UNIVERSITE DE NANTES

_____

FACULTE DE MEDECINE

_____

Année : 2020 N° 2020-20

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

EN PNEUMOLOGIE

par

Morgane PENHOUET

Née le 18 mai 1990 à Saint Cloud (92)

_____

Présentée et soutenue publiquement le 11 mars 2020

_____

Complications néoplasiques en transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire : étude de la cohorte nantaise de 2006 à 2018.

_____

Président : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Adrien TISSOT

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

UNIVERSITE DE NANTES

Remerciements

Je remercie vivement le Dr Adrien Tissot, mon directeur de thèse, qui a accepté de m'encadrer sur ce projet après m'avoir déjà supportée lors de mon année de master 2. Ton dynamisme, ton optimisme à toutes les épreuves font de toi une belle personne, et un excellent médecin, attentif, respectueux, compétent. Je te souhaite de nombreux résultats significatifs pour ton travail de thèse d'université !

Merci au Pr Xavier Blanc, d'avoir accepté de présider mon jury de thèse et surtout de m'avoir toujours soutenue durant mon internat. Un grand merci pour votre implication, votre disponibilité et votre dévouement auprès des internes de pneumologie.

Je remercie également le Pr Antoine Magnan d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, et de m'avoir aidée à mettre un pied dans la recherche lors de mon année de master 2. Je vous souhaite une belle continuation à Paris.

Je remercie aussi le Pr Jean-Christian Roussel de bien vouloir juger mon travail de thèse. C'est grâce à vous et votre Unité de Transplantation Thoracique que je me suis découvert cet intérêt pour la transplantation pulmonaire.

Merci au Dr Anne Laure Chene, d'avoir accepté de faire partie de ce jury (et de représenter la gente féminine !). Merci d'avoir guidé mes premiers pas d'interne, en oncologie thoracique puis en pneumologie sud.

Merci au Dr Thomas Senage, de m'avoir gentiment aidé pour l'analyse statistique de mes données (de dernières minutes !).

Je remercie toute l'équipe de pneumologie, les Drs Laurent Cellerin, Arnaud Cavaillès, Delphine Horeau, Isabelle Danner, Sandrine Jaffré, Cédric Bretonnière, Caroline Jezzine. Merci à ceux qui sont partis du CHU mais qui m'ont formée à la pneumologie et à l'oncologie, les Drs Laurence Nourry, Sylvaine Chollet, Frédéric Corne, Agathe Delbove, Hervé Lacroix. Merci à Stephanie, Charlotte, Camille, Carole, Jean, Emmanuel, Laurie, ces chefs de clinique et assistants qui ont vu débuter mon internat et m'ont beaucoup épaulée.

Je remercie aussi les chefs rencontrés sur d'autres terrains de stage, l'équipe de réanimation à Saint Nazaire (en particulier Paul, Maud, François), l'équipe du service d'infectiologie à l'Hôtel Dieu (Paul, Benjamin, Marie, Colin, Raphaël, Maëva, Charlotte…). Merci à Magali Michel et Sabine Pattier, pour leur bonne humeur et leur disponibilité, à Nicolas Groleau et Johanna Nicolet pour nos bons moments passés à Paris au DU… transplantation pulmonaire.

Merci à mes co-internes, devenus chefs pour certains. Mention spéciale à Hakim et Pierre, promo 2014 (déjà !), que de bons moments avec vous, et de bons souvenirs dans votre coloc. Merci Dorian de m'avoir beaucoup aidée pour cette thèse (et de m'avoir formée à R en 4h !). Et merci à tous mes co-internes de pneumo, Antoine, Marie C, Thomas, Sami, Marie G,

Naila, Anne-So, Clara, Audrey, Bérénice, Marie D, et les plus jeunes, pour cette bonne ambiance et cet esprit d'équipe qui règnent entre nous. Je vous souhaite à tous une belle réussite professionnelle !

Merci aux internes rencontrés sur d'autres terrains de stage, comme Gauthier (et Cloé !), Justine, Anaïs, P-A, Lucas, Claire, Alexis, Gwenvaël, Thomas, Romain, et tous les autres, des rencontres qui mettaient la bonne humeur dans chacun de mes stages. Et merci à Flora et Sarah, de beaux moments partagés durant notre master 2, même si cette année nous aura prouvé que la recherche n'est pas une mince affaire !

Merci aux infirmier(e)s et aides soignant(e)s qui auront guidés mes premiers pas d'interne dans mes différents stages, pour leurs conseils avisés, mais aussi pour leur gentillesse et leur humour. En particulier Elodie, Marlène, Soizic, Pascaline, Pauline, Hélène, David, Elodie, Amélie, Jonathan, Véronique, Sandrine B (ma lumière !), Lolo, Christine, Sandrine P, Virginie, Sandrine V, Audrey, Clothilde, Cindy, Betty, Adrien, Myriam, Gaël et tant d'autres avec qui j'ai partagé d'excellents moments à l'hôpital.

Je remercie aussi vivement mes acolytes de fac, « la secte » : Pauline, Mylène, Perrine, Tiphaine, Alizée, Caroline, Vanessa, Marjorie, Maëva, (vivement notre prochain week-end, à Pornic ou ailleurs !) mais aussi Benjamin, Romain, François : des souvenirs de BU, de révisions, d'examens mais surtout des bons moments ensemble, des soirées bien arrosées, des vacances inoubliables. Merci d'avoir rendues ces nombreuses années d'études plus « légères » !

Je ne remercierai jamais assez mes amis de longues dates, qui m'ont tous à leur façon soutenue durant ces nombreuses années, à commencer par Claire, déjà 27 ans d'amitié, un beau record, et encore de nombreuses années devant nous ! Merci à Roxane, qui occupe une grande place dans mon cœur, marraine de ma fille, toujours disponible et à l'écoute. A mes grandes amies de collège, Annabelle, Amélie, Ellen, malgré le temps et la distance, toujours présentes. A Cindy, merci pour ta belle preuve d'amitié en me choisissant comme marraine de ta fille, ma petite Jade. A Clémence et Aline, mes amies de seconde, venues me secourir alors que j'étais seule sur mon banc. A mes amis de terminale, maintenant (presque !) tous parents ou mariés, que le temps a changé ! Gwen, Baboo, Justine, Jojo, Camille, et vos conjoin(te)s. A Marion, mon coup de cœur amical, ma « collègue » mais surtout colloc, que j'estime beaucoup et sur qui je peux toujours compter. A mes grandes rigolotes, Lucile, Charlène, Charlotte, Audrey, Polo, Hanna, Claire, Bridie !! A Sidney, sans toi ma vie aurait une toute autre tournure… certainement bien moins belle. Aux groupolos, Julien, Manu, Sylvain, Damien, Kenny, Pierrot, Yann, Yvan, Bastien, Guillaume, Maxime, Florian, Jordan, et leurs conjointes, merci pour toutes nos soirées et celles à venir, un groupe comme ça, ça n'est pas donné à tout le monde ! Aux copains de Tim, devenus des copains, et en particulier à Aloïs parrain de ma fille, mais aussi Polo, Sachot, Chloé, Raph, Juliette, Sarah, Marine, Clairon et tous les autres…

Surtout, merci à ma famille, ce que j'ai de plus précieux, mes parents pour leur soutien sans faille, qui m'ont toujours encouragée, réconfortée, et consolée aussi, de nombreuses fois ! Merci à eux pour leur relecture attentive. A mes 3 petites sœurs, mes amours, la plus

belle « sororie » qui existe, merci de votre confiance et de votre affection, je vous aime tellement. Merci à ma grand-mère, ma « bonne maman » pour tout ce que tu m'as apporté et que tu m'apportes encore aujourd'hui. A mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, malgré la distance, c'est toujours un plaisir de se retrouver ! Merci à ma belle famille, François, Agnès, Marion et Lola, de m'avoir accueillie à bras ouverts et de nous rendre tant de fois service.

Merci à Tim, mon pilier, mon âme-sœur, mon amour, mon tout. Merci de toujours croire en moi. A notre fille Lyna, ma plus belle réussite, et à numérobis, que j'ai hâte de rencontrer.

Sommaire

Liste des abréviations **1**

I. Introduction **2**

A. Transplantation pulmonaire 2

a) Historique 2

b) Physiopathologie 3

c) Epidémiologie 4

Transplantation pulmonaire en France 4

Indications de transplantation pulmonaire 5

d) Complications de la transplantation 5

Précoces 5

Tardives 5

B. Complications néoplasiques 5

a) Incidence 5

b) Types de cancers 7

c) Facteurs de risque de néoplasie 8

Liés au patient 8

Liés à la transplantation 9

Liés aux rejets 9

Liés aux traitements 10

Liés aux infections 14

d) Les traitements envisagés 14

e) Survie 17

C. Problématique 17

II. Matériels et méthodes **18**

A. Objectifs 18

a) Objectif principal 18

b) Objectifs secondaires 18

B. Patients 18

a) Population éligible 18

b) Critères d'inclusion 18
c) Critères de non-inclusion 19
C. Méthodologie générale de la recherche 19
D. Recueil des données 19
E. Calendrier de l'étude et suivi 21
F. Analyse statistiques 22
G. Ethique 22

III. Résultats 23
A. Diagramme de flux et données générales 23
B. Données épidémiologiques 25
a) Données donneurs 25
b) Données receveurs 25
c) Données per-opératoires 27
d) Données post-opératoires 28
C. Prévalence et incidence des complications néoplasiques 31
D. Facteurs de risque de complications néoplasiques 32
a) Analyse univariée et multivariée des données pré et per-opératoires 32
b) Analyse univariée des données post-opératoires 34
E. Description des complications néoplasiques et de leurs traitements 35
F. Analyse de survie 36
a) Survie globale 36
b) Survie et néoplasie 38

IV. Discussion 41
A. Intérêt de l'étude 41
a) Prévalence et incidence 41
b) Les facteurs de risque 42
c) Les traitements 44
d) La survie 45
B. Forces et limites 46
a) Limites 46
b) Points forts 47

V. Conclusion de thèse **48**
VI. Bibliographie **50**
VII. Annexes **56**

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

BOS : Syndrome de Bronchiolite Oblitérante

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CMV : Cytomegalovirus

CP : Cancer Primitif

DCGP : Dysfonction Chronique de Greffon Pulmonaire

DPG : Dysfonction Primaire de Greffon

DSA : Donor Specific Antibodies

EBV : Epstein Barr virus

EVLP : Perfusion Pulmonaire Ex Vivo normothermique

HHV-8 : Herpès Virus Humain 8

HLA : Human Leukocyte Antigen

HPV : PapillomaVirus Humain

HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire

IL-2 : Interleukine 2

ISHLT : Société Internationale de Transplantation Cardiaque et Pulmonaire

LAM : Lymphangioléiomyomatose

MMR : Mismatch Repair

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase

PTLD : syndrome lymphoprolifératif post transplantation

RAC : Rejet Aigu Cellulaire

RAS : Syndrome Restrictif d'Allogreffe

R-CHOP : Rituximab – Cyclophosphamide – Hydroxydoxorubicine – Vincristine – Prednisone

SU : Super Urgence

TGF : Transforming Growth Factor

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

I. Introduction

A. Transplantation pulmonaire

a) Historique

Il aura fallu plus de quarante ans entre la première tentative de transplantation pulmonaire sur un chien en 1949 par H. Metras (1) et la transplantation bi-pulmonaire bi-séquentielle chez l'homme telle qu'on la connait aujourd'hui, par JD. Cooper en 1990 (2). Le poumon s'est en effet avéré être l'un des organes les plus complexes pour la transplantation. De nombreux préalables ont été nécessaires pour parvenir aux premiers succès, la recherche de meilleures techniques chirurgicales, de l'équilibre de l'immunosuppression, l'amélioration de la prise en charge des receveurs en réanimation mais aussi pour les donneurs la définition de mort cérébrale et la conservation des organes prélevés.

Hardy et al., en 1963 a tenté la première transplantation pulmonaire chez l'homme (3). Derom et al., en 1971 détient ensuite la plus longue survie post transplantation, 10 mois (4), avant la découverte de la ciclosporine. Cet immunosuppresseur a révolutionné la transplantation en 1982 lors de sa mise sur le marché. La première transplantation mono-pulmonaire est réalisée en 1983, par Cooper à Toronto (5). Patterson et al., introduit la transplantation bi-pulmonaire en bloc en 1988 (6), technique rapidement abandonnée en raison de l'ischémie rapide de la suture trachéale entrainant des déhiscences. Cooper et al.,(2) en 1990 tente la première transplantation bi-pulmonaire séquentielle, permettant de palier à cette complication.

A partir des années 90, la transplantation pulmonaire connait un véritable essor, notamment la transplantation bi-pulmonaire. Actuellement en France, près de 400 transplantations pulmonaires sont réalisées par an (Agence de biomédecine, 2017), et plus de 4500 dans le monde (Données 2016 du Registre de la Société Internationale de Transplantation Cardiaque et Pulmonaire (ISHLT)).

Les techniques de prélèvements et de conservation d'organes continuent, elles, de progresser. En 2001, Steen et al., publie un premier cas clinique de transplantation pulmonaire unique à partir d'un « donneur non contrôlé », c'est-à-dire ayant fait un arrêt cardiaque inattendu, le plus souvent en dehors de l'hôpital, et pour lequel une activité hémodynamique n'a pas pu être restaurée (catégorie II de Maastricht) (7). Même si aujourd'hui la plupart des greffons

proviennent de donneurs en mort cérébrale (catégorie IV de Maastricht), il est autorisé depuis 2014 par l'Agence de Biomédecine le prélèvement d'organes de donneurs issus de la catégorie III de Maastricht (donneur « contrôlé » décédé en réanimation à la suite d'une décision de limitation des soins en raison du pronostic, dans des délais d'ischémie autorisant le prélèvement).

Les greffes pulmonaires et cardio-pulmonaires ont bénéficié ensuite de la mise en place de priorités nationales dites super urgences – SU – en septembre 2006 pour le cœur-poumons et en juillet 2007 pour le poumon. Cela permet de prioriser l'attribution des greffons au niveau national pour les patients les plus gravement atteints présentant une fibrose, une mucoviscidose ou une hypertension artérielle pulmonaire.

Depuis les années 2010, avec l'utilisation de la perfusion pulmonaire ex vivo normothermique (EVLP), le poumon du donneur récupéré peut être perfusé dans un circuit ex vivo, offrant ainsi la possibilité d'améliorer et de réévaluer sa fonction avant de valider la transplantation (8). Ces nouvelles techniques permettent d'augmenter le pool de donneurs potentiels.

b) Physiopathologie

La transplantation pulmonaire doit relever de nombreux défis. Le poumon est tout d'abord un organe très « immunogène », en contact permanent avec l'extérieur, et donc aussi particulièrement septique. L'organe greffé est la cible à la fois de rejets et d'infections, ce qui nécessite un équilibre précis de l'immunosuppression.
Ensuite, la vascularisation bronchique est absente du poumon transplanté, il est donc uniquement perfusé par la vascularisation artérielle. Les artères pulmonaires vascularisent les bronches par voie rétrograde à partir d'anastomoses distales. Des lésions d'ischémie bronchique sont en conséquence quasi constantes, de gravité très variable pouvant évoluer vers une désunion bronchique (9).
Enfin une bonne mécanique ventilatoire (diaphragme, cage thoracique, muscles respiratoires accessoires) est indispensable.

c) Epidémiologie

- Transplantation pulmonaire en France

Au fil des années, grâce aux nombreux progrès thérapeutiques ou chirurgicaux, la survie à moyen et long terme du receveur dans la transplantation pulmonaire s'est nettement améliorée, avoisinant aujourd'hui les 80% à un an, et les 60% à 5 ans (Figure 1). Il est à noter qu'un an après la greffe, le taux de survie après greffe cardio-pulmonaire et pulmonaire (1993- juin 2016) des malades atteints de mucoviscidose est significativement meilleur (82%) que celui des autres indications (64 à 76 %) (Agence de Biomédecine, 2017). Cependant la greffe pulmonaire reste la transplantation d'organe solide grevée de la plus haute morbi-mortalité.

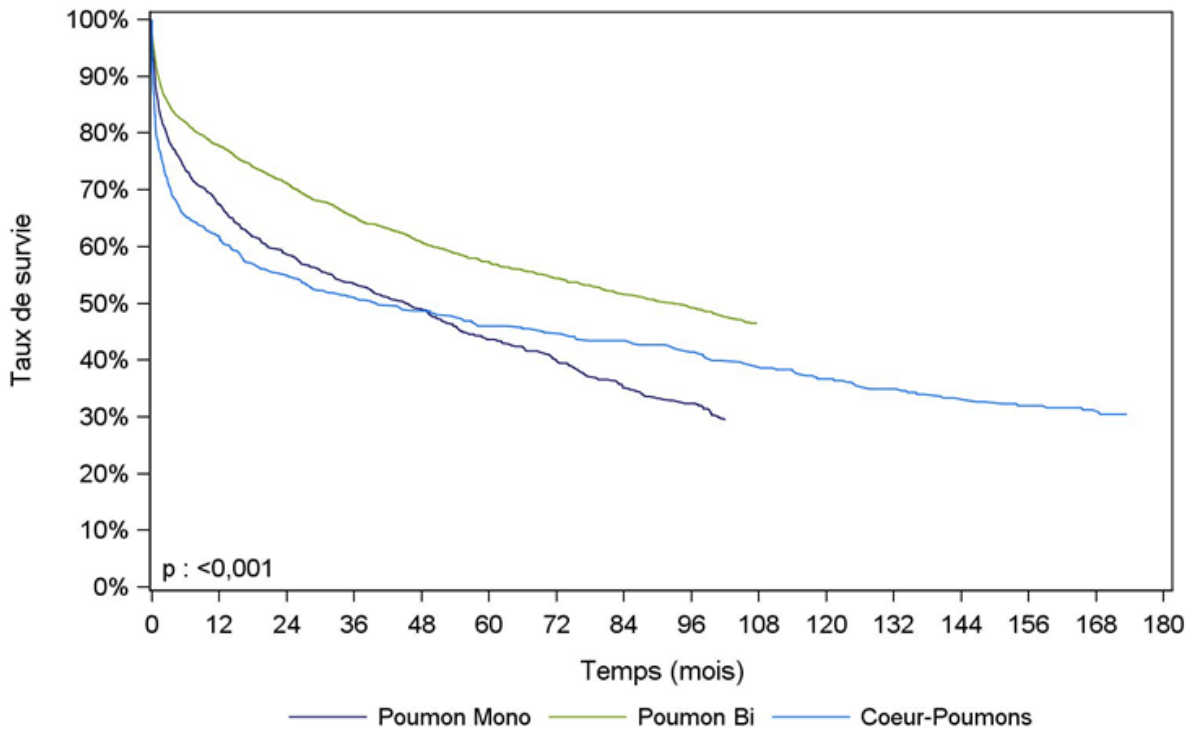


Figure 1 : Courbe de survie du receveur selon le type de greffe (première greffe en 1993-juin 2016) ; Agence de Biomédecine, 2017.

Le nombre de transplantations pulmonaires augmente d'années en années, grâce notamment à des critères de sélection des donneurs élargis et à une optimisation du greffon. Les donneurs de plus de 66 ans en France représentaient 6,9 % des donneurs bi-pulmonaires en 2012, contre 11,6% en 2017 (Agence de Biomédecine, 2017).

- *Indications de transplantation pulmonaire*

Actuellement, l'indication de transplantation bi-pulmonaire en France est posée pour trois étiologies principales : la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) (30 %), la fibrose pulmonaire (26 %) et la mucoviscidose (22 %). Les autres indications notables sont l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (8 %) et la retransplantation – échec de greffe (4%) (Agence de biomédecine, 2017).

d) Complications de la transplantation

- *Précoces*

La mortalité post opératoire à 30 jours varie nettement en fonction de la pathologie pulmonaire initiale, entre 6% pour la BPCO et jusqu'à 20% pour l'hypertension artérielle pulmonaire (données 1992-2007 de l'ISHLT) (10). Les causes principales sont la dysfonction primaire du greffon (DPG), les infections, les hémorragies péri-opératoires, les complications cardiovasculaires, les complications anastomotiques et le rejet aigu.

- *Tardives*

Les 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 co-morbidités liées aux immunosuppresseurs (infection mais aussi diabète, insuffisance rénale chronique, et complications cardio-vasculaires), et les complications néoplasiques.

B. Complications néoplasiques

a) Incidence

Le développement de tumeurs malignes de novo est une complication bien reconnue chez les transplantés d'organes. Les progrès des traitements immunosuppresseurs ont permis une meilleure qualité du greffon et une survie plus importante du receveur ces dernières années. Le compromis inévitable constaté est une augmentation de l'incidence des tumeurs malignes.

En comparaison à la population générale, l'incidence et le risque de néoplasies sont plus élevés chez les transplantés d'organes solides (11). L'incidence varie selon les études allant de 3 à 18% (12–23). Les complications néoplasiques représentent une des principales causes de décès au-delà de 5 ans de greffe, avec les complications cardio-vasculaires et la dysfonction chronique de greffon (24–26). Au-delà des dix années de greffe, elles deviennent même selon certaines études la principale cause de mortalité, notamment dans les greffes cardiaques et rénales (25,27). D'après les données de l'ISHLT 2018, elles sont la seconde cause de mortalité dans la transplantation pulmonaire (Figure 2).

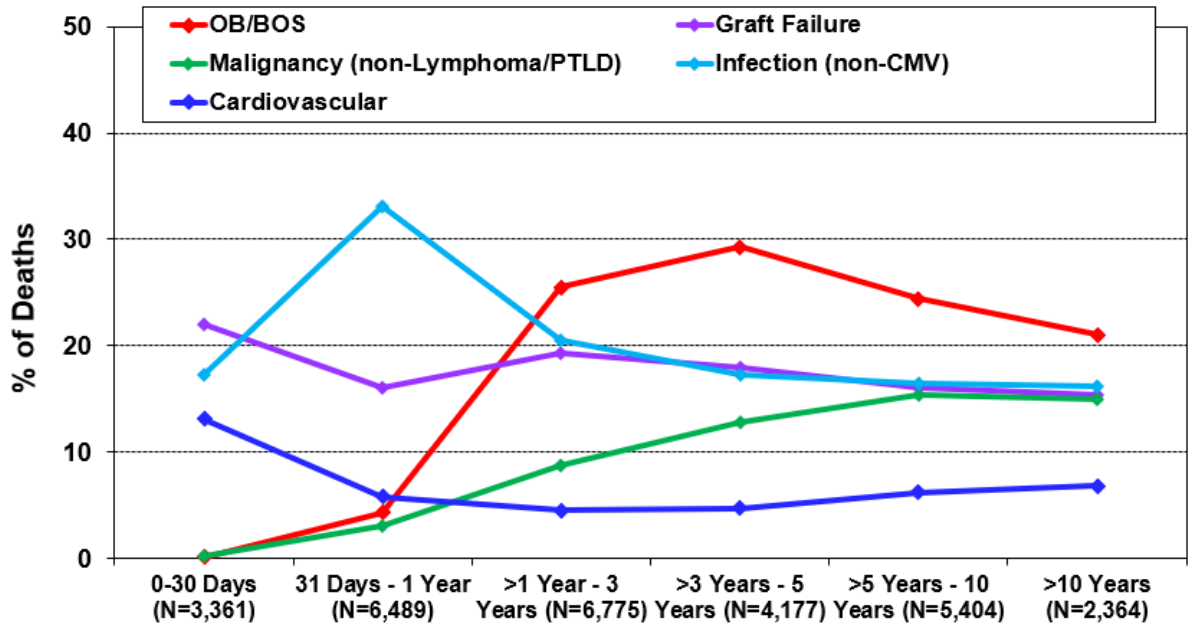


Figure 2 : Incidence relative des principales causes de décès dans la transplantation pulmonaire. Données ISHLT 2018.

En France, Pessione et Rebibou ont présenté les données issues du logiciel de données exhaustives CRISTAL de l'Agence de Biomédecine lors du congrès de la Société Francophone de Transplantation, en 2007. Près de 47000 greffes d'organes solides ont été étudiées. Le risque relatif de cancer par rapport à la population générale est de 2,6, pour l'ensemble des organes. Il devient nettement plus élevé pour les greffes d'organes thoraciques (RR = 5,5 pour les greffes pulmonaires, RR = 3,2 pour les greffes cardiaques) (28). D'autres études internationales retrouvaient un risque relatif similaire (14,29).

Une étude monocentrique portant sur 674 patients transplantés d'organes solides retrouve cette même prédominance de la prévalence de néoplasies chez les transplantés thoraciques (15,6% pour les greffés cardiaques contre 9,2% pour les greffés rénaux) (12). Une importante étude réalisée au Canada, rétrospective, portant sur plus de 11000 patients transplantés d'organes solides, confirme cette tendance (30).

Une étude multicentrique espagnole s'est intéressée à l'incidence des néoplasies uniquement chez des transplantés pulmonaires. Sur 1353 patients, 125 (9,2%) ont développé un cancer avec un délai moyen de survenue après la greffe de 3,7 ans. Cette fréquence était 5 fois plus élevée que dans la population générale (31).

b) Types de cancers

Les cancers les plus fréquents recensés chez les transplantés d'organes solides sont les cancers cutanés, notamment les carcinomes baso-cellulaires, les carcinomes épidermoïdes et le mélanome malin (12,16). Leur incidence, notamment pour le carcinome baso-cellulaire, avoisine les 20% selon les études (13,16,32).

Parmi les tumeurs solides non cutanées, on retrouve les cancers digestifs (colon, œsophage, pancréas, estomac) décrits comme deux fois plus fréquents chez les transplantés rénaux comparativement à la population non transplantée appariée par Kasiske et al.(32). Les cancers du sein, de l'ovaire sont aussi deux fois plus fréquents, les cancers du testicule et de la vessie trois fois plus fréquents, les cancers du foie et gynécologiques jusqu'à cinq fois plus fréquents. Les cancers du rein sont à haut risque de survenue (taux multiplié jusqu'à 15), chez les transplantés rénaux (16,32). L'incidence des cancers pulmonaires est assez fluctuante selon les études, et prédomine chez les transplantés thoraciques (17,32). On retrouve aussi dans certaines études une augmentation significative des cancers ORL (Oto-Rhino-Laryngés) (33). Mihalov et al., retrouve une incidence des tumeurs solides non cutanées plus élevée chez les receveurs du cœur et des poumons par opposition aux receveurs d'une transplantation rénale (12).

Une incidence accrue de sarcome de Kaposi est aussi relevée, notamment chez les transplantés cardiaques, avoisinant les 1,2 % (17).

Le syndrome lymphoprolifératif post transplantation (PTLD) est aussi une complication fréquente, son incidence variant entre 2,4% et 33% (12,20,21,32). L'incidence est aussi fréquemment décrite comme significativement plus importante pour les transplantés

thoraciques,(12,20) et plus particulièrement pour les transplantés cœur-poumons, par rapport aux transplantés rénaux. Cependant, dans ce travail, nous insisterons sur les néoplasies solides, tout organe confondu, et ne ferons qu'aborder les PTLD.

c) Facteurs de risque de néoplasie

De nombreux facteurs de risque de néoplasies chez les transplantés d'organes solides sont mis en évidence dans différentes études. Peu d'entre eux cependant sont reproductibles d'une étude à l'autre. La dynamique altérée de l'immunité, la réponse variable de l'hôte à un processus néoplasique, leur présentation clinique très variée rendent difficile l'établissement de facteurs de risque reproductibles.

- *Facteurs de risque liés au patient*

Le facteur de risque lié au patient le plus décrit dans la littérature est l'âge du receveur au moment de la transplantation. Dans une étude monocentrique réalisée par Rinaldi et al., en 2001, portant sur 474 patients transplantés cardiaques, le seul facteur de risque de néoplasie réellement mis en évidence après analyse multivariée est l'âge du receveur au moment de la transplantation (17). Gogna et al., dans une étude récente de 2019 relève là aussi l'âge du receveur au moment de la transplantation, et pointe aussi l'exposition au soleil et les antécédents de cancer chez le receveur (14). La méta-analyse d'Acuna et al., confirme un risque accru de mortalité post-transplantation (par cancer mais aussi toutes causes confondues) chez les patients aux antécédents de cancer pré-greffe (34). Il est d'ailleurs largement admis que les patients atteints d'une néoplasie active ne doivent pas être considérés comme des candidats appropriés pour une transplantation d'organe. L'alcool (notamment dans la greffe hépatique) est aussi un facteur de risque de cancérogénèse (35). Le tabagisme, et surtout les fumeurs de plus de 20 paquets-années, sont plus à risque de développer une néoplasie (23,31). Une étude réalisée au CHU de Nantes sur les transplantés cardiaques entre 1985 et 1991, avec plus de 15 ans de suivi, retrouve comme unique facteur de risque de mortalité (incluant la mortalité liée à la néoplasie, mais aussi au rejet chronique, à la défaillance d'organe, etc…) l'antécédent de tabagisme chez le receveur (en analyse multivariée ; $p < 0.0004$) (36). Certaines études relèvent aussi le sexe masculin (16). La pathologie initiale peut aussi être un facteur de risque de néoplasie, comme le montre une étude de 2017 portant sur des patients BPCO transplantés pulmonaires. Elle retrouve un

risque de néoplasie multiplié par 10, avec 35% des patients ayant développé un cancer (37). L'incidence du cancer non cutané est aussi plus élevée chez les greffés blancs (comparés aux receveurs noirs, asiatiques et autres groupes ethniques). Dans la greffe rénale, la durée de dialyse en pré-greffe pourrait être un facteur de risque indépendant de néoplasie (32). Enfin, certains facteurs pourraient être considérés comme protecteur, comme la présence d'un diabète qui diminuerait le risque de tumeurs malignes de novo dans la greffe rénale (38). L'obésité serait aussi associée à un risque moins élevé de cancer de la peau (32).

- *Facteurs de risque liés à la transplantation*

La transmission par le donneur d'une néoplasie est rare, mais documentée. Lors du bilan complet réalisé chez le donneur en pré-greffe, un processus malin infra-clinique peut ne pas être diagnostiqué et se révéler chez le receveur, fortement immunodéprimé, après la greffe. Il est décrit notamment des mélanomes, des cancers pulmonaires, du sein, du rectum, du colon, des reins, des sarcomes de Kaposi, et des glioblastomes (14,39). Cependant ces résultats sont à pondérer à la vue d'une étude réalisée par Kauffman et al., aux Etats Unis, qui montre que le taux de tumeurs liées au donneur est de 0,04% (14 sur 34 993). Le taux de tumeurs liées au donneur parmi les organes greffés est de 0,017% (18 sur 108 062) (40). Par ailleurs, lors d'une transplantation mono-pulmonaire, le poumon natif resté en place est lui aussi plus à risque de développer un cancer primitif (42). Une étude espagnole de 2018 mettait en évidence que sur les 23 patients transplantés pulmonaires ayant présenté un cancer pulmonaire, 12 étaient sur le poumon natif soit 52,2%, 6 cas dans le poumon du donneur (26,1%), et 5 avaient été mis en évidence dans le poumon explanté (21,7%) (43). Les cancers du poumon natif sont de mauvais pronostic (44). Enfin, dans les cas de transplantation avec donneur vivant (greffe rénale), le risque serait moins élevé de développer un cancer génito-urinaire ou un PTLD (15).

- *Facteurs de risque liés aux rejets*

Après une transplantation, le système immunitaire du receveur tend inévitablement à détruire le greffon, et ce malgré l'usage de traitements immunosuppresseurs. Plusieurs types de rejets sont décrits : le rejet « hyperaigu », a aujourd'hui quasiment disparu. Il survient quelques minutes après la transplantation, et est caractérisé par une thrombose des vaisseaux qui provoque la nécrose du greffon, secondaire à des anticorps anti-HLA (Human Leukocyte Antigen) préformés et après activation du complément. Il est évité grâce à l'analyse des compatibilités HLA entre donneur et receveur. Ensuite, surtout durant les premières semaines

et les premiers mois après l'opération, le greffon peut subir un rejet aigu, de deux natures. Le « rejet aigu cellulaire » dépend des lymphocytes T du receveur qui reconnaissent les antigènes allogéniques du donneur. Il est diagnostiqué par une biopsie de l'organe greffé qui retrouve des infiltrats mononucléés périvasculaires. Il est contrôlé et réversible grâce à l'administration de fortes doses de corticoïdes, sur une courte durée. Le second rejet aigu est le rejet dit « humoral », maintenant dénommé « « rejet aigu médié par les anticorps », dépendant cette fois-ci des lymphocytes B et des anticorps spécifiques du donneur sécrétés. Longtemps sous-estimée, difficile à inhiber, l'immunité humorale représente aujourd'hui une difficulté importante dans la prévention du rejet de greffe, ce d'autant que ses critères diagnostiques restent débattus. Un rapport de consensus de l'ISHLT a conclu que le diagnostic doit se faire sur un faisceau d'argument : une dysfonction clinique de greffon, la présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur circulants (DSA, pour donor specific antibodies), l'existence de dépôts de C4d dans la microcirculation, et la présence de lésions histologiques à type d'inflammation microvasculaire (45). Les traitements actuellement employés sont l'usage de plasmaphérèses, et/ou d'immunoglobulines polyvalentes. Le rejet chronique enfin, survient plusieurs mois à plusieurs années après la greffe. La dysfonction chronique de greffon pulmonaire (DCGP) consiste en la perte de fonction persistante de l'organe transplanté en l'absence d'autre cause identifiée. Par définition, le Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) baisse de plus de 20% par rapport au VEMS de référence. Le VEMS de référence correspond à la moyenne des deux meilleurs VEMS mesurés à plus de trois semaines d'intervalle en post opératoire. Deux phénotypes sont à distinguer : le syndrome de bronchiolite oblitérante ou « BOS », avec un trouble ventilatoire obstructif, et le syndrome restrictif d'allogreffe ou « RAS » avec un trouble ventilatoire restrictif, de moins bon pronostic que le premier (46). Dans la transplantation, ces phénomènes de rejets peuvent avoir un rôle indirect dans la survenue de néoplasies. En effet, ils nécessitent l'augmentation des posologies d'immunosuppresseurs, afin que l'organisme du receveur améliore sa tolérance vis-à-vis du greffon.

- *Facteurs de risque liés aux traitements*

Les traitements immunosuppresseurs utilisés dans les transplantations d'organes nuisent à l'immunocompétence du receveur et à sa capacité à se défendre contre l'apparition de tumeurs malignes de novo. Ils sont pourtant indispensables au bon fonctionnement du greffon, afin d'éviter ou de repousser les phénomènes de rejets, qu'ils soient aigus ou chroniques, comme vu précédemment.

Les inhibiteurs de la calcineurine sont clairement impliqués dans la cancérogénèse en inhibant les mécanismes de réparation de l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique), l'apoptose et en augmentant la production d'interleukine 2 (IL-2), de transforming growth factor (TGF), et de vascular endothelial growth factor (VEGF). Le TGF favorise la croissance tumorale en régulant l'invasion des cellules tumorales, favorisant les métastases, et le VEGF stimule la néo-angiogenèse (14,47). L'utilisation de ces traitements peut donc entrainer une incidence accrue de cancer chez les patients transplantés. Cependant, il n'y a pas de différence de taux d'incidence entre les schémas immunosuppresseurs à base de ciclosporine et de tacrolimus dans les tumeurs solides (48). Les anti-calcineurines restent le traitement immunosuppresseur de première intention, et notamment dans la transplantation pulmonaire, du fait de leur indiscutable efficacité contre le rejet aigu. En effet, ils inhibent l'activation IL-2-dépendante des lymphocytes T, activation qui est une phase-clé du rejet aigu de la greffe.

L'induction immunosuppressive administrée lors de la chirurgie est elle aussi reconnue pour augmenter le risque de néoplasies post-transplantation. L'étude de Rinaldi et al., montre après analyse univariée une corrélation significative entre le type d'immunoglobulines prophylactiques utilisées à l'induction et l'incidence des néoplasies (17). Bustami et al., met en évidence que le traitement d'induction est associé de manière significative à un risque relatif plus élevé de PTLD (RR = 1,78, p <0,001). Cependant, il ne montre pas de risque relatif plus élevé de tumeurs solides de novo (RR = 1,07, p = 0,42) [22]. Une autre étude rétrospective analysant l'incidence du lymphome non hodgkinien en fonction du type de traitement d'induction chez 112 personnes recevant une greffe rénale retrouve un taux de lymphome plus élevé avec l'OKT 3 (Anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes T CD3) et la Thymoglobuline. Les agents IL-2 Receptor Alpha (Basiliximab ou Simulect®) semblent offrir le meilleur rapport bénéfice / risque en termes de survie de greffon et de survenue de lymphome (49,50). Ils sont d'ailleurs de plus en plus fréquemment utilisés. De plus en plus de patients n'ont par ailleurs aucune induction à la greffe (Figure 3).

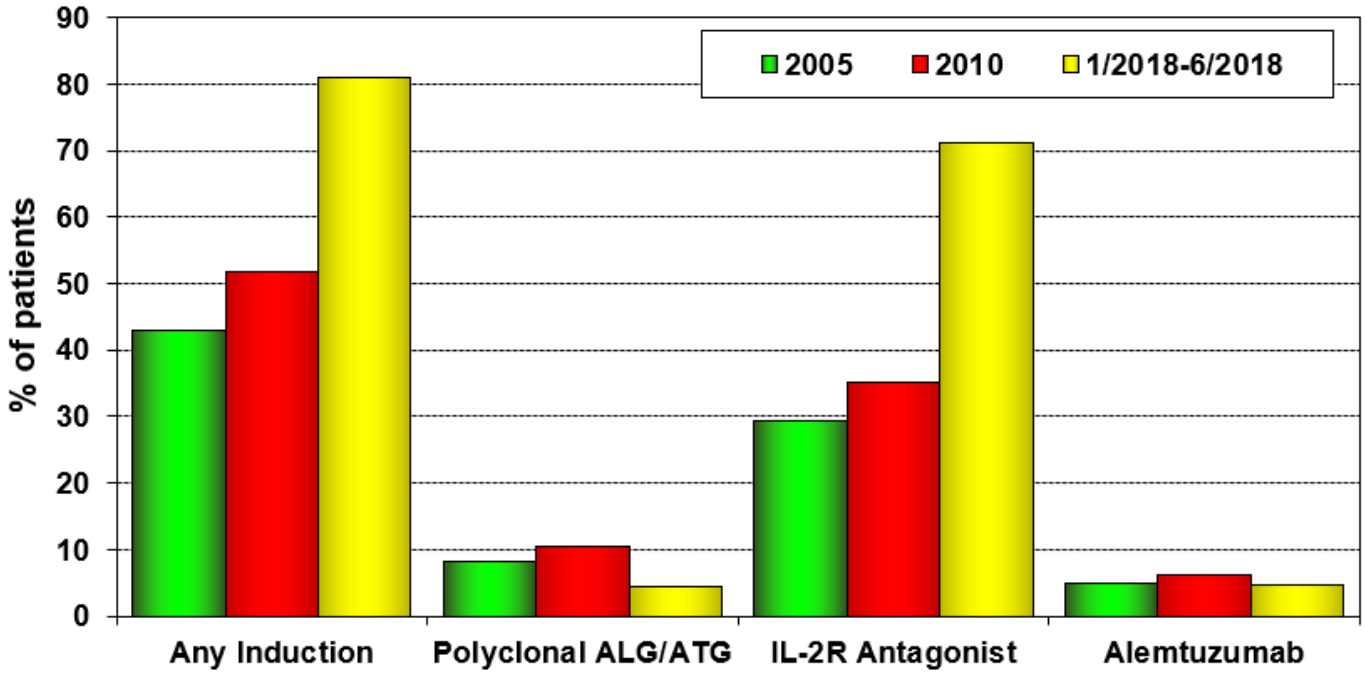


Figure 3 : Induction immunosuppressive utilisée dans la transplantation pulmonaire entre 2005 et 2018 (analyse limitée aux patients ayant reçu un bolus de corticoïdes). Données ISHLT 2018.

Les corticoïdes sont un élément essentiel du régime immunosuppresseur des receveurs d'organe solide. Il existe cependant peu de données épidémiologiques sur le risque associé aux corticoïdes de développement d'une tumeur maligne après la transplantation. Il a été montré que les glucocorticoïdes peuvent augmenter la résistance des cellules tumorales à la réponse immunitaire, inactiver les lymphocytes B et T, réduire l'expression majeure de l'antigène d'histocompatibilité de classe I, entraînant une réduction de l'immunosurveillance de la tumeur, même à très faibles doses (41,51). Cependant, contrairement aux autres récepteurs d'hormones stéroïdes, le récepteur des glucocorticoïdes n'est pas considéré comme un oncogène. Les corticoïdes sont utilisés dans le traitement associé de nombreuses pathologies cancéreuses, notamment dans les pathologies hématologiques, grâce à leur rôle dans l'arrêt de la croissance ou le déclenchement de l'apoptose des lymphocytes. Enfin, quand les glucocorticoïdes ne sont pas utilisés comme un traitement chimiothérapeutique, ils sont souvent administrés pour améliorer la tolérance du traitement (52).

Concernant l'azathioprine, Rinaldi et al., montre, toujours en analyse univariée, une corrélation entre la dose moyenne d'azathioprine et l'incidence de cancers (17). L'azathioprine augmente le risque de cancer en inhibant les systèmes de réparation de l'ADN (notamment le système MMR, « mismatch repair ») ce qui entraine un mécanisme

d'échappement à la mort cellulaire, conférant aux cellules dans lesquelles il survient un avantage sélectif en culture. L'administration d'azathioprine à des souris contribue à favoriser l'émergence de tumeurs (53). L'azathioprine est surtout impliquée dans le développement de cancers cutanés, mélanomes ou carcinomes, du fait d'une synergie directe avec la lumière ultra-violet (54) en provoquant un stress oxydatif chronique et des lésions mutagènes de l'ADN.

A l'inverse, les inhibiteurs sélectifs de mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) comme le Sirolimus ou l'Everolimus ne sont pas associées à un risque accru de cancer ; elles ont au contraire des propriétés anti-prolifératives (11,14). L'activité de cette sérine-kinase ou l'expression de nombreux éléments de signalisation situés en amont ou en aval de mTOR sont connus pour être dérégulés dans de nombreux cas de cancers humains. L'étude de Luan et al. suggère que sur la base de ces observations, les inhibiteurs de mTOR pourraient être utiles dans la gestion de la malignité post-transplantation (55). Ils sont même recommandés chez les patients à fort risque de néoplasie ou aux antécédents de néoplasie, afin de réduire le risque de récidive. Celui-ci serait d'autant plus réduit que le schéma immunosuppresseur ne contiendrait pas d'inhibiteurs de calcineurine. Plusieurs essais cliniques ont démontré que l'utilisation d'inhibiteur de mTOR pouvait induire une stabilisation significative des maladies néoplasiques progressives et même des régressions tumorales chez un sous-groupe de patients (56–59). Ils auraient un rôle d'ailleurs bien étudié dans le sarcome de Kaposi, ce sarcome lié à une infection par le virus HHV-8 (herpès virus humain 8), qui montre un taux d'incidence considérablement plus élevé chez les greffés par rapport à la population générale. Plusieurs études montrent que l'usage d'inhibiteurs de mTOR représente une option valable pour prévenir et traiter le sarcome de Kaposi après la transplantation (41,60).

Le mycophénolate mofétil est lui aussi associé à un risque réduit de cancer et en particulier de PTLD comme le suggèrent les données du registre scientifique des greffés (61), malgré des rapports in vitro qui évoquent un effet mutagène potentiel (62).

D'autres traitements, autres que les immunosuppresseurs mais fréquemment employés chez les transplantés, peuvent être pourvoyeurs de néoplasies. Le Voriconazole, un antifongique triazolé à large spectre indiqué notamment dans les infections fongiques invasives, est reconnu pour induire des réactions de photosensibilité cutanée et des cas de carcinomes spino-cellulaires et de mélanomes ont été rapportés dans la littérature. Les transplantés, et notamment les transplantés pulmonaires, ont un risque significativement majoré de cancers cutanés lorsqu'ils sont exposés de façon prolongée au Voriconazole. Il est important

d’envisager une alternative thérapeutique chez les patients présentant un risque accru de cancers cutanés, notamment au phototype clair (63).

- *Facteurs de risque liés aux infections*

Les virus impliqués dans la cancérogénèse comprennent le virus d’Epstein-Barr (EBV), le papillomavirus humain (HPV), le polyomavirus des cellules de Merkel, les virus des hépatites B et C, et l'HHV-8 (14,64). Les patients transplantés sont plus vulnérables à l’infection virale ou à la réactivation de l’infection latente. En effet, l’immunodépression nécessaire à leur survie favorise la prolifération de ces virus.

L’EBV est impliqué dans le développement de PTLD, de cancers du nasopharynx et de léiomyosarcomes. La survenue d’un PTLD est en partie conditionnée par la réplication de ce virus, et donc par la présence d’un mismatch entre donneur et receveur. L’EBV favorise l'oncogenèse par une régulation réduite des lymphocytes, un contrôle insuffisant du virus oncogène par les cellules T cytotoxiques CD81 spécifiques de l'EBV et la prolifération de cellules B infectées par l'EBV (14,65).

L’HHV-8 est impliqué dans le sarcome de Kaposi (17). Le mécanisme par lequel HHV-8 induit l'oncogenèse n'a pas été complètement élucidé. Les protéines proinflammatoires du HHV-8 pourraient directement inhiber l'apoptose et favoriser la transformation cellulaire (14).

Le cytomégalovirus, ou CMV, n’est pas connu pour être directement impliqué dans le surrisque de cancers. Cependant, il peut avoir un rôle indirect en favorisant les rejets (aigus cellulaires mais aussi chroniques), et donc entrainer une majoration de l’immunosuppression.

d) Les traitements envisagés

La prévention joue un rôle fondamental dans le développement de néoplasie de novo chez les patients transplantés (41,66). Cependant, le dépistage des cancers n'a pas été complètement évalué chez les transplantés d’organe solide. Le dépistage réalisé dans la population générale représente la référence, même si leur applicabilité à cette population doit donc être évaluée. En raison du risque accru de cancer, des différences de performances des tests diagnostiques, des risques associés de décès dus à des causes telles que les maladies cardiovasculaires et de la réduction de l'espérance de vie, la validité de leurs recommandations est incertaine. Le Tableau 1 résume les suggestions de dépistage de néoplasie post-transplantation, intégrant les recommandations de dépistage dans la population

générale et les informations épidémiologiques sur les tumeurs malignes les plus fréquentes dans la population de patients transplantés d'organes solides.

Type de cancer	Recommandations
Cancer du sein	Mammographie annuelle de dépistage avec ou sans examen clinique du sein. Pour les femmes de plus de 70 ans, poursuite du dépistage annuel si espérance de vie estimée à plus de 8 ans.
Cancer du foie et des voies biliaires	AFP sérique et échographie du foie tous les 6 à 12 mois chez les patients présentant une hépatite B ou C chronique et une cirrhose.
Cancer gastrique et ano-rectal	FOGD et rectosigmoïdoscopie annuelles chez les patients de plus de 50 ayant des antécédents familiaux.
Cancer du col de l'utérus	Examen pelvien et frottis annuels chez les femmes de plus de 18 ans et les femmes de moins de 18 ans sexuellement actives.
Cancer de la prostate	Examen rectal et mesure du PSA annuel chez tous les hommes transplantés rénaux de plus de 40 ans.
Cancer de la peau	Examen annuel de la peau, des muqueuses et des conjonctives par un spécialiste. Examen mensuel par le patient lui-même.
Cancer du rein	Echographie rénale tous les 6 à 12 mois chez les transplantés rénaux.
PTLD EBV-induit	PCR EBV mensuel jusqu'à 6 mois post-transplantation, puis tous les 6 à 12 mois

Tableau I : Recommandations pour le dépistage de néoplasie post-transplantation, en particulier chez les transplantés rénaux *(AFP : Alpha-Foeto Protéine, FOGD : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale, PSA : Prostate Spécific Antigen, PCR : Polymerase Chain Reaction, EBV : Epstein Barr Virus)*

D'autre part, un dépistage minutieux du donneur et du patient avant la transplantation à la recherche d'une tumeur maligne préexistante est indispensable, sa découverte contre-indiquant formellement la transplantation.

En cas de néoplasie avérée, la réduction voire l'arrêt de l'immunosuppression peuvent permettre une régression tumorale, notamment certains cancers de la peau, les PTLD, le

sarcome de Kaposi (67). De telles mesures sont notamment envisageables chez les transplantés rénaux, chez qui la perte du greffon ne met pas en jeu le pronostic vital. Chez les transplantés pulmonaires, la réduction de l'exposition aux inhibiteurs de la calcineurine peut être à considérer (14).

Dans le PTLD notamment, sur des lésions précoces, une modulation de l'immunosuppression peut être suffisante : baisse des posologies d'anti-calcineurines, voire arrêt afin de restaurer une immunité anti-néoplasique. Il peut être par ailleurs introduit de l'Everolimus, pour ces vertus anti-prolifératives. Un traitement préemptif par Rituximab® (anticorps anti CD20 permettant une déplétion lymphocytaire B, cellule hôte du virus) peut se discuter en cas de réplication importante du virus EBV, avec des PCR supérieures à 5log UI/mL (68). Cette pratique ne repose toutefois sur aucune étude clinique dans la population des transplantés pulmonaires. De plus, l'épuisement des lymphocytes B normaux, qui peut se prolonger et aggraver le déficit immunitaire sous-jacent post-greffe, est responsable du développement d'infections sévères. Enfin, des protocoles de chimiothérapie de type R-CHOP (comprenant Rituximab, Ciclophosphamide, Hydroxydoxyrubicine, Vincristine, Prednisolone) peuvent être envisagés. La chirurgie est réservée aux patients présentant une maladie résiduelle localisée minimale.

Dans les tumeurs solides post-transplantation, notamment dans les cancers cutanés récidivants, l'utilisation d'inhibiteurs de mTOR est une option permettant de préserver la fonction du greffon et, parallèlement, de réduire l'effet du traitement immunosuppresseur sur la progression de la maladie néoplasique. Ils peuvent être utilisés en monothérapie, permettant l'arrêt des anti-calcineurines. Il a aussi été démontré que les inhibiteurs de mTOR présentaient un effet synergique avec d'autres agents antinéoplasiques. D'autres thérapeutiques, plus classiques, sont utilisées lors du développement d'une néoplasie maligne, notamment la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie. Dans une étude portant sur des greffés rénaux slovaques, le traitement chirurgical a été utilisé chez 40% des patients, la chimiothérapie dans 7,1%, la radiothérapie dans 2,4%, le traitement avec des agents biologiques dans 15,3%, un traitement combiné chez 29,4% et un traitement palliatif chez 5,9% des patients. A noter, 55,3% des patients ont subi une conversion d'autres agents immunosuppresseurs en mTOR au moment de l'apparition du cancer (16).

Enfin bien sûr, l'éducation du patient en pré et en post-transplantation est indispensable, et il convient de conseiller et d'avertir le patient des facteurs de risque qui peuvent être contrôlés (tabagisme, médicaments immunosuppresseurs, infections virales non traitées…). Sur une enquête réalisée par la National Kidney Foundation, seul un tiers des patients se rappelaient

avoir reçu des informations d'un professionnel de santé sur les risques de cancer avant la transplantation.

e) Survie

Les tumeurs malignes post-transplantation présentent différentes caractéristiques cliniques responsables d'une mortalité plus élevée. Le registre international des tumeurs des greffes en Israël, établi par Penn International, a montré que la survie spécifique du cancer du colon, du poumon, du sein, de la prostate et de la vessie était plus faible chez les patients transplantés d'organe solide par rapport à la population générale. Pedotti et al., retrouve un risque relatif de mortalité chez les greffés rénaux par cancer de 5,5 par rapport à la population générale (69). Farrugia et al., décrit un risque global de décès par cancer nettement plus élevé dans la population de patients transplantés par rapport à la population générale, et ce en ajustant les données sur l'âge des receveurs. Un patient de 50 ans a un surrisque de 2,5 % de cancers, tandis qu'un patient de plus de 80 ans voit ce surrisque passer à 9,1 % (23). De plus, les tumeurs malignes qui se développent chez les transplantés d'organes solides sont plus difficiles à traiter et ont un plus mauvais pronostic (66). Toutefois, sur une étude réalisée uniquement sur des transplantés pulmonaires, la malignité n'est pas associée à une diminution globale de la survie par rapport aux patients transplantés indemnes de cancer (70).

C. Problématique

Cependant, parmi les études portant sur les patients transplantés d'organes solides, il existe peu de données concernant spécifiquement la transplantation pulmonaire et ses complications néoplasiques. Les études portent majoritairement sur les transplantés rénaux mais les problématiques et les enjeux sont parfois éloignés des transplantés pulmonaires. De plus, selon les études, les résultats sont discordants. Les incidences sont très variables, les facteurs de risque décrits diffèrent d'une étude à l'autre. Les études de survie sont parfois discordantes, chez ces patients aux nombreuses comorbidités et complications. Une meilleure connaissance de l'incidence, des facteurs de risque de néoplasies et de la survie chez ces patients pourrait permettre la prévention de leur survenue : sélection des donneurs, management de l'immunosuppression, contrôle des infections post-opératoires.

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer ces différents paramètres sur une cohorte de patients transplantés pulmonaires et cardio-pulmonaires au CHU de Nantes entre 2006 et 2018.

II. Matériels et Méthodes

A. Objectifs

a) Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer l'incidence des complications néoplasiques chez les transplantés pulmonaires et cardio-pulmonaires à Nantes entre janvier 2006 et décembre 2018.

Le critère d'évaluation principal est la survenue d'une complication néoplasique définie par le diagnostic histologique d'une néoplasie solide post-transplantation.

b) Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- De décrire le type de néoplasie
- De décrire l'épidémiologie des complications néoplasiques
- D'évaluer les facteurs de risque chez le receveur et le donneur de cancers solides post-transplantation
- D'analyser le délai entre la transplantation et le diagnostic de néoplasie
- De décrire les traitements de la néoplasie reçus
- D'analyser la survie des patients présentant une complication néoplasique

B. Patients

a) Population éligible

Les patients éligibles pour l'étude sont les patients transplantés pulmonaires ou cardio-pulmonaires au CHU de Nantes entre janvier 2006 et décembre 2018, soit 266 patients. Ils sont recrutés grâce au registre de transplantation pulmonaire de l'unité de transplantation thoracique de Nantes.

b) Critères d'inclusion

- Avoir un âge supérieur ou égal à 18 ans
- Être greffé mono-pulmonaire, bi-pulmonaire ou cardio-pulmonaire

c) Critères de non-inclusion

- Patients mineurs, majeurs sous tutelle, curatelle, sauvegarde de justice
- Patient ayant exprimé son opposition au recueil de données

C. Méthodologie générale de la recherche

Le travail de recherche réalisé est non interventionnel, épidémiologique descriptif, monocentrique, rétrospectif.

D. Recueil des données

Les paramètres d'évaluation suivants ont été recueillis :

En pré-greffe :

- Chez le donneur : âge, sexe, tabac et quantification en paquet-années (PA), statuts EBV et CMV
- Chez le receveur : âge, sexe, pathologie initiale, tabac et quantification en PA, statuts EBV et CMV, type de liste : transplantation en super urgence ou non, antécédent de néoplasie pré-transplantation

En per-opératoire :

- Greffe en Super-Urgence (SU) ou non
- Type d'induction utilisée : basiliximab (simulect®) ou sérum anti-lymphocytaire (SAL)
- Le type de transplantation : mono ou bi-pulmonaire, cardio-pulmonaire
- L'existence d'une retransplantation
- Présence d'un mismatch entre receveur et donneur

En post-opératoire, au cours du suivi :

- Complications néoplasiques : type de néoplasie hors maladie lymphomateuse post-transplantation (cf Tableau II), âge au moment du diagnostic de néoplasie, délai entre la transplantation et le diagnostic de néoplasie, traitement reçu (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie), décès imputable à la néoplasie ou non.

- Immunosuppression : corticoïdes (dosages à 1, 2 et 5 ans), anti-calcineurines (dosages à 1, 2 et 5 ans ; tacrolimus ou ciclosporine), présence de mycophénolate mofetil et/ ou d'inhibiteur de mTOR et/ ou d'un autre immunosupresseur (azathioprine).
- Type de rejet : nombre de patients ayant présentés un rejet aigu cellulaire prouvé histologiquement, nombre de rejet aigu cellulaire traité par bolus de solumédrol (prouvé ou non). Les rejets aigus cellulaires sont prouvés par biopsies transbronchiques en fibroscopies bronchiques. Selon l'intensité des lésions et leur extension à l'interstitium, on distingue différents grades de rejets : A0 (absence de rejet) à A4 (lésions sévères) pour l'inflammation péri-vasculaire et grade B0 à B2R pour l'inflammation bronchiolaire (71). La présence d'un rejet est relevée à partir des comptes rendus anatomopathologiques disponibles dans les dossiers. On répertorie aussi : présence d'anticorps anti-greffon (DSA), présence d'une dysfonction chronique de greffon, date du diagnostic de dysfonction chronique. Le diagnostic de dysfonction chronique de greffon est posé par le clinicien, la présence de ce dernier est relevée directement dans le dossier médical.
- Exposition post-greffe au voriconazole et durée d'exposition
- Infection : virale (virémie CMV, traitée ou non, virémie EBV > 3 log à un an) ; bactérienne et fongique (colonisation à un an post-greffe)
- Diagnostic de lymphome induit par l'EBV

Types de néoplasies	Sous types	Abréviation
Cutanée	Carcinome basocellulaire	C1
	Carcinome épidermoïde	C2
	Mélanome	C3
	Autres	C4
Digestive	CP oeso-gastro-duodénal	D1
	CP foie / voies biliaires	D2
	CP pancréas	D3
	CP colo-recto-anal	D4
Gynécologique	CP sein	G1
	CP ovaire	G2
	CP utérus	G3
	Autres	G4
Pulmonaire	Adénocarcinome	P1
	Carcinome épidermoïde	P2
	Autres	P3
Urologique	CP rein	U1
	CP vessie	U2
	CP prostate	U3
	CP testicule	U4
	Autres	U5
Autres	CP ORL / stomatologique	A1
	CP os-muscles-articulations-tissus mous (dont sarcome)	A2
	CP neurologique	A3
	CP Thyroïde / Parathyroide	A4
	Autres	A5

Tableau II : classification des complications néoplasiques recueillies chez les transplantés cardio-pulmonaires et pulmonaires au CHU de Nantes. *(CP : cancer primitif)*

E. Calendrier de l'étude et suivi

Le relevé des données a été réalisé à des temps fixes, avec marge d'erreur liée au caractère rétrospectif : 1 an ± 1 mois, 2 ans ± 2 mois, 5 ans ± 2 mois.

Les données sont recueillies de février à octobre 2019. La durée de suivi minimum est donc de 10 mois pour les patients transplantés en décembre 2018, et va jusqu'à plus de 13 ans pour les patients transplantés en 2006.

F. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne +/- écart-type, les variables qualitatives en nombre et pourcentage.

Un test de Mann-Whitney a été utilisé pour les comparaisons de moyennes, l'analyse des tableaux de contingence a été effectuée par un test exact de Fischer.

L'analyse des facteurs de risque de survenu d'un cancer solide a été réalisée à l'aide de modèles de Cox univariés. L'hypothèse de proportionnalité a été vérifiée graphiquement. Les variables présentant une p-value <0.20 ont été inclues dans le modèle multivarié. Le modèle de Cox multivarié final a été obtenu par une sélection pas à pas descendante des variables. Une p-value <0.05 était considérée comme statistiquement significative. Le logiciel R version 3.5.0 a été utilisé.

Les analyses de survie sont réalisées selon l'estimation de Kaplan Meier et comparées par un test du Log-Rank. Le logiciel GraphPad Prism a été utilisé.

G. Ethique

Les patients éligibles sont recrutés via la consultation du registre de transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire entre janvier 2006 et décembre 2018 au CHU de Nantes. Leurs données sont recueillies à partir du dossier médical informatisé (logiciels Integralis, Powerchart, Pegase, Clinicom). Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un ficher informatique respectant la loi « informatique et liberté » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004.

III. Résultats

A. Diagramme de flux et données générales

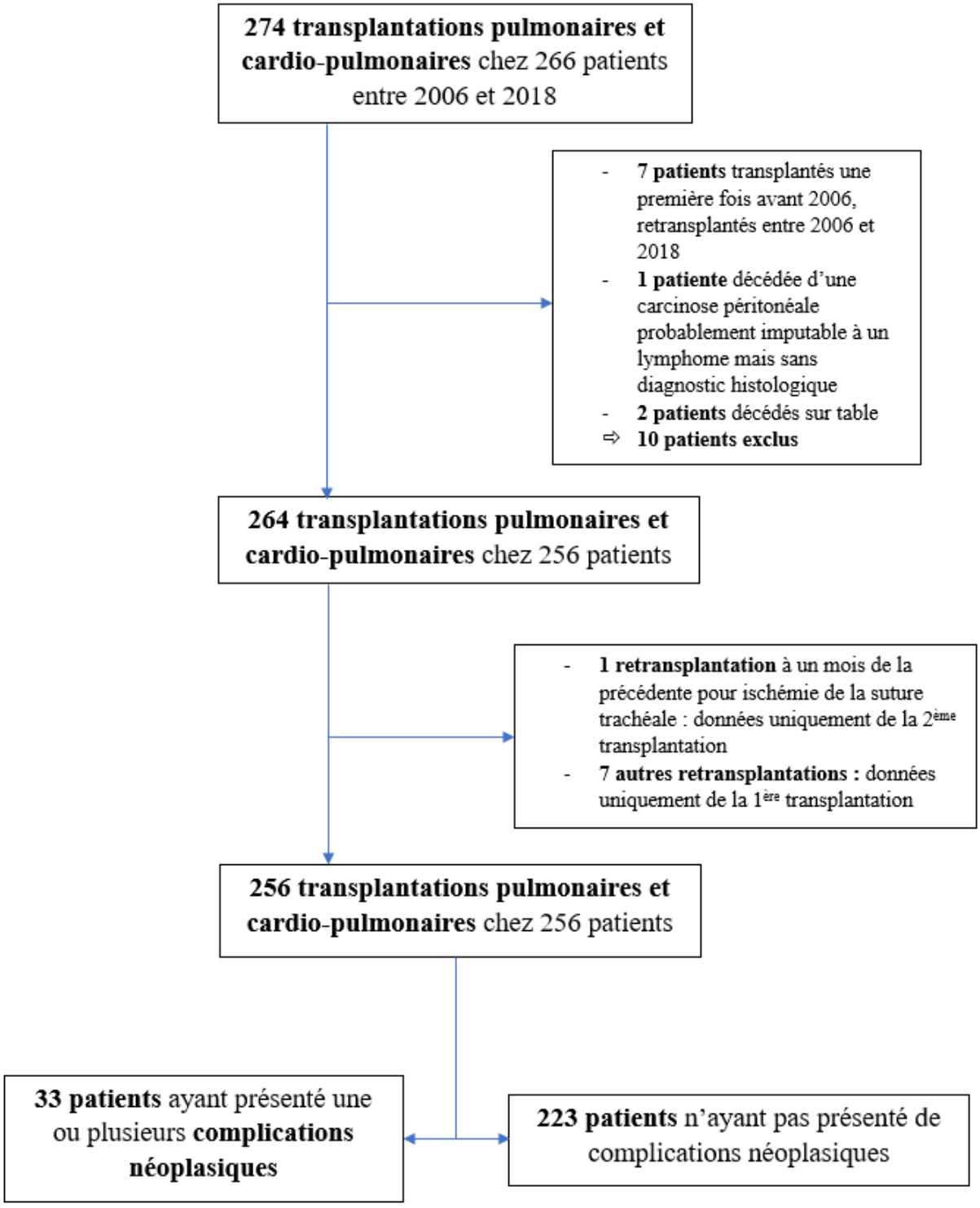


Figure 4 : Diagramme de Flux

Deux cent soixante-six patients ont été greffés pulmonaires et cardio-pulmonaires entre janvier 2006 et décembre 2018 au CHU de Nantes. Parmi ces patients, 7 ont été exclus car transplantés une première fois avant 2006 et ayant été retransplantés entre 2006 et 2018. Les données de la première transplantation n'étant pas prises en compte, elles risquaient de biaiser les résultats, ces patients ayant déjà été soumis au régime d'immunosuppression durant plusieurs années avant leur seconde transplantation. Une autre patiente a été exclue : elle est décédée d'une carcinose péritonéale en seulement quelques jours, sans preuve histologique. Elle était atteinte d'un lymphome B diffus à grandes cellules, origine très probable de la carcinose. Il était cependant impossible d'éliminer une tumeur solide responsable de la carcinose, c'est pourquoi la patiente a été exclue des deux groupes. Deux autres patients ont été exclus car décédés sur table d'opération pendant la transplantation, avant même la fin de l'intervention. L'intérêt de garder ces patients pour l'étude semblait limité, les complications néoplasiques survenant tardivement après la greffe.

On obtient ainsi des données chez 256 patients dont 8 retransplantés, soit 264 transplantations pulmonaires et cardio-pulmonaires. Un patient a bénéficié de 2 transplantations à seulement un mois d'intervalle, sur une ischémie de la suture trachéale de sa première transplantation cardio-pulmonaire. Les données de la seconde transplantation uniquement ont été prises en compte, le recul de la première (un mois) étant considéré comme marginal. Les données uniquement de la première transplantation sont prises en compte pour les 7 autres patients retransplantés.

L'analyse a donc porté sur 256 transplantations pulmonaires et cardio-pulmonaires : 33 ayant présenté une ou plusieurs complications néoplasiques, et 223 n'ayant pas développé de tumeurs solides (Figure 4).

La médiane de suivi des patients de notre cohorte est de 103 mois, soit un peu plus de 8 ans.

B. Données épidémiologiques

a) Données donneurs

L'âge moyen des donneurs est de 43,8 ans (+/-15). Les patients sont des femmes dans 48 % des cas. Le tabagisme (actif ou sevré) était présent chez 77 d'entre eux, soit dans 30,6 % des cas, avec une moyenne de 15 paquets-années (+/-10). Les sérologies CMV et EBV étaient positives dans respectivement 48 % et 96 % des cas (Tableau III).

Caractéristiques des donneurs	**Moyenne ± écart type Ou No. (%) (n = 256)**
Age à la greffe (années)	43,8 ± 15
Sexe féminin	123 (48)
Tabac	
- Fumeur	77 (30,6) (5DM)
- Quantification en PA	15 ± 10
Statuts virologiques	
- EBV +	246 (96)
- CMV +	124 (48)

Tableau III : Données démographiques donneurs (n = 256) *(PA : Paquets-Années, EBV : Epstein-Barr Virus, CMV : Cytomégalovirus, DM = Données Manquantes)*

b) Données receveurs

L'âge moyen des receveurs au moment de la greffe était de 39,8 ans (+/-14), de sexe féminin pour 46,4 % d'entre eux. La mucoviscidose est la pathologie qui mène à la transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire la plus représentée, avec 45 % des patients. Vient ensuite avec 26 % des sujets la BPCO ou l'emphysème (post-tabagique ou secondaire à un déficit en α1-antitrypsine) puis avec 9,4 % des sujets, la fibrose pulmonaire (toutes causes confondues). L'hypertension artérielle pulmonaire représente 7,8 % des patients, la lymphangioléiomyomatose (LAM) 2,7 %. Les autres pathologies concernées sont l'histiocytose X, le syndrome d'eisenmenger, la sarcoïdose, les dilatations des bronches autres que la mucoviscidose, la cardiomyopathie dilatée, l'adénocarcinome lépidique. Elles représentent 9,3 % des transplantations pulmonaires et cardio-pulmonaires (Figure 5).

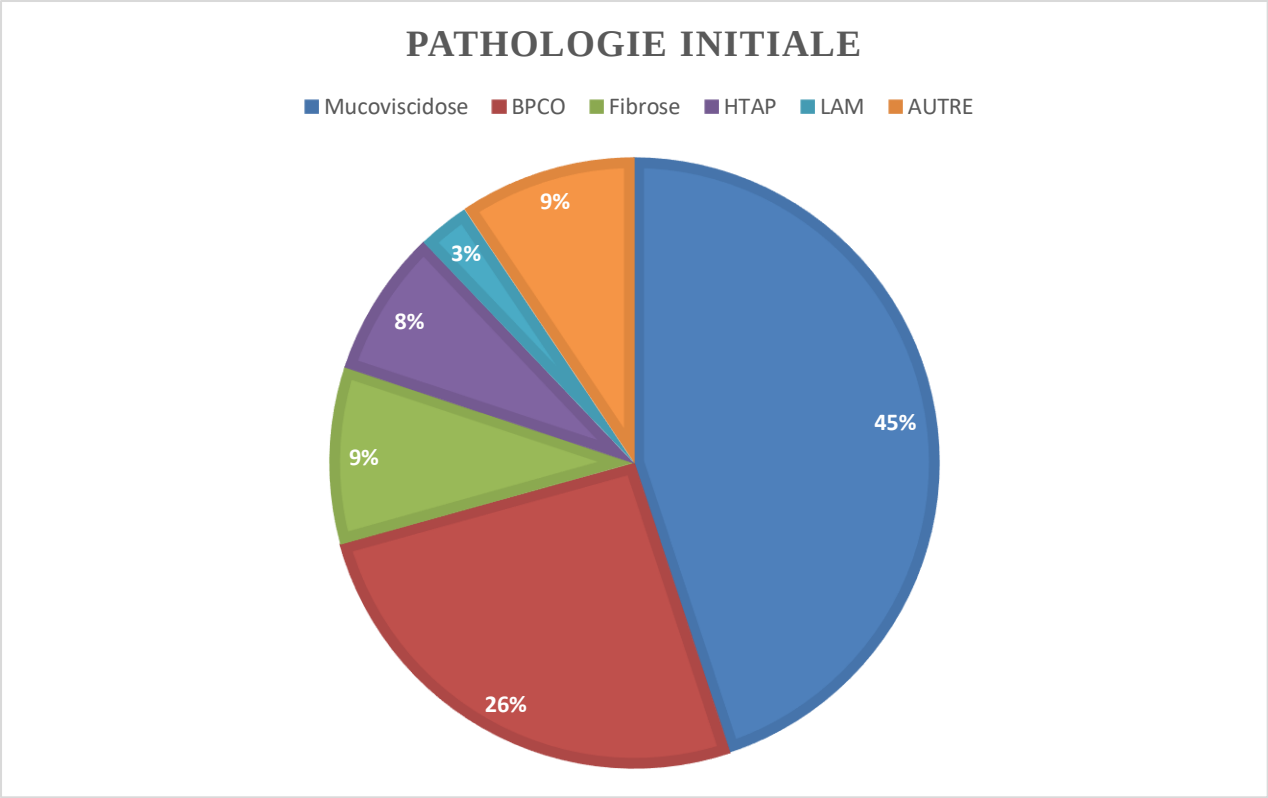


Figure 5 : Pathologie initiale ayant motivée la greffe en population totale *(BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive, HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire, LAM : Lymphangioléiomyomatose).*

Le tabagisme (actif ou sevré) était présent chez 106 des receveurs en pré-greffe, soit dans 41,4% des cas, avec une moyenne de 28 paquets-années (+/-22). Les sérologies CMV et EBV étaient positives dans respectivement 32 % et 94 % des cas.

On retrouvait un antécédent de néoplasie pré-greffe chez le receveur pour 10 d'entre eux, soit 3,9% des patients. Cela pouvait concerner une tumeur néoplasique bénigne, précurseur d'une tumeur néoplasique maligne, comme les adénomes coliques de bas grade (Tableau IV).

Caractéristiques des receveurs	Moyenne ± écart type Ou No. (%) (n = 256)
Age à la greffe (années)	39,8 ± 14
Sexe féminin	119 (46,4)
Tabac	
- Fumeur	106 (41,4)
- Quantification en PA	28 ± 22
Statuts virologiques	
- EBV +	238 (93,7) (2DM)
- CMV +	81 (31,8) (1DM)
Pathologie initiale	
- Mucoviscidose	115 (45)
- BPCO	66 (26)
- Fibrose	24 (9,4)
- HTAP	20 (7,8)
- LAM	7 (2,7)
- Autres	24 (9,4)
- Retransplantation	7, *exclues*
Antécédent de néoplasie pré-transplantation	10 (3,9)

Tableau IV : Données démographiques receveurs (n = 256) *(PA : Paquets-années, EBV : Epstein-Barr Virus, CMV : Cytomégalovirus, BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive, HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire, LAM : Lymphangioléïomyomatose, DM : Données Manquantes)*

c) Données per-opératoires

La transplantation bi-pulmonaire est la plus fréquente, avec 211 transplantations réalisées, soit 82 ,4 %. Les transplantations mono-pulmonaires sont au nombre de 12 (4,7 %), toutes réalisées avant 2013. Les transplantations cardio-pulmonaires représentent 12,9 % des transplantations, soit 33 sujets. Les patients sont greffés en super-urgence dans 23,4 % des cas. L'induction est systématique. Les 2 seuls patients qui n'avaient pas bénéficié d'induction sont décédés sur table, avant la fin de la transplantation, et ont été exclus de l'analyse. Le Basiliximab (Simulect®) est utilisé dans 24,4 % des procédures, le sérum anti-lymphocytaire (Thymoglobuline®) dans 75,6 % des cas.

On retrouve la présence d'un mismatch EBV, c'est-à-dire que le receveur est naïf d'infection EBV tandis que son donneur était immunisé contre ce virus, dans 6 % des cas. Le mismatch CMV concerne 33 % des transplantés (Tableau V).

Données per-opératoires	Moyenne ± écart type Ou No. (%) (n = 256)
Induction	
- OUI	256 (100)
- SAL	186 (75,6) (10 DM)
- Simulect	60 (24,4) (10 DM)
Type de transplantation	
- Monopulmonaire	12 (4,7)
- Bi-pulmonaire	211 (82,4)
- Cardio-pulmonaire	33 (12,9)
SU	60 (23,4)
Mismatch	
- EBV	16 (6) (2 DM)
- CMV	88 (33,2)

Tableau V : Données per-opératoires (n = 256) *(SAL : Sérum Anti-Lymphocytaire, SU : Super-Urgence, CMV : Cytomégalovirus, EBV : Epstein-Barr Virus, DM = Données Manquantes)*

d) Données post-opératoires

En ce qui concerne l'immunosuppression, tous les patients ont au moins une bithérapie, associant corticoïdes et un autre immunosuppresseur, inhibiteur de calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine) ou inhibiteur de m-TOR. Un traitement par mycophénolate (mofétil : Cellcept® ; ou sodique : Myfortic®) est associé dans 84 % des cas. L'azathioprine (Imurel®) est lui associé dans 14 % des cas. Il est cependant moins utilisé sur les 2 dernières années. L'Everolimus (Certican®), en bithérapie ou en trithérapie, est présent dans 30 % des cas.

Un rejet aigu cellulaire (RAC) prouvé histologiquement est survenu chez 64 patients soit ¼ des transplantés. Parmi ces patients, ils font en moyenne 1,3 RAC, certains en font donc plusieurs. Trois patients ont fait 4 RAC, un en a fait 5 et un 6 épisodes. Le RAC était prouvé histologiquement par biopsies transbronchiques, lorsque l'on retrouvait des signes d'inflammation périvasculaires (de A1 à A4) ou bronchiolaires (de B1 à B2). Les RAC, prouvés histologiquement ou non, étaient traités par bolus de corticoïdes, entre 0,8mg/kg/j et 1mg/kg/j sur une durée de 3 à 5 jours. Presque la moitié des patients de notre cohorte reçoivent ce traitement (49,6 %). En moyenne, les patients reçoivent 1,6 cures de corticoïdes.

La présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA) est retrouvée pour 34 patients, soit 13,3 %. Cinquante-et-un patients ont développé une DCGP, soit 20 %.

Presque la moitié des patients (47 %) sont exposés au Voriconazole, avec une durée moyenne d'exposition de 4,2 mois.

Concernant les infections virales, 87 patients soit 34 % présentent une virémie à CMV en post-transplantation, seuls 3 n'ont pas reçu de traitement spécifique (un décès rapide pour autre cause, deux négativations spontanées des PCR). Une virémie EBV supérieure à 3 log à un an était observée dans un tiers des cas.

Soixante-quinze patients présentent une ou plusieurs colonisations bactériennes à un an de transplantation (42,4 %). Les germes principaux sont le *Pseudomonas aeruginosa* (26,6%), le *Staphylocoque aureus* (méti-S ou méti-R) (15,8%), l'*Achromobacter xylosoxidans* (4,0 %), le *Stenotrophomas maltophilia* (4,0 %). Le *Streptocoque pneumoniae* ne représente que 1,1 % des colonisations à un an. D'autres germes comme *Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Serratia marcescens* sont aussi retrouvés. Parmi les patients colonisés à un an, 25 sont multicolonisés.

Les colonisations fongiques à un an concernent 49 patients soit 27,7 %. Six patients sont multicolonisés. L'*Aspergillus* est de loin le plus représenté, présent chez 47 patients. On retrouve aussi des colonisations à d'autres champignons (*Mucor, Scedosporium*). Les colonisations à *Candida* ont été exclues, étant fréquentes et rarement pathogènes.

Deux patients sont porteurs de *Mycobacterium abscessus*.

Un diagnostic de lymphome induit par EBV a été porté chez 13 patients, soit 5,1 %.

L'ensemble de ces données sont retranscrites dans le Tableau VI.

Données post-opératoires	Moyenne ± écart type Ou No. (%) (n = 256)
Immunosuppression	
- Corticoïdes – mg/j	
1 an	15,7 ± 7,0
2 ans	10,3 ± 4,1
5 ans	7,1 ± 3,9
- Tacrolimus – mg/j	
1 an	10,2 ± 6,8
2 ans	9,5 ± 6,3
5 ans	7,1 ± 4,7
- Ciclosporine – mg/j	
1 an	415 ± 194
2 ans	371 ± 157
5 ans	321 ± 127
- Traitement par MMF	215 (84,0)
- Traitement par Everolimus	76 (29,7)
- Traitement par Azathioprine	36 (14,1)
Rejet	
- Patients avec RAC prouvés histologiquement	64 (25)
- Moyenne de RAC par patient	1,3
- Patients avec RAC traités	127 (49,6)
- Moyenne de RAC traités par patient	1,6
- DSA +	34 (13,3)
- DCGP	51 (19,9)
Voriconazole	
- Exposition	121 (47,3)
- Durée d'exposition (mois)	4,25 ± 4,6
Infections / colonisations à un an	
Virales	
- Virémie CMV	87 (34,0)
- Traitement virémie CMV	84 (32,8)
- Virémie EBV > 3 log à un an	53 (29,1) (74 DM)
Bactériennes : totales à 1 an	75 (42,4) (dont 25 patients multicolonisés) (79 DM)
- *Pseudomonas aeruginosa*	47 (26,6)
- *Staphylocoque aureus*	28 (15,8)
- *Streptocoque pneumoniae*	2 (1,1)
- *Haemophilus influenzae*	2 (1,1)
- *A. xylosoxidans*	7 (4,0)
- *Serratia marcescens*	3 (1,7)
- *Steno. maltophilia*	7 (4,0)
- *E. coli*	3 (1,7)
- Autres	7 (4,0)
Fongiques : totales à 1 an	49 (27,7) (dont 6 patients multicolonisés) (79 DM)
- *Aspergillus*	47 (26,6)
- *Mucor*	4 (2,3)
- *Scedosporium*	1 (0,6)
- Autres	1 (0,6)
Mycobacterium abscessus à 1 an	2 (1,1)
Diagnostic de lymphome induit par EBV	13 (5,1)

Tableau VI : Données post-opératoires (n = 256) *(MMF : Mycophénolate mofétil, RAC = Rejet Aigu Cellulaire, DSA = Donor Specific Antibodies, DCGP = Dysfonction Chronique de Greffon Pulmonaire ; CMV : Cytomégalovirus, EBV : Epstein-Barr Virus, DM = Données Manquantes)*

C. Prévalence et incidence des complications néoplasiques

Trente-trois patients ont présenté au cours de leur suivi une complication néoplasique, soit 12,9 % de notre cohorte de personnes transplantées pulmonaires et cardio-pulmonaires entre 2006 et 2019 à Nantes.

L'incidence varie en fonction des années. En 2018, 7 patients se sont vus diagnostiquer un cancer solide, certains après 12 ans de transplantation. Parallèlement, le nombre de transplantations pulmonaires et cardiopulmonaires par an augmente progressivement ces 10 dernières années (Figure 6).

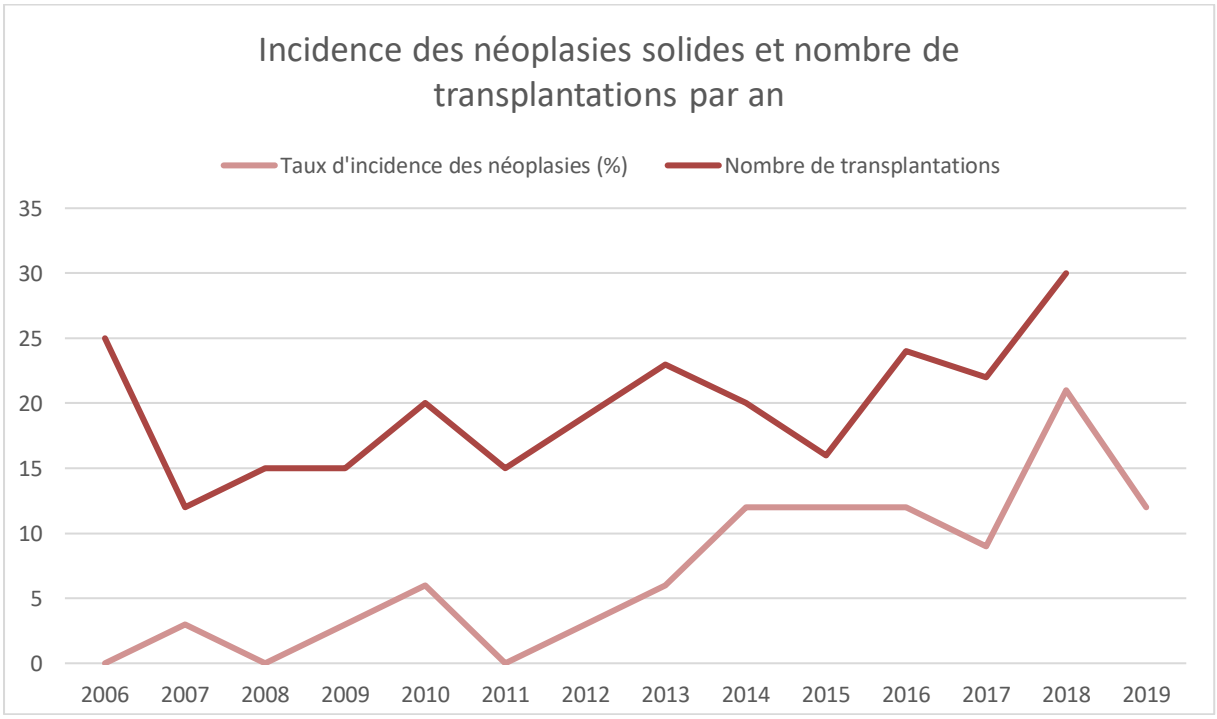


Figure 6 : Evolution de l'incidence du taux de néoplasies solides (%) et du nombre de transplantations pulmonaires et cardio-pulmonaires en fonction de l'année de diagnostic / de greffe.

D. Facteurs de risque de complications néoplasiques

a) Analyses univariée et multivariée des données pré et per-opératoires

On ne retrouve pas de différence statistiquement significative concernant les caractéristiques des donneurs. Notamment, les patients transplantés à partir d'un donneur âgé ou fumeur ne développent pas plus de néoplasies dans notre cohorte.

Concernant les caractéristiques des receveurs, l'âge à la greffe est significativement plus élevé chez les patients présentant une néoplasie, en analyse univariée ($p < 0.001$). Ceci est d'autant plus vrai pour les receveurs de plus de 50 ans ($p < 0.005$). Les patients greffés thoraciques pour une mucoviscidose ont un risque plus faible de développer une néoplasie que les patients greffés pour une BPCO ($p = 0.041$). Le tabagisme du receveur s'avère être un facteur de risque significatif de néoplasie, notamment chez les patients présentant un tabagisme estimé à plus de 50 PA ($p < 0.001$).

Les patients porteurs de néoplasies solides durant leur suivi semblent avoir été plutôt induits au moment de la transplantation par sérum anti-lymphocytaire (Thymoglobuline®) que par Basiliximab (Simulect®) ($p = 0.087$, résultat non significatif).

En analyse multivariée, parmi les données pré et per-opératoires qui ont été analysées, le tabagisme du receveur constitue un facteur de risque majeur de survenue de néoplasie. Ceci est d'autant plus vrai que le receveur a eu une exposition tabagique importante en pré-greffe, à plus de 50 paquets-années ($p = 0.003$).

On retrouve aussi comme facteur significativement protecteur de survenue de néoplasie le mismatch CMV (D+/R-) ($p = 0.031$). Les patients porteurs d'un mismatch CMV (n=84) ont été comparés aux patients sans mismatch CMV (n=171) et l'on retrouve une différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur la virémie CMV ($p = 3,33^{-14}$) et le traitement de celle-ci ($p = 2,88^{-15}$) (Tableau IX en Annexe) : les patients ayant un mismatch CMV font plus souvent de virémies CMV et sont plus traités.

	OUI (n=33)	**NON** (n=223)	**Univarié, *p***	**Multivarié HR[95%CI]**	**p**
Donneur					
Age à la greffe (années)	43.09 ±15	43.75 ±15	0.288		
Sexe féminin – no (%)	18 (54.5)	104 (46.6)	0.749		
Tabac : fumeur ou ex-fumeur – no (%)	8 (24.2)	69 (30.9) *(5DM)*	0.883		
Tabac : quantification en PA	20.83 ±12	14.29 ±10			
Référence = PA ≤10	27	182			
PA 10-20	2	22	0.620		
PA 20-30	1	12	0.924		
PA >30	3	7	0.263		
EBV positif – no (%)	31 (93.9)	215 (96.4)	0.878		
CMV positif – no (%)	12 (36.4)	112 (50.2)	0.719		
Receveur					
Age à la greffe (années)	43.12 ±14	39.32 ±14	**<0.001**		
Référence <30 ans	9	71			
Age 30-40	3	41	0.887	0.879[0.23-3.38]	0.851
Age 40-50	9	44	0.239	1.371[0.46-4.10]	0.573
Age >50	12	67	**0.005**	3.136[0.93-10.6]	0.066
Sexe féminin – no (%)	14 (42.4)	105 (47.1)	0.854		
Pathologie initiale – no (%)					
Référence = « BPCO »	11 (33.3)	56 (25.1)			
- Mucoviscidose	12 (36.4)	102 (45.7)	**0.041**		
- Fibrose	4 (12.1)	20 (9.0)	0.141		
- HTAP	3 (9.1)	17 (7.6)	0.762		
- LAM	0 (0)	7 (3.1)	0.997		
- Autres	2 (6.0)	21 (9.4)	0.351		
Tabac : fumeur ou ex-fumeur- no (%)	16 (51.6)	90 (40.4)	**0.0354**		
Tabac : quantification en PA	32.47 ±17	27.48 ±23			
Référence = PA ≤10	18	152			
PA 10-20	4	15	0.077	1.754[0.50-6.12]	0.378
PA 20-30	2	16	0.578	1.213[0.25-5.78]	0.809
PA 30-40	3	18	0.102	1.450[0.36-5.86]	0.602
PA 40-50	2	11	0.1144	1.249[0.23-6.79]	0.797
PA >50	4	11	**<0.001**	8.730[2.10-36.3]	**0.003**
EBV positif – no (%)	33 (100)	215 (96.4)	0.997		
CMV positif – no (%)	17 (51.5)	63 (28.3)	0.074		
Antécédent de néoplasie pré-greffe – no (%)	2 (6.1)	8 (3.6)	0.077		
Mismatch D+/R- EBV – no (%)	0 (0)	16 (6.9)	0.997		
Mismatch D+/R- CMV – no (%)	4 (12.1)	84 (36.2)	0.059	0.289[0.09-0.90]	**0.031**
Données per-opératoires					
Induction – no (%)	33 (100)	223 (100)	1		
SAL – no (%)	27 (80.6) *(3DM)*	159 (71.3) *(7DM)*	0.087		
Simulect – no (%)	3 (9.7) *(3DM)*	57 (25.6) *(7DM)*	0.087		
Type de transplantation – no (%)					
Référence = Bi-Poumon					
Mono-Poumon			0.167		
Cœur-Poumon			0.344		
SU – no (%)	6 (18.2)	57 (23.8)	0.900		

Tableau VII : Analyses univariée et multivariée des facteurs de risque de complications néoplasiques en pré et per-opératoire *(PA : Paquets-années, EBV : Epstein-Barr Virus, CMV : Cytomégalovirus, BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive, HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire, LAM : Lymphangioléïomyomatose, SAL : Sérum Anti-Lymphocytaire, SU : Super-Urgence, DM : Données Manquantes)*

b. Analyse univariée des données post-opératoires

Une analyse simplement descriptive des données post-opératoires a été effectuée, le modèle de Cox multivariée ne permettant pas une analyse des données variables dans le temps pour étudier les facteurs de risque de survenue de néoplasie.

Concernant l'immunosuppression, les patients atteints de néoplasies ont des posologies plus faibles à un an de ciclosporine ($p = 0.04$) et à 5 ans de tacrolimus ($p = 0.0007$) et de ciclosporine ($p = 0.05$) (Figure 7 ; Tableau X en annexe).

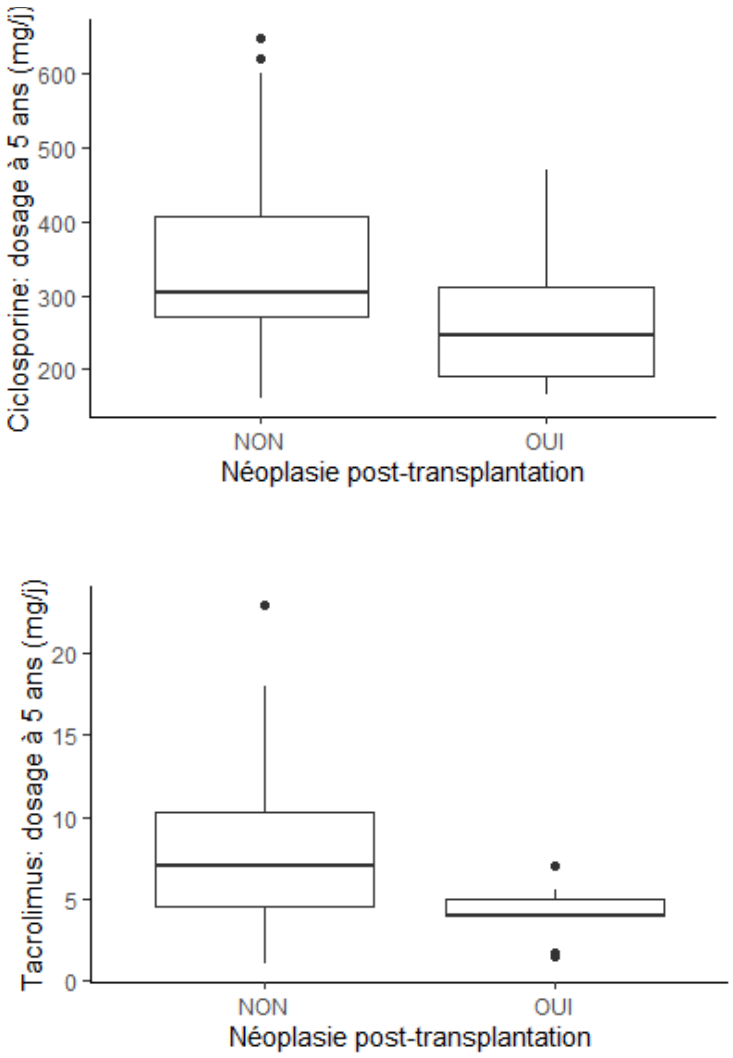


Figure 7 : Dosage du tacrolimus et de la ciclosporine à 5 ans (mg/j) en fonction de la présence d'une néoplasie post-transplantation.

On ne retrouve en revanche aucune différence de posologies de corticoïdes entre les deux groupes. Ils sont aussi plus souvent traités par Everolimus (en remplacement des inhibiteurs de calcineurine ou en plus de ces derniers) (*p = 2.96^-6*).

Sur le plan infectieux, les patients indemnes de néoplasie ont une virémie EBV > 3 log à un an moins fréquente que dans le groupe sans néoplasie (*p = 0.03*), et présentent moins de colonisations bactériennes totales à un an (*p = 0.02*) (Tableau X en annexe).

E. Description des complications néoplasiques et de leurs traitements

En moyenne, il s'écoule 63 mois entre la transplantation et le diagnostic de cancer. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 49 ans. Neuf patients sur les 33 atteints d'une néoplasie sont décédés au cours du suivi, 56 % des décès sont imputables à la maladie cancéreuse.

Les types de cancers les plus représentés sont les cancers cutanés et notamment les carcinomes épidermoïdes (57 ,6%), suivi par les carcinomes basocellulaires (12,1 %). Trois patients ont présenté un carcinome urothélial. Les autres cancers diagnostiqués sont des cancers primitifs de l'utérus, des testicules, du sein, du colon, de la sphère ORL. Trois patients ont présenté un cancer pulmonaire primitif (un adénocarcinome et deux carcinomes épidermoïdes). Quatre patients ont présenté deux cancers primitifs indépendants (un cancer cutané et une autre néoplasie d'organe solide). Le délai moyen de survenue semble plus tardif pour les cancers cutanés, notamment les carcinomes épidermoïdes (84 mois en moyenne). Les cancers de la vessie (au nombre de 3) et les cancers de l'utérus (2) surviennent eux aussi plus tardivement (64 mois et 76 mois respectivement).

La majorité des patients bénéficient d'un traitement chirurgical (77,4 %). Les autres traitements envisagés ont été la chimiothérapie (22,6 %) et la radiothérapie (9,7 %). Un patient n'a bénéficié d'aucun traitement (décès rapide, non relié à la néoplasie), et deux patients ont bénéficié des trois thérapeutiques à la fois (Tableau VIII).

Données des complications néoplasiques	Moyenne ± écart type ou No. (%) (n = 33)	
Type de néoplasie		Délai de survenue moyen en mois
- CP ORL	2 (6,1)	29(±31)
- CP cutané basocellulaire	4 (12,1)	40(±25)
- CP cutané épidermoïde	19 (57,6)	84 (±47)
- CP colon	1 (3,0)	17
- CP sein	1 (3,0)	0
- CP utérus	2 (6,1)	76(±74)
- Adénocarcinome pulmonaire	1 (3,0)	48
- Carcinome épidermoïde pulmonaire	2 (6,1)	47(±4)
- CP vessie	3 (9,1)	64(±35)
- CP testicules	2 (6,1)	34(±16)
Age au moment du diagnostic (en années)	49,0 ± 13,1	
Délai entre greffe et diagnostic de cancer (en mois)	63,2 ± 48,2	
Traitement reçu		
- Chimiothérapie	7 (22,6)	
- Radiothérapie	3 (9,7)	
- Chirurgie	24 (77,4)	
Décès imputable à la néoplasie	5/9 (56)	

Tableau VIII: Caractéristiques des complications néoplasiques *(CP = Cancer Primitif)*

F. Analyse de survie

a) Survie globale

La médiane de survie globale des patients suivis après une transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire sur la période d'étude est de 103 mois, soit un peu plus de 8 ans (Figure 8).

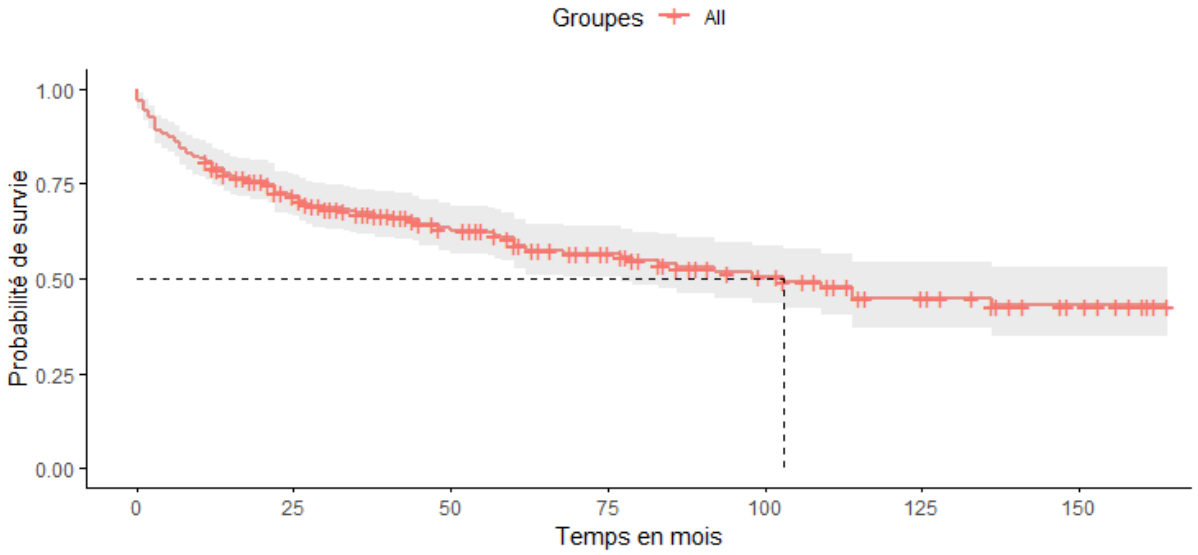


Figure 8 : Courbe de survie globale des transplantations pulmonaires et cardio-pulmonaires au CHU de Nantes (n = 256)

Le type de transplantation influe aussi sur la survie globale. Les patients transplantés mono-pulmonaires ont une survie nettement inférieure comparativement aux patients greffés bi-pulmonaires ou cardio-pulmonaires. Toutes les transplantations mono-pulmonaires ont été faites entre 2006 et 2013. Concernant les transplantations cardio-pulmonaires, la survie à un an s'effondre plus rapidement que les transplantés bi-pulmonaires mais les courbes se rejoignent au-delà de 3 années post-greffe (Figure 9).

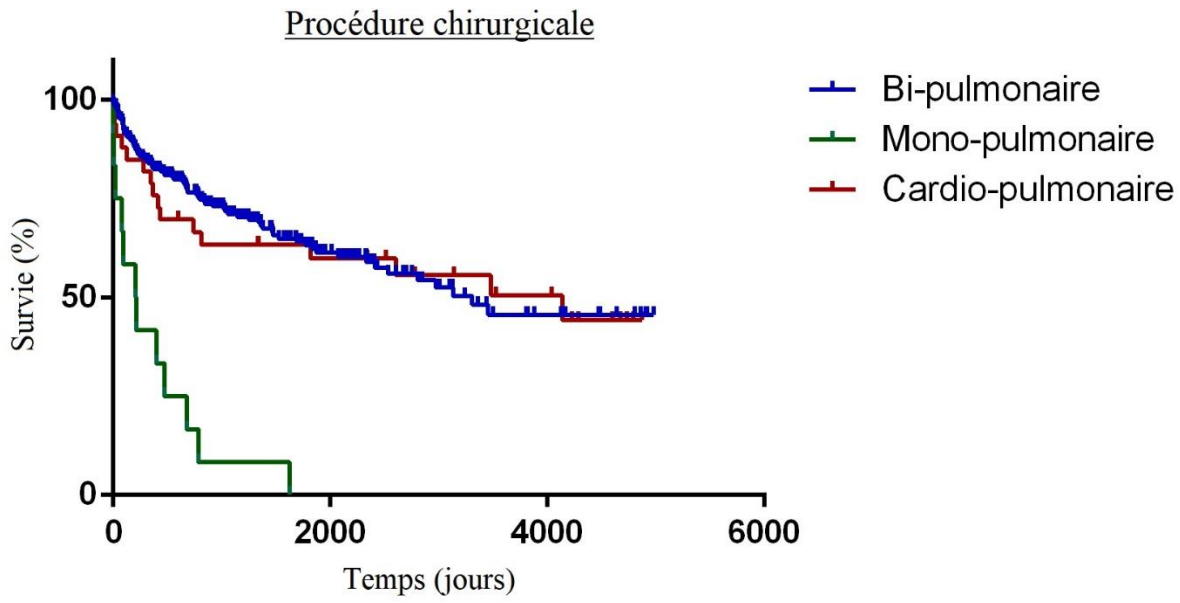


Figure 9 : Courbes de survie en fonction du type de transplantation : bi-pulmonaire, cardio-pulmonaire ou mono-pulmonaire ; au CHU de Nantes (n = 256)

Les différentes causes de décès sont synthétisées dans la Figure 10. On recense 107 décès au total parmi les transplantés pulmonaires et cardio-pulmonaires entre 2006 et 2018. La majorité des décès est imputable à une étiologie infectieuse (38 %), qu'elle soit bactérienne (en majorité), virale ou fongique. Les rejets représentent ensuite 16% des décès. L'item inclus les dysfonctions chroniques de greffon pulmonaire, majoritaires, mais aussi les rejets humoraux, et les rejets aigus. Les complications anastomotiques (8 %) concernent les complications survenant sur les sutures bronchiques ou trachéales : sténoses, fistules, malacies, déhiscences, responsables du décès souvent par détresse respiratoire aigüe sur insuffisance respiratoire chronique. Viennent ensuite les complications néoplasiques : 5 décès sont imputables au cancer. On ne déplore aucun décès secondaire à un carcinome cutané (épidermoïde ou basocellulaire). Parmi les néoplasies responsables du décès, on retrouve un cancer urothélial,

un cancer des testicules, un cancer ORL, un cancer pulmonaire et un cancer colique, tous primitifs. Trois PTLD sont responsables du décès. Enfin, les 18 % de décès classés dans la catégorie « autre » regroupent les défaillances multi-viscérales, la mort encéphalique, l'embolie gazeuse, le choc hémorragique, l'embolie pulmonaire, la pancréatite aigue mais aussi les décès imputables à plusieurs causes associées, comme une surinfection dans un contexte de rejet chronique associé à un PTLD. Dix décès (9 %) n'ont pas de cause explicitée dans le dossier médical (décès à domicile ou dans une autre structure hospitalière).

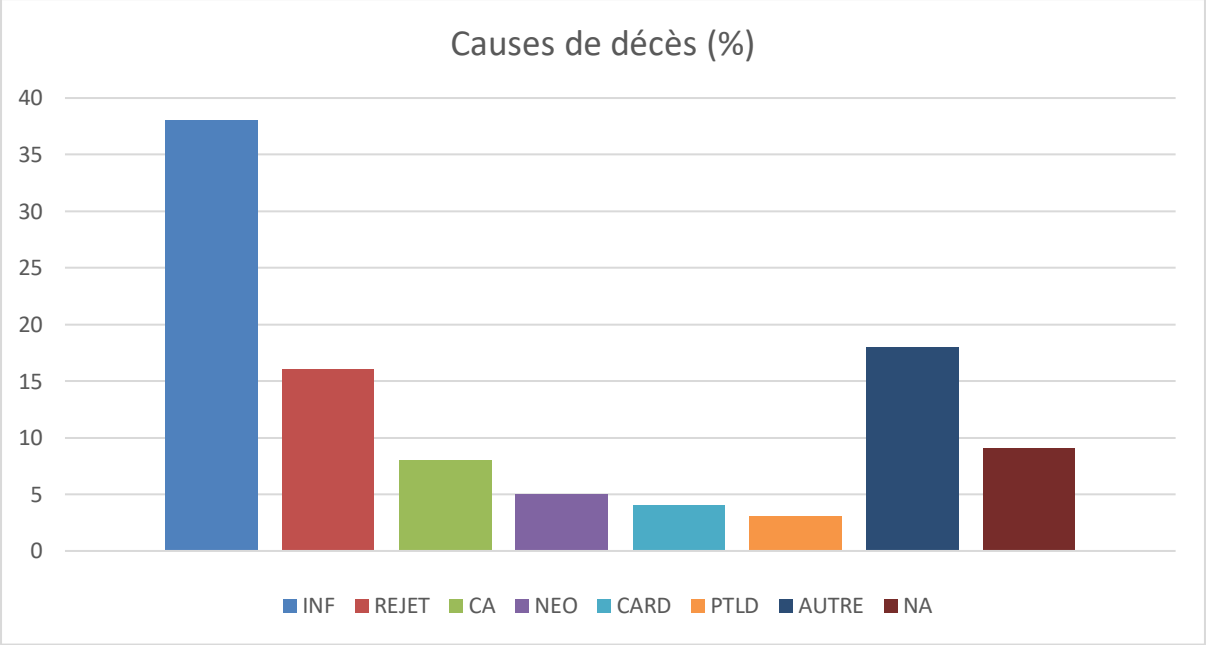


Figure 10 : Etiologies des décès chez les transplantés pulmonaires et cardio-pulmonaires entre 2006 et 2018 (%) *(INF : infections ; CA : Complications Anastomotiques ; NEO : Complications Néoplasiques ; CARD : Complications cardio-vasculaires ; NA : Non Attribuée).*

Le mismatch CMV étant significatif en analyse multivariée, la survie des patients ayant un mismatch CMV a été étudiée et n'est pas différente de celle des patients sans mismatch (Figure 13 en annexe).

b) Survie et néoplasie

L'analyse de survie des patients transplantés pulmonaires et cardio-pulmonaires depuis 2006 montre que le groupe de patients atteints de néoplasie ne présente pas une survie différente que celle du groupe sans néoplasie. (Figure 11 et Figure 14 en annexe).

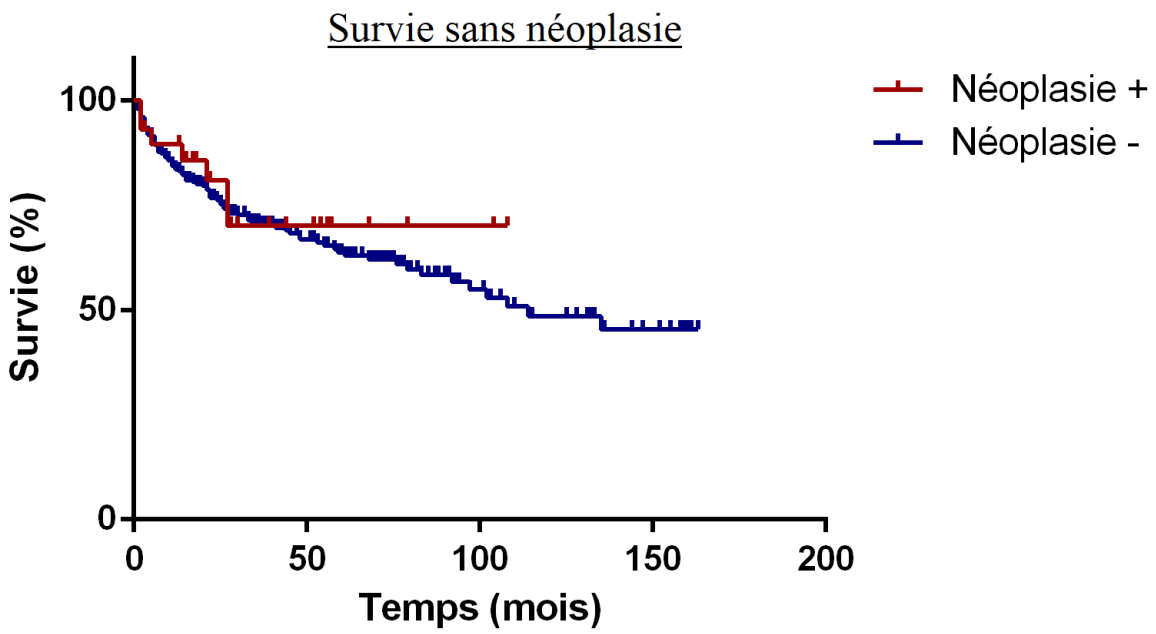


Figure 11 : Comparaison des courbes de survie des patients transplantés, avec ou sans néoplasie d'organes solides

La courbe de survie « néoplasie + » de la Figure 11 inclue les patients atteints de néoplasie uniquement à partir du diagnostic de cancer, jusqu'à la date de décès ou de dernières nouvelles. Avant cela, ils sont inclus dans la courbe de survie sans néoplasie.

Sur l'analyse de la survie en fonction du type de cancer et en séparant les néoplasies cutanés (carcinomes épidermoïdes et basocellulaires) des autres types de cancers solides, nous retrouvons une différence significative en faveur des néoplasies cutanées (*p = 0001*) (Figure 12).

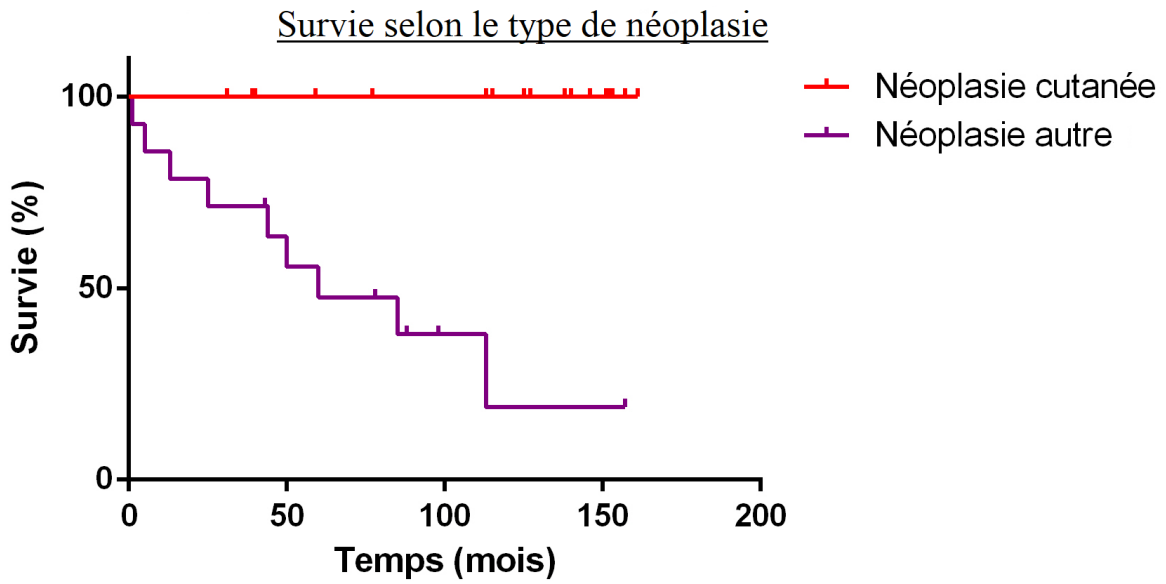


Figure 12 : Comparaison des courbes de survie des patients transplantés atteints de néoplasies : cancers cutanés (carcinomes épidermoïdes et basocellulaires) **VS autres cancers solides primitifs.**

IV. Discussion

A. Intérêt de l'étude

a) Prévalence et incidence

Dans notre étude, la prévalence de complications néoplasiques est de 12,8 %, toutes néoplasies solides confondues (hors PTLD), ce qui est en accord avec la prévalence décrite dans la littérature.

De nombreuses études portent sur la prévalence des complications néoplasiques en particulier chez les transplantés rénaux. L'étude de Mihalov retrouve un taux d'incidence de néoplasies globalement plus faible chez les transplantés rénaux que les transplantés thoraciques (cœurs et poumons). Cependant, les transplantés thoraciques présentent un délai médian de diagnostic de néoplasie plus tardif que les transplantés rénaux (59 mois versus 27), ce qui reste tout de même court comparé à nos résultats (plus de 100 mois). L'importante cohorte multicentrique de l'équipe de Berastequi, portant uniquement sur les complications néoplasiques chez les transplantés pulmonaires, retrouvait une prévalence légèrement inférieure à la nôtre (9,2 %), mais avec un délai moyen de survenue de la néoplasie de seulement 3,7 ans (versus 5,3 ans) (31). Une autre étude, toujours espagnole, portée par Ordóñez Dios retrouvait la même prévalence (9,6 %) mais incluait les PTLD et excluait les cancers cutanés (72). Contrairement à l'équipe de Pérez-Callejo, qui retrouvait dans son étude une prévalence de cancers du poumon chez les greffés pulmonaires à 3,63 % (43), nous n'avons mis en évidence que 3 cas de cancers pulmonaires sur les 265 transplantations réalisées soit 1,1 %. Leur équipe réalise cependant une majorité de greffes chez les patients atteints de fibrose ou de BPCO donc supposés fumeurs et/ou plus âgés que dans notre cohorte, et réalise beaucoup de transplantations mono-pulmonaires, avec 12 cas de cancers recensés sur le poumon natif ; il est aussi comptabilisé des cas de cancers pulmonaires sur poumon explanté. La variabilité de la prévalence des différentes études s'explique notamment par l'hétérogénéité des néoplasies décrites (cancers cutanés, autres tumeurs solides, inclusion de PTLD ou non), ou par le type de transplantation (pulmonaire, cardiaque ou rénal).

b) Les facteurs de risque

Un des facteurs de risque de néoplasie le plus décrit est l'âge du receveur au moment de la transplantation, facteur de risque que nous avons mis en évidence dans l'analyse univariée de notre cohorte (17). Ce facteur de risque n'est pas retrouvé dans l'analyse multivariée mais une forte tendance est mise en évidence pour les receveurs de plus de 50 ans ($p = 0,005$ en analyse univariée, $p = 0,066$ en multivariée). Cette donnée conforte la cohérence de notre étude avec les connaissances retrouvées dans la littérature. La transplantation pulmonaire étant proposée à des patients de plus en plus âgés, il est important de prendre en considération ce surrisque et de ne pas multiplier les facteurs de risque potentiels de néoplasie. Dans notre étude, le receveur le plus âgé a été transplanté à l'âge de 69 ans.

L'autre facteur de risque largement décrit est le tabagisme du receveur (31). Là encore, notre étude relève ce facteur comme étant impliqué dans la survenue de néoplasie. Les fumeurs de plus de 50 paquets-années présentent un HR à 8,73 [2.10-36.3], résultat très significatif y compris en analyse multivariée ($p = 0,003$). Le tabac est donc un facteur de risque majeur de néoplasie solide, tout cancer primitif confondu (pas seulement broncho-pulmonaire), et son implication s'accroit avec le nombre de paquet-années. Les patients fumeurs ou ex-fumeurs, d'autant plus s'ils sont âgés, doivent être particulièrement suivis en post-transplantation y compris sur le long terme, à la recherche de tout cancer primitif. La prévention joue un rôle indispensable et ces données renforcent le caractère obligatoire de l'arrêt définitif du tabac en pré-greffe.

La pathologie initiale est parfois décrite comme étant un facteur de risque de survenue de cancers. La BPCO est d'ailleurs étudiée par Ekström et al. (37). Il est tout de même difficile d'imputer uniquement cette pathologie au sur-risque de cancers, les patients BPCO étant souvent âgés, comorbides, et surtout fumeurs, biaisant fortement les résultats. A contrario, dans notre étude, la mucoviscidose semble être un facteur protecteur de néoplasie (résultat non significatif, $p = 0,04$). Les patients atteints de cette pathologie sont plus jeunes, moins comorbides, et souvent non fumeurs, ce qui peut là aussi expliquer les résultats.

L'implication du donneur dans le risque de survenue de néoplasie post-transplantation chez le receveur est très controversée selon les études. Dans notre cohorte, aucun des paramètres étudiés du donneur n'a pu être mis en évidence comme facteur de risque. Dans la littérature, on retrouve des cas décrits de transmission de cancer par le donneur, non diagnostiqué avant

la transplantation. L'étude de Kauffman, de grande envergure, insiste sur le fait que le taux de tumeur liée au donneur reste extrêmement faible, surtout si on le compare à la mortalité sur liste d'attente (40). Au moment du prélèvement d'organes sur des donneurs décédés, les principaux organes intra-thoraciques et intra-abdominaux doivent être soigneusement examinés afin d'exclure toute trace de maladie néoplasique cachée et toute lésion suspecte doit être biopsiée. Cette procédure est particulièrement importante chez les donneurs âgés où le risque de cancer est significativement plus élevé selon l'étude de Giovanni Stallone (41). Ceci est d'autant plus vrai que l'âge des donneurs augmente avec l'élargissement des critères de dons ces dernières années.

L'induction lors de la greffe par sérum anti-lymphocytaire (Thymoglobuline®) semble associée à un risque plus élevé de néoplasie comparée à l'induction par Basiliximab (Simulect®), avec cependant des résultats non significatifs ($p = 0.087$). Cette tendance est en accord avec les résultats de la littérature (49,50), le Simulect® est de plus en plus utilisé, permettant de limiter ce risque. Toujours dans le cadre du traitement anti-rejet, les posologies de ciclosporine et de tacrolimus à 5 ans sont plus faibles dans le groupe néoplasies. Cela est probablement une conséquence de la complication néoplasique et non une cause : lors de la survenue de la maladie cancéreuse, les anti-calcineurines sont souvent associés à l'Everolimus. Les posologies d'anti-calcineurines peuvent ainsi être franchement diminuées. Ces résultats rendent difficiles la mise en évidence dans notre étude de l'implication des anti-calcineurines dans la survenue de complications néoplasiques. C'est pourquoi nous n'avons pu les étudier dans notre analyse multivariée, cette donnée variant au cours du temps, tout comme la variable d'intérêt : la « survenue d'une complication néoplasique ». Cependant, il est parfaitement reconnu dans la littérature qu'ils sont clairement impliqués dans la cancérogénèse (14,47). Les patients atteints de néoplasie sont plus traités par Everolimus, avec un $p = 2.96\text{^-}6$. Là encore, ce résultat traduit une conséquence et non une cause des complications néoplasiques, d'où l'absence d'analyse multivariée. L'Everolimus étant reconnu pour ses propriétés anti-prolifératives, il est fortement recommandé de l'introduire chez les patients développant une maladie cancéreuse. Le risque de survenue de cancer serait d'autant plus réduit que le schéma immunosuppresseur ne contiendrait pas d'inhibiteurs de calcineurine (11,14).

Notre étude souligne une donnée intéressante car non retrouvée dans la littérature : le mismatch CMV (sérologie donneur positive, sérologie receveur négative, D+/R-) est un facteur protecteur de survenue de néoplasie ($p = 0.031$, en analyse multivariée). La

comparaison du groupe de patients ayant un mismatch CMV avec ceux n'en ayant pas retrouve une différence significative sur la virémie CMV et le traitement associé : les patients ayant un mismatch font plus de virémie CMV et sont plus souvent traités. Le traitement utilisé en curatif le plus souvent est le Ganciclovir (Cymévan®), un antiviral utilisé chez les patients immunodéprimés pour le traitement des primo-infections ou des réactivations au CMV. Ce résultat nous semble plutôt paradoxal car le Ganciclovir provoque de nombreux effets indésirables et notamment une leuconeutropénie, qui peut être sévère dans 15% des cas. Il n'est donc pas intuitif que les patients soumis à ce traitement et donc fortement immunodéprimés fassent moins de néoplasie. Concernant le traitement préventif par Rovalcyte en post-transplantation, il est prolongé chez les patients ayant un mismatch CMV (jusqu'à un an) mais on le délivre aussi chez les patients D+/R+ et D-/R+, ce qui semble exclure l'implication de ce traitement. Nous ne retrouvons pas d'explication évidente à ce résultat.

L'infection à EBV est, elle, connue pour être liée à la survenue d'un PTLD mais notre étude exclue les lymphomes des complications néoplasiques étudiées. Elle n'est en revanche pas connue pour être impliquée dans la survenue de cancers solides. Nombreux sont les donneurs et receveurs immunisés contre l'EBV, il n'y a que peu de mismatch, et aucun dans le groupe néoplasie.

Les infections ou colonisations bactériennes à un an, notamment à *Pseudomonas aeruginosa*, sont plus fréquentes dans le groupe sans complications néoplasiques ($p = 0.03$). Une des explications retenues, est encore une fois que notre cohorte est composée majoritairement de patients atteints de mucoviscidose, souvent colonisés en pré-greffe, et notamment à *Pseudomonas aeruginosa*. Ils sont plus jeunes, moins fumeurs, et donc développent moins de cancers solides en post-transplantation. L'autre hypothèse est peut-être liée au fait que devant des infections bactériennes à répétition, l'immunosuppression est légèrement abaissée pour laisser à l'organisme l'occasion de se défendre, ce qui peut minorer le risque de cancers.

c) Les traitements

Une baisse de l'immunosuppression à 5 ans des anti-calcineurines (ciclosporine et tacrolimus) est observée dans notre cohorte, ainsi qu'une augmentation importante des patients sous Everolimus. Cependant, aucun de nos patients n'a été traité de sa néoplasie par une simple modulation des immunosuppresseurs, tous ont eu d'autres traitements associés, tels que la

chimiothérapie (23 %), la radiothérapie (10 %), et la chirurgie (77 %). Ces traitements suivent les recommandations standards de prise en charge. Chaque type de cancer solide à ses spécificités concernant les traitements employés, et les patients transplantés bénéficient des mêmes recommandations que les patients non greffés. Dans notre étude, on retrouve une nette prédominance de la prise en charge chirurgicale car la majorité des cancers étant cutanés et diagnostiqués précocement, ils peuvent être traités par simple exérèse.

d) La survie

Notre étude ne met pas en évidence de différence significative de survie entre les groupes néoplasie et absence de néoplasie. On retrouve même une légère tendance à une meilleure survie chez les patients atteints de cancers solides. L'étude de Metcalfe réalisée uniquement chez des patients transplantés pulmonaires ne retrouvait elle non plus pas de différence de mortalité entre les 2 groupes, patients atteints de néoplasie ou non (70). Ces résultats s'expliquent pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ils reflètent probablement plutôt la conséquence d'une survie antérieure au diagnostic de cancer plus longue, cette complication survenant tardivement après la greffe. Ensuite, les patients transplantés sont suivis très régulièrement et le diagnostic de cancer est souvent fait à un stade très précoce de la maladie, pouvant permettre un traitement curateur. Ceci est d'autant plus vrai pour les cancers cutanés, qui, on l'a vu dans notre étude, sont associés à un excellent pronostic. Enfin, le suivi des patients après le diagnostic de néoplasie est d'autant plus rapproché et soutenu, et une baisse de l'immunosuppression est souvent envisagée, limitant les risques d'infections, elles aussi associées à un surrisque de mortalité. Ces résultats expriment donc l'idée que chez les patients transplantés pulmonaires, la survenue d'une néoplasie n'entraine pas nécessairement une baisse de mortalité, au contraire. Cependant ces résultats sont à pondérer, les cancers cutanés n'ayant pas été distingués des autres cancers solides. L'analyse distincte de la survie des néoplasies cutanées et des autres types de cancers solides montrent d'ailleurs une mortalité fortement augmentée dans le groupe « autres néoplasies », mortalité d'ailleurs supérieure à celle des patients n'ayant pas présenté de néoplasie (47% de survie à 5 ans post-greffe).

D'autres études de survie réalisées sont difficilement comparables avec la nôtre, car les populations étudiées diffèrent significativement (transplantés rénaux notamment) et la survie est plutôt comparée à celle des patients non transplantés présentant une néoplasie (69). Il est en revanche indiscutable que la survenue d'un cancer solide influe sur la morbidité : séquelles esthétiques d'une prise en charge chirurgicale de cancer cutané, effets indésirables lourds d'un

traitement par chimiothérapie ou radiothérapie, nécessité d'hospitalisations fréquentes et prolongées, puis d'un suivi rapproché, etc. Ces paramètres n'ont cependant pas été relevés dans notre étude.

B. Forces et limites

a) Limites

Le caractère monocentrique de notre étude limite l'extrapolation de nos résultats. Le recueil rétrospectif des données peut être responsable de données manquantes ou approximatives, notamment pour ce qui concerne le recueil de données à un an telles que les infections / colonisations bactériennes ou fongiques.

Le faible nombre de patients atteints de néoplasie dans notre étude (33) limite le nombre d'analyses au sein de ce groupe et l'extrapolation des données. Chaque cancer a ses propres facteurs de risque, comme l'exposition solaire, la consommation alcoolique ou l'infection à HPV qui ne peuvent être étudiés de façon plus précise. Peut-être faudrait-il même distinguer chaque pathologie ayant motivée la greffe (mucoviscidose, BPCO, fibrose) pour être parfaitement comparable.

Par ailleurs, les cancers cutanés n'ont pas le même pronostic ni la même prise en charge que la plupart des cancers solides, tout organe confondu. Il serait intéressant de les distinguer et d'analyser leurs facteurs de risque spécifiques. Leur nombre est certes faible dans notre étude, mais il constitue le groupe largement majoritaire de néoplasie, avec 23 des 33 patients.

La durée de suivi pour les patients transplantés récemment (suivi minimum de 9 mois) ne permet pas d'avoir un recul suffisant pour cette complication survenant tardivement après la greffe. L'étude nantaise sur les complications tardives de la transplantation cardiaque avait d'ailleurs analysé les greffes pour lesquelles on disposait d'au moins 10 ans de recul. Une stratégie similaire pourrait être envisagée dans le cadre de la transplantation pulmonaire, ce d'autant que la survie s'est considérablement améliorée ces dernières années.

b) Points forts

Ce travail permet un état des lieux sur les complications néoplasiques, toutes néoplasies solides confondues, chez les transplantés pulmonaires et cardio-pulmonaires au CHU de Nantes. De nombreuses données ont été collectées, à l'aide de plusieurs logiciels complémentaires, fournissant une large description épidémiologique des facteurs de risque potentiels de complications néoplasiques. Un recul de plus de 13 ans pour les premières transplantations incluses dans l'étude permet l'obtention de résultats pertinents pour l'étude de cette complication tardive.

Peu d'études portent exclusivement sur les complications néoplasiques des transplantés pulmonaires et cardio-pulmonaires. Pourtant, les transplantés thoraciques sont plus à risque de développer une néoplasie que les transplantés rénaux ou hépatiques notamment.

Concernant la cohérence externe de notre étude, nos résultats confirment un certain nombre de points de la littérature, comme l'implication de l'âge et de la consommation de tabac chez le receveur dans le surrisque de survenue d'une néoplasie.

A notre connaissance, aucune étude n'a pu mettre en évidence le mismatch CMV comme facteur protecteur dans la survenue de néoplasie chez le patient transplanté pulmonaire. Des études complémentaires et de plus grandes envergures seraient nécessaires pour s'assurer de l'implication de ce paramètre et l'absence de biais associés. Toutefois, ce facteur étant modifiable, il est intéressant de le connaitre.

Ce travail offre surtout la perspective, après une analyse détaillée globale, de réaliser une analyse distincte, par type de cancer, par type de pathologie initiale. Cependant, une telle étude nécessite d'envisager un grand nombre de patient et, étant donné le faible nombre de procédures annuelles (400 greffes pulmonaires en France par an), des collaborations entre de nombreux centres de transplantations sont indispensables.

V. Conclusion

La transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire est le traitement ultime de nombreuses insuffisances respiratoires terminales, mais expose le patient à de nouvelles complications liées au lourd traitement immunosuppresseur, nécessaire à l'acceptation du greffon. Les complications néoplasiques sont des complications certes tardives mais néanmoins sérieuses qui grèvent le pronostic de la transplantation d'organes solides, et notamment thoraciques. Trente-trois patients, soit 12,9 % des patients transplantés entre 2006 et 2018 au CHU de Nantes ont présenté cette complication.

Cette étude rétrospective soulève la difficulté de mettre en évidence des facteurs de risque clairs et / ou modifiables de survenue de cancers et nombreux sont interdépendants. Les complications néoplasiques sont un groupe de pathologies hétérogènes, les prises en charge et le pronostic qui en découlent sont très variés. Les patients transplantés eux-mêmes sont difficilement comparables entre eux, ayant des profils phénotypiques très hétérogènes. Leur faible nombre rend difficile l'interprétation des résultats, y compris sur des études de plus grandes envergures. Cependant notre étude confirme des facteurs de risque largement décrits dans la littérature tels que l'âge du receveur à la greffe, et la consommation de tabac, surtout à plus de 50 paquets-années. L'arrêt du tabagisme avant la transplantation est un prérequis indispensable. Une prévention et une surveillance accrues de la survenue de cancers sont obligatoires chez ces patients. Par ailleurs, la gestion des traitements est un enjeu majeur, les patients étant soumis à un régime d'immunosuppression tout au long de leur vie. L'Everolimus reste le traitement immunosuppresseur largement prescrit chez les patients ayant un cancer diagnostiqué, pour ces propriétés anti-prolifératives. Enfin, notre étude distingue aussi un effet significativement protecteur du mismatch CMV, sans que l'on explique clairement ce phénomène.

La survie ne semble pas entachée chez les patients transplantés présentant une néoplasie, qui reste une complication tardive, grâce au suivi rapproché dont ils bénéficient, à la prise en charge précoce des cancers, et à la modulation de leur traitement immunosuppresseur. Les néoplasies cutanées étant majoritaires, leur excellent pronostic ne grève pas la survie à long terme de ces patients.

Le nombre de cas limités de cancers restreint les analyses possibles. Mais une étude de plus grande envergure, ciblée sur un type de pathologie cancéreuse, pourrait nous permettre de

mettre en évidence des facteurs de risque spécifiques et de proposer une prise en charge standardisée et ciblée.

VI. Bibliographie

1. Metras H. Note préliminaire sur la greffe totale de poumon chez le chien., Proc. Académie des Sciences, 1950, 231 :1176-7.

2. Cooper JD. The evolution of techniques and indications for lung transplantation. Ann Surg. sept 1990;212(3):249-55; discussion 255-256.

3. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. Lung Homotransplantation in Man: Report of the Initial Case. JAMA. 21 déc 1963;186(12):1065-74.

4. Derom F, Barbier F, Ringoir S, Versieck J, Rolly G, Berzsenyi G, et al. Ten-month survival after lung homotransplantation in man. J Thorac Cardiovasc Surg. juin 1971;61(6):835-46.

5. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 01 1986;314(18):1140-5.

6. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, Weisel RD, Pearson FG, Waters PF, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. Ann Thorac Surg. juin 1988;45(6):626-33.

7. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. Lancet Lond Engl. 17 mars 2001;357(9259):825-9.

8. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. N Engl J Med. 14 avr 2011;364(15):1431-40.

9. Puchalski J, Lee HJ, Sterman DH. Airway complications following lung transplantation. Clin Chest Med. juin 2011;32(2):357-66.

10. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report--2008. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. sept 2008;27(9):957-69.

11. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: a systematic review. Drugs. 2007;67(8):1167-98.

12. Mihalov ML, Gattuso P, Abraham K, Holmes EW, Reddy V. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. Clin Transplant. juin 1996;10(3):248-55.

13. O'Neill JP, Sexton DJ, O'Leary E, O'Kelly P, Murray S, Deady S, et al. Post-transplant malignancy in solid organ transplant recipients in Ireland, The Irish Transplant Cancer Group. Clin Transplant. 0(0):e13669.

14. Gogna S, John S. Post Transplantation Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537256/

15. Serrano OK, Bangdiwala AS, Vock DM, Chinnakotla S, Dunn TB, Finger EB, et al. Post-Transplant Malignancy after Pediatric Kidney Transplantation: Retrospective Analysis of Incidence and Risk Factors in 884 Patients Receiving Transplants Between 1963 and 2015 at the University of Minnesota. J Am Coll Surg. août 2017;225(2):181-93.

16. Zilinska Z, Sersenova M, Chrastina M, Breza J, Bena L, Baltesova T, et al. Occurrence of malignancies after kidney transplantation in adults: Slovak multicenter experience. Neoplasma. 2017;64(2):311-7.

17. Rinaldi M, Pellegrini C, D'Armini AM, Aiello M, Negri M, Arbustini E, et al. Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience. Eur J Cardiothorac Surg. 1 mai 2001;19(5):696-701.

18. Einollahi B, Rostami Z, Nourbala MH, Lessan-Pezeshki M, Simforoosh N, Nemati E, et al. Incidence of malignancy after living kidney transplantation: a multicenter study from iran. J Cancer. 2012;3:246-56.

19. Couetil JP, McGoldrick JP, Wallwork J, English TA. Malignant tumors after heart transplantation. J Heart Transplant. déc 1990;9(6):622-6.

20. Olivari MT, Diekmann RA, Kubo SH, Braunlin E, Jamieson SW, Ring WS. Low incidence of neoplasia in heart and heart-lung transplant recipients receiving triple-drug immunosuppression. J Heart Transplant. déc 1990;9(6):618-21.

21. Roithmaier S, Haydon AM, Loi S, Esmore D, Griffiths A, Bergin P, et al. Incidence of malignancies in heart and/or lung transplant recipients: a single-institution experience. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. août 2007;26(8):845-9.

22. Schettini-Soares M, Júnior OG, Costa HF, Fernandes LM, Abdalla LG, Campos SV, et al. Incidence and Mortality by Cancer in Patients After Lung Transplantation in a Brazilian Institution. Transplant Proc. mai 2017;49(4):882-5.

23. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, et al. Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. Kidney Int. juin 2014;85(6):1395-403.

24. Sandrini S, Setti G, Bossini N, Maiorca P. [Cancer after kidney transplantation]. G Ital Nefrol Organo Uff Della Soc Ital Nefrol. févr 2004;21 Suppl 26:S67-73.

25. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fifth Official Adult Heart Transplant Report—2008. J Heart Lung Transplant. 1 sept 2008;27(9):943-56.

26. Mourad G, Serre J-E, Alméras C, Basel O, Garrigue V, Pernin V, et al. Complications infectieuses et néoplasiques après transplantation rénale. Néphrologie Thérapeutique. 1 nov 2016;12(6):468-87.

27. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. Transplantation. 15 oct 2005;80(2 Suppl):S254-264.

28. Boiron M. Euro Cancer 2008. John Libbey Eurotext; 2008. 500 p.

29. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. Int J Cancer. 15 oct 2009;125(8):1747-54.

30. Acuna SA, Fernandes KA, Daly C, Hicks LK, Sutradhar R, Kim SJ, et al. Cancer Mortality Among Recipients of Solid-Organ Transplantation in Ontario, Canada. JAMA Oncol. avr 2016;2(4):463-9.

31. Berastegui C, LaPorta R, López-Meseguer M, Romero L, Gómez-Ollés S, Riera J, et al. Epidemiology and Risk Factors for Cancer After Lung Transplantation. Transplant Proc. déc 2017;49(10):2285-91.

32. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. juin 2004;4(6):905-13.

33. Knoop C, Dumonceaux M, Rondelet B, Estenne M. Complications de la transplantation pulmonaire : complications médicales. Rev Mal Respir. avr 2010;27(4):365-82.

34. Acuna SA, Huang JW, Daly C, Shah PS, Kim SJ, Baxter NN. Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients With Preexisting Malignancies in Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplantation. mars 2017;101(3):471-81.

35. Faure S, Herrero A, Jung B, Duny Y, Daures J-P, Mura T, et al. Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. J Hepatol. août 2012;57(2):306-12.

36. Roussel JC, Baron O, Périgaud C, Bizouarn P, Pattier S, Habash O, et al. Outcome of Heart Transplants 15 to 20 Years Ago: Graft Survival, Post-transplant Morbidity, and Risk Factors for Mortality. J Heart Lung Transplant. 1 mai 2008;27(5):486-93.

37. Ekström M, Riise GC, Tanash HA. Risk of cancer after lung transplantation for COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:2841-7.

38. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, Merion RM, Bennett WM, McDiarmid SV, et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. janv 2004;4(1):87-93.

39. Penn I. Malignant melanoma in organ allograft recipients. Transplantation. 27 janv 1996;61(2):274-8.

40. Myron Kauffman H, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: donor related malignancies. Transplantation. 15 août 2002;74(3):358-62.

41. Stallone G, Infante B, Grandaliano G. Management and prevention of post-transplant malignancies in kidney transplant recipients. Clin Kidney J. oct 2015;8(5):637-44.

42. Mathew J, Kratzke RA. Lung cancer and lung transplantation: a review. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. juin 2009;4(6):753-60.

43. Pérez-Callejo D, Torrente M, Parejo C, Laporta R, Ussetti P, Provencio M. Lung cancer in lung transplantation: incidence and outcome. Postgrad Med J. janv 2018;94(1107):15-9.

44. Chatron E, Dégot T, Salvaterra E, Dumazet A, Porzio M, Hirschi S, et al. Lung cancer after lung transplantation: An analysis of 25 years of experience in a single institution. Clin Transplant. 2019;33(1):e13446.

45. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, Dragun D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF, et al. The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2018;37(5):537-47.

46. Verleden GM, Vos R, Vanaudenaerde B, Dupont L, Yserbyt J, Van Raemdonck D, et al. Current views on chronic rejection after lung transplantation. Transpl Int. oct 2015;28(10):1131-9.

47. Infante B, Stallone G, Schena A, Maiorano A, Gesualdo L, Schena FP, et al. [Pro and anti-neoplastic effects of immunosuppressive drug in renal transplantation]. G Ital Nefrol Organo Uff Della Soc Ital Nefrol. août 2006;23(4):389-95.

48. Moffatt SD, Metcalfe SM. Comparison between tacrolimus and cyclosporine as immunosuppressive agents compatible with tolerance induction by CD4/CD8 blockade. Transplantation. 27 avr 2000;69(8):1724-6.

49. Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Döhler B. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. Transplantation. 15 mai 2006;81(9):1227-33.

50. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. Transplantation. 15 nov 2003;76(9):1289-93.

51. Herr I, Ucur E, Herzer K, Okouoyo S, Ridder R, Krammer PH, et al. Glucocorticoid cotreatment induces apoptosis resistance toward cancer therapy in carcinomas. Cancer Res. 15 juin 2003;63(12):3112-20.

52. Pufall MA. Glucocorticoids and Cancer. Adv Exp Med Biol. 2015;872:315-33.

53. Collura A, Lefevre JH, Svrcek M, Tougeron D, Zaanan A, Duval A. Instabilité des microsatellites et cancer - De l'instabilité du génome à la médecine personnalisée. médecine/sciences. 1 juin 2019;35(6-7):535-43.

54. Kelly GE, Meikle W, Sheil AG. Effects of immunosuppressive therapy on the induction of skin tumors by ultraviolet irradiation in hairless mice. Transplantation. sept 1987;44(3):429-34.

55. Luan FL, Hojo M, Maluccio M, Yamaji K, Suthanthiran M. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. Transplantation. 27 mai 2002;73(10):1565-72.

56. Boffa DJ, Luan F, Thomas D, Yang H, Sharma VK, Lagman M, et al. Rapamycin inhibits the growth and metastatic progression of non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 janv 2004;10(1 Pt 1):293-300.

57. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R, Friend P, Hutchison B, Morales JM, et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. J Am Soc Nephrol JASN. févr 2006;17(2):581-9.

58. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. Transplantation. 15 oct 2005;80(7):883-9.

59. Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, Schena FP, Rial MDC, Polinsky M, et al. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. Transplantation. 15 août 2011;92(3):303-10.

60. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. Transplantation. 15 mars 2004;77(5):760-2.

61. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. déc 2005;5(12):2954-60.

62. Oliveira VD, Zankl H, Rath T. Mutagenic and cytotoxic effects of immunosuppressive drugs on human lymphocyte cultures. Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant. déc 2004;2(2):273-9.

63. Zwald FO, Spratt M, Lemos BD, Veledar E, Lawrence C, Marshall Lyon G, et al. Duration of voriconazole exposure: an independent risk factor for skin cancer after lung transplantation. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. août 2012;38(8):1369-74.

64. Andrés A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. Crit Rev Oncol Hematol. oct 2005;56(1):71-85.

65. Nguyen TH, Bird NL, Grant EJ, Miles JJ, Thomas PG, Kotsimbos TC, et al. Maintenance of the EBV-specific CD8+ TCRαβ repertoire in immunosuppressed lung transplant recipients. Immunol Cell Biol. 2017;95(1):77-86.

66. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, Micic S, Daly C, Brezden-Masley C, et al. Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. Am J Transplant. 2017;17(1):103-14.

67. Penn I. Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. déc 1993;12(6 Pt 2):S328-336.

68. San-Juan R, Comoli P, Caillard S, Moulin B, Hirsch HH, Meylan P. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Infect. 1 sept 2014;20:109-18.

69. Pedotti P, Cardillo M, Rossini G, Arcuri V, Boschiero L, Caldara R, et al. Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy transplant program. Transplantation. 27 nov 2003;76(10):1448-51.

70. Metcalfe MJ, Kutsogiannis DJ, Jackson K, Oreopoulous A, Mullen J, Modry D, et al. Risk factors and outcomes for the development of malignancy in lung and heart-lung transplant recipients. Can Respir J. févr 2010;17(1):e7-13.

71. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. déc 2007;26(12):1229-42.

72. Ordóñez Dios IM, Montoro Ballesteros F, Vaquero Barrios JM, Cobos Ceballos MJ, Redel Montero J, Santos Luna F. Analysis of the Incidence of Noncutaneous Neoplasia After Lung Transplantation and Its Impact on Prognosis. Transplant Proc. 1 nov 2015;47(9):2659-60.

VII. Annexes

Annexe 1 : Comparaison groupe de patients avec mismatch CMV et groupe sans mismatch

	Mismatch	No mismatch	*p*
	N = 84	*N = 171*	
Age receveur à la greffe – années moy	39,39	40,09	
Sexe féminin receveur – no (%)	40 (48%)	79 (46%)	
Type de pathologie – no (%)			
- Mucoviscidose	40 (48%)	73 (43%)	*0,50*
- BPCO	17 (20%)	49 (29%)	*0,17*
- Fibrose	11 (13%)	13 (8%)	0,17
- HTAP	6 (7%)	14 (8%)	
- LAM	4 (5%)	3 (2%)	
- Autres	6 (7%)	18 (11%)	
Type de transplantation – no (%)			
- Bi-pulmonaire	71 (85%)	138 (81%)	*0,49*
- Mono-pulmonaire	4 (5%)	8 (5%)	
- Cardio-pulmonaire	8 (10%)	24 (14%)	*0,42*
Tabac receveur			
- Fumeur – no (%)	33 (39%)	73 (43%)	*0,69*
- Quantification PA moy	29,57	27,68	
Age donneur à la greffe -années moy	45,54	42,90	
Sexe féminin donneur – no (%)	40 (48%)	82 (48%)	
Tabac donneur			
- Fumeur – no(%)	27 (32%)	50 (29%)	*0,66*
- Quantification PA moy	14,72	15,07	
SU – no (%)	26 (31%)	33 (19%)	0,04
Induction par SAL – no (%)	58 (69%)	127 (74%)	
Immunosuppression – mg/j moy			
- Ciclo M12	440,96	400,31	*0,43*
- Ciclo Y2	366,19	373,42	
- Ciclo Y5	316,67	319,8	
- Tacro M12	10,73	10,00	
- Tacro Y2	9,96	9,31	
- Tacro Y5	7,33	7,03	
- CTC M12	14,70	16,21	
- CTC Y2	9,53	10,51	
- CTC Y5	7,98	6,58	*0,24*
MFM	72 (86%)	144 (84%)	
Everolimus	25 (30%)	51 (30%)	
Imurel	11 (13%)	25 (15%)	

Rejets – no (%)			
- Patients avec RAC prouvés	19 (23%)	45 (26%)	
- DSA +	8 (10%)	27 (16%)	*0,14*
- DCGP	14 (17%)	37 (22%)	*0,41*
Voriconazole			
- Exposition – no (%)	44 (52%)	76 (44%)	*0,29*
- Durée d'exposition - mois moy	3,23	4,80	
Infections / colonisations à 1 an – no (%)			
Virales			
- Virémie CMV	56 (67%)	31 (18%)	3 ,33^-14
- Traitement virémie CMV	56 (67%)	28 (16%)	2,88^-15
- Sérologie EBV donneur +	84 (100%)	162 (95%)	
- Sérologie EBV receveur +	77 (92%)	160 (94%)	
- Virémie EBV > 3 log à un an	21 (25%)	32 (19%)	
Bactériennes : à 1 an			
- Pseudomonas aeruginosa	16 (19%)	31 (18%)	
- Staphylocoque aureus	11 (13%)	17 (10%)	
- Streptocoque pneumoniae	1 (1%)	1 (1%)	
- Haemophilus influenzae	1 (1%)	1 (1%)	
- A. xylosoxidans	3 (4%)	4 (2%)	
- Autres	4 (5%)	15 (9%)	
Fongiques : à 1 an			
- Aspergillus	13 (15%)	34 (20%)	
- Autres	1 (1%)	5 (3%)	
Mycobacterium abscessus à 1 an	0 (0%)	2 (1%)	
Diagnostic de lymphome induit par EBV	4 (5%)	9 (5%)	

Tableau IX : Comparaison des 2 groupes : patients présentant un mismatch CMV VS patients sans mismatch CMV (tests utilisés : T-test et test de Fisher).

Annexe 2 : Données post-opératoires

	Groupe néoplasie	Groupe sans néoplasie	p
	N = 33	*N = 232*	
Immunosuppression :			
- Corticoïdes – mg/j, moy			
M12	17.2	15.3	0.19
Y2	10.6	10.1	0.47
Y5	6.5	7.3	0.42
- Tacrolimus – mg/j, moy			
M12	9.2	10.5	0.47
Y2	8.0	9.9	0.19
Y5	4.2	8.2	0.0007
- Ciclosporine – mg/j, moy			
M12	345.3	431.9	0.04
Y2	328.2	383.9	0.17
Y5	268.3	344.8	0.05
- Traitement par MMF – no (%)	31 (93.9%)	191 (82.3%)	0.13
- Traitement par Everolimus – no (%)	22 (66.7%)	57 (24.6%)	2.96e-6
- Traitement par azathioprine – no (%)	7 (21.2%)	29 (12.5%)	0.18
Type de rejet			
- RAC prouvé histologiquement – no (%)	10 (32.3%)	57 (24.6%)	0.52
RAC prouvé histologiquement - moy	1.2	1.3	0.48
RAC traité par bolus de solu – no (%)	17 (54.8%)	128 (55.2%)	0.71
RAC traité par bolus de solu - moy	1.5	1.6	0.62
- DSA+ – no (%)	6 (18.2%)	30 (12.9%)	0.42
- DCGP – no (%)	11 (33.3%)	42 (18.1%)	0.06
Voriconazole :			
- Exposition au voriconazole – no (%)	17 (51.5%)	106 (45.7%)	0.58
- Durée d'exposition au vorico en mois – moy	5.9	4.0	0.14
Infections :			
virales			
- Virémie CMV – no (%)	11 (33.3%)	78 (33.6%)	1
- Traitement virémie CMV – no (%)	10 (30.3%)	76 (32.8%)	0.84
- Virémie EBV > 3 log à 1 an – no (%)	4(13.8%)2NA	51(32.3%)76NA	0.03
Bactériennes : totales	8 (25.8%) dont 2 patients multicolonisés)	76 (49.0%) dont 24 patients multicolonisés)	0.02
- Pseudomonas aeruginosa	4 (12.9%)	44 (28.4%)	0.08
- Staphylocoque	3 (9.7%)	28 (18.1%)	0.30
- Pneumocoque	1 (3.2%)	1 (0.6%)	0.30
- Haemophilus	0 (0%)	2 (1.3%)	1
- A. Xylo	1 (3.2%)	8 (5.2%)	1
- Serratia	0 (0%)	3 (1.9%)	1

- Stenotrophomonas malto	0 (0%)	8 (5.2%)	0.36
- E. Coli	1 (3.2%)	2 (1.3%)	0.42
- Autres	0 (0%)	5 (3.2%)	0.60
Fongiques : totales	7 (22.6%)	42 (27.1%) (dont 6 patients multicolonisés)	0.66
- Aspergillus	7 (22.6%)	40 (25.8%)	0.82
- Mucor	0 (0%)	4 (2.6%)	1
- Candida	2 (6.1%)	23 (9.9%)	0.75
- Scedo	0 (0%)	1 (0.6%)	1
- Myco Abscess	0 (0%)	2 (1.3%)	1
- Autres	0 (0%)	1 (0.6%)	1
Diagnostic de lymphome induit par EBV – no (%)	0 (0%)	13 (5.6%)	0.38

Tableau X : Analyse univariée des données post-opératoires (tests utilisés : T-test et test de Fischer)

Annexe 3 : Survie des patients avec et sans mismatch CMV

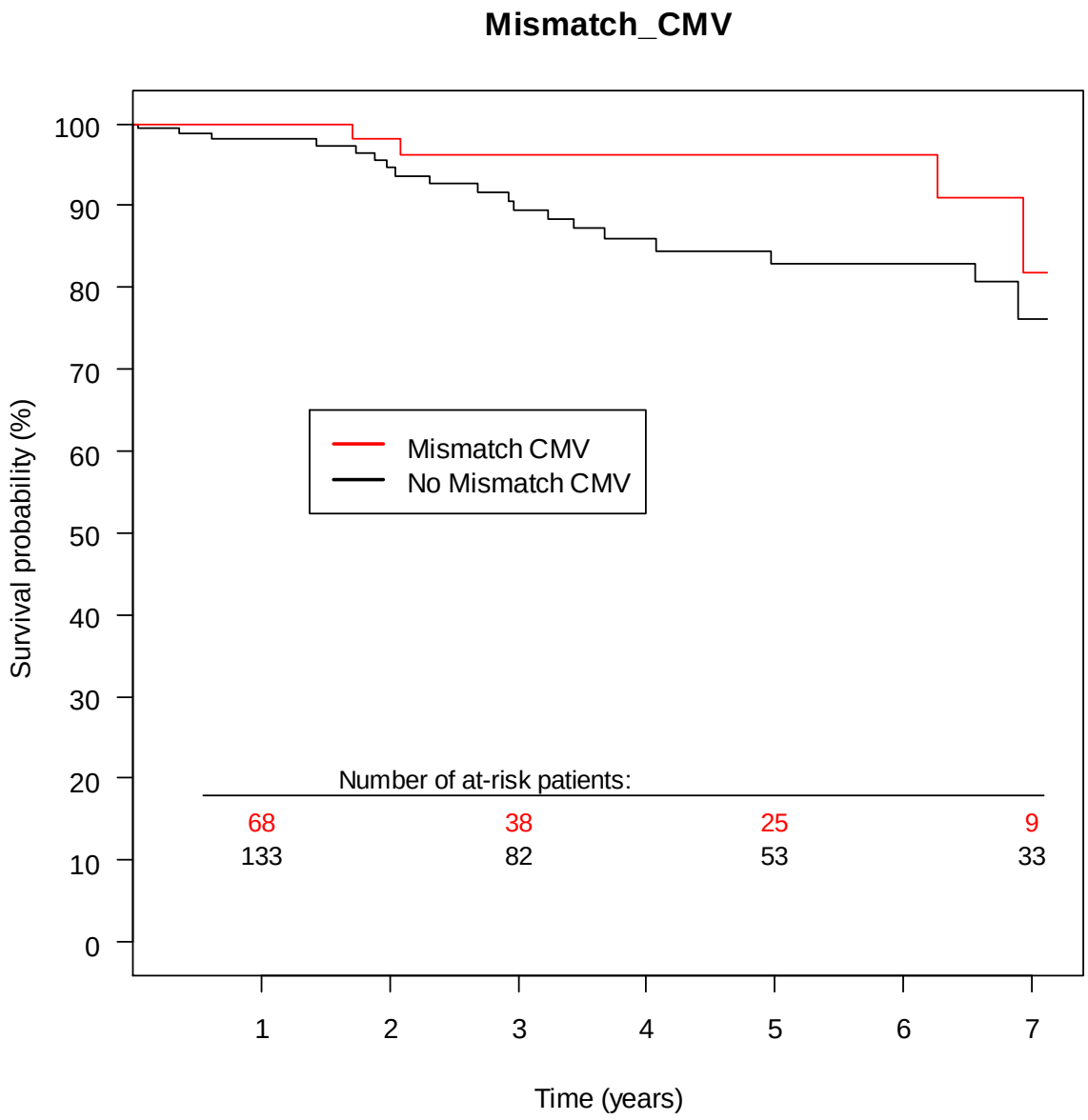


Figure 13 : Comparaison des courbes de survie des patients transplantés, avec ou sans mismatch CMV

Annexe 4 :

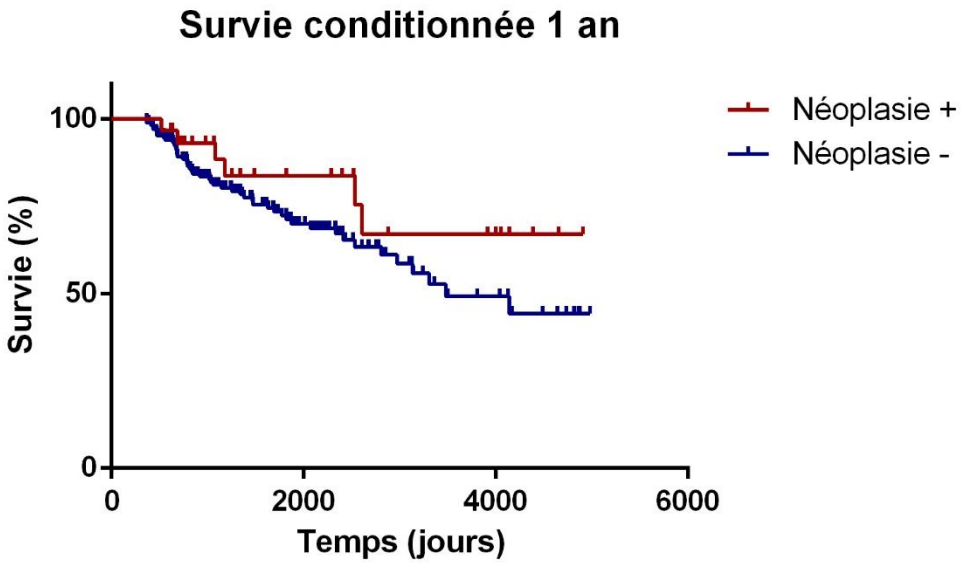
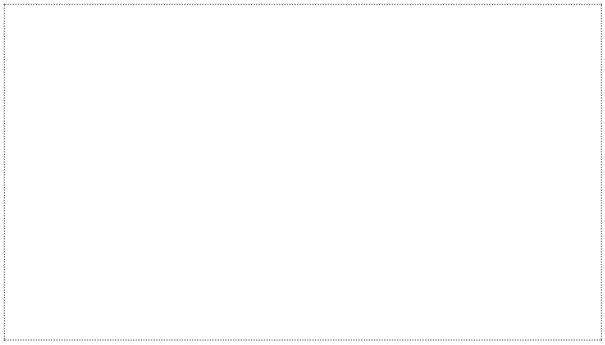


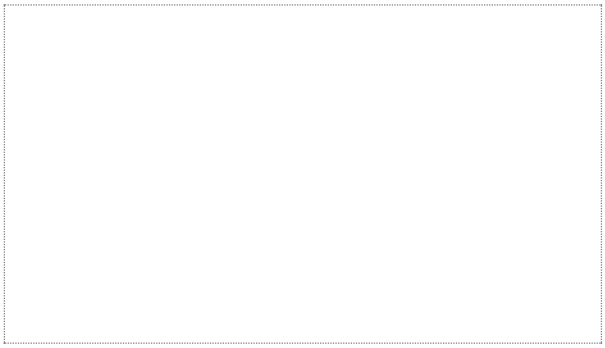
Figure 14 : Comparaison des courbes de survie des patients transplantés, avec ou sans néoplasie d'organes solides, conditionnée à 1 an.

Vu, le Président du Jury,



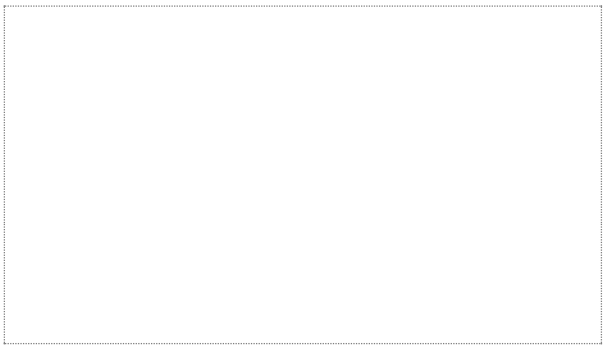
Pr François-Xavier BLANC

Vu, le Directeur de Thèse,



Dr Adrien TISSOT

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : PENHOUET PRENOM : Morgane

Titre de Thèse : Complications néoplasiques en transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire : étude de la cohorte nantaise de 2006 à 2018.

RESUME

Introduction : Les complications néoplasiques représentent un problème fréquent des greffés pulmonaires et deviennent même la principale cause de mortalité au-delà de 10 ans de greffe. L'objectif de cette étude est de définir la prévalence de ces complications ainsi que les facteurs de risque et la survie qui y sont associés.

Matériels et Méthodes : Cette étude nantaise monocentrique, rétrospective inclue 256 patients greffés pulmonaires et cardio-pulmonaires entre janvier 2006 et décembre 2018.

Résultats : Trente-trois patients ont présenté un cancer solide post-greffe soit 12,9 % de notre cohorte. Les facteurs de risque mis en évidence en analyse univariée sont l'âge du receveur ($p < 0,001$), surtout si supérieur à 50 ans, le tabagisme du receveur ($p < 0,001$), surtout s'il est supérieur à 50 paquets-années. En analyse multivariée, le tabagisme du receveur est aussi significatif, le mismatch CMV apparait comme un facteur protecteur ($p = 0,031$). La survie des patients transplantés présentant une néoplasie n'est pas inférieure à la survie des patients indemnes de cancer.

Conclusion : La prévalence des complications néoplasiques reste non négligeable. L'arrêt du tabagisme avant la transplantation est un prérequis indispensable, le suivi et la prévention des receveurs âgés de plus de 50 ans doivent être rigoureux. Une prise en charge précoce des cancers, la modulation des traitements immunosuppresseurs, un suivi rapproché des patients atteints de néoplasie permettent une survie similaire aux patients indemnes.

MOTS-CLES

TRANSPLANTATION PULMONAIRE, COMPLICATIONS NEOPLASIQUES, TABAGISME, IMMUNOSUPPRESSION, MISMATCH CMV