



HAL
open science

Dysfonctions rénales aiguës après transplantation pulmonaire sous circulation extracorporelle : étude observationnelle sur 6 ans

Barbara Blondeau

► **To cite this version:**

Barbara Blondeau. Dysfonctions rénales aiguës après transplantation pulmonaire sous circulation extracorporelle : étude observationnelle sur 6 ans . Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01446960

HAL Id: dumas-01446960

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01446960>

Submitted on 26 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en MEDECINE

Spécialité ANESTHESIE-REANIMATION

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 Octobre 2016

par **Barbara BLONDEAU**

Née le 5 janvier 1988 à Senlis (60)

**Dysfonctions rénales aiguës après transplantation
pulmonaire sous circulation extracorporelle :
étude observationnelle sur 6 ans**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Hadrien ROZE

Rapporteur

Monsieur le Professeur Marc LEONE

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA
Monsieur le Professeur Jacques JOUGON
Monsieur le Docteur Olivier JOANNES-BOYAU
Madame le Docteur Claire DROMER
Monsieur le Docteur Hadrien ROZE

Président
Juge
Juge
Juge
Juge

Remerciements

A notre Président de jury de thèse ***Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA***

Professeur des Universités en Anesthésie Réanimation au CHU de Bordeaux
Praticien Hospitalier
Chef de service

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury. Votre investissement auprès des internes, votre disponibilité tout au long de notre formation et vos encouragements pour améliorer sans cesse nos connaissances et nos pratiques sont précieux. Je vous remercie de votre aide dans ma formation et de l'intérêt que vous portez à ce travail. Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A notre rapporteur de thèse ***Monsieur le Professeur Marc LEONE***

Professeur des Universités en Anesthésie Réanimation au CHU de Marseille
Praticien Hospitalier
Chef de service

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de rapporter et juger ce travail. Votre expertise dans la prise en charge peropératoire et réanimatoire des greffés pulmonaires et les travaux de votre équipe ont été une aide précieuse dans la genèse et l'aboutissement de ce travail. Nous vous remercions de l'intérêt et des conseils que vous nous avez apportés. Veuillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre respect.

A notre directeur de thèse ***Monsieur le Docteur Hadrien ROZÉ*** *Praticien Hospitalier au CHU de Bordeaux*

Hadrien, je te remercie de m'avoir proposé ce travail. Appréhender à tes cotés en stage la prise en charge des patients greffés pulmonaires du bloc jusqu'à la réanimation m'a donné envie de travailler sur ce sujet passionnant. Ton expertise en réanimation, en ventilation, en assistance circulatoire entre autres m'a énormément apportée. Je te remercie d'avoir dirigé ce travail, de m'avoir aidé à la mener à bien, et d'avoir passé du temps sur les statistiques. Sois assuré de mon respect et de ma gratitude.

A nos juges

Monsieur le Professeur Jacques JOUGON

Professeur des Universités en chirurgie thoracique au CHU de Bordeaux

Praticien Hospitalier

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse. Votre expertise dans la transplantation pulmonaire est essentielle pour l'évaluation de ce travail, la chirurgie étant l'un des piliers majeur sur lequel reposent la réussite et le devenir de la greffe pulmonaire. J'ai pu apprécier vos qualités de chirurgien mais aussi de pédagogue au cours de vos visites en réanimation, vous avez toujours pris du temps pour répondre à mes questions.

Veillez recevoir mon profond respect et ma sincère gratitude.

Madame le Docteur Claire DROMER

Praticien Hospitalier au CHU de Bordeaux

Claire, c'est un grand honneur que vous ayez accepté de juger ce travail. Votre implication auprès des patients greffés pulmonaires est majeure, à chaque étape de leur prise en charge. J'ai pu apprécier votre expertise lors de vos venues en réanimation pour les greffés, votre pédagogie et vos connaissances sont pour moi un exemple. Je vous remercie pour votre immense travail sur la base de donnée des patients greffés, pour m'avoir confié vos dossiers et accueillie de nombreux jours dans votre service lors du recueil de données. Soyez assurée de ma reconnaissance et de ma profonde estime.

Monsieur le Docteur Olivier JOANNES-BOYAU

Praticien Hospitalier au CHU de Bordeaux

Olivier, je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Ton expertise dans les défaillances rénales aiguës est précieuse dans l'interprétation de ce travail. Tu m'as connue jeune interne arrivant au CHU, et chaque fois que j'ai eu l'occasion de travailler à tes côtés ce fut un réel plaisir pour moi. Ta gentillesse, ta pédagogie, ton accessibilité et la confiance que tu accordes m'ont fait beaucoup progresser au bloc et en réanimation. Sois assuré de ma plus profonde gratitude et de mon respect.

Aux présents et aux absents

À ma famille

« Bien des choses peuvent nous changer, mais tout commence et se termine avec la famille. » Anthony Brandt

À mes grands parents

Je regrette votre absence aujourd'hui, je sais que vous auriez tous été fiers. Mamie, je n'ai jamais fais les bals de polytechnique, mais je sais aussi que tu étais déjà très fière de m'appeler docteur depuis ma deuxième année de médecine environ!

À mes parents

Merci maman et papa. Difficile en quelques lignes de vous remercier de tout ce que vous avez fait depuis toujours. Merci de m'avoir toujours encouragé dans tout, de m'avoir poussé quand je doutais, de m'avoir rattrapé quand je tombais, et de m'avoir relevé de nombreuses fois dans les moments difficiles. Toutes ces années ne me paraissent presque rien aujourd'hui, probable effet d'optique quand on est passé de l'autre côté. Je sais néanmoins que si je suis arrivée au bout de ces onze années, c'est aussi grâce à vous.

Ce travail est aussi le votre, je vous le dédie.

À ma fratrie hors du commun...

La vie nous a un jour tous réunit, à nous de rester unis.

À Sarah. Ma grande grande sœur. Douceur, gentillesse, sagesse et calme... J'ai le sentiment que tu as toujours été là pour moi, malgré toutes les épreuves, et la distance qui nous sépare. Super nurse de réa, tu n'es pas pour rien dans ce qui m'a mené à l'anesth-réa. Je te souhaite de tout mon cœur l'épanouissement dans tous les domaines, et n'oublies pas qu'un jour on pourrait travailler ensemble ! Je te remercie du fond du cœur d'être là aujourd'hui.

À Jérôme. Tu nous manques aujourd'hui. Toujours un œil bienveillant sur moi.

J'aime nos week-end bordelais et parisiens, « ou est ce qu'on va qu'est ce qu'on fait » et toutes nos franches rigolades... Continuons à se créer des moments, parce que tu me manques .

À Stéphanie. Mon « âme » sœur. Toujours fourrées ensemble depuis que j'ai l'âge d'être supportable, j'ai grandi avec toi, avec tes copains, avec nico... Je ne compte même pas combien de chose tu as pu m'apprendre, l'école de la vie avec sa sœur... Tu es de celle qui sait tout et qui entend tout de moi, qui est toujours là. Tu m'as fait traverser des tempêtes, sans jamais lâcher ma main. Toutes ces années difficiles sont aussi arrivées à leur terme grâce à toi. Merci pour tout. En espérant augmenter la fréquence de nos rendez-vous corniche ou autre... Merci pour ta présence aujourd'hui et les autres jours.

À Guillaume. L'intrépide petit goupil. C'est toujours un immense plaisir de te voir, ces dernières années ou l'on s'est rapproché rattrapent le temps qui nous a manqué par le passé. Toujours la pour nos conversations décalées, un humour décapant mais aussi une présence solide quand il le faut... Merci d'être là.

À Mathilde. Notre rayon de soleil. Te voir grandir et devenir une magnifique jeune fille est un bonheur.

À ma belle famille

Nicou. Un frère pour moi depuis mes 10 ans, toujours présent. Merci pour ton humour, nos grosses rigolades, ta simplicité. Je ne t'en veux pas pour ta tentative d'assassinat une après-midi dans cette chambre en Italie...

Elena. Merci pour ton enthousiasme, ta gentillesse et ta simplicité. C'est toujours un grand plaisir de passer du temps ensemble

À ma marraine Colette. Ma petite tata, depuis toute petite tu m'as appris mille choses sur la vie, des choses que l'on n'apprend pas à l'école. Tu as été d'une présence exceptionnelle pour moi, et nos moments ensemble sont de ces souvenirs qui réchauffent le cœur. Merci d'être celle que tu es, merci pour tout ce que tu m'as transmis.

À mon parrain, Alain. Je pense souvent à toi, aujourd'hui je suis émue de t'écrire ces lignes pour ce jour où tu me manques cruellement. Tu as été un parrain formidable, je garde en mémoire nombre de moments de vie passés ensemble, comme cette journée à Roland Garros. Tu as été un exemple de courage et de dignité pour moi. Je sais que tu aurais été fier aujourd'hui.

À nos étoiles dans le ciel, Romane et Martin. Vous brillez à jamais dans nos cœurs.

À mes Amis

"Quand tu donnes, tu perçois plus que tu ne donnes, car tu n'étais rien et tu deviens." Antoine de Saint-Exupéry

À mes origines rémoises

A Antoine.

18 ans plus tard... voilà. Toi et moi nous avons réussi à aller au bout de ce à quoi nous aspirions à l'époque. Je suis heureuse de partager cette journée avec toi. Merci d'avoir toujours été là depuis le collège à Witry ! Je suis fière de ce que nous sommes devenus.

À tous les titis. Célia, Isaure, Antoine, Anne Laure, Clémence, Eva, Anne-Lise, Thomas, Manu, Pich, Pierre-Alain, Pauline

Notre petit surnom de groupe au lycée semble traverser les âges, comme notre amitié... Nos retrouvailles se font rares mais à chaque fois c'est comme si l'on venait de se quitter.

Cléclé, merci pour ta présence, ton éternelle bonne humeur, tes petites attentions. Je te souhaite le meilleur pour l'avenir.

Aux années facs

À Dothy, Pépé, Flo. De la P2 et ses soirées à la D4 et ses confs... enfin la fin !

À Hélène. une belle amitié depuis le stage en gastro, une sous colleuse géniale et maintenant rhumato et maman... quel chemin !

À Oriane. Des moments joyeux aux plus difficiles, toujours là l'une pour l'autre. On peut dire que la route a été mouvementée, on l'a bien mérité ce happy end !

À Ping. Je ne sais pas si j'aurai fini l'externat sans nos ateliers maquillage, OPI et revue de la littérature Grazzia/Be en conf... A mes cotés depuis le début de médecine, tu es toujours d'un soutien indéfectible.

Aux morues

Nos sorties de morues en mode « diarrhée mentale » ont illuminé mon externat. Des vieilles charrues et nos défis pyramides en passant par le Gin pamp et le CAP, je garde des souvenirs inoubliables de notre belle amitié. Merci d'être toujours là...

Loulou. Il nous reste 99% du globe à découvrir ! Ma fidèle compagne de CAP ... Merci pour ta présence toujours chaleureuse, ta simplicité et ta bonne humeur.

MC. Reine des morues, tu nous as tout appris ! Première rencontre au RIP, et voilà des années plus tard...Merci pour tous nos bons moments et nombreux fous rires.

Amélie. Rouquine ! Un bon niveau dans l'échelle de la dingue attitude... Au delà de nos excentricités de soirée, tu es quelqu'un sur qui je peux toujours compter, dans les bons comme dans les mauvais moments, merci pour tout.

Flù. Maintenant qu'on se retrouve presque voisine, il va falloir améliorer notre fréquence de rdv !

Karine. La Rochelle n'est pas non plus très loin, à très vite !

Jérem. Sans toi je ne saurais sûrement toujours pas ce qu'est un babi ! A bientôt pour de nouvelles aventures ardenno-rémo-bordelaise...

Bébert. Le meilleur de nos agriculteurs gynécologues de Paris... Toujours de bonne humeur et partant pour tout, une perle !

Clément, Sagraf. Le plus investisseur de nos médecins ! Merci mon grand pour nos délires, nos blagues douteuses et nos soirées improbables. Arrête les rempla et viens faire un tour dans le 33 !

Aux Bordelais

(et néo Bordelais fraîchement débarqués en Aquitaine comme moi il y a cinq ans).

De Périgueux à Bordeaux en passant par Pau, nos rencontres ont fait de cet endroit un chaleureux chez moi. Cet internat se termine, j'ai hâte que nous écrivions la suite...

À Antoine. Difficile de condenser nos 5 dernières années... Depuis cette première édition des JARCA et le « chambre d'hôtel-gate », j'ai su que cette histoire irait loin... Colloc' dans le top 3 d'après GQ, je crois que je n'aurai jamais connu autant de clips bizarres, musiques de l'espace, vidéo improbables, séries ZZZ et j'en passe sans toi... Ta bonne humeur n'a d'égale que ton humour brillant, tu as fait de mon quotidien un océan de paillettes rempli de licorne ! Si on passe la majorité de notre temps à rire de tout, tu as toujours montré une présence et un soutien précieux dans les moments difficiles. Merci pour tout.

À Anne So. Notre chirurgien dans notre groupe à tendance anesthésique... Ta force de caractère, ta pugnacité et ta détermination sont pour moi un exemple. Quand tu doutes, tu travailles deux fois plus pour atteindre tes objectifs... Tu es un chirurgien exceptionnel, mais n'oublies pas de penser à toi. Merci pour ton soutien, nos après shopping épiques, nos soirées incendies et pompe à vélo... Nos fous rires nous ont aidé à tenir jusqu'ici et cela va continuer !

À Cléa. J'ai deux minutes pour écrire ces lignes. Infirmière de (dé)choc, j'ai apprécié de pouvoir te découvrir à l'hôpital et en dehors. Merci pour ta franchise, ta simplicité, ton abnégation et ta bonne humeur !

À Julia. Un exemple de rigueur et de compétence dans notre métier pour moi (sans parler de tes talents pour la mise en page je me demande si tu n'as pas créé toi même Word). Au delà de cela, j'ai eu la chance de pouvoir te (re)découvrir pendant notre internat... Force de caractère mais avant tout gentillesse et humour, j'ai trouvé une amitié sincère et quelqu'un sur qui je peux compter quoiqu'il arrive. Merci pour tout.

À Hélène. Bon maintenant je peux te l'avouer, j'ai adoré nos 9 derniers mois d'internat avec partage de casiers, clémentine confite, coucou sur la rocade... même si on m'appelait Hélène ! Merci pour ta présence, tes bons petits plats, tes conseils jardinages sans oublier tes talents de plombier...

À Laura. Petit maneki neko sauvage finalement apprivoisé à Périgueux (merci Johnny), on aura partagé de sacrés moments depuis 5 ans. Une

version ange et diable sur chacune de mes épaules, tu as toujours été de bons conseils, et présente dans les moments difficiles. Ta ligne téléphonique reliée en permanence au cardio a été très utile également. Merci d'être là. Vivement la suite...

À Marc. Enfin parmi nous ! Merci pour nos discussions que j'ai l'impression de trouver intelligentes, ton esprit, ton humour et ton soutien. Sans oublier notre capacité à finir à 5h du mat' des soirées on sait pas trop pourquoi.

À Marion. Je vais essayer de caser des mots-clés comme à l'ECN. Dernier regard vers la thèse, qu'on ne reverra jamais, je pense à Harry croutard, aux pandas roux, au fatal déchoc masque calots... A tous ces moments qui nous font rire maintenant mais qui ont failli nous faire devenir élèveuse de panda. Heureusement on a rit, sans élever le niveau certes... Aujourd'hui, tu es une star qui brille ! Finalement, il n'y en a qu'une qui doute de toi, et on sait tous qui c'est. Marion, toi et moi, on se connaît, parce que quand même de cet internat, on va en garder des souvenirs...Merci pour ton soutien sans faille, et tes coups de talons pour remonter à la surface !

À Sara. Princesse unique! Merci pour ton aplomb en toute circonstance, ta grimace chameau et ton humour décalé.

À Steph. Très belle rencontre... que de bons moments partagés entre nos restos, soirées givrées (merci pour le transport et désolée pour l'escalier en mode scène de crime Dexter), et nos journées à thème film d'horreur... Merci pour ta bonne humeur, ton rire, ton humour et ton énergie débordante.

Aux rencontres depuis la fac...

À mes internes de réa de l'URP et de le réa HMB: Louis, Daphné, Matthieu, Astrid. Vous m'avez transmis le virus de LA SPÉCIALITÉ depuis la 5^e année... Merci.

À l'équipe de réanimation de Périgueux. Pierre-Henri, Mélanie, Sandrine, Loïc, Yannick. Mes premiers pas d'interne, pas toujours facile mais ce premier semestre m'a énormément appris

À la promo des 25... Simon M, Alex, Arnaud, Nadia, PA, Thomas beng, Enio, Jeanne, Lucie, Simon P et tous les autres Suzanne, Arnaud, Noémie, Lisa...

À la team mémorable de la réa Sztark :Gaubi, Milou, Vicky, Carole et chaton panda Scotto. Merci pour ce semestre de l'extrême dont sont nées de belles amitiés.

Au bloc de Libourne. Hélène, Robin, Gilles et toute l'équipe . Merci pour ce semestre d'anesthésie génial. Je suis fière d'être anesthésiste et réanimateur...Un merci particulier à **Stéphane**, chef de service incroyable. Merci pour ta bonne humeur, ton humour, ta confiance, ton accessibilité, et tes bons conseils toujours très pragmatiques.

À Nahéma. Merci pour tout ce que tu m'as appris durant ce semestre en réa med, et merci pour ton soutien. Tu es un grand médecin, très pédagogue, avec des compétences multiples... bon vent pour la suite.

À Laurent. La découverte du déchoc et du BURG à tes côtés, c'est un peu comme sauter dans le vide, mais avec un super parachute... Merci pour ta pédagogie, tes connaissances intarissables, ta bonne humeur, ton accessibilité et ton dévouement (Directeur de mémoire officieux...) C'est un immense honneur de t'avoir bientôt comme collègue.

À l'équipe du déchoc/BURG : Marie et Peter les CCA bienveillants, Julien alias l'unique brancardier du tripode, Patrick, Jean-François et Philippe Revel. Merci pour ces mois en votre compagnie et pour tout ce que j'ai appris, et tout ce qu'il me reste à apprendre... Je suis ravie d'intégrer votre équipe.

À Cédric. Merci pour ce semestre riche en émotion et en apprentissage. Merci pour ton soutien, pour m'avoir fait repousser mes limites, ce n'est jamais fini tant que l'on n'a pas tout essayé ! J'espère mettre en pratique tout ce que tu as pu m'enseigner, et être digne de l'esprit fatal déchoc !

À l'équipe du bloc d'orthopédie. Cécile, Benoit, Olivier, Emilie, Gérard, Claire, Didier, Anne-Laure et les autres. Merci pour ce trimestre . Merci à **Nadia et Noémie**, des cointernes super compréhensives...

Aux infirmier(e)s et aux IADES qui m'ont eux aussi formée et beaucoup appris. A **Irvan** mon premier et inoubliable IADE. A **Ludo, Vanessa, Sandrine, Sylvie, Christophe, Jean-Louis, Pascal, Fabienne, Marie-Françoise, Olivier**... Je suis heureuse de venir travailler avec vous.

À toutes les équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai travaillé pendant mon internat.

A Mickael.

Merci pour ton soutien, ton amour sans faille et pour tout ce que tu fais pour moi et pour nous. Merci pour ces derniers mois et ton réconfort, pour ta relecture attentive de cette thèse, pour ton optimisme indéfectible que j'admire et qui me gagne chaque jour, pour ta patience malgré mon humeur pas toujours égale, pour ta façon de faire de moi une princesse tous les jours... Nul endroit n'est plus enviable qu'à tes côtés.

L'avenir est à nous...

« I love you once, I love you twice, I love you more than beans and rice »

« C'est une folie de haïr toutes les roses parce que une épine vous a piqué, d'abandonner tous les rêves parce que l'un d'entre eux ne s'est pas réalisé, de renoncer à toutes les tentatives parce que l'un d'entre eux ne s'est pas réalisé, de renoncer à toutes les tentatives parce qu'on a échoué... C'est une folie de condamner toutes les amitiés parce qu'une d'elle vous a trahi, de ne croire plus en l'amour juste parce qu'un d'entre eux a été infidèle, de jeter toutes les chances d'être heureux juste parce que quelque chose n'est pas allé dans la bonne direction. Il y aura toujours une autre occasion, un autre ami, un autre amour, une force nouvelle. Pour chaque fin il y a toujours un nouveau départ... »

Le Petit Prince, Antoine de Saint-Exupéry.

Liste des abréviations :

ADQI : Acute Dialysis Quality Initiative
AKIN : Acute Kidney Injury Network
AIVOC : anesthésie intraveineuse à objectif de concentration
AKI : acute kidney injury
BOS : bronchiolitis obliterans syndrom
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive
CEC : circulation extracorporelle
CGR : culot de globules rouge
CMV : cytomégalovirus
DDB : dilatation des bronches
DFG : débit de filtration glomérulaire
DPG : dysfonction primaire du greffon
DRA : dysfonction rénale aiguë
ECMO VA/VV : extra corporeal membrane oxygenation veino-artérielle/veino-veineuse
FiO2 : fraction inspirée en oxygène
HEA : hydroxyéthylamidon
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
IMC : indice de masse corporelle
IOT : intubation oro-trachéale
IQR : interquartile
IRC : insuffisance rénale chronique
ISHLT : International society for heart and lung transplantation
KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcome
MAR : médecin anesthésiste réanimateur
NAD : noradrénaline
OR : odds ratio
PAFI : rapport PaO2 sur FiO2
PaO2 : pression artérielle en oxygène
PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique
PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne
RIFLE : risk, injury, failure, loss, end stage
RIFLE 0 : groupe sans dysfonction rénale
RIFLE + : groupe avec dysfonction rénale
SQC : sequenc
TBP : transplantation bipulmonaire/ TUP : transplantation unipulmonaire/TBL : transplantation bilobaire
TCP : transplantation cœur-poumons
TOF : train of four
TP : transplantation pulmonaire
VM : ventilation mécanique

Table des matières

Introduction :	16
I. La transplantation pulmonaire et les dysfonctions rénales aiguës postopératoire :	17
1) La transplantation pulmonaire :	17
a. Historique :	17
b. Généralités donneur-receveur-greffons :	22
i. Origine et répartition des greffons :	22
ii. Préservation du greffon et temps d'ischémie :	25
iii. Techniques chirurgicales de la transplantation pulmonaire :	25
o Généralités anesthésiques :	25
o Transplantation cœur-poumon :	26
o Transplantation unipulmonaire :	27
o Transplantation bipulmonaire :	27
iv. Indications de la CEC au cours de la transplantation pulmonaire :	28
2) Les atteintes rénales post transplantation pulmonaires	30
a. Définition de l'insuffisance rénale aiguë	30
b. Dysfonction rénale aiguë post-opératoire :	31
c. Dysfonction rénale aiguë post-transplantation pulmonaire :	33
II. Présentation de l'étude	35
1) Matériel et méthodes :	35
a. Design et population :	35
b. Recueil des données :	35
i. Les receveurs :	35
ii. Les donneurs :	36
iii. Le temps opératoire :	36
iv. Dysfonction rénale aiguë	37
c. Protocole de greffe SEQUENCEC :	38
i. Protocole chirurgical :	38
ii. Protocole anesthésique :	39
o Monitoring peropératoire :	39
o Induction et entretien anesthésique :	39
o Cell-Saver :	40
o Anesthésie locorégionale thoracique :	40
o Anti-infectieux :	40
o Immunosuppresseurs :	40
o Anti fibrinolytique :	41
o Protocole SEQUENCEC :	41
o Ventilation peropératoire :	42
o Evaluation hémodynamique :	42
o Remplissage peropératoire :	43
o Transfusion peropératoire :	43
d. Analyses statistiques :	44
2) Résultats :	45
a. Les receveurs :	45
b. Les donneurs :	45

c. Le temps opératoire :-----	45
d. Les facteurs de risque de dysfonction rénale aiguë :-----	50
3) Discussion :-----	59
a. Interprétation des résultats :-----	59
i. Prévalence des dysfonctions rénales aiguës :-----	59
ii. Épuration extra-rénale et mortalité :-----	61
iii. Insuffisance rénale chronique :-----	62
iv. Choix du RIFLE et du MDRD :-----	63
v. Facteurs de risque de défaillance rénale aiguë :-----	63
o Étiologie de la transplantation :-----	63
o Type de chirurgie :-----	64
o Transfusion peropératoire :-----	65
o Hémodynamique : NAD et remplissage :-----	65
o SEQUENCEC , CEC, ECMO :-----	66
o Indice de masse corporelle :-----	68
o Dysfonction primaire du greffon :-----	68
o Fonction rénale préopératoire :-----	68
o Néphrotoxiques et diurétiques :-----	69
o Temps d'ischémie du greffon:-----	70
o Durée de ventilation mécanique :-----	70
o Durée de séjour, durée de réanimation et mortalité à trente jours :-----	71
b. Limites de notre étude :-----	72
c. Perspectives :-----	72
4) Conclusion :-----	73
Annexe-----	74
Bibliographie :-----	75
Serment d'Hippocrate-----	80

Table des illustrations :

Tableau 1 : Critères pour l'inscription sur liste d'attente d'une transplantation pulmonaire selon la pathologie d'après Kotloff et al -----	21
Tableau 2 : Critères d'inscription dans la catégorie prioritaire nationale selon la procédure de super-urgence d'après EMC Transplantation pulmonaire 2015 :-----	24
Tableau 3 : Facteurs étiologiques associés à une dysfonction rénale suivant une CEC d'après Sear et al. <i>Kidney dysfunction in the postoperative period BJA 2005</i> -----	32
Tableau 4 : Définition de la dysfonction rénale aiguë d'après le score de RIFLE -----	37
Tableau 5a : Caractéristiques des receveurs (n=110)-----	47
Tableau 5b : Caractéristiques des receveurs (n=110)-----	48
Tableau 6: Caractéristiques des donneurs (n= 110)-----	48
Tableau 7 : Données peropératoires -----	49
Tableau 8a: Remplissage peropératoire :-----	49
Tableau 8b : Transfusion peropératoire-----	50
Tableau 9: Répartition des patients selon la classification de RIFLE -----	50
Tableau 10: Devenir des patients ayant une dysfonction rénale aiguë (RIFLE +) ou non (RIFLE 0) -----	52
Tableau 11 : Facteurs associés à une dysfonction rénale aiguë-----	54
Tableau 12 : Néphrotoxiques reçus en postopératoire : -----	56
Figure 1 : Classification RIFLE d'après ADQI -----	31
Figure 2a : Répartition des dysfonctions rénales aiguës selon les stades RIFLE à partir du stade RISK (R0 : absence de dysfonction rénale) :-----	51
Figure 2b : Répartition des dysfonctions rénales à partir du stade INJURY de RIFLE : -----	51
Figure 3: Mortalité et score RIFLE :-----	53
Figure 4 : Transfusion en fonction de la présence d'une dysfonction rénale aiguë postopératoire :-----	56
Figure 5 : Présence d'une dysfonction rénale en fonction du type de CEC :-----	57
Figure 6 : Oxygénation à J0 et J1 post opératoire en réanimation chez les 77 patients ayant eu le protocole SEQUENCEC.....	58

Introduction :

La transplantation pulmonaire est la seule stratégie curative pour les patients au stade terminal d'une maladie respiratoire évoluée. Elle est néanmoins grevée d'une morbi-mortalité non négligeable. Aujourd'hui, le taux de survie à 5 ans des patients greffés est à 50% selon l'Agence de la Biomédecine, alors qu'il n'était que de 25% en 1980.

La dysfonction rénale aiguë en post transplantation pulmonaire est une complication fréquente, qui augmente le risque de mortalité après transplantation, particulièrement en cas de recours à une épuration extra-rénale. Le risque de développement d'insuffisance rénale chronique est également majoré.

La recherche de facteurs de risque possiblement évitables apparaît fondamentale pour poursuivre l'amélioration de la prise en charge du candidat à la greffe pulmonaire.

De nombreuses études se sont intéressées à ces facteurs de risque. Nous avons pris en compte de multiples variables du peropératoires, qui est un temps essentiel pour le devenir du greffé.

L'objectif de notre étude était la mise en évidence des facteurs de risques de dysfonction rénale aiguë en lien avec le donneur, le receveur et le temps opératoire.

I. La transplantation pulmonaire et les dysfonctions rénales aiguës postopératoires :

1) La transplantation pulmonaire :

a. Historique :

Les premiers travaux expérimentaux sur la transplantation pulmonaire remontent aux années 1940. Henri Métras mit au point avec succès une technique de transplantation pulmonaire chez le chien en 1949 [1]. En 1963 aboutit la première transplantation pulmonaire chez l'homme [2], le patient décèdera 18 jours plus tard. Dès lors les tentatives de transplantations se multiplièrent, mais pendant 20 ans peu de patients survécurent au-delà du post opératoire précoce. Les causes d'échec sont dominées par les difficultés à contrôler les rejets, les infections et aux complications liées aux anastomoses bronchiques. Il faut attendre le début des années 1980 pour constater les premières survies cliniques après transplantation pulmonaire. Ces progrès coïncident avec l'introduction de la ciclosporine découverte en 1972 par Borel, qui a moins d'effets néfastes sur la cicatrisation bronchique et épargne l'utilisation des doses de corticoïdes. L'amélioration des techniques chirurgicales, anesthésiques et de réanimations a également largement contribué à améliorer la survie de ces patients.

En 1981, l'équipe de Stanford réalisa la première transplantation pulmonaire avec survie de plusieurs mois, par une transplantation coeur-poumon [3]. Cette réussite a été possible avec les premières utilisations de la ciclosporine comme immunosuppresseur. C'est l'équipe de Toronto qui effectua en 1983 les premières greffes mono pulmonaires pour des patients atteints de fibrose pulmonaire [4]. Elle inaugura également la première transplantation bi pulmonaire en 1986 avec la technique d'implantation du bloc bi poumon décrite par Patterson [5]. Celle-ci fut rapidement abandonnée au profit de la technique actuelle de transplantation bi pulmonaire dite séquentielle depuis sa description en 1992 par Bonnette et Bisson [6].

Les indications de transplantation pulmonaire concernent potentiellement toutes les

maladies pulmonaires chroniques se compliquant d'insuffisance respiratoire terminale, avec une espérance de vie limitée ou une qualité de vie altérée en raison du handicap fonctionnel. L'International society for heart and lung transplantation (ISHLT) définit des critères généraux dans son consensus de 2014 [7]:

- Haut risque >50% de décès d'une pathologie pulmonaire dans les 2 ans en l'absence de transplantation
- Forte probabilité >80% de survie d'au moins 90 jours après la transplantation pulmonaire
- Forte probabilité >80% de survie post transplantation de 5 ans sur un plan médical général sous condition d'une fonction normale du greffon

Les principales indications actuelles sont la broncho-pneumopathie obstructive (BPCO), la fibrose pulmonaire et la mucoviscidose. D'après les données de l'ISHLT, les indications se sont réparties de la façon suivante aux Etats-Unis de 1999 à 2008: BPCO (35%), fibrose (23%), mucoviscidose (17%), emphysème par déficit en alpha-1-antitrypsine (6%), bronchectasies (3%), sarcoïdose (3%), maladie kystiques (3%) et HTAP du groupe 1 (3%) [8].

En France, les indications sont superposables. En 2014, les principales indications de nouvelle inscription en liste d'attente pour une greffe pulmonaire sont l'emphysème-BPCO (32%), la fibrose pulmonaire (22%) et la mucoviscidose (20%). L'année 2014 confirme l'évolution vers une prédominance de l'emphysème-BPCO et une diminution de l'indication de greffe pour mucoviscidose. L'hypertension artérielle pulmonaire est l'indication principale d'inscription en liste d'attente pour une greffe cœur-poumons (53%). Parmi les 361 malades inscrits en attente de greffe pulmonaire en 2014, 13 (4%) ont moins de 18 ans et 136 (38%) ont 56 ans ou plus, 87 (24%) sont hospitalisés au moment de l'inscription, 13 (4%) sont sous ventilation assistée invasive et 14 (4%) sous ECMO [9].

Les contre-indications absolues à une transplantation pulmonaire sont d'après l'ISHLT :

- les pathologies malignes considérées guéries depuis moins de 5 ans en dehors des cancers cutanés n'étant pas des mélanomes
- Autre dysfonction majeure d'organe non traitable

- Athérosclérose évoluée, coronaropathie non revascularisable
- Instabilité clinique : choc septique, cardiogénique, défaillance hépatique aiguë
- Hémorragie non contrôlable
- Infections virales actives, infections chroniques résistantes non contrôlées en pré-transplantation
- Risque important de non adhésion au traitement médical
- Pathologie psychiatrique ou état psychologique risquant de compromettre le suivi médical et l'adhésion au traitement médical complexe
- Absence d'environnement social ou d'entourage fiable
- Etat général très altéré avec faible probabilité de réhabilitation
- -tabagisme actif ou alcoolisme chronique non sevré

Il existe des contre-indications relatives qui varient d'un centre de transplantation à l'autre.

L'attitude concernant les candidats à la greffe et porteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) change progressivement depuis la publication de résultats encourageants en transplantation rénale, hépatique et cardiaque [10].

L'atteinte majeure d'un autre organe n'est pas une contre-indication formelle si une transplantation combinée peut être envisagée.

L'obésité ou la dénutrition sont associées à une augmentation du risque de décès après transplantation mais ne sont pas à elles seules des contre indications formelles [11].

Les antécédents de chirurgie pulmonaire ou pleurale ne sont également plus une contre-indication, bien que le risque de saignement, de difficultés techniques et de reprise chirurgicales soit augmenté [12].

Les réflexions ont également évolué pour les patients sous corticothérapie, les patients infectés et/ou colonisés chroniques mais aussi sur l'âge limite de transplantation. En règle générale, elle reste réservée aux patients de moins de 65 ans en France, tout en considérant l'âge physiologique.

Enfin, les règles actuelles d'attribution des greffons permettent un accès rapide aux

patients en attente de greffe et qui nécessitent une prise en charge en réanimation avec ventilation mécanique voire une mise en place d'une assistance veino-veineuse par extracorporel membrane oxygenation (ECMO). Les patients transplantés dans le cadre de la « super urgence » semblent avoir un risque plus élevé de décès post opératoire, mais une survie à long terme acceptable [13].

Les critères pour débiter le bilan pré-greffe et la mise sur la liste d'attente d'une greffe pulmonaire sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Critères pour l'inscription sur liste d'attente d'une transplantation pulmonaire selon la pathologie d'après Kotloff et al

BPCO :

Score de BODE entre 7 et 10 ou au moins un des critères suivants :

- Antécédent d'hospitalisation pour exacerbation avec hypercapnie aiguë ($PCO_2 > 50 \text{ mmHg}$)
- HTAP ou CPC ou les deux malgré oxygénothérapie
- $VEMS < 20\%$ et soit $DLCO < 20\%$ ou emphysème homogène

Fibrose pulmonaire idiopathique :

Preuve histologique ou radiographique de pneumopathie interstitielle commune et un des critères suivants :

- $DLCO < 39\%$ de la valeur prédite
- Baisse de la CVF de plus de 10% en 6 mois
- $SpO_2 < 88\%$ lors du test de marche de 6 minutes
- Rayons de miel au scanner (score fibrose > 2)

Mucoviscidose :

$VEMS < 30\%$ de la valeur prédite ou dégradation rapide de la fonction pulmonaire si $VEMS > 30\%$ et/ou un des critères suivants :

- Augmentation des besoins en oxygène
- Hypercapnie
- HTAP

HTAP primitive :

- Persistance d'une dyspnée stade NYHA III ou IV sous traitement médical maximal
- Périmètre de marche $< 350 \text{ m}$ ou dégradation du TDM6
- Echec du traitement vasodilatateur
- $IC < 2 \text{ L/min/m}^2$
- $POD > 15 \text{ mm Hg}$

Sarcoïdose :

Dyspnée stade III ou IV et au moins un des critères suivants :

- Hypoxémie de repos
- HTAP
- $POD > 15 \text{ mm Hg}$

BODE : body mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity

CPC : cœur pulmonaire chronique

VEMS : Volume expiratoire maximale à la première seconde

CVF : Capacité vitale forcée

DLCO : capacité de transfert du monoxyde de carbone

NYHA : New York Heart Association

TDM6 : test de marche de 6 minutes

POD : Pression de l'oreillette droite

b. Généralités donneur-receveur-greffons :

Il existe des critères communs à toutes les transplantations d'organe :

- La compatibilité immunologique du groupage A, B, O. La compatibilité HLA (human leucocytes antigen) n'est pas requise de manière systématique. En revanche pour les patients hyperimmunisés on réalisera un cross-match.
- L'appariement virologique selon la sérologie CMV est moins strict qu'auparavant. Mais il implique si le donneur est positif et le receveur négatif, une prophylaxie postopératoire immédiate, une surveillance de l'antigénémie virale et un traitement des virémies positives (même si c'est le receveur qui est positif car il y a un risque de réactivation endogène).

Les critères morphologiques sont importants dans la greffe pulmonaire. Il faut une concordance volumétrique du greffon par rapport à la cavité thoracique réceptrice, mesurée à partir de la capacité pulmonaire totale (CPT). Une différence de 75 à 125 % entre les deux CPT théoriques peut être tolérée en fonction des circonstances et du degré d'urgence. Le mismatch de taille peut être responsable de lésions de ventilation péri-opératoire si la CPT du donneur est inférieure à plus de 25% de la CPT du receveur.

i. Origine et répartition des greffons :

La plupart des organes transplantés aujourd'hui proviennent de donneurs en mort encéphalique, à cœur battant. Le poumon est un organe sensible aux agressions, et malgré les progrès des mesures de réanimation d'organes dans le cadre d'un patient en mort encéphalique, on ne prélève que 20% de poumons chez les donneurs d'organes en 2012 [9] . Si l'âge du donneur, la durée de ventilation mécanique et l'hématose, la durée du tabagisme sont importants pour évaluer la fonction pulmonaire, le scanner thoracique est une aide importante à la décision de prélever les poumons ou non. La décision finale de prendre le greffon revient au chirurgien préleveur qui évaluera le

greffon à thorax ouvert. Les autres provenances possibles des greffons sont les donneurs vivants (quasiment abandonné aujourd'hui) et les donneurs après arrêt cardio-circulatoire Maastricht I et II depuis 2007, et Maastricht III pour les arrêts cardio-circulatoire relatifs aux limitations de soins soins depuis peu.

L'agence de biomédecine propose les greffons à une équipe de transplantation, qui choisit un receveur qui convient le mieux. Le greffon est proposé au niveau local au centre du prélèvement, puis au niveau de l'inter-région, puis au niveau national. En plus de cette réglementation classique, il existe depuis 2006 une procédure de priorité nationale pour les patients en attente de greffe dont la gravité clinique rend l'espérance de vie inférieure à une semaine. Un patient inscrit sur cette liste peut ainsi bénéficier de tout greffon disponible en France, sur une durée limitée à une semaine et renouvelable une fois. L'équipe de transplantation se voit proposer tous les greffons disponibles en iso groupe, pour ce patient (Critères stricts tableau 2).

Tableau 2 : Critères d'inscription dans la catégorie prioritaire nationale selon la procédure de super-urgence d'après EMC Transplantation pulmonaire 2015 :

Pathologie	Critère d'inclusion	Critères d'exclusion
Mucoviscidose DDB	ECMO Ou intubation Ou menace d'intubation (VNI >18h/j depuis au moins 3j et PaCO ₂ > 80 mm Hg)	Défaillance aiguë d'un deuxième organe Défaillance multi viscérale Infection systémique Septicémie
Fibrose pulmonaire idiopathique ou secondaire	ECMO Ou intubation Ou menace d'intubation (O ₂ > 12L/min et SaO ₂ < 90% malgré un traitement optimal)	
Maladies vasculaires pulmonaires	Stade IV NYHA Et IC < 2L/min/m ² Et RAP > 1200 dynes.sec.cm ⁻⁵ malgré 72h d'inotropes et/ou de traitements spécifiques en réanimation	

ECMO : extra corporeal membrane oxygenation, VNI : ventilation non invasive, PaCO₂ : pression artérielle partielle en dioxyde de carbone, NYHA : new york heart association, IC : index cardiaque, RAP : résistances artérielles pulmonaire

ii. Préservation du greffon et temps d'ischémie :

La technique la plus utilisée est celle du refroidissement pulmonaire par perfusion rapide d'un liquide de préservation hypothermique dans l'artère pulmonaire. Le bloc des poumons est conservé dans la même solution, dans un emballage stérile, et transporté à 4°C. Le début de l'anesthésie chez le receveur n'est effectué qu'après confirmation de la bonne qualité du greffon par l'équipe qui prélève le greffon. Une fois le greffon prélevé, l'objectif est de réduire au maximum le temps d'ischémie, défini par la durée écoulée entre le clampage aortique chez le donneur et le déclampage du greffon une fois implanté.

iii. Techniques chirurgicales de la transplantation pulmonaire :

○ Généralités anesthésiques :

La complexité de la transplantation pulmonaire requiert l'expertise de l'équipe d'anesthésie, sa familiarité avec la chirurgie cardio-thoracique et ce qu'elle implique (fibroscopie bronchique, techniques de CEC, monitoring hémodynamique par échographie transoesophagienne...). La préparation anesthésique est rarement inférieure à une heure, comprenant l'induction et l'intubation par une sonde sélective, le monitoring classique avec en outre une voie veineuse centrale, un monitoring invasif de la pression artérielle et d'autres voies d'abord veineuse. L'utilisation de l'ETO est maintenant répandue dans la plupart des équipes permettant un monitoring hémodynamique continu (sonde laissée en place durant l'intervention) et précis. Une analgésie péridurale est possible et recommandée pour la réhabilitation post-opératoire à condition qu'il n'y ait pas recours à une CEC et donc une anticoagulation durant la greffe.

○ **Transplantation cœur-poumon :**

Cette technique qui a été la première à permettre une transplantation pulmonaire réussie, est actuellement réservée aux patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) du groupe 1 avec dysfonction cardiaque droite sévère, d'HTAP associée à une cardiopathie non traitable médicalement (par exemple le syndrome d'Eisenmenger), ou à des pathologies pulmonaires associées à une défaillance cardiaque sévère. La chirurgie consiste chez le receveur à explanter le cœur et les poumons, puis d'implanter le bloc chez le receveur, systématiquement sous circulation extracorporelle (CEC) et avec des doses importantes d'héparine. Deux voies d'abord sont réalisables : la bi thoracotomie antérieure avec section transversale du sternum (dite incision de Clamshell), et la sternotomie. L'implantation du bloc cœur-poumons nécessite une anastomose trachéo-trachéale au dessus de la carène, une anastomose aorto-aortique au niveau de l'aorte ascendante et deux anastomoses cavo-cave au niveau des veines caves supérieures et inférieures. Cette technique semble montrer des résultats similaires à la transplantation bi pulmonaire en terme de survie, et les patients en bénéficiant présenteraient moins de BOS (bronchiolitis obliterans syndrom) [14]. Elle diminue également les complications bronchiques car les artères bronchiques sont revascularisées via des anastomoses avec les artères coronaires. Malgré des médianes de survie comparables aux autres techniques, la transplantation cœur-poumon est de moins en moins utilisée en raison de la pénurie de greffons. La plupart des patients que cible cette technique se voient aujourd'hui proposer une transplantation bi pulmonaire.

- **Transplantation unipulmonaire :**

La transplantation uni pulmonaire consiste à réaliser une pneumonectomie puis implanter un greffon pulmonaire, par thoracotomie antérolatérale ou postéro latérale. Elle peut constituer une des réponses à la pénurie de greffons pulmonaires, et c'est la technique la plus simple sur le plan chirurgical mais aussi pour les suites post-opératoires. Cependant elle impose l'absence de foyer infectieux chez le receveur au niveau du poumon controlatéral, afin d'éviter la contamination du greffon et l'aggravation d'une infection présente par l'utilisation obligatoire des immunosuppresseurs. Elle est donc par exemple irréalisable pour les patients atteints de mucoviscidose et porteurs d'infections chroniques.

Après abord chirurgical, effectué seulement si la qualité du greffon est confirmée par l'équipe prélevant, le chirurgien prépare l'explantation du poumon natif en réalisant, poumon exclu, la libération pleurale, la dissection pédiculaire et en vérifiant la tolérance au clamage artériel pulmonaire du poumon natif. Il faut en effet s'assurer que le poumon restant puisse assumer seul l'hématose et recevoir la totalité du débit cardiaque sans répercussion hémodynamique, durant le temps s'écoulant entre l'explantation et la remise en fonction du greffon. En cas de mauvaise tolérance la chirurgie se poursuivra sous circulation extracorporelle.

Le poumon natif est explanté en gardant les éléments du pédicule le plus long possible. Le greffon pulmonaire est implanté en réalisant les anastomoses dans l'ordre suivant : bronches, veines, artères. La revascularisation du greffon se fait progressivement avec une purge gazeuse du lit vasculaire pulmonaire, et ventilation par un mélange gazeux pauvre en oxygène pour éviter les lésions d'hyperoxie.

- **Transplantation bipulmonaire :**

Elle est réalisée selon la technique séquentielle décrite par Bonnette et Bisson, par réalisation de deux transplantations uni pulmonaires en opérant un coté puis l'autre. L'abord chirurgical se fait par double thoracotomie antérieure, sans section du sternum la plupart du temps. Le chirurgien peut réaliser une double thoracotomie postéro latérale si des difficultés importantes de dissection sont prévues. La technique ne diffère pas de celle de l'uni pulmonaire.

iv. Indications de la CEC au cours de la transplantation pulmonaire :

L'utilisation d'une assistance circulatoire lors de la transplantation pulmonaire a beaucoup évoluée, parallèlement aux techniques de chirurgie. Autrefois indispensable (transplantation cardio-pulmonaire, transplantation bi pulmonaire en bloc ...), elle n'est plus systématique lors de la transplantation bi pulmonaire séquentielle.

Le recours systématique à une assistance circulatoire est recommandé en cas de transplantation lobaire, de difficulté d'exposition, d'hypertension artérielle pulmonaire sévère ou d'une apparition peropératoire d'une dysfonction cardiaque droite, ou une mauvaise tolérance peropératoire à la ventilation uni pulmonaire.

Certains centres débutent systématiquement l'intervention sous assistance veino-veineuse en canulation percutanée. Cela permet d'exclure le premier poumon sans hypercapnie sévère et d'assurer une oxygénation efficace [15]. Selon la pathologie et l'état clinique du patient à transplanter, l'assistance circulatoire peut être nécessaire à différents temps de l'intervention :

- au moment de l'induction anesthésique (dysfonctions cardiaque ou respiratoire)
- à l'explantation du premier poumon ou du deuxième (en cas de dysfonction primaire du greffon ou en prévention)
- après l'implantation des deux poumons (en cas de dysfonction primaire du greffon stade 3).

L'acidose respiratoire, l'hypercapnie, l'instabilité hémodynamique non améliorées par les moyens classiques et/ou l'hypoxémie persistante sont autant de raisons de recourir à une assistance en peropératoire.

Certaines équipes choisissent d'utiliser de façon systématique l'assistance circulatoire après l'implantation du premier poumon et avant l'explantation du second. Cette CEC est d'une durée relativement courte, ce qui limite les complications inhérentes à la technique (saignement, inflammation...) et épargne le premier greffon implanté de potentielles lésions d'œdème pulmonaire par hyper débit et hyperpression durant l'explantation du deuxième poumon, puisque jusqu'à la remise en charge du deuxième greffon, le premier reçoit la totalité du débit cardiaque et de la ventilation . C'est une

assistance circulatoire en normo thermie à cœur battant, avec une canulation intra thoracique. La sternotomie n'est pas forcément nécessaire mais peut être effectuée si l'exposition est difficile ou l'hémodynamique très instable (incision de Clamshell). Le chirurgien réalise la canulation veineuse au niveau de l'auricule droit et la canulation artérielle sur la face antérieure de l'aorte ascendante après ouverture du péricarde. Cette indication « élargie » d'assistance circulatoire permet un certain confort opératoire (meilleure exposition à gauche, ou dans les pathologies fibrosantes avec des hiles rétractés plus postérieurs), et offre un meilleur contrôle la reperfusion pulmonaire, qui peut se faire progressivement à bas débit.

Néanmoins l'utilisation de la CEC n'est pas sans risque pour le patient. Le contact entre le sang et le circuit provoque de multiples réactions inflammatoires. L'adhésion plaquettaire à la surface étrangère active le facteur XIIa, la voie intrinsèque, le système des kinines, des bradykinines et du complément. La fraction C3a du complément provoque une augmentation de la perméabilité vasculaire et un recrutement leucocytaire. Le complexe C5a active les leucocytes qui vont synthétiser du NO, provoquant une hypotension par vasodilatation. Les polynucléaires libèrent des radicaux libres de l'oxygène par dégranulation créant des dommages tissulaires. Ce syndrome de réponse inflammatoire systémique peut toucher plusieurs organes voire engendrer une défaillance multi-viscérale. Les organes les plus touchés sont les poumons, les reins, le foie, les viscères et le cerveau.

L'insuffisance rénale aigue atteint 1 à 5% des patients ayant subi une chirurgie sous CEC nécessitant parfois le recours temporaire à une suppléance en réanimation jusqu'à la dialyse chronique par atteinte irréversible de la fonction rénale [16] .

2) Les atteintes rénales post transplantation pulmonaires

a. Définition de l'insuffisance rénale aiguë

La définition précise de l'IRA est relativement récente depuis les consensus de diverses sociétés savantes à partir des années 2000. Les nombreuses définitions qui existaient auparavant créaient une certaine confusion dans le diagnostic et dans la prise en charge de ces insuffisances rénales aiguë. En 2004 le groupe *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) propose une « première » définition consensuelle [17] qui sera modifiée en 2007 par le groupe *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) [18].

Ces définitions sont assez semblables et se basent sur les critères de créatinine plasmatique et de diurèse. Elles sont reprises dans les recommandations du groupe KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) en 2012 [19].

L'IRA est ainsi définie par :

- Une augmentation de la créatinine plasmatique $\geq 0,3\text{mg/dL}$ ($\geq 26,5 \mu\text{moles/L}$) dans un délai de 48h ;
- Une augmentation de la créatinine plasmatique $\geq 1,5$ fois la créatinine de référence ;
- Une diurèse $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ durant 6h.

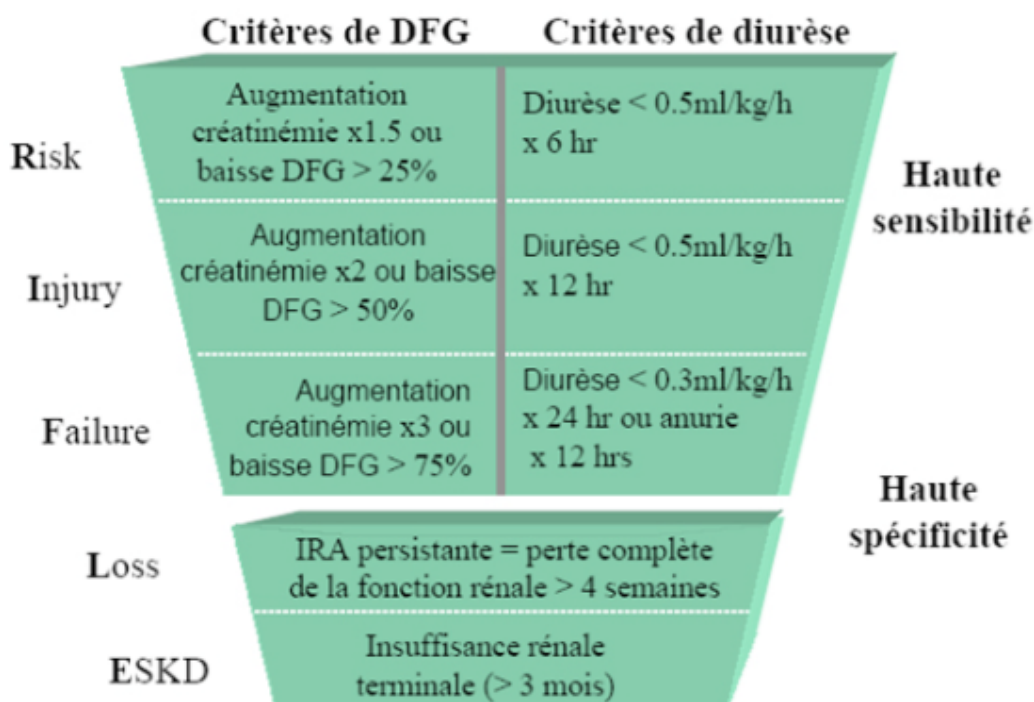
La classification de l'IRA « RIFLE » est née avec cette première définition du groupe ADQI (*Risk, Injury, Failure, Loss and End-Stage renal disease*).

Elle est fondée sur :

- Des niveaux de défaillance rénale de gravité croissante selon la créatinine plasmatique ou le débit urinaire dont la plus mauvaise valeur est retenue (*Risk of renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function*).
- Deux niveaux d'évolution parmi *Loss of kidney function* and *End stage renal disease* définis par la durée de la perte de la fonction rénale.

Nous garderons le terme de « dysfonction rénale aiguë » qui est plus proche en français du terme « Acute Kidney Injury » (AKI) pour refléter l'ensemble des dysfonctions rénales, et qui est utilisé dans la plupart des études de la littérature.

Figure 1 : Classification RIFLE d'après ADQI [18]



b. Dysfonction rénale aiguë post-opératoire :

L'apparition d'une DRA en péri-opératoire augmente la morbidité, bien que son incidence soit très variable selon le type de chirurgie [20].

Le rein est un organe recevant environ 20% du débit cardiaque principalement distribué au niveau du cortex (90%), et dont l'extraction sanguine en oxygène est faible, suggérant que ses réserves en oxygène sont importantes. Cependant il est très sensible à l'hypoperfusion, comme en témoigne la fréquence élevée des DRA lors d'une hypotension prolongée. Ceci s'explique en partie par la grande dépendance de la région médullaire à l'oxygénation (faible débit sanguin mais 79 % d'oxygène extrait) qui est strictement contrôlée par plusieurs mécanismes. Une perturbation de cette régulation peut aboutir à des épisodes répétés de lésions hypoxémiques, pouvant conduire à une nécrose tubulaire aiguë.

La DRA post-opératoire est souvent multifactorielle, la cause la plus fréquente étant la nécrose tubulaire aiguë. Elle résulte des lésions hypoxiques des néphrons de la région médullaire engendrées par l'hypotension, l'hypovolémie, la déshydratation... Les facteurs de risque reconnus associés à l'apparition d'une IRA dont le diabète de type 1, la présence d'une artériopathie, l'âge de plus de 65 ans (réduction du nombre de néphrons), la chirurgie vasculaire majeure, la CEC durant plus de 3h, une exposition récente à des agents néphrotoxiques et la présence d'une dysfonction rénale antérieure à la chirurgie [20].

L'incidence des DRA en post-opératoire de pontage aorto-coronarien sous CEC varie entre 1 et 15% selon les études (définition basée sur l'augmentation de la créatinine ou de l'urée), associée à une mortalité autour de 19%. Elle est autour de 50% si le patient a nécessité une dialyse. Cette proportion de DRA dans ce cadre peut s'expliquer par des lésions d'ischémie-reperfusion aggravées par l'hypovolémie et l'absence de flux pulsatile entraînant vasoconstriction et ischémie rénale [16].

Tableau 3 : Facteurs étiologiques associés à une dysfonction rénale suivant une CEC d'après Sear et al. Kidney dysfunction in the postoperative period BJA 2005

Facteurs non reliés à la CEC

- Traumatisme chirurgical important
- Retard transfusionnel
- Anesthésie (augmentation des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-8, TNF α)
- Interactions héparine-protamine : activation du complément et des cytokines pro-inflammatoires

Facteurs liés au patient

- Génotype (allèle E4 pour apolipoprotéine)
- Comorbidités (insuffisance cardiaque congestive, diabète insulino-dépendant)
- Traitement par β -agonistes/ β antagonistes, IEC

Facteurs liés à la CEC

- Activation inflammatoire liée au contact sang/circuit
 - Ischémie
 - Translocation d'endotoxines du tube digestif aux reins
-

c. Dysfonction rénale aiguë post transplantation pulmonaire :

La dysfonction rénale aiguë est un facteur de risque de morbidité précoce et tardive après transplantation [21–23].

Ojo en 2003 reprend, dans une grande étude épidémiologique rétrospective sur l'insuffisance rénale chronique en post-transplantation (non rénale) l'ensemble des transplantés aux Etats-Unis de 1990 à 2000 (cœur, poumons, cœur-poumon, foie). Le délai moyen de suivi est de 36 mois, et parmi les 69321 patients, 16,5% ont développé une insuffisance rénale chronique (DFG<30ml/min) dans les suites de la greffe, dont 30% nécessitant une dialyse ou une greffe rénale. Les facteurs de risque relevés d'insuffisance rénale chronique étaient l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète et surtout l'insuffisance rénale aiguë post-opératoire. L'installation d'une insuffisance rénale chronique était associée à une augmentation de mortalité. Dans cette étude l'incidence d'insuffisance rénale chronique à 5 ans post TP était de 15,8% [24].

L'étude de cohorte rétrospective de Fidalgo en 2014 a cherché à mettre en évidence l'incidence et les facteurs de risques associés à l'apparition d'une DRA après transplantation pulmonaire. Sur les 445 patients inclus, 68,8% ont présenté une DRA, dont 51,3% ont retrouvé une fonction rénale normale dans les 7 jours après la transplantation pulmonaire (niveau de créatinine sous le seuil du stade I classification AKI). Les facteurs indépendants associés à une DRA persistante de plus de 7 jrs après transplantation étaient le BMI >30, l'utilisation de ciclosporine, la durée prolongée de ventilation mécanique, et les stades AKI II et III. La DRA persistante était associée à un risque plus élevé de mortalité que la DRA transitoire et l'absence de DRA [25] .

Par ailleurs, on sait que la transplantation pulmonaire peut nécessiter la mise en place d'une CEC en peropératoire. Hennessy et al. ont étudié en de 1991 à 2009 l'influence de la mise en place d'une hémodialyse pour une DRA en post transplantation pulmonaire. Ils ont retrouvé 5% d'IRA épurées et 4,6 % d'IRA non épurées sur une cohorte rétrospective de 352 patients. L'utilisation d'une CEC était plus fréquente dans le groupe des patients hémodialysés. La mortalité à 30 jour était plus importante dans le groupe hémodialysé et la tendance persistait à un an [26] .

Il semble que le type de pathologie pulmonaire entre également en jeu dans la DRA post transplantation pulmonaire. Dans leur étude prospective Broekroelofs et al. ont que les patients transplantés pour mucoviscidose avaient une perte de DFG en valeur absolue plus importante que ceux opérés pour HTAP ou emphysème [27].

La transplantation pulmonaire est de multiples manières pourvoyeuse d'agressions rénales, que ce soit par une CEC éventuelle, par les risques hémorragiques et septiques péri opératoires vecteurs d'instabilité hémodynamique, mais aussi par les agents néphrotoxiques utilisés.

L'atteinte rénale après transplantation est régulièrement liée aux immunosuppresseurs en particulier aux anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus) qui sont un des piliers de la thérapie antirejet. Leur rôle dans l'atteinte aiguë est lié à la vasoconstriction artériolaire afférente entraînant une chute du DFG. Ils peuvent aussi être responsables d'hypertension artérielle et de micro angiopathie thrombotique, grevant davantage le pronostic rénal.

Les facteurs impliqués dans les DRA post-transplantation pulmonaire sont donc nombreux, et si certains sont évidents et peuvent être prévenus, il semble important d'identifier ceux pouvant varier au sein d'un centre et sur lesquels nous pouvons intervenir.

L'objectif de notre étude était de mettre en évidence les facteurs associés à une dysfonction rénale aiguë en post opératoire de transplantation pulmonaire réalisée en partie sous circulation extracorporelle au CHU de Bordeaux.

II. Présentation de l'étude

1) Matériel et méthodes :

a. Design et population :

Nous avons réalisé une étude de cohorte descriptive rétrospective, non interventionnelle et mono centrique au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux entre janvier 2010 et décembre 2015. Tous les patients opérés d'une greffe pulmonaire ont été inclus. Notre cohorte comprenait 126 patients greffés .

b. Recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux archivés et des logiciels utilisés au CHU de Bordeaux. Etant donné le caractère rétrospectif et observationnel de notre étude, l'accord du Comité de Protection des Personnes et le consentement du patient n'ont pas été nécessaires.

i. Les receveurs :

Les variables recueillies pour les receveurs à l'admission étaient : l'âge, le sexe, le poids, la taille et l'IMC, les scores ASA (American Society of Anesthesiologists), la pathologie pulmonaire à l'origine de la greffe, l'existence et la valeur d'une hypertension artérielle pulmonaire (Pression artérielle pulmonaire systolique, PAPS), la colonisation infectieuse préopératoire, le type d'antibioprophylaxie.

En post greffe nous avons relevé la durée de séjour en réanimation, la durée totale d'hospitalisation et la mortalité à J30 de la greffe.

La fonction respiratoire était évaluée à partir de la durée de la ventilation mécanique en post-opératoire, de la nécessité d'une trachéotomie, des gazométries et rapports PaO₂/FiO₂ des 3 premiers jours.

Concernant la fonction rénale, les taux de créatinine sanguins préopératoires, à J0 et J2 post greffe et à la sorties ont été relevés. La diurèse quotidienne à J0, J1 et J2 post greffe, la

prescription de diurétiques à J1 et J2, et enfin le recours et la durée d'une épuration extra-rénale ont également été recherchés pour l'évaluation des dysfonctions rénales post transplantation pulmonaire.

ii. Les donneurs :

Les variables recueillies pour les donneurs étaient : l'âge, le genre, le nombre de jour de ventilation avant le prélèvement d'organe, la cause du décès et le dernier rapport PaO₂/FiO₂ du greffon avant prélèvement sous FiO₂ (Fraction inspirée d'oxygène) 100% et PEP (Pression expiratoire positive) 5 cmH₂O.

iii. Le temps opératoire :

Nous avons recueillis les variables chirurgicales suivantes :

- Le type de programmation de la greffe (normal, urgence ou super urgence)
- Le type de greffe et les résections éventuelles
- la durée d'ischémie du greffon

Les variables anesthésiques qui ont été relevées sont :

- L'utilisation d'une CEC et quel type (centrale, périphérique)
- La quantification du remplissage total et le type de produit utilisé (cristalloïdes, colloïdes). Parmi les colloïdes nous avons précisé 2 catégories : hydroxyéthylamidon (HEA) et albumine 4%
- La quantification et le type de produit sanguin transfusé (culots de globules rouges, plasma, plaquettes)
- Le support vasopresseur par noradrénaline et sa posologie en sortie de bloc opératoire.

iv. Dysfonction rénale aiguë

Nous avons utilisé le score de RIFLE pour définir le degré d'insuffisance rénale des patients à 48h post-opératoire. Il était calculé à partir :

- de l'évaluation de la clairance de la créatinine par la formule MDRD (Modification Of Diet in Renal Disease) définie par :

$$186,3 \times (\text{créatininémie en } \mu\text{mol/L} / 88,4)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} (\times 0,742 \text{ si sexe féminin})$$

- du recueil de la diurèse durant les premières 48h post transplantation
- du recours à l'épuration extra-rénale

Nous avons ensuite classé les patients en 5 catégories : fonction rénale normale, Risk, Injury, Failure et Loss (les patients recevant une suppléance rénale étaient classés dans le groupe LOSS).

Tableau 4 : Définition de la dysfonction rénale aiguë d'après le score de RIFLE

Grade	Coefficient de filtration glomérulaire	Diurèse
RISK	↓ clairance créatinine plasmatique > 25%	< 0,5 mL/kg/h pendant 6h
INJURY	↓ clairance créatinine plasmatique > 50%	< 0,5 mL/kg/h pendant 12h
FAILURE	↓ clairance créatinine plasmatique > 75%	<0,3 mL/kg/h ou anurie pendant 12h
LOSS	Perte totale de la fonction rénale > à 4 semaines	
END-STAGE KIDNEY DISEASE	Nécessité d'épuration extra rénale > à 3 mois	

Source : Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Rinaldo Bellomo and al, 2004.

c. Protocole de greffe SEQUENCEC :

i. Protocole chirurgical :

La transplantation bi pulmonaire est séquentielle à Bordeaux depuis la fin des années 1990. Depuis 2009 est établi le protocole SEQUENCEC, qui a comme particularité de réaliser les TBP systématiquement (sauf contre-indications) sous CEC, débutée avant l'explantation du 2^e poumon.

Le patient receveur est positionné le bras le long du corps, un billot sous les épaules et le thorax pour faciliter l'accès du chirurgien.

La voie d'abord la plus couramment utilisée pour la transplantation bi-pulmonaire est la bi thoracotomie antérieure sans section sternale, celle-ci étant réservée en cas de difficulté chirurgicale.

Le prélèvement des poumons chez le donneur se fait en bloc en emportant la trachée sectionnée au dessus de la carène. L'artère pulmonaire est sectionnée au-dessous de la bifurcation et les veines pulmonaires sont respectées avec une cuff auriculaire de bonne taille des deux cotés. On réalise un flush antérograde froid de 2 à 3 litres de liquide de pneumoplégie avec du PERFADEX, à basse pression de perfusion (environ 20 cmH₂O). On réitère un flush rétrograde froid de 500cc de PERFADEX juste avant l'implantation. Le greffon est conditionné avant prélèvement par un bolus de 1mg/kg de solumedrol, 1mg/kg d'héparine, une injection de FLOLAN (prostacycline) par le chirurgien dans le tronc de l'artère pulmonaire juste avant le clampage aortique et une dose d'antibiotique chez le donneur.

La remise en charge du greffon commence par un déclampage veineux à basse pression, rétrograde et permettant la purge. L'artère est ensuite déclampée de manière progressive pour une reperfusion douce antérograde. La reventilation est faite à petits volumes.

ii. Protocole anesthésique :

○ **Monitoring peropératoire :**

Pour la majorité des patients sont mis en place :

- Un cathéter artériel radial droit avec système pour monitoring du débit cardiaque
- Une voie veineuse centrale trois lumière avec saturation centrale veineuse en oxygène (ScVO₂)
- Un cathéter veineux central deux voies type HEMOCLAV pour le remplissage rapide, posé dans la mesure du possible en fémoral gauche.

Les pressions pulmonaires sont directement mesurées si besoin par une aiguille dans l'artère pulmonaire par le chirurgien.

En cas d'assistance en urgence ou avant induction dans le cadre d'une HTAP sévère, il faut laisser le pli inguinal droit libre car le trajet est plus court et mieux adapté à la longueur des canules de CEC.

○ **Induction et entretien anesthésique:**

Le type d'induction n'était pas protocolisé et laissé à l'appréciation du MAR. En cas de mucoviscidose, patient estomac plein ou IOT possiblement difficiles, l'intubation était d'abord réalisée avec une sonde standard, suivie d'une toilette bronchique. Sinon l'intubation était sélective d'emblée avec une sonde double lumière de type Carlens.

L'entretien anesthésique était réalisé en double AIVOC (anesthésie intraveineuse à objectif de concentration) propofol et sufentanyl. Le patient était curarisé en continu par du cisatracurium NIMBEX avec un monitoring par TOF (Train Of Four).

Le curare et le morphinique étaient arrêtés en fin d'intervention à la pose des drains en l'absence de complication.

○ **Cell-Saver :**

Le Cell-Saver est installé systématiquement pour tous les patients. Si le patient est non infecté, la retransfusion est possible et des hémocultures seront faites de principe sur le sang retransfusé. Si le patient est infecté, le sang sera utilisé uniquement en cas de catastrophe hémorragique brutale.

○ **Anesthésie locorégionale thoracique :**

Dans le protocole actuel, la péridurale avant l'intervention est contre-indiquée du fait de l'utilisation systématique de la CEC. Elle peut se discuter en post opératoire au cas pas cas.

○ **Anti-infectieux :**

Après tous les prélèvements infectieux (hémocultures receveur, prélèvement bronchique du receveur une fois intubé, prélèvement bronchique du donneur, prélèvement du liquide de conservation) :

- Antibioprophylaxie par tazocilline 4g en bolus puis 12 à 16g/j en l'absence d'antécédent infectieux, sinon adaptation à l'antibiogramme des germes connus
- Antifongique systématique (Caspofungine ou mycafongine en fonction du poids) en attente des résultats des prélèvements puis arrêt en fonction vers J5.
- Anti-CMV selon le statut sérologique du donneur et du receveur. Cymevan d'emblée si mismatch donneur positif et receveur négatif, pas de prévention si les deux sont séronégatifs, et Rovalcyte à J7 pour les autres cas de figure.

○ **Immunosuppresseurs :**

Une injection de solumedrol intraveineuse est effectuée à l'induction puis au déclantage du premier poumon, poursuivie à 1mg/kg les 7 premiers jours.

Le sérum anti-lymphocytaire est fait si le patient n'est pas infecté sévère ou porteur de BMR. Il est débuté au déclantage.

La ciclosporine est débutée à l'incision en seringue électrique à la posologie de 2mg/kg/j.

Enfin le cellcept est débuté en post-opératoire immédiat.

○ **Anti fibrinolytique :**

L'acide tranexamique (Exacyl) est utilisé de manière systématique en l'absence de contre-indication si la CEC est prévue, avec un bolus de 20 mg/kg puis 2mg/kg/h en seringue électrique.

○ **Protocole SEQUENCEC :**

Ce protocole est réalisé dans notre centre de manière quasiment systématique depuis 2009. Il s'agit de transplanter le premier greffon selon la technique séquentielle habituelle, puis de débiter une CEC centrale à cœur battant avant l'explantation du deuxième poumon. Cette CEC permet de protéger le premier greffon des lésions d'hyper débit durant le clampage de l'artère pulmonaire controlatérale.

Les objectifs sous CEC sont une PaO₂ satisfaisante avec SaO₂ > 90% en fonction de la FiO₂, de la PEP, du NO et du clampage de l'artère pulmonaire controlatérale. L'objectif de PAPm avec l'artère pulmonaire clampée doit être stable et inférieur à 30mmHg. La décharge obtenue grâce à la CEC doit être suffisante mais pas excessive à cause de l'ischémie chaude. En effet le poumon transplanté n'a pas de circulation bronchique, et sa perfusion est assurée uniquement par la circulation pulmonaire. Si le débit pulmonaire est insuffisant parce qu'une trop grande partie du volume sanguin passe par la CEC, le poumon transplanté est en ischémie chaude. Pour limiter cela lors des deux heures de CEC en moyenne, on cible un index cardiaque d'assistance pour maintenir un CO₂ expiré (EtCO₂) supérieur à 10mmHg. Les flux veineux pulmonaires en ETO sont également régulièrement surveillés pour garder un flux légèrement pulsatile qui suit la ventilation en pression positive.

La chronologie du protocole SEQUENCEC est la suivante :

- Déclampage progressif sur quinze minutes de l'artère pulmonaire du premier greffon pour une reperfusion douce de la circulation pulmonaire
- Début de réalisation des bourses pour les canules de CEC.
- Mise en place de l'aiguille avec tête de pression dans l'artère pulmonaire.
- Clampage de l'artère pulmonaire controlatérale au greffon
- Démarrage de la CEC

- Evaluation de la décharge droite, avec chute de la PAPm, chute des vitesses veineuses pulmonaires du greffon à l'ETO < 0,5m/sec.

- **Ventilation peropératoire :**

Le chirurgien commence généralement par transplanter le côté le moins fonctionnel (moins perfusé en scintigraphie). Après l'induction et la mise sous ventilation mécanique, la tolérance doit être évaluée pour une éventuelle assistance d'emblée. Les objectifs initiaux sont le maintien d'une SaO₂ > 88% et d'un pH > 7,15.

La reventilation des greffons se fait :

- Sous NO à titre systématique 10 ppm en synchronisé.
- En pression contrôlée de manière progressive avec Pression inspiratoire maximale (P_{imax}) < 28cmH₂O pour l'obtention d'un volume courant (V_{te}) à 6 ml/kg de poids idéal du donneur.
- Avec une PEP entre 7 et 10 cmH₂O.
- FiO₂ pour une saturation > 92%
- Objectif de pression de plateau maximale < 28cmH₂O à thorax ouvert

- **Evaluation hémodynamique :**

Elle est faite en grande partie grâce à l'échocardiographie transoesophagienne (ETO). Après l'induction elle permet de rechercher un foramen ovale perméable, d'évaluer les fonctions ventriculaires gauche et droite et les valves. Au clampage elle guide l'optimisation de la fonction ventriculaire droite. Avant le déclampage des greffons, on évalue la volémie pour anticiper un remplissage si besoin, sachant que la purge fait perdre plus de 500ml de volume. Au déclampage, l'ETO permet de visualiser le débullage et la purge du greffon de sa solution de préservation. On surveille également la cinétique segmentaire du VG en raison du risque d'embolie gazeuse en cas de débullage insuffisant avant déclampage, pouvant créer une embolie coronaire avec ischémie myocardique. Elle permet après la transplantation de mesurer les diamètres artériels et veineux pulmonaires, le calibre des

anastomoses et les pics de vélocité systolique des veines pulmonaires généralement compris entre 0,45 et 1m/s.

○ **Remplissage peropératoire :**

La quantité et le type de remplissage sont laissés à l'appréciation du médecin anesthésiste en charge de la TP. Actuellement le recours aux colloïdes type HEA est limité, avec une dose maximale de 20-25ml/kg. Le remplissage avec de l'albumine à 4% est privilégié sans limitation de quantité à associer à des cristalloïdes (Ringer Lactate, NaCl 0,9%, isofundine ou plasmalyte).

○ **Transfusion peropératoire :**

La transfusion se fait dans un ratio proche de 1 CGR pour 1 PVI. Des plaquettes sont systématiquement transfusées en fin de CEC.

Les objectifs sont :

- Hématocrite > 30%
- Plaquettes > 70000G/L
- Fibrinogène > 0,8 g/L
- Normo calcémie

Si le saignement persiste après transfusion d'une masse sanguine, hémostase chirurgicale et malgré une correction des troubles de coagulation, le NOVOSEVEN peut être utilisé à la dose de 60µg/kg.

d. Analyses statistiques :

Elles ont été réalisées avec le logiciel Prism Graphpad version 6.0.

En premier lieu nous avons fait une analyse descriptive de la population étudiée à partir de l'ensemble des paramètres recueillis. Les variables qualitatives étaient exprimées en nombre et pourcentage, et les variables quantitatives en médiane et interquartiles associés (25-75^{ème} percentiles).

En second lieu, nous avons constitué deux groupes à partir de la définition de la dysfonction rénale aiguë préalablement décrite parmi sujets avec dysfonction rénale aiguë oui (RIFLE+) ou non (RIFLE 0). Une analyse comparative a été réalisée entre les deux sous groupes : les paramètres qualitatifs ont été comparés à l'aide du test de χ^2 (ou test exact de Fisher si la distribution n'est pas normale), les paramètres continus ont été comparés à l'aide des tests t de Student ou de Mann-Whitney selon la distribution. Le MDRD pré versus post opératoire a été analysé en test t pairé.

2) Résultats :

a. Les receveurs :

Entre 2010 et 2015, 126 transplantations pulmonaires ont été réalisées. Nous avons pu recueillir des données complètes pour 110 patients transplantés. Seize patients ont été exclus pour données manquantes. Un patient au total (0,9%) a été transplanté deux fois sur la période étudiée.

Les caractéristiques des patients à l'admission sont résumées dans le **tableau 5a**.

Au cours de l'hospitalisation (**tableau 5b**) :

Seize patients (15%) ont été transplantés dans le cadre d'une super-urgence. Cinquante-et-un patients ont été intubés moins de 48h (46%). La durée de ventilation mécanique était de 2 jours [1-8,5]. Concernant l'administration de diurétiques, 29 patients (26%) en ont reçu à J1 post-opératoire, et 38 (34%) à J2. La durée de séjour en réanimation était de 17 jours [11-30], et la durée d'hospitalisation était de 35 jours [27-43]. La mortalité à J30 post-opératoire était de 7%, soit 8 patients. En tenant compte de la totalité des patients transplantés sur les six ans étudiés, nous avons pu recueillir la mortalité globale. Parmi les 16 patients exclus pour données manquantes, 4 sont décédés dans les 30 premiers jours de manière très précoces (dans les 24 premières heures suivant le postopératoire voire en peropératoire). La mortalité à 30 jours sur ces 6 années étaient donc de 9,5% (12 patients parmi les 126).

b. Les donneurs :

L'âge était de 49 ans [36-60] et 60 patients (55%) était de sexe masculin. Quarante-quatre donneurs (40%) étaient fumeurs. La cause du décès était majoritairement vasculaire pour 76 patients (69).

La durée de ventilation mécanique des donneurs était de 2 jours [1-4] (**tableau 6**).

c. Le temps opératoire :

Concernant le type de chirurgie, 100 transplantations bi pulmonaires (91%), 5 bilobaires (4%), 3 unipulmonaires (3%) et 2 cardio-pulmonaires ont été réalisées. Cent-huit transplantations ont été effectuées sous circulation-extra-corporelle (98%), dont 77 selon le protocole SEQUENCEC (70%), 28 étaient de type centrale mais ne respectaient pas le protocole SEQUENCEC (25%), 3 ont débuté sous CEC périphérique (3 %) (2 ECMO veino-veineuses et 1 veino-artérielle). La durée de CEC était de 150 minutes [105-198]. Le temps d'ischémie du greffon était de 375 minutes [330-440] (**Tableau 7**).

Pour le remplissage peropératoire, les MAR ont eu recours aux solutés colloïdes de synthèse (hydroxyethylamidon HEA, voluven) pour 49 patients (44 %). Cette utilisation a diminué avec les années : 73% ont été administrés sur 2010, 75% en 2011, 68% en 2012, 40% en 2013, 21% en 2014 et en 2015 aucun patient n'a reçu de voluven en peropératoire). Le détail de l'administration des solutés est résumé dans **le tableau 8b**.

Un support tensionnel par noradrénaline a été nécessaire pour 107 patients (97%), et 2 patients sont sortis sous adrénaline (2%). La posologie de noradrénaline en sortie de bloc était de 0,5mg/h [0,24-1,4].

Concernant la transfusion, tous les patients étudiés ont reçu au moins un CGR et un PFC (100%), et 85 (77%) ont reçu au moins un culot plaquettaire. Le détail de la transfusion est résumé dans **le Tableau 8b**.

Tableau 5a : Caractéristiques des receveurs (n=110)

Caractéristiques préopératoires	
Age (ans)	52 [36-58]
Sexe masculin	54 (49%)
IMC (kg/m²)	21 [8-24]
Pathologie pulmonaire	
-BPCO	33 (30%)
-Mucoviscidose	31 (28%)
-Emphysème	13 (12%)
-Fibrose	12 (11%)
-HTAP	10 (9%)
-DDB	4 (3%)
-GVH	4 (3%)
-Sarcoïdose	2 (2%)
-Histiocytose	2 (2%)
HTAP (PAPS > 50)	24 (22%)
Colonisation infectieuse	56 (51%)
- <i>P aeruginosa</i>	40 (36%)
- <i>A fumigatus</i>	17 (15%)

Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane [IQR], les valeurs qualitatives sont exprimées en valeur absolue (%).

IMC : indice de masse corporelle, BPCO: broncho-pneumopathie chronique obstructive, DDB : dilatation des bronches, HTAP : hypertension artérielle pulmonaire, PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique.

Tableau 5b : Caractéristiques des receveurs (n=110)

Séjour hospitalier	
Super urgence	16 (14,5%)
Durée de VM (j)	2 [1 - 8,5]
Durée d'IOT < 48h	51 (46%)
Trachéotomie	15 (14 %)
Utilisation de diurétiques	
-J1 postopératoire	29 (26 %)
-J2 postopératoire	38 (34 %)
Durée de séjour en réanimation (j)	17 [11 -30]
Durée d'hospitalisation (j)	35 [27 - 43]
Surdosage en ciclosporine sur les trois premiers dosages	74 (67 %)
Mortalité J30	8 (7 %)

Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane [IQR], les valeurs qualitatives sont exprimées en valeur absolue (%).

VM : ventilation mécanique

Tableau 6: Caractéristiques des donneurs (n= 110)

Age (ans)	49 [36 – 60]
Sexe masculin	60 (55 %)
Tabagisme actif	44 (40 %)
Durée de VM (j)	2 [1 – 4]
Cause du décès	
-Vasculaire	76 (69 %)
-Traumatique	20 (18%)
-Anoxique	14 (13 %)
PAFI avant prélèvement	406 [358 – 460]

Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane [IQR], les valeurs qualitatives sont exprimées en valeur absolue (%). VM : ventilation mécanique, PAFI : PaO2/FiO2

Tableau 7 : Données peropératoires

Transplantation bi pulmonaire	100 (91%)
CEC peropératoire	108 (98 %)
-SEQUENCEC	77 (70 %)
-CEC centrale autre	28 (25 %)
-ECMO VV ou VA	2 (2 %)
Durée CEC (min)	150 [105 – 198]
-SEQUENCEC	130 [95 – 169]
-CEC centrale autre	220 [176 – 271]
Durée ischémie greffon (min)	375 [330 – 440]
Colloïdes	
-HEA	49 (45 %)
-Albumine 4%	88 (80 %)
Utilisation NAD	107 (97 %)
NAD sortie de bloc (mg/h)	0,5 [0,24 – 1,42]
Transfusion	
-CGR	110 (100%)
-Plasma	110 (100%)
-Plaquettes	85 (77 %)

Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane [IQR], les valeurs qualitatives sont exprimées en valeur absolue (%).

CEC : circulation extracorporelle, ECMO VV et VA : oxygénation par membrane extracorporelle veino-veineuse et veino-artérielle, HEA : hydroxyéthylamidon, NAD : noradrénaline, CGR : culot de globule rouge

Tableau 8a: Remplissage peropératoire :

	n	Volume en mL
Solutés cristalloïdes	100 (91 %)	1000 [1500 – 3000]
- HEA	49 (45%)	0 [0 – 500]
- Albumine 4%	88 (80 %)	500 [500 – 1000]

Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane [IQR], les valeurs qualitatives sont exprimées en valeur absolue (%).

HEA : hydroxyéthylamidon

Tableau 8b : Transfusion peropératoire

	n	Volume (unités transfusionnelles)
CGR	110 (100 %)	7 [5 – 10]
Plasma	110 (100 %)	6 [4 -9]
Plaquettes	85 (77 %)	1 [1 – 1]

Les valeurs quantitatives sont exprimées en médiane [IQR]

CGR : culots de globules rouges

d. Les facteurs de risque de dysfonction rénale aiguë :

A 48h post-opératoire, 70 patients (64%) étaient classés parmi les 4 catégories Risk, Injury, Failure, et Loss du score de RIFLE (**tableau 9**).

Vingt-sept patients (24,5%) ont nécessité la mise en place d'une épuration extra-rénale (EER) durant leur séjour en réanimation. La durée d'EER était de 13 jours [4-30].

Quarante des patients transplantés n'ont présenté aucune défaillance rénale, soit 36 %

Tableau 9: Répartition des patients selon la classification de RIFLE

	Nombre de patients	Pourcentage
Risk	13	12
Injury	27	24,5
Failure	3	3
Loss	27	24,5
Total	70	64

Figure 2a : Répartition des dysfonctions rénales aiguës selon les stades RIFLE à partir du stade RISK (R0 : absence de dysfonction rénale) :

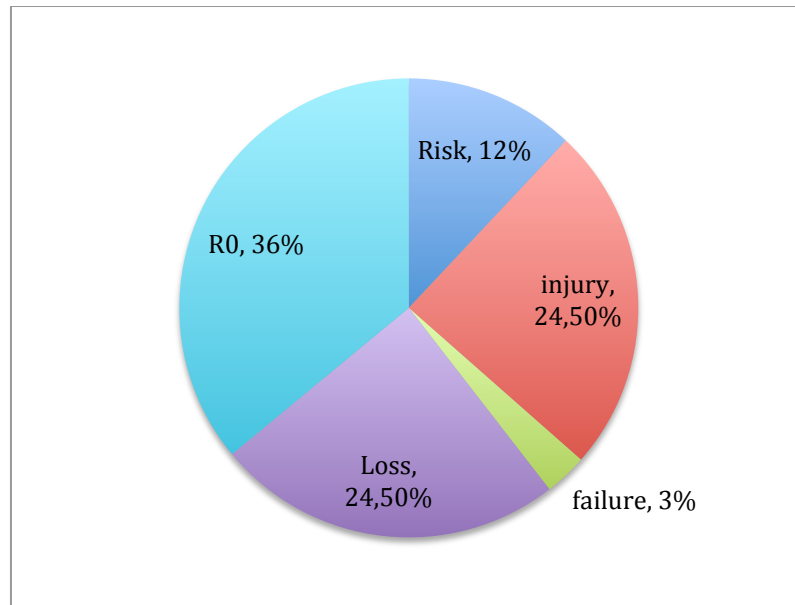
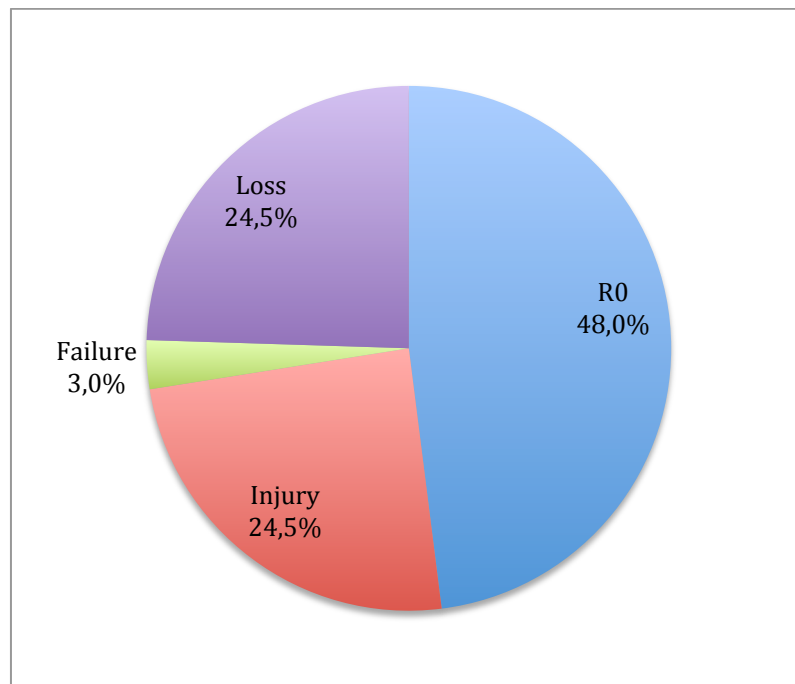


Figure 2b : Répartition des dysfonctions rénales à partir du stade INJURY de RIFLE :



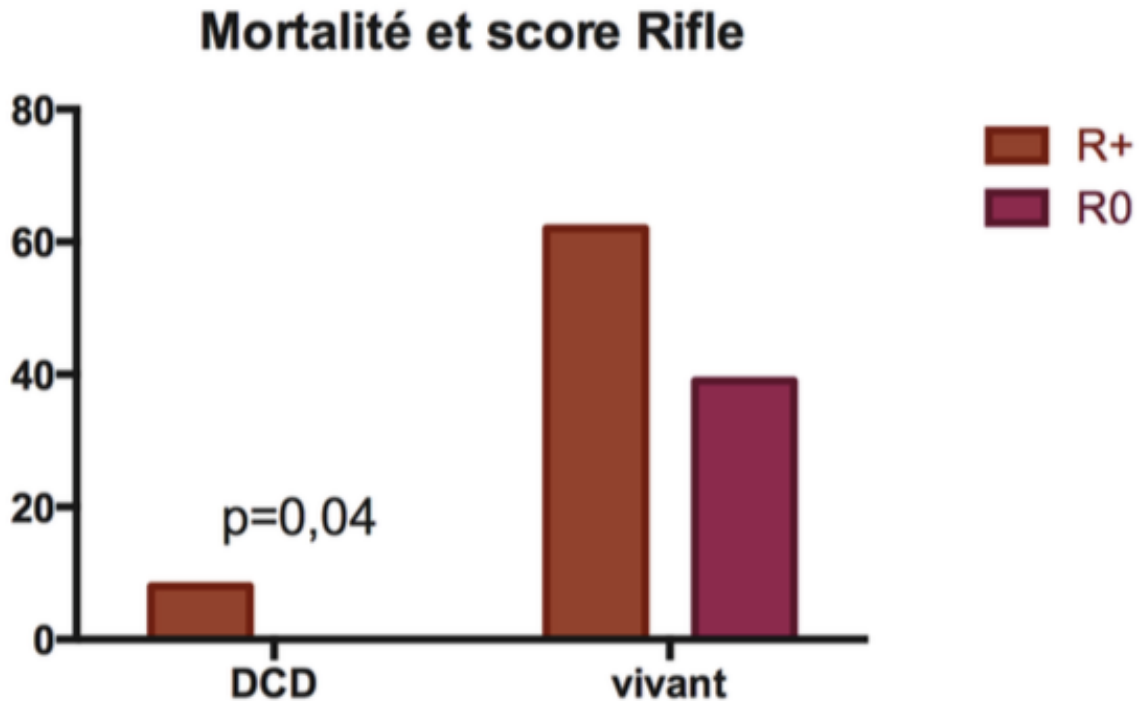
Nous avons divisé la population en deux groupes, l'un RIFLE + (n=70) concernait tous les patients qui avait présenté une défaillance rénale aiguë au moins stade RISK, et l'autre RIFLE 0 (n=40) qui comprenait les patients ayant conservé une fonction rénale satisfaisante.

Nous n'avons observé aucune différence statistiquement significative entre ces deux groupes concernant l'utilisation de diurétiques, la durée de séjour en réanimation ou de séjour hospitalier. La mortalité à J30 était statistiquement supérieure dans le groupe RIFLE + de façon significative (**Tableau 10 et figure 3**).

Tableau 10: Devenir des patients ayant une dysfonction rénale aiguë (RIFLE +) ou non (RIFLE 0)

	RIFLE + n= 70	RIFLE 0 n= 40	P
Durée d'hospitalisation en réanimation (j)	17 [11-38]	15,5 [11 - 20]	0,15
Durée d'hospitalisation (j)	35 [27 - 54]	34,5 [30 - 38]	0,74
Mortalité à J30	8 (11%)	0	0,04*

Figure 3: mortalité et score RIFLE :



En ce qui concerne l'identification de facteurs de risques de dysfonction rénale aiguë, des différences apparaissent statistiquement significatives entre les deux groupes en analyse univariée pour les facteurs suivants (**tableau 11**) :

- l'IMC en préopératoire
- le nombre d'unité de CGR en per opératoire (**figure 4**)
- la dose de noradrénaline en sortie de bloc
- le PAFI à J1

Le DFG estimé par la formule MDRD ne différait pas entre les deux groupes en pré opératoire. En revanche après transplantation, les patients du groupe R+ présentait un DFG significativement inférieur à ceux du groupe 0 ($p = 0,0001$).

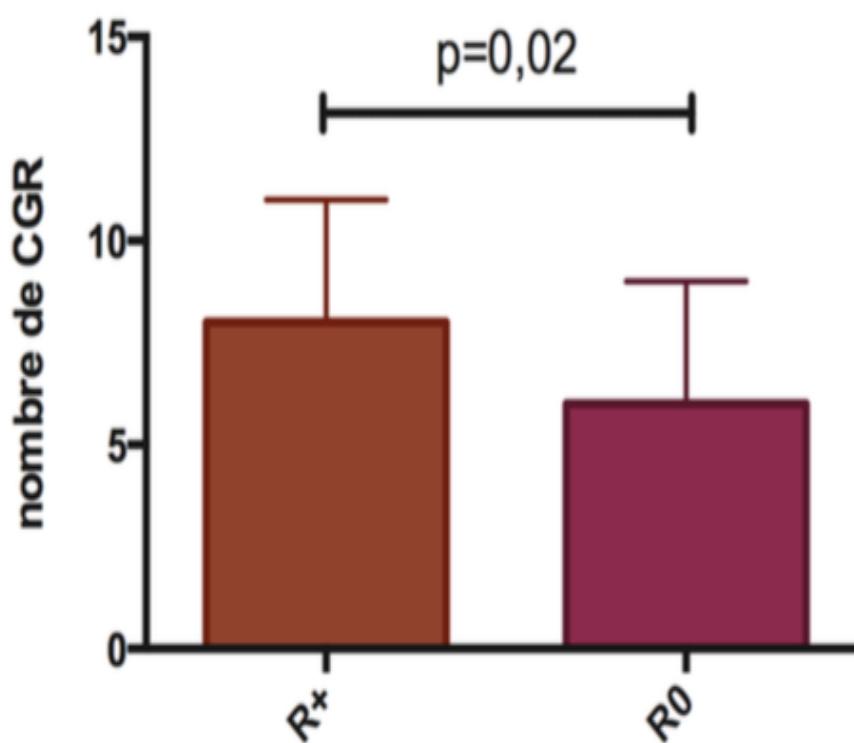
Tableau 11 : Facteurs associés à une dysfonction rénale aiguë

	RIFLE + n= 70	RIFLE 0 n= 40	p
Sexe masculin	37 (53%)	17 (42,5%)	0,32
Age (ans)	52 [36,5-60]	49,5 [35-57]	0,39
IMC (kg/m²)	22 [19-24]	20 [18-22]	0,03*
Etiologie			NS
-BPCO	19 (27%)	14 (35%)	
-Mucoviscidose	17 (24%)	14 (35%)	
-Fibrose	10 (14%)	1 (2,5%)	
-Emphysème	6 (9%)	7 (17,5%)	
-HTAP	7 (10%)	3 (7,5%)	
-DDB	3 (4%)	1 (2,5%)	
-Sarcoïdose	2 (3%)	0	
-Gougeront	2 (3%)	0	
-LAM/ GVH	4 (6%)	0	
Super-urgence	12 (17%)	4 (10%)	0,40
PAPS (mm Hg)	36 [27-39,5]	33 [29-40]	0,56
CEC	69 (99%)	39 (97,5%)	0,36
-Pas de CEC	1 (1%)	1 (2,5%)	NS
Durée ischémie greffon (min)	390 [331-456]	360 [321-420]	0,124
Remplissage total (mL)	2500 [1625-3500]	2000[1500-2500]	0,108
Transfusion (unités)			
-CGR	8 [6-11]	6 [5-9]	0,02*
-Plasma	6 [4-10]	6 [4-7]	NS
-Plaquettes	1 [1-2]	1 [0,75-1]	NS
NAD (mg/h)	1 [0,25 - 2]	0,5 [0 - 0,625]	0,005*
PAFI			
-J0	286 [200 - 390]	329 [239 - 392]	0,107
-J1	274 [198 - 367]	342 [258 -386]	0,04*
-J2	301 [220 - 369]	351,5 [274 - 418]	NS
-J3	300 [215 - 347]	355 [291,5 - 401]	NS
Trachéotomie	14 (20%)	2 (5%)	0,04*
MDRD préopératoire (ml/min)	114 [87-171]	109,5 [95-144]	0,68
MDRD sortie réa (ml/min)	106 [76-152]	161 [126-204]	0,0001*

Tableau 12 : néphrotoxiques reçus en postopératoire :

	RIFLE + n= 70	RIFLE 0 n= 40	p
Utilisation de diurétiques			
- J1			
- J2	17 (24%)	12 (30%)	0,51
	23 (33%)	15 (38%)	NS
Ciclosporinémie(μmol/L)	314 [275,5-387]	355,5 [279-423]	0,248 à J1
-J1	280 [229-361]	305 [269-374]	NS
-J2	263 [221-311]	264 [234-285,6]	NS
-J3			
Néphrotoxiques entre J0 et J3 (n)			
	2 [1 - 2]	2 [1 - 2]	NS

Figure 4 : Transfusion en fonction de la présence d'une dysfonction rénale aiguë postopératoire :

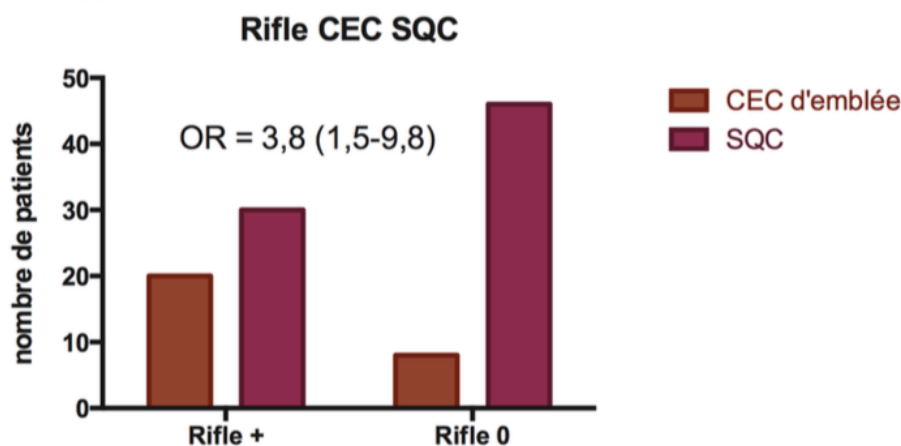


R+ : présence d'une dysfonction rénale aiguë, R0 : absence de dysfonction rénale aiguë

Lorsque nous avons étudié la présence d'une dysfonction rénale en fonction de la CEC (SEQUENCEC ou CEC d'emblée), nous avons retrouvé davantage de dysfonctions rénales dans le groupe qui a eu une CEC d'emblée (dès le début de la transplantation) **(figure 5)**.

La durée de CEC était plus longue également dans Le groupe CEC d'emblée 220 [168-274] minutes que dans le groupe SEQUENCEC 95 [56-130] minutes, $p < 0,0001$, mais la durée de CEC n'était pas différente entre les deux groupes RIFLE + et RIFLE 0.

Figure 5 : Présence d'une dysfonction rénale en fonction du type de CEC :

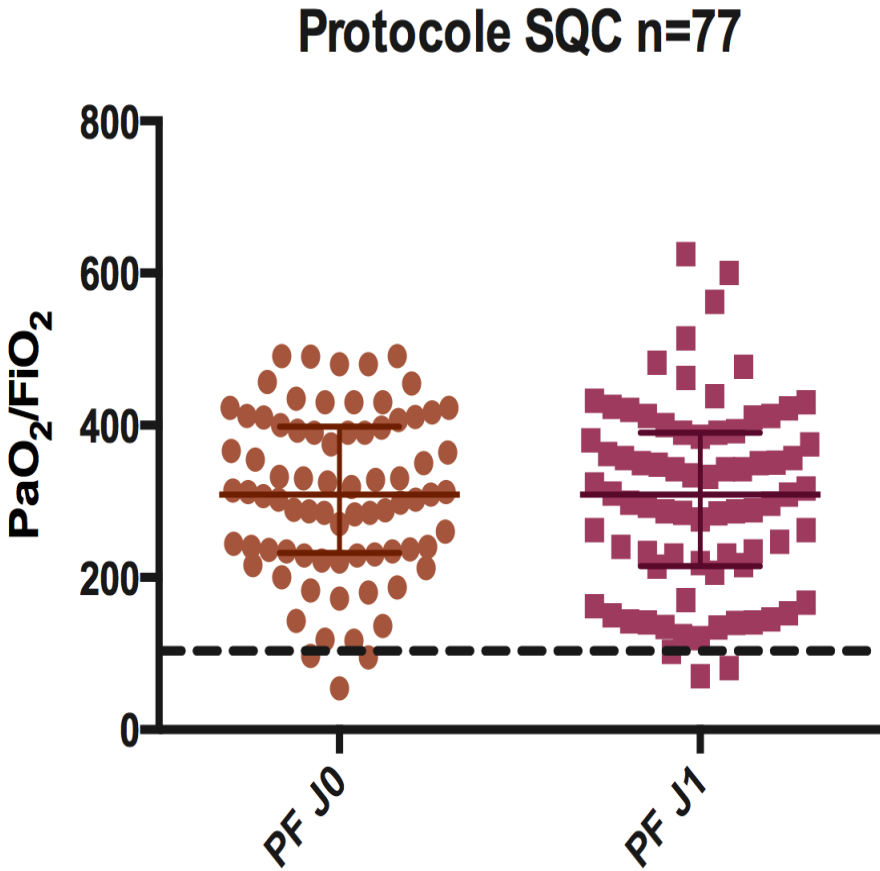


CEC : circulation extra corporelle, SQC : SEQUENCEC, OR : odds ratio

Le protocole SEQUENCEC a été mis en place afin de limiter le débit sanguin pulmonaire dans le premier greffon implanté lors de l'implantation du deuxième ainsi que de réaliser une ventilation ultra protectrice avec un contrôle stricte de la pression motrice autour de 10 cmH20 et une fréquence respiratoire basse avec des hauts niveaux de PEEP.

Les 77 patients qui ont reçu ce protocole ont eu un rapport PaO2/FiO2 de 309 [232-398] à l'arrivée en réanimation (J0) et 309[215-390] à J+1. Deux patients avait un PF<100 à J0 **(figure 6)**.

Figure 6 : Oxygénation à J0 et J1 post opératoire en réanimation chez les 77 patients ayant eu le protocole SEQUENCEC.



Les pointillés représentent la limite de 100 qui est le critère pour discuter l'ECMO post transplantation dans la dysfonction primaire du greffon (DPG) de grade 3.

3) Discussion :

a. Interprétation des résultats :

i. Prévalence des dysfonctions rénales aiguës :

Notre étude s'intéressait à l'incidence des dysfonctions rénales en post transplantation pulmonaire, et à l'identification de facteurs peropératoires associés à ces DRA.

Nous avons relevé 64% de patients greffés entre 2010 et 2015 ayant présentés une DRA allant du stade RISK à LOSS de la classification RIFLE À 48h de la transplantation.

Dans la littérature s'intéressant aux DRA post-transplantation pulmonaire, l'incidence des AKI (Acute Kidney Injury) est fréquente, allant de 25 à 62% des patients transplantés selon les études [28–32] et selon la définition accordée à la dysfonction rénale aiguë.

Si notre taux de dysfonction rénale aiguë en post transplantation pulmonaire peut paraître élevé, il est concordant avec les résultats des études existantes. La majorité des études sur la DRA en post greffe pulmonaire sont des cohortes rétrospectives, comme la notre. La définition de la DRA et le délai à laquelle elle est prise en compte, sont quant à eux variables. Ceci est dû en grande partie à l'hétérogénéité des définitions de l'IRA avant les consensus nés à partir de 2004 des groupes ADQI et AKIN.

Rocha et al. en 2005 définissaient dans leur étude l'« Acute Renal Failure » (ARF) par la multiplication par deux du taux du créatinine dans les deux semaines suivant la transplantation pulmonaire, correspondant au critère RIFLE-I (Injury). Leur taux d'ARF était de 56%. Jacques et al. en 2012 retrouvaient 39% d'ARF en définissant également la présence d'une dysfonction rénale aiguë à partir du stade « I » Injury de la classification RIFLE.

L'étude de Xue en 2014 [22], a pris en compte la classification AKIN et a retrouvé 53% d'AKI (Acute Kidney Injury) du stade 1 à 3 dans la première semaine après la transplantation. Fidalgo et al. ont considéré cette même classification en 2014, et retrouvaient tous stades confondus, 68,9% d'AKI dans les 7 jours suivant la greffe.

L'étude de Wehbe et al. en 2012 [33], notait 65% d'AKI selon les stades AKIN dans les deux premières semaines après transplantation.

En 2011, Arnaoutakis et al. ont étudié la défaillance rénale aiguë après TP, en utilisant la classification RIFLE et en prenant en compte les patients « Risk » dans leur taux de dysfonctions rénales aiguës, contrairement à la majorité des autres études. Ils ont retrouvé ainsi 62% d'AKI.

Notre taux de dysfonction rénale aiguë a été établi à la 48ème heure post opératoire selon la classification RIFLE, avec un débit de filtration glomérulaire calculé à partir du score MDRD, et avec la diurèse des 24h des deux premiers jours. Le court délai de 48h après l'intervention peut aussi expliquer ce taux élevé, puisque si nous avons regardé ce taux à une ou deux semaines post opératoire, probablement qu'une proportion de nos patients, notamment ceux de la catégorie « Risk », aurait une récupération de leur fonction rénale.

Nous avons choisi de considérer toutes les dysfonctions rénales, même si beaucoup d'études ont parfois pris en compte les stades plus avancés comme « Injury » dans la définition de leurs DRA. Si nous reconsidérons notre population de patients présentant une dysfonction rénale à partir du stade Injury, nous avons 52% de dysfonctions rénales aiguës post transplantation pulmonaire, ce qui est concordant avec les études ayant utilisé ce critère.

Nous avons retrouvé que le DFG estimée par la formule MDRD était significativement moindre à la sortie de réanimation, chez les patients ayant présentés une DRA. L'atteinte de la fonction rénale après transplantation pulmonaire est bien décrite dans la littérature, en revanche le délai de récupération et le retour à la fonction rénale antérieure en fonction de la gravité de l'atteinte sont moins clairs. Pour Fidalgo et al. , l'AKI « persistant » (supérieur à une semaine post transplantation) était un facteur associé au risque de décès. Dans l'étude de Hennessy et al. , les patients ayant présentés une DRA non dialysée avaient une meilleure récupération de leur fonction rénale que les dialysés, et la mortalité à 30 jours et un an était inférieure dans le groupe AKI non dialysé.

La causalité entre l'IRA post TP et le pronostic rénal à long terme n'est pas clairement établie car les études sur les dysfonctions rénales en post transplantation sont rétrospectives. Il semble y avoir une association entre ces dysfonctions rénales aiguës et le devenir du patient et notamment le développement d'insuffisance rénale chronique et la mortalité à court, moyen et long terme, même pour des stades AKIN ou RIFLE « légers » [33,34].

ii. Épuration extra-rénale et mortalité :

Parmi nos patients qui ont présenté une DRA, 24,5% ont nécessité la mise en place d'une épuration extra-rénale.

Le taux d'épuration extra-rénale après une transplantation pulmonaire va de 5% à 16% selon les études [29–32,35].

Si l'association des différents stades de dysfonction rénale avec la mortalité est mal définie, elle est plus affirmée pour les patients ayant eus une suppléance rénale.

Dans l'étude d'Arnaoutakis comme celle de Rocha, ces patients avaient un risque relatif de mortalité intra-hospitalière et de mortalité à un an augmentés. Georges et al. avaient retrouvé sur une cohorte rétrospective de 12108 patients, que les patients épurés en post-opératoire un avaient un risque augmenté de mortalité à 30 jours, un an et 5 ans. Henessy et al. [26] retrouvaient parmi leurs 352 patients transplantés, 4,6% d'AKI dialysés avec une mortalité à 30 jours de 63%, et à un an de 87,5 % contre 17,6 % pour les patients non dialysés. Dans l'étude de Wehbe, 6% des patients ont été épurés, parmi lesquels 32% sont décédés pendant l'hospitalisation après transplantation.

Dans notre étude, 8 patients (7%) étaient décédés à J30 après la transplantation pulmonaire. Sur la totalité des patients transplantés entre 2010 et 2015, 12 (9,5%) sont décédés dans les 30 jours post transplantation. Les 8 patients de notre étude ont tous eu une défaillance rénale nécessitant une épuration extra-rénale. Nous ne pouvons pas établir dans notre étude rétrospective le caractère de causalité entre EER et mortalité, mais le taux d'hémofiltration est un indicateur de la gravité clinique de nos patients. Tous nos patients décédés dans les 30 premiers jours ont présenté une défaillance multi viscérale, consécutive à un choc hémorragique, une défaillance hémodynamique, un choc septique... Le rein est un organe très sensible aux variations hémodynamique, et

est souvent l'un des premiers à souffrir des états de choc. L'EER est ici davantage un témoin de gravité qu'une cause de mortalité.

Par ailleurs, notre centre utilise une stratégie de délai d'initiation de l'EER plutôt précoce. Si la dernière étude comparant la stratégie précoce à tardive du délai d'EER ne montrait pas de différence sur la survie des patients, nous pouvons supposer que nos habitudes ont pu avoir un impact sur notre taux d'EER [36].

iii. Insuffisance rénale chronique :

Aucun de nos patients vivants en 2016 n'a nécessité de dialyse. Parmi les vivants actuellement, deux sont au stade 3 de la classification KDIGO de l'IRC, et deux sont au stade 4. Trois de ces patients avaient été hémofiltrés lors de leur séjour en réanimation, et un des patients avec une IRC stade 3 avait eu une défaillance rénale au stade RISK.

L'étude de Barraclough relevait 3,7% de patients au stade ESRD (End Stage Renal Failure) après un suivi de 6 ans [29].

Sur un suivi à un an, Al-Naamani et al. ont montré que 62 % des patients après transplantation pulmonaire présentaient une IRC du stade 3 ou plus, avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) au moins inférieur à 59 ml/min/1.73m².

Pour Wehbe et al. , parmi les patients qui présentaient une défaillance rénale aiguë stade 2 ou 3 de la classification AKIN dans les 2 semaines suivant la TP, 24,5% avait une IRC à 1 an de stade 4 (DFG < 29 ml/min/1.73m²)

A contrario dans l'étude de Jacques et al. , la défaillance rénale aiguë ne semblait pas être prédictive de la fonction rénale à long terme et n'affectait pas la survie.

L'ESRD apparaît dans 4 à 7% des cas à long terme [37]. Si la défaillance rénale aiguë joue un rôle certain sur la fonction rénale à long terme, notre étude ne permettait pas de donner la prévalence des insuffisances rénales chroniques de nos patients transplantés.

iv. Choix du RIFLE et du MDRD :

Dans notre étude, nous avons choisi la classification RIFLE issu de la conférence de consensus du groupe ADQI en 2004. Elle permet de définir l'IRA par rapport à une fonction rénale de base en séparant les stades légers, modérés et sévères. A ces trois niveaux de dysfonction s'ajoutent deux critères cliniques d'insuffisance rénale aiguë « persistante » que sont « LOSS » (nécessité d'EER pendant plus de 4 semaines) et ESRD (nécessité de dialyse pendant plus de 3 mois).

Cette classification est simple à utiliser, reproductible et est appliquée aujourd'hui dans la majorité des études sur l'insuffisance rénale aiguë [30–32].

Pour l'estimation du DFG, nous avons utilisé la formule MDRD, qui permet une estimation fiable basée sur l'âge, le sexe et l'ethnie [38].

Des études ont analysé spécifiquement l'intérêt de la formule MDRD dans l'évaluation de la fonction rénale chez les patients candidats à une transplantation pulmonaire. Il en ressort que le MDRD en préopératoire est très sensible surtout pour des valeurs de $DFG < 95 \text{ ml/min/1.73m}^2$ pour estimer le DFG [39].

Après la transplantation pulmonaire, le MDRD fait mieux que la clairance de la créatinine sur les urines des 24h pour l'évaluation de la fonction rénale en postopératoire immédiat mais aussi pour définir une insuffisance rénale chronique [28].

v. Facteurs associés à la défaillance rénale aiguë :

○ Étiologie de la transplantation :

Notre population de patients transplantés est semblable à celle retrouvée dans la littérature, avec une majorité de BPCO et de mucoviscidose. Nos sous-groupes de population définis sur leur pathologie sont trop faibles pour pouvoir être analysés, cependant nous retrouvons dans la littérature une association entre la pathologie de base et le recours à l'EER.

Dans l'étude de Georges et al. , la fibrose pulmonaire et la présence d'une HTAP en préopératoire étaient des facteurs prédictifs en analyse multi variée de recours à une EER en postopératoire. Dans l'étude de Rocha, toute étiologie à la TP autre que la BPCO

était un facteur de risque de présenter une DRA épurée. Pour Wehbe et al. , la présence d'une HTAP en préopératoire était associée à l'apparition d'une DRA en post transplantation.

Notre groupe RIFLE + n'avait pas de PAPS préopératoire significativement plus élevée.

Nous avons noté que les pathologies retrouvées « à risque » dans le littérature, étaient entièrement réparties dans le groupe des patients RIFLE + (fibrose, HTAP, sarcoïdose, Goujerot, GVH). Nous pouvons supposer que l'état de ces patients en préopératoire était plus précaire que ceux greffés pour BPCO, faisant plus facilement le lit d'une éventuelle dysfonction rénale post-opératoire.

○ **Type de chirurgie :**

Dans notre étude, 91% des transplantations ont été faites selon la technique bi pulmonaire séquentielle. Les autres types de transplantation étaient trop rares pour que nous puissions comparer les différents types de chirurgie sur leur rôle dans les DRA post-opératoires.

Dans l'étude de Jacques et al. , les auteurs montraient que la transplantation bi pulmonaire était un facteur prédictif en analyse multi variée de DRA postopératoire. Cependant dans leur discussion, ils reconnaissaient que le temps supplémentaire incombant à une TBP par rapport à une TUP, n'était pas suffisant pour expliquer cela, d'autant que les temps d'ischémie étaient comparables dans les deux procédures. En revanche, les patients en plus mauvais état général étaient majoritairement opérés sous CEC pour une TBP et recevaient de l'aprotinine. Nous savons depuis une dizaine d'années que l'aprotinine a été impliquée dans de nombreuses complications rénales post-opératoire, particulièrement en chirurgie cardiaque [40].

De même, Rocha et al. ont retrouvé que la transplantation uni pulmonaire était associée à une mortalité à court terme moindre. Compte tenu des différences entre les indications, la réalisation et les résultats post-opératoires des 2 techniques, ils concluaient que la différence de survie ne pouvait être attribuée au type de procédure seul.

- **Transfusion peropératoire :**

Le nombre de CGR transfusés dans notre étude apparaissait comme un facteur associé aux dysfonctions rénales postopératoires en analyse uni variée.

Dans l'étude de Jacques et al. , le volume transfusé en peropératoire apparaissait également comme un facteur de risque en analyse uni variée de dysfonction rénale postopératoire.

Plus que la transfusion en elle même, c'est probablement l'hémodynamique peropératoire, reflétée par les pertes sanguines et donc par la transfusion, qui est associée au risque de DRA postopératoire. Nous savons que le rein est un des premiers organes à souffrir d'une faible pression de perfusion. Les pertes sanguines importantes, même compensées, sont des temps opératoires de grande variabilités hémodynamiques dont le rein peut souffrir.

- **Hémodynamique : NAD et remplissage :**

Dans notre étude, les patients qui ont présenté une DRA postopératoire avaient reçu des doses plus importantes de noradrénaline en sortie d'intervention de façon significative que les patients sans défaillance rénale.

Cette différence ne se traduisait pas dans le remplissage total peropératoire tous solutés confondus (HEA, albumine 4%, cristalloïdes).

L'instabilité hémodynamique persistante après remplissage bien conduit requière souvent l'utilisation d'un voire plusieurs agents vasopresseurs. Seuls 3 de nos patients n'ont pas eu de noradrénaline pendant la transplantation. Cela montre que la TBP est source d'altération de l'hémodynamique, même si la majorité des patients ne recevaient pas des doses majeures de noradrénaline et que celle-ci était souvent rapidement sevrée après chirurgie. La compensation des pertes sanguines et volémiques n'étant pas toujours suffisante ou pouvant être retardée, la noradrénaline permet de maintenir une pression artérielle et un débit cardiaque corrects, mais au prix d'un effet également vasoconstricteur sur le rein et ses artérioles afférentes, pouvant aggraver l'ischémie rénale.

Jacques et al. ont retrouvé également comme facteur prédictif de défaillance rénale aiguë le support par inotropes en peropératoire en analyse uni variée. Cette étude est une des rares à faire mention de données peropératoires, tels que le volume sanguin transfusé et le support inotrope.

L'absence de lien entre les volumes de solutés de remplissage peut être liée au fait que l'ETO guide en permanence les actions thérapeutiques à visée hémodynamique, et que le remplissage est titré et poursuivi uniquement en cas de pré charge dépendance.

- **SEQUENCEC , CEC, ECMO :**

Parmi notre population de patients, 98% ont été transplantés sous circulation extracorporelle. La CEC n'est pas obligatoire de principe pour la réalisation de la TBP séquentielle. Dans notre centre, les TBP sont toutes réalisées en l'absence de contre-indication sous CEC selon le protocole SEQUENCEC. L'objectif de cette prise en charge était de prévenir les risques de dysfonction primaire du greffon, en limitant les lésions liées à la ventilation mécanique et celles relatives à la reperfusion du greffon tout juste implanté en rapport avec l'hyper débit cardiaque consécutif. C'est pourquoi les indications de CEC ont été élargies au-delà des patients présentant une HTAP, une défaillance hémodynamique et/ou respiratoire. Pour autant l'instauration de cette CEC ne se justifie pas d'emblée quand le patient est stable sur le plan hémodynamique et respiratoire avant la transplantation. Elle est en effet débutée lors de l'implantation du deuxième poumon [41].

Parmi nos patients transplantés selon le protocole SEQUENCEC, très peu ont présenté une DPG sévère grade 3. Celle-ci est définie par un rapport PaO₂/FIO₂ inférieur à 200 durant les 72 premières heures post opératoire, sans autre cause secondaire pouvant expliquer cette dysfonction du greffon. La DPG est un œdème pulmonaire lésionnel en rapport avec une grande vulnérabilité du poumon transplanté aux lésions induites durant la période de mort encéphalique, par la ventilation mécanique puis par les lésions l'ischémie-reperfusion [42]. Son incidence dans la littérature varie de 10 à 30%. Elle entraîne une augmentation de la durée de ventilation mécanique, de la durée de séjour en réanimation et la morbidité après transplantation [43,44].

Dans une étude de Rozé et al. publiée en 2013 qui comparait l'oxygénation des patients après TBP, les auteurs ont montré que la transplantation avec CEC versus séquentielle classique, était associée à une meilleure oxygénation à la première et sixième heure postopératoire, sans augmentation de la consommation des produits sanguins labiles [45]. L'utilisation de notre protocole SEQUENCEC semble donc bénéfique sur la fonction respiratoire post transplantation et limiterait les DPG sévères.

Sur les cinq années de transplantation que nous avons étudié, 70% des patients ont bénéficié du protocole SEQUENCEC. Vingt-cinq pour cent ont eu une CEC centrale d'emblée, justifiée par une HTAP importante en préopératoire, une mauvaise tolérance de la ventilation uni pulmonaire ou l'apparition d'une dysfonction cardiaque droite.

Nous avons retrouvé davantage de dysfonctions rénales aiguës dans le sous-groupe de patients qui ont eu la CEC d'emblée, et donc de durée plus longue que dans le groupe SEQUENCEC. Cependant, nous n'avons pas retrouvé d'association entre la durée de la CEC et la présence d'une dysfonction rénale. Ceci peut nous laisser penser que l'apparition d'une dysfonction rénale aiguë en postopératoire est davantage liée au terrain du patient plus précaire nécessitant une CEC d'emblée, qu'à la CEC uniquement.

Trois de nos patients ont nécessité la mise en place d'une ECMO veino-artérielle dès le début de l'intervention en raison de conditions hémodynamique très risquées pour l'induction (HTAP). Depuis la mise en place du protocole SEQUENCEC dans notre centre, très peu de patients sortent du bloc sous ECMO (VV ou VA).

Si l'ECMO peut également être utilisée comme une assistance peropératoire, les objectifs et les problématiques diffèrent de ceux de la CEC centrale. Cette dernière permet d'adapter finement l'hématose tout en conservant une ventilation très protectrice. La décharge des cavités droites est en outre plus aisée sous CEC grâce à la pompe à galet et au réservoir de cardiectomie.

Dans étude de 2014, Biscotti et al. ont comparé des résultats de transplantations pulmonaires réalisées soit sous ECMO (majoritairement VA) soit sous CEC centrale. La transfusion de plasma et de plaquettes était moindre dans le groupe ECMO, le taux de DPG était supérieur dans le groupe CBP ainsi que le taux de reprise chirurgicale pour saignement. Il n'y avait aucune différence de survie à 30 jours ou 1 an, et il n'y avait pas

de différence sur le nombre d'épuration extra-rénale en post opératoire [46].

Dans la majorité des études sur les dysfonctions rénales aiguës après transplantation, le taux de CEC n'est pas précisé. Dans l'étude de Fidalgo et al. , 76% des transplantations sont réalisées sous CEC, pour un taux de DRA post-opératoires de 68,8%. Dans celle de Jacques et al. , 13% des transplantations sont faites sous CEC, pour un taux de 39% de DRA post opératoires.

- **Indice de masse corporelle :**

Nous avons retrouvé une différence d'indice de masse corporelle entre les groupes avec et sans dysfonctions rénales. Les patients ayant présentés une dysfonction rénale avaient un IMC supérieur, tout en restant dans la norme. Cette différence ne paraît pas pertinente. Dans la littérature, ce sont plutôt les IMC extrêmes qui sont associés aux dysfonctions rénales aiguës post-opératoires et à une mortalité augmentée [11,23,25].

- **Dysfonction primaire du greffon :**

Parmi les rapports PaO₂ sur FiO₂ (PAFI) recueillis sur les 4 premiers jours, seul le rapport PAFI du premier jour post opératoire était inférieur dans le groupe des patients RIFLE +. Ce résultat sur un jour ne peut représenter à lui seul une forte association avec le risque de présenter une défaillance rénale.

Néanmoins, nous savons qu'il y a un lien entre les défaillances pulmonaires et rénales. La ventilation mécanique de longue durée en post-opératoire a été associée avec la dysfonction rénale aiguë [25,31]. Dans une étude expérimentale d'Imai et al. , les auteurs ont montré que lorsqu'ils provoquaient des lésions pulmonaires dues à la ventilation mécanique (Ventilator Induced Lung Injury), le taux d'apoptose des cellules rénales augmentaient, ainsi que les biomarqueurs de la dysfonction rénale in vivo [47]. Ceci montre à nouveau l'intérêt d'une stratégie de ventilation protectrice.

- **Fonction rénale préopératoire :**

Nous avons recueilli le DFG via la formule MDRD en préopératoire, au deuxième jour post-opératoire et à la sortie de réanimation.

Nous n'avons pas retrouvé de différence entre les DFG des 2 groupes RIFLE + et RIFLE 0

en préopératoire. De nombreuses études ont décrit la fonction rénale préopératoire comme un facteur associé à la fonction rénale post-opératoire [23,29,31,33,48,49].

Dans l'étude de Georges et al. , les auteurs ont trouvé que le risque d'EER post-opératoire augmentait lorsque le DFG était inférieur à 90 mL/min/1.73².

Dans l'étude de Cardinal et al., les auteurs ont analysé l'évolution de la fonction rénale en post-transplantation. Ils ont trouvé que le DFG moyen avant transplantation avait diminué de 24 mL/min/1.73² à 1 mois après transplantation. La fonction rénale se stabilisait un an après celle-ci [50].

Ojo et al. ont recherché un DFG seuil pour déterminer l'éligibilité d'un patient à la transplantation pulmonaire. Ils ont retrouvé une diminution de la survie pour des DFG pré opératoires inférieurs à 50 mL/min/1.73². Néanmoins, en fonction du patient, ils ont estimé qu'un DFG de base acceptable avant TP devait être au moins de 40mL/min/1.73² [49].

- **Néphrotoxiques et diurétiques :**

Dans notre étude ni la ciclosporine, les diurétiques ou le nombre total de néphrotoxiques reçus les trois premiers jours ne semblaient associés au développement d'une dysfonction rénale aiguë.

La littérature rapporte néanmoins beaucoup d'associations entre ciclosporine et insuffisance rénale aiguë après transplantation [21,25,29,31,39,48,51-54].

La toxicité aiguë de la ciclosporine est souvent réversible. Elle est médiée par une vasoconstriction directe des artérioles rénales afférentes et efférentes, réduisant ainsi le débit sanguin rénal et le DFG [55].

Le tacrolimus, un autre anticalcineurine, est une alternative à la ciclosporine. Si la littérature est moins abondante sur le tacrolimus que pour la ciclosporine en post transplantation immédiat, les résultats semblent encourageants avec notamment moins d'effet sur l'hémodynamique rénale [56,57] et moins de rejets aigus après transplantation pulmonaire [58].

Même si dans notre étude les taux de ciclosporine ne semblaient pas être associés aux dysfonctions rénales aiguës, nous devons prendre en compte le nombre important de surdosages en post opératoire sur les trois premiers dosages et mieux adapter nos posologies.

Concernant les diurétiques, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur leur administration. Parfois dans un objectif de maintien de balance hydro-sodée négative et préserver le greffon, les diurétiques sont largement prescrits. Or la balance bénéfice/risque doit être bien évaluée pour ne pas majorer le risque d'insuffisance rénale aiguë iatrogène, chez des patients largement exposés aux néphrotoxiques. (ciclosporine, aminosides, glycopeptides, amphotéricine B...)

- **Temps d'ischémie du greffon:**

Les durées d'ischémie ne différaient pas entre nos deux groupes étudiés sur la présence d'une dysfonction rénale.

Dans l'étude de Jacques et al., le temps d'ischémie total du greffon apparaissait comme un facteur prédictif de DRA en analyse uni variée. Pour Georges et al. , l'augmentation du temps d'ischémie était prédictif du recours à une EER post-opératoire.

Dans des modèles animaux de lésions d'ischémie-reperfusion, les auteurs ont montré que les défaillances rénales aiguës pouvaient également créer des lésions d'autres organes (cœur, poumon...) [59]. Ceci peut contribuer à l'explication de la physiopathologie du syndrome de défaillance multi viscérale, mais aussi au fait qu'une atteinte rénale même transitoire peut être associée à la morbidité des patients.

Le temps d'ischémie est corrélé à la durée opératoire. Plus la chirurgie est longue plus le rein peut être exposé aux inotropes, aux saignements et à la transfusion et potentiellement à une instabilité hémodynamique. Pour autant dans notre étude, il n'apparaissait pas associé aux dysfonctions rénales aiguës post opératoire.

- **Durée de ventilation mécanique :**

Nous n'avons pas pu relever les jours sans ventilation de nos patients. La durée d'IOT n'est pas le meilleur indicateur puisque les patients décédés précocement auront une durée moindre de ventilation, sans que cela reflète la gravité de leur état.

Le nombre de patients trachéotomisés était plus important dans le groupe RIFLE+, ce qui est un indicateur de durée prolongé de ventilation et de sevrage, de séjour en réanimation et de gravité. Ceci peut expliquer l'association de ces deux variables.

Dans les études de Rocha et Fidalgo, la durée de ventilation mécanique (VM) était associée à la présence d'une dysfonction rénale aiguë en post opératoire.

La causalité entre durée de VM et dysfonction rénale post opératoire n'est pas clairement établie. Les fonctions pulmonaire et rénales sont interdépendantes, une défaillance rénale peut par exemple compliquer un sevrage respiratoire par une atteinte de l'homéostasie, de l'équilibre acido-basique et de la balance hydro-sodée. De même qu'un SDRA peut contribuer à une atteinte rénale.

Nous savons que les patients de réanimation sont à risque de VM prolongée et de défaillance rénale. La durée de VM est donc un indicateur de sévérité de la pathologie et également du risque de défaillance rénale.

- **Durée de séjour, durée de réanimation et mortalité à trente jours :**

Nous n'avons pas observé de différence dans la durée de réanimation ou de séjour hospitalier entre les deux groupes étudiés.

Tous les patients décédés à J30 appartenaient au groupe dysfonction rénale aiguë.

Dans l'étude de Georges et al. , la mise en place d'une EER était associée à une durée de réanimation plus longue, et d'une survie diminuée à J30, 1 an et 5 ans. La survie à 30 jours de leurs patients épurés était de 76%, contre 70% dans notre cohorte.

Jacques et al. ont également retrouvé une association entre durée de réanimation et survie.

Parmi les 8 patients décédés à J30 post transplantation de notre étude, tous avaient reçu une suppléance rénale.

Notre taux de mortalité à J30 (9,5%), apparaît concordant avec la littérature, même si leur survie était souvent analysée plus tardivement [23,31,32,48].

Finalement, la durée de réanimation, comme la durée de VM et le recours à l'EER semblent être les reflets de la sévérité de nos patients, il semble donc cohérent de retrouver une association entre la durée de VM, la mise en place d'une EER, la durée de séjour en réanimation et la mortalité.

b. Limites de notre étude :

Notre étude présente plusieurs limites.

Tout d'abord, nos résultats sont issus d'une étude rétrospective, mono centrique, avec une cohorte de taille modeste. L'effet centre limite la généralisation des résultats. L'absence de mise en évidence de certaines associations entre les variables étudiées et les dysfonctions rénales aiguës post opératoires peut être due à la taille limitée de notre cohorte.

c. Perspectives :

Cette étude a permis de décrire les DRA en post opératoire de TP. La classification des patients selon le score de RIFLE nous a donné une prévalence globale de la DRA, en séparant également les patients légers des plus sévères jusqu'à l'EER. Le recueil des diurèses nous a permis également de préciser au mieux la DRA des patients.

Le recueil de nombreux paramètres peropératoires a mis en évidence des facteurs associés aux dysfonctions rénales aiguës. Nous devons en tenir compte dans l'objectif d'améliorer nos pratiques (revoir le protocole de CEC, mieux contrôler la transfusion de CGR...). Il serait intéressant de mener à nouveau ce type d'étude après les changements apportés pour analyser les répercussions sur les dysfonctions rénales post TP.

4) Conclusion :

Nous avons mené une étude rétrospective mono centrique pour rechercher des facteurs associés à une dysfonction rénale aiguë en post-opératoire d'une transplantation pulmonaire. La mise en lumière de ces facteurs avait pour but d'améliorer nos pratiques, tout en analysant la pertinence de nos de nos résultats. Cette étude a montré que nous avions un taux élevé de dysfonctions rénales aiguës et d'épurations extra-rénale en post opératoire. Nous avons distingué deux facteurs associés aux dysfonctions rénales aiguës post-opératoires, liés au déroulement peropératoire : la dose de noradrénaline à la sortie du bloc opératoire, et le nombre d'unités de CGR transfusés. Ces résultats doivent être corroborés par de nouvelles études, mais peuvent nous faire dores et déjà réfléchir sur nos pratiques.

Annexe

Annexe 1 : Score BODE (Celli, 2004)

Points	0	1	2	3
IMC	>21	≤21		
VEMS (%th)	≥65	50-64	36-49	≤35
Score MRC modifié	0-1	2	3	4
Test de marche de 6 min (m)	≥350	250-349	150-249	≤149

Bibliographie :

- [1] Metras H. Note préliminaire sur la greffe totale du poumon chez le chien n.d.:1176–8.
- [2] Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. LUNG HOMOTRANSPLANTATION IN MAN. JAMA 1963;186:1065–74.
- [3] Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. N Engl J Med 1982;306:557–64.
- [4] Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. N Engl J Med 1986;314:1140–5.
- [5] Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, Weisel RD, Pearson FG, Waters PF, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. Ann Thorac Surg 1988;45:626–33.
- [6] Bisson A, Bonnette P. A new technique for double lung transplantation. “Bilateral single lung” transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:40–6.
- [7] Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2015;34:1–15.
- [8] Yusen RD, Shearon TH, Qian Y, Kotloff R, Barr ML, Sweet S, et al. Lung transplantation in the United States, 1999-2008. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg 2010;10:1047–68.
- [9] Rapport médical et scientifique de l’Agence de la biomédecine 2014.
- [10] Duclos-Vallée J-C, Falissard B, Samuel D. Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis with a synthetic cohort. AIDS Lond Engl 2011;25:1675–6.
- [11] Lederer DJ, Wilt JS, D’Ovidio F, Bacchetta MD, Shah L, Ravichandran S, et al. Obesity and underweight are associated with an increased risk of death after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:887–95.
- [12] Detterbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. Ann Thorac Surg 1995;60:139–43.
- [13] Boussaud V, Mal H, Trinquart L, Thabut G, Danner-Boucher I, Dromer C, et al. One-year experience with high-emergency lung transplantation in France. Transplantation 2012;93:1058–63.

- [14] Fadel E, Mercier O, Mussot S, Leroy-Ladurie F, Cerrina J, Chapelier A, et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2010;38:277–84.
- [15] Aigner C, Wisser W, Taghavi S, Lang G, Jaksch P, Czyzewski D, et al. Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2007;31:468–73; discussion 473–4.
- [16] Abu-Omar Y, Ratnatunga C. Cardiopulmonary bypass and renal injury. *Perfusion* 2006;21:209–13.
- [17] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care Lond Engl* 2004;8:R204–12.
- [18] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care Lond Engl* 2007;11:R31.
- [19] James M, Bouchard J, Ho J, Klarenbach S, LaFrance J-P, Rigatto C, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2013;61:673–85.
- [20] Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth* 2005;95:20–32.
- [21] Bloom RD, Doyle AM. Kidney disease after heart and lung transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2006;6:671–9.
- [22] Xue J, Wang L, Chen C-M, Chen J-Y, Sun Z-X. Acute kidney injury influences mortality in lung transplantation. *Ren Fail* 2014;36:541–5.
- [23] George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, Pipeling MR, Merlo CA, Conte JV, et al. Acute kidney injury increases mortality after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2012;94:185–92.
- [24] Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931–40.
- [25] Fidalgo P, Ahmed M, Meyer SR, Lien D, Weinkauff J, Kapasi A, et al. Association between transient acute kidney injury and morbidity and mortality after lung transplantation: a retrospective cohort study. *J Crit Care* 2014;29:1028–34.
- [26] Hennessy SA, Gillen JR, Hranjec T, Kozower BD, Jones DR, Kron IL, et al. Influence of hemodialysis on clinical outcomes after lung transplantation. *J Surg Res* 2013;183:916–21.

- [27] Broekroelofs J, Navis GJ, Stegeman CA, van der Bij W, de Boer WJ, de Zeeuw D, et al. Long-term renal outcome after lung transplantation is predicted by the 1-month postoperative renal function loss. *Transplantation* 2000;69:1624–8.
- [28] Al-Naamani N, Maarouf OH, Wilt JS, Bacchetta M, D'Ovidio F, Sonett JR, et al. The modification of diet in renal disease (MDRD) and the prediction of kidney outcomes after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2008;27:1191–7.
- [29] Barraclough K, Menahem SA, Bailey M, Thomson NM. Predictors of decline in renal function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2006;25:1431–5.
- [30] Jacques F, El-Hamamsy I, Fortier A, Maltais S, Perrault LP, Liberman M, et al. Acute renal failure following lung transplantation: risk factors, mortality, and long-term consequences. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2012;41:193–9.
- [31] Rocha PN, Rocha AT, Palmer SM, Davis RD, Smith SR. Acute Renal Failure after Lung Transplantation: Incidence, Predictors and Impact on Perioperative Morbidity and Mortality. *Am J Transplant* 2005;5:1469–76.
- [32] Arnaoutakis GJ, George TJ, Robinson CW, Gibbs KW, Orens JB, Merlo CA, et al. Severe acute kidney injury according to the RIFLE (risk, injury, failure, loss, end stage) criteria affects mortality in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2011;30:1161–8.
- [33] Wehbe E, Brock R, Budev M, Xu M, Demirjian S, Schreiber MJ, et al. Short-term and long-term outcomes of acute kidney injury after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2012;31:244–51.
- [34] Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2009;53:961–73.
- [35] Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:765–73.e1.
- [36] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016;375:122–33.
- [37] Ishani A, Erturk S, Hertz MI, Matas AJ, Savik K, Rosenberg ME. Predictors of renal function following lung or heart-lung transplantation. *Kidney Int* 2002;61:2228–34.
- [38] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2002;39:S1–266.

- [39] Al-Naamani N, Maarouf OH, Ahya VN, Lederer DJ, Mendez JD, Wilt JS, et al. Assessment of kidney function in lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2008;27:635–41.
- [40] Hiatt WR. Observational studies of drug safety--aprotinin and the absence of transparency. *N Engl J Med* 2006;355:2171–3.
- [41] Rozé H, Sigonney R, Barandon L, Jougon J, Ouattara A. [Place of traditional CBP in bipulmonary transplantation]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation* 2012;31 Suppl 1:S8–11.
- [42] Mascia L, Mastromauro I, Viberti S, Vincenzi M, Zanello M. Management to optimize organ procurement in brain dead donors. *Minerva Anestesiol* 2009;75:125–33.
- [43] Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2005;24:1454–9.
- [44] Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, Ahya VN, Gaughan C, Blumenthal NP, et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest* 2005;127:161–5.
- [45] Rozé H, Thumerel M, Barandon L, Dromer C, Perrier V, Jougon J, et al. Cardiopulmonary bypass during a second-lung implantation improves postoperative oxygenation after sequential double-lung transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:467–73.
- [46] Biscotti M, Yang J, Sonett J, Bacchetta M. Comparison of extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:2410–5.
- [47] Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003;289:2104–12.
- [48] Mason DP, Solovera-Rozas M, Feng J, Rajeswaran J, Thuita L, Murthy SC, et al. Dialysis after lung transplantation: prevalence, risk factors and outcome. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2007;26:1155–62.
- [49] Osho AA, Castleberry AW, Snyder LD, Ganapathi AM, Speicher PJ, Hirji SA, et al. Determining eligibility for lung transplantation: A nationwide assessment of the cutoff glomerular filtration rate. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2015;34:571–9.
- [50] Cardinal H, Poirier C, Fugère JA, Ferraro P, Girardin C. The evolution of kidney function after lung transplantation: a retrospective cohort study. *Transplant Proc* 2009;41:3342–4.
- [51] Wilkinson AH, Cohen DJ. Renal failure in the recipients of nonrenal solid organ transplants. *J Am Soc Nephrol JASN* 1999;10:1136–44.

- [52] Esposito C, De Mauri A, Vitulo P, Oggionni T, Cornacchia F, Valentino R, et al. Risk factors for chronic renal dysfunction in lung transplant recipients. *Transplantation* 2007;84:1701–3.
- [53] Coopersmith CM, Brennan DC, Miller B, Wang C, Hmiel P, Shenoy S, et al. Renal transplantation following previous heart, liver, and lung transplantation: an 8-year single-center experience. *Surgery* 2001;130:457–62.
- [54] Tarnow H, Herlenius G, Friman S, Olausson M, Nordén G, Felldin M, et al. Outcome of renal transplantation subsequent to liver, heart, or lung transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:2649–50.
- [55] Lanese DM, Conger JD. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. *J Clin Invest* 1993;91:2144–9.
- [56] Israni A, Brozena S, Pankewycz O, Grossman R, Bloom R. Conversion to tacrolimus for the treatment of cyclosporine-associated nephrotoxicity in heart transplant recipients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2002;39:E16.
- [57] Klein IHHT, Abrahams A, van Ede T, Hené RJ, Koomans HA, Ligtenberg G. Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. *Transplantation* 2002;73:732–6.
- [58] Hachem RR, Yusen RD, Chakinala MM, Meyers BF, Lynch JP, Aloush AA, et al. A randomized controlled trial of tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2007;26:1012–8.
- [59] Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281:F887–99.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Résumé

Introduction : la dysfonction rénale aiguë est une complication fréquente après une transplantation pulmonaire. Lorsqu'elle survient, elle augmente la morbi-mortalité en post opératoire précoce. L'objectif de l'étude était d'identifier les facteurs associés à une dysfonction rénale aiguë en lien avec les caractéristiques du donneur, du receveur et du temps opératoire au cours d'une transplantation pulmonaire.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude de cohorte descriptive, non-interventionnelle, rétrospective et mono centrique portant sur 126 patients greffés pulmonaire entre janvier 2010 et décembre 2015 au CHU de Bordeaux. Seize patients ont été exclus pour données manquantes et 110 patients ont été analysés. La chirurgie était réalisée selon le protocole SEQUENCEC en l'absence de contre-indication. La présence d'une dysfonction rénale aiguë était définie dans les 48h post opératoires selon la classification RIFLE. Une analyse comparative a été réalisée entre les deux groupes présence ou absence d'une dysfonction rénale aiguë. Le seuil de significativité était défini par $p < 0,05$.

Résultats : L'incidence de la dysfonction rénale aiguë était de 64% soit 70 patients. Les transplantations étaient réalisées sous CEC dans 98% des cas, dont 70% selon le protocole SEQUENCEC. Nous avons mis en évidence le nombre de culots globulaires transfusés et la dose de noradrénaline en sortie de bloc comme facteurs peropératoires associés à la présence d'une dysfonction rénale aiguë après transplantation pulmonaire. La mortalité à 30 jours dans notre étude était de 7%. La mortalité à 30 jours globale sur les 126 patients transplantés durant la période étudiée était de 9,5%.

Conclusion : Les facteurs de risque mis en évidence dans notre étude sont en rapport avec le temps opératoire. Ils sont potentiellement modifiables et doivent être pris en compte dans les futures pratiques afin d'établir des stratégies de prévention et d'optimisation de la prise en charge opératoire des patients greffés pulmonaires.

Mots clés : transplantation pulmonaire, circulation extra corporelle, dysfonction rénale aiguë.

Abstract

Introduction : acute kidney injury (AKI) is a common adverse event after lung transplantation (LTx). Postoperative AKI increases morbidity and mortality. The aim of our study was to describe the factors associated with AKI after LTx, related to donor, recipient characteristics and to the perioperative phase.

Methods : We performed a retrospective one-center, observational, retrospective, cohort study of all adult patients who underwent LTx at the University Hospital of Bordeaux between 2010 and 2015. LTx were realized according to the SEQUENCEC protocol. AKI was defined according to the RIFLE criteria (Risk, Injury, Failure, Loss, End stage) in the first two days after LTx. Comparative analysis was performed between the two groups with or without AKI.

Results : One hundred and ten underwent LTx during this period. AKI occurred in 70 cases (64%) within the first two days after LTx. Cardiopulmonary bypass was used in 98% of cases, with 70% of them with the SEQUENCEC protocol. Perioperative amount of transfused packed red blood cells and norepinephrine dose were associated factors with AKI after LTx. The 30-days mortality was 7%. The 30-days Mortality for all lung transplanted patients in this period was 9,5%.

Conclusion : Risk factors in our study are related to the perioperative phase. They may be prevented or avoided and we have to consider them to define prevention strategies and improve perioperative management of lung-transplanted patients.

Key words : lung transplantation, cardiopulmonary bypass, acute kidney injury.