



REFFIENNA Matthieu

Année universitaire 2023-2024

Sorbonne Université

Master de Sciences et Technologies

Mention Santé

Parcours Maladies Chroniques et Handicap

Thématique Recherche en Réadaptation

Évaluation par échographie de la variation de surface de section du muscle droit fémoral au décours de la transplantation pulmonaire

UE Stage

Structure d'accueil : Hôpital Foch

Responsable de stage : Pr Jonathan Messika, Unité de Soins Intensifs
Respiratoires

Remerciements

À l'hôpital Foch, son encadrement et le service de formation continue,

Pour la confiance accordée via le financement de ce M2.

À l'équipe de la DRCI, en particulier Mathilde, et surtout Flavie,

*Pour m'avoir accompagné à chaque étape, et rendu possible
le montage de cette étude dans un délai aussi court.*

À l'équipe des kinésithérapeutes de Soins Critiques,

Pour m'avoir soutenu et assisté dans la réalisation de ce projet.

Aux équipes des services de Réanimation, d'USIR et de SSPI,

Pour votre aide, votre expertise et votre bonne humeur.

À mes collègues de M2,

*Pour ces 4 mois de cours intenses passés ensemble,
et ces supers rencontres réalisées.*

À Adéla,

*Pour avoir été une vraie mentor,
et avoir toujours répondu à mes questions reloues (et c'est pas fini).*

À Jonathan Messika,

Pour ta confiance et ton accompagnement dans ce projet, et le futur.

À ma famille, et en particulier mes parents,

Pour Tout.

Résumé

Introduction : La transplantation pulmonaire (TP) représente l'ultime traitement en cas d'insuffisance respiratoire terminale. Elle concerne une population sarcopénique et de plus en plus âgée. Les suites post-opératoires en réanimation peuvent être complexes et favoriser le catabolisme musculaire. Cette perte musculaire en soins critiques n'a pas été évaluée spécifiquement chez les patients au décours de la TP

Méthode : Il s'agit d'une étude prospective non-interventionnelle monocentrique. L'objectif est d'évaluer par échographie la variation de la surface de section du muscle droit fémoral (SS_{DF}) au décours de la transplantation pulmonaire. Le critère de jugement principal est la variation de SS_{DF} entre J-1 et J7.

Résultats : Douze patients ont été inclus dans l'étude, dont 9 qui l'ont suivi dans son intégralité. Les patients étaient majoritairement des hommes (75%) et âgés de 61 ans. La variation relative de SS_{DF} entre J-1 et J7 était de $-12,36\% \pm 18,9$ ($p=0,045$).

Conclusion : La perte musculaire au décours de la transplantation est réelle et significative. La poursuite de l'étude doit permettre de déterminer les facteurs influençant ce catabolisme et son impact sur le pronostic des patients.

Abstract

Introduction: Lung transplantation (LT) represents the ultimate treatment for end-stage respiratory failure. It involves a sarcopenic and increasingly elderly population. Post-operative outcomes in intensive care can be complex and may promote muscle catabolism. This muscle loss in critical care has not been specifically evaluated in patients following LT.

Methods: This is a prospective, non-interventional, single-center study. The objective is to evaluate the variation in the cross-sectional area of the rectus femoris (CSA_{RF}) by ultrasound following lung transplantation. The primary endpoint is the change in CSA_{RF} between Day -1 and Day 7.

Results: Twelve patients were included in the study, with nine completing it entirely. The patients were predominantly male (75%) with an average age of 61 years. The variation in CSA_{RF} between Day -1 and Day 7 was $-12.36\% \pm 18.9$ ($p=0.045$).

Conclusion: Muscle loss following LT is real and significant. Continued study is necessary to determine the factors influencing this catabolism and its impact on patient prognosis.

Liste des abréviations

BPCO – Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

DCG – Dysfonction Chronique du Greffon

DF – Droit Fémoral

DPG – Dysfonction Primaire du Greffon

ECMO – ExtraCorporeal Membrane Oxygenation

IGS II – Index de Gravité Simplifié 2

IMC – Indice de Masse Corporelle

MRC, ou MRC-sum score – Medical Research Council-sum score

NMAR – Neuro-Myopathie Acquisée en Réanimation

SC – Soins Critiques

SS – Surface de section

SS_{DF} – Surface de Section du Droit Fémoral

TDM – TomoDensitoMétrie

TDM6 – Test De Marche de 6 minutes

TP – Transplantation Pulmonaire

USIR – Unité de Soins Intensifs Respiratoires

Table des matières

| | |
|--|----|
| Introduction | 6 |
| Hypothèse et objectifs | 12 |
| Matériels et méthodes..... | 13 |
| Population..... | 13 |
| Objectifs..... | 13 |
| Critères d'évaluation..... | 14 |
| Protocole de mesure de la SS _{DF} | 14 |
| Protocole de soins des patients TP | 15 |
| Données recueillies..... | 16 |
| Déroulement de l'étude | 17 |
| Visite de sélection | 17 |
| Visite d'inclusion | 17 |
| Visites de suivi | 18 |
| Visite de sortie..... | 18 |
| Analyse statistique..... | 18 |
| Vue d'ensemble..... | 18 |
| Calcul du nombre de patients nécessaires | 18 |
| Populations à analyser..... | 19 |
| Évaluation des objectifs | 19 |
| Soutien et financement | 19 |
| Résultats | 20 |
| Description de la population | 20 |
| Objectif principal..... | 22 |
| Objectifs secondaires..... | 23 |
| Discussion | 25 |
| Apports de l'étude | 25 |

| | |
|--|----|
| Forces et limites de l'étude | 25 |
| Hypothèses..... | 27 |
| Perspectives | 29 |
| Conclusion..... | 30 |
| Références bibliographiques | 31 |
| Annexes..... | 35 |
| Annexe 1 – Obligations réglementaires et administratives | 35 |
| Annexe 2 – Note d'information validée par le CPP | 36 |

Introduction

Depuis 1987, date de la première transplantation pulmonaire (TP) enregistrée dans CRISTAL¹, plus de 7000 greffes de poumons ont été enregistrées en France. Au 31 décembre 2022, on estimait à 2849 patients vivants porteurs d'un greffon pulmonaire [1]. Sur les 10 dernières années, il y a chaque année en France, en moyenne, 340 TP, avec un nadir en 2020 année de la pandémie de COVID-19. L'activité est assurée par 9 équipes de greffe pulmonaire adulte réparties à travers le territoire métropolitain. L'hôpital Foch (Suresnes, 92) représente à lui seul près du quart de l'activité nationale.

La transplantation représente l'ultime traitement en cas d'insuffisance respiratoire terminale. En raison de la lourdeur de l'opération et de ses conséquences sur le court et long terme, elle n'est proposée qu'en cas d'insuffisance respiratoire avec une espérance de vie attendue inférieure à 1 an et sans autre alternative. La TP peut concerner des pathologies pulmonaires interstitielles, obstructives, vasculaires ou les insuffisances respiratoires liées aux dilatations des bronches et autres pathologies suppuratives. En 2022, sur les 334 patients ayant reçu une TP, les indications étaient les suivantes : fibrose pulmonaire (38%), emphysème-BPCO (32%), hypertension artérielle pulmonaire (7%), mucoviscidose (3%), déficit en alpha-1-antitrypsine (2%), retransplantation (2%), Covid-19 (1%). Enfin, 15% des indications étaient d'autres causes. Cependant, il faut noter un changement important dans ces répartitions. En 2019, en raison de l'Autorisation de Mise sur le Marché du Kaftrio® (IVACAFTOR / TEZACAFTOR / ELEXACAFTOR), qui est un modulateur de la protéine CFTR, il y a eu un effondrement des transplantations pour mucoviscidose, passant de 21% à 2% en 2022, et cela en faveur d'une augmentation des indications pour fibrose (23% en 2019 contre 38% en 2022). Ce changement s'est accompagné d'un vieillissement de la population des patients transplantés passant de 49 ans d'âge moyen en 2019, à 53 ans en 2022 [1]. Il existe des contre-indications absolues à la TP, tel des cancers à haut risque évolutif ou des atteintes sévères d'autres organes [2, 3]. D'autres comorbidités peuvent être considérées comme des contre-indications relatives, ou plutôt des facteurs de risque d'évolution défavorables, et dépendantes des équipes de greffe et de leur expertise [2, 3].

¹ CRISTAL est un outil de travail informatique développé par l'Agence de la biomédecine et mis à la disposition de tous les professionnels de santé impliqués dans le prélèvement et la greffe d'organes. Il garantit le respect de l'anonymat entre le donneur et le receveur.

En 25 ans, les progrès des prises en charge chirurgicales et médicales ont permis d'améliorer considérablement la survie des patients après une TP (Figure 1). Sur une cohorte de 600 patients transplantés à l'hôpital Foch, le taux de survie à 5 ans est passé de 40% pour la cohorte 1988-2004 à 72% pour la cohorte 2011-2014 [4]. Actuellement en France, les survies à 1 et 5 ans sont respectivement de 81,5% et 63% [5].

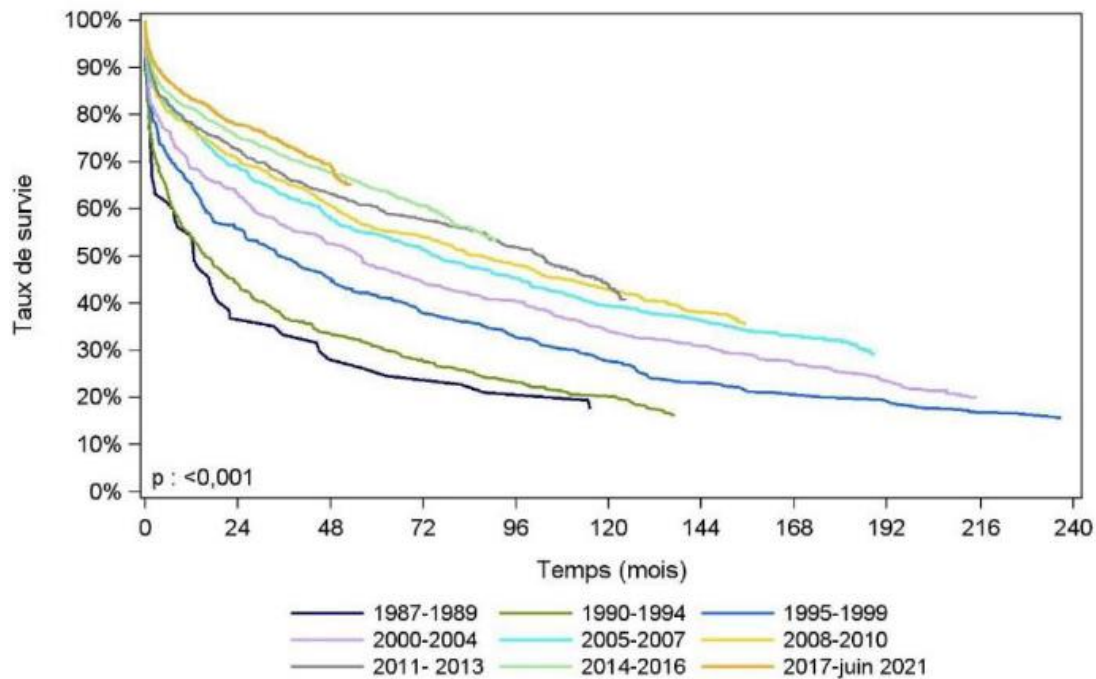


Figure 1 – Courbes de survie du receveur en fonction de la période de greffe

D'après Aubier et al. [5]

En revanche, il existe une hétérogénéité du pronostic selon la maladie respiratoire sous-jacente (Figure 2). Dans la série monocentrique du programme de TP de l'hôpital Foch, la survie à 5 ans est ainsi de 69% après une transplantation pour mucoviscidose contre 39% en cas de fibrose pulmonaire [4].

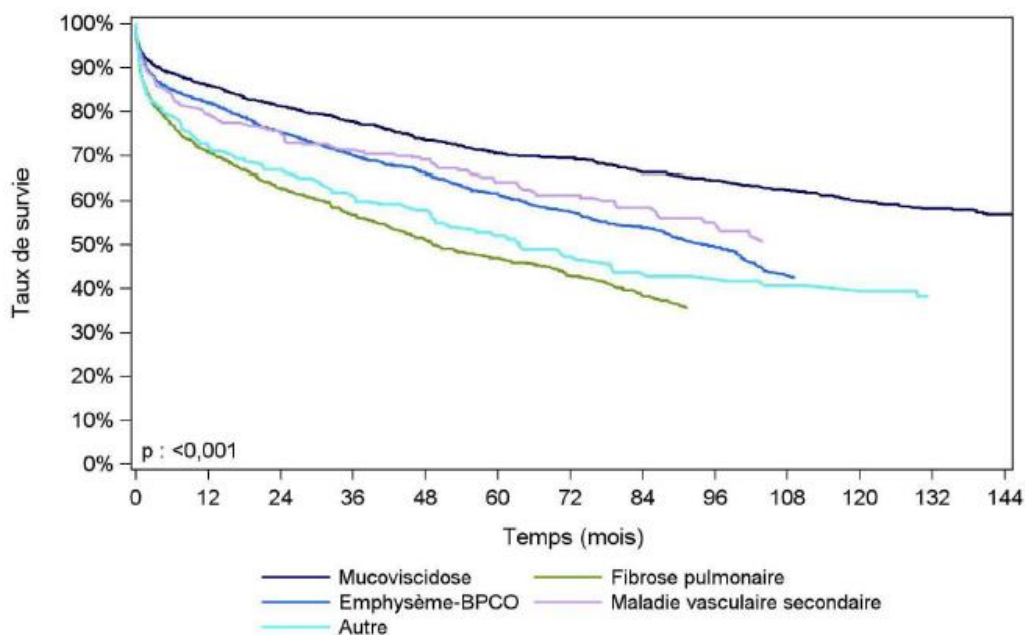


Figure 2 – Courbes de survie du receveur en fonction de la pathologie

D'après Aubier et al. [5]

Durant la période post-opératoire, la principale complication spécifique est la Dysfonction Primaire du Greffon (DPG), œdème lésionnel du greffon au cours des 72 premières heures. Cette complication initiale peut aggraver le pronostic du patient [6] et faire le lit de la dysfonction chronique de greffon pulmonaire (DCG) [7]. De multiples complications peuvent émailler la vie des patients transplantés pulmonaire. Leur exposition à vie à des traitements immunosuppresseurs augmente le risque de complications, infectieuses en premier lieu, mais non exclusivement. De plus, malgré ces traitements, des rejets aigus peuvent survenir, qui sont généralement accessibles à une augmentation de l'immunosuppression. La DCG est malheureusement inéluctable, et la cause principale de mortalité des patients TP [8]. Au-delà de la survie post-TP, il faut aussi considérer la qualité de vie des patients [9]. Cette dernière s'améliore très nettement dès la première année et se maintient tout au long du suivi sur les 10 premières années [4]. Cependant, on note une dégradation à partir de la quatrième année chez les patients transplantés pour fibrose [10].

L'état général des patients candidats à la transplantation est un point important à prendre en compte. La sarcopénie et la dénutrition sont des facteurs associés à un pronostic défavorable à distance de la TP [11, 12]. La sarcopénie est définie comme la baisse progressive et généralisée de la masse musculaire, de la force et de la performance physique, liée à l'âge [13]. Elle peut

être évaluée anatomiquement ou fonctionnellement. Pour l'évaluation anatomique, la méthode de référence est la mesure de la surface de coupe du muscle psoas au niveau L4 mesuré par tomодensitométrie (TDM) [14]. Une sarcopénie mise en évidence à la TDM montre un risque de surmortalité à 1 et 3 ans en post-TP, associée également à un mauvais pronostic fonctionnel [11]. Cependant, le délai entre la réalisation de la TDM, lors du bilan pré-greffe, et la chirurgie peut parfois être prolongée de plusieurs mois. Le profil musculaire des patients insuffisants respiratoires terminaux peut avoir évolué et s'être dégradé. L'évaluation fonctionnelle est réalisée via un test de marche de 6 minutes (TDM6) ou une mesure de force par dynamométrie [15]. Elle est plus facilement réalisable, mais il existe des facteurs confondants comme la sévérité de la maladie respiratoire par exemple. De plus, elle est dépendante de la participation du patient à ces tests.

Afin d'optimiser l'état musculaire des patients en attente de TP, des programmes de réhabilitation sont mis en place. Ils permettent de maintenir, voire d'améliorer, les capacités fonctionnelles des patients [16]. Les caractéristiques de ces programmes ne diffèrent pas des programmes de réadaptation respiratoires habituels. Ils consistent à faire travailler le patient en endurance, que cela soit en « interval-training » ou continu, associé à du renforcement musculaire [17]. Il est primordial que les patients sarcopéniques se présentent à la greffe avec le meilleur capital musculaire possible : entre l'évaluation pré-TP et celle post-TP, la force musculaire peut être diminuée de plus de 30% [15]. Cette perte de force musculaire est associée à la durée de séjour en soins critiques [15].

En effet, après la transplantation pulmonaire, les patients sont admis en réanimation pour leur prise en charge post-opératoire. Les patients sont étroitement surveillés durant les premiers jours (électrocardiogramme, hémodynamique, pressions pulmonaires, etc.), ont des traitements d'assistance d'organes invasifs (ventilation mécanique, ECMO², etc.), et du matériel post-opératoire (drains, redons, cathéters, etc.) (Figure 3). Certains d'entre eux sont maintenus sédatisés pendant une période de temps variable. Enfin, il existe un risque de survenue d'infections post-opératoires lié à la présence de dispositifs invasifs (cathéters, sonde d'intubation, etc.) qui pourrait être augmenté par l'imprégnation préalable en traitements immunosuppresseurs. Ce tableau de gravité initial est un facteur de risque de la NeuroMyopathie Acquise en Réanimation (NMAR) [18].

² ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (membrane d'oxygénation extra-corporelle) : Dispositif invasif permettant la suppléance du cœur et/ou des poumons.



Figure 3 – Environnement d’un patient post-TP en réanimation

La NMAR est la pathologie neuro-musculaire acquise la plus fréquente en réanimation [19]. Comme son nom l’indique, elle consiste en l’association d’une atteinte nerveuse avec atteinte préférentielle des fibres motrices par lésion microvasculaire, ischémie nerveuse, dysfonction des canaux sodiums ; et d’une atteinte musculaire avec un catabolisme et une abolition de l’anabolisme, dus au stress oxydatif avec dysfonction mitochondriale [20]. Les deux entités coexistent pour donner un tableau clinique de tétraparésie symétrique, bilatérale et prédominante aux racines, voire de tétraplégie flasque. Le diagnostic est réalisé par le kinésithérapeute et ne peut se faire que lorsque le patient est réveillé et participatif. On utilise alors le Medical Research Council-sum score (MRC-sum score, ou MRC) qui cote 3 groupes musculaires par membres, avec un score de 0 à 5 donnant ainsi un total sur 60 [21]. Le diagnostic de NMAR est posé si le patient a un score inférieur à 48 [19]. L’incidence et la sévérité de la NMAR dépendent de plusieurs facteurs de risques. Ceux couramment retrouvés dans la littérature sont la défaillance d’organe, le sepsis, une longue durée de ventilation

mécanique, l'usage de curares et l'immobilité [20]. Cette NMAR aggrave également le pronostic du patient avec une augmentation de la durée de ventilation, de la durée de séjour ainsi que de la mortalité [18]. Des séquelles motrices, cognitives et psychologiques peuvent subsister plusieurs années après le séjour, on parle alors de Post-Intensive Care Syndrome [22]. Il n'y a pas de traitement préventif de la NMAR. La prise en charge consiste à la mise en place d'un programme de réhabilitation précoce qui débute dès que le réveil et la participation du patient le permettent. Ce programme associe la mobilisation des membres ainsi qu'une remise en charge progressive, en passant par le fauteuil, la verticalisation puis la marche [23].

Si le MRC ne fait qu'évaluer la fonction musculaire, sans différencier la neuropathie de la myopathie, des examens plus poussés peuvent être utilisés. Pour la neuropathie, la technique de référence est l'électromyographie qui permet de déterminer si l'innervation de chaque muscle est préservée. Concernant la myopathie, on peut de nouveau utiliser des méthodes fonctionnelles, comme la dynamométrie [24] ou anatomique comme l'échographie [25]. La perte musculaire peut être rapide et massive dès les premiers jours de prise en charge en réanimation. Une méta-analyse récente de Fazzini et al. a pu quantifier la perte de masse musculaire quotidienne durant la première semaine à -1,75% de l'épaisseur du Droit Fémoral (DF), ou -2,10% de la surface de section du DF [26] (Figure 4). Ce catabolisme est fortement influencé par la gravité initiale du patient [25].

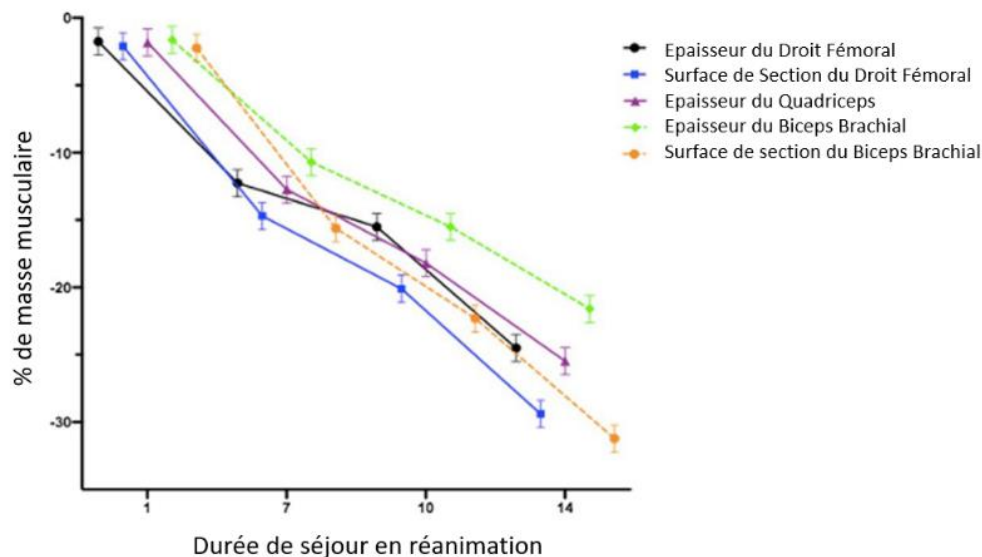


Figure 4 – Perte de masse musculaire quotidienne en réanimation de J1 à J14

D'après Fazzini et al. [26]

Cette perte musculaire supplémentaire chez des patients déjà sarcopéniques ne fait qu'aggraver leur pronostic fonctionnel. La faiblesse musculaire étant le principal facteur limitatif de

performance fonctionnel à 1 an de la TP [27]. Cependant, sa quantification en réanimation par TDM ou dynamométrie n'est pas adaptée et réalisable pour un suivi régulier.

L'échographie musculaire est au contraire une méthode simple, rapide, non-invasive, reproductible et réalisable au lit du patient [25, 26, 28], y compris sous sédation. Elle repose sur le principe de sondes émettrices et réceptrices d'ondes ultrasonores. Grâce aux phénomènes de réflexion, diffusion, réfraction et transmission, elle permet de visualiser les différentes structures sous cutanées en temps réel. Dans le cadre de l'évaluation de la fonction musculaire, elle permet de mesurer une épaisseur musculaire ou une Surface de Section (SS). La mesure de la SS d'un muscle consiste à en délimiter le contour sur une image figée, à l'aide d'un outil de mesure intégré dans le logiciel de l'appareil. L'un des muscles les plus évalués dans la littérature est le DF. Son volume relativement important et sa facilité d'abord directement sous-cutané, permettent ces mesures. La mesure de la SS est fortement dépendante de la position du patient, de l'appui exercé par la sonde d'échographie ainsi que sa position. Le respect strict d'un protocole de mesure permet de s'assurer d'une reproductibilité inter-opérateur, qu'ils soient experts ou novices [29].

Hypothèse et objectifs

La modification du profil des candidats à la TP, avec des patients plus âgés et potentiellement, plus sarcopéniques, semble rendre les suites post-opératoires en soins critiques plus complexes. L'évaluation réalisée lors du bilan d'inclusion a lieu plusieurs mois avant la TP et pourrait ne plus correspondre à l'état musculaire réel du patient.

Nous formulons l'hypothèse que la mesure de la surface de section du quadriceps, notamment du droit fémoral, par échographie au lit du patient quelques heures avant la TP et à J3, J7 et J14 du séjour en réanimation, permettrait d'apprécier la variation musculaire et de déterminer ses facteurs de risque chez les patients transplantés pulmonaires.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la réduction significative de la surface de section du droit fémoral (SS_{DF}) entre J-1 et J7 de la TP, avec comme critère de jugement principal la variation absolue en mm^2 de la SS_{DF} entre J-1 et J7. Les objectifs secondaires sont de déterminer les facteurs explicatifs de cette variation (maladie respiratoire sous-jacente), et de déterminer le lien de la variation de la SS_{DF} avec la morbidité de la TP (par le biais de la durée de séjour en SC). Un dernier objectif est d'explorer la relation entre la SS_{DF} et la morphologie des patients en utilisant l'Indice de Masse Corporelle (IMC) afin de pouvoir comparer les valeurs entre elles.

Matériels et méthodes

Population

Il s'agit d'une étude prospective non-interventionnelle réalisée à l'hôpital Foch. Les critères d'inclusion et de non-inclusion sont les suivants (Tableau I).

Tableau I – Critères d'inclusion et de non-inclusion d'EchoSS-TP

| Critères d'inclusion | Critères de non-inclusion |
|--|--|
| Patient âgé de 18 ans et plus | Patient inscrit sur liste pour une transplantation combinée (cœur-poumons, foie-poumons, poumons-rein) |
| Patient inscrit sur liste de transplantation pulmonaire à l'hôpital Foch pour une transplantation mono ou bipulmonaire | Patient inscrit sur liste en procédure de priorité nationale (super-urgence) |
| Patient ne s'étant pas opposé à l'inclusion dans la recherche | Patiente enceinte ou allaitante |
| Patient étant affilié à un régime d'Assurance Maladie | Patient placé sous un régime de protection |

De par son caractère non-interventionnel, l'étude est considérée par la loi Jardé comme une Recherche Impliquant la Personne Humaine de type 3. Le protocole a donc été soumis et approuvé par le Comité de Protection des Personnes Sud-Est I le 13/02/2024 (Annexe 1).

Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la variation à J7 de la SS_{DF} au décours de la TP. Les objectifs secondaires sont :

1. Mesurer la variation de SS_{DF} à J7 selon la pathologie respiratoire sous-jacente ;
2. Évaluer la relation entre la durée d'hospitalisation en SC et la variation de SS_{DF} à J7 ;
3. Déterminer le lien existant entre la SS_{DF} à J-1 et l'IMC.

Nous prévoyons un objectif exploratoire : l'identification des facteurs associés à la variation de la SS_{DF} pendant le séjour en SC au cours d'une analyse post-hoc.

Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal est la variation absolue en mm^2 de la SS_{DF} entre J-1 et J7 de la TP.

Les critères d'évaluation secondaires sont :

1. La fréquence de chaque pathologie respiratoire sous-jacente (classées en fibrose pulmonaire, emphysème-BPCO, pathologies suppuratives, retransplantation, autres étiologies) ;
2. La durée de séjour en jours en SC ;
3. Le rapport SS_{DF} sur IMC en $mm^2/kg.m^2$ à l'inclusion.

Les critères d'évaluation exploratoires sont les données démographiques, les données du séjour en SC, les données des modalités de réhabilitation et du bilan fonctionnel de sortie.

Protocole de mesure de la SS_{DF}

Afin de limiter au maximum le risque de biais lors de la mesure de la SS_{DF} par les différents opérateurs, un protocole strict de mesure a été établi.

Le patient est alité, le dossier du lit redressé à 30° . Les jambes sont installées en position neutre, c'est à dire sans rotation de hanche et flexion/extension de genou. Les mesures sont effectuées avec un échographe Venue Fit™ (GE Medical Systems Ultrasound and Primary Care Diagnostics, LLC) en mode-B temps réel. L'acquisition des images est réalisée à l'aide d'une sonde linéaire L4-20t. L'utilisation de préréglages "MSK, Profonde" au cours de chaque examen permet de conserver la même qualité des images. On choisit de mesurer la surface de section du droit fémoral de la jambe gauche du patient. Ce choix est justifié par le recours possible à une ECMO en post-opératoire, et donc une potentielle gêne de la mesure par la canule, ou par un œdème des parties molles. Le repère de mesure est placé perpendiculairement au 2/3 de la distance crête iliaque/bord supérieur de la patella. La pression exercée entre la sonde et le plan cutané doit être minimale à type d'appui-contact pour éviter la compression des structures. La SS_{DF} est calculée sur une image figée et en contournant le droit fémoral (Figure

5). La valeur finale correspond à la moyenne de 3 mesures successives dont l'écart ne doit pas dépasser 10%.

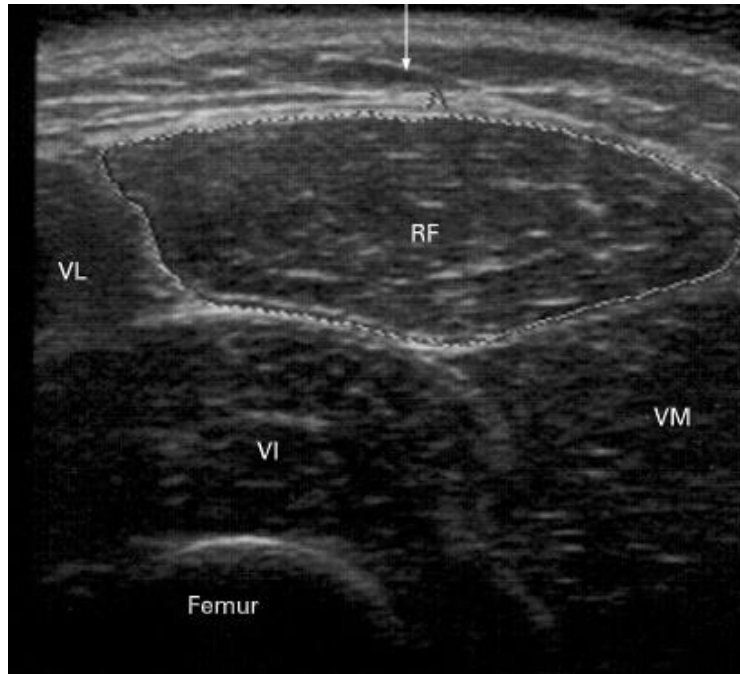


Figure 5 – Coupe échographique du quadriceps

D'après Seymour et al. [28]

*Légende : RF (Rectus Femoris) : Droit Fémoral ; VL : Vaste Latéral ;
VI : Vaste Intermédiaire ; VM : Vaste Médial*

Les images pourront être stockées dans l'appareil d'échographie afin d'être éventuellement réanalysées *a posteriori* en cas de difficultés d'interprétation. Les mesures sont réalisées par l'investigateur principal en priorité. En cas d'indisponibilité, les mesures sont réalisées par les kinésithérapeutes diplômés d'État, inscrits à l'ordre, ayant signé le formulaire de délégation des tâches, formés à la procédure et ayant participé à une formation théorique et pratique délivrée par l'investigateur principal.

Protocole de soins des patients TP

Dans le cadre d'une inscription sur liste de TP, les patients insuffisants respiratoires terminaux sont adressés à l'équipe de TP de l'hôpital Foch par leur pneumologue référent. Les patients

réalisent un bilan exhaustif afin d'écartier toute contre-indication et sont inscrits sur liste nationale après concertation pluridisciplinaire. Ils sont appelés lorsque qu'un greffon compatible est disponible et se présentent en salle de réveil pour être préparés pour l'opération. La TP consiste en une double thoracotomie (ou simple en cas de transplantation mono-pulmonaire) avec greffes successives des poumons. Les patients peuvent être placés sous ECMO (par voie fémorale droite) afin de pallier une défaillance hémodynamique. À la fin de l'opération qui dure en moyenne 6 heures, les patients sont réveillés et extubés sur table si leur état respiratoire le permet. Dans le cadre d'une transplantation bi-pulmonaire pour fibrose, les patients gardent l'ECMO en sortie de bloc pour au moins 48 heures. Ils sont ensuite hospitalisés en Soins Critiques qui comprennent le service de Réanimation et l'Unité de Soins Intensifs Respiratoires (USIR).

En post-opératoire, la réhabilitation peut commencer dès que l'état neurologique, hémodynamique et respiratoire du patient le permet. Elle est multimodale et regroupe la mobilisation au lit, la mise au fauteuil, la verticalisation, du cycloergomètre, du renforcement musculaire et de la déambulation. Les patients sont vus deux fois par jour avec une séance de marche sur une demi-journée, et une séance de cycloergomètre sur l'autre demi-journée. Cela n'est possible que suivant leur état et l'organisation des soins médicaux et infirmiers. Les week-ends, en raison du nombre restreint de kinésithérapeutes présents, les patients n'ont qu'une séance par jour.

Données recueillies

Les données recueillies sont les suivantes :

Données démographiques :

- Date de naissance ; Sexe ; Taille ; Poids.

Données issues du dossier médical de SC :

- Pathologie respiratoire sous-jacente ; Transplantation mono- ou bi-pulmonaire ; score IGS II (Indice de Gravité Simplifié 2) à l'admission ; Durée de ventilation mécanique invasive ; Survenue d'une Dysfonction Primaire du Greffon, et son grade ; Utilisation de curares ; Recours à la dialyse ; Durée d'ECMO ; Nombre d'évènements infectieux au cours du séjour en SC définis par l'administration d'une antibiothérapie curative ; Nombre d'épisodes d'intensification de l'immunosuppression ; Durée de séjour en SC ;

Date du premier lever ; Date de la première marche ; Nombre de séances de réhabilitation ; Distance totale de marche ; Test de marche de 6 minutes de sortie de SC ; Dynamométrie de sortie de SC.

Ces données permettent d'évaluer les suites post-opératoires du patient et de déterminer les facteurs d'influence des critères de jugement.

Mesures inhérentes à l'étude :

- SS_{DF} à J-1, J3, J7, J14 et JSortie de SC.

Les données médicales et cliniques sont reportées par l'investigateur à partir du dossier médical du patient dans la base électronique de données de l'étude. Les données sont collectées à partir des logiciels Centricity™ Critical Care (GE) et Easily (HCL).

Déroulement de l'étude

Il est prévu que les patients participent à 6 visites pour compléter l'étude (Figure 6).



Figure 6 – Calendrier des visites de l'étude EchoSS-TP

Visite de sélection

La visite de sélection a lieu après l'inscription du patient sur liste de transplantation pulmonaire à l'hôpital Foch. L'investigateur vérifie que le patient remplit les critères d'éligibilité. Après lui avoir expliqué le protocole, il lui remet la lettre d'information (Annexe 2).

Visite d'inclusion

La visite d'inclusion a lieu lors de l'arrivée du patient en salle de réveil avant la TP. L'investigateur répond aux éventuelles questions du patient, s'assure de sa non-opposition et la trace dans le dossier médical. Il installe le patient et réalise la mesure de la SS_{DF} de la jambe gauche du patient.

Visites de suivi

Les visites de suivi ont lieu pendant l'hospitalisation en SC. L'investigateur réalise la mesure de la SS_{DF} en gardant le même repère qu'à J-1, aux différentes dates prévues par le protocole.

Visite de sortie

La participation du patient prend fin lors de sa sortie de SC, ou au maximum à J60 de la TP. En cas de décès du patient avant J60, la visite de sortie est la dernière réalisée.

Analyse statistique

Vue d'ensemble

La population d'analyse est décrite par les caractéristiques socio-démographiques et autres données recueillies à baseline (J-1) et à la sortie. Les statistiques descriptives sont calculées en fonction de la nature du paramètre : variables quantitatives décrites par la médiane et l'écart interquartile. Les variables qualitatives sont décrites par le nombre et pourcentage de patients pour chaque modalité. Les pourcentages sont calculés uniquement sur données complètes (exclusion des données manquantes). L'unité statistique est le patient.

Calcul du nombre de patients nécessaires

Chaque patient sera son propre contrôle pour comparer la surface de section entre J-1 et J7.

Les calculs de la taille de l'échantillon sont basés sur les résultats de l'étude de Puthuchearry [25]. Dans cette étude, incluant 63 patients en état critique, les SS_{DF} sont de 514 mm^2 [464-566] à J1 et 450 mm^2 [402-498] à J7.

Ces données nous permettent de déduire l'écart-type de la mesure. La corrélation entre les mesures à J1 et J7 est par ailleurs très forte (>0.8).

En supposant :

- Une surface de section moyenne du droit fémoral à J-1 de la TP : 514 mm^2
- Une surface de section moyenne du droit fémoral à J7 de la TP : 450 mm^2
- Un écart-type commun de la mesure : 198
- Une corrélation forte entre les mesures répétées à J-1 et à J7 : $\rho=0.8$

Un échantillon de 33 sujets confère une puissance de 80% pour rejeter l'hypothèse nulle selon laquelle la variation moyenne de la SS_{DF} est nulle, avec un risque alpha de 5%. Afin de tenir

compte d'un taux d'abandon et de données manquantes attendu de 20 %, le nombre de sujets nécessaires est porté à 42. Par conséquent, un total de 42 patients doit être inclus dans l'étude.

À raison de 70 TP en moyenne à l'hôpital Foch, la durée d'inclusion prévue de l'étude est de 18 mois.

Populations à analyser

Tous les critères d'évaluation sont analysés au sein de la population en « Intention de Traiter ».

Évaluation des objectifs

La normalité des données est vérifiée avec le test de Shapiro-Wilk.

Pour évaluer le critère de jugement principal, la variation de SS_{DF} par rapport J-1 est analysée par un modèle ANOVA à mesures répétées puis par des tests par paires. L'inflation du risque alpha par la multiplicité des tests n'a pas été pris en compte dans cette analyse intermédiaire.

Pour évaluer les critères de jugement secondaires, un coefficient de corrélation de Pearson est utilisé pour évaluer la corrélation entre la variation de SS_{DF} à J7 et la durée de séjour en SC, ainsi qu'entre la SS_{DF} à J-1 et l'IMC.

Le risque d'erreur de première espèce α est fixé à 5%.

Les analyses statistiques sont réalisées avec EasyMedStat (version 3.35).

Afin de garantir la transparence du protocole et de renforcer les résultats de l'étude, le protocole a été enregistré sur clinicaltrials.gov le 20/02/2024 sous l'identifiant NCT06268171 (Annexe 1).

Soutien et financement

La conception, la méthodologie et les statistiques du protocole ont été réalisées avec le soutien de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation de l'hôpital Foch.

Le projet a reçu le soutien financier de la Société de Réanimation de Langue Française via l'obtention de la bourse commune SRLF-SKR d'une valeur de 10000€ le 06/06/2024.

Résultats

Description de la population

Au 31/05/2024, 15 patients ont été identifiés depuis l'autorisation de démarrage de l'étude le 15/03/2024. Trois patients n'ont pas pu être inclus (une transplantation poumons-reins, une transplantation nocturne et un patient avec difficulté de réalisation de l'échographie). Sur les 12 patients inclus, 9 ont suivi l'étude dans son intégralité (Figure 7).

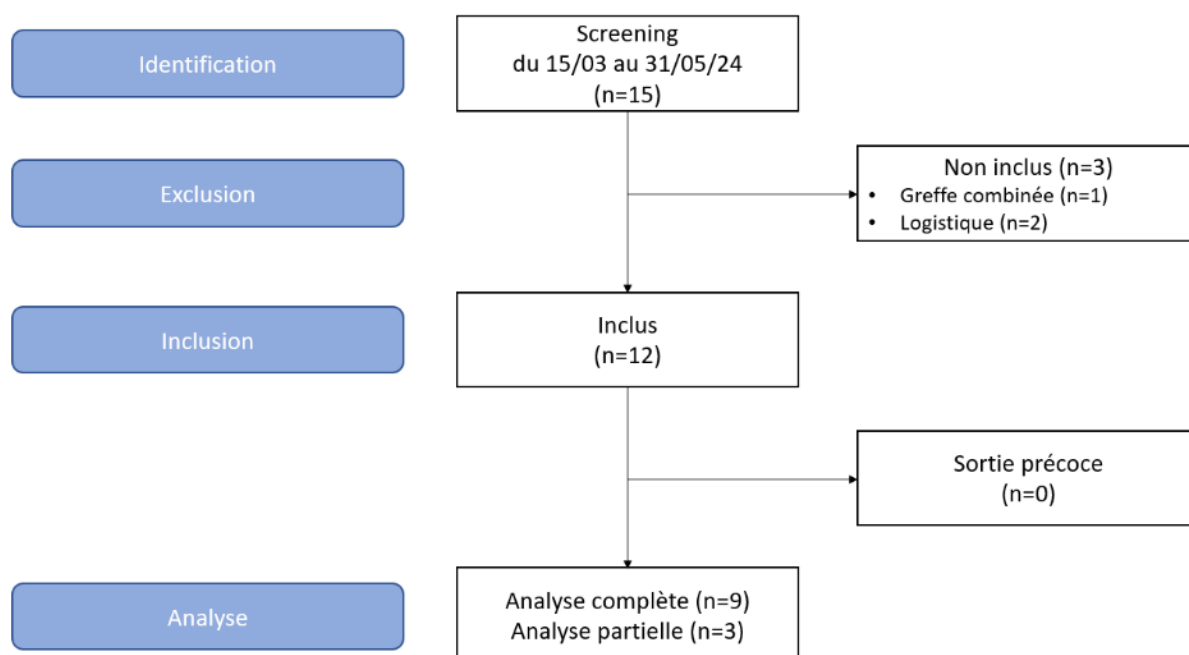


Figure 7 – Flowchart de l'étude EchoSS-TP

L'ensemble des caractéristiques des 12 patients inclus dans l'étude se trouve dans le tableau II.

Les douze sujets analysés étaient majoritairement des hommes (75%) et avaient un âge médian de 61 ans. Les patients étant majoritairement transplantés dans le cadre d'une fibrose pulmonaire (41,7%) et d'emphysème-BPCO (41,7%). Un patient a été transplanté pour une silicose pulmonaire et le dernier dans le cadre d'une retransplantation.

Tableau II – Caractéristique de la population

| Caractéristiques | Valeurs |
|--|----------------|
| Âge, médiane (IQR), ans | 61 (6,3) |
| Homme, N (%) | 9 (75) |
| IMC, médiane (IQR), kg/m ² | 25 (5,1) |
| Pathologie respiratoire sous-jacente, N (%) | |
| • Fibrose | 5 (41,7) |
| • Emphysème-BPCO | 5 (41,7) |
| • Retransplantation | 1 (8,3) |
| • Autre | 1 (8,3) |
| SS _{DF} J-1, médiane (IQR), mm ² | 305 (204,3) |
| Score IGS II à J0, médiane (IQR) | 40,5 (10) |
| Extubation sur table, N (%) | 5 (41,2) |
| Durée de ventilation mécanique, médiane (IQR), jours | 5 (5) |
| Survenue d'une DPG, N (%) | 0 (0) |
| Recours aux curares, N (%) | 0 (0) |
| Recours à la dialyse, N (%) | 0 (0) |
| Recours à l'ECMO, N (%) | 4 (33,3%) |
| Durée d'ECMO, médiane (IQR), jours | 2,5 (1) |
| Nombre d'événement infectieux, N (%) † | 6 (50) |
| Nombre d'intensification de l'immunosuppression, N (%) † | 0 |
| Durée de séjour en SC, médiane (IQR), jours † | 15 (6) |
| Premier lever, médiane (IQR), jours | 2,5 (4) |
| Première marche, médiane (IQR), jours § | 4 (4) |
| Nombre de séance de réhabilitation, médiane (IQR), N/jours † | 1,07 (0,1) |
| TDM6 de sortie, médiane (IQR), %théorique ‡ | 57,4 (12,4) |
| Dynamométrie de sortie, médiane (IQR), %théorique ‡ | 95,7 (27,9) |

Légende : † données manquantes pour 3 patients, § donnée manquante pour 1 patient, ‡ données manquantes pour 4 patients.

Concernant les suites opératoires, les patients avaient un score IGS II à l'admission en réanimation à 40,5 points en médiane, 5 patients étaient extubés sur table et aucune survenue de Dysfonction Primaire du Greffon ou recours aux curares et à la dialyse n'étaient à noter. Quatre patients ont gardé une ECMO en post-opératoire, avec une explantation à J+2,5.

La durée d'hospitalisation en réanimation et soins intensifs respiratoires était de 15 jours. Au cours du séjour, les patients allaient au fauteuil pour la première fois à J+2,5 et réalisaient leur première marche à J+4 en médiane. Ils avaient 1.07 séance de réhabilitation par jour.

Leur SS_{DF} à J-1 de l'intervention était de 305 mm² [135,17 ; 339,5].

Objectif principal

La variation de SS_{DF} aux différents temps de l'étude a été calculée en valeur absolue et en valeur relative (Tableau III).

Tableau III – Valeurs de SS_{DF} et variations absolue et relative par rapport à J-1

| Date de la mesure | J-1 | J3 | J7 | J14 § |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| Valeur moyenne de SS _{DF} , moyenne (SD), mm ² | 253,67 ± 117,76 | 233,92 ± 120,17 | 218,03 ± 112,25 | 194,38 ± 117,78 § |
| Variation absolue par rapport à J-1, moyenne (SD), mm ² | | -19,75 ± 31,17 | -35,64 ± 44,26 | -35,88 ± 80,78 |
| Variation relative par rapport à J-1, moyenne (SD), % | | -8,79 ± 12,19 | -12,36 ± 18,09 | -13,06 ± 21,85 |

Légende : § données manquantes pour 4 patients

La variation absolue moyenne entre les valeurs de SS_{DF} à J-1 et J3 était de -19,75mm² ± 31,17 et celle entre J-1 et J7 était de -35,64mm² ± 44,26. La différence moyenne de SS_{DF} entre J-1 et J14, calculée sur 8 patients, était de -35,88mm² ± 80,78%.

L'analyse répétée de la variation relative de SS_{DF} indiquait une différence significative de l'évolution de SS_{DF} par rapport à J-1 (p=0,04) (Figure 8).

Les tests par paires, non ajustés, de variation relative moyenne de SS_{DF} à J3, par rapport à J-1, étaient de $-8,79\% \pm 12,19$ ($p=0,03$) et de $-12,36\% \pm 18,90$ ($p=0,045$) à J7.

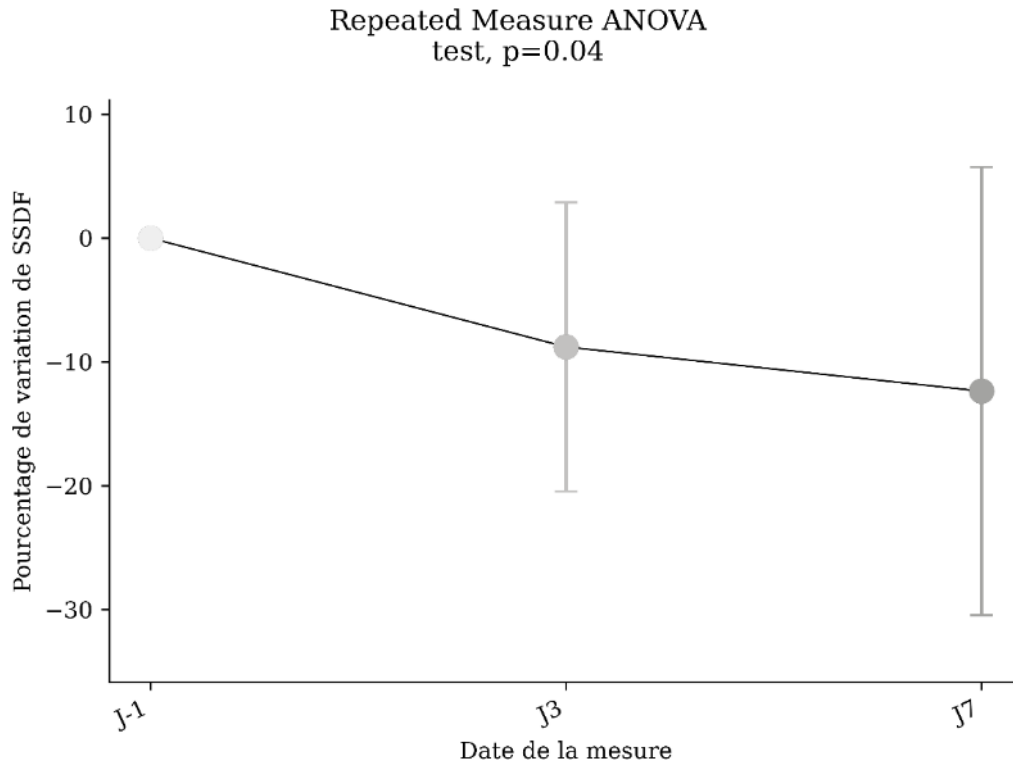


Figure 8 – Variation relative de la valeur de SS_{DF} entre J-1 et J3 et J7

Objectifs secondaires

La variation relative de SS_{DF} à J7 selon le motif de la transplantation pulmonaire n'a pas été testée en raison du nombre trop faible de patients à la date de l'analyse intermédiaire.

Concernant la corrélation entre la variation relative de SS_{DF} à J7, par rapport à J-1, et la durée d'hospitalisation en soins critiques, il n'existait pas de corrélation ($\rho=0,17$; $R^2=0,029$; $p=0,663$) (Figure 9).

Concernant la relation entre la valeur de la SS_{DF} à J-1 et l'IMC, il n'existait pas de corrélation ($\rho=0,0069$; $R^2<0.001$; $p=0,983$) (Figure 10).

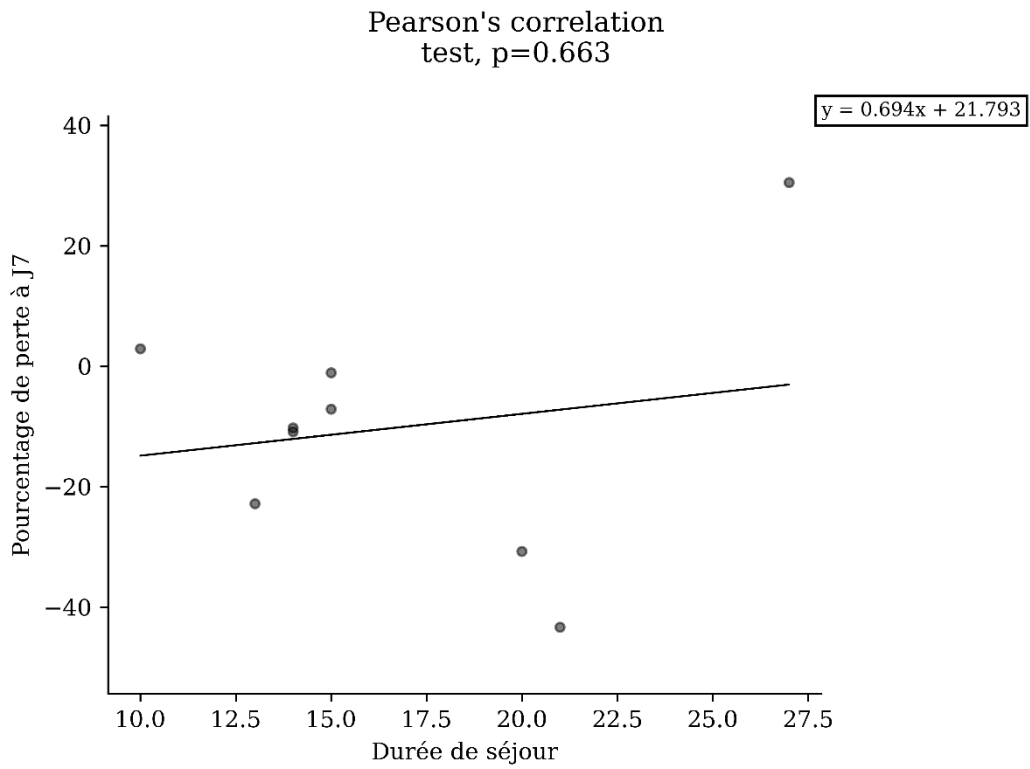


Figure 9 – Corrélation entre la variation de SS_{DF} à J7, par rapport à J-1, et la durée de séjour

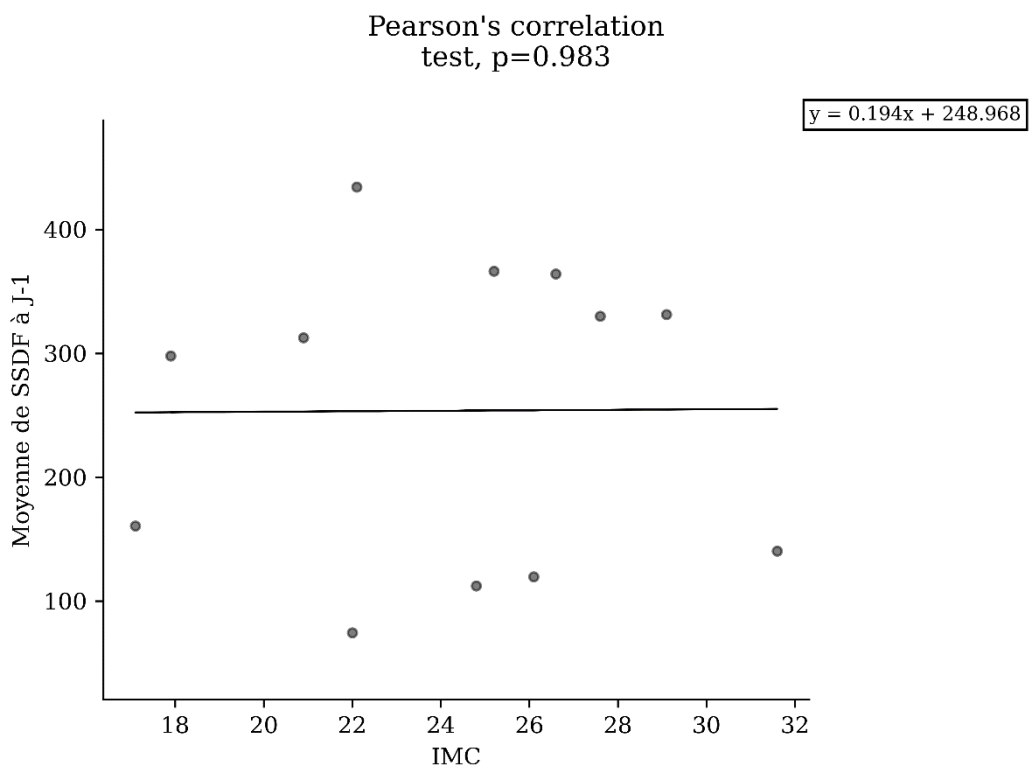


Figure 10 – Corrélation entre la SS_{DF} à J-1 et l'IMC

Discussion

Apports de l'étude

Sur les 42 patients prévus initialement, nous avons inclus et analysé 12 patients. Nos résultats, partiels à ce stade, montrent que les patients ont une perte significative de 12% en moyenne de SS_{DF} à J7 de la transplantation.

La perte musculaire au décours d'un séjour en soins critiques a déjà été étudiée dans la littérature [25, 26, 28]. Les données montrent que les patients perdent en moyenne près de 15% de SS_{DF} au bout d'une semaine d'hospitalisation [26]. Cependant, ces données n'étaient valides que chez les patients « tout venant » de réanimation. Chez la population spécifique de patients transplantés pulmonaires, les données existantes montraient qu'il existait une perte de force de l'ordre de 30% [15], mais à distance de l'opération et sans valeur pronostique [30].

En raison du nombre insuffisant de patients inclus au moment de l'analyse intermédiaire, il n'a pas été possible d'évaluer tous les objectifs secondaires. Néanmoins, les premiers résultats semblent indiquer que la perte de SS_{DF} à J7 n'est pas un bon indicateur pour prédire la durée de séjour en SC, et qu'il n'existe pas de corrélation entre la SS_{DF} et l'IMC en pré-opératoire. Ces résultats seront à confirmer après l'inclusion et l'analyse de tous les patients. Pour expliquer le premier résultat, on peut formuler l'hypothèse que les suites post-opératoires ont été relativement simples dans notre cohorte, se traduisant par une durée de séjour trop courte pour évaluer son intérêt pronostic. Quant au second résultat, on peut supposer que l'IMC n'était pas le meilleur marqueur pour comparer la SS_{DF} à la morphologie du patient. Il aurait probablement été plus pertinent d'utiliser le pourcentage de masse maigre calculé via un impédancemètre. Ces résultats seront à confirmer après l'inclusion et l'analyse de tous les patients. Par ailleurs, il est intéressant de noter que ces suites opératoires relativement simples ont probablement permis d'initier précocement la réhabilitation avec un premier lever en médiane à J+2,5 et une première marche à J+4. Ces résultats sont en adéquation avec les données précédentes de l'équipe en cours de publication. Il sera intéressant de regarder à terme si cette réhabilitation précoce permet d'inverser le phénomène de perte musculaire sur la fin du séjour.

Forces et limites de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée uniquement à l'hôpital Foch. Cependant, étant le premier centre de TP français depuis plusieurs années [2], le recrutement rapide des patients a

été possible. De plus, son expérience et les procédures spécifiques mises en œuvre (désimmunisation par échange plasmatique préopératoire, réhabilitation du greffon par procédure ex-vivo³) font que la population de patients inscrits sur liste de TP est diversifiée.

Les mesures échographiques ont été réalisées par trois opérateurs différents, ce qui peut induire des erreurs. Toutefois, la plupart des mesures ont été réalisées par l'investigateur principal afin d'essayer de limiter ce risque de biais. Des études ont également montré qu'il existait une bonne reproductibilité des mesures inter-opérateurs [28, 29]. Concernant le choix du critère principal, il a été décidé de réaliser une évaluation musculaire quantitative avec la SS_{DF} , plus rapide et facilement réalisable, plutôt qu'une évaluation qualitative. En effet, il est également possible d'évaluer la qualité du muscle via la pennation des fibres musculaires [31] et l'échogénicité via le score de Heckmatt [32]. Cependant, ce type de mesure est plus contraignant à réaliser et ne permet pas forcément de répondre mieux à notre hypothèse initiale. De surcroît, une évaluation clinique, via le TDM6 et la dynamométrie du quadriceps, a également été réalisée. Le lien entre ces dernières et la SS_{DF} sera réalisé dans l'analyse post-hoc de l'étude.

Enfin, les valeurs de SS_{DF} à J-1 de notre étude sont relativement inférieures par rapport à celles rapportées à l'admission par l'équipe de Puthuchery et utilisées dans notre calcul d'effectif [25]. Cela pourrait s'expliquer par le profil sarcopénique des patients en pré-transplantation (Figure 11).

³ La procédure d'ex-vivo est une technique de reconditionnement préopératoire du greffon pulmonaire. Elle permet d'évaluer et d'améliorer ses capacités fonctionnelles avant la transplantation.



Figure 11 – Photographie des mollets d’un patient inclus dans l’étude

Hypothèses

Pour expliquer la perte musculaire au cours du séjour en réanimation, une des hypothèses principales est le sepsis. Le sepsis est défini comme le dysfonctionnement d’un organe causé par une réponse dérégulée de l’hôte à l’infection [33]. La réponse de l’organisme face au sepsis se traduit par une libération massive d’hormones de stress et de cytokines qui modifient son métabolisme [34]. Il se produit alors un déséquilibre des dépenses énergétiques en faveur d’un état catabolique accompagné d’un changement du profil de consommation des nutriments au détriment des protéines [35]. La consommation basale de protéines chez un sujet sain représente 15%, mais elle peut monter à plus de 40% au cours du sepsis. Cette protéolyse, induite par les médiateurs du stress, est un mécanisme d’adaptation de l’organisme pour la survie. Elle se traduit par une atrophie musculaire, la majorité des protéines de l’organisme se trouvant dans le muscle squelettique. Cette amyotrophie se retrouve cliniquement par une faiblesse généralisée qui est la NMAR [18, 20]. Cette dysfonction peut perdurer à cause de l’atteinte mitochondriale supplémentaire qui peut mettre du temps à récupérer et permettre à nouveau un

anabolisme musculaire de qualité [34]. En outre, l'atteinte musculaire peut être aggravée par l'immobilité [36]. Dans une étude sur des rats [37], Fink a montré que l'immobilité durant des conditions de sepsis majorait la dégradation musculaire (Figure 12).

Cinquante pour cent des patients de notre cohorte ont rencontré un évènement infectieux en post-opératoire ayant nécessité la mise sous antibiothérapie. Le sepsis ne peut donc pas être la seule explication à cette perte musculaire. Cependant, la situation de stress rencontrée par l'organisme suite à l'intervention et ses suites opératoires immédiates, peut favoriser le catabolisme musculaire. Il serait intéressant de regarder si le profil de consommation des nutriments est différent chez les patients en post-opératoire. Cela serait possible chez les patients ventilés avec mesure de la calorimétrie indirecte. Enfin, une fois les 42 patients inclus, l'analyse multivariée permettra peut-être de trouver des facteurs explicatifs à ce phénomène.

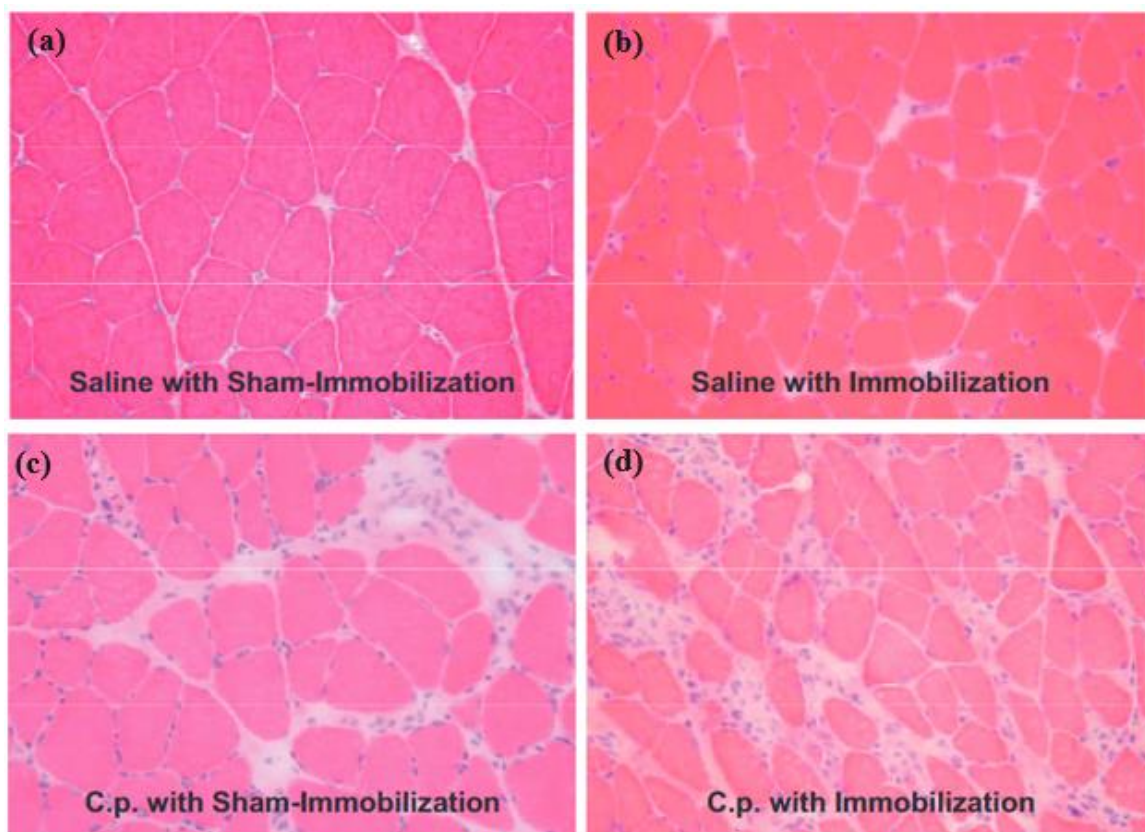


Figure 12 – Comparaison de cellules musculaires exposées à des conditions sans sepsis et sans immobilisation (a), sans sepsis et immobilisation (b), avec sepsis et sans immobilisation (c) et avec sepsis et immobilisation (d)

D'après Fink et al. [37]

Légende : C.p. : Corynebacterium parvum

Cependant, en prévision de cette perte qui semble irrémédiable, il n'existe pas à ce jour de technique permettant de limiter la fonte musculaire durant la période initiale critique. Les recommandations formalisées d'experts de la Société de Kinésithérapie de Réanimation conseillent de commencer les mobilisations passives dès la phase de sédation, sans la participation du patient [23]. Cependant, deux études ayant évalué les effets de la mobilisation passive sur le métabolisme semblent montrer que cette dernière est sans effet sur celui-ci [38, 39]. En comparant les mobilisations passives et actives via la VO_2 ⁴, les auteurs ont pu montrer que la VO_2 ne variait pas durant les mobilisations passives, suggérant leur absence d'effet systémique ou musculaire.

Perspectives

A partir des données complètes de l'étude EchoSS-TP et des 42 patients analysés, il devrait être possible de quantifier plus précisément la perte musculaire des patients au décours de la TP, ainsi que sa cinétique et sa dynamique. L'analyse post-hoc devrait permettre d'identifier quels facteurs influencent le catabolisme musculaire, mais également de déterminer si la réhabilitation précoce initiée en SC permet de débiter un anabolisme avec une diminution, voire une inversion, de la perte de SS_{DF} au cours du séjour.

L'objectif de décrire le rapport SS_{DFJ-1}/IMC dans notre étude initiale était de pouvoir le réemployer dans une future étude avec analyse de la mortalité à 1 an. L'idée étant de pouvoir déterminer une valeur seuil de SS_{DF} , en fonction de la morphologie du patient, à atteindre afin de guider la pré-réhabilitation. La sarcopénie pré-opératoire étant un facteur de risque plus facilement modifiable pour améliorer le pronostic des patients.

Si actuellement beaucoup de moyens sont investis dans la recherche médicamenteuse ou technologique, la réhabilitation permet également d'améliorer l'état des patients notamment en post-opératoire immédiat. Et cela malgré la lourdeur de la prise en charge, comme l'a montré notre étude. Pour arriver à ce niveau de précocité et d'intensité de réhabilitation, l'hôpital Foch a investi dans des moyens humains et matériel. Il pourra être intéressant dans un premier temps de comparer les différences de pratique avec les autres équipes françaises. Cela pourrait permettre par la suite d'évaluer les bénéfices de protocoles de kinésithérapie précoce.

⁴ La VO_2 représente la consommation d'oxygène à un moment donné.

Conclusion

La transplantation pulmonaire est un traitement médico-chirurgical qui concerne relativement peu de patients en France et dans le monde. Cependant, de par son côté symbolique et éthique, la prise en charge se doit d'être maximaliste. L'essor de nouvelles technologies comme la thérapie génique pour la mucoviscidose, ou le reconditionnement pré-opératoire des greffons, laissent présager une augmentation et une modification du profil des candidats. La disponibilité de nouveaux greffons permet aux équipes de transplantation de proposer cette opération à des patients plus âgés et sarcopéniques. Cependant, cette intervention et ses suites immédiates entraînent une perte musculaire inéluctable pour les patients. Dans notre étude, cette perte musculaire est mesurée à -12% de surface de section du muscle droit fémoral à J7 par rapport à une évaluation pré-opératoire.

Une fois l'étude complétée, l'analyse des facteurs influençant cette variation musculaire, ainsi que le pronostic des patients à distance de l'opération, permettra de savoir quelle place donner à la mesure échographique de la SS_{DF} en pré- et post-opératoire. Elle devrait permettre de guider et d'optimiser dans de futurs travaux les programmes de réhabilitation.

Au final, tous ces traitements qu'ils soient médicamenteux, technologiques ou plus simplement humains, doivent permettre d'améliorer les capacités fonctionnelles ainsi que la qualité de vie des patients après leur transplantation pulmonaire.

Références bibliographiques

- [1] Agence de Biomédecine. Greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire. Rapport d'activité médical et scientifique. 2022
- [2] Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(11):1349-1379.
- [3] Hirschi S, Le Pavec J, Schuller A, et al. Contre-indications à la transplantation pulmonaire. *Rev Mal Respir*. 2023;40 Suppl 1:e13-e21.
- [4] Roux A, Sage E, Cerf C, et al. Évolution et progrès en transplantation pulmonaire : étude de la cohorte de 600 premiers patients transplantés pulmonaires à l'hôpital Foch. *Rev Mal Respir*. 2019;36(2):142-154.
- [5] Aubier M, Demoly P, Hauet T, et al. Transplantation pulmonaire de l'adulte en France, état des lieux. Rapport de l'académie nationale de médecine. 2023.
- [6] Snell GI, Yusef RD, Weill D, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading-A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(10):1097-1103.
- [7] Verleden SE, Vos R, Verleden GM. Chronic lung allograft dysfunction: light at the end of the tunnel?. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019;24(3):318-323.
- [8] Raskin J, Vanstapel A, Verbeken EK, et al. Mortality after lung transplantation: a single-centre cohort analysis. *Transpl Int*. 2020;33(2):130-141.
- [9] Lamas DJ, Lakin JR, Trindade AJ, et al. Looking beyond Mortality in Transplantation Outcomes. *N Engl J Med*. 2018;379(20):1889-1891.
- [10] Singer LG, Chowdhury NA, Faughnan ME, et al. Effects of Recipient Age and Diagnosis on Health-related Quality-of-Life Benefit of Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):965-973.
- [11] Hsu J, Krishnan A, Lin CT, et al. Sarcopenia of the Psoas Muscles Is Associated With Poor Outcomes Following Lung Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2019;107(4):1082-8.

- [12] Bigelow B, Toci G, Etchill E, et al. Nutritional Risk Index: A Predictive Metric for Mortality After Lung Transplant. *Ann Thorac Surg.* 2021;112(1):214-220.
- [13] Kirk B, Cawthon PM, Arai H, et al. The Conceptual Definition of Sarcopenia: Delphi Consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Age Ageing.* 2024;53(3):afae052.
- [14] Zappella N, Vaillant G, Saker L, et al. Clinical assessment of scannographic markers for sarcopenia in lung transplant candidates. *Respir Med.* 2022;201:106926.
- [15] Maury G, Langer D, Verleden G, et al. Skeletal Muscle Force and Functional Exercise Tolerance Before and After Lung Transplantation : A Cohort Study. *Am J Transplant.* 2008;8(6):1275-81.
- [16] Langer D. Rehabilitation in Patients before and after Lung Transplantation. *Respiration.* 2015;89(5):353-362.
- [17] Hume E, Ward L, Wilkinson M, et al. Exercise training for lung transplant candidates and recipients: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2020 Oct 28;29(158):200053.
- [18] Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):637-653
- [19] De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002;288(22):2859-2867.
- [20] Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1626-35.
- [21] Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 1991;14(11):1103-1109.
- [22] Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(14):1293-1304.
- [23] Roeseler J, Sottiaux T, Lemiale V, et al. Prise en charge de la mobilisation précoce en réanimation, chez l'adulte et l'enfant (électrostimulation incluse). *Réanimation.* 2013;22(2):207-18.

- [24] Cottureau G, Dres M, Avenel A, et al. Handgrip Strength Predicts Difficult Weaning But Not Extubation Failure in Mechanically Ventilated Subjects. *Respir Care*. 2015;60(8):1097-1104.
- [25] Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310(15):1591-1600.
- [26] Fazzini B, Märkl T, Costas C, et al. The rate and assessment of muscle wasting during critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023 ;27(1):2.
- [27] Reinsma GD, ten Hacken NH, Grevink RG, et al. Limiting factors of exercise performance 1 year after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(11):1310-1316.
- [28] Seymour JM, Ward K, Sidhu PS, et al. Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD. *Thorax*. 2009;64(5):418-23.
- [29] Gellhorn AC, Carlson MJ. Inter-rater, intra-rater, and inter-machine reliability of quantitative ultrasound measurements of the patellar tendon. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(5):791-6.
- [30] Rozenberg D, Wickerson L, Singer LG, et al.. Sarcopenia in lung transplantation : A systematic review. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33(12):1203-12.
- [31] Le Neindre A, Fossat G. Interet de l'échographie thoracique et musculaire en kinésithérapie de réanimation. *Méd Intensive Réa*. 2017;26:426-434.
- [32] Grimm A, Teschner U, Porzelius C, et al. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17(5):R227.
- [33] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
- [34] Pierre A, Favory R, Brassart B, et al. Dysfonction énergétique au cours du sepsis. *Med Intensive Réa*. 2024 ;33(1):29-46.
- [35] Occhiali E, Urli M, Pressat-Laffouilhère T, et al. Dynamic metabolic changes measured by indirect calorimetry during the early phase of septic shock: a prospective observational pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2022;76(5):693-697.

- [36] Griffiths RD. The 1995 John M. Kinney International Award for Nutrition and Metabolism. Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill: background. *Nutrition*. 1997;13(1):70-74.
- [37] Fink H, Helming M, Unterbuchner C, et al. Systemic inflammatory response syndrome increases immobility-induced neuromuscular weakness. *Crit Care Med*. 2008;36(3):910-916.
- [38] Hickmann CE, Roeseler J, Castanares-Zapatero D, et al. Energy expenditure in the critically ill performing early physical therapy. *Intensive Care Med*. 2014;40(4):548-555
- [39] Medrinal C, Combret Y, Prieur G, et al. Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: a randomised cross-over trial. *Crit Care*. 2018;22(1):110.

Annexes

Annexe 1 – Obligations réglementaires et administratives

| | |
|---|---|
| Comité de Protection des Personnes Sud-Est I | Date d'avis initial : 13/02/2024 Référence CPP : 24.00074.000387 |
| Agence Nationale de Santé et du Médicament | Date de déclaration : 07/11/2023 ID RCB : 2023-A02390-45 |
| Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés | Date d'engagement : 22/10/2021 |
| ClinicalTrials.gov | Date de dépôt : 20/02/2024 NCT06268171 |



Note d’information

Évaluation par échographie de la variation de surface de section du droit fémoral au décours de la transplantation pulmonaire

Étude EchoSS-TP

ID-RCB n°2023-A02390-45

Madame, Monsieur,

Le / La kinésithérapeute, M./ Mme (Nom, Etablissement, n° Tel)

.....
appelé(e) « investigateur » dans la suite de ce document, vous propose de participer à une recherche non-interventionnelle dénommée “**Évaluation par échographie de la variation de surface de section du muscle droit fémoral au décours de la transplantation pulmonaire**”.

Le but de ce document est de vous donner les informations importantes concernant cette recherche, les bénéfices et les risques potentiels que vous encourez, et la loi qui vous protège (articles L.1121-1 et suivants ainsi qu’aux articles R.1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique). Prenez le temps de lire ce document et n’hésitez pas à poser toutes vos questions à l’investigateur. Vous pouvez prendre le temps nécessaire pour vous décider à participer ou non à cette recherche. Si vous le souhaitez, vous pouvez en discuter avec vos amis, votre famille ou votre médecin traitant avant de prendre votre décision.

Qui est le responsable de la recherche et quelles sont les autorisations ?

Le Promoteur et Responsable de la recherche, y compris du traitement des données personnelles nécessaire à cette recherche, est l’Hôpital Foch, situé au 40, rue Worth 92150 Suresnes. L’Hôpital Foch est un établissement de santé privé d’intérêt collectif c’est-à-dire qu’il participe

aux missions de service public de soin, d'enseignement et de recherche. A ce titre, il peut utiliser vos données personnelles.

L'investigateur principal est Matthieu REFFIENNA, kinésithérapeute au sein de l'Hôpital Foch. Le responsable scientifique est le Pr Jonathan MESSIKA médecin au sein de l'Hôpital Foch.

L'Hôpital Foch a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est I en date du 13/02/2024 pour la réalisation de cette étude. Le protocole a été envoyé à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour information le 07/11/2023. L'Hôpital Foch a également signé un engagement à la méthodologie de référence MR003 éditée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) le 06/02/2017. Cette recherche est conforme à cette méthodologie.

Quel est l'objectif de la recherche ?

Avec l'avancée en âge, les interventions chirurgicales et les hospitalisations entraînent une perte de masse musculaire (appelée sarcopénie lorsque celle-ci est importante). A ce jour, cette masse musculaire est évaluée par un examen d'imagerie (tomodensitométrie) plusieurs mois avant la transplantation pulmonaire et ne fait pas l'objet d'une réévaluation. La sarcopénie risque d'entraîner une perte de mobilité que nous souhaiterions détecter rapidement afin d'initier une rééducation par un kinésithérapeute.

Nous supposons que la mesure du muscle de la cuisse par échographie quelques heures avant la Transplantation pulmonaire et pendant le séjour post opératoire en réanimation permettrait d'apprécier la fonte musculaire chez les patients transplantés pulmonaires.

Cette recherche se propose donc d'observer la taille du muscle de la cuisse suite à la transplantation pulmonaire.

Pourquoi cette recherche vous est-elle proposée ?

Cette recherche vous a été proposée car vous êtes inscrit sur liste de transplantation pulmonaire à l'hôpital Foch.

Comment participer à la recherche ?

Votre décision de participer ou non à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Vous devez pour cela répondre aux critères d'inclusions. Si vous souhaitez vous opposer à participer, vous devez le signaler à l'investigateur qui notera ce refus dans votre dossier médical afin que

vos données personnelles ne soient pas utilisées. Vous restez libre de changer d'avis sur votre participation à cette recherche à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Cela n'affectera en rien les soins médicaux dont vous aurez besoin. Vous pouvez participer simultanément à une autre recherche.

Quelle est la méthodologie de la recherche ?

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle se déroulant uniquement à l'hôpital Foch. 42 patients seront inclus dans l'étude.

Que va-t-il se passer durant la recherche ?

La taille du muscle de votre cuisse (quadriceps) sera évaluée à l'aide d'une échographie la veille de l'intervention puis 4 fois au cours de votre séjour en réanimation et USIR. L'objectif principal est d'observer la variation de la taille du muscle à la fin de séjour par rapport à sa taille initiale. Cette mesure de la taille de votre muscle ne va rien changer à votre prise en charge. La mesure par échographie est rapide, superficielle et indolore. Elle sera réalisée dans votre lit.

Quels sont les risques et bénéfices prévisibles ?

Il n'y aura pas de bénéfice direct pour vous à participer à cette étude. En revanche, votre participation pourrait nous permettre de mieux connaître l'évolution de la taille des muscles au décours de la transplantation pulmonaire et l'hospitalisation initiale. Cette recherche étant non interventionnelle, il n'y a aucun risque pour vous à y participer.

Quels sont les frais occasionnés par la recherche ?

Les frais liés à cette étude, c'est-à-dire tous les examens spécifiques liés à cette recherche, sont à la charge du promoteur. Votre participation à cette recherche n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire, votre suivi étant réalisé à l'occasion de l'hospitalisation effectuée à l'hôpital dans le cadre de votre prise en charge normale. Par ailleurs, aucun éventuel avantage financier ne peut être tiré de la participation à la recherche, même dans l'éventualité où celle-ci mène à la réalisation de produits commercialisés.

Quel(le)s sont les données collecté(e)s

Les données nécessaires à la réalisation de la recherche sont collectées directement auprès de vous ou indirectement dans vos dossiers administratifs et médicaux de l'Hôpital.

Données démographiques :

- Date de naissance (mois et année uniquement),
- Sexe,
- Taille,
- Poids.

Données issues du dossier médical de Soins Critiques :

- Données concernant la transplantation,
- Données concernant la ventilation mécanique,
- Données relatives à la durée de votre séjour,
- Données relatives aux traitements reçus pendant votre séjour en réanimation,
- Données relatives à votre réhabilitation motrice

Mesure inhérente à l'étude :

- SS_{DF} à J-1, J3, J7, J14 et J+Sortie de SC.

Quelle sécurité est mise en œuvre pour protéger vos données personnelles ?

La confidentialité de vos données sera assurée notamment par l'attribution, à chaque participant, d'un numéro de code. Seul l'investigateur principal et son équipe détiendront la liste de correspondance entre votre identité et votre numéro d'identification dans la recherche.

Qui a accès à vos données personnelles ?

Seule l'équipe médicale qui vous suit a accès à vos données personnelles identifiantes (nom, prénom, date de naissance...). Le personnel de recherche autorisé, dans le cadre de sa mission de contrôle de la qualité des données recueillies pour la recherche, peut avoir un accès aux données identifiantes nécessaires à la recherche et contenues dans votre dossier médical. Il est soumis au secret professionnel. Par ailleurs, des représentants des Autorités de Santé françaises, également soumis au secret professionnel, pourraient avoir accès à ces données de façon nominative, comme par exemple dans le cas d'audit ou d'inspection. Il n'est prévu aucun transfert de données à caractère personnel en dehors de l'Espace Economique Européen.

Quel est le devenir de vos données personnelles ?

Vos données ne seront conservées que dans l'optique de répondre aux objectifs de la recherche, puis elles seront archivées selon la réglementation en vigueur.

L'ensemble des données personnelles collectées sera conservé pendant 15 ans après la fin de cette recherche. Elles feront également l'objet d'un archivage permettant de les réutiliser pour d'autres projets de recherche portant sur votre maladie et sa prise en charge. Sauf opposition de votre part, vos données personnelles pourront être réutilisé(e)s pour poursuivre des recherches scientifiques, portant sur votre maladie et sa prise en charge, en France ou à l'étranger, par le promoteur ou des organismes agissant au nom du promoteur dans le strict respect de la réglementation.

Quelles informations pourraient vous être transmises ?

Vous aurez la possibilité d'être informé(e) des résultats globaux de cette recherche, une fois que celle-ci sera terminée, sur simple demande auprès du médecin investigateur, conformément à l'article L1122-1 du Code de la Santé Publique.

Vous aurez également la possibilité de vous rendre sur le site internet de l'Hôpital Foch (<http://www.hopital-foch.com>). Vous y trouverez les publications scientifiques de la recherche.

Quels sont vos droits ?

Votre participation à cette recherche est purement volontaire, vous êtes libre de ne pas y participer. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre. De la même manière, il n'y aura aucune modification de votre prise en charge. Vous pourrez tout au long de la recherche demander des explications sur le déroulement de la recherche l'investigateur qui vous suit. De même, vous êtes libre, à tout moment, d'interrompre votre participation à cette recherche sans justification, en informant l'investigateur. Ceci ne peut, en aucun cas, altérer vos relations avec lui ou la qualité des soins qui vous sont prodigués. Par ailleurs, vous pouvez vous faire assister par une personne de confiance qui vous accompagne dans toutes vos démarches et assiste à vos entretiens médicaux afin de vous aider dans vos décisions si cela vous apparaît nécessaire, en accord avec l'article L.1111-6 du Code de la Santé Publique.

Conformément aux dispositions légales et réglementaires, notamment au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et la Loi Informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification des données vous concernant qui sont inexactes ou incomplètes et d'effacement sauf si cet effacement est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation de la recherche. Vous disposez également d'un droit à la limitation et d'opposition au traitement de vos données personnelles à tout moment, vous opposer à

l'utilisation de vos données personnelles. Néanmoins, même si vous formulez cette opposition, l'utilisation de vos données personnelles collectées avant ce retrait reste possible. Ces droits concernant vos données personnelles s'exercent auprès de l'investigateur qui seul connaît votre identité ou directement auprès du Délégué à la protection des données. Si vous estimez que vos droits ne sont pas respectés, vous pouvez également exercer votre droit de réclamation auprès de la Commission nationale Informatique et libertés, via le site <https://www.cnil.fr/fr/plaintes> ou à l'adresse postale suivante : Commission nationale Informatique et libertés (CNIL), 3 place de Fontenoy – 75015 Paris.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique.

En cas de questions ou de difficultés, avec qui peut-on communiquer ?

Investigateur Principal

Nom : Matthieu REFFIENNA

Adresse e-mail : m.reffienna@hopital-foch.com

Tel : 0146252359

Délégué à la protection des données :

Adresse e-mail : dpo@hopital-foch.com

Adresse postale : Délégué à la protection des données de l'Hôpital Foch, Hôpital Foch, 40 rue Worth BP 36, 92151 Suresnes.