

Poumon artificiel : mythe ou réalité ?

Artificial lung: myth or reality?

S. Collaud*, O. Mercier*

Plus de 235 millions de personnes dans le monde sont atteintes de maladie pulmonaire et plus de 3 millions de personnes en meurent chaque année (1). En cas d'insuffisance respiratoire, lorsque le traitement médicamenteux seul ne suffit plus, la ventilation mécanique reste un pilier de la prise en charge. Pourtant, les conséquences de la ventilation mécanique ne sont pas anodines et incluent les pneumopathies infectieuses et autres traumatismes mécaniques (baro- et volotraumatismes). Les avancées récentes des technologies de circulation extracorporelle telle l'ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) ont permis l'entrée de cette technologie dans les centres de réanimation modernes comme soutien respiratoire complémentaire à la traditionnelle ventilation mécanique en cas d'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique. En effet, l'essai randomisé et contrôlé CESAR a permis de démontrer que les patients adultes avec insuffisance respiratoire potentiellement réversible sévère et adressés dans un centre disposant de la technologie ECMO avaient une meilleure survie à 6 mois sans handicap, comparés aux patients traités de manière conventionnelle avec ventilation mécanique (2). Dans une autre étude incluant cette fois des patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique terminale en attente de transplantation pulmonaire, les patients sélectionnés pour le soutien par ECMO en alternative à la ventilation mécanique avaient une survie à 6 mois après transplantation pulmonaire supérieure à celle du groupe de patients ayant bénéficié d'une prise en charge conventionnelle par ventilation mécanique (80 contre 50 %) [3]. Il existe donc un espoir d'amélioration du devenir des

patients atteints d'insuffisance respiratoire grâce à la technologie ECMO actuelle. Dans un futur proche, nous misons sur la nouvelle génération de poumon artificiel qui révolutionnera la prise en charge des patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë et chronique. Dans cet article, la technologie actuelle du poumon artificiel est discutée. Les défis à relever pour créer les poumons artificiels de la prochaine génération sont également décrits.

Définition

Le poumon artificiel est un terme générique qui définit un dispositif permettant de suppléer à la fonction de décarboxylation et d'oxygénation du poumon. Actuellement en pratique clinique, les poumons artificiels, plus communément appelés "oxygénateurs sanguins" ou "oxygénateurs" sont des modules composés de fibres creuses permettant les échanges gazeux. En pratique, ces oxygénateurs sanguins sont utilisés en chirurgie cardiothoracique et font partie du circuit de circulation extracorporelle (CEC). Plus récemment, ces oxygénateurs sanguins ont été intégrés au circuit d'ECMO.

Données de base

Les échanges gazeux dans le poumon naturel se font au niveau de la barrière alvéolocapillaire. La capacité de diffusion de l'oxygène (O₂) et du dioxyde de carbone (CO₂) au niveau du poumon est proportionnelle à la surface d'échanges gazeux de la membrane alvéolocapillaire, et inversement proportionnelle à la distance de diffusion au travers de cette même membrane. La capacité exceptionnelle d'échanges gazeux du poumon provient donc d'une grande surface d'échange de 100 à 150 m², très compactée avec un rapport de surface sur volume sanguin élevé d'environ 300 cm⁻¹ et une très faible distance de diffusion de 1-2 µm. Ces caractéristiques permettent des échanges gazeux pour l'O₂ et le CO₂ au repos

* Département de chirurgie thoracique, vasculaire et de transplantation cardiopulmonaire, hôpital Marie-Lannelongue, Université Paris-Sud, Le Plessis-Robinson.

Tableau I. Comparaison des propriétés du poumon naturel et des oxygénateurs sanguins actuels (4).

	Poumon	Oxygénateur
Surface d'échange	100-150 m ²	1-4 m ²
Surface/volume	300 cm ⁻¹	28 cm ⁻¹
Distance de diffusion	1-2 µm	10-30 µm
Échange gazeux pour O ₂	210-3200 ml/mn	200-400 ml/mn

Points forts⁺

» Plus de 235 millions de personnes dans le monde sont atteintes de maladie pulmonaire et plus de 3 millions de personnes en meurent chaque année.

» En complément de la ventilation mécanique, les systèmes d'ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) permettent de soutenir les malades atteints d'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique. Les modes *Bridge to Recovery* et *Bridge to Transplantation* sont les 2 seuls modes de déploiement des systèmes d'ECMO actuellement.

» Dans un futur proche, l'amélioration de la biocompatibilité et la miniaturisation des éléments du système de poumon artificiel permettront la création d'un dispositif totalement implantable, qui pourra être déployé en modes *Bridge to Transplantation* et *Destination Therapy*.

Mots-clés

Extracorporeal membrane oxygenation

Poumon artificiel

Microcanaux

Bridge to Transplant

Bridge to Recovery

de 200-250 ml/mn et des valeurs jusqu'à 10-20 fois supérieures à l'effort (4). En comparaison, les oxygénateurs sanguins à fibres creuses utilisés à l'heure actuelle ont des surfaces d'échanges de 1 à 4 m², compactées de manière moins dense, avec un rapport surface sur volume sanguin environ 10 fois inférieur à celui obtenu dans le poumon naturel. La distance de diffusion des gaz est également plus élevée, d'environ 10-30 µm. Ainsi les oxygénateurs actuels, en utilisant un gaz contenant 100 % d'O₂, peuvent uniquement suppléer aux échanges gazeux d'un patient au repos (*tableau 1*) [4]. Pour créer un poumon artificiel utilisant l'air ambiant comme gaz d'apport et pouvant suppléer aux besoins d'un patient même à l'effort, une amélioration majeure des capacités d'échanges gazeux des oxygénateurs actuels est nécessaire.

Principes de base

Les oxygénateurs sanguins actuels ou membranes sont composés d'un enchevêtrement de fibres creuses. Les fibres creuses sont des tubes en polymère (polyméthylpentène [PMP]) dont la paroi mesure entre 20 à 50 µm d'épaisseur avec un diamètre extérieur de 200 à 400 µm. La lumière de ces fibres creuses est balayée par un gaz avec des fractions d'O₂ variant de 21 à 100 % (*figure 1*). Le sang, lui, coule dans l'interstice entre ces fibres, perpendiculairement au sens du flux de gaz (*figure 2*). Comme la paroi des fibres creuses est poreuse, l'O₂ diffuse le long de son gradient de concentration au travers de la fibre vers l'interstice rempli de sang et le CO₂, dans le sens inverse, soit de l'interstice vers la lumière des fibres. Le rôle de la membrane de décarboxylation et d'oxygénation du sang est ainsi rempli.

Applications cliniques

De nos jours, ces oxygénateurs sanguins sont utilisés en chirurgie cardiothoracique. Ils font partie des circuits de CEC pour les interventions à cœur ouvert ou font partie intégrante des circuits d'ECMO. Comme les circuits de CEC, les circuits d'ECMO contiennent une pompe, un échangeur thermique et un oxygé-

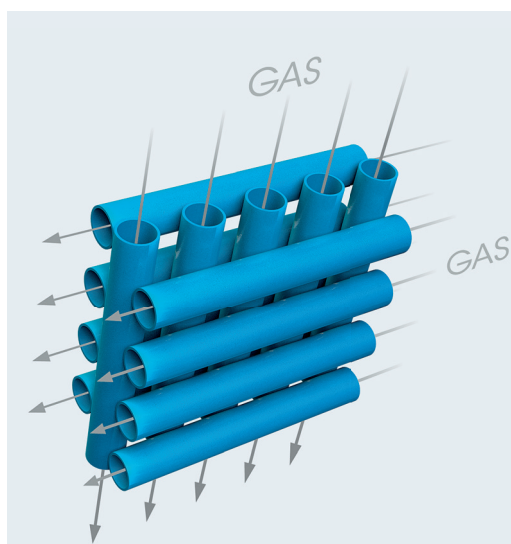


Figure 1. Les oxygénateurs actuels sont composés d'un enchevêtrement de fibres creuses de polymère (polyméthylpentène [PMP]) dont la paroi mesure entre 20 à 50 µm d'épaisseur avec un diamètre extérieur de 200 à 400 µm. La lumière de ces fibres creuses est balayée par un gaz avec des fractions d'O₂ variant de 21 à 100 %.

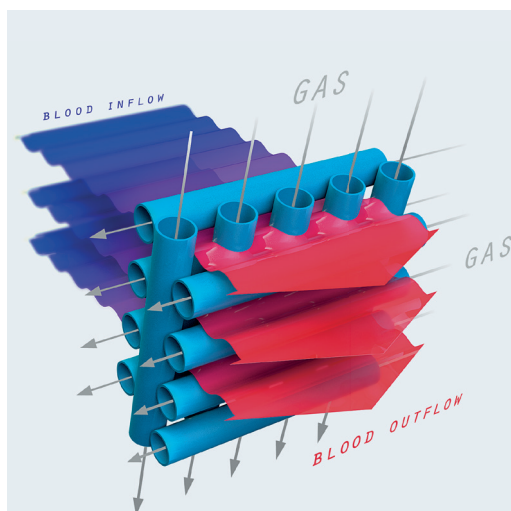


Figure 2. Au centre de l'oxygénateur, le sang coule dans l'interstice entre ces fibres, perpendiculairement au sens du flux de gaz. Comme la paroi des fibres creuses est poreuse, l'O₂ et le CO₂ diffusent le long de son gradient de concentration au travers des fibres.

Highlights

» More than 235 million people worldwide suffer from lung disease and more than 3 million people die annually.

» Mechanical ventilation and ECMO are used to support patients with acute or chronic respiratory failure. Bridge to recovery and bridge to transplant are the two current modes for ECMO use.

» However, in the next future, improvement in biocompatibility and miniaturization of artificial lung devices will lead to a totally implantable device, that will be able to be used as a bridge to transplantation and even destination therapy modes.

Keywords

Extracorporeal membrane oxygenation

Artificial lung

Microfluidic

Bridge to transplant

Bridge to recovery

nateur (figure 3). Selon le type de canulation, les ECMO sont dites veineveineuses ou veinoartérielles et permettent de suppléer au poumon seul ou au bloc cœur-poumon, respectivement. Les différences entre ces 2 types d'ECMO sont résumées dans le tableau II.

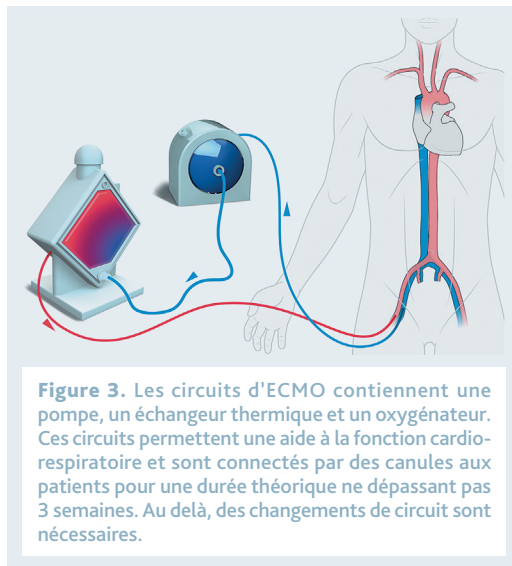


Figure 3. Les circuits d'ECMO contiennent une pompe, un échangeur thermique et un oxygénateur. Ces circuits permettent une aide à la fonction cardio-respiratoire et sont connectés par des canules aux patients pour une durée théorique ne dépassant pas 3 semaines. Au delà, des changements de circuit sont nécessaires.

Tableau II. Comparaison des 2 modes d'ECMO, veineveineuse et veino-artérielle.

	Veineveineuse	Veino-artérielle
Indications	Insuffisance respiratoire	Insuffisance cardiorespiratoire
Canulations courantes	V. jugulaire interne, v. fémorale	V. jugulaire interne, v. fémorale, a. axillaire, a. fémorale
Complications liées à la canulation	Très rares	Locales : lymphocèle, lésion artérielle, infection Thromboemboliques : accident vasculaire cérébral, ischémie membre inférieur
Perfusion pulmonaire	Conservée	Diminuée
Débit cardiaque	Conservé	Diminué (augmentation de la post-charge)

ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation ; V : veine ; a : artère.

Il existe 2 modes de déploiement de l'ECMO pour soutien (cardio-) respiratoire. Le premier mode dit *Bridge to Recovery* est un mode de transition jusqu'à la récupération de l'organe insuffisant. Le deuxième mode en transition jusqu'à la transplantation du ou des organe(s) défaillant(s) est appelé "*Bridge to Transplant*". Le mode *Bridge to Recovery* s'applique aux malades souffrant d'une insuffisance (cardio-) respiratoire aiguë ou chronique avec décompensation aiguë, et chez qui la récupération complète de la fonction d'organe est très vraisemblable. Le soutien (cardio-) respiratoire nécessaire est alors a priori de courte durée. Le cas de figure le plus commun

est le soutien respiratoire par ECMO veineveineuse d'un patient atteint d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA) réfractaire à la ventilation mécanique conventionnelle (5). La durée du soutien varie, mais elle est de l'ordre de 1 à 2 semaines. Le mode *Bridge to Transplant* s'applique aux malades souffrant d'une insuffisance (cardio-) respiratoire chronique terminale, chez qui la récupération de la fonction de l'organe n'est pas envisageable sans transplantation (cardio-) pulmonaire (6). Un cas de figure fréquent dans notre pratique clinique est celui du patient avec hypertension artérielle pulmonaire idiopathique qui présente une dégradation rapide de sa pathologie avec décompensation cardiaque droite réfractaire aux traitements médicaux adaptés. La mise en place d'une ECMO veino-artérielle permettra la survie du malade dans l'attente d'une transplantation pulmonaire. La durée du traitement par ECMO n'est pas prédictible puisqu'elle dépend de la disponibilité d'organes compatibles, mais varie de quelques jours, semaines ou même quelques mois. Il est toutefois important de noter que la durée du soutien par ECMO en transition à la transplantation a une influence sur les mortalités pré- et postopératoires. Dans une étude rétrospective, les patients sous ECMO ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire après un délai de plus de 14 jours avaient une morbidité et une mortalité plus élevées (7). Il est donc crucial d'obtenir rapidement des organes compatibles et/ou d'améliorer la biocompatibilité des systèmes d'ECMO actuels. Les complications les plus fréquentes en relation avec les ECMO étant les complications neurologiques, les infections et les coagulopathies (thrombophilie ou hémorragies [8]). Contrairement à l'utilisation des systèmes de soutien mécanique cardiocirculatoire (*Ventricular Assist Device* [VAD]) qui peuvent être déployés pour une thérapie dite de destination (*Destination Therapy*), il n'existe à ce jour aucun équivalent au niveau pulmonaire. Il n'existe donc aucune palliation pour les malades atteints d'insuffisance respiratoire chronique, non éligibles à la transplantation.

Problèmes actuels et défis futurs

Dans la situation actuelle de pénurie d'organes disponibles pour la transplantation, et d'absence d'alternative à la palliation des malades non éligibles à la transplantation et souffrant d'insuffisance (cardio-) respiratoire terminale, il est d'une impor-

tance capitale de développer la prochaine génération de poumon artificiel. Le but ultime étant de passer d'un système de circulation extracorporelle de type ECMO à un appareil optimisé et miniaturisé, permettant une utilisation de longue durée en *Bridge to Transplant* ou en *Destination Therapy* pour des malades atteints d'insuffisance (cardio-) respiratoire chronique, éligibles ou non à la transplantation.

Avant qu'un poumon artificiel totalement implantable et avec une durée de vie de plusieurs mois ne voit le jour, plusieurs améliorations notables notamment au niveau du rendement des échanges gazeux, de la biocompatibilité et de la portabilité sont obligatoires. Toutefois, la technologie dite "des microcanaux" récemment décrite a le potentiel de surmonter ces obstacles (1, 9). Un poumon artificiel à microcanaux est défini comme un poumon artificiel formé non plus de fibres creuses, mais de microcanaux contenant du sang, d'un diamètre inférieur ou égal à 100 µm. La fabrication de ces microcanaux organisés en réseau mime les caractéristiques du réseau capillaire du poumon naturel. Grâce au faible diamètre de ces microcanaux et à la faible épaisseur de la membrane séparant le compartiment sanguin du compartiment gazeux, la distance de diffusion de l'O₂ et du CO₂ est amoindrie, résultant en une forte amélioration des échanges gazeux. Ces caractéristiques permettraient de subvenir aux besoins d'un patient à l'effort, tout en utilisant l'air ambiant comme gaz d'approvisionnement et non plus de l'O₂ pur. L'élimination des

bombonnes à O₂ est un pas vers la portabilité du poumon artificiel.

La nécessité de garder une pompe sanguine à l'instar d'une ECMO ou de s'en passer dépendra de la possibilité d'implanter en totalité le poumon artificiel. L'implantation intrathoracique de ces systèmes pourrait permettre d'utiliser le cœur comme pompe et limiter ainsi un risque supplémentaire d'hémolyse lié aux pompes mécaniques. Cependant, de nouvelles pompes à la biocompatibilité optimisée pourraient voir le jour dans un futur proche.

Conclusion

Avec les dernières avancées technologiques, le mythe du poumon artificiel est en train de devenir réalité. Comparé à un système d'ECMO conventionnel, l'amélioration de la biocompatibilité et la miniaturisation des éléments permettront dans un avenir proche la création d'un poumon artificiel pouvant devenir à terme implantable. Ce poumon artificiel aura pour but de subvenir à moyen et à long terme aux échanges gazeux et à la fonction cardiaque droite d'un patient atteint d'une maladie cardiopulmonaire terminale. ■

Remerciements

Ce travail a été soutenu par la deuxième vague des Investissements d'Avenir – RHU BioArt-lung 2020, Numéro ANR-15-RHUS0002.

O. Mercier déclare faire partie du Scientific advisory board de Xorlab.

Références bibliographiques

1. Potkay JA. The promise of microfluidic artificial lungs. *Lab Chip* 2014;14:4122-38.
2. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-63.
3. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:763-8.
4. Federspiel WJ, Henchir K.A. Lung, Artificial: Basic Principles and Current Applications. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*:910-921, 2004
5. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Crit Care* 2013;17:R30.
6. Biscotti M, Sonett J, Bacchetta M. ECMO as bridge to lung transplant. *Thorac Surg Clin* 2015;25:17-25.
7. Crotti S, Iotti GA, Lissoni A et al. Organ allocation waiting time during extracorporeal bridge to lung transplant affects outcomes. *Chest* 2013;144:1018-25.
8. Chiumello D, Coppola S, Froio S et al. Extracorporeal life support as bridge to lung transplantation: a systematic review. *Crit Care* 2015;19:19.
9. Boschetti F, Perlman CE, Cook KE, et al. Hemodynamic effects of attachment modes and device design of a thoracic artificial lung. *ASAIO J* 2000;46:42-8.