

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2021

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Pneumologie

par

Anne-Sophie COATANEA

née le 23/05/1991

Présentée et soutenue publiquement le 26/04/2021

**Comparaison entre les femmes et les hommes en transplantation
pulmonaire : Etude rétrospective de sexe et de genre à partir de la base de
données COLT**

Président : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Adrien TISSOT

Sommaire

Liste des abréviations.....	5
1. Introduction.....	6
1.1. Sexe, genre et santé : Définition.....	6
1.2. Transplantation pulmonaire.....	7
1.3. Sexe, genre et transplantation d'organes solides.....	8
1.3.1. Généralités.....	8
1.3.2. Transplantations cardiaque, rénale, hépatique.....	10
1.3.3. Transplantation pulmonaire.....	13
1.4. Objectifs de l'étude.....	14
2. Matériels et méthodes.....	15
2.1. Schéma de l'étude.....	15
2.2. Bases de données.....	15
2.2.1. Cohorte « COLT ».....	15
2.2.1.1. Historique.....	15
2.2.1.2. Centres participants.....	16
2.2.1.3. Information et consentement des patient.e.s.....	16
2.2.1.4. Données et biocollection.....	17
2.2.1.5. Critères d'inclusion et de non-inclusion.....	17
2.2.1.6. Recueil.....	18
2.2.1.7. Serveur.....	18
2.2.1.8. Suivi.....	18
2.2.1.9. Durée de l'étude.....	19
2.2.1.10. Nombre de patient.e.s inclus.e.s et sorti.e.s de l'étude.....	19
2.2.2. Base de données CRISTAL.....	19
2.2.3. Accès aux bases de données.....	20
2.3. Population de l'étude.....	20
2.3.1. Critères d'inclusion.....	20
2.3.2. Critères d'exclusion.....	20
2.4. Sélection des variables et prévision des analyses.....	21
2.5. Gestion des données.....	22

2.6.	Analyses statistiques.....	23
2.6.1.	Descriptions	23
2.6.2.	Comparaisons.....	24
2.6.3.	Analyses de survie	24
2.6.4.	Seuil de significativité.....	24
3.	Résultats.....	25
3.1.	Diagramme de flux des patient.e.s inclus.e.s.....	25
3.2.	Comparaison entre les femmes et les hommes.....	26
3.2.1.	Données pré-greffe.....	26
3.2.2.	Greffe	33
3.2.3.	Délai de greffe.....	35
3.2.4.	Caractéristiques des donneurs.....	39
3.2.5.	Données per-greffe.....	40
3.2.6.	Données post-greffe et CLAD	44
3.2.7.	Survie	47
3.3.	Modèles par maladie.....	50
3.4.	Analyses complémentaires	52
3.4.1.	Taille et délai de greffe	52
3.4.2.	Délai de passage en SU.....	52
3.4.3.	Mismatch de sexe et survie	53
3.4.4.	Mismatch de taille et survie	55
3.4.5.	Mismatch de poids et survie	56
3.4.6.	Ménopause et survie	57
3.5.	Comparaison des donneuses et des donneurs.....	59
4.	Discussion.....	60
4.1.	Résumé des résultats.....	60
4.2.	Analyse.....	61
4.2.1.	Allongement du délai de greffe.....	61
4.2.1.1.	Comparaison avec la littérature.....	61
4.2.1.2.	Mismatch de sexe	63
4.2.1.3.	Mismatch de taille	65
4.2.1.4.	Mismatch de poids	70

4.2.1.5.	Allo-immunisation anti-HLA	72
4.2.1.6.	Synthèse	72
4.2.2.	Survie abaissée pour les hommes	74
4.2.2.1.	Comparaison avec la littérature	74
4.2.2.2.	Explications	75
4.2.3.	Répartition des hommes et des femmes sur liste d'attente	76
4.2.3.1.	BPCO - emphysème	76
4.2.3.2.	PID	77
4.2.3.3.	Mucoviscidose.....	78
4.2.3.4.	HTAP	79
4.2.3.5.	Synthèse	79
4.2.4.	Hormones sexuelles et transplantation pulmonaire	80
4.2.5.	Donneurs et donneuses	80
4.3.	Forces et faiblesses de l'étude	81
4.3.1.	Forces.....	81
4.3.2.	Faiblesses.....	81
5.	Conclusion	82
	Bibliographie.....	83
	Annexes	91

Liste des abréviations

ABM : Agence de la Biomédecine
BOS : Bronchiolitis Obliterans Syndrome
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
COLT : COhort in Lung Transplantation
CPT : Capacité Pulmonaire Totale
CPTp D : Capacité Pulmonaire Totale prédite du donneur ou de la donneuse
CPTp R : Capacité Pulmonaire Totale prédite du receveur ou de la receveuse
CPTm R : Capacité pulmonaire totale mesurée du receveur ou de la receveuse
CVF : Capacité Vitale Fonctionnelle
DLCO : Capacité de Diffusion du CO (monoxyde de carbone)
DSA : Donor Specific Antibodies
FPI : Fibrose Pulmonaire Idiopathique
HLA : Human Leucocyte Antigen
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire
IPAF : Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features
ISHLT : Société Internationale de Transplantation Cardiaque et Pulmonaire
PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse
RAS : Restrictive Allograft Syndrome
SU : Super-Urgence
VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

1. Introduction

1.1. Sexe, genre et santé : Définition

Les recherches de différences entre les hommes et femmes dans le domaine scientifique et de la santé existent depuis longtemps mais elles sont plus nombreuses et ont un angle d'approche plus vaste depuis la fin des années 90 et l'essor des études de genre aux Etats-Unis. Ces dernières ont mis en lumière le fait que les caractéristiques biologiques et physiologiques qui définissaient les femmes et les hommes étaient distinctes des rôles socialement construits, attitudes, activités et attributs qu'une société considère comme appropriés pour les hommes et les femmes. Ces rôles varient d'une société à une autre et en fonction des époques .

En médecine, le « sexe » fait donc référence aux différences biologiques entre les femelles et les mâles, y compris les chromosomes, les organes sexuels et les profils hormonaux endogènes. Le « genre » fait référence aux rôles et comportements socialement construits et adoptés qui sont, le plus souvent, différents entre les hommes et les femmes et sont reproduits par une partie des hommes et des femmes dans une société donnée. Ils ont une influence sur la santé et les maladies et les prendre en considération dans le domaine de la recherche médicale permet d'apporter des informations et de développer des stratégies préventives et de prise en charge qui bénéficient à toutes et à tous. Ces aspects sont cependant intriqués et faire la distinction entre ce qui relève de caractéristiques biologiques et de comportements n'est pas aisé (1).

Cet effort est fait dans le domaine cardio-vasculaire depuis plusieurs années. Ainsi, par exemple, il a été constaté que les femmes et les hommes ne présentaient pas complètement les mêmes symptômes lors d'un infarctus aigu du myocarde. Alors que la plupart des patient.e.s ont une douleur thoracique typique médio-thoracique, les femmes ont plus souvent une douleur atypique, entre les omoplates, associée à une dyspnée, une fatigue, des nausées et des vomissements, que les hommes. Or les médecins et le grand public étaient mieux formés à reconnaître les symptômes typiques, plus fréquents chez les hommes, ce qui entraînait un retard diagnostique et de prise en charge. Des adaptations des recommandations et un renforcement des travaux de recherche sur les spécificités des maladies cardio-vasculaires chez les femmes ont été faits par la suite (2),(3).

1.2. Transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire est une pratique en augmentation constante en France et dans le monde depuis les années 1990 : 384 greffes pulmonaires ont eu lieu en France en 2019 contre 322 en 2012. Un peu plus de 2500 patient.e.s sont actuellement porteurs ou porteuses d'un greffon pulmonaire selon les données de l'agence de biomédecine 2019 (4).

Elle est indiquée pour certain.e.s patient.e.s qui présentent ou vont présenter une insuffisance respiratoire chronique terminale. Les principales maladies à l'origine de l'indication d'une transplantation pulmonaire sont la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'emphysème (36% des patient.e.s inscrit.e.s sur liste d'attente en 2019 en France et 30,1% des patient.e.s greffé.e.s dans le monde entre 1995 et 2018), les pneumopathies interstitielles diffuses (PID), qui comprennent la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et les PID liées à des connectivites (25% des patient.e.s inscrit.e.s sur liste d'attente en 2019 en France et 30,2% des patient.e.s greffé.e.s dans le monde entre 1995 et 2018), la mucoviscidose (21% des patient.e.s inscrit.e.s sur liste d'attente en 2019 en France et 15,2% des patient.e.s greffé.e.s dans le monde entre 1995 et 2018) et l'hypertension artérielle pulmonaire (7% des patient.e.s inscrit.e.s sur liste d'attente en 2019 en France et 2,9% des patient.e.s greffé.e.s dans le monde entre 1995 et 2018). Les autres motifs notables de transplantation sont : le déficit en alpha-1-antitrypsine, la retransplantation, la sarcoïdose et les dilatations des bronches (données ABM, 2019), (5). Il est à noter que depuis 2013, du fait notamment de l'utilisation des traitements modulateurs de la protéine CFTR dans la mucoviscidose, le nombre de patient.e.s atteint.e.s de cette maladie inscrit.e.s sur liste d'attente et greffé.e.s diminue rapidement alors que la proportion de patient.e.s atteint.e.s de PID augmente (données ABM, 2019), (6),(7).

Un seul ou les deux poumons d'un donneur ou d'une donneuse décédé.e sont prélevés et mis à la place des poumons du ou de la patient.e via diverses techniques chirurgicales et des anastomoses des voies aériennes et des vaisseaux artériels sont réalisées. Les patient.e.s sont, par la suite, traité.e.s par immunosuppresseurs à vie. Le greffe bi-pulmonaire est largement majoritaire comparée à la greffe mono-pulmonaire et concerne 81% des patient.e.s greffé.e.s dans le monde en 2017 (5).

En France entre le 01/01/2011 et le 31/12/2014, la médiane d'attente à la greffe était de 2,3 mois (registre de l'ABM). Il existe une pénurie relative de greffons pulmonaires, due à l'augmentation du nombre de nouveaux ou nouvelles candidat.e.s inscrit.e.s sur liste d'attente. En parallèle le nombre de greffons proposés a aussi augmenté grâce à l'utilisation de greffons provenant de donneur ou de donneuse dit.e.s à «critères élargis», à l'utilisation de la perfusion ex vivo, permettant d'améliorer un greffon initialement jugé incompatible avec une greffe et à l'instauration de prélèvements à partir de donneur ou de donneuse à cœur arrêté (Maastrich III) (registre de l'ABM).

En France, l'attribution d'un greffon à un.e candidat.e est régionale, fonction de la compatibilité des groupes sanguins (les greffes se font en iso-groupe sauf exception), de la compatibilité *human leucocyte antigen* (HLA) et, depuis 2007, par priorisation selon la gravité de la maladie pour les patient.e.s atteint.e.s de PID, d'HTAP ou de mucoviscidose : c'est le système de super-

urgence (SU). Ainsi, un.e patient.e devient prioritaire au niveau national et le premier greffon disponible sur le territoire national lui est attribué. L'inscription en SU dure 8 jours et est renouvelable une fois.

Les progrès chirurgicaux, les techniques de vascularisation des greffons et de gestion des immunosuppresseurs de ces dernières années ont permis une amélioration de la survie à court et moyen terme avoisinant aujourd'hui les 80% à un an, et les 60% à 5 ans. La dysfonction chronique du greffon ou CLAD (*chronic allograft lung dysfunction*) est la principale cause de mortalité à long terme et touche près de 50% des receveurs et des receveuses à 5 ans de la greffe et ses principales formes cliniques sont le syndrome de bronchiolite oblitérante ou *bronchiolitis obliterans syndrome* (BOS) et le syndrome restrictif du greffon ou *restrictive allograft syndrome* (RAS) (8).

Les principales complications précoces de la greffe pulmonaire sont la dysfonction primaire du greffon (DPG), les infections, les hémorragies peri-opératoires, les complications cardiovasculaires, les complications anastomotiques et le rejet aigu. Les principales complications à moyen et long terme incluent les rejets aigus et chroniques, les complications de sutures bronchiques, les infections (bactériennes, fongiques, virales ou parasitaires), les comorbidités liées aux immunosuppresseurs (infection mais aussi diabète, insuffisance rénale chronique, et complications cardio-vasculaires), et les complications néoplasiques.

1.3. Sexe, genre et transplantation d'organes solides

1.3.1. Généralités

Plusieurs travaux se sont intéressés à l'impact du sexe et du genre en transplantation d'organes solides. La majorité d'entre eux sont nord-américains. Des revues récentes et détaillées en ont récemment fait la synthèse et constaté le manque de données et de recherches relatives à ces aspects dans le domaine de la transplantation d'organe bien qu'il y ait des différences et des disparités connues entre les hommes et les femmes (9),(10),(11).

Ces différences et disparités peuvent exister à toutes les étapes du processus de transplantation : pour l'accès à la liste d'attente, pour l'accès à la transplantation une fois listé.e.s et enfin, en ce qui concerne la période post-transplantation et ses résultats.

Elles ne sont souvent pas interprétables seulement sous l'angle du sexe de la receveuse ou du receveur d'organe mais doivent être analysées dans des modèles prenant en compte également, en fonction de la période de greffe analysée, le sexe du donneur ou de la donneuse, l'âge, la maladie sous-jacente et d'autres facteurs spécifiques à chaque type de transplantation d'organe. Des facteurs raciaux et socio-économiques influent également et devraient être, un maximum, recherchés et pris en compte.

De façon générale, les femmes sont moins fréquemment référées à un centre de transplantation que les hommes. Cela serait dû, dans des proportions difficiles à évaluer et qui diffèrent selon les organes, à une plus forte prévalence des stades sévères et terminaux de certaines maladies chroniques chez les hommes, à une moindre reconnaissance de ces stades par les médecins chez les femmes. Dans le cadre des transplantations de foie et de rein, il a été décrit que les femmes avaient plus tendance à refuser une transplantation que les hommes.

Une fois listées, dans la majorité des cas de figure, les femmes sont moins fréquemment greffées et ont un plus grand taux de retrait de liste pour aggravation et de décès sur liste que les hommes. Les facteurs généraux qui influencent cette différence sont : une plus grande fréquence d'immunisation anti-HLA parmi les femmes à cause des grossesses, rendant leurs chances de compatibilité avec un donneur ou une donneuse plus restreinte et des incompatibilités de taille et de volume d'organe entre les donneurs ou les donneuses et les candidat.e.s. D'autres facteurs sont spécifiques à chaque type de greffe d'organe et sont détaillés plus bas.

Les différences de résultats, taux de dysfonction des greffons et mortalité post-transplantation entre les hommes et les femmes varient en fonction du type d'organe transplanté. L'immunisation anti-HLA, la réaction immunitaire des receveuses contre l'antigène HY présent dans les organes transplantés de donneurs hommes et une influence des hormones sexuelles sur la réponse immunitaire (les œstrogènes stimulent l'immunité alors que la testostérone a l'effet inverse) pourraient influencer sur la tolérance du greffon et la survie dans plusieurs types de transplantation d'organe. Plusieurs études ont d'ailleurs mis en évidence des différences de survie entre les hommes et les femmes jeunes, qui s'atténuent chez les patient.e.s les plus âgées.e.s. Les conséquences du fait d'attribuer un organe d'une personne à une autre de sexe différent (mismatch de sexe) ont été évaluées dans chaque type de greffe d'organe. Le sexe influence également la pharmacodynamie et la pharmacocinétique. Les femmes élimineraient, par exemple, plus rapidement la ciclosporine, immunosuppresseur fréquemment utilisé en transplantation d'organe solide, que les hommes. Comme pour d'autres maladies et prises en charge médicales, il a été mis en évidence que les femmes avaient une meilleure adhérence médicamenteuse, ce qui, en transplantation a un impact important sur la survie du greffon. Enfin, il est parfois difficile d'interpréter les résultats concernant la période post-greffe en raison d'un manque d'harmonisation, avec des articles qui évaluent parfois la survie globale, parfois la dysfonction du greffon et parfois les deux en même temps. Une revue a postulé qu'il pourrait y avoir des résultats opposés entre les hommes et les femmes sur ces paramètres : les femmes pourraient être plus sujettes à un rejet chronique alors que les hommes, tout comme en population générale, pourraient avoir une survie globale moins bonne que les femmes (10).

Enfin, les femmes représentent les 2/3 des donneurs et donneuses d'organe vivant.e.s (12),(13).

Les facteurs de sexe et de genre pouvant influencer les différentes périodes de la transplantation sont résumés dans la figure 1, tirée de la revue de Melk et al..

Influencing factors

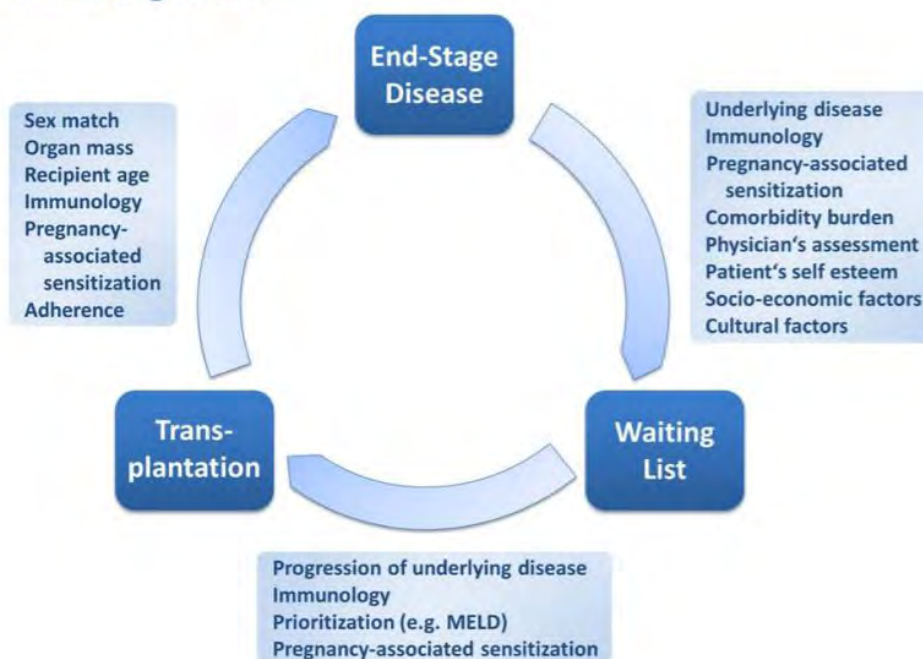


Figure 1. Facteurs liés au sexe et au genre influençant les différentes étapes de transplantation. MELD : Model for End-Stage Liver Disease. [Melk et al., Transplantation 2019.](#)

1.3.2. Transplantations cardiaque, rénale, hépatique

La transplantation rénale est la plus fréquente des transplantations d'organe solide. En France, en 2019, il y a eu 3643 greffes rénales (ABM, 2019). Beaucoup d'études de sexe et de genre ont été réalisées. Il y a moins de femmes listées que d'hommes de façon constante et à travers les registres des différents pays (figure 3) mais il existerait plus d'hommes au stade terminal d'une maladie rénale (14),(15). Une étude a mis en évidence qu'à comorbidités identiques, les femmes listées pour transplantation rénale avaient moins de chances d'être greffées que les hommes (16). Les études sur la survie mettent en évidence une survie similaire entre les hommes et les femmes mais des profils de rejets différents (17),(18). Concernant le mismatch de sexe, une étude récente a inclus plusieurs variables dans un modèle multivarié : cause de l'insuffisance rénale terminale, durée de la dialyse prétransplantation, âge et poids du ou de la patient.e. et du donneur ou de la donneuse et le *panel reactive antibody* (PRA) (reflet de l'immunité anti-HLA). Si le donneur était un homme, les receveuses avaient plus de dysfonctions du greffon que les receveurs et cette différence était d'autant plus importante que les patient.e.s étaient jeunes. Si la donneuse était une femme, seules les adolescentes et les jeunes adultes (femmes) avaient des taux plus importants de dysfonction de greffon que les hommes du même âge ; les femmes receveuses de plus de 45 ans avaient moins de dysfonction du greffon que les hommes du même âge. Les explications apportées à ces différences étaient en lien avec les différences hormonales entre les hommes et les femmes et les patient.e.s jeunes

et plus âgé.e.s (19). Une autre étude a mis en évidence que les femmes ménopausées avaient une meilleure survie que les femmes non ménopausées (20).

La greffe de foie est la deuxième transplantation d'organe solide en nombre de procédures. En France, en 2019, il y a eu 1356 greffes hépatiques (ABM, 2019). Plus d'hommes que de femmes sont également mis sur liste d'attente en transplantation hépatique (figure 3) mais cette différence est due à la plus grande prévalence des maladies chroniques hépatiques parmi les hommes (cirrhoses secondaires à des maladies virales et à la consommation d'alcool et carcinomes hépatocellulaires) (21),(22) bien que cette épidémiologie soit en train de changer (23). Il existe une véritable disparité concernant le délai d'attente entre les hommes et les femmes en transplantation hépatique depuis l'introduction du score MELD, en 2002. En effet, ce score priorise les patient.e.s les plus graves et prends notamment en compte notamment la créatinine sanguine. Or cette dernière n'est pas seulement le reflet de la filtration glomérulaire mais également celui de la masse musculaire, qui est moins importante chez les femmes. A gravité égale, les femmes ont donc des scores MELD plus bas que les hommes. Il existe aussi des limitations à la transplantation en raison d'une question d'appariement de volume d'organe. Les femmes attendent donc plus et ont un plus grand risque d'aggravation et de mortalité sur liste d'attente que les hommes (24),(25),(26). Une étude a mis en évidence que ces différences persistaient après ajustement sur le score MELD et le volume et le poids du greffon, suggérant qu'il existait des différences ou disparités non connues (27).

Il y a eu 425 greffes cardiaques en France en 2019 (ABM 2019). La grande majorité des bénéficiaires d'une transplantation cardiaque sont des hommes, environ les $\frac{3}{4}$ (Figure 2). Les maladies et les comorbidités varient entre les hommes et les femmes, ces dernières étant davantage touchées par les cardiomyopathies dilatées alors que les hommes présentent plus fréquemment une cardiopathie ischémique et sont plus comorbides (28). Dans une étude, les femmes attendaient moins sur liste car elles étaient référées à un centre expert de transplantation à un stade plus avancé de cardiopathie que les hommes (29). Les études comparant la survie entre les hommes et les femmes adultes ayant reçu une transplantation cardiaque sont contradictoires (30),(31). Les résultats sont plus francs parmi la population pédiatrique où les filles ont un taux de mortalité et de dysfonction du greffon plus important que les garçons (32). Le respect de l'appariement de sexe semble offrir de meilleurs résultats concernant la survie et la dysfonction du greffon. L'appariement d'un greffon de femme avec un homme expose notamment à une moins bonne survie et à un risque accru de rejet (33),(31).

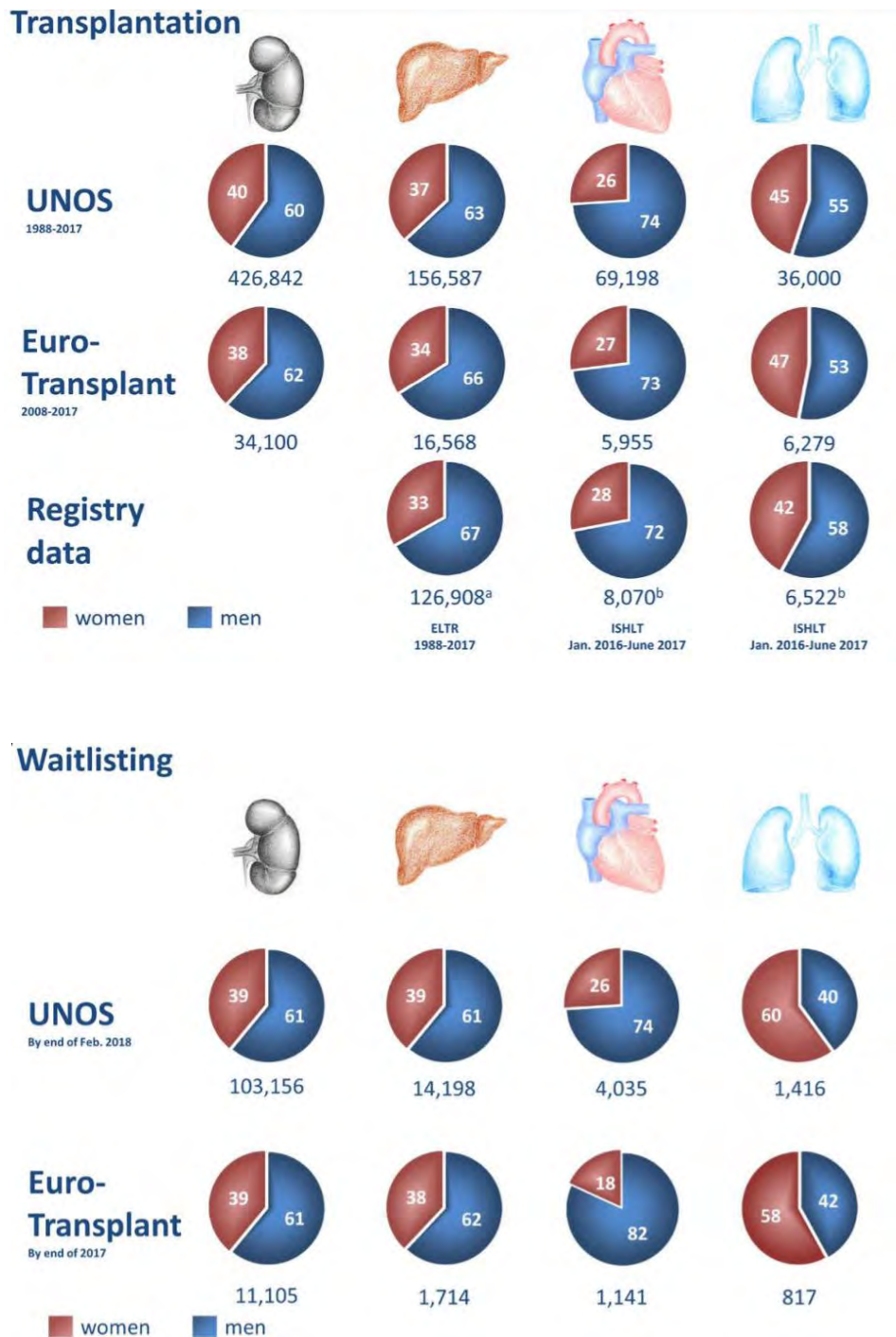


Figure 2. Hommes et femmes : répartition sur liste d'attente de transplantation puis population transplantée United Network for Organ Sharing (UNOS), European Liver Transplant Registry (ELTR), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). [Melk et al., Transplantation 2019.](#)

1.3.3. Transplantation pulmonaire

Les données relatives au sexe et au genre en transplantation pulmonaire sont plus rares que dans les greffes de rein, de foie et de cœur.

Il y a plus de femmes sur liste d'attente (64 contre 55 hommes au 1^{er} janvier 2019), contrairement aux autres greffes d'organe solide, mais plus d'hommes transplantés que de femmes (dans une proportion moindre que celle observée dans les autres greffes d'organe solide) : 55,6% contre 44,4% en France en 2019 et 58,3% contre 41,7% dans le monde en 2016. (ABM, 2019 et registre de l'ISHLT). Depuis 2018, en France, il y a plus de femmes inscrites sur liste de transplantation que d'hommes.

Une étude menée aux Etats-Unis a mis en évidence que les femmes avaient moins de chances d'être greffées que les hommes, 83,9% contre 88,7% (*odds ratio* : 0,63, $p < 0,001$) (34).

Une autre étude a montré que plus les patient.e.s étaient petit.e.s, plus ils ou elles attendaient avant d'être greffé.e.s et que cela concernait plus les femmes que les hommes (35).

Les conséquences du mismatch de sexe ont été recherchées par moins d'une dizaine d'études rétrospectives de puissance variable. Il ne semble pas y avoir de conséquence sur la survie globale lors de mismatch de sexe sauf, peut-être pour les hommes qui reçoivent un greffon de femme (figure 1), (36),(37).

Les femmes semblent avoir une meilleure survie que les hommes en post-transplantation (registre ISHLT 2019).

L'influence des hormones sexuelles et notamment de la ménopause dans le domaine de la transplantation pulmonaire n'a pas été analysée.

Aucune étude n'a notamment examiné les différences potentielles entre les hommes et les femmes à chaque étape de la transplantation pulmonaire.

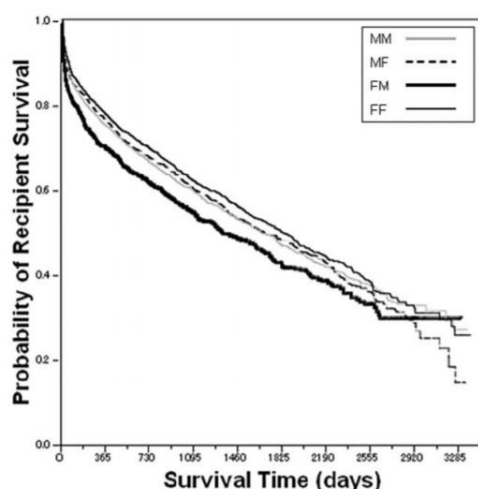


Figure 3. Courbes de survie en fonction des appariements et mismatches de sexe. Test du log-rank, $p = 0,00009$. MM : homme à homme, MF : homme à femme, FM : femme à homme, FF : femme à femme. Sato et al., *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2006

1.4. Objectifs de l'étude

Notre objectif est donc d'évaluer s'il existe des différences entre les femmes et les hommes au fil des étapes de la transplantation pulmonaire, à partir de la base de données COLT (COhort in Lung Transplantation) et, s'il y en a, de déterminer si elles sont expliquées par des facteurs biologiques et/ou physiologiques.

Ce travail entre dans le cadre des travaux sur l'évaluation de l'impact du sexe et du genre dans la médecine de précision des pathologies respiratoires au programme du cluster de recherche intégrée LUNG innOvatiOn porté par le CHU de Nantes et coordonné par le Pr François-Xavier Blanc.

2. Matériels et méthodes

2.1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, descriptive et analytique, menée sur la base de données de la cohorte de patient.e.s transplanté.e.s COLT et pour laquelle des informations concernant ces mêmes patient.e.s ont également été récupérées à partir de CRISTAL, le logiciel de l'Agence de la Biomédecine.

2.2. Bases de données

2.2.1. Cohorte « COLT »

COLT est une cohorte internationale, multicentrique et prospective de patient.e.s greffé.e.s pulmonaires et cardio-pulmonaires.

2.2.1.1. Historique

La création de cette cohorte a débuté en 2007 dans le cadre d'une étude dont le but était l'analyse longitudinale de biomarqueurs prédictifs de CLAD et l'identification de cibles potentielles pour de futurs traitements de la bronchiolite oblitérante, principal type de rejet chronique et le seul connu alors.

Un groupe de travail dont les membres étaient issus de la Société de Pneumologie de Langue Française, de l'Etablissement Français des greffes et de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire en est à l'origine.

Il n'existait pas de base de données équivalente en transplantation pulmonaire en Europe. Sa constitution devait également être l'occasion de renforcer les liens et la coopération entre les centres participants et de proposer un socle de données puissant pour d'autres études.

Elle a été mise en place par le CHU de Nantes sous la direction du Professeur Antoine Magnan et grâce au financement initial de Vaincre la Mucoviscidose et de l'Association Gregory Lemarchal.

Le projet avait pour objectif initial de mettre en place une étude de recherche biomédicale multicentrique de 500 transplanté.e.s pulmonaires consécutifs ou consécutives suivi.e.s pendant 5 ans, associée à la création d'une base de données et d'une biocollection.

Les objectifs d'inclusion ont été atteints en mars 2011 ; il a alors été décidé en 2012 de requalifier le projet en tant que « recherche non interventionnelle », sous la forme d'une cohorte et d'une biocollection, afin de ne pas être limité dans la durée du recrutement, ni sur le nombre de patient.e.s inclus.e.s.

La première inclusion a eu lieu le 2 septembre 2009 et la première transplantation a eu lieu le 6 octobre 2009. Les inclusions se sont terminées en août 2018.

COLT a ensuite été inclus dans le projet européen SysCLAD.

La cohorte est actuellement gérée par le CHU de Nantes et coordonnée par le Dr Adrien Tissot.

2.2.1.2. Centres participants

9 centres français ont inclus des patient.e.s à partir de 2009 (le CHU de Nantes, le CHU Nord de Marseille, les hospices civils de Lyon, le CHRU de Strasbourg, le CHU de Grenoble, le CHU de Bordeaux, l'Hôpital Marie Lannelongue à Le Plessis Robinson, l'hôpital Européen Georges Pompidou à Paris, et l'hôpital Foch à Suresnes). Ils ont été rejoints par les 2 derniers centres de transplantation français ; l'hôpital Bichat, en 2010 et, en 2011, le CHU de Toulouse. A partir de 2012, la cohorte s'est ouverte à l'international avec le ralliement de l'hôpital Erasme (Bruxelles, Belgique) puis de 2 centres suisses, le centre hospitalier universitaire Vaudois de Lausanne et l'hôpital universitaire de Zurich).

2.2.1.3. Information et consentement des patient.e.s

Les patient.e.s ont été informé.e.s de la cohorte au moment de leur bilan pré-greffe ou dès la consultation au cours de laquelle la décision d'inscription sur liste a été prise. Ils ou elles ont normalement été inclus.e.s au moment de leur inscription sur liste d'attente de transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire, après information et recueil de leur consentement écrit pour la participation à la biocollection.

Pour les patient.e.s inclus.e.s en urgence et non en état d'assentir, le consentement d'une personne de confiance (ou d'un membre de la famille) était recueilli. Le consentement du ou de la patient.e était alors recueilli a posteriori. En cas de refus de poursuivre l'étude, il ou elle était sorti.e de la cohorte et ses prélèvements étaient détruits.

Les patient.e.s peuvent sortir de l'étude à tout moment ; les données recueillies avant leur sortie d'étude restent exploitables.

La cohorte COLT, en tant que recherche biomédicale de 2009 à 2012, a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Ouest-1 le 24/02/2009, l'autorisation de l'Agence

Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé le 05/02/2009, l'avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) le 10/02/2011 et l'avis favorable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) le 16/09/2011. En tant que recherche non interventionnelle depuis 2012, la cohorte COLT a reçu l'avis du Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS) le 15/05/2012 et l'avis favorable de la CNIL le 11/10/2013.

2.2.1.4. Données et biocollection

Les données de COLT sont cliniques, biologiques, fonctionnelles et radiologiques, recueillies de façon prospective, homogène et standardisée lors des visites. La biocollection comprend des échantillons de sérum, plasma, ARN, ADN, lavages broncho-alvéolaires (LBA), sang total sur EDTA, cellules mononuclées du sang périphérique, biopsies transbronchiques. Elle est conservée au Centre de Ressources Biologiques du CHU de Nantes.

La liste complète des variables présente dans COLT n'est pas jointe à ce travail mais est consultable auprès de l'auteure, à la demande.

2.2.1.5. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Hommes et femmes.
- Affilié.e.s à un régime de sécurité sociale.
- Allant bénéficier d'une transplantation pulmonaire (mono- ou bi-pulmonaire) ou cardio-pulmonaire.
- Ayant donné leur consentement écrit pour le recueil de leurs données médicales et pour la biocollection (recueilli a posteriori pour les patient.e.s inclus.e.s en urgence, après recueil du consentement d'une personne de confiance ou d'un membre de la famille).

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- Femmes enceintes ou en période d'allaitement.
- Patient.e.s incapables de suivre le protocole ou de donner leur consentement (recueilli à posteriori pour les patient.e.s inclus.e.s en urgence, après recueil du consentement d'une personne de confiance ou d'un membre de la famille).
- Patient.e.s porteurs ou porteuses de pathologies inflammatoires concomitantes, indépendamment de tout rejet aigu, chronique ou infection.

2.2.1.6. Recueil

L'implémentation de la base est effectuée par les attaché.e.s de recherche clinique des centres participants.

2.2.1.7. Serveur

La mise en place pratique de COLT est l'adaptation de celle de la base de données en transplantation rénale, DIVAT (www.DIVAT.fr).

Les données utilisées dans le cadre de COLT proviennent des données codées de l'eCRF (*case report form*, cahier d'observation en ligne) COLT, développé par la société IDBC.

2.2.1.8. Suivi

Chaque patient.e est suivi.e jusqu'à 10 ans post-transplantation (jusqu'à 17 visites au total). Les prélèvements pour la biocollection ne sont recueillis que jusqu'à 5 ans post-transplantation.

- Les 500 premier.e.s patient.e.s transplanté.e.s dans le cadre de la recherche biomédicale COLT, ont été suivi.e.s tous les 6 mois avec recueil des données cliniques et échantillons biologiques,
- A partir du ou de la 501ème et jusqu'au ou jusqu'à la 1200ème patient.e transplanté.e dans le cadre de la recherche non interventionnelle COLT, les suivis sont annuels avec recueil des données cliniques et échantillons biologiques,
- A partir du ou de la 1201ème patient.e et pour les patient.e.s ayant atteints les 5 ans de suivis, le suivi clinique est annuel jusqu'à 10 ans post-transplantation.

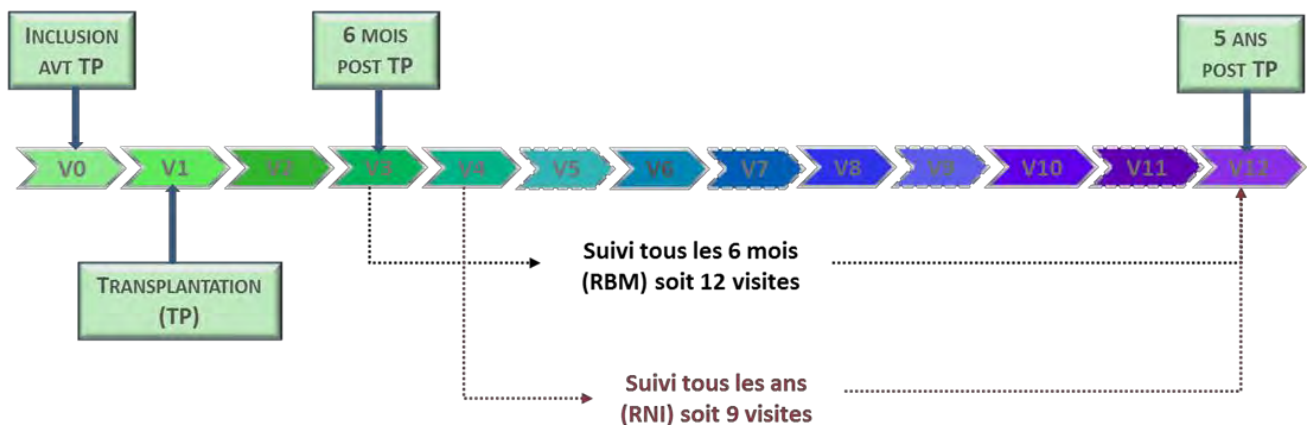


Figure 4. 5 premières années de suivi des patient.e.s dans COLT. RBM : Recherche biomédicale et RNI : Recherche non interventionnelle.

2.2.1.9. Durée de l'étude

Les inclusions officielles ont été ouvertes de septembre 2009 à août 2018. Le recueil de données et la biocollection se poursuivent donc jusqu'en août 2028 et août 2023 respectivement.

2.2.1.10. Nombre de patient.e.s inclus.e.s et sorti.e.s de l'étude

Au total, 1878 patient.e.s ont été inclus.e.s dans COLT.

44 patient.e.s sont sorti.e.s de COLT pour une raison autre que le décès.

2.2.2. Base de données CRISTAL

2.2.2.1. Agence de la Biomédecine

L'Agence de la Biomédecine est une agence publique nationale de l'Etat créée par la loi de bioéthique de 2004. Elle supervise et coordonne notamment l'activité de prélèvement et de greffe d'organe en France.

2.2.2.2. CRISTAL

CRISTAL est une base de données internet créée et gérée par l'Agence de la biomédecine. Les données relatives aux transplantations d'organes solides (cœur, foie, poumon et rein) y sont recueillies. Elle sert de support pour la répartition des organes et les décisions de transplantation et garantit l'anonymat entre le donneur ou la donneuse et le receveur ou la receveuse. Enfin, il permet la traçabilité, la transparence et la sécurité sanitaire de l'activité de greffe. Dans le cadre de la transplantation pulmonaire, il est estimé que le pourcentage de données nationales, anonymisées ou non, accessibles par cette procédure est de 100%.

2.2.3. Accès aux bases de données

Un protocole de l'étude a été rédigé en 02/2020 pour la demande d'accès à la totalité du contenu de COLT.

La sélection des variables d'intérêt, la demande d'accès à la base, la communication et l'échange d'information avec l'ABM ainsi que la réception des données CRISTAL ont été faites par Aurore Foureau, chef de projet de la cohorte COLT et coordinatrice administrative du cluster LUNG O2.

2.3. Population de l'étude

2.3.1. Critères d'inclusion

Les patient.e.s inclus.e.s dans cette étude sont les primo-transplanté.e.s de la base de données COLT, c'est-à-dire les patient.e.s inclus.e.s dans la cohorte à l'occasion de leur première transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire.

2.3.2. Critères d'exclusion

Les patient.e.s ayant un antécédent de transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire ont été exclu.e.s. En effet, ils représentent une population dont certaines caractéristiques d'intérêt pour cette étude ne sont pas comparables avec celles des patient.e.s primo-transplanté.e.s. Ainsi, la sélection pour inclusion sur liste de transplantation, le temps d'attente sur liste de transplantation, la survenue de CLAD greffon et la survie sont différents de la population des patient.e.s transplanté.e.s pour la première fois (38).

Les patient.e.s dont nous n'avons pas pu récupérer les données complémentaires fournies par l'ABM ont également été exclu.e.s. Il s'agit des patient.e.s inclus.e.s dans COLT par les centres de Bruxelles, Lausanne et Genève et des patient.e.s finalement non-inscrit.e.s sur liste de transplantation.

2.4. Sélection des variables et prévision des analyses

2.4.1. Variables utilisées

La liste complète des variables utilisées, avec leurs définitions (quand elles étaient nécessaires) n'est pas jointe à ce travail mais est consultable auprès de l'auteure, à la demande.

Nous précisons que le diagnostic de CLAD dans COLT était posé en accord avec les critères de *l'International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) : déclin d'au moins 20% du VEMS par rapport à la valeur de référence sans autre cause et qui persiste à 3 semaines de la première mesure (la valeur de référence est la moyenne des 2 meilleurs VEMS obtenus en post-opératoire à au moins 3 semaines d'intervalle). Chaque patient était revu en comité d'adjudication avec au moins 5 centres représentés à chaque réunion. Une imagerie thoracique était systématiquement requise pour affirmer le phénotype de CLAD.

Les données de la biocollection n'ont pas été utilisées pour cette étude.

2.1.2. Prévision des analyses

Une comparaison entre les hommes et les femmes pour toutes les variables extraites (exceptées les dates) était prévue.

L'analyse menée a été séparée en 3 parties, qui correspondent aux différentes périodes chronologiques du processus de transplantation pulmonaire : les périodes pré, per et post-greffe.

Des analyses en sous-groupes correspondants aux 4 principales maladies responsables de l'indication de greffe pulmonaire (BPCO, PID, mucoviscidose, HTAP) ont été réalisées quand elles ont été jugées pertinentes.

Des analyses de survie étaient prévues pour le délai de greffe, le délai de CLAD et la survie globale. Si une différence était mise en évidence entre les hommes et les femmes, des modèles avec ajustement uni- et multivariés étaient prévus. Les variables à inclure dans ces modèles ont été sélectionnées après revue de la littérature des articles pertinents sur le sujet .

Des analyses comparatives et de survie a posteriori ont été réalisées au vu des résultats pour proposer une explication aux différences trouvées et évaluer leurs conséquences.

2.5. Gestion des données

La plupart des manipulations de données ainsi que les analyses statistiques ont été réalisées sous la supervision de La Clinique des Données du CHU de Nantes avec l'aide d'Olivia Rousseau, ingénieure d'étude en statistiques et de Matilde Karakachoff, ingénieure de recherche.

2.5.1. Logiciels R et RStudio

Les manipulations et analyses statistiques ont été réalisées sous RStudio, qui est une interface d'utilisation du logiciel R.

R est un logiciel orienté vers le traitement de données et l'analyse statistique.

La version 4.0.3 a été utilisée pour ce travail.

2.5.2. Gestion des données

2.5.2.1. Extraction et fusion

Les données de COLT ont été extraites en fichiers *Comma-Separated Values* le 12/02/2021 et les données CRISTAL nous ont été fournies sous ce même format le 18/12/2020. Les données COLT ont été fusionnées sur R avec les données ABM après mise en forme et suppression des patient.e.s non présent.e.s dans CRISTAL.

2.5.2.2. Manipulations

Les variables qualitatives ont été transformées en facteurs. Les données quantitatives discrètes et continues ont été mises au format *numeric* et les dates ont été formatées. Les données aberrantes ont été corrigées quand l'erreur était évidente ou ont été définies comme des données manquantes (DM) dans le cas contraire.

Les items de certaines variables qualitatives ont été reformulés si nécessaire (simplification ou regroupement par catégories). Il y avait dans par exemple dans COLT plus de 10 items pour la variable « phénotype » de CLAD. Nous avons regroupé ces items pour n'en garder que 4 : « Pas de CLAD », « BOS », « RAS » et « mixte ». Des variables ont été créées à partir des variables initiales. La variable « mismatch de taille » (écart de taille en cm), par exemple, a été créé en soustrayant la taille du donneur ou de la donneuse par celle du receveur ou de la receveuse.

Pour pouvoir exploiter les données de suivi, il fallait ne garder qu'une seule ligne par patient.e.s. En fonction de la présence ou de l'absence d'un événement d'intérêt, les informations de l'une des visites d'un ou d'une patient.e ont été conservées. Par exemple, pour la variable «cancer », si, pour un.e patient.e, un cancer avait été diagnostiqué et notifié dans COLT à l'une des visites, l'item « Oui » lui était attribué.e ; si aucune notification de cancer n'était présente, l'item « Non » lui était attribué. Pour ce faire, l'utilisation de la librairie *tidyverse* et de boucles *for* a été nécessaire.

2.5.2.3. Gestion des données manquantes

Les données manquantes n'ont pas été remplacées sauf pour :

- Les antécédents : si la donnée était manquante pour l'une de ces variables, il a été considéré que le ou la patient.e n'avait pas l'antécédent correspondant.
- Les variables de suivi : lorsque l'information n'était trouvée à aucune des lignes correspondants aux visites de suivi d'un.e patient.e, il a été considéré que l'évènement d'intérêt n'était pas survenu. Il est à noter qu'il existe des données manquantes pour les patient.e.s dont les dates de greffe n'étaient pas présentes dans COLT (et dont le suivi post-greffe n'était pas implémenté) mais qui avaient été greffé.e.s (CRISTAL).

2.6. Analyses statistiques

L'analyse statistique des données a porté sur l'ensemble des patient.e.s inclus.e.s et des variables extraites.

2.6.1. Descriptions

Les variables qualitatives ont été présentées avec des effectifs et des pourcentages. Les variables quantitatives ont été présentées avec des moyennes et des écart-types ou, en cas de non-normalité des distributions, par l'intermédiaire de médianes et d'écarts interquartiles. Les distributions des variables quantitatives continues ont été appréciées visuellement par l'intermédiaire de courbes de densité.

2.6.2. Comparaisons

Les comparaisons de proportions ont été réalisées avec un test du χ^2 ou, lorsque les effectifs étaient trop petits, avec un test de Fisher.

Les comparaisons de moyennes ont été faites à l'aide du test de Student. Lorsque les conditions de validité de ce dernier n'étaient pas remplies, un test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé.

2.6.3. Analyses de survie

Des courbes de Kaplan-Meier avec données censurées ou non, ont été réalisées pour les analyses de survie.

Pour les patient.e.s dont la période de suivi est toujours en cours, les données ont été censurées à la date d'extraction le 12/02/2021.

Les comparaisons de courbes de survie ont été faites avec le test du Log-Rank.

Des modèles univariés, ajustés et multivariés avec régression de Cox ainsi qu'avec une sélection backward stepwise ont également été réalisés.

La librairie *survival* a été utilisée.

Les résultats des comparaisons et des analyses de survie ont été présentés avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%)

2.6.4. Seuil de significativité

Un seuil de significativité statistique à 5% a été retenu pour toutes les analyses.

3. Résultats

3.1. Diagramme de flux des patient.e.s inclus.e.s

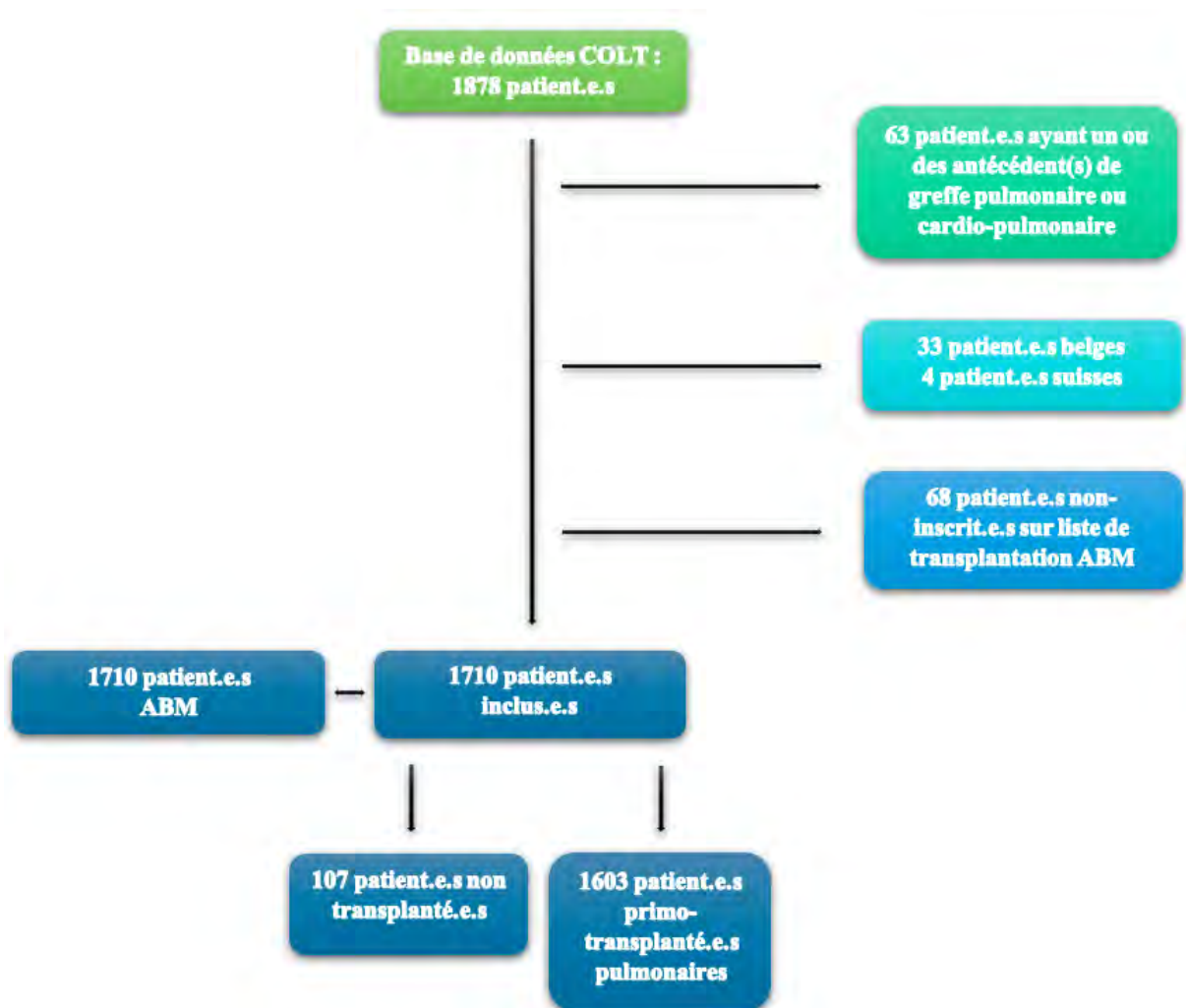


Figure 5. Diagramme de flux

La base de données COLT comprend 1878 patient.e.s dont 63 ont au moins un antécédent de greffe pulmonaire ou cardio-pulmonaire et ont été exclu.e.s de cette étude.

Les 33 patient.e.s belges, les 4 patient.e.s suisses ainsi que les 68 patient.e.s inclus.e.s dans COLT mais finalement non listé.e.s ont été également exclu.e.s.

Cette étude porte donc sur 1710 patient.e.s dont 1603 primo-transplanté.e.s pulmonaire.

3.2. Comparaison entre les femmes et les hommes

3.2.1. Données pré-greffe

Cette étude analyse les données relatives à 803 femmes et à 907 hommes soit 47% de femmes et 53% d'hommes (Figure 6).

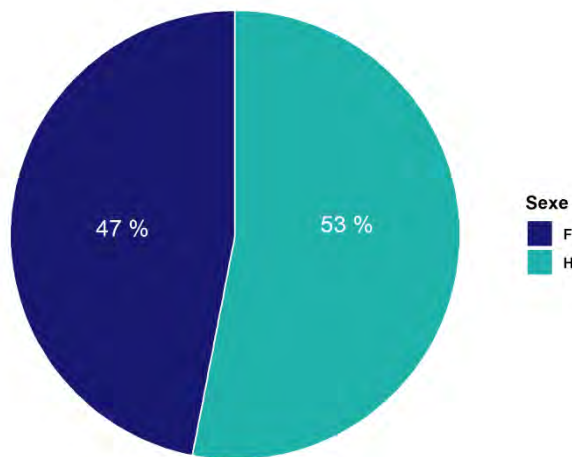


Figure 6. Pourcentage de répartition des hommes et des femmes dans COLT.

Les caractéristiques de ces patient.e.s sont exposées dans les tableaux I, II et III.

Tableau I. Comparaisons des caractéristiques et données pré-greffe entre les femmes et les hommes dans COLT inscrit.e.s sur liste de transplantation pulmonaire. *

Variables	Total (N = 1710)		p-value †
	Femmes (N = 803)	Hommes (N = 907)	
Age en années	47,00 [32,00 ; 57,00]	54,00 [39,00 ; 60,00]	<0,001
Classes d'âges en années			<0,001
12-45	374 (46,6)	300 (33,1)	
45-60	295 (36,7)	366 (40,4)	
> 60	134 (16,7)	241 (26,6)	
Cause de greffe			<0,001
BPCO	279 (34,7)	358 (39,5)	
HTAP	67 (8,3)	34 (3,7)	
Mucoviscidose	242 (30,1)	214 (23,6)	
PID	97 (12,1)	208 (22,9)	
Autre	85 (10,6)	65 (7,2)	
DM ‡	33 (4,1)	28 (3,1)	
Antécédents			
Cardiopathie ischémique = Oui	22 (2,7)	62 (6,8)	<0,001
Dyslipidémie = Oui	36 (4,5)	64 (7,1)	0,031
HTA = Oui DM	76 (9,5)	117 (12,9)	0,030
Diabète = Oui	113 (14,1)	147 (16,2)	0,246
Insuffisance cardiaque = Oui	9 (1,1)	12 (1,3)	0,874
HTAP secondaire = Oui	89 (11,1)	105 (11,6)	0,807
Insuffisance rénale = Oui	0 (0,0)	5 (0,6)	0,097
Ostéoporose = Oui	58 (7,2)	45 (5,0)	0,063
Cancer = Oui	47 (5,9)	36 (4,0)	0,090
Reflux gastro-œsophagien = Oui	82 (10,2)	88 (9,7)	0,787
Tabagisme			<0,001
Oui	339 (42,2)	539 (59,4)	
DM	166 (20,7)	142 (15,7)	
Nombre de paquets-années	33,05 (±19,73)	36,95 (±23,18)	0,026
Nombre de DM	550 (68,5)	485 (53,5)	
Grossesse antérieure			<0,001
Oui	377 (46,9)	0 (0,0)	
DM	240 (29,9)	0 (0,0)	
Poids du receveur ou de la receveuse en kg	53,13 (±11,73)	67,46 (±15,08)	<0,001
Nombre de DM	124 (15,4)	90 (9,9)	
Taille du receveur ou de la receveuse en cm	160,27 (±6,79)	172,61 (±7,15)	<0,001
Nombre de DM	122 (15,2)	90 (9,9)	
IMC en kg/m ²	23,21 (±6,06)	22,60 (±4,62)	0,794
Nombre de DM	126 (15,7)	94 (10,4)	

* Les données sont exprimées en effectif (%), en moyenne (+/-écart-type) ou en médiane [Q1 ; Q3]. † Estimées avec tests du χ^2 , de Student ou de Wilcoxon. ‡ DM : Données manquantes. Il n'y a pas de DM pour les variables pour lesquelles il n'y a pas de ligne correspondante.

Les femmes sont significativement plus jeunes que les hommes au moment de leur inclusion dans l'étude, avec une médiane d'âge à 47 ans (Q1-Q3 : 32-57) contre 54 ans pour les hommes (Q1-Q3 : 39-60) ($p < 0,001$).

En analyse par maladie, cette différence ne s'observe que dans la population des patient.e.s atteint.e.s de PID (les hommes ont une médiane d'âge à 58 ans contre 49 pour les femmes, $p < 0,0001$) et de BPCO (les hommes ont une médiane d'âge à 58 ans contre 56 pour les femmes, $p < 0,034$). Les femmes atteintes d'HTAP sont plus jeunes également, avec une médiane d'âge à 41 ans contre 50,5 ans pour les hommes, mais cette différence n'est pas significative ($p = 0,27$). Il n'y a pas de différence d'âge entre les femmes et les hommes atteint.e.s de mucoviscidose (figure 8)

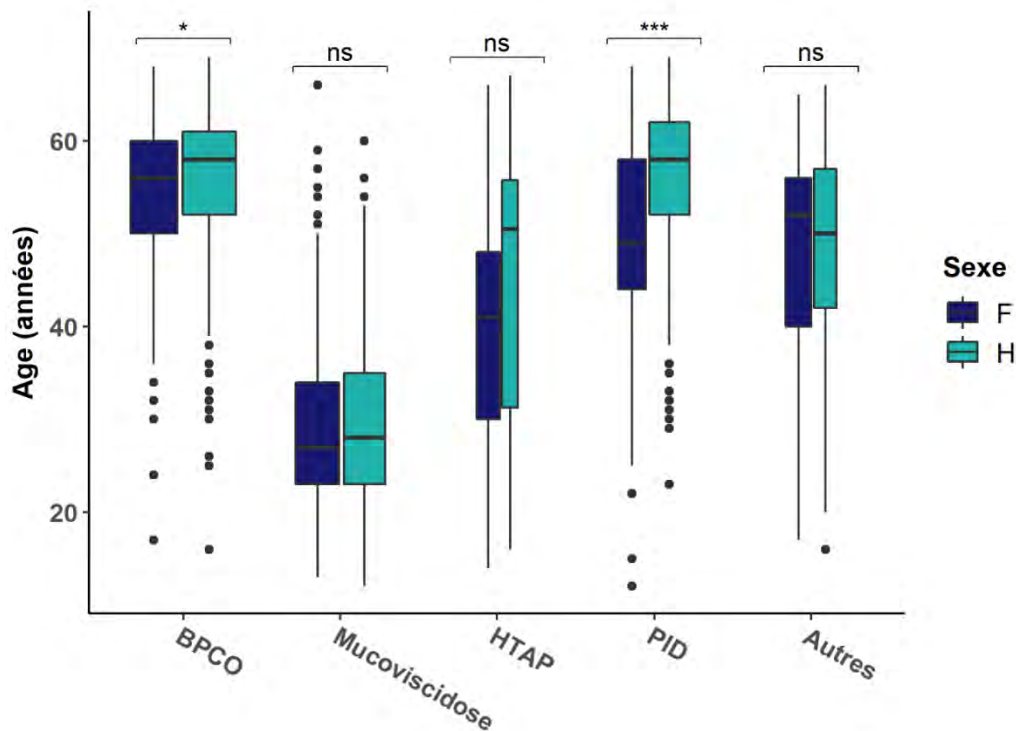


Figure 7. Comparaison de l'âge à l'inclusion en fonction de la maladie à l'origine de l'indication de greffe pulmonaire entre les hommes et les femmes dans COLT. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les médianes d'âge par cause de greffe entre les hommes et les femmes. * : $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, *** : $p < 0,001$, ns : non significatif. BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive, HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, PID : Pneumopathie interstitielle diffuse, DM : Données manquantes.

La répartition des hommes et des femmes selon les 4 principales maladies à l'origine de l'indication de transplantation pulmonaire a été évaluée (figure 8).

Il y a proportionnellement plus d'hommes atteints de BPCO que de femmes, 358 (39,5%) contre 279 (34,7%). Cette différence n'est cependant pas significative ($p = 0,069$).

Il existe bien par ailleurs une différence significative entre hommes et femmes pour les 3 autres maladies.

Ainsi, il y a significativement plus de femmes atteintes d'HTAP et de mucoviscidose que d'hommes, respectivement 8,3% versus 3,7%, $p < 0,001$ et 30,1% versus 23,6%, $p < 0,01$.

Les hommes touchés par une PID représentent 22,9% de la population de sexe masculin contre 12,1% pour les femmes ($p < 0,001$).

Enfin, il existe également une différence significative de proportion entre les hommes et les femmes pour les patient.e.s atteint.e.s d'autres maladies. Ces autres maladies sont : la dilatation des bronches, la sarcoïdose, le CLAD, l'histiocytose langherhansienne, la lymphangioliomyomatose. Il s'agit de malades à profils très variés et donc d'un résultat moins pertinent en l'état.

Il est à noter qu'il y a 4,1% de données manquantes chez les femmes et 3,1% chez les hommes soit 51 patient.e.s pour lesquelles il manque la cause de l'inscription sur liste de transplantation pulmonaire.

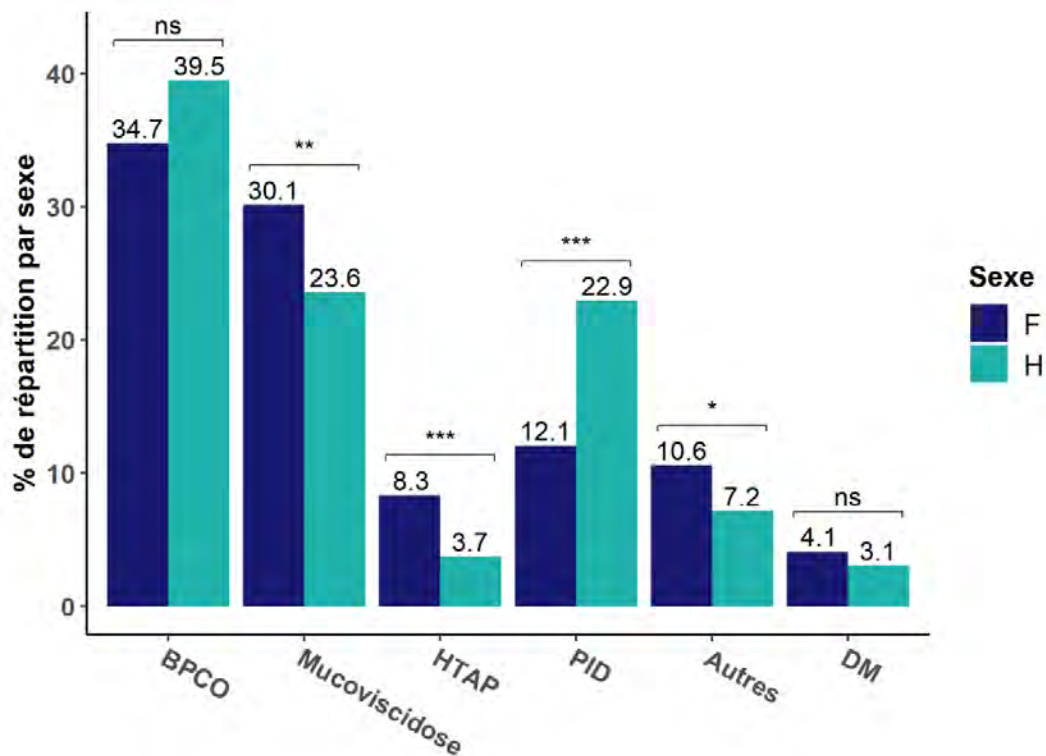


Figure 8. Comparaison de la répartition des maladies à l'origine de l'indication de greffe pulmonaire entre les hommes et les femmes dans COLT. Le test du χ^2 a été utilisé pour comparer les effectifs. *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$, ns: non significatif. BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive, HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, PID : Pneumopathie interstitielle diffuse, DM : Données manquantes.

Les antécédents diffèrent également entre les femmes et les hommes. Les hommes inclus sont significativement plus touchés par les cardiopathies ischémiques ($p < 0,001$), les dyslipidémies ($p = 0,031$) et l'hypertension artérielle ($p = 0,030$). Davantage de femmes sont atteintes d'ostéoporose mais le seuil de significativité n'est pas atteint ($p = 0,063$). Pour mémoire, les données manquantes de ces variables ont été imputées comme étant une absence de l'antécédent chez le ou la patient.e.

Une différence est également mise en évidence entre les hommes et les femmes concernant le tabagisme. Elle est en défaveur des hommes dont 539 sur 907, soit 59,4%, sont des fumeurs sevrés contre 339 femmes sur 803, donc 42,2% ($p < 0,001$). Cette variable n'est cependant pas implémentée de façon optimale dans COLT, avec 18% de données manquantes (20,7% chez les femmes et 15,7% chez les hommes).

La consommation totale chiffrée en paquets-années n'est renseignée que pour 39,5% des patient.e.s. Parmi celles et ceux-là, les hommes ont une consommation significativement plus importante que les femmes avec en moyenne 36,9 (écart type à 23,2) paquets-années contre 33,05 (écart type à 19,7) pour les femmes ($p = 0,026$).

Tableau II. Comparaison des caractéristiques et données pré-greffe entre les femmes et les hommes dans COLT inscrit.e.s sur liste de transplantation pulmonaire (suite). *

Caractéristiques	Total (N = 1710)		p-value †
	Femmes (N = 803)	Hommes (N = 907)	
Groupe sanguin			0,238
A	255 (31,8)	308 (34,0)	
AB	21 (2,6)	28 (3,1)	
B	76 (9,5)	73 (8,0)	
O	254 (31,6)	310 (34,2)	
DM ‡	197 (24,5)	188 (20,7)	
Anticorps anti-HLA pré-greffe			
Oui	366 (45,6)	232 (25,6)	<0,001
Nombre d'anticorps anti-HLA de classe I pré-greffe			<0,001
Aucun	519 (64,6)	738 (81,4)	
[1-10]	219 (27,3)	162 (17,9)	
[11-20]	33 (4,1)	3 (0,3)	
[21-30]	22 (2,7)	4 (0,4)	
>30	10 (1,2)	0 (0,0)	
Nombre d'anticorps anti-HLA de classe II pré-greffe			<0,001
Aucun	572 (71,2)	774 (85,3)	
[1-10]	199 (24,8)	127 (14,0)	
[11-20]	31 (3,9)	5 (0,6)	
[21-30]	1 (0,1)	1 (0,1)	
Colonisation bactérienne			0,012
Oui	403 (50,2)	394 (43,4)	
DM	24 (3,0)	23 (2,5)	
Colonisation mycotique			0,076
Oui	341 (42,5)	340 (37,5)	
DM	24 (3,0)	23 (2,5)	
Anticorps anti-CMV			0,069
Oui	416 (51,8)	433 (47,7)	
DM	50 (6,2)	45 (5,0)	
Anticorps anti-EBV			0,208
Oui	694 (86,4)	803 (88,5)	
DM	56 (7,0)	45 (5,0)	
Anticorps anti-toxoplasmose			<0,001
Oui	377 (46,9)	517 (57,0)	
DM	96 (12,0)	88 (9,7)	
Test de marche de 6 minutes en mètres	317,2 (±126,9)	333,1 (±141,1)	0,039
Nombre de DM	229 (28,5)	257 (28,3)	
pH	7,42 (±0,05)	7,42 (±0,04)	0,829
Nombre de DM	183 (22,7)	191 (39,2)	
PaO2 en kPa	9,09 (±2,46)	8,96 (±2,39)	0,316
Nombre de DM	125 (15,6)	120 (13,2)	
PaCO2 en kPa	6,03 (±1,56)	6,11 (±1,45)	0,363
Nombre de DM	125 (15,6)	119 (13,1)	
HCO3 en mmol/L	28,60 (±5,5)	28,43 (±5,1)	0,617
Nombre de DM	356 (44,3)	381 (42,0)	
VNI			0,172
Oui	315 (39,2)	339 (37,4)	
DM	77 (9,6)	69 (7,6)	
Oxygénothérapie			0,037
Oui	652 (81,2)	778 (85,8)	
DM	69 (8,6)	57 (6,3)	
Corticothérapie au long cours			0,139
Oui	180 (22,4)	230 (25,4)	
DM	606 (75,5)	649 (71,6)	
Traitement immunosuppresseur			0,934
Oui	42 (5,2)	51 (5,6)	
DM	731 (91,0)	823 (90,7)	

* Les données sont exprimées en effectif (%), en moyenne (+/-écart-type) ou en médiane [Q1 ; Q3]. † Estimées avec tests du χ^2 ou de Student. ‡ DM : Données manquantes. Il n'y a pas de DM pour les variables pour lesquelles il n'y a pas de ligne correspondante. HLA : Human Leukocyte antigen. CMV : Cytomégalovirus. EBV : Virus d'Epstein Barr. PaO2 : Pression partielle d'oxygène du sang artériel. PaCO2 : Pression partielle de dioxyde de carbone du sang artériel. HCO3 : Bicarbonates sanguins.

Les femmes sont significativement plus porteuses d'anticorps anti-HLA pré-greffe que les hommes ; 45,6% des femmes ont un ou plusieurs anticorps contre 25,6% des hommes ($p < 0,001$). Elles en ont également significativement en plus grand nombre le cas échéant ($p < 0,001$).

Les femmes sont plus colonisées par des bactéries en pré-greffe que les hommes, à 50,2% contre 43,4% ($p = 0,012$). La différence pour les colonisations mycotiques n'est pas significative.

Concernant les sérologies pré-greffe, il n'y a pas de différence entre les hommes et les femmes pour les anticorps anti-CMV et les anticorps anti-EBV mais les hommes ont plus fréquemment une sérologie toxoplasmose positive que les femmes ($p < 0,001$).

Les valeurs des différents paramètres des gaz du sang à l'inclusion ne diffèrent pas entre les hommes et les femmes. Il y a cependant des données manquantes et il n'était pas possible de savoir sous quelles conditions (en air ambiant ou sous oxygénothérapie) ils avaient été réalisés pour l'ensemble des patient.e.s.

Il y a une plus grande proportion d'hommes sous oxygénothérapie au moment de l'inscription sur liste que les femmes, 85,8% contre 81,2% ($p = 0,037$).

Les femmes n'ont pas plus de traitements de fond immunosuppresseurs ou par corticoïdes avant une greffe pulmonaire que les hommes dans cette cohorte (en moyenne 5,2% contre 5,6% et 22,4% contre 25,4%, $p = 0,93$ et $0,14$ respectivement).

Les EFR ont été analysées en distinguant les femmes et les hommes, mais également les maladies responsables de l'indication de la transplantation pulmonaire, avec des différences variables en fonction de la maladie. Les femmes atteintes de mucoviscidose ont, en médiane, un meilleur VEMS à l'inclusion dans COLT que les hommes (24% de la théorique contre 22% de la théorique, $p = 0,014$). Dans la population atteinte de PID, les femmes ont une fonction respiratoire plus détériorée que les hommes puisqu'elles ont, en médiane, un VEMS et une CVF plus bas et ont une restriction plus importante, avec une CPT, en médiane aussi, plus basse. Les femmes atteintes de BPCO sont plus distendues que les hommes, avec une CPT médiane à 139 % de la théorique (Q1-Q3 :126-155) versus 125% de la théorique (Q1- Q3 : 109,6-140) et une p-value inférieure à 0,001. Enfin, les hommes atteints d'HTAP ont une DLCO plus altérée que celle des femmes à l'inclusion dans COLT, avec une médiane à 34,9% de la théorique, contre 58% de la théorique, $p = 0,016$. Il y a cependant un pourcentage plus important de femmes pour lequel cette variable n'a pas été implémentée (52,2% contre 35,3%).

Tableau III. Explorations fonctionnelles respiratoires à l'inclusion dans COLT des patient.e.s atteint.e.s de mucoviscidose, PID, BPCO et HTAP inscrit.e.s sur liste de transplantation pulmonaire : Comparaison entre les femmes et les hommes.*

	Total (N = 1499)		p-value†
	Femmes (N = 685)	Hommes (N = 814)	
Patient.e.s atteint.e.s de mucoviscidose	N = 242	N = 214	
VEMS en % de la théorique	24,0 [19,9 ; 29,0]	22,0 [19,0 ; 27,2]	0,014
Nombre de DM ‡	9 (3,7)	5 (2,3)	
CVF en % de la théorique	41,0 [33,0 ; 50,0]	41,0 [33,0 ; 48,1]	0,261
Nombre de DM	14 (5,8)	10 (4,7)	
DLCO en % de la théorique	46,0 [37,5 ; 53,4]	46,4 [38,0 ; 56,1]	0,734
Nombre de DM	199 (82,2)	170 (79,4)	
CPT en % de la théorique	105,0 [95,2 ; 117,0]	102,0 [86,6 ; 114,4]	0,080
Nombre de DM	112 (46,3)	97 (45,3)	
Patient.e.s atteint.e.s de PID	N = 97	N = 208	
VEMS en % de la théorique	42,1 [33,0 ; 54,0]	51,0 [38,3 ; 61,0]	0,001
Nombre de DM	12 (12,4)	11 (5,3)	
CVF en % de la théorique	40,0 [31,5 ; 49,5]	46,60 [36,0 ; 57,8]	0,001
Nombre de DM	11 (11,3)	14 (6,7)	
DLCO en % de la théorique	25,6 [18,4 ; 34,6]	22,0 [17,0 ; 30,0]	0,141
Nombre de DM	71 (73,2)	88 (42,3)	
CPT en % de la théorique	47,0 [41,0 ; 61,0]	50,0 [43,2 ; 61,6]	0,321
Nombre de DM	40 (41,2)	50 (24,0)	
Patient.e.s atteint.e.s de BPCO	N = 279	N = 358	
VEMS en % de la théorique	22,0 [18,0 ; 27,0]	20,5 [17,0 ; 27,0]	0,120
Nombre de DM	12 (4,3)	17 (4,8)	
CVF en % de la théorique	56,4 [43,0 ; 70,0]	54,0 [44,0 ; 69,0]	0,587
Nombre de DM	16 (5,7)	26 (7,3)	
DLCO en % de la théorique	20,0 [13,4 ; 27,7]	22,0 [16,0 ; 29,9]	0,171
Nombre de DM	161 (57,7)	184 (51,4)	
CPT en % de la théorique	139,0 [126,0 ; 155,0]	125,0 [109,6 ; 140,0]	<0,001
Nombre de DM	80 (28,7)	94 (26,3)	
Patient.e.s atteint.e.s d'HTAP	N = 67	N = 34	
VEMS en % de la théorique	78,00 [64,69 ; 88,60]	83,00 [62,35 ; 97,25]	0,551
Nombre de DM	14 (20,9)	16 (47,1)	
CVF en % de la théorique	94,45 [75,75 ; 103,82]	94,50 [69,85 ; 101,50]	0,603
Nombre de DM	17 (25,4)	8 (23,5)	
DLCO en % de la théorique	58,00 [40,21 ; 66,33]	34,99 [27,75 ; 57,65]	0,016
Nombre de DM	35 (52,2)	12 (35,3)	
CPT en % de la théorique	94,50 [84,00 ; 107,50]	93,00 [82,00 ; 100,00]	0,469
Nombre de DM	23 (34,3)	9 (26,5)	

* Les données sont exprimées en médiane [Q1 ; Q3] et les données manquantes en effectif (%).

† Estimées avec test de Wilcoxon. ‡ DM : Données manquantes.

3.2.2. Greffe

95,6% des hommes et 91,7% des femmes incluses ont été greffé.e.s ($p = 0,001$) (figure 9).

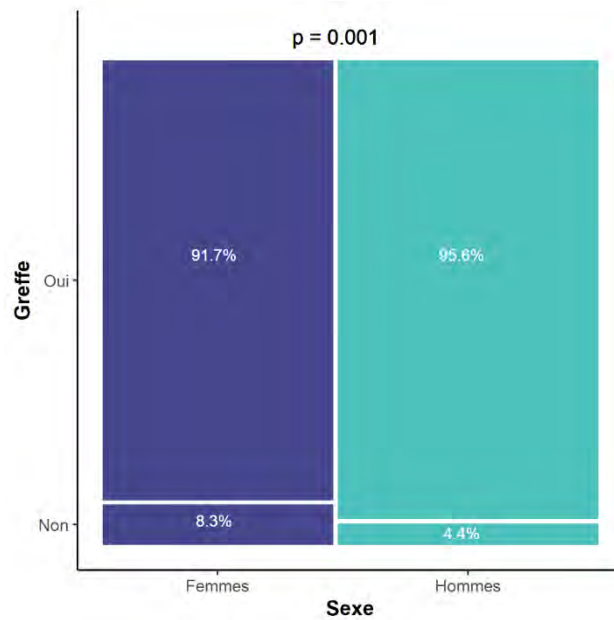


Figure 9. Comparaison de la proportion de transplantations pulmonaires entre les hommes et les femmes dans COLT. Le test du χ^2 a été utilisé.

Il n'y a pas de différence dans la répartition des hommes et des femmes greffé.e.s dans COLT entre les années 2009 et 2019 (figure 10). La quantité d'inclusion a été moindre à partir de 2015.

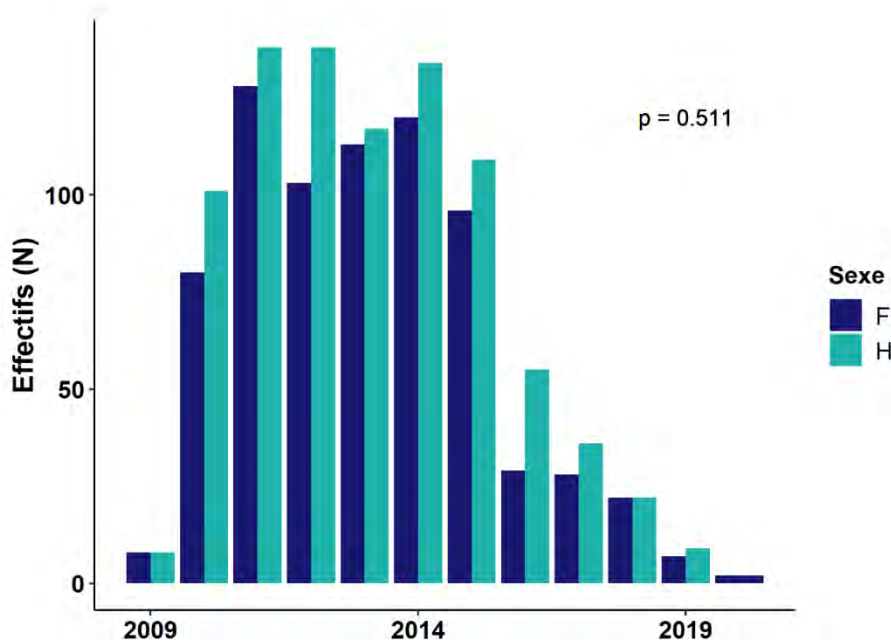


Figure 10. Comparaison de la répartition des transplantations pulmonaires dans COLT entre les hommes et les femmes selon l'année : pas de différence significative. Le test du χ^2 a été utilisé.

En résumé, tout d'abord, davantage d'hommes sont listés et, parmi les patient.e.s listé.e.s, un plus grand nombre d'hommes est greffé. Ces différences ne sont pas majeures mais sont significatives. Il n'y a pas de variation dans le temps de la proportion d'hommes et de femmes greffée.e.s sur la période d'analyse.

Les hommes ont plus fréquemment un antécédent de cardiopathie ischémique, de dyslipidémie et d'HTA que les femmes ; l'incidence du diabète est la même dans les 2 populations et les femmes ayant de l'ostéoporose sont plus nombreuses par rapport aux hommes, bien que cette dernière différence ne soit pas significative.

Il y a plus d'hommes fumeurs candidats à une transplantation pulmonaire dans COLT que de femmes.

Les hommes sont significativement plus grands et lourds que les femmes.

Les femmes sont plus jeunes que les hommes, avec une médiane d'âge à 47 ans contre 54 ans. Plus précisément, quand on regarde l'âge en fonction de la maladie sous-jacente, on se rend compte que cette différence est significative pour les populations de patient.e.s atteint.e.s de PID et de BPCO.

Il y a significativement plus de femmes atteintes de mucoviscidose et d'HTAP que d'hommes et significativement plus d'hommes atteints de PID que de femmes. Il y a plus d'hommes atteints de BPCO que de femmes, mais cette différence n'atteint pas le seuil de significativité.

Les femmes ont plus fréquemment des anticorps anti-HLA en pré-greffe que les hommes et en plus grand nombre.

Les femmes n'ont globalement pas une fonction respiratoire plus grave au moment de l'inscription sur liste de transplantation par rapport aux hommes. Les patientes atteintes de BPCO ont un VEMS médian un peu abaissé par rapport à celui des hommes atteints de BPCO mais cette différence n'est pas cliniquement significative ; elles sont cependant significativement plus distendues. Les hommes ayant une HTAP ont une atteinte plus sévère, avec une DLCO significativement plus basse que celle des femmes atteintes d'HTAP au moment de l'inscription sur liste. Les résultats des tests de marche de 6 minutes et des gaz du sang ne diffèrent pas entre les hommes et les femmes à l'inclusion dans COLT. Cependant le deuxième item est moins interprétable car les conditions de réalisation des gaz du sang ne sont pas connues. Il n'y a pas de différence entre les hommes et les femmes concernant la nécessité de VNI mais les hommes sont plus fréquemment sous oxygénothérapie au moment de l'inscription sur liste que les femmes.

3.2.3. Délai de greffe

Le délai de greffe médian pour les femmes est de 115 jours (Q1-Q3 : 34-295,3) et de 73 jours (Q1-Q3 : 28-181,5) pour les hommes, donc significativement plus court pour ces derniers ($p < 0,001$) (figure 11).

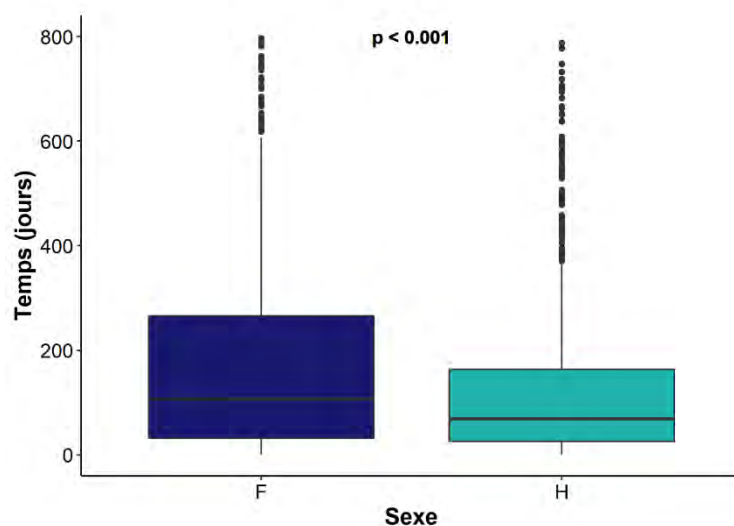


Figure 11. Comparaison du délai d'attente sur liste de transplantation entre les hommes et les femmes dans COLT. Le test de Wilcoxon a été utilisé.

Le test du Log-rank confirme cette différence d'attente sur liste de transplantation pulmonaire entre les hommes et les femmes ($p < 0,001$). Ainsi, 43% des femmes sont greffées dans un délai de 3 mois ou moins (IC 95% : 40-47) contre 58% des hommes (IC 95% : 54-61). A 1 an, une femme a 80% de chances d'avoir été greffée (IC 95% : 77-83), versus 88% pour un homme (IC 95% : 86-90) (figure 12).

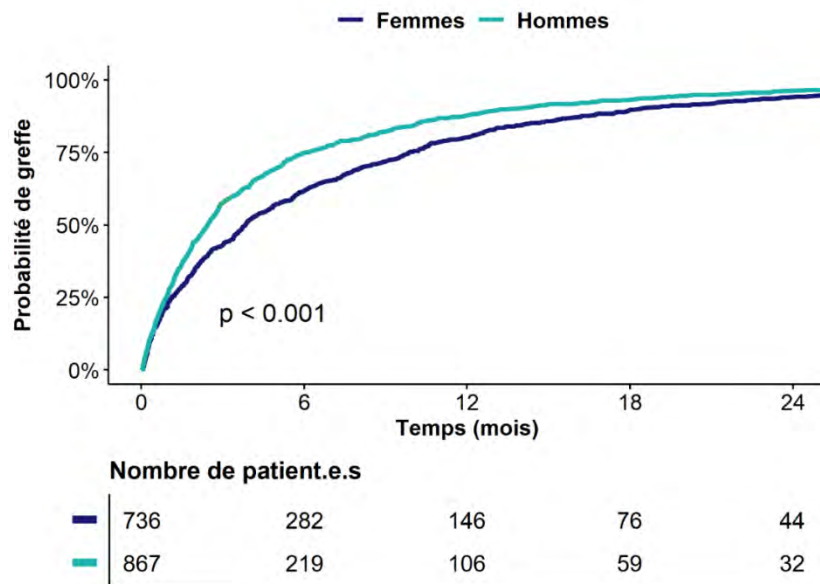


Figure 12. Comparaison du délai de greffe à partir de la date d'inscription sur liste entre les hommes et les femmes dans COLT. Courbe censurée à 24 mois. Le test du Log-rank a été utilisé.

L'analyse univariée des variables pouvant avoir un impact sur le délai de greffe est présentée dans les premières colonnes du tableau IV. En plus du sexe, les facteurs qui influencent significativement le délai de greffe sont : l'âge, la taille et le poids du receveur ou de la receveuse, la maladie sous-jacente, le fait, pour le receveur ou la receveuse, d'avoir des anticorps anti-HLA pré-greffe et leur nombre.

Dans ce même tableau, sur les 2 dernières colonnes, est également présentée une analyse de l'impact du sexe sur le délai de greffe avec ajustement de chacune des variables testées en univariée. Par exemple, pour la ligne « Age du receveur », nous observons l'impact du *hazard ratio* du sexe dans le modèle contenant l'âge du receveur et le sexe sur le délai de greffe. L'objectif principal est de regarder si le sexe a toujours un impact significatif sur le délai de greffe et cela même si nous l'associons à une autre variable.

On constate que c'est le cas pour toutes les associations.

Tableau IV. Analyse univariée de variables sur le délai d'attente sur liste de transplantation pulmonaire et analyse ajustée de l'impact du sexe associé à chaque variable sur ce même délai d'attente.

	HR analyse univariée (95% IC pour l'HR)	p-value	HR du sexe ajusté avec variable (95% IC pour l'HR)	p-value sexe	p-value sexe corrigée par BH
Sexe = Homme	1,29 (1,17-1,42)	<0,001			
Age du receveur ou de la receveuse	1,01 (1,00-1,01)	0,001	1,26 (1,14-1,39)	<0,001	<0,001
Taille du receveur ou de la receveuse à l'inclusion en cm	1,01 (1,01-1,02)	<0,001	1,26 (1,10-1,45)	0,001	0,001
Poids du receveur ou de la receveuse à l'inclusion en kg	1,01 (1,00-1,01)	0,001	1,27 (1,13-1,43)	<0,001	<0,001
Cause de greffe = PID	Réf.		1,26 (1,13-1,39)	<0,001	<0,001
Cause de greffe = Mucoviscidose	0,76 (0,66-0,88)	<0,001	-	-	-
Cause de greffe = HTAP	0,77 (0,61-0,97)	0,029	-	-	-
Cause de greffe = BPCO	0,83 (0,72-0,95)	0,008	-	-	-
Cause de greffe = Autre	0,68 (0,55-0,83)	<0,001	-	-	-
Anticorps anti-HLA pré-greffe = Oui	0,85 (0,76-0,94)	0,002	1,26 (1,14-1,39)	<0,001	<0,001
Nombre d'anticorps anti-HLA de classe I pré-greffe	0,98 (0,97-0,99)	<0,001	1,25 (1,13-1,38)	<0,001	<0,001
Nombre d'anticorps anti-HLA de classe II pré-greffe	0,98 (0,96-0,99)	0,010	1,27 (1,15-1,40)	<0,001	<0,001
Grossesse antérieure = Oui	0,94 (0,83-1,07)	0,341	0,96 (0,82-1,13)	0,638	0,638
Groupe sanguin du receveur ou de la receveuse = A	Réf.		1,33 (1,19-1,48)	<0,001	<0,001
Groupe sanguin du receveur ou de la receveuse = AB	1,08 (0,81-1,45)	0,586	-	-	-
Groupe sanguin du receveur ou de la receveuse = B	1,10 (0,92-1,32)	0,308	-	-	-
Groupe sanguin du receveur ou de la receveuse = O	0,94 (0,84-1,06)	0,296	-	-	-
Urgence nationale = Oui	1,14 (1,00-1,31)	0,057	1,30 (1,18-1,44)	<0,001	<0,001

PID : Pneumopathie interstitielle diffuse, BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive, HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, HLA : Human leucocyte antigen, BH : Benjamini-Hochberg.

Nous avons sélectionné les variables ayant une p-value < 0,2 dans l'analyse univariée pour l'analyse multivariée dont les résultats sont présentés en annexe de ce travail (annexe x).

De façon supplémentaire et plus précise, une sélection pas à pas arrière (*backward stepwise*) a été utilisée pour sélectionner les variables associées qui influencent le délai de greffe (figure 13 et tableau V). Le sexe reste significativement associé au délai de survenue d'une transplantation pulmonaire, avec un *hazard ratio* à 1,23 pour les hommes (IC 95% : 1,11-1,37, p < 0,001). Les autres variables qui y sont significativement associées sont l'âge du receveur ou de la receveuse (plus il ou elle est âgé.e, plus il ou elle a de chances d'être greffé.e), la maladie sous-jacente, le nombre d'anticorps anti-HLA et le fait d'être inscrit.e ou non en SU.

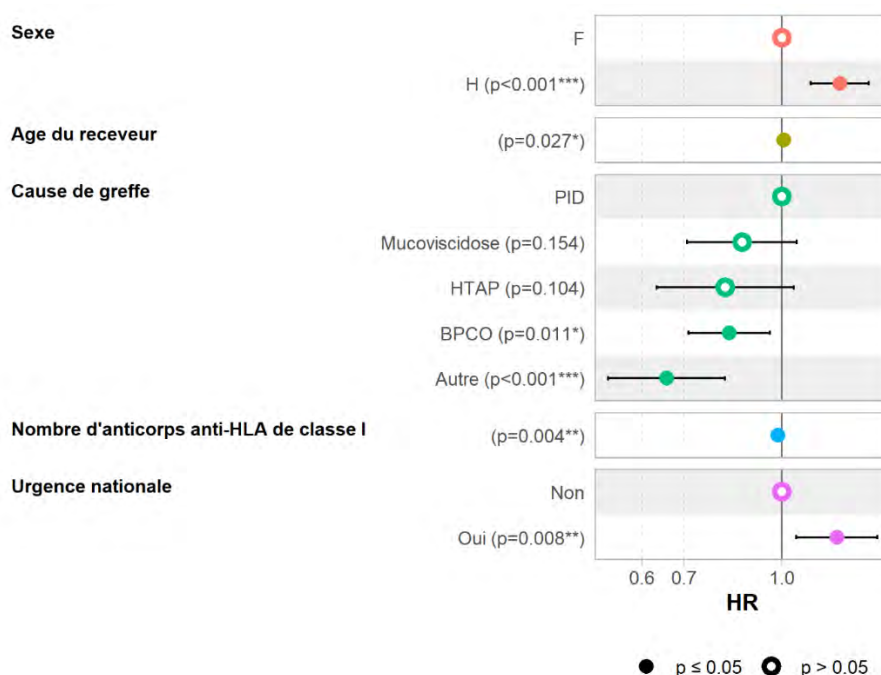


Figure 13. Forest plot : Analyse de Cox multivariée avec sélection de variables sur le délai d’attente sur liste de transplantation pulmonaire. Les hazard ratios sont présentés avec leur intervalle de confiance. Une sélection pas à pas arrière (*backward stepwise*) a été utilisée pour sélectionner les variables associées qui influencent le délai de greffe. PID : Pneumopathie interstitielle diffuse, BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive, HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, HLA : *Human leucocyte antigen*.

Tableau V. Analyse de Cox multivariée avec sélection de variables sur le délai d’attente sur liste de transplantation pulmonaire. Tableau correspondant à la figure 13.

	HR (95% CI)	p-value
Sexe = Homme	1,23 [1,11-1,37]	<0,001
Age du receveur ou de la receveuse	1,01 [1-1,01]	0,027
Cause de greffe = PID	Réf.	
Cause de greffe = Mucoviscidose	0,86 [0,71-1,06]	0,154
Cause de greffe = HTAP	0,81 [0,63-1,04]	0,104
Cause de greffe = BPCO	0,82 [0,71-0,96]	0,011
Cause de greffe = Autre	0,66 [0,53-0,81]	<0,001
Nombre d'anticorps anti-HLA de classe I	0,98 [0,97-1]	0,004
Urgence nationale = Oui	1,22 [1,05-1,41]	0,008

PID : Pneumopathie interstitielle diffuse, BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive, HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, HLA : *Human leucocyte antigen*.

3.2.4. Caractéristiques des donneurs

3.2.4.1. Caractéristiques globales

Les caractéristiques globales des donneurs et donneuses dans COLT sont présentées dans le tableau VI.

Tableau VI. Caractéristiques globales des donneuses et des donneurs dans COLT. *

Variables	Total (N = 1603)
Sexe = Homme	904 (56,4)
Age au moment du prélèvement en années	48,0 [34,0 ; 58,0]
Poids en kg	70,65 (\pm 13,73)
Taille en cm	170,51 (\pm 9,46)
IMC en kg/m ²	24,24 (\pm 4,08)
Cause de décès	
Vasculaire	843 (52,6)
Traumatique AVP	213 (13,3)
Traumatique non AVP	245 (15,3)
Anoxie	237 (14,8)
Méningite	22 (1,4)
Tumeur	10 (0,6)
Intoxication	8 (0,5)
Autre	24 (1,5)
DM ‡	1 (0,1)
Tabagisme = Oui	621 (38,7)
Groupe sanguin	
A	647 (40,4)
AB	35 (2,2)
B	151 (9,4)
O	770 (48,0)
Anticorps anti-CMV = Oui	789 (49,2)
Anticorps anti-EBV	
Oui	1530 (95,4)
DM	1 (0,1)
Anticorps anti-toxoplasmose	
Oui	1006 (62,8)
DM	2 (0,1)

* Les données sont exprimées en effectif (%), en moyenne (+/-écart-type) ou en médiane [Q1 ; Q3]. ‡ DM : Données manquantes. Il n'y a pas de DM pour les variables pour lesquelles il n'y a pas de ligne correspondante. IMC : Indice de masse corporelle. AVP : Accident de la voie publique. CMV : Cytomégalovirus. EBV : Virus d'Epstein-Barr.

3.2.4.2. Comparaison entre les receveuses et les receveurs

Les femmes sont greffées avec des donneurs ou donneuses en moyenne moins lourdes et moins âgées et dont la médiane d'âge est plus importante que ceux ou celles des hommes (tableau VII).

Tableau VII. Comparaison des caractéristiques des donneuses et des donneurs dans COLT entre les receveuses et les receveurs dans COLT. *

Variables			p-value †
	Receveuses (N = 736)	Receveurs (N = 867)	
Sexe du donneur = Homme	279 (37,9)	625 (72,1)	<0,001
Age au moment du prélèvement en années du donneur	49,0 [36,0 ; 59,0]	47,0 [33,0 ; 57,0]	0,019
Poids en kg du donneur	67,0 (±13,4)	73,8 (±13,2)	<0,001
Taille en cm du donneur	166,8 (±9,3)	173,7 (±8,5)	<0,001
IMC en kg/m ² du donneur	24,03 (±4,4)	24,42 (±3,8)	0,058
Cause du décès du donneur			0,081
Vasculaire	413 (56,1)	430 (49,6)	
Traumatique non AVP	98 (13,3)	147 (17,0)	
Traumatique AVP	95 (12,9)	118 (13,6)	
Anoxie	107 (14,5)	130 (15,0)	
Méningite	11 (1,5)	11 (1,3)	
Tumeur	3 (0,4)	7 (0,8)	
Intoxication	1 (0,1)	7 (0,8)	
Autre	8 (1,1)	16 (1,8)	
DM ‡	0 (0,0)	1 (0,1)	
Tabagisme du donneur = Oui	268 (36,4)	353 (40,7)	0,087
Groupe sanguin du donneur			0,296
A	294 (39,9)	353 (40,7)	
AB	13 (1,8)	22 (2,5)	
B	79 (10,7)	72 (8,3)	
O	350 (47,6)	420 (48,4)	
Anticorps anti-CMV = Oui	374 (50,8)	415 (47,9)	0,260
Anticorps anti-EBV			0,307
Oui	708 (96,2)	822 (94,8)	
DM	0 (0,0)	1 (0,1)	
Anticorps anti-toxoplasmose			0,422
Oui	464 (63,0)	542 (62,5)	
DM	0 (0,0)	2 (0,2)	

* Les données sont exprimées en effectif (%), en moyenne (+/-écart-type) ou en médiane [Q1 ; Q3]. † Estimées avec tests du χ^2 , de Student ou de Wilcoxon. ‡ DM : Données manquantes. Il n'y a pas de DM pour les variables pour lesquelles il n'y a pas de ligne correspondante. IMC : Indice de masse corporelle. AVP : Accident de la voie publique. CMV : Cytomégalovirus. EBV : Virus d'Epstein-Barr.

3.2.5. Données per-greffe

Elles sont présentées dans le tableau VIII.

Plus de femmes sont greffées en SU ; 124 soit 16,8%, contre 117 hommes soit 13,5% mais cette différence n'atteint pas le seuil de significativité ($p = 0,072$).

Il n'y a pas de différence de voie d'abord chirurgicale ($p = 0,950$), ni de temps d'ischémie de greffon ($p = 0,269$) entre les hommes et les femmes. La durée d'ischémie totale est la somme de la durée d'ischémie du poumon droit et du poumon gauche.

Tableau VIII. Comparaison des données per-greffe entre les femmes et les hommes transplanté.e.s pulmonaires dans COLT. *

Variables	Total (N = 1603)		p-value†
	Femmes (N = 736)	Hommes (N = 867)	
Délai d'attente avant greffe sur liste en jours	115,0 [34,0 ; 295,2]	73,0 [28,0 ; 181,5]	<0,001
Greffe en super-urgence = Oui	124 (16,8)	117 (13,5)	0,072
Voie d'abord chirurgicale			0,950
Clamshell	103 (14,0)	125 (14,4)	
Sternotomie	27 (3,7)	28 (3,2)	
Thoracotomie	517 (70,2)	613 (70,7)	
DM ‡	89 (12,1)	101 (11,6)	
Temps d'ischémie totale du greffon	600,9 (±167,8)	611,9 (±172,6)	0,269
Nombre de DM	182 (24,7)	234 (27,0)	
Mismatch de sexe = Oui	279 (37,9)	242 (27,9)	<0,001
Mismatch de groupes			0,983
Oui	42 (5,7)	51 (5,9)	
Non	563 (76,5)	667 (76,9)	
DM	131 (17,8)	149 (17,2)	
Mismatch de taille en valeur absolu d'écart de taille en cm entre le donneur ou la donneuse et le receveur ou la receveuse	7,0 [4,0 ; 13,0]	6,0 [3,0 ; 10,0]	<0,001
Nombre de DM	50 (6,8)	55 (6,3)	
Mismatch de taille en % d'écart de taille absolu du donneur ou de la donneuse par rapport à la taille du receveur ou de la receveuse	5,0 [2,0 ; 8,0]	3,0 [2,0 ; 6,0]	<0,001
Nombre de DM	50 (6,8)	55 (6,3)	
Mismatch de taille en ratio de la taille en cm du donneur ou de la donneuse divisée par la taille en cm du receveur ou de la receveuse	1,04 (±0,06)	1,01 (±0,05)	<0,001
Nombre de DM	50 (6,8)	55 (6,3)	
Mismatch de poids			<0,001
Moins de 15 kg d'écart entre le donneur ou la donneuse et le receveur ou la receveuse	343 (46,6)	435 (50,2)	
Donneur ou donneuse pesant plus de 15kg que receveur ou receveuse	305 (41,4)	267 (30,8)	
Donneur ou donneuse pesant moins de 15kg que receveur ou receveuse	31 (4,2)	115 (13,3)	
DM	57 (7,7)	50 (5,8)	
Mismatch CMV ₁			0,596
Oui	141 (19,2)	180 (20,8)	
DM	36 (4,9)	36 (4,2)	
Mismatch EBV ₂			0,551
Oui	48 (6,5)	52 (6,0)	
DM	40 (5,4)	38 (4,4)	
Somme des incompatibilités HLA	6,00 [5,0 ; 6,0]	6,00 [5,0 ; 7,0]	0,358
Nombre de DM	72 (9,8)	77 (8,9)	
Durée de ventilation mécanique invasive post-greffe en jours	3,00 [1,0 ; 11,0]	2,00 [1,0 ; 9,0]	0,275
Nombre de DM	137 (18,1)	129 (14,9)	
Dysfonction primaire du greffon			0,218
Oui	184 (25,0)	185 (21,3)	
DM	131 (17,8)	165 (19,0)	

* Les données sont exprimées en effectifs (%), en moyennes (+/-écart-type) ou en médianes [Q1 ; Q3]. † Estimées avec tests du χ^2 , de Student ou de Wilcoxon. ‡ DM : Données manquantes. Il n'y a pas de D.M. pour les variables pour lesquelles il n'y a pas de ligne correspondante. ₁ Sérologie CMV + pour le ou la donneuse et - pour le ou la receveuse. ₂ Sérologie EBV + pour le ou la donneuse et - pour le ou la receveuse
CMV : Cytomégalovirus, EBV : *Epstein-Barr virus*, HLA : *Human leucocyte antigen*.

Les types de transplantation ont été examinés en fonction de la maladie sous-jacente et on constate qu'il n'y pas de différence entre les hommes et les femmes (figure 14).

32,5% des patient.e.s sont greffé.e.s en mismatch de sexe : 17,4% sont des femmes et 15,1%, des hommes. Cela correspond donc à 37,9% des femmes et à 27,9% des hommes. Cette différence est significative ($p < 0,001$) (figure 15).

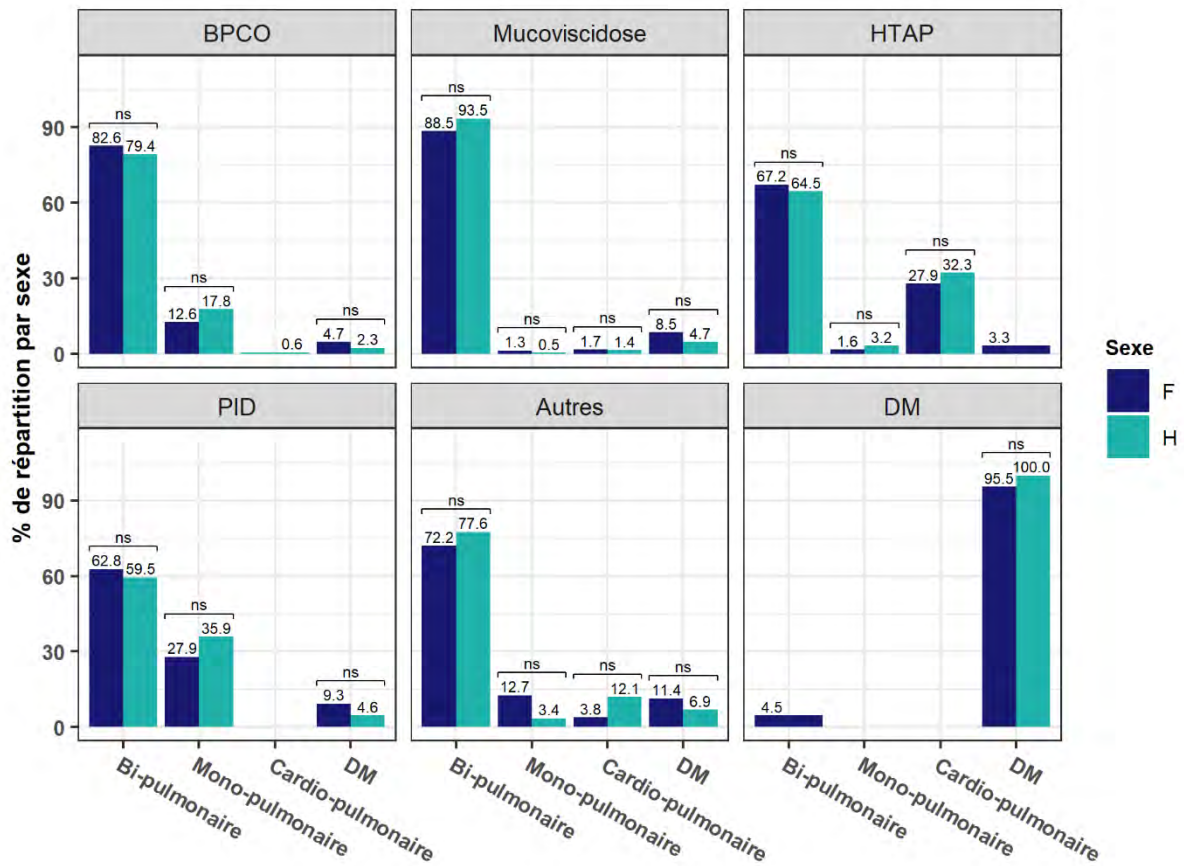


Figure 14. Comparaisons du type de greffe selon la maladie à l'origine de la transplantation pulmonaire entre les hommes et les femmes. Le test du χ^2 a été utilisé. BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive, HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, PID : Pneumopathie interstitielle diffuse, DM : Données manquantes.

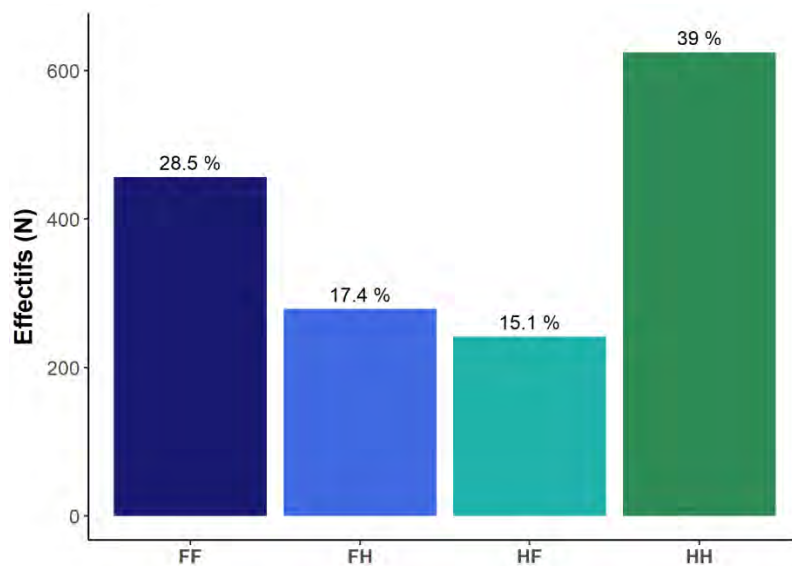


Figure 15. Répartition des appariements et mismatches de sexe dans COLT. Le test du χ^2 a été utilisé. F : Femme, H : Homme, FF : Femme ayant reçu un greffon de femme, FH : Femme ayant reçu un greffon d'homme, HF : Homme ayant reçu un greffon de femme, HH : Homme ayant reçu un greffon d'homme.

La figure 16 illustre la répartition du mismatch de taille parmi les hommes et les femmes. La différence de taille est exprimée en pourcentage d'écart de taille du donneur ou de la donneuse par rapport au receveur ou à la receveuse. La majorité des patient.e.s est greffée avec moins de 5% d'écart de taille (51,7% des femmes et 65,5% des hommes). Les femmes sont plus greffées avec un mismatch de taille que les hommes ($p < 0,001$). Elles sont plus fréquemment greffées avec un donneur ou une donneuse plus grand.e.s qu'elles par rapport aux hommes ; 42,4% des femmes sont greffées avec un donneur ou une donneuse plus grand.e qu'elles de 5% et seulement moins de 5% le sont avec un donneur ou une donneuse plus petit.e qu'elles de 5%. A l'inverse, seuls 23,14% des hommes sont greffés avec un donneur ou une donneuse plus grand.e qu'eux de 5% et 11,8% le sont avec un donneur ou une donneuse plus petit.e qu'eux de 5%.

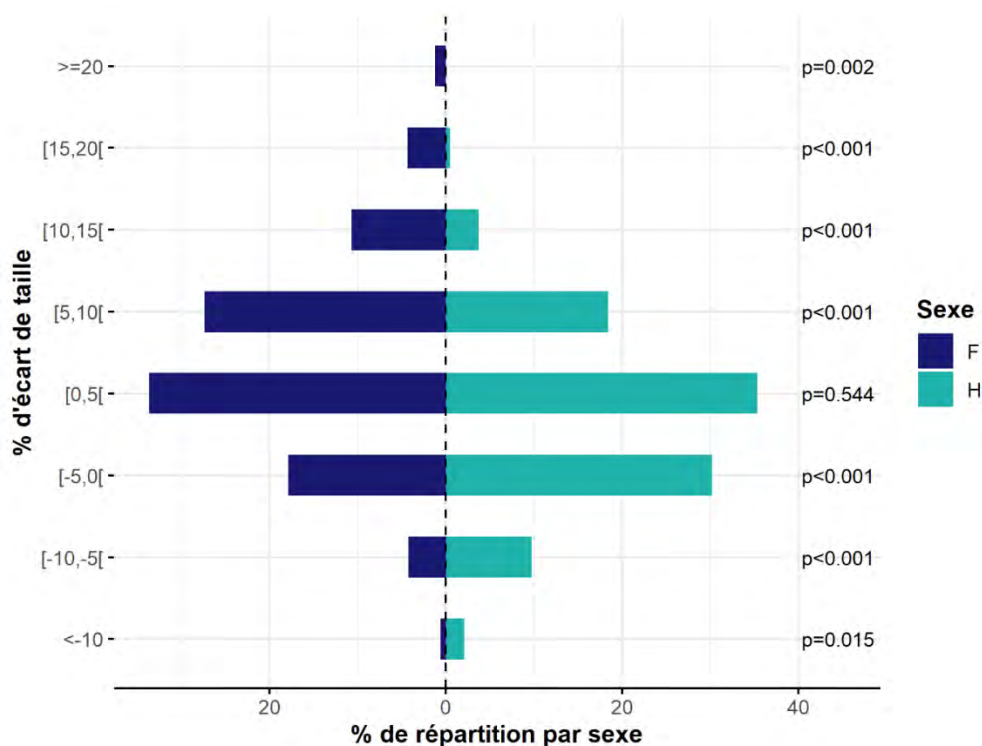


Figure 16. Mismatch de taille en % d'écart de taille du donneur ou de la donneuse par rapport à la taille du receveur ou de la receveuse : Répartition parmi les femmes et les hommes dans COLT. Les patient.e.s de moins de 18 ans ont été exclu.e.s. Le test du χ^2 a été utilisé.

Pour information, pour une femme de 1m60, un écart de taille de 5% correspondant à 8 cm en plus ou en moins. Si c'est en plus, le ratio de taille équivalent est de 1,05 et si c'est en moins, de 0,95. Pour un homme de 1m80, cela correspond à 9 cm en plus ou en moins et les ratios de taille sont les mêmes que pour l'exemple précédent.

46,6% des femmes et 50,2% des hommes sont greffé.e.s avec une donneuse ou un donneur ayant moins de 15 kg d'écart par rapport à elle ou lui. Les femmes sont significativement plus greffées avec des donneuses ou donneurs qui pèsent plus de 15 kg qu'elles (41,4%) contre 30,8% des hommes ($p < 0,001$).

Il n'y a pas de différence dans la répartition des compatibilités ou incompatibilités de groupes sanguins avec la donneuse ou le donneur, entre les hommes et les femmes : 76,5% des femmes et 76,9% des hommes sont greffé.e.s avec un donneur ou une donneuse du même groupe sanguin ($p = 0,98$).

Il n'y a pas de différence de pourcentage de mismatch CMV ou EBV entre les hommes et les femmes.

La médiane de la somme des incompatibilités HLA ne diffère pas entre les hommes et les femmes.

Il n'y a pas de différence significative de durée ventilation mécanique invasive post-greffe entre les hommes et les femmes.

Enfin, 25% des femmes et 21,3% des hommes présentent une DPG ($p = 0,22$).

3.2.6. Données post-greffe et CLAD

A la date de l'extraction des données pour cette étude, la médiane de survie était de 6,1 ans (Q1-Q3 : 2,3-8,2) pour les femmes et de 5,3 ans pour les hommes (Q1-Q3 : 1,6-7,8), $p < 0,001$.

La comparaison entre les hommes et les femmes de la plupart des données post-greffes extraites, présentée dans le tableau IX, ne met pas en évidence de différence.

Ainsi, il n'y a pas de différence dans la survenue post-greffe d'un diabète, d'une insuffisance rénale chronique nécessitant une dialyse ou une transplantation rénale, d'infections bactériennes, mycotiques ou virales entre les hommes et les femmes.

Le constat est le même pour les rejets aigus, cellulaires ou médiés par les anticorps.

Les hommes dans COLT, en post-transplantation, sont plus fréquemment atteints par un cancer que les femmes (12,3% contre 8,7%, $p = 0,022$).

Les femmes développent davantage des anticorps anti-HLA DSA (*Donor specific antigens*) que les hommes (24,5% versus 19,8%, $p = 0,016$).

Le taux de survenue de CLAD est similaire : 14,7% pour les femmes et 15,7% pour les hommes, ($p = 0,64$). Les phénotypes de CLAD sont répartis de façon semblable entre les 2 populations (figure 17). Le délai de survenue du CLAD ne diffère pas non plus (figure 18).

Tableau IX. Comparaisons des complications et données post-greffe entre les femmes et les hommes transplanté.e.s dans COLT. *

Variables	Total (N = 1603)		p-value †
	Femmes (N = 736)	Hommes (N = 867)	
Décès = Oui	254 (±34,5)	370 (±42,7)	0,001
Survie en années	6,1 [2,3 ; 8,2]	5,3 [1,6 ; 7,8]	0,001
Nombre de rejets aigus cellulaires de grade A1 ou plus par patient.e et par an			0,348
Aucun	410 (55,7)	505 (58,2)	
]0 - 1]	268 (36,4)	311 (35,9)	
> 1	28 (3,8)	28 (3,2)	
DM ‡	30 (4,1)	23 (2,7)	
Nombre de rejets aigus cellulaires de grade A2 ou plus par patient.e et par an			0,126
Aucun	578 (78,5)	717 (82,7)	
]0 - 1]	118 (16,0)	120 (13,8)	
> 1	10 (1,4)	7 (0,8)	
DM	30 (4,1)	23 (2,7)	
Rejet médié par les anticorps			0,160
Oui	144 (19,6)	154 (17,8)	
DM	30 (4,1)	23 (2,7)	
CLAD			0,644
Oui	108 (14,7)	136 (15,7)	
DM	212 (28,8)	261 (30,1)	
Phénotypes de CLAD			0,867
BOS	87 (11,8)	106 (12,2)	
RAS	13 (1,8)	17 (2,0)	
Mixte	8 (1,1)	13 (1,5)	
Pas de CLAD	416 (56,5)	470 (54,2)	
DM	212 (28,8)	261 (30,1)	
Cancer			0,022
Oui	64 (8,7)	107 (12,3)	
DM	30 (4,1)	23 (2,7)	
Diabète			0,240
Oui	295 (40,1)	365 (42,1)	
DM	30 (4,1)	23 (2,7)	
Dialyse			0,148
Oui	54 (7,3)	81 (9,3)	
DM	30 (4,1)	23 (2,7)	
Transplantation rénale			0,261
Oui	10 (1,4)	10 (1,2)	
DM	30 (4,1)	23 (2,7)	
Anticorps anti-HLA DSA post-greffe			0,016
Oui	180 (24,5)	172 (19,8)	
DM	30 (4,1)	23 (2,7)	
Anticorps anti-HLA non DSA post-greffe			0,184
Oui	142 (19,3)	154 (17,8)	
DM	30 (4,1)	23 (2,7)	
Nombre d'infections bactériennes par patient.e et par an			0,064
Aucune	158 (21,5)	207 (23,9)	
]0 - 1]	448 (60,9)	495 (57,1)	
]1 - 2]	56 (7,6)	65 (7,5)	
> 2	44 (6,0)	77 (8,9)	
DM	30 (4,1)	23 (2,7)	
Nombre d'infections mycotiques par patient.e et par an			0,201
Aucune	384 (52,2)	453 (52,2)	
]0 - 1]	283 (38,5)	329 (37,9)	
> 1	39 (5,3)	62 (7,2)	
DM	30 (4,1)	23 (2,7)	
Nombre d'infection(s) virale(s) par patient.e et par an			0,208
Aucune	374 (50,8)	422 (48,7)	
]0 - 1]	297 (40,4)	385 (44,4)	
> 1	35 (4,8)	37 (4,3)	
DM	30 (4,1)	23 (2,7)	
Re-transplantation(s) lors du suivi = Oui	27 (3,7)	22 (2,5)	0,244

* Les données sont exprimées en effectifs (%), en moyennes (+/-écart-type) ou en médianes [Q1 ; Q3]. † Estimées avec tests du χ^2 , de Student ou de Wilcoxon. ‡ DM : Données manquantes. Il n'y a pas de D.M. pour les variables pour lesquelles il n'y a pas de ligne correspondante.

CLAD : *Chronic Lung Allograft Dysfunction*, BOS : *Bronchiolitis obliterans syndrome*, RAS : *Restrictive allograft syndrome*, HLA : *Human leukocyte antigen*, DSA : *Donor specific antigens*.

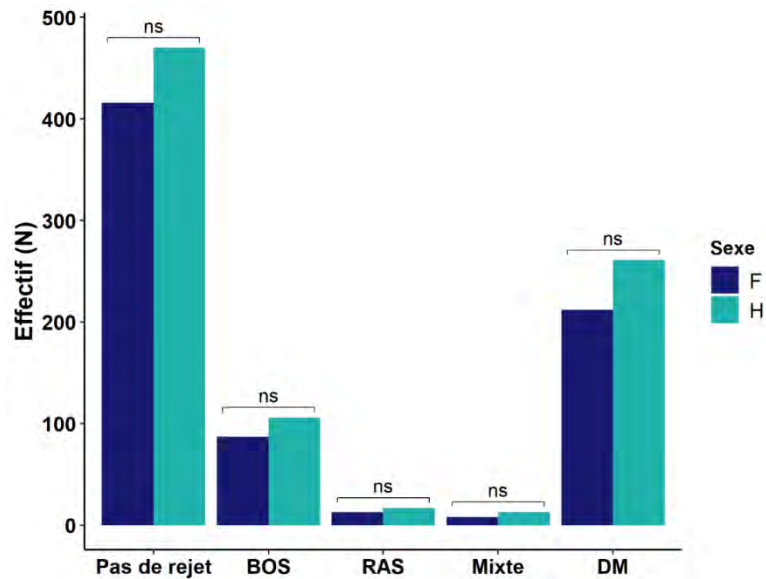


Figure 17. Comparaison des pourcentages de patient.e.s atteint.e.s de CLAD et détail des phénotypes cliniques entre les hommes et les femmes dans COLT: pas de différence significative. Le test du χ^2 a été utilisé. CLAD : *Chronic lung allograft dysfunction*, BOS : *Bronchiolitis obliterans syndrome*, RAS : *Restrictive allograft syndrome*.

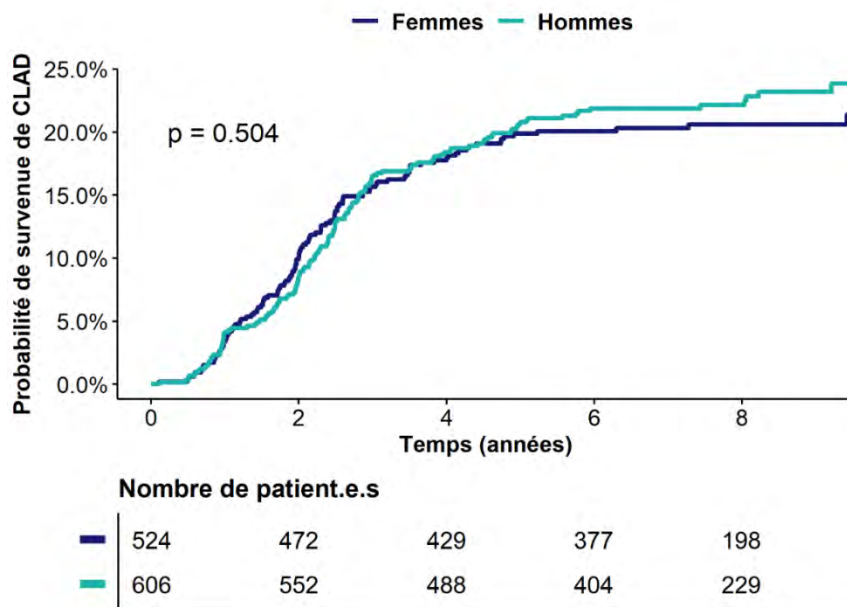


Figure 18. Comparaison de la probabilité de survenue de CLAD dans le temps entre les hommes et les femmes dans COLT. Le test du Log-rank a été utilisé.

3.2.7. Survie

Le test du Log-rank met en évidence une meilleure survie globale pour les femmes ($p < 0,001$). Ainsi, à 1 an post-greffe, 83% des femmes sont en vie (IC 95% : 80-86) contre 79% des hommes (IC 95% : 77-82). A 3 ans, un homme a 31% de risques d'être décédé (IC 95% : 28-34), versus 27% pour une femme (IC 95% : 24-30) et à 5 ans, 39% (IC 95% : 35-42), versus 30% (IC 95% : 27-34) (figure 19).

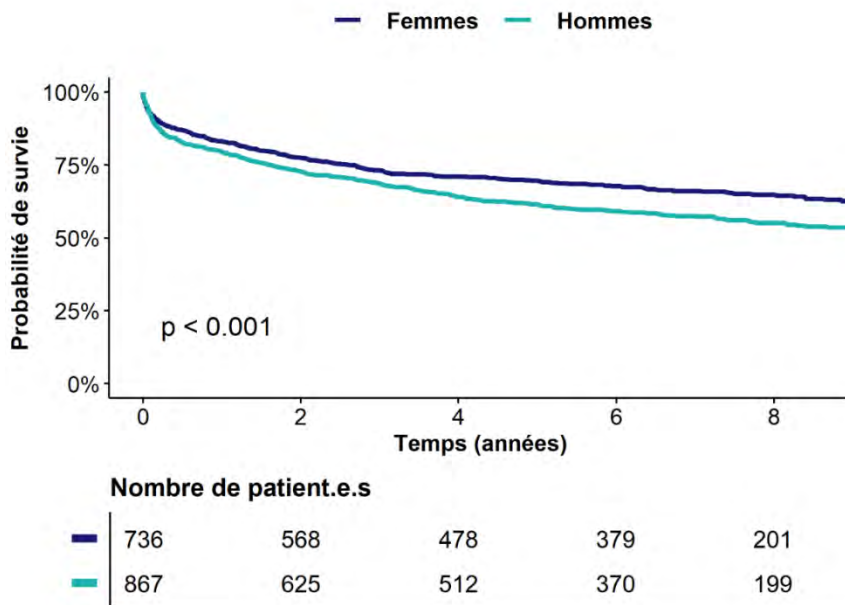


Figure 19. Comparaison de la survie globale entre les hommes et les femmes dans COLT. Courbes censurées à 8 ans. Le test du Log-rank a été utilisé.

Quand on regarde à des temps précis, la différence de survie entre les hommes et les femmes n'est pas significative à 3 mois ($p = 0,1$), ni à 1 et 3 ans ($p = 0,08$ et $0,07$) mais elle l'est à 5 ans ($p = 0,002$) post-greffe.

L'analyse univariée des variables pouvant avoir un impact sur la survie globale est présentée dans les premières colonnes du tableau XII. En plus du sexe, les facteurs qui influencent significativement la survie globale sont : l'âge, l'IMC et le statut tabagique du receveur ou de la receveuse, le fait d'avoir ou non un antécédent de cardiopathie ischémique, de diabète et de dyslipidémie pour le receveur ou la receveuse, la maladie sous-jacente, le temps d'ischémie du greffon, le type de transplantation, l'âge de la donneuse ou du donneur, le mismatch de poids et la présence ou non d'anticorps anti-HLA post-greffe.

Dans ce même tableau, sur les 2 dernières colonnes, est également présentée une analyse de l'impact du sexe sur la survie globale avec ajustement de chacune des variables testées en univariée. On constate que le sexe reste un facteur influençant le délai de greffe de façon significative une fois l'ajustement réalisé.

Tableau X. Analyse univariée de variables sur la survie globale et analyse ajustée de l'impact du sexe associé à chaque variable sur cette même survie.

	HR analyse univariée (95% IC pour l'HR)	p-value	HR du sexe ajusté avec variable (95% IC pour l'HR)	p-value sexe	p-value sexe corrigée par BH
Sexe = Homme	1,31 (1,12-1,54)	0,001			
Age du receveur ou de la receveuse	1,01 (1,01-1,02)	<0,001	1,25 (1,06-1,47)	0,007	0,008
IMC du receveur	1,05 (1,03-1,06)	<0,001	1,19 (1,01-1,41)	0,037	0,038
Cardiopathie ischémique = Oui	1,87 (1,39-2,52)	<0,001	1,28 (1,09-1,51)	0,002	0,004
HTA = Oui	1,12 (0,88-1,42)	0,367	1,31 (1,11-1,53)	0,001	0,003
HTAP secondaire = Oui	0,95 (0,73-1,22)	0,669	1,31 (1,12-1,54)	0,001	0,003
Reflux gastro-œsophagien = Oui	0,77 (0,58-1,03)	0,075	1,31 (1,12-1,54)	0,001	0,003
Diabète = Oui	0,78 (0,62-0,98)	0,033	1,32 (1,12-1,55)	0,001	0,003
Dyslipidémie = Oui	1,51 (1,13-2,02)	0,006	1,30 (1,10-1,52)	0,002	0,003
Tabagisme receveur = Oui	1,53 (1,26-1,85)	<0,001	1,32 (1,10-1,59)	0,003	0,004
Groupe sanguin du receveur ou de la receveuse = A	Réf.		1,30 (1,10-1,54)	0,003	0,004
Groupe sanguin du receveur ou de la receveuse = AB	0,93 (0,58-1,49)	0,768	-	-	-
Groupe sanguin du receveur ou de la receveuse = B	0,91 (0,68-1,21)	0,517	-	-	-
Groupe sanguin du receveur ou de la receveuse = O	0,96 (0,80-1,15)	0,661	-	-	-
Anticorps anti-HLA pré-greffe = Oui	0,88 (0,75-1,05)	0,149	1,29 (1,10-1,52)	0,002	0,004
Nombre d'anticorps anti-HLA de classe II = Oui	1,01 (0,98-1,04)	0,692	1,33 (1,13-1,56)	0,001	0,003
Nombre d'anticorps anti-HLA de classe I = Oui	1,00 (0,99-1,02)	0,837	1,33 (1,13-1,57)	0,001	0,003
Cause de greffe = mucoviscidose	Réf.		1,19 (1,01-1,40)	0,040	0,040
Cause de greffe = HTAP	1,32 (0,88-1,98)	0,177	-	-	-
Cause de greffe = BPCO	1,82 (1,46-2,26)	<0,001	-	-	-
Cause de greffe = Autre	2,04 (1,50-2,78)	<0,001	-	-	-
Cause de greffe = PID	2,82 (2,23-3,58)	<0,001	-	-	-
Année de greffe = 2009	Réf.		1,30 (1,11-1,53)	0,001	0,003
Année de greffe = 2010	1,17 (0,54-2,53)	0,682	-	-	-
Année de greffe = 2011	1,13 (0,53-2,42)	0,748	-	-	-
Année de greffe = 2012	0,87 (0,40-1,87)	0,715	-	-	-
Année de greffe = 2013	0,76 (0,35-1,64)	0,478	-	-	-
Année de greffe = 2014	0,84 (0,39-1,82)	0,666	-	-	-
Année de greffe = 2015	0,79 (0,36-1,73)	0,556	-	-	-
Année de greffe = 2016	0,76 (0,33-1,75)	0,518	-	-	-
Année de greffe = 2017	0,58 (0,24-1,45)	0,246	-	-	-
Année de greffe = 2018	0,55 (0,20-1,53)	0,254	-	-	-
Année de greffe = 2019	1,16 (0,37-3,65)	0,803	-	-	-
Année de greffe = 2020	0,00 (0,00-Inf)	0,986	-	-	-
Temps d'ischémie du greffon	1,00 (1,00-1,00)	0,028	1,32 (1,09-1,60)	0,005	0,007
Type de greffe = Bi-pulmonaire	Réf.		1,26 (1,07-1,49)	0,006	0,007
Type de greffe = Cardio-pulmonaire	1,85 (1,51-2,26)	<0,001	-	-	-
Type de greffe = Mono-pulmonaire	1,70 (1,13-2,57)	0,011	-	-	-
Sexe du donneur = Homme	1,07 (0,91-1,25)	0,415	1,32 (1,12-1,57)	0,001	0,003
Age du donneur	1,01 (1,00-1,01)	0,002	1,34 (1,14-1,57)	<0,001	0,003
IMC du donneur	1,00 (0,98-1,02)	0,835	1,31 (1,12-1,54)	0,001	0,003
Tabagisme donneur = Oui	1,02 (0,87-1,20)	0,801	1,31 (1,12-1,54)	0,001	0,003
Groupe sanguin du donneur ou de la donneuse = A	Réf.		1,29 (1,10-1,53)	0,002	0,004
Groupe sanguin du donneur ou de la donneuse = AB	0,88 (0,48-1,61)	0,671	-	-	-
Groupe sanguin du donneur ou de la donneuse = B	1,06 (0,80-1,42)	0,667	-	-	-
Groupe sanguin du donneur ou de la donneuse = O	1,00 (0,84-1,19)	0,989	-	-	-
Mismatch de sexe = Oui	0,97 (0,82-1,15)	0,745	1,31 (1,12-1,54)	0,001	0,003
Mismatch de taille	0,99 (0,98-1,00)	0,074	1,27 (1,08-1,51)	0,005	0,006
Mismatch de poids = Non	Réf.		1,22 (1,03-1,44)	0,020	0,021
Mismatch de poids = Oui, donneur ou donneuse pesant au moins 15 kg de plus	0,83 (0,70-0,99)	0,038	-	-	-
Mismatch de poids = Oui, donneur ou donneuse pesant au moins 15 kg de moins	1,57 (1,22-2,01)	<0,001	-	-	-
Mismatch de groupe sanguin = Non	Réf.	NA	1,31 (1,12-1,54)	0,001	0,003
Mismatch de groupe sanguin = Oui	0,95 (0,68-1,33)	0,753	-	-	-
Mismatch de groupe sanguin = Inconnu	0,77 (0,61-0,97)	0,027	-	-	-
Mismatch CMV = Oui	1,08 (0,89-1,31)	0,418	1,30 (1,11-1,53)	0,001	0,003
Somme des incompatibilités HLA	1,00 (0,94-1,06)	0,963	1,29 (1,10-1,53)	0,002	0,004
Anticorps anti-HLA DSA post-greffe = Oui	0,37 (0,29-0,48)	<0,001	1,23 (1,05-1,44)	0,012	0,013
Anticorps anti-HLA non DSA post-greffe = Oui	0,49 (0,38-0,62)	<0,001	1,28 (1,09-1,50)	0,003	0,004

IMC : Indice de masse corporelle, HTA : Hypertension artérielle, HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, HLA : *Human leucocyte antigen*, BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive, PID : Pneumopathie interstitielle diffuse, CMV : Cytomégalovirus.

Nous avons sélectionné les variables ayant une p-value < 0,2 dans l'analyse univariée pour l'analyse multivariée dont les résultats sont présentés en annexe de ce travail (annexe 2).

De façon supplémentaire et plus précise, une sélection pas à pas arrière (*backward stepwise*) a été utilisée pour sélectionner les variables associées qui influencent la survie globale (figure 20 et tableau XII). Le sexe reste significativement associé à la survie globale, avec un *hazard ratio* à 1,2 pour les hommes (IC 95% : 1,01-1,42), $p = 0,043$. Les autres variables qui y sont significativement associées sont l'âge du receveur ou de la receveuse (plus il ou elle est âgé.e, moins la survie globale est bonne), le fait d'avoir ou non un antécédent de cardiopathie ischémique, le temps d'ischémie du greffon, le type de greffe et l'âge du donneur ou de la donneuse.

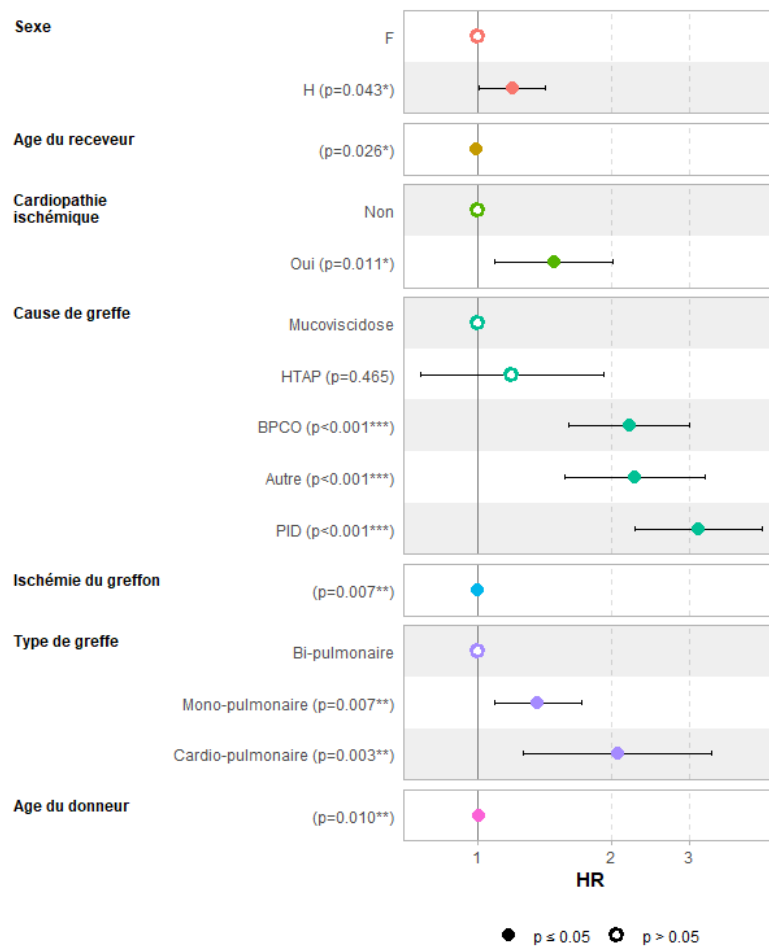


Figure 20. Forest plot : Analyse de Cox multivariée avec sélection de variables sur la survie globale. Les *hazard ratios* sont présentés avec leur intervalle de confiance. Une sélection pas à pas arrière (*backward stepwise*) a été utilisée pour sélectionner les variables associées qui influencent la survie. HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive, PID : Pneumopathie interstitielle diffuse, HLA : *Human leucocyte antigen*.

Tableau XI. Analyse de Cox multivariée avec sélection de variables sur la survie globale. Tableau correspondant à la figure 21.

	HR (95% IC)	p-value
Sexe = Homme	1,2 [1,01-1,42]	0,043
Age du receveur ou de la receveuse	0,99 [0,98-1]	0,026
Cardiopathie ischémique = Oui	1,49 [1,09-2,02]	0,011
Cause de greffe = Mucoviscidose	Réf.	
Cause de greffe = HTAP	1,19 [0,74-1,92]	0,465
Cause de greffe = BPCO	2,2 [1,6-3,01]	<0,001
Cause de greffe = Autre	2,26 [1,57-3,26]	<0,001
Cause de greffe = PID	3,14 [2,26-4,37]	<0,001
Ischémie du greffon	1 [1-1]	0,007
Type de greffe = Bi-pulmonaire	Réf.	
Type de greffe = Cardio-pulmonaire	1,37 [1,09-1,71]	0,007
Type de greffe = Mono-pulmonaire	2,06 [1,27-3,36]	0,003
Age du donneur ou de la donneuse	1,01 [1-1,01]	0,010

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, PID : Pneumopathie interstitielle diffuse, BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive.

3.3. Modèles par maladie

Le délai de greffe et la survie globale ont également été comparés selon le sexe en fonction de la maladie sous-jacente par des tests du Log-rank (figures 21 et 22).

Dans ces analyses, le délai de greffe n'est significativement plus long, pour les femmes par rapport aux hommes, que chez les patient.e.s atteint.e.s de BPCO et de PID.

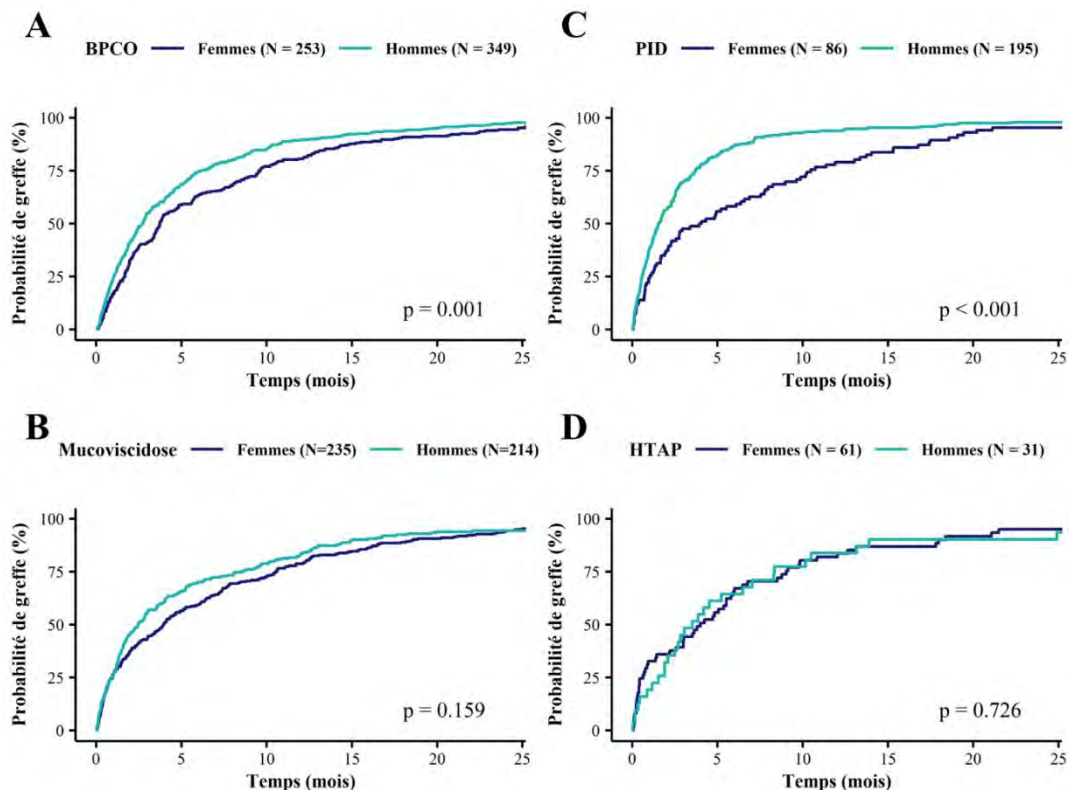


Figure 21. Comparaisons du délai de greffe entre les hommes et les femmes par maladie à l'origine de l'indication de greffe pulmonaire dans COLT. A : BPCO (Bronchopneumopathie chronique obstructive), B : Mucoviscidose, C : PID (Pneumopathie interstitielle diffuse), D : HTAP (Hypertension artérielle pulmonaire). Courbes censurées à 24 mois. Le test du Log-rank a été utilisé.

La survie globale n'est significativement meilleure pour les femmes par rapport aux hommes que dans la population des patient.e.s atteint.e.s de BPCO.

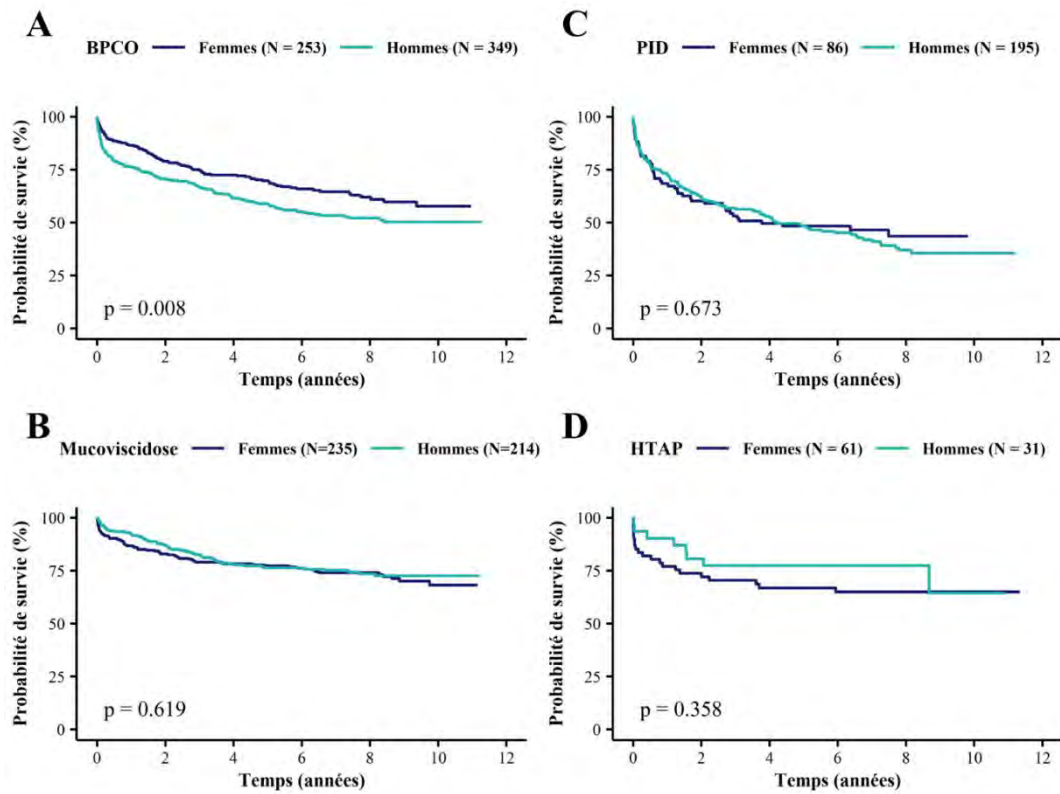


Figure 22. Comparaisons de la survie globale entre les hommes et les femmes par maladie à l'origine de l'indication de greffe pulmonaire dans COLT. A : BPCO (Bronchopneumopathie chronique obstructive), B : Mucoviscidose, C : PID (Pneumopathie interstitielle diffuse), D : HTAP (Hypertension artérielle pulmonaire). Courbes censurées à 8 ans. Le test du Log-rank a été utilisé.

3.4. Analyses complémentaires

3.4.1. Taille et délai de greffe

Les femmes qui attendent plus de 3 mois sur liste de greffe sont significativement plus petites que les autres, en médiane 160 cm contre 162 cm (figure 23).

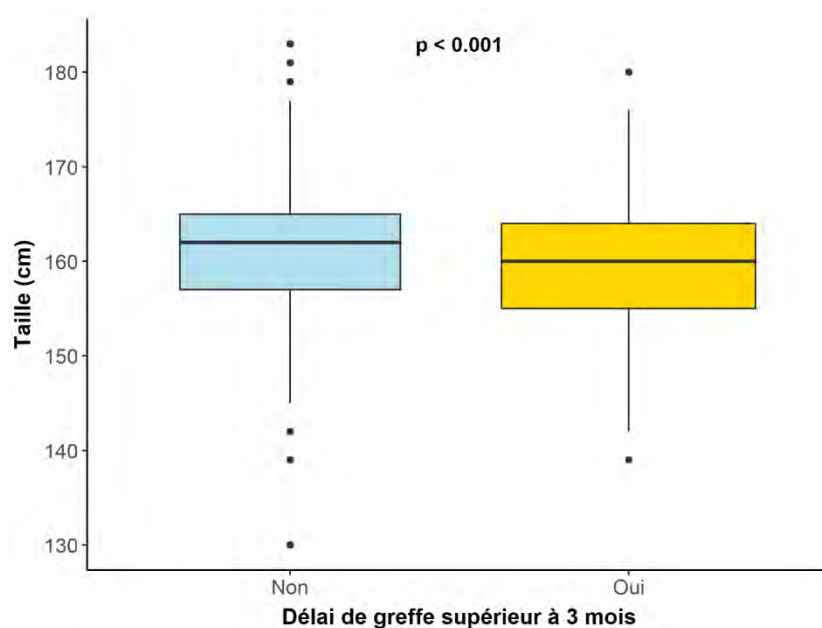


Figure 23. Comparaison de la taille entre les femmes ayant attendu moins de 3 mois pour être greffées après inscription sur liste d'attente et celles ayant attendu 3 mois ou plus dans COLT. Le test de Wilcoxon a été utilisé.

3.4.2. Délai de passage en SU

Les femmes ont plus de chances de passer tardivement en SU par rapport aux hommes. Quand on regarde dans la population des patient.e.s greffé.e.s en SU dans COLT, 72% des hommes étaient passés en SU avant 3 mois (IC 95% : 62-79) contre seulement 55% des femmes (IC 95% : 45-63). A 6 mois, ce pourcentage était de 83% pour les hommes (IC 95% : 75-89) contre 66% pour les femmes (IC 95% : 57-74), $p = 0,015$ (figure 24).

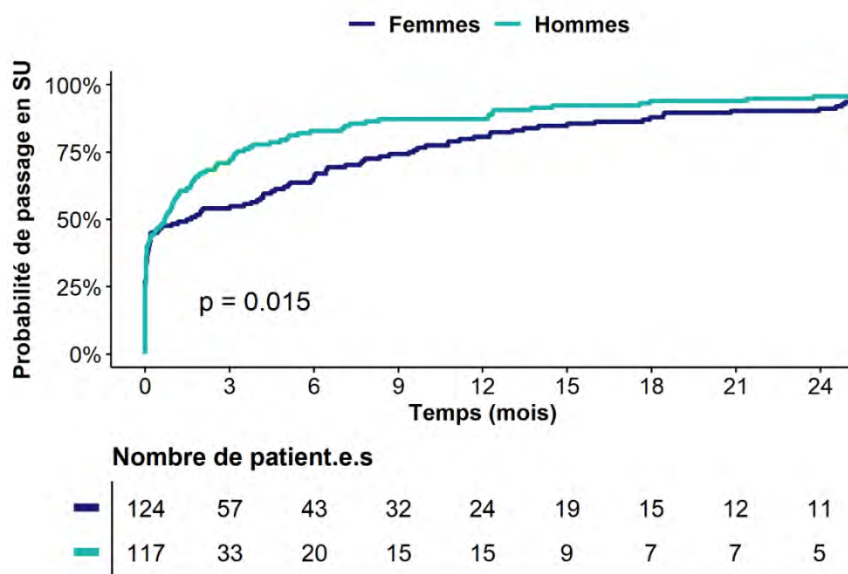


Figure 24. Comparaison de la probabilité de passage en super-urgence après inscription sur liste d’attente entre les hommes et les femmes qui ont été greffé.e.s en SU dans COLT. Le test du Log-rank a été utilisé.

3.4.3. Mismatch de sexe et survie

Il n’y a pas de différence de survie globale entre les patient.e.s qui reçoivent un greffon d’un donneur ou d’une donneuse du même sexe qu’eux ou elles et ceux ou celles greffé.e.s en mismatch de sexe ($p = 0,74$). Ainsi, à 3 mois post-greffe, 85% des patient.e.s greffé.e.s en mismatch de sexe sont vivants (IC 95% : 82-88) contre 87% de ceux ou celles greffé.e.s en appariement de sexe (IC 95% : 85-89). A 1 an post-greffe, 80% des patient.e.s greffé.e.s en mismatch de sexe sont vivants (IC 95% : 76-83) contre 82% de ceux ou celles greffé.e.s en appariement de sexe (IC 95% : 80-84). A 5 ans post-greffe, 65% des patient.e.s greffé.e.s en mismatch de sexe sont vivants (IC 95% : 61-69) contre 65% de ceux ou celles greffé.e.s en appariement de sexe (IC 95% : 62-68) (figure 25).

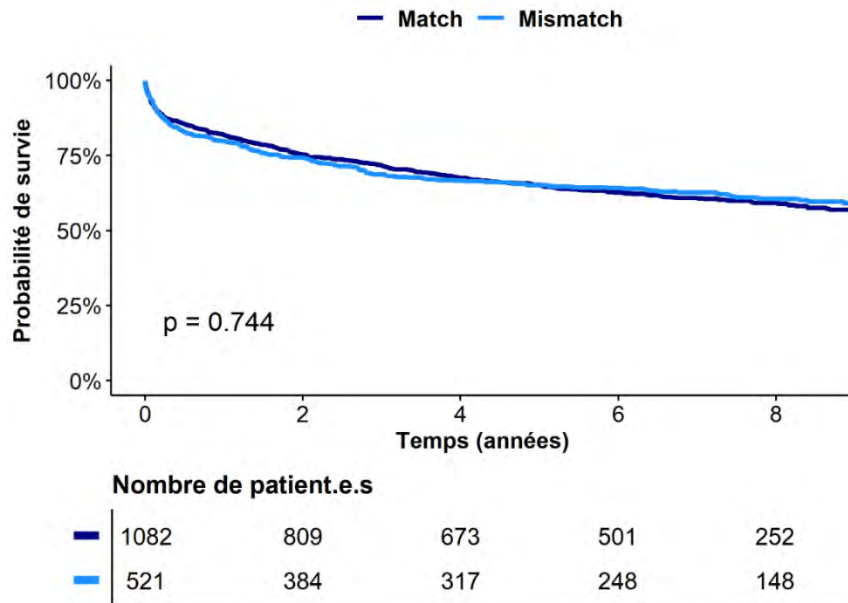


Figure 25. Comparaison de la survie globale entre les patient.e.s greffé.e.s en appariement de sexe et les patient.e.s greffé.e.s en mismatch de sexe dans COLT. Courbes censurées à 8 ans. Le test du Log-rank a été utilisé.

Quand on regarde plus précisément les combinaisons d'appariement de sexe entre les donneurs ou donneuses et les patient.e.s, on constate qu'il n'y a pas de différence significative en fonction du donneur ou de la donneuse mais que c'est bien le sexe du receveur ou de la receveuse qui influence la survie (figure 26).

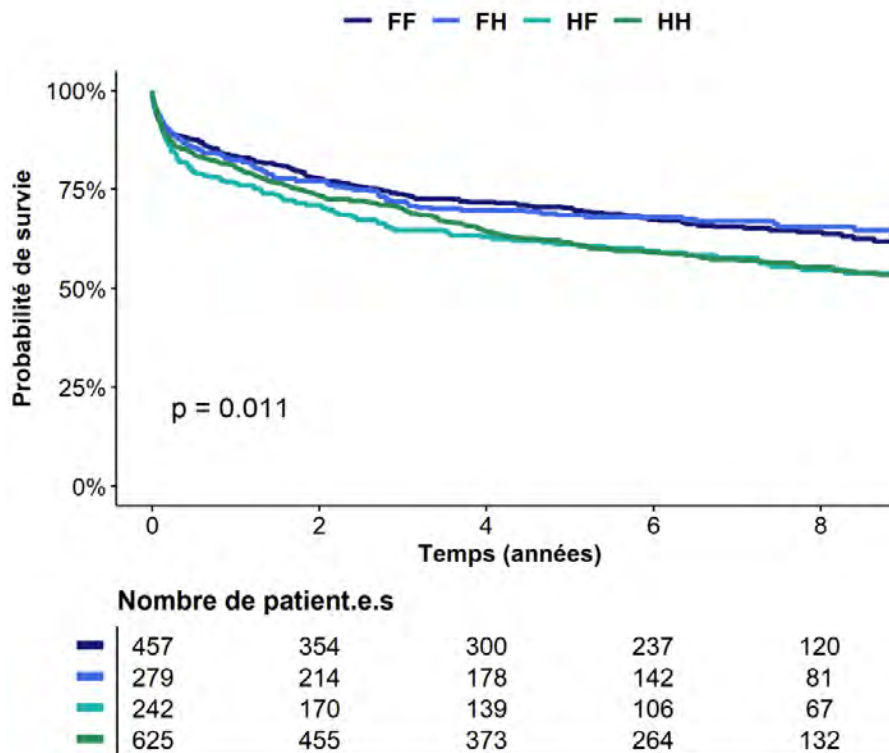


Figure 26. Comparaison de la survie globale entre les patient.e.s greffé.e.s en appariement de sexe et les patient.e.s greffé.e.s en mismatch de sexe dans COLT : Détails. Courbes censurées à 8 ans. Le test du Log-rank a été utilisé. FF : femme greffée avec une donneuse, FH : femme greffée avec un donneur, HF : homme greffé avec une donneuse, HH : homme greffé avec un donneur.

3.4.4. Mismatch de taille et survie

La survie des femmes qui reçoivent un greffon d'un donneur ou d'une donneuse qui a une taille supérieure à 10% de la leur a été comparée à celle du reste des patientes (figure 27). Il n'est pas mis en évidence de différence ($p = 0,35$). En regardant la courbe, on pouvait cependant se demander s'il avait une différence de survie précoce.

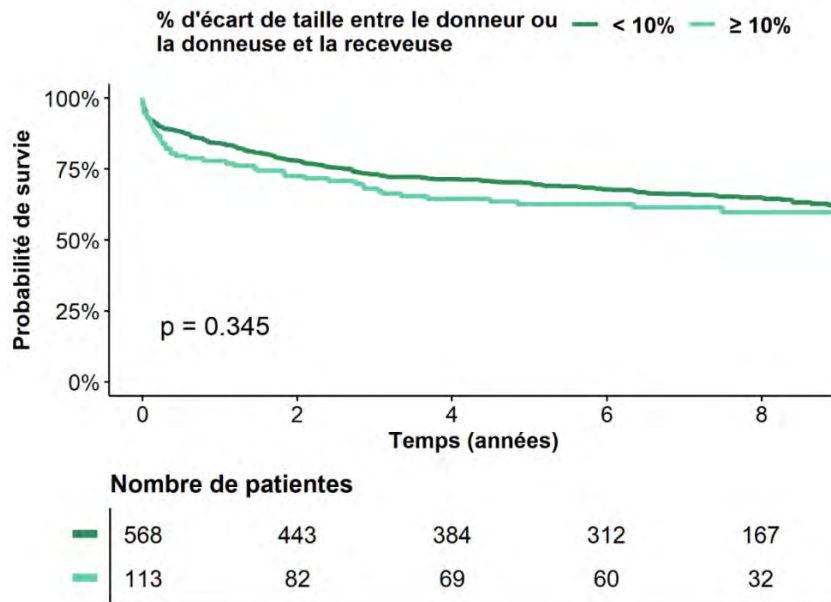


Figure 27. Comparaison de la survie globale entre les patientes greffées avec un donneur ou une donneuse plus grande qu'elles d'au moins 10% et les patientes sans mismatch de taille dans COLT. Courbes censurées à 8 ans. Le test du Log-rank a été utilisé.

La survie à 3 mois a donc été analysée et ne diffère pas entre les 2 groupes ($p = 0,15$) (figure 28).

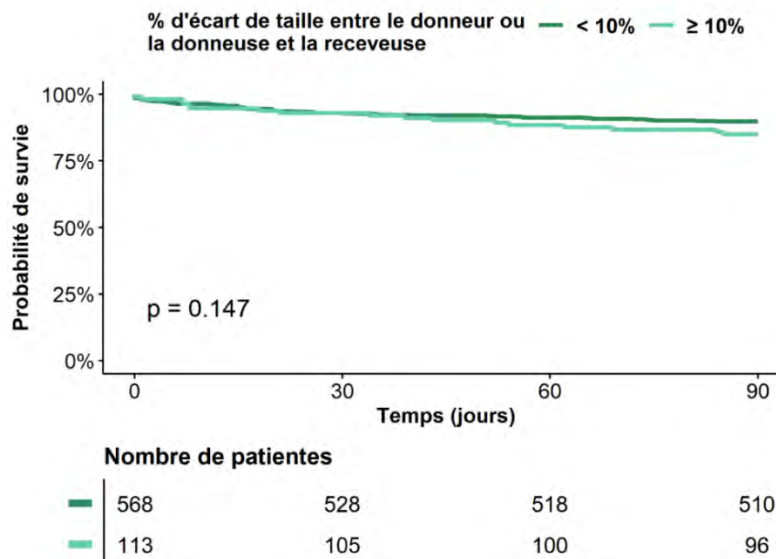


Figure 28. Comparaison de la survie à 3 mois entre les patientes greffées avec un donneur ou une donneuse plus grande qu'elles d'au moins 10% et les patientes sans mismatch de taille dans COLT. Courbes censurées à 8 ans. Le test du Log-rank a été utilisé.

3.4.5. Mismatch de poids et survie

Parmi les patientes greffées, il n'est pas constaté de différence de survie entre les patientes greffées avec un donneur ou une donneuse qui pèse plus de 15 kg qu'elles et celles greffées avec le greffon d'une personne ayant moins de 15 kg d'écart avec elles ($p = 0,50$) (figure 29).

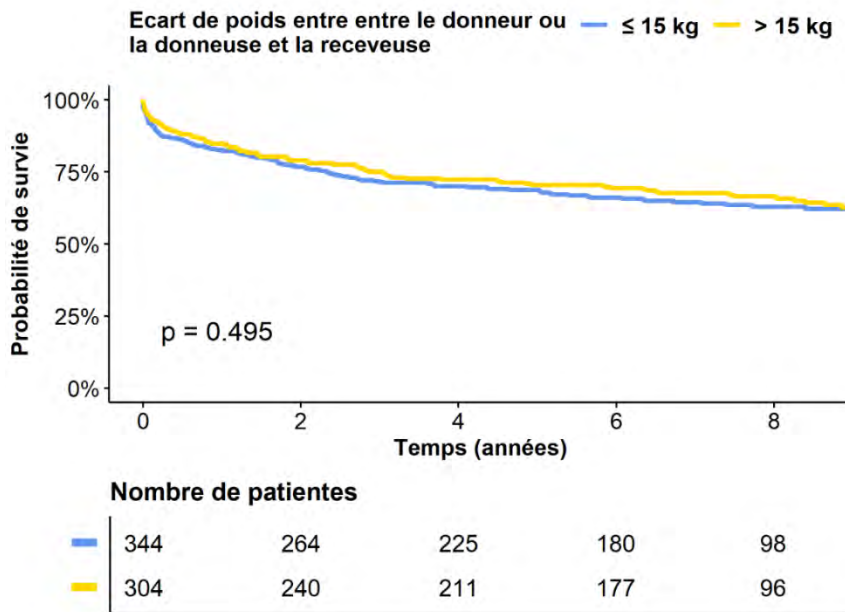


Figure 29. Comparaison de la survie globale entre les patientes greffées avec un donneur ou une donneuse pesant au moins 15 kg de plus qu'elles et les patientes sans mismatch de poids dans COLT. Courbes censurées à 8 ans. Le test du Log-rank a été utilisé.

En population totale (en incluant également les hommes et les patient.e.s greffé.e.s avec un donneur ou une donneuse pesant au moins 16 kg de moins qu'eux ou elles), on observe une moins bonne survie pour les patient.e.s transplanté.e.s avec le greffon d'une personne pesant moins de 15 kg qu'elles ou eux, $p < 0,001$. Ces patient.e.s sont très majoritairement des hommes ($N = 115$) alors qu'il n'y a que 31 femmes. Parmi ces 115 hommes, 25 ont une BPCO et 38 une PID (figure 30).

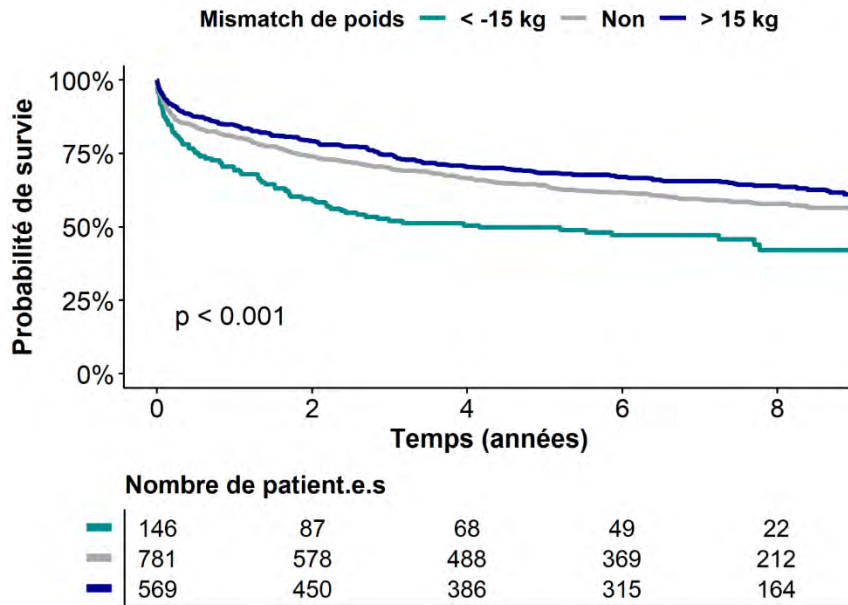


Figure 30. Comparaison de la survie globale en population générale selon le mismatch de poids dans COLT. Courbes censurées à 8 ans. Le test du Log-rank a été utilisé.

3.4.6. Ménopause et survie

Sur le recul permis par la cohorte, il n'est pas mis en évidence de différence de survie entre les femmes greffées avant la ménopause et les autres ($p = 0,2$) (figure 31).

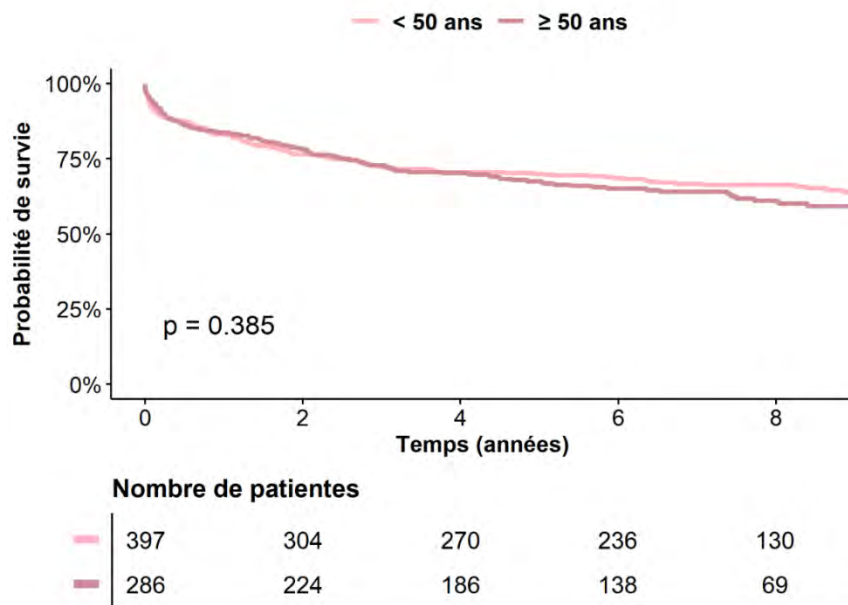


Figure 31. Comparaison de la survie globale entre les patientes ménopausées (âgées d'au moins 50 ans) et les autres dans COLT. Courbes censurées à 8 ans. Le test du Log-rank a été utilisé.

En résumé, l'incidence des rejets aigus et chroniques ainsi que le délai de survenue de rejet chronique (c.à.d. CLAD) ne diffèrent pas selon le sexe.

Les femmes qui sont greffées au-delà de 3 mois d'attente sont significativement plus petites que les autres, même si l'écart des médianes de taille n'est pas cliniquement marquant. On constate par ailleurs qu'il y a plus de femmes greffées en SU que d'hommes, même si cette différence n'atteint pas le seuil de significativité et que les femmes ont plus de chances de passer tardivement en SU que les hommes.

La majorité des greffes pour les hommes et les femmes sont effectuées en appariement de sexe et il y a une majorité d'hommes parmi la population des donneurs et des donneuses. Les femmes sont toutefois davantage greffées en mismatch de sexe que les hommes. Il n'est pas mis en évidence de différence de survie globale entre la population greffée en appariement de sexe et celle qui ne l'est pas. 48% des patient.e.s sont greffé.e.s avec un donneur ou une donneuse ayant moins de 5% d'écart de taille par rapport à eux ou à elles. Les femmes sont davantage greffées en mismatch de taille que les hommes avec un donneur ou une donneuse plus grand.e. Les femmes greffées en mismatch de taille avec un donneur ou une donneuse plus grand.e ou en mismatch de poids avec un donneur ou une donneuse plus lourd.e n'ont pas une moins bonne survie précoce et globale que les autres.

Les hommes ont une moins bonne survie globale que les femmes. Cette différence de survie est tardive, significative à partir de 5 ans post-greffe quand on regarde dans le détail. Lorsque l'on réalise un test du Log-rank par maladie, on constate que cette différence de survie entre les hommes et les femmes n'est significative que pour la population de patient.e.s atteint.e.s de BPCO. Cependant, le *hazard ratio* pour un homme pour la mortalité globale par rapport à une femme, dans un modèle multivarié prenant en compte l'âge, l'IMC, la présence d'anticorps anti-HLA pré-greffe et post-greffe et les antécédents du receveur ou de la receveuse, la cause de greffe, le temps d'ischémie du greffon, le type de greffe, le sexe, l'âge et le tabagisme du donneur ou de la donneuse, les mismatches de sexe, de taille, de poids, CMV et de groupe sanguin, est à 1,17 (cf. annexe 1). Les autres facteurs qui influencent indépendamment et significativement la survie dans notre étude sont l'âge du receveur ou de la receveuse (plus un.e candidat.e est âgé.e et moins il ou elle a une bonne survie), la cause de greffe (les patient.e.s atteint.e.s de mucoviscidose ont la meilleure survie et ceux atteint.e.s de PID ont la moins bonne), le type de transplantation (les patient.e.s transplanté.e.s bipulmonaires ont une meilleure survie que les autres), le temps d'ischémie du greffon (plus il est important, moins les patient.e.s ont une bonne survie) et l'âge du donneur ou de la donneuse (plus il ou elle est jeune, meilleure est la survie du ou de la transplanté.e).

On constate que la population greffée avec un donneur ou une donneuse de moins de 15kg a une moins bonne survie que les autres patient.e.s et que la majorité de ces patient.e.s sont des hommes (115 contre 31 femmes). Cette différence de survie semble survenir en post-greffe précoce.

Il n'y a pas de différence de survie entre les receveuses de moins de 50 ans et celles, ménopausées, de plus de 50 ans.

3.5. Comparaison des donneuses et des donneurs

Les donneurs sont significativement plus jeunes avec un âge médian au moment du prélèvement à 44,5 ans (Q1-Q3 : 30,0-56,0), contre 51 ans (Q1-Q3 : 41,0-59,0) pour les donneuses ($p < 0,001$).

On constate également une disparité dans les circonstances de décès des donneurs et des donneuses. En effet, 37,4% des hommes sont décédés de façon traumatique contre seulement 17,1% des femmes ($p < 0,001$). Les femmes, elles, meurent plus fréquemment de cause vasculaire ($p < 0,001$).

Par ailleurs, tout comme pour les receveurs, les donneurs sont davantage fumeurs que les donneuses, à 41,7% contre 34,9% ($p = 0,007$).

Tableau V. Comparaison des caractéristiques entre les donneuses et les donneurs dans COLT. *

Variables	Total (N = 1603)		p-value †
	Femmes (699 (43,6))	Hommes (904 (56,4))	
N (%)			
Age au moment du prélèvement en années	51,0 [41,0 ; 59,0]	44,5 [30,0 ; 56,0]	<0,001
Poids en kg	64,9 (±13,0)	75,1 (±12,6)	<0,001
Taille en cm	163,5 (±6,8)	175,9 (±7,4)	<0,001
IMC en kg/m ²	24,3 (±4,7)	24,2 (±3,6)	0,683
Cause de décès			<0,001
Vasculaire	453 (64,8)	390 (43,1)	
Traumatique non AVP	61 (8,7)	184 (20,4)	
Traumatique AVP	59 (8,4)	154 (17,0)	
Anoxie	98 (14,0)	139 (15,4)	
Méningite	11 (1,6)	11 (1,2)	
Tumeur	8 (1,1)	2 (0,2)	
Intoxication	3 (0,4)	5 (0,6)	
Autre	6 (0,9)	18 (2,0)	
DM ‡	0 (0,0)	1 (0,1)	
Tabagisme = Oui	244 (34,9)	377 (41,7)	0,007
Groupe sanguin			0,615
A	295 (42,2)	352 (38,9)	
AB	15 (2,1)	20 (2,2)	
B	65 (9,3)	86 (9,5)	
O	324 (46,4)	446 (49,3)	
Anticorps anti-CMV = Oui	369 (52,8)	420 (46,5)	0,014
Anticorps anti-EBV			0,027
Oui	678 (97,0)	852 (94,2)	
DM	0 (0,0)	1 (0,1)	
Anticorps anti-toxoplasmose			0,092
Oui	422 (60,4)	584 (64,6)	
DM	0 (0,0)	2 (0,2)	

* Les données sont exprimées en effectif (%), en moyenne (+/-écart-type) ou en médiane [Q1 ; Q3]. † Estimées avec tests du χ^2 , de Student ou de Wilcoxon. ‡ DM : Données manquantes. Il n'y a pas de DM pour les variables pour lesquelles il n'y a pas de ligne correspondante. IMC : Indice de masse corporelle. AVP : Accident de la voie publique. CMV : Cytomégalo virus. EBV : Virus d'Epstein-Barr.

En résumé, quand on s'intéresse à la population des donneurs et donneuses, on constate que les hommes sont significativement plus jeunes que les femmes et que les causes de décès diffèrent en fonction du sexe : les hommes meurent plus fréquemment de causes traumatiques, et les femmes de causes vasculaires.

4. Discussion

4.1. Résumé des résultats

Notre étude révèle plusieurs différences significatives entre les hommes et les femmes, que l'on peut diviser en fonction des périodes accompagnant la greffe :

- 1) En pré-greffe, il y a peu de différences importantes entre les hommes et les femmes au moment de l'inscription sur la liste d'attente de greffe, en dehors de facteurs déjà connus (répartition genrée différente en fonction de la maladie d'origine, comorbidités différentes, etc.). En particulier les hommes et les femmes présentent des indices de gravité similaire.
- 2) En revanche, les femmes attendent significativement plus longtemps sur liste de transplantation, en moyenne 6 semaines, et ont 15% moins de chances d'être greffées à 3 mois de leur inscription sur liste d'attente que les hommes, le sexe étant un facteur indépendant en analyse multivariée pour le délai de greffe. Les causes de cette attente plus longue sont difficiles à établir. Nous nous sommes orientés vers le respect de l'appariement de sexe pour les femmes, lui-même lié à un respect de l'appariement de taille, qui serait donc responsable de l'allongement du délai de greffe pour les femmes, pour expliquer ces différences de délai, ce que l'analyse statistique semble confirmer. La présence d'anticorps anti-HLA pré-greffe joue également un rôle dans le délai de greffe allongé chez les femmes.
- 3) Une fois greffé.e.s, l'incidence des rejets aigus et chroniques ainsi que le délai de survenue de rejet chronique (c.à.d. CLAD) ne diffèrent pas entre les hommes et les femmes. Les hommes ont une moins bonne survie globale que les femmes, en relation avec une différence de survie significative à partir de 5 ans post-greffe chez les patient.e.s atteint.e.s de BPCO uniquement. Cependant, le sexe ressort, là aussi, comme facteur indépendant de survie globale en analyse multivariée.
- 4) On constate que la population greffée avec un donneur ou une donneuse plus léger.e, avec un écart de poids de plus de 15 kg, a une moins bonne survie que les autres patient.e.s. La majorité de ces patient.e.s sont des hommes (115 contre 31 femmes). Cette différence de survie semble survenir en post-greffe précoce.

Nous allons maintenant voir si nos résultats concordent avec les données des cohortes et de la littérature et tenter d'expliquer les plus marquants.

4.2. Analyse

4.2.1. Allongement du délai de greffe

4.2.1.1. Comparaison avec la littérature

En plus de la nôtre, 2 études américaines se sont notamment intéressées à la différence d'attente sur liste de transplantation entre les hommes et les femmes. Wille et al. ont ainsi réalisé une étude pour estimer l'impact du passage au *lung allocation score* (LAS) en 2005, pour l'attribution des greffons pulmonaires aux Etats-Unis (34),(39). Le LAS est un score attribué à chaque patient.e.s inscrit.e.s sur liste d'attente et qui les priorise pour la réception d'un greffon. Ce score reflète à la fois la gravité du patient et le bénéfice que lui apporterait la greffe. Dans l'étude de Wille et al., 8765 patient.e.s de « l'ère pré-LAS » et 8806 de « l'ère LAS » étaient inclus.e.s. Les femmes et les hommes avaient plus de chances d'être transplanté.e.s et moins de risques de s'aggraver ou de décéder sur liste de transplantation dans « l'ère LAS », mais les femmes avaient plus de risques, par rapport aux hommes, de s'aggraver ou de décéder sur liste que lors de « l'ère pré-LAS » : 16,1% contre 11,3% après l'introduction du système LAS (*odds ratio* : 1,58, $p < 0,001$) versus 33,4% contre 30,7% (*odds ratio* : 1,19; $p = 0,08$). Les femmes de « l'ère LAS » avaient moins de chances d'être greffées que dans « l'ère pré-LAS » : 83,9% versus 88,7% pour les hommes, (*odds ratio* 0,63, $p < 0,001$) (34). La deuxième étude incluait 13 346 adultes transplantés pulmonaires aux Etats-Unis entre 2005 et 2011 et mettait en évidence un taux de transplantation plus bas de 37%, en analyse ajustée multivariée, pour les femmes par rapport aux hommes (*subdistribution hazard ratio*, 0,63; IC 95% : 0,60-0,65) et un taux de décès ou de sortie de liste pour détérioration clinique de 22% plus important que pour les hommes (*subdistribution hazard ratio*, 1,22; IC 95% : 1,10-1,36) (35).

En France, le registre de l'ABM ne fournit pas de donnée qui distingue le sexe concernant le taux de greffe ou le délai d'attente sur liste, mais il renseigne cependant sur le nombre de patient.e.s en attente de transplantation au 1^{er} janvier de chaque année. Ainsi, il y avait moins d'hommes, 55, que de femmes, 64, sur liste d'attente en France au 1^{er} janvier 2019, alors qu'il y a, tout comme dans COLT, davantage d'hommes greffés pulmonaires chaque année que de femmes (en 2019, en France, 168 femmes et 216 hommes et, parmi les greffé.e.s de 2011 à 2014, 54,3% d'hommes) (ABM, 2019 et rapport 2011-2014). On peut donc penser que, s'il y a plus de femmes en attente au 1^{er} janvier, c'est qu'elles ont des délais de greffe plus longs que ceux des hommes.

Nous posons également l'hypothèse que l'allongement du délai de greffe pour les femmes est la raison pour laquelle il y a un plus grand nombre d'entre elles qui passent en SU tardivement après inscription sur liste dans COLT. Cette donnée n'est pas présente dans le registre de l'ABM. En 2019, en France, plus d'hommes, 41, que de femmes, 29, ont été greffé.e.s en SU.

Le fait que les patient.e.s greffé.e.s en SU aient une moins bonne survie globale que les autres est largement documenté (ABM, données 2019) ,(40). Il s’agit donc d’une différence à conséquences et d’une perte de chances pour certaines femmes.

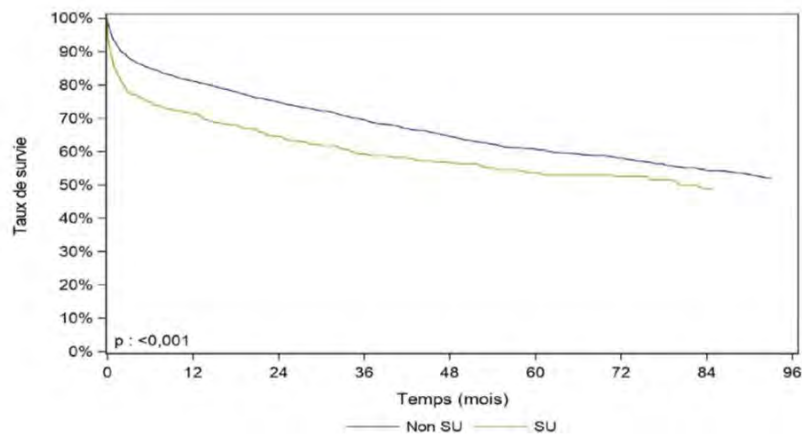


Figure 32. Courbes de survie : patient.e.s greffé.e.s en SU versus non greffé.e.s en SU. Période 2007 – Juin 2018 ([ABM, données 2019](#)).

On constate aussi dans notre étude, que significativement plus de femmes inscrites sur liste que d’hommes, ne sont pas greffées, et que, également, davantage de femmes sont décédées non greffées après inscription sur liste. Nous n’avons cependant pas les informations complètes qui concernent les sorties de liste pour aggravation ou amélioration de la maladie dans notre base de données. On peut cependant penser, qu’à l’instar des 2 études présentées plus haut, un certain nombre de patient.e.s non greffé.e.s sont sorti.e.s de liste pour aggravation et, comme la majorité des patient.e.s non greffé.e.s sont des femmes, que ce sont elles qui sont le plus concernées.

Quand on regarde les données de l’ABM à nouveau, les chiffres de décès et d’aggravation sur liste d’attente varient en fonction des années ; par exemple, en 2019, 9 hommes contre 5 femmes sont décédé.e.s sur liste d’attente et 8 hommes contre 4 femmes sont sorti.e.s pour aggravation. En 2015, en revanche, 6 hommes contre 9 femmes sont décédé.e.s sur liste d’attente et 3 hommes contre 8 femmes sont sorti.e.s pour aggravation (ABM, 2019). Le registre de l’ISHLT ne fournit pas ce type d’information.

Notre étude a l’avantage d’avoir une analyse sur plusieurs années et révèle bien qu’en France également, les femmes semblent pâtir de cette attente prolongée.

4.2.1.2. Mismatch de sexe

La variable « sexe » ressort comme un facteur indépendant du délai d'attente sur liste dans l'analyse multivariée menée dans notre étude. Cela semble logique puisque, comme on le constate également dans notre étude, la majorité des patient.e.s sont greffé.e.s en respect d'appariement de sexe et qu'il y a une majorité de donneurs.

Le constat est le même quand on regarde la littérature et les registres, que ce soit dans le temps et géographiquement. Ainsi, en France, sur la période 2011-2014, il y a eu 67,5% de greffes en appariement de sexe et 32,5% en mismatch. 193 hommes ont été greffés en mismatch de sexe contre 215 femmes. Les mêmes proportions se vérifient dans plusieurs études internationales qui se sont intéressées à ce sujet (41),(37),(42),(43).

De façon similaire, la prédominance des hommes parmi les donneurs ou donneuses de greffe pulmonaire est constante. En France, en 2019, il y a eu 214 donneurs et 170 donneuses. Des chiffres équivalents sont constatés au niveau mondial avec 56,9% des greffons qui viennent d'hommes pour les transplantations pulmonaires réalisées entre janvier 2001 et décembre 2009 et 56,2% entre décembre 2009 et janvier 2020. Cet écart a diminué puisqu'on constatait 61% de donneurs de 1992 à 2000 (44).

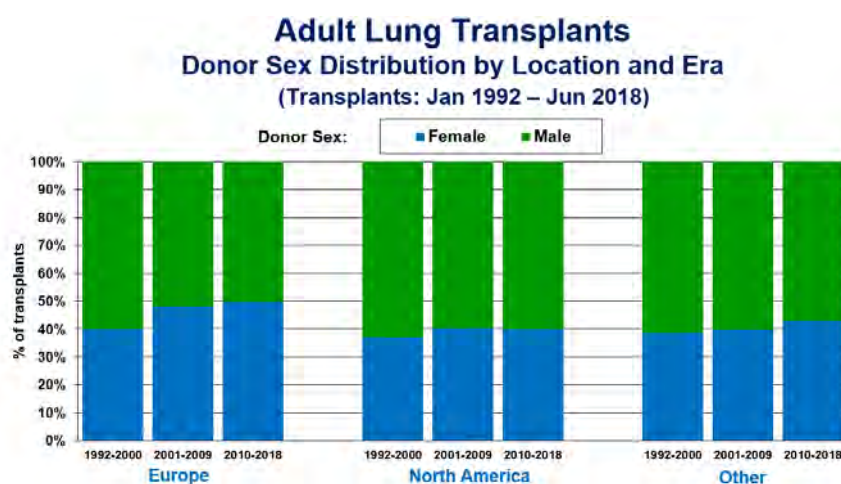


Figure 33. Rapport ISHLT 2020.

La correspondance de sexe n'est pourtant pas un impératif en transplantation pulmonaire (45). Au vu de la démographie des donneurs et des donneuses, il devrait donc y avoir plus de femmes greffées avec un greffon d'homme que de femmes greffées avec un greffon de femme.

Comme il l'a été abordé dans l'introduction de ce travail, le mismatch de sexe semble pouvoir avoir un impact sur la survie des patient.e.s. Plusieurs des études qui ont analysé cet aspect ne mettent pas en évidence de différence de survie en fonction des appariements de sexe, sauf pour la combinaison donneuse sur receveur, qui est à risque accru de mortalité (36),(37),(46). La

plus puissante d'entre elles, celle de Sato et al., incluait 9651 patient.e.s du registre de l'ISHLT, greffé.e.s entre 1995 et 2002, et regardait la mortalité à 90 jours. En prenant pour référence les hommes greffés en appariement de sexe, l'*odds ratio* pour les hommes greffés en mismatch de sexe était à 1,58 (IC 95% : 1,22–2,0), $p = 0,0004$, et celui des femmes greffées en appariement de sexe à 0,74 (IC 95% : 0,61– 0,90), $p = 0,0035$. Ces différences restaient significatives dans un modèle de Cox incluant l'âge et l'IMC du receveur ou de la receveuse, la maladie sous-jacente, le temps d'ischémie du greffon, l'âge du donneur ou de la donneuse, le type de transplantation et la compatibilité ABO et persistaient également après ajustement sur le mismatch de taille (37).

Deux études de moyenne puissance, qui incluaient respectivement 249 et 256 patients et une étude de forte puissance, qui analysait les résultats de 4971 patient.e.s, ainsi que le rapport de l'ABM sur les transplantations effectuées en France entre 2011 et 2014, ne mettaient pas en évidence de différence de survie entre aucune des 4 combinaisons possibles d'appariement de sexe (43),(47),(48), (ABM, rapport 2011-2014).

Il est à noter que l'une de ces études s'intéressait uniquement à la population de patient.e.s atteint.e.s de mucoviscidose et mettait en évidence un discret avantage pour les patient.e.s greffé.e.s en appariement de sexe, sans que cette différence n'atteigne le seuil de significativité (48).

Une autre évaluait également la survenue de DPG, de BOS et la mortalité à 30 jours post-greffe et ne révélait pas de différence entre les hommes et les femmes pour ces items (47). Il n'y en avait pas non plus pour la survie sans BOS entre les différentes combinaisons possibles d'appariement de sexe dans l'étude portant sur les patient.e.s atteint.e.s de mucoviscidose (48).

Dans deux des études les plus puissantes, la combinaison receveuse greffée avec une donneuse s'était avérée protectrice (49),(37).

Une étude en 2004 a même mis en évidence une meilleure survie et un délai plus long de survenu de BOS pour les patient.e.s greffé.e.s en mismatch de sexe par rapport aux autres, mais elle était de faible puissance, comprenant moins de 100 patient.e.s et monocentrique (41).

A l'inverse, le 19^{ème} rapport de l'ISHLT, qui couvrait un peu plus de 5000 greffes, ayant eu lieu dans la deuxième partie des années 90, rapportait un impact négatif du mismatch de sexe sur la survie globale, avec un *hazard ratio* à 1,19 (IC 95% : 1,03-1,37), $p = 0,02$, mais le détail de ce résultat n'était pas fourni et était peut-être la conséquence des résultats de la combinaison des hommes greffés avec une receveuse (50).

Enfin, de façon isolée et contradictoire, une étude monocentrique espagnole de 149 patient.e.s mettait en évidence une moins bonne survie à 30 jours pour les femmes greffées avec un greffon de femme, à 67% (IC 95% : 41%– 87%), contre plus de 80% pour les 3 autres combinaisons d'appariement de sexe, mais cette différence n'était pas significative, l'intervalle de confiance était très large et la puissance de l'étude faible (42).

Dans notre étude, il n'y a pas de différence significative de survie globale entre les patient.e.s greffé.e.s en appariement et de sexe et les autres. Quand on regarde les 4 combinaisons d'appariement de sexe, on constate cependant que la courbe correspondant à une donneuse pour un receveur tend à être peu en dessous de la courbe donneur pour receveur pendant les premières années suivant la greffe.

Nos résultats sont concordants avec les résultats de la majorité des études, dont les plus puissantes. Autant il semble y avoir un désavantage, pour un homme à recevoir le greffon d'une femme, autant il n'a pas été mis en évidence dans la littérature de moins bons résultats pour les femmes transplantées avec un greffon d'homme.

4.2.1.3. Mismatch de taille

Nous avons des données permettant de poser l'hypothèse que le relatif respect de l'appariement de sexe pour les femmes est lié à un respect d'appariement de taille, qui serait donc responsable de l'allongement du délai de greffe pour les femmes. En effet, la taille du receveur ou de la receveuse est significativement associée au délai de greffe dans notre analyse univariée (plus le ou la patient.e est petit.e, plus il ou elle attend) et les femmes greffées au-delà de 3 mois d'attente sur liste sont significativement plus petites que les autres. La taille ne ressort pas dans l'analyse multivariée mais est très dépendante de la variable sexe et son effet peut donc être masqué par cette dernière (51).

Cette même constatation a été faite à plusieurs reprises au niveau international. Ainsi, l'étude citée plus haut, réalisée par Sell et al., s'intéressait principalement à la taille des patient.e.s en attente de transplantation pulmonaire. Ils ont mis en évidence que le taux de transplantation dans l'analyse ajustée multivariée diminuait de 8% par tranche de 5 cm en moins pour les receveurs ou les receveuses (*subdistribution hazard-ratio* : 0,92, IC 95% : 0,90–0,93). Les candidat.e.s de moins de 162 cm avait 34% de chances en moins d'être transplanté.e.s par rapport aux patient.e.s de 170-176,5 cm dans ce même modèle multivarié. Plus les patient.e.s étaient petit.e.s, plus ils ou elles avaient de risques de décéder, de sortir de liste pour aggravation ou de présenter une détresse respiratoire aigüe sur liste. L'association de ces événements à la taille était plus importante pour les femmes que pour les hommes ($p = 0,001$ et $0,06$ respectivement). Les femmes comptaient pour 93% des patient.e.s de moins d'1m62. Parmi les femmes, le taux de transplantation diminuait de 16% par tranche de 5 cm en moins (*subdistribution hazard-ratio* : 0,84; IC 95% : 0,82–0,87), alors que chez les hommes, il diminuait seulement de 5% (*subdistribution hazard-ratio* : 0,95, IC 95% : 0,93-0,97). Il en allait de même pour les taux de sortie pour détérioration ou les décès sur liste : 18% et 10%. A l'inverse des résultats de notre étude, c'est l'effet du sexe qui diminuait ou s'annulait dans le modèle multivarié en présence de la taille (35).

Une autre étude, anglaise cette fois, a fait le même constat concernant la taille chez 2213 patient.e.s : plus les patient.e.s étaient grand.e.s, plus ils ou elles avaient de chances d'être transplanté.e.s (*hazard ratio* : 1,03, IC 95% : 1,02 – 1,04, $p < 0,001$) (52).

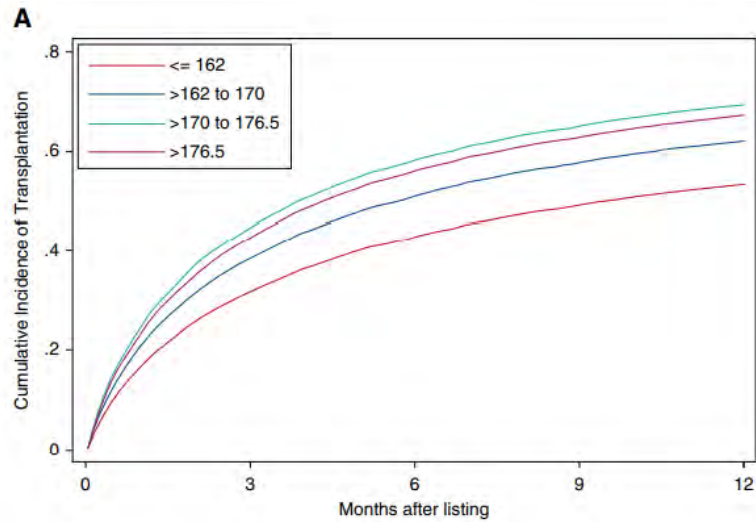


Figure 34. Incidence cumulée de transplantation en fonction de la taille du receveur ou de la receveuse. Sell et al., AJRCCM, 2016.

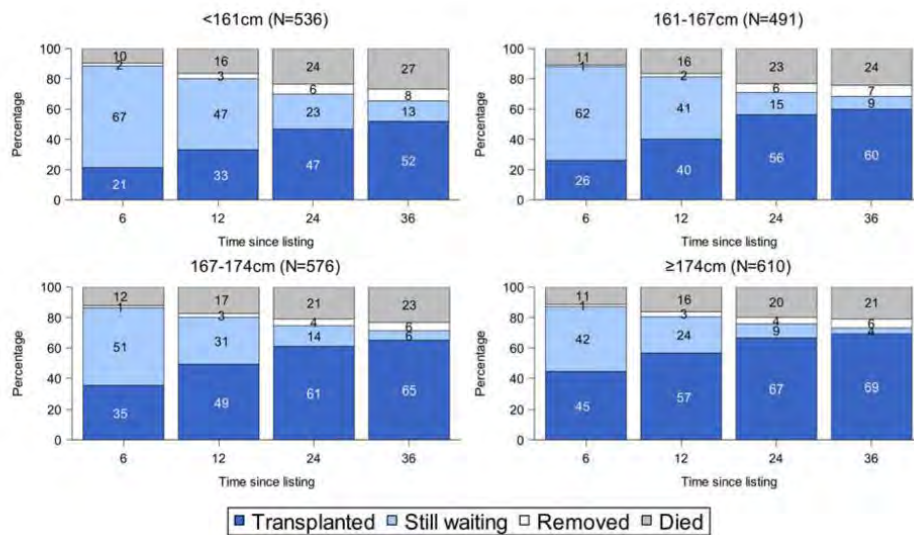


Figure 35. Événement sur liste d'attente de transplantation pulmonaire en fonction de la taille et du temps. Kourlioros et al., Thorax, 2019.

Cela s'explique car l'appariement de taille ou la compatibilité anatomique entre le ou les poumons d'un donneur ou d'une donneuse et la cage thoracique d'un receveur ou d'une receveuse est un élément pris en compte au moment de la greffe dans tous les centres de transplantations pulmonaires (45). Il est, en fonction des centres, des recommandations et des

articles, estimé par la différence de taille entre le ou la donneuse et le ou la receveuse, le ratio de taille (taille du donneur ou de la donneuse divisé par taille du receveur ou de la receveuse) ou le ratio de CPT prédite ou CPTp (CPTp du donneur ou de la donneuse ou CPTp D divisée par CPTp du receveur ou de la receveuse ou CPTp R). La CPTp R est souvent préférée à la CPT mesurée pré-greffe pour les receveurs et les receveuses (ou CPTm R) car il a été observé qu'elle correspondait davantage, toutes causes de greffe confondues, à la CPTm R à un an post-greffe que la CPTm R pré-greffe ou la CPTp D, notamment pour les patient.e.s distendu.e.s ou atteint.e.s d'une maladie à l'origine d'un trouble ventilatoire restrictif (53). Une CPT est en moyenne supérieure de 20% chez les hommes par rapport aux femmes en population générale et le ratio CPTp prend en compte la taille, le sexe, et parfois l'âge, et est donc préféré par certains centres et auteur.e.s, à la différence ou au ratio de taille (54),(55). Le calcul est communément réalisé avec les équations de l'*European Respiratory Society* : $(6,60 \times \text{taille en mètre} - 5,79)$ pour les femmes et $(7,99 \times \text{taille en mètre} - 7,08)$ pour les hommes (56) ou celles de l'*American Review of tuberculosis* : $(0,079 \times \text{taille en cm}) - (0,008 \times \text{âge en années}) - 7,49$ pour les femmes et $(0,094 \times \text{taille en cm}) - (0,015 \times \text{âge en années}) - 9,168$ (57).

En 2003, dans sa revue sur les critères d'acceptabilité d'un donneur ou d'une donneuse de greffon pulmonaire, l'ISHLT constatait qu'il ne semblait pas y avoir de complication précoce ou une moins bonne survie si la CPTp D était comprise entre 75 et 125% de celle du receveur ou de la receveuse. Au vu des faibles effectifs sur lesquels se basait cette constatation, ils n'émettaient pas de recommandation pour encadrer le mismatch de taille mais soulignaient que des poumons plus larges peuvent être préférés pour les patient.e.s distendu.e.s en pré-opératoire et des plus petits pour les patient.e.s qui présentent un trouble ventilatoire restrictif en pré-greffe (45). Il n'y a pas de définition ou de limite du mismatch de taille ; en fonction des études cela peut être dans le cadre d'un écart de taille de 10 ou 15 cm, de ratios CPTp ou ou m ou de taille inférieurs à 1, 0,8 ou 0,75 ou supérieurs à 1, 1,2 ou 1,25.

Une revue de l'ATS, en 2013, se basant sur 12 études rétrospectives qui présentaient des *designs* et des objectifs hétérogènes, avait émis des recommandations de faible niveau de preuve (58). Deux des études citées ne mettaient pas en évidence d'effet du mismatch de taille sur la survie précoce et globale, la survenue de CLAD et les capacités et fonctionnelles et respiratoires des patient.e.s en post-greffe ; l'une incluait 80 patient.e.s et l'autre 469. Cette dernière avait comparé le ratio utilisant la CPT p R et celui utilisant la CPT m R et mettait en évidence que la survie globale n'était affectée par aucun des deux ($p = 0,3$ et $0,5$ respectivement) (54),(59). Les études menées par Eberlein et al. évaluaient les patient.e.s greffé.e.s avec un ratio CPTp D/CPTp R >1 contre ceux ou celles greffé.e.s avec un ratio <1 , et ne détaillaient pas les résultats des ratio les plus élevés, ni en fonction de la maladie sous-jacente. Elles mettaient en évidence un bénéfice à la transplantation avec un ratio de CPT p > 1 en comparaison avec un ratio < 1 (60),(61). Une étude a mis en évidence une survie moins bonne seulement pour les patient.e.s emphysémateux greffé.e.s avec des écarts à la CPTm R importants (59). Les recommandations étaient les suivantes :

- 1) La sélection des limites de la CPTp du donneur ou de la donneuse pour un.e candidat.e devrait être discutée en staff médico-chirurgical au moment de l'inscription sur liste du ou de la patient.e.

- 2) Pour les patient.e.s avec de l'emphysème, l'appariement peut se baser sur la CPTm R et la CPTp D et devrait être compris entre 67% et 100% de la CPTm R.
- 3) Pour la mucoviscidose et l'HTAP, la CPTp D ne devrait pas dépasser 120% de celle du candidat.e. Pour les patient.e.s atteint.e.s de PID, le donneur ou la donneuse devrait avoir une CPTm de moins de 15-20% d'écart dans un sens ou dans l'autre avec celle du ou de la candidat.e.

Depuis, Eberlein et al. ont publié 3 autres études, l'une, de 694 patient.e.s, a trouvé une meilleure survie pour les patient.e.s atteint.e.s d'HTAP greffé.e.s en « oversize » (ratio CPTm > 1) de 831 jours par rapport aux autres, avec un *hazard ratio* significatif dans un modèle multivarié (62). Une autre a mis en évidence 39% de chances de moins de survenue de DPG pour les patient.e.s non-BPCO «oversizé.e.s» ($p = 0,003$) (63). Une dernière, la plus puissante, qui incluait 10 289 patient.e.s et considérait, cette fois, le ratio CPTp comme une variable continue a mis en évidence, qu'entre 0,5 et 1,3, plus le ratio CPTp augmentait, plus le risque de décès à 1 an diminuait (64).

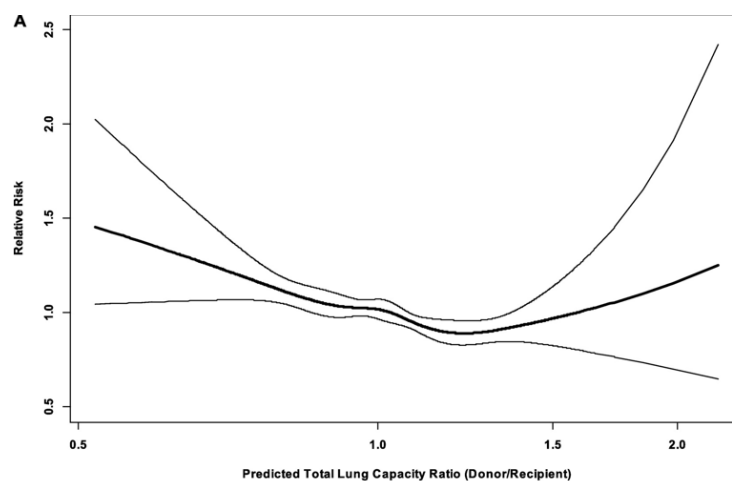


Figure 36. Impact estimé de la CPTp R sur le risque de mortalité après transplantation pulmonaire. Eberlein et al., *Ann Am Thorac Soc*, 2013.

Le rapport de l'ISHLT 2019 a fait de l'appariement de taille son focus et a utilisé la différence de taille pour évaluer le mismatch. Les données épidémiologiques de 36 628 patient.e.s greffé.e.s pulmonaires (dont 75% bi-pulmonaires) ont été analysées entre 2005 et 2018. Les constatations épidémiologiques concordent avec les recommandations, résultats et, rationnels cités plus haut : les patient.e.s atteint.e.s de BPCO reçoivent un donneur ou une donneuse mesurant en moyenne plus de 5,1 cm qu'eux ou elles, et les patient.e.s atteint.e.s de PID en reçoivent un.e qui mesure en moyenne 1,9 cm de moins qu'eux ou elles. Les tendances au mismatch de taille selon les différentes maladies étaient stables sur cette période d'analyse, alors que le mismatch de taille était plus fréquent avant. L'analyse de survie à 1 et 5 ans portait sur la période 2005-2013 et sur les patient.e.s greffé.e.s bi-pulmonaires seulement. En population globale, il y avait significativement une moins bonne survie quand les donneurs ou

donneuses étaient plus petit.e.s que les receveurs ou receveuses. Les mêmes résultats étaient mis en évidence en population par maladie sauf pour les patient.e.s atteint.e.s de PID, pour lequel.le.s il n’y avait pas de différence. Pour le modèle multivarié une incurvation différente de la courbe en fonction du mismatch de taille et de la maladie était constatée : le *hazard ratio* était plus élevé pour les patient.e.s PID « oversized.e.s » et plus élevé pour les patient.e.s BPCO et mucoviscidose « underzisé.e.s ». Il n’était pas donné de limite ou de recommandation.

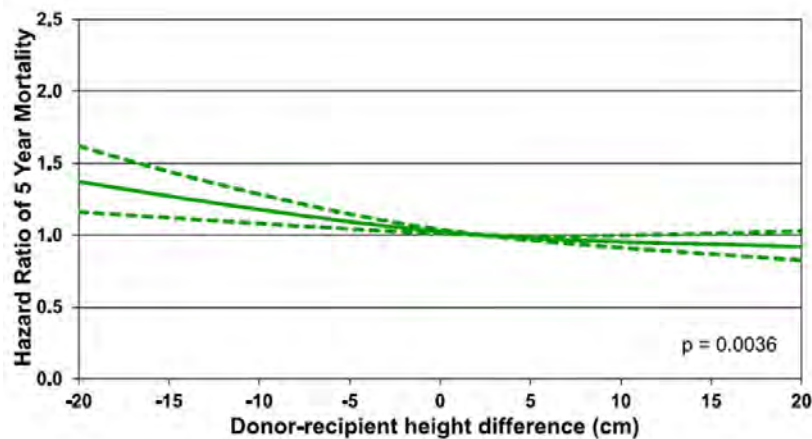


Figure 36. *Hazard ratio* de la mortalité à 5 ans des patient.e.s transplanté.e.s pulmonaires selon l'écart de taille avec le ou la donneuse. Patient.e.s transplanté.e.s entre 2005 et 2013. N = 27 203. La valeur de référence pour l'écart de taille est de 2,4 cm. Rapport ISHLT 2019.

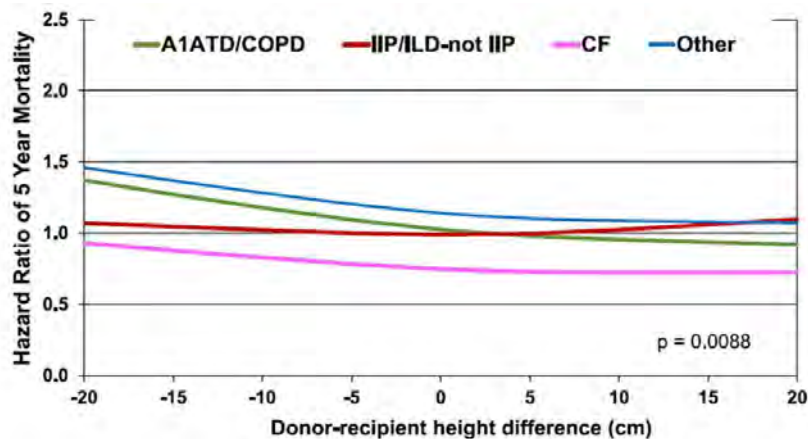


Figure 37. *Hazard ratio* de la mortalité à 5 ans des patient.e.s transplanté.e.s pulmonaires selon l'écart de taille avec le ou la donneuse et le diagnostic. Patient.e.s transplanté.e.s entre 2005 et 2013. N = 27 203. La valeur de référence pour l'écart de taille est de 2,4 cm. Rapport ISHLT 2019.

Notre étude ne met pas non plus en évidence de différence de survie pour les femmes entre celles qui sont mismatchées avec un donneur ou une donneuse qui mesure 10% de plus qu'elles, et les autres.

Cela concorde avec les moins bons résultats constatés pour les hommes qui reçoivent un greffon de femme. Ces moins bons résultats sont probablement en rapport avec des effets secondaires du mismatch de taille. En effet, il a été mis en évidence qu'un mismatch de taille avec un donneur ou une donneuse plus petit.e augmentait la survenue de difficultés ventilatoires, de trachéotomies et de DPG (65).

4.2.1.4. Mismatch de poids

L'impact du mismatch de poids était également évalué dans le focus de l'ISHLT car il est significatif en greffe de cœur, où il impacte la DPG et la mortalité. Une étude s'était intéressée au mismatch de poids dans la greffe pulmonaire avant le rapport 2019 de l'ISHLT. Elle était rétrospective, bi-centrique, portait sur 255 patient.e.s greffé.e.s bi-pulmonaires entre 1988 et 2006 et avait regardé l'impact du ratio de poids sur la survie. Ce ratio était en moyenne à 1,23 (+/- 0,39) et la population était divisée en 4 groupes selon les quartiles du ratio de poids. Il y avait une différence significative de survie à 5 ans entre le groupe 1 (le groupe où les receveurs ou receveuses avait le plus d'écart de poids avec les donneuses ou donneurs moins lourd.e.s qu'eux ou elles), dans lequel la survie à 5 ans était de 39,1%, et les 3 autres groupes, dans lesquels la survie était, du groupe 2 au groupe 4, de 57,8%, 70,3% et 68,2% respectivement (66). Le fait d'être greffé.e avec un donneur moins lourd semblait donc être péjoratif pour la survie.

Dans le rapport de 2019 de l'ISHLT, une majorité de patient.e.s était greffée avec un donneur ou une donneuse de plus de 15 kg qu'eux ou elles (N = 13 985). Dans l'analyse non-ajustée, qui incluait les patient.e.s greffé.e.s mono-pulmonaires, la survie à 1 et 5 ans était significativement moins bonne pour les patient.e.s greffé.e.s avec un donneur ou une donneuse moins lourd.e (figure 38). Dans l'analyse multivariée qui prenait notamment en compte le type de greffe, les mismatches de poids extrêmes d'un côté comme de l'autre semblaient avoir un *hazard ratio* augmenté par rapport à un mismatch de «+ 5 kg» (figure 39).

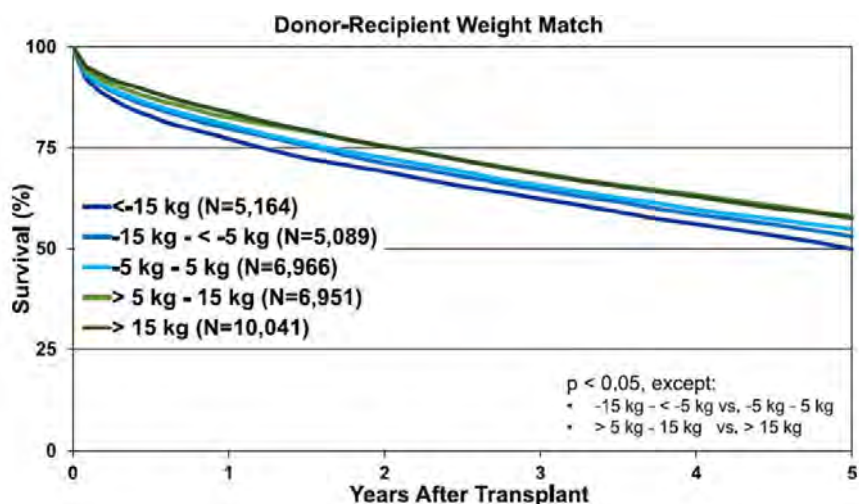


Figure 38. Courbes de survie des patient.e.s transplanté.e.s pulmonaires selon l'appariement ou le mismatch de poids. Patient.e.s transplanté.e.s entre janvier 1995 et juin 2013. Rapport ISHLT 2019.

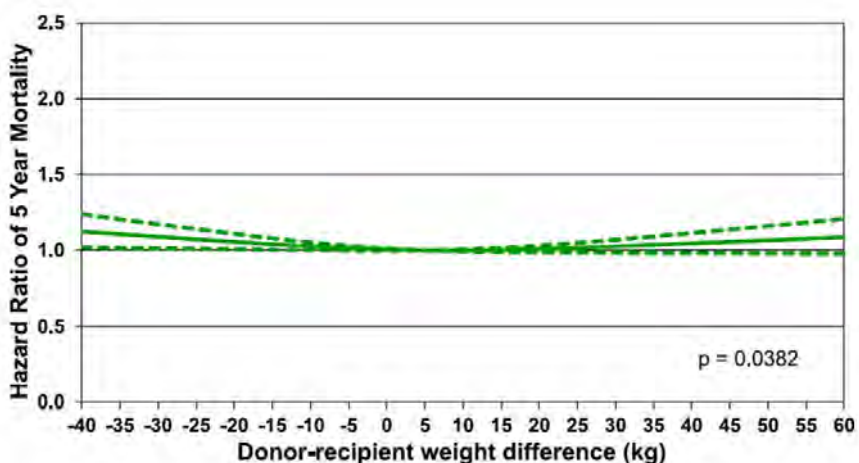


Figure 39. Hazard ratio de la mortalité à 5 ans des patient.e.s transplanté.e.s pulmonaires selon l'écart de poids avec le ou la donneuse. Patient.e.s transplanté.e.s entre 2005 et 2013. N = 27 023. La valeur de référence pour l'écart de taille est de 5 kg. Rapport ISHLT 2019.

Il n'y a pas dans notre étude de différence de survie globale, parmi les femmes, entre celles qui ont moins de 15 kg d'écart avec leur donneuse ou donneur et celles dont le donneur ou la donneuse pèse plus de 15 kg qu'elles.

En population totale, il y a en revanche une moins bonne survie globale pour les patient.e.s transplanté.e.s avec le greffon d'un donneur ou d'une donneuse qui pèse moins de 15 kg qu'eux ou qu'elles, et ces patient.e.s sont très majoritairement des hommes. En analyse univariée de la survie, le mismatch de poids a un impact significatif : par rapport aux patient.e.s sans mismatch

de poids, les patient.e.s greffé.e.s avec un donneur ou une donneuse de plus de 15 kg qu'elles ou eux ont un *hazard ratio* protecteur, à 0,83 (IC 95% : 0,7 – 0,99), $p = 0,038$, à l'inverse des patient.e.s greffé.e.s avec un donneur ou une donneuse de moins de 15 kg qu'elles ou eux, dont le *hazard ratio* est à 1,57 (IC 95% : 1,22-2,01), $p < 0,001$.

4.2.1.5. Allo-immunisation anti-HLA

Un autre facteur connu d'allongement du délai de greffe dans toutes les transplantations d'organes solides et de moelle osseuse est l'allo-immunisation vis à vis de certains antigènes HLA présents chez le donneur ou la donneuse, c'est-à-dire la présence d'anticorps anti-HLA DSA chez le receveur ou la receveuse. Certains de ces anticorps sont à risque d'induire une DPG et, s'ils sont présents chez le ou la candidat.e, interdisent une greffe avec un donneur ou une donneuse ayant ces antigènes ; ils sont dit « inacceptables ». Aux Etats-Unis, en fonction de la présence ou non de ces anticorps et de leur nombre, une valeur en pourcentage est attribuée à chaque candidat.e, la valeur cPRA (*calculated panel reactive antibodies*). Elle représente le pourcentage théorique de donneurs ou donneuses incompatibles dans la population globale (si un patient n'a pas d'anticorps anti-HLA DSA inacceptable, son score cPRA est de 0%). Deux études récentes ont prouvé que plus cette valeur est élevée, moins les patient.e.s ont de chances d'être greffé.e.s et plus ils ont de risques de décéder sur liste de transplantation. Dans ces études, les patient.e.s ayant des anticorps anti HLA DSA « inacceptables » étaient plus souvent des femmes que des hommes (67),(68). En effet, les facteurs de risques de développement de ces anticorps sont les grossesses, les transfusions et les antécédents de greffe de tissus, d'organes ou de moelle osseuse.

Dans notre étude, la présence d'anticorps anti-HLA pré-greffe est bien associée à un délai d'attente plus long, avec un *hazard ratio* en univarié à 0,85 (IC 95% : 0,76-0,94), $p = 0,002$, tout comme que le nombre d'anticorps anti-HLA. Dans l'analyse multivariée, le nombre d'anticorps anti-HLA reste significatif avec un *hazard ratio* à 0,98 (IC 95% : 0,97-1), $p = 0,004$. Les femmes ont significativement plus d'anticorps anti-HLA que les hommes en pré-greffe : 45,6% des femmes contre 25,6% des hommes $p < 0,001$.

Cette différence explique donc aussi le plus long délai d'attente des femmes en plus du respect de mismatch de sexe, secondaire à un respect de mismatch de taille.

4.2.1.6. Synthèse

Selon nous, le délai d'attente sur liste de transplantation pulmonaire est significativement plus long pour les femmes dans le monde car les équipes de greffe privilégient un certain respect d'appariement de taille et qu'il y a plus de greffons d'hommes disponibles.

Or, il a été prouvé, dans cette étude et dans d'autres et sur un nombre considérable de patient.e.s que, pour la majorité de ces patient.e.s, une transplantation en mismatch significatif de taille et

de poids avec un donneur ou une donneuse plus grand.e ou plus lourd.e n'a pas d'impact sur les résultats de la transplantation pulmonaire, notamment sur la survie globale. Cette constatation est à nuancer pour les patient.e.s listé.e.s pour des maladies pulmonaires restrictives, pour lequel.le.s, il est préférable d'avoir un donneur ou une donneuse de même taille ou plus petit.e. Les femmes atteint.e.s de maladies restrictives pulmonaires représentent pour l'instant une minorité des femmes inscrites sur liste de transplantation pulmonaire et, comme on l'a constaté dans nos résultats, les femmes atteintes de BPCO attendent également significativement plus longtemps que les hommes atteints de BPCO. Il n'y a donc pas de rationnel pour le respect d'un appariement de taille et de poids et donc de sexe, observé dans toutes les études et cohortes citées dans ce travail et dans notre étude. Plusieurs auteur.e.s partagent ce point de vue (59),(55),(54),(5). Par ailleurs, l'utilisation de bornes supérieures basées sur le ratio CPTp pour l'attribution d'un donneur ou d'une donneuse limite le mismatch de taille pour les femmes et les candidat.e.s les plus petit.e.s et ne nous semble pas forcément pertinent. Mason et al. et le rapport de l'ISHLT 2019 arrivent à la même conclusion (59),(5).

Nous rappelons que, en transplantation pulmonaire en France, l'ABM propose un greffon à un centre et ce dernier décide à quel.le patient.t.e.s de sa liste d'attente il l'attribue.

Nous avons interrogé les chirurgiens nantais (le Pr Jean-Christian Roussel et le Dr Philippe Lacoste). A Nantes, les CPTp et m du receveur ou de la receveuse sont regardées et les patient.e.s sont listé.e.s le plus souvent avec une borne inférieure de CPTp du donneur ou de la donneuse et, parfois, notamment pour les femmes et les patient.e.s restrictifs ou restrictives, avec une borne supérieure. Pour deux patient.e.s à même degré d'urgence, pour un greffon pulmonaire, la tendance est d'attribuer le greffon au ou à la patient.e qui a « les volumes » les plus proches de ceux du donneur ou de la donneuse. Il serait intéressant d'interroger les régulateurs et les chirurgiens de tous les centres COLT sur leur raisonnement concernant l'appariement de CPT, taille, poids, sexe. Il n'y a, à notre sens et selon notre étude et les données de la littérature, pas d'argument pour ne pas donner un greffon d'un donneur plus grand à une femme et, le délai d'attente sur liste devrait être regardé en priorité pour ce type de décision. Plusieurs auteur.e.s étaient parvenus au même raisonnement sans pour autant que la tendance ne change (69),(70).

Les limites du focus de l'ISHLT 2019 et d'un grand nombre d'études citées ici sont qu'on ne sait pas si des gestes de réduction pulmonaire ont été réalisés pour permettre la greffe de donneur ou donneuses plus grand.e.s. Nous n'avons par ailleurs pas regardé les résultats de façon séparée entre les greffes bi-pulmonaires et mono-pulmonaires, ces dernières étant de plus en plus minoritaires.

Il n'y a pas de recommandation spécifique pour les réductions de volume pulmonaire chirurgicales dans le cadre de la transplantation pulmonaire (45),(59).

La revue des critères d'acceptabilité de l'ISHT en 2003 considérait déjà, en s'appuyant sur deux études rétrospectives qu'il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité en post-greffe lors de la pratique d'une chirurgie de résection de volume pulmonaire (45) et l'étude de Mason et al. relatait que, d'après leur expérience, même avec des donneurs ou des donneuses plus grand.e.s, il était rare d'avoir à recourir à une chirurgie de réduction pulmonaire. Une méta-analyse

récente a fait l'état des lieux sur les risques liés aux greffes lobaires, en comparaison aux transplantations standards, en analysant les résultats de 9 études : elle concluait que la greffe lobaire offrait des résultats similaires à moyen et long-terme et était une option acceptable dans le cadre de mismatch de taille importants (71).

Malgré tout, il est certain que d'un point de vue chirurgical, envisager une réduction de volume c'est envisager un temps opératoire plus long, un temps d'ischémie froide plus long et donc un risque plus élevé de complications, pour un geste déjà considéré à haut risque. En ce sens, cette attitude prudente d'appariement de taille est peut-être justifiée par la réalité de l'expérience chirurgicale sans qu'elle n'ait pu être objectivée dans la littérature.

Au total, il y a donc peu d'arguments pour ne pas donner un greffon d'homme à une femme. A gravité égale, et en faisant attention au respect de greffe en iso-groupe et à la compatibilité HLA, le délai d'attente sur liste devrait être regardé en premier, avec moins de considération pour un appariement de taille et de poids entre candidat.e.s et donneur ou donneuses, hormis dans les cas de figure précis détaillés plus haut.

4.2.2. Survie abaissée pour les hommes

4.2.2.1. Comparaison avec la littérature

Une différence de survie tardive entre les hommes et les femmes en greffe pulmonaire en défaveur des hommes existe et a été constatée avant la nôtre, dans plusieurs études et lors de l'analyse de plusieurs cohortes.

Déjà, dans l'analyse multivariée des facteurs de risques de mortalité à 5 ans du rapport de l'ISHLT 2002 (transplantations entre 1996 et 2001), le fait d'être une femme était protecteur, avec un OR à 0,74 (IC 95% : 0,61-0,9), $p = 0,002$ (50). Cependant, dans le 20^{ème} rapport, le sexe du receveur ou de la receveuse ne ressortait pas comme facteur de risque de mortalité à 1 et 5 ans de la transplantation.

En France, le taux d'échec pulmonaire (pourcentage de greffon en arrêt fonctionnel ou de receveur ou receveuse décédé.e.s pour tous et toutes les greffé.e.s) entre 2011 et 2014, sur 1257 transplanté.e.s, à 3 ans, était de 34%. 54,3% de ces échecs concernaient les hommes. Un modèle de Cox a mis en évidence un *hazard ratio* à 1,23 pour le sexe masculin (IC 95% : 1,02-1,5), $p = 0,033$ (4).

Parmi les patient.e.s greffé.e.s entre 2010 et juin 2017 (29 872 patient.e.s) présent.e.s dans le registre de l'ISHLT, la survie médiane était de 6,7 ans. Pour les patient.e.s vivant.e.s un an après la transplantation, cette médiane de survie dans les cohortes les plus récentes était de 8,9 ans. Une analyse non ajustée mettait en évidence que les femmes avaient une meilleure survie (5).

D'autres études de plus petits effectifs ont mis en évidence une tendance à une moins bonne survie pour les hommes par rapport aux femmes, mais elle n'était pas significative (43),(47), (48).

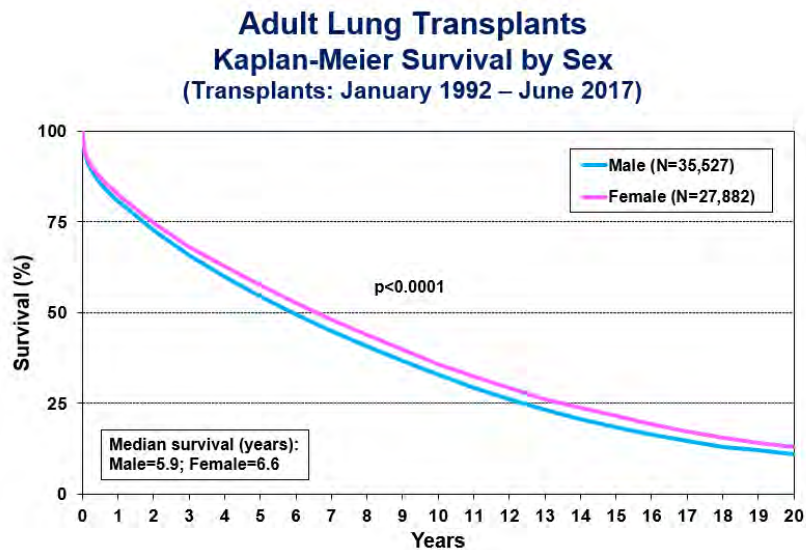


Figure 40. Comparaison des courbes de survie entre les hommes et les femmes. Rapport de l'ISHLT 2019.

Dans notre étude, l'analyse selon les maladies sous-jacentes révèle que cette différence de survie n'est significative que parmi la population de patient.e.s BPCO. Le sexe masculin ressort cependant comme un facteur de risque significatif de diminution de survie dans un modèle multivarié prenant en compte la maladie sous-jacente.

4.2.2.2. Explications

La raison de cette moins bonne survie globale chez les hommes est cependant équivoque et probablement multifactorielle. En effet, les hommes sont significativement plus âgés que les femmes au moment de la transplantation pulmonaire et ont davantage de comorbidités cardiovasculaires. Cela est particulièrement vrai pour la population de patient.e.s atteint.e.s de BPCO, chez laquelle, même sans transplantation pulmonaire, on observe des différences de survie entre les hommes et les femmes à l'avantage de ces dernières (cf. plus bas).

Cette différence n'est pas seulement liée à la population d'hommes greffés avec une donneuse, en mismatch significatif de poids et de taille car, comme on le constate dans nos analyses de survie, les hommes greffés en appariement de sexe ont également une moins bonne survie que les femmes. Par ailleurs les conséquences d'un mismatch de taille avec un donneur ou une donneuse plus petit.e sont principalement précoces après la transplantation, avec un risque accru de DPG (65),(63).

Comme constaté dans la nôtre, d'autres études ayant évalué ce paramètre ne mettent pas en évidence de différence entre les hommes et les femmes concernant la fréquence et le délai de survenue de CLAD (48),(8).

Cette différence peut également être, en partie liée à des données que nous n'avons pas à disposition dans la base COLT et qui pourraient être davantage liées au genre : la reprise du tabagisme en post-transplantation, une moins bonne observance, des prises de risque... plus classiquement observées parmi les hommes que les femmes (72). Une étude portant sur 7284 patient.e.s de la base de données de l'United Network for Organ Sharing (UNOS) qui analysait l'association entre la non-adhérence précoce et tardive en post-transplantation pulmonaire et des facteurs socio-démographiques, n'a cependant pas mis en évidence d'association significative avec le sexe (73).

Il est à noter qu'également en population générale, les femmes ont une meilleure espérance de vie que les hommes et que cela se maintient peut-être à l'identique après une transplantation pulmonaire. En France, en 2016, l'OMS l'évaluait à 86 ans pour les femmes et à 80 ans pour les hommes (74). Ces différences sont constantes à travers les âges et les pays et multifactorielles (75).

4.2.3. Répartition des hommes et des femmes sur liste d'attente

Comme dans d'autres greffes d'organes solides, il y a une disparité d'accès à la greffe pour les femmes. Nous avons tenté de la discuter en fonction de l'épidémiologie de la maladie sous-jacente.

4.2.3.1. BPCO - emphysème

Concernant la BPCO et l'emphysème, historiquement premières causes à l'origine de transplantations pulmonaires, on constate, que dans COLT, il y a une prédominance d'hommes qui en sont atteints, même si cette différence n'est pas significative (56,2% des patient.e.s BPCO sont des hommes). Les différences entre hommes et femmes atteint.e.s de BPCO ont été largement analysées ces dernières années et il existe plusieurs études qui se sont intéressées aux aspects de sexe et de genre sur le sujet (76),(77),(78). Concernant l'épidémiologie, elle est en évolution, avec une prédominance certaine d'hommes il y a 20 ans parmi les patient.e.s atteint.e.s de BPCO, alors que les cohortes et les études les plus récentes menées dans les pays développés mettent en évidence un ratio qui tend à se rapprocher de 1, voire une prédominance de femmes. Cette évolution est due à l'augmentation de la consommation de tabac par les femmes et au fait qu'elles correspondent à 80% des patient.e.s atteint.e.s de BPCO non liées au tabac (exposition aux biocarburants principalement) (79). Il a été par ailleurs prouvé, que les

femmes, à quantité égale de tabac fumé, ont davantage de lésions pulmonaires, un début de BPCO plus précoce, un déclin plus rapide de VEMS et qu'elles sont sous-diagnostiquées en raison d'un tableau clinique différent de celui des hommes – fatigue et dépression au premier plan - et montrent une tendance moindre à recourir à un médecin ou à se plaindre des symptômes de la BPCO (76),(80). Elles ont cependant plus de bénéfices à l'arrêt du tabac, moins de comorbidités à âge égal et des taux de survie meilleurs que les hommes atteints de BPCO (80),(81),(82).

Nos patientes BPCO dans COLT sont en effet plus jeunes, même si cette différence n'atteint pas le seuil de significativité et sont plus distendues. Les proportions d'hommes et de femmes dans COLT ne semblent pas aberrantes par rapport aux données de la littérature même si on pouvait attendre un pourcentage similaire d'hommes et de femmes.

4.2.3.2. PID

Les pneumopathies interstitielles diffuses, bien que regroupées en une seule entité dans COLT, sont habituellement séparées en 2 groupes : la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) d'un côté et de l'autre, les pneumopathies interstitielles diffuses associées à des connectivites et *l'interstitial pneumonia with autoimmune features* (IPAF). La FPI, maladie pulmonaire fibrosante la plus fréquente, est actuellement la deuxième cause de greffe pulmonaire (25% des patient.e.s listé.e.s en France en 2019 et 26,1% des patient.e.s greffé.e.s de 1995 à 2018 dans le registre de l'ISHLT) et les PID associées à des connectivites et l'IPAF représentent la 4^{ème} cause. Quand ils et elles sont additionné.e.s, les patient.e.s atteint.e.s de ces maladies supplantent les patient.e.s atteint.e.s de BPCO en quantité pour l'indication de greffe pulmonaire depuis quelques années. Notre cohorte ne comprend que 17,6% de patient.e.s atteint.e.s de PID mais, d'une part, la majorité des inclusions ont été réalisées entre 2010 et 2015 et, d'autre part, ils ou elles sont plus fréquemment greffé.e.s en SU, ce qui a pu limiter leurs inclusions dans COLT. Il y a une nette prédominance d'hommes dans COLT, 68,2%. En population générale, la FPI est plus fréquente chez les hommes, qui représentent entre 68 et 78% des patient.e.s (83), bien que certain.e.s auteur.e.s aient suggéré qu'elle soit sous-diagnostiquée chez les femmes à cause de patterns scanographiques moins « francs » que celui classiquement décrit (qui est le pattern de pneumopathie interstitielle commune certaine) et du fait de la prédominance de femmes dans les PID associées aux connectivites, qui sont des diagnostics différentiels de la FPI. En effet, seul 10% des femmes qui avaient effectivement une FPI étaient diagnostiquées ainsi au début de la prise en charge, contre 37,8% des hommes dans leur étude ($p < 0,001$) (84). Plusieurs études ont mis en évidence une évolution plus rapide et une plus grande mortalité dans la FPI chez les hommes (85),(86). Le *hazard ratio* pour le sexe masculin dans un modèle ajusté analysant la survie et prenant en compte l'âge, la CVF et la DLCO, dans une étude de 1263 patient.e.s, était de 1,4 (IC 95 % : 1,2-1,7 ; $p < 0,001$) (86). Hormis dans les PID associées à la polyarthrite rhumatoïde, où le ratio hommes/femmes est à 1, les femmes sont majoritaires parmi la population de patient.e.s atteint.e.s de PID associées aux connectivites et d'IPAF (87). Le sexe masculin est cependant associé à un déclin plus rapide

de VEMS, de DLCO, des performances au test de marche de 6 minutes (88) et à une moins bonne survie (88),(87).

Les femmes atteintes de PID sont significativement plus jeunes dans COLT avec une médiane d'âge à 49 ans contre 58 pour les hommes, ce qui est contradictoire avec les données connues sur la FPI mais logique avec celles des PID associées aux connectivites qui touchent principalement les femmes à un âge plus jeune que la FPI.

4.2.3.3. Mucoviscidose

Il existe une discrète prédominance masculine dans la mucoviscidose. En France, en 2018, on comptait 3680 hommes atteints de mucoviscidose contre 3392 femmes (donc respectivement 52% et 48% de la population totale des patient.e.s atteint.e.s) (89). Des chiffres équivalents étaient constatés en Europe et aux Etats-Unis et ces proportions sont stables depuis des années (90),(91). A âge égal, les femmes ont une fonction respiratoire plus altérée que celle des hommes, sont davantage colonisées à de nombreux germes, présentent plus d'exacerbations infectieuses respiratoires et ont un déclin de leur VEMS plus rapide après colonisation par la bactérie *pseudomonas aeruginosa* (92). Elles ont, en conséquence, une survie moins bonne que les hommes. Une étude rétrospective portant sur 32 766 patient.e.s du registre américain de la mucoviscidose, inscrit.e.s entre 1995 et 2007, a mis en évidence une espérance de vie médiane à 36 ans (IC 95% : 35,0–37,3) pour les femmes et 38,7 ans (IC 95% : 37,8–39,6) pour les hommes ($p < 0,001$). A fonction respiratoire équivalente, un modèle de Cox sur la survie globale a révélé un *hazard ratio* à 2,22 pour les femmes (IC 95% : 1,79–2,77) (92). Ce « sex gap » dans la mucoviscidose est bien connu et est stable au cours du temps. Son origine n'est pas pleinement comprise mais il est en partie expliqué par des facteurs hormonaux. En effet, les œstrogènes augmenteraient encore davantage la viscosité du mucus des voies respiratoires et favoriseraient la transition mucoïde du *pseudomonas aeruginosa* (c.à.d. le passage à une forme plus agressive). D'autres mécanismes sont en cause car les colonisations infectieuses et le déclin du VEMS, plus précoces chez les femmes, peuvent s'observer avant la puberté. Des facteurs socio-économiques et le diamètre des voies aériennes ont également été incriminés (93). Les recommandations de l'ISHLT pour la sélection des candidats à la transplantation pulmonaire prennent en compte cette réalité (94). En France, plus de 12% de la population atteinte de mucoviscidose est greffée pulmonaire. La mucoviscidose est, en quantité, la 3^{ème} cause de transplantation pulmonaire dans le monde après la BPCO et la FPI et correspond à 13% des patients adultes transplanté.e.s en 2017 (5). L'âge moyen à la greffe pulmonaire des patient.e.s atteint.e.s de mucoviscidose en France était de 31,5 ans en 2018 (89). Le registre européen de la mucoviscidose nous apporte des informations sur la répartition des hommes et des femmes parmi les transplanté.e.s pulmonaires et on constate qu'il existe une discrète prédominance de femmes (50,8% de la population greffée) (90). Une étude rétrospective s'était penchée sur les différences entre les hommes et les femmes atteint.e.s de mucoviscidose pendant le processus de transplantation pulmonaire. Elle a inclu les 4971 patient.e.s greffé.e.s entre janvier 2010 et décembre 2012 du registre de l'ISHLT. La proportion d'homme était plus

élevée que celle des femmes : 52,2 %. Les femmes étaient plus jeunes au moment de la transplantation, en moyenne 29,13 ans (\pm 8,84) contre 31,13 ans (\pm 9,22) pour les hommes ($p < 0,001$).

COLT contient une proportion plus élevée de femmes : 53% des patient.e.s atteint.e.s de mucoviscidose sur liste d'attente et 52,3% des patient.e.s greffé.e.s pour mucoviscidose et il n'y a pas de différence significative d'âge à l'inscription sur liste de transplantation pulmonaire entre les femmes et les hommes. Les femmes de notre cohorte sont plus colonisées à des bactéries et cela concerne principalement les femmes atteintes de mucoviscidose.

4.2.3.4. HTAP

Enfin, l'hypertension artérielle pulmonaire (hypertension pulmonaire du groupe I), qui compte pour 7% des transplantations pulmonaires en France en 2019, est une maladie à prédominance féminine, avec, en fonction des cohortes, de 62 à 80% de femmes (95). Cette maladie est cependant plus grave chez les hommes (95),(96), avec, dans une étude récente incluant 685 patient.e.s, un *hazard ratio* pour le sexe masculin à 1,29 (IC 95% : 1,02 -1,63), $p = 0,033$ (96).

Notre cohorte comprend 101 patient.e.s atteinte.s d'HTAP dont 66% de femmes, ce qui semble correspondre à l'épidémiologie observée.

4.2.3.5. Synthèse

Les pourcentages d'hommes et de femmes dans la cohorte COLT ne semblent pas aberrants au vu de l'épidémiologie des 4 principales maladies pour lesquelles les patient.e.s les plus graves sont indiquée.e.s à la transplantation pulmonaires, dans les limites des connaissances actuelles. Il devrait peut-être y avoir davantage de femmes mais cela est difficile à évaluer. Les écarts de répartition entre les hommes et les femmes greffé.e.s pulmonaires sont un peu plus importants à l'international, ainsi que dans les autres transplantations d'organes solides. Comme il l'a été dit dans l'introduction et les paragraphes précédents, il persiste encore des biais liés à la fois au sexe et au genre dans la réflexion diagnostique des médecins, avec un nombre de femmes atteint.e.s de maladies respiratoires peut-être sous diagnostiqué et une tendance des femmes à moins recourir à des professionnels de santé, notamment dans les milieux les plus défavorisés socio-économiquement et à plus refuser les propositions de transplantation que les hommes. De plus, les perceptions des symptômes respiratoires, en particulier de l'intensité de la dyspnée seraient différentes entre les femmes et les hommes (97).

4.2.4. Hormones sexuelles et transplantation pulmonaire

Les hormones sexuelles, et particulièrement l'estradiol, ont un impact sur le développement pulmonaire et la réponse immunitaire ainsi que des effets différents selon le sexe (98).

Pour essayer d'évaluer cet impact en transplantation pulmonaire avec la base de données COLT, nous avons comparé les survies entre les femmes non-ménopausées et les femmes ménopausées et ne mettons pas en évidence de différence.

Une étude de 111 patient.e.s évaluait l'impact de la concentration sanguine en estradiol sur la fréquence et la gravité de la DPG de grade 3. Le premier résultat était qu'il n'y avait pas de différence de survenue et de gravité de la DPG dans leur cohorte entre les hommes et les femmes, comme dans la nôtre. Le deuxième était que le taux d'estradiol était associé à une fréquence accrue et à une plus grande gravité de la DPG uniquement chez les hommes. Les hommes greffés avec un greffon de femme faisaient plus de DPG, ce qui est concordant avec d'autres études et pourrait être en lien avec les conséquences du mismatch de taille. Cependant l'association de la DPG avec l'estradiol chez les hommes était significative après ajustement sur le sexe du donneur, suggérant un impact différent de cette hormone entre les hommes et les femmes (99).

4.2.5. Donneurs et donneuses

Nous nous sommes également intéressé.e.s aux différences entre les hommes et les femmes dans la population des donneurs et des donneuses. Outre le fait, développé plus haut, qu'il y a plus d'hommes que de femmes dans cette population, on constate que les hommes sont significativement plus jeunes que les femmes et qu'il existe une très nette majorité de décès de cause traumatique parmi les hommes et notamment bien plus que parmi les femmes.

Des constatations similaires ont été mises en évidence dans une étude française de 785 patient.e.s, greffé.e.s entre 1988 et 1998. Parmi les donneurs et les donneuses, les femmes étaient significativement plus âgées que les hommes ; en moyenne 31,8 ans versus 27,8 ans ($p = 0.00001$). La première cause de décès était les traumatismes crâniens chez les donneurs hommes (66.4%), alors que les atteintes cérébrales non traumatiques la représentaient pour les donneuse (47.2%) (36). Des constatations similaires ont été faites dans d'autres greffe d'organe solide à donneurs ou donneuse décédé.e.s et cette différence est probablement directement en lien avec une question de genre, les hommes ayant classiquement des comportements plus à risque de traumatismes physiques que les femmes dans la majorité des sociétés dans le monde (100),(9),(72).

4.3. Forces et faiblesses de l'étude

4.3.1. Forces

A notre connaissance, aucune étude n'a jusqu'à présent comparé les caractéristiques et résultats entre les femmes et les hommes à tous les stades de la greffe pulmonaire.

La base de données COLT est une base fiable, multicentrique et presque exhaustive concernant les transplantations françaises réalisées entre 2010 et 2015, qui a déjà permis de nombreuses analyses et publications d'articles (101),(102),(103),(104),(105). Le nombre important de patient.e.s inclus.e.s nous permet d'obtenir des résultats fiables. Par ailleurs, du fait du suivi depuis 2009 des premiers patients inclus, elle permet une analyse de long terme que seul les registres peuvent offrir mais avec une précision des données et un nombre de variables bien plus grands que ces derniers.

4.3.2. Faiblesses

Certaines limites de notre étude sont communes avec celles des études qui portent sur des bases de données : il s'agit d'une étude rétrospective, il peut exister des biais d'implémentation et il y a un certain nombre de données manquantes.

Les données post-greffes concernant les complications (rejets, cancers, infection, ect.) sont notamment un peu moins correctement implémentées dans COLT et nous avons dû recourir à des imputations.

Nous manquons de puissance pour des analyses entre les hommes et les femmes dans certaines sous-populations, dont les patient.e.s atteint.e.s d'HTAP et pour les analyses de mismatch de taille selon les maladies sous-jacentes notamment.

Nous n'avons pas analysé les causes de décès en post-transplantation car cet item n'est pas standardisé au moment du remplissage de COLT et il y a autant de causes de décès que de patient.e.s.

Nous manquons de données pour mener à bien une étude de sexe et de genre complète. Pour le sexe, il serait notamment intéressant d'avoir les dosages sanguins des immunosuppresseurs, les dosages sanguins des hormones sexuelles et les complications auto-immunes post-greffe. Pour le genre, des informations sur la race, le statut socio-économique (dont éducationnel et marital), des questionnaires pour les médecins non-transplanteurs (recommandation à la greffe, réaction des patient.e.s), transplantateurs (réflexion au moment de l'allocation, priorisation des greffons) et d'observance et de qualité de vie en post-transplantation pour les patient.e.s seraient contributifs.

L'un de nos résultats est contradictoire avec la littérature : le groupe sanguin du receveur ou de la receveuse n'est pas lié au délai d'attente avant transplantation .

5. Conclusion

Le délai de transplantation pulmonaire est plus long pour les femmes, probablement, d'une part, en raison d'un respect d'appariement de taille et, comme il y a plus de donneurs hommes et que les femmes sont en moyenne plus petites que les hommes, elles attendent plus longtemps avant d'avoir un greffon. Elles ont d'ailleurs plus de risques, en lien avec une aggravation de leur état respiratoire, de passer de façon tardive sur liste de SU. Il n'y a pourtant pas davantage de rejets ou de mortalité quand un greffon d'homme est attribué à une femme, ni quand le donneur ou la donneuse est plus grand.e que le receveur ou la receveuse, hormis peut-être pour les patient.e.s qui présentent un trouble ventilatoire restrictif. L'autre facteur confirmé d'allongement du délai de greffe pour les femmes est leur plus grande fréquence d'allo-immunisation anti-HLA pré-greffe par rapport aux hommes.

La survie globale et à long terme des hommes est moins bonne que celles des femmes, principalement chez les patient.e.s atteint.e.s de BPCO. Les raisons sont probablement multifactorielles, en lien avec la plus grande fréquence de comorbidités et l'âge plus avancé d'une partie des hommes inscrits sur liste de transplantation pulmonaire par rapport aux femmes. La survie précoce est abaissée pour les hommes greffés avec des femmes et/ou en mismatch de poids avec un donneur ou, plus souvent, une donneuse plus léger.e.

Il ne semble pas y avoir un rôle majeur des hormones sexuelles en transplantation pulmonaire et notamment, pas d'impact de la ménopause sur la survie, mais notre étude est limitée en données pour son évaluation.

Notre étude manque de données pour conduire une analyse plus avancée de sexe et de genre. Il est à noter, que, pour bien prendre la mesure des potentielles inégalités de genre, il faut également considérer les inégalités socio-culturelles, notamment celles liées à l'origine et au statut socio-économique, non évaluées dans notre étude et données difficiles à analyser en France et en Europe, contrairement aux Etats-Unis. C'est la notion d'intersectionnalité. Notre travail n'apporte donc pas réellement de réponse à cet égard, nous avons réalisé une analyse uniquement descriptive des différences entre les hommes et les femmes en transplantation pulmonaire. Cet aspect de la question de l'inégalité de genre est cependant une perspective très intéressante à laquelle les réponses qu'apportent notre étude peuvent servir de base de réflexion

Bibliographie

1. Springer KW, Mager Stellman J, Jordan-Young RM. Beyond a catalogue of differences: A theoretical frame and good practice guidelines for researching sex/gender in human health. *Soc Sci Med.* juin 2012;74(11):1817-24.
2. Bartz D, Chitnis T, Kaiser UB, Rich-Edwards JW, Rexrode KM, Pennell PB, et al. Clinical Advances in Sex- and Gender-Informed Medicine to Improve the Health of All: A Review. *JAMA Intern Med.* 1 avr 2020;180(4):574-83.
3. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 1 mars 2016;133(9):916-47.
4. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-cardio-pulmonaire-et-pulmonaire-0>
5. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart–lung transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* oct 2019;38(10):1042-55.
6. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation - / [Internet]. [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://ishlregistries.org/registries/quarterlyDataReportResults.asp?organ=LU&rptType=all&continent=3>
7. Burgel P-R, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement After Starting Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 18 févr 2021;
8. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, Fisher AJ, Calabrese F, Corris PA, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment—A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* mai 2019;38(5):493-503.
9. Ge F, Huang T, Yuan S, Zhou Y, Gong W. Gender issues in solid organ donation and transplantation. *Ann Transplant.* 25 sept 2013;18:508-14.
10. Melk A, Babitsch B, Borchert-Mörlins B, Claas F, Dipchand AI, Eifert S, et al. Equally Interchangeable? How Sex and Gender Affect Transplantation: Transplantation. juin 2019;103(6):1094-110.
11. Congly SE, Brownfield KA. Distinguishing between Sex and Gender is Critical for Research in Transplantation: Transplantation. sept 2019;1.
12. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Briggs JP, Leichtman AB. Gender discrepancies in living related renal transplant donors and recipients. *J Am Soc Nephrol.* 1 août 1996;7(8):1139-44.
13. Biller-Andorno N. Gender imbalance in living organ donation. *Med Health Care Philos.* 2002;5(2):199-203.

14. Melk A, Schmidt BMW, Geyer S, Epping J. Sex disparities in dialysis initiation, access to waitlist, transplantation and transplant outcome in German patients with renal disease—A population based analysis. *PLOS ONE*. 12 nov 2020;15(11):e0241556.
15. Schaubel DE, Stewart DE, Morrison HI, Zimmerman DL, Cameron JI, Jeffery JJ, et al. Sex inequality in kidney transplantation rates. *Arch Intern Med*. 14 août 2000;160(15):2349-54.
16. Segev DL, Kucirka LM, Oberai PC, Parekh RS, Boulware LE, Powe NR, et al. Age and comorbidities are effect modifiers of gender disparities in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. mars 2009;20(3):621-8.
17. Meier-Kriesche H-U, Ojo AO, Leavey SF, Hanson JA, Leichtman AB, Magee JC, et al. GENDER DIFFERENCES IN THE RISK FOR CHRONIC RENAL ALLOGRAFT FAILURE: Transplantation. *Transplantation*. févr 2001;71(3):429-32.
18. Kim SJ, Gill JS. H-Y incompatibility predicts short-term outcomes for kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol JASN*. sept 2009;20(9):2025-33.
19. Lepeyre F, Dahhou M, Zhang X, Boucquemont J, Sapir-Pichhadze R, Cardinal H, et al. Association of Sex with Risk of Kidney Graft Failure Differs by Age. *J Am Soc Nephrol JASN*. oct 2017;28(10):3014-23.
20. Tullius SG, Tran H, Guleria I, Malek SK, Tilney NL, Milford E. The combination of donor and recipient age is critical in determining host immunoresponsiveness and renal transplant outcome. *Ann Surg*. oct 2010;252(4):662-74.
21. Oloruntoba OO, Moylan CA. Gender-based disparities in access to and outcomes of liver transplantation. *World J Hepatol*. 27 mars 2015;7(3):460-7.
22. Sarkar M, Watt KD, Terrault N, Berenguer M. Outcomes in liver transplantation: does sex matter? *J Hepatol*. avr 2015;62(4):946-55.
23. Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, Terrault NA. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. *Hepatol Baltim Md*. mars 2017;65(3):804-12.
24. Huo SC, Huo T-I, Lin H-C, Chi C-W, Lee P-C, Tseng F-W, et al. Is the corrected-creatinine model for end-stage liver disease a feasible strategy to adjust gender difference in organ allocation for liver transplantation? *Transplantation*. 15 déc 2007;84(11):1406-12.
25. Locke JE, Shelton BA, Olthoff KM, Pomfret EA, Forde KA, Sawinski D, et al. Quantifying Sex-Based Disparities in Liver Allocation. *JAMA Surg*. 15 juill 2020;155(7):e201129.
26. Lai JC, Terrault NA, Vittinghoff E, Biggins SW. Height Contributes to the Gender Difference in Wait-List Mortality Under the MELD-Based Liver Allocation System: Height and the Sex Difference in Wait-List Mortality. *Am J Transplant*. déc 2010;10(12):2658-64.
27. Mindikoglu AL, Emre SH, Magder LS. Impact of estimated liver volume and liver weight on gender disparity in liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. janv 2013;19(1):89-95.
28. Kaczmarek I, Meiser B, Beiras-Fernandez A, Guethoff S, Überfuhr P, Angele M, et al. Gender does matter: gender-specific outcome analysis of 67,855 heart transplants. *Thorac Cardiovasc Surg*. janv 2013;61(1):29-36.

29. Regitz-Zagrosek V, Petrov G, Lehmkühl E, Smits JM, Babitsch B, Brunhuber C, et al. Heart transplantation in women with dilated cardiomyopathy. *Transplantation*. 27 janv 2010;89(2):236-44.
30. Hiemann NE, Knosalla C, Wellnhöfer E, Lehmkühl HB, Hetzer R, Meyer R. Beneficial effect of female gender on long-term survival after heart transplantation. *Transplantation*. 27 juill 2008;86(2):348-56.
31. Peled Y, Lavee J, Arad M, Shemesh Y, Katz M, Kassif Y, et al. The impact of gender mismatching on early and late outcomes following heart transplantation. *ESC Heart Fail*. févr 2017;4(1):31-9.
32. Tosi L, Federman M, Markovic D, Harrison R, Halnon NJ. The effect of gender and gender match on mortality in pediatric heart transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2013;13(11):2996-3002.
33. Weiss ES, Allen JG, Patel ND, Russell SD, Baumgartner WA, Shah AS, et al. The impact of donor-recipient sex matching on survival after orthotopic heart transplantation: analysis of 18 000 transplants in the modern era. *Circ Heart Fail*. sept 2009;2(5):401-8.
34. Wille KM, Harrington KF, deAndrade JA, Compton SV, Oster RA, Kaslow RA. Disparities In Lung Transplantation Before And After Introduction Of The Lung Allocation Score. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. juill 2013;32(7):684-92.
35. Sell JL, Bacchetta M, Goldfarb SB, Park H, Heffernan PV, Robbins HA, et al. Short Stature and Access to Lung Transplantation in the United States. A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mars 2016;193(6):681-8.
36. Thabut G, Mal H, Cerrina J, Darteville P, Dromer C, Velly J-F, et al. Influence of Donor Characteristics on Outcome After Lung Transplantation: A Multicenter Study. *J Heart Lung Transplant*. sept 2005;24(9):1347-53.
37. Sato M, Gutierrez C, Kaneda H, Liu M, Waddell T, Keshavjee S. The Effect of Gender Combinations on Outcome in Human Lung Transplantation: The International Society of Heart and Lung Transplantation Registry Experience. *J Heart Lung Transplant*. juin 2006;25(6):634-7.
38. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2014;33(10):1009-24.
39. Egan TM, Murray S, Bustami RT, Shearon TH, McCullough KP, Edwards LB, et al. Development of the New Lung Allocation System in the United States: **The New Lung Allocation System**. *Am J Transplant*. mai 2006;6(5p2):1212-27.
40. Roussel A, Sage E, Massard G, Thomas P-A, Castier Y, Fadel E, et al. Impact of donor, recipient and matching on survival after high emergency lung transplantation in France. *Eur Respir J*. nov 2019;54(5):1900096.
41. Roberts DH, Wain JC, Chang Y, Ginns LC. Donor—recipient gender mismatch in lung transplantation: Impact on obliterative bronchiolitis and survival. *J Heart Lung Transplant*. nov 2004;23(11):1252-9.
42. Miñambres E, Llorca J, Subrviola B, Ballesteros MA, Ortiz-Melón F, González-Castro A. Influence of Donor-Recipient Gender Mismatch in Early Outcome After Lung Transplantation. *Transplant Proc*. nov 2008;40(9):3076-8.

43. Fessart D, Dromer C, Thumerel M, Jougon J, Delom F. Influence of Gender Donor-Recipient Combinations on Survival After Human Lung Transplantation. *Transplant Proc.* déc 2011;43(10):3899-902.
44. Chambers DC, Zuckermann A, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult lung transplantation report - 2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* oct 2020;39(10):1016-27.
45. Orens JB, Boehler A, Perrot M de, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant.* nov 2003;22(11):1183-200.
46. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/organes/04-coeur-poumon/synthese.htm>
47. A A, P M, J I, D E, C B, E A, et al. Influence of donor-recipient gender mismatch on graft function and survival following lung transplantation [Internet]. Vol. 16, *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. Interact Cardiovasc Thorac Surg; 2013 [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23322094/>
48. Raghavan D, Gao A, Ahn C, Kaza V, Finklea J, Torres F, et al. Lung transplantation and gender effects on survival of recipients with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant.* déc 2016;35(12):1487-96.
49. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report—2004. *J Heart Lung Transplant.* juill 2004;23(7):804-15.
50. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Mohacsi PJ, Edwards LB, et al. The Registry Of The International Society For Heart And Lung Transplantation: Nineteenth Official Report—2002. *J Heart Lung Transplant.* sept 2002;21(9):950-70.
51. Borboudakis G, Tsamardinos I. Forward-Backward Selection with Early Dropping. :39.
52. Kourliouros A, Hogg R, Mehew J, Al-Aloul M, Carby M, Lordan JL, et al. Patient outcomes from time of listing for lung transplantation in the UK: are there disease-specific differences? *Thorax.* janv 2019;74(1):60-8.
53. Tamm M, Higenbottam TW, Dennis CM, Sharples LD, Wallwork J. Donor and recipient predicted lung volume and lung size after heart-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* août 1994;150(2):403-7.
54. Ouwens JP, van der Mark TW, van der Bij W, Geertsma A, de Boer WJ, Koëter GH. Size matching in lung transplantation using predicted total lung capacity. *Eur Respir J.* déc 2002;20(6):1419-22.
55. Eberlein M, Reed RM. Donor to recipient sizing in thoracic organ transplantation. *World J Transplant.* 24 mars 2016;6(1):155-64.
56. Stocks J, Quanjer PhH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *Eur Respir J.* 1 mars 1995;8(3):492-506.
57. Goldman HI, Becklake MR. Respiratory function tests; normal values at median altitudes and the prediction of normal results. *Am Rev Tuberc.* avr 1959;79(4):457-67.

58. Bittle GJ, Kon ZN, Sanchez PG, Watkins AC, Griffith BP. Donor-Recipient Size Mismatch in Lung Transplantation Does Not Negatively Impact Survival: An Review of the UNOS Database. *J Heart Lung Transplant.* avr 2013;32(4):S122-3.
59. Mason DP, Batizy LH, Wu J, Nowicki ER, Murthy SC, McNeill AM, et al. Matching donor to recipient in lung transplantation: How much does size matter? *J Thorac Cardiovasc Surg.* mai 2009;137(5):1234-1240.e1.
60. Eberlein M, Permutt S, Chahla MF, Bolukbas S, Nathan SD, Shlobin OA, et al. Lung Size Mismatch in Bilateral Lung Transplantation Is Associated With Allograft Function and Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Chest.* févr 2012;141(2):451-60.
61. Eberlein M, Reed RM, Permutt S, Chahla MF, Bolukbas S, Nathan SD, et al. Parameters of donor-recipient size mismatch and survival after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* nov 2012;31(11):1207-1213.e7.
62. Eberlein M, Diehl E, Bolukbas S, Merlo CA, Reed RM. An oversized allograft is associated with improved survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant.* déc 2013;32(12):1172-8.
63. Eberlein M, Reed RM, Bolukbas S, Diamond JM, Wille KM, Orens JB, et al. Lung size mismatch and primary graft dysfunction after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* févr 2015;34(2):233-40.
64. Eberlein M, Reed RM, Maida M, Bolukbas S, Arnaoutakis GJ, Orens JB, et al. Donor-Recipient Size Matching and Survival after Lung Transplantation. A Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc.* oct 2013;10(5):418-25.
65. Eberlein M, Arnaoutakis GJ, Yarmus L, Feller-Kopman D, Dezube R, Chahla MF, et al. The effect of lung size mismatch on complications and resource utilization after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* mai 2012;31(5):492-500.
66. Delom F, Danner-Boucher I, Dromer C, Thumerel M, Marthan R, Nourry-Lecaplain L, et al. Impact of Donor-to-Recipient Weight Ratio on Survival After Bilateral Lung Transplantation. *Transplant Proc.* juin 2014;46(5):1517-22.
67. Aversa M, Benvenuto L, Kim H, Shah L, Robbins H, Stanifer BP, et al. Effect of Calculated Panel Reactive Antibody Value on Waitlist Outcomes for Lung Transplant Candidates. *Ann Transplant.* 28 juin 2019;24:383-92.
68. Tague LK, Witt CA, Byers DE, Yusen RD, Aguilar PR, Kulkarni HS, et al. Association between Allosensitization and Waiting List Outcomes among Adult Lung Transplant Candidates in the United States. *Ann Am Thorac Soc.* juill 2019;16(7):846-52.
69. Weill D. Access to Lung Transplantation. The Long and Short of It. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2016;193(6):605-6.
70. Eberlein M, Hunsicker L, Reed RM. Short Stature and Access to Lung Transplantation: Reducing Disparities by Changing to a Lung Size-based Allocation Mechanism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2016;194(5):642-3.
71. Santos Silva J, Olland A, Massard G, Falcoz P-E. Does lobar or size-reduced lung transplantation offer satisfactory early and late outcomes? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 juill 2020;31(1):93-7.

72. Courtenay WH. Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health. *Soc Sci Med* 1982. mai 2000;50(10):1385-401.
73. Castleberry AW, Bishawi M, Worni M, Erhunmwunsee L, Speicher PJ, Osho AA, et al. Medication Nonadherence After Lung Transplantation in Adult Recipients. *Ann Thorac Surg*. janv 2017;103(1):274-80.
74. OMS | France [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.who.int/countries/fra/fr/>
75. Alberts SC, Archie EA, Gesquiere LR, Altmann J, Vaupel JW, Christensen K. The Male-Female Health-Survival Paradox: A Comparative Perspective on Sex Differences in Aging and Mortality [Internet]. *Sociality, Hierarchy, Health: Comparative Biodemography: A Collection of Papers*. National Academies Press (US); 2014 [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK242444/>
76. Chapman KR, Tashkin DP, Pye DJ. Gender bias in the diagnosis of COPD. *Chest*. juin 2001;119(6):1691-5.
77. Raghavan D, Varkey A, Bartter T. Chronic obstructive pulmonary disease: the impact of gender. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(2):117-23.
78. Gut-Gobert C, Cavallès A, Dixmier A, Guillot S, Jouneau S, Leroyer C, et al. Women and COPD: do we need more evidence? *Eur Respir Rev* [Internet]. 31 mars 2019 [cité 4 avr 2020];28(151). Disponible sur: <https://err.ersjournals.com/content/28/151/180055>
79. GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2021]. Disponible sur: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
80. Sørheim I-C, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 1 juin 2010;65(6):480-5.
81. Almagro P, García FL, Cabrera F, Montero L, Morchón D, Díez J, et al. Comorbidity and gender-related differences in patients hospitalized for COPD. The ECCO study. *Respir Med*. 1 févr 2010;104(2):253-9.
82. de Torres JP, Cote CG, López MV, Casanova C, Díaz O, Marin JM, et al. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J*. mars 2009;33(3):528-35.
83. Culver DA, Behr J, Belperio JA, Corte TJ, de Andrade JA, Flaherty KR, et al. Patient Registries in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juill 2019;200(2):160-7.
84. Assayag D, Morisset J, Johannson KA, Wells AU, Walsh SLF. Patient gender bias on the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 13 févr 2020;
85. Han MK, Murray S, Fell CD, Flaherty KR, Toews GB, Myers J, et al. Sex differences in physiological progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 1 juin 2008;31(6):1183-8.
86. Zaman T, Moua T, Vittinghoff E, Ryu JH, Collard HR, Lee JS. Differences in clinical characteristics and outcomes between men and women with idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter retrospective cohort study. *Chest*. 18 févr 2020;

87. Chartrand S, Lee JS, Swigris JJ, Stanchev L, Fischer A. Clinical Characteristics and Natural History of Autoimmune Forms of Interstitial Lung Disease: A Single-Center Experience. *Lung*. déc 2019;197(6):709-13.
88. Chan C, Ryerson CJ, Dunne JV, Wilcox PG. Demographic and clinical predictors of progression and mortality in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 31 oct 2019;19(1):192.
89. registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_donnees_2018.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_donnees_2018.pdf
90. ECFS Patient Registry. 2018;175.
91. 2019AnnualDataReport.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.cysticfibrosis.ca/registry/2019AnnualDataReport.pdf>
92. Harness-Brumley CL, Elliott AC, Rosenbluth DB, Raghavan D, Jain R. Gender Differences in Outcomes of Patients with Cystic Fibrosis. *J Womens Health*. 1 déc 2014;23(12):1012-20.
93. McIntyre K. Gender and survival in cystic fibrosis: *Curr Opin Pulm Med*. nov 2013;19(6):692-7.
94. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update—A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1 juill 2006;25(7):745-55.
95. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. oct 2017;14(10):603-14.
96. Gall H, Felix JF, Schneck FK, Milger K, Sommer N, Voswinckel R, et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. *J Heart Lung Transplant*. 1 sept 2017;36(9):957-67.
97. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam Y-M, O'Donnell DE. Sex differences in the perceived intensity of breathlessness during exercise with advancing age. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juin 2008;104(6):1583-93.
98. Townsend EA, Miller VM, Prakash YS. Sex Differences and Sex Steroids in Lung Health and Disease. *Endocr Rev*. févr 2012;33(1):1-47.
99. Bastarache JA, Diamond JM, Kawut SM, Lederer DJ, Ware LB, Christie JD. Postoperative estradiol levels associate with the development of primary graft dysfunction in lung transplant patients. *Gend Med*. juin 2012;9(3):154-65.
100. Murugan R, Sileanu F, Wahed AS, Al-Khafaji A, Singbartl K, Kellum JA. Sex Differences in Deceased Donor Organ Transplantation Rates in the United States. *Transplantation*. 15 déc 2011;92(11):1278-84.
101. Danger R, Royer P-J, Reboulleau D, Durand E, Loy J, Tissot A, et al. Blood Gene Expression Predicts Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Front Immunol*. 2017;8:1841.
102. Koutsokera A, Royer PJ, Antoniotti JP, Fritz A, Benden C, Aubert JD, et al. Development of a Multivariate Prediction Model for Early-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Restrictive Allograft Syndrome in Lung Transplantation. *Front Med*. 2017;4:109.

103. Durand M, Lacoste P, Danger R, Jacquemont L, Brosseau C, Durand E, et al. High circulating CD4+CD25hiFOXP3+ T-cell sub-population early after lung transplantation is associated with development of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. juin 2018;37(6):770-81.
104. Tissot A, Foureau A, Brosseau C, Danger R, Roux A, Bernasconi E, et al. [COLT: Ten years of research in lung transplantation, results and perspectives]. *Rev Mal Respir*. sept 2018;35(7):699-705.
105. Brosseau C, Danger R, Durand M, Durand E, Foureau A, Lacoste P, et al. Blood CD9+ B cell, a biomarker of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2019;19(11):3162-75.

Annexes

Annexe 1 : Tableau X. Analyse multivariée de variables sur le délai d'attente sur liste de transplantation pulmonaire*.

	HR (95% IC)	p-value
Sexe = Homme	1,23 [1,06-1,42]	0,006
Age du receveur	1,01 [1-1,01]	0,023
Taille du receveur	1 [0,99-1,01]	0,543
Poids du receveur	1 [0,99-1]	0,382
Cause de greffe = PID	Réf.	
Cause de greffe = mucoviscidose	0,84 [0,68-1,04]	0,102
Cause de greffe = HTAP	0,81 [0,63-1,04]	0,099
Cause de greffe = BPCO	0,81 [0,7-0,95]	0,007
Cause de greffe = Autre	0,65 [0,52-0,81]	<0,001
Anticorps anti-HLA = Oui	0,95 [0,84-1,08]	0,464
Nombre d'ac anti-HLA de classe I	0,99 [0,97-1]	0,026
Nombre d'ac anti-HLA de classe II	1 [0,98-1,03]	0,849
Urgence nationale = Oui	1,22 [1,05-1,41]	0,008

* Seules les variables avec une p-value inférieure à 0,2 lors de l'analyse univariée ont été conservées. PID : Pneumopathie interstitielle diffuse, BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive, HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, HLA : *Human leucocyte antigen*.

Annexe 2 : Tableau XIII. Analyse multivariée de variables sur la survie globale*.

	HR (95% IC)	p-value
Sexe = Homme	1.17 [0.95-1.43]	0.141
Age du receveur	0.99 [0.98-1]	0.022
IMC du receveur	0,99 [0,96-1,02]	0,459
Cardiopathie ischémique = Oui	1,45 [1,06-1,99]	0,020
Reflux gastro-oesophagien = Oui	0,84 [0,62-1,13]	0,245
Diabète = Oui	1,08 [0,83-1,41]	0,562
Dyslipidémie = Oui	1,09 [0,8-1,5]	0,579
Anticorps anti-HLA pré-greffe = Oui	0,92 [0,77-1,11]	0,384
Cause de greffe = Mucoviscidose	Réf.	
Cause de greffe = HTAP	1,24 [0,75-2,06]	0,399
Cause de greffe = BPCO	2,26 [1,6-3,2]	<0,001
Cause de greffe = Autre	2,39 [1,61-3,54]	<0,001
Cause de greffe = PID	3,26 [2,25-4,73]	<0,001
Ischémie du greffon	1 [1-1]	0,006
Type de greffe = Bi-pulmonaire	Réf.	
Type de greffe = Cardio-pulmonaire	1,37 [1,09-1,73]	0,006
Type de greffe = Mono-pulmonaire	2,14 [1,31-3,49]	0,002
Sexe du donneur = Homme	1,04 [0,85-1,27]	0,720
Age au moment du prélèvement du donneur	1,01 [1-1,01]	0,004
Tabagisme du donneur = Oui	1,08 [0,91-1,28]	0,363
Mismatch de sexe = Oui	0,95 [0,8-1,14]	0,605
Mismatch de taille	1,01 [1-1,02]	0,234
Mismatch de poids = Non	Réf.	
Mismatch de poids = Oui, donneur ou donneuse pesant au moins 15 kg de plus	0,92 [0,74-1,15]	0,490
Mismatch de poids = Oui, donneur ou donneuse pesant au moins 15 kg de moins	1,36 [1,01-1,83]	0,045
Mismatch de groupe sanguin = Non	Réf.	
Mismatch de groupe sanguin = Oui	0,97 [0,68-1,37]	0,855
Mismatch de groupe sanguin = Inconnu	0,81 [0,62-1,06]	0,117
Mismatch CMV = Oui	1,15 [0,94-1,4]	0,172

* Seules les variables avec une p-value inférieure à 0,2 lors de l'analyse univariée ont été conservées. IMC : Indice de masse corporelle, HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire, PID : Pneumopathie interstitielle diffuse, BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive, CMV : Cytomégalovirus.

Titre de Thèse : Comparaison entre les femmes et les hommes en transplantation pulmonaire : Etude rétrospective de sexe et de genre à partir de la base de données COLT

RESUME (10 lignes)

Introduction

Il n'existe pas d'étude ayant comparé les caractéristiques et résultats des hommes et des femmes à toutes les étapes du processus de greffe en transplantation pulmonaire contrairement aux autres types de transplantation d'organe solide.

Matériel et méthodes

Nous avons analysé de façon rétrospective ces caractéristiques et résultats parmi 1710 patient.e.s de la cohorte nationale COLT. Pour cela nous avons récupéré des données complémentaires concernant ces patient.e.s à partir du logiciel CRISTAL de l'Agence de la Biomédecine.

Résultats

Il y a plus d'hommes greffé.s que de femmes : 95,6 % contre 91,7% ($p = 0,001$). Les femmes sont inscrites sur liste à un âge jeune que les hommes, en moyenne 47 ans contre 54 ans.

Les femmes attendent plus longtemps sur liste avant d'être transplantées avec une médiane de 115 jours contre 73 jours pour les hommes, $p < 0,001$ et un *hazard ratio* de survenue d'une transplantation en analyse multivariée pour les hommes à 1,23 (IC 95% : 1,11-1,37), $p < 0,001$. La majorité des transplantations se font en respect d'appariement de sexe : 62,1% pour les femmes et 72,1% pour les hommes. Il y a davantage de greffons d'hommes : 56,4%. Cet allongement du délai de greffe pour les femmes pourrait notamment être en lien avec un respect d'appariement de taille.

Les hommes ont une moins bonne survie que les femmes avec une médiane à 5,3 ans contre 6,1 ans, $p < 0,001$ et un *hazard ratio* en analyse multivariée à 1,2 (IC 95% : 1,01-1,42), $p = 0,043$. Cette différence de survie entre les hommes et les femmes concerne principalement les patient.e.s atteint.e.s de BPCO.

Conclusion

Il existe bien des différences importantes et significatives entre les hommes et les femmes en transplantation pulmonaire. Les résultats de notre étude pourraient servir de socle à une réflexion plus poussée sur le sexe et le genre.

MOTS-CLES

TRANSPLANTATION PULMONAIRE, SEXE, GENRE, HOMMES, FEMMES