Bharat qui a opéré une femme à Chicago (États-Unis) en juin, l'inflammation due à la maladie avait laissé les poumons « comme « plâtrés » aux tissus qui les entourent : le cœur, la paroi thoracique et le diaphragme ». « L'opération n'est pas forcément plus technique. Mais elle nécessite d'être très bien préparée, car chez ce profil de patient, les risques de complication se cumulent », précise Édouard Sage. D'abord, le ou la malade est maintenu en vie par une ventilation artificielle invasive et une oxygénation extracorporelle (ECMO) : sa circulation sanguine est dérivée sur une machine qui oxygène le sang — ce que ne peuvent plus faire les poumons — avant de le réinjecter dans l'organisme. « C'est déjà un degré extrême de médicalisation, aux limites de ce que nous sommes capables de faire et qui demande une débauche d'énergie et des moyens très importants. »

Or ces techniques de survie engendrent elles-mêmes des complications. Ainsi, la ventilation invasive crée ce que les spécialistes appellent des barotraumatismes : elle pousse l'air dans les poumons augmentant ainsi la pression sur les tissus. Ce qui est le contraire du phénomène naturel où c'est une dépression du diaphragme qui fait entrer l'air dans les poumons, avec peu de pression donc. Sur un poumon fragilisé, la pression exercée par la ventilation peut faire céder la membrane alvéo-capillaire et créer des pneumothorax : de l'air se répand entre les poumons et la cavité thoracique... Et plus l'oxygénation est importante en raison de la dégradation de l'état de santé du malade, plus la pression est forte. « Nous sommes obligés d'installer des drainages pour évacuer l'air, lesquels provoquent plus d'adhérences, d'inflammations, d'hémorragies... », précise Édouard Sage. Et ce n'est pas tout ! Dans le même temps, l'ECMO perturbe la chimie du sang et facilite les saignements. Enfin, les corticoïdes ►



CONSERVATION

Optimiser les capacités des greffons

Depuis quelques années, la perfusion *ex vivo* des greffons pulmonaires (*photo*) s'est imposée « en routine » car elle permet d'optimiser les capacités de l'organe avant qu'il ne soit transplanté. Durant les quelques heures qui précèdent l'opération, les poumons sont nourris, oxygénés et nettoyés d'éventuelles sécrétions bronchiques. La technique a permis d'augmenter le nombre de greffons en bon état pour être transplantés.

► qui sont administrés au malade — c'est le seul traitement dont l'efficacité a été prouvée pour traiter le Covid-19 — sont aussi connus et utilisés pour leur effet immunosuppresseur... et donc anticicatrisant. « C'est un lourd cumul de complications. Il faut anticiper le nombre de poches de sang suffisant et avancer prudemment lors de l'opération. »

Les chirurgiens procèdent donc par séquence (*voir l'infographie p. 79*) : retirer le poumon le plus abîmé d'abord, pour garder le moins atteint en soutien ; raccorder le greffon aux bronches et aux artères et veines ; puis répéter les étapes avec le second poumon. Les deux greffons d'environ 600 grammes chacun ont séjourné au préalable pendant

quelques heures au sein d'un appareil de perfusion *ex vivo* afin d'en assurer la bonne conservation et d'optimiser leurs fonctions (*voir ci-dessus*). En tout, il faut compter près de dix heures d'opération. Le Covid-19 est devenu une indication à part entière pour la double transplantation pulmonaire. « Nous sommes en contact avec des services de réanimation un peu partout en France pour évaluer si d'autres cas actuellement hospitalisés pourraient être éligibles. Pour l'instant, nous n'en avons pas encore identifiés, précise Édouard Sage. Grâce aux vaccins, j'espère d'ailleurs que nous aurons peu d'occasions de réitérer l'opération même si nous savons que d'autres transplantations auront lieu. » Celles-ci pourraient même intervenir bien plus tard. Certains patients, pourtant sortis de réanimation, vont en effet souffrir de fibrose pulmonaire chronique. Ce qui conduira certains d'entre eux à une insuffisance respiratoire terminale nécessitant cette double transplantation. Les conséquences à long terme du Covid n'ont pas fini d'être explorées. ■

DÉFENSES IMMUNITAIRES

La radiothérapie pour enrayer la destruction du poumon

De faibles doses de radiothérapie ciblée sur les lésions pulmonaires de patients atteints de Covid-19 ont montré qu'elles permettaient de contrecarrer l'atteinte des tissus et de favoriser la cicatrisation. Plusieurs équipes dans le monde y ont eu recours au cours de l'année dans le cadre d'études dites compassionnelles. Mais en France, les autorisations n'ont pas été accordées. Toutefois, l'équipe du Pr Éric Deutsch au centre anticancer Gustave-Roussy de Villejuif (Val-de-Marne) a pu en explorer les mécanismes sous-jacents sur des modèles animaux de pneumonie atypique.

Il apparaît que l'irradiation reprogramme les macrophages, des cellules qui peuvent phagocyter les agents pathogènes, pour les rendre plus anti-inflammatoires. « C'est dommage que nous soyons cantonnés à des études non cliniques alors que les résultats positifs convergent et que nous pourrions contribuer encore plus efficacement à cette recherche », regrette Éric Deutsch dans une interview accordée à *La Recherche**. Ailleurs, les études se poursuivent pour déterminer précisément pour quels patients et à quelle dose d'irradiation la radiothérapie est la plus efficace.

* sciav.fr/LaRechercheDeutsch