UNIVERSITE DE NANTES

_____

FACULTE DE MEDECINE

_____

Année : 2018 N° 2018-101

THESE

pour le

diplôme d'état de docteur en médecine

en Pneumologie

par

Pierre GAZENGEL
né le 19/02/1990

_____

Présentée et soutenue publiquement le 21/09/2018

_____

Complications anastomotiques bronchiques en transplantation pulmonaire : étude monocentrique rétrospective au CHU de NANTES

_____

Président : Monsieur le Professeur Antoine MAGNAN

Directeur de thèse : Dr Agathe DELBOVE

REMERCIEMENTS

J’aimerai tout d’abord remercier Agathe, sans qui cette thèse n’aurai pas vu le jour, qui n’a jamais cessé de me soutenir, de me guider, de me corriger, animée par une force de travail, une persévérance, une perspicacité toujours renouvelées.

Durant ces quatre années à te côtoyer, j’ai eu le plaisir d’apprendre la médecine à tes cotés aux soins intensifs de pneumologie.

Tu as été également une amie durant ces années nantaises, autour d’un verre ou bien d’un ballon, chez ton père près du marais poitevin, je garde en moi de nombreux souvenirs chaleureux.

Je te souhaite une grande réussite professionnelle en Réanimation à Vannes, où tu brilleras comme à ton habitude, mais surtout beaucoup de bonheur avec Rémy.

Merci à Xavier, pour ses conseils avisés au cours de cette thèse mais aussi tout au long de mon internat.

Merci à Caroline qui guida mes premiers pas d’interne dans le service de Cancérologie.

Merci à Anne-Laure, Stéphanie, Charlotte puis Camille, Carole, Jean, et Emmanuel, Laurie et enfin Raphael, Benjamin, Colin, ces chefs de clinique et assistants que j’ai côtoyé tout au long de mon parcours, qui m’ont formés et épaulés chaque jour.

Merci à Adrien, je pense que tu n’es pas pour rien dans mon choix de me tourner vers la transplantation.

Merci à tous mes co-internes de m’avoir rappelé si souvent qu’aujourd’hui c’est bien moi qui suis de garde, de biblio, d’astreinte.

Merci à Sandrine, Audrey, Hélène, Véronique, Olivier, Virginie, Marie, Cindy, Lolo, Robibi et tant d’autres infirmières et infirmiers avec qui j’ai partagé tant de bons moments à l’hôpital.

Merci au Dr Laurent Vinas, qui m’a fait découvrir cette belle spécialité qu’est la pneumologie.

Un grand merci à David qui a ramené des morts mon ordinateur à un moment où j’avais grand besoin de lui.

Merci à ma mère pour son soutien pendant ces si nombreuses années d’études.

Merci à mon père pour sa relecture attentive.

Merci à Quiterie, l’étoile de ma vie.

LISTE DES ABBREVIATIONS

CA	Complications Anastomotiques
CE	Complications Endoscopiques
BMI	Body Mass Index
BOS	Syndrome de bronchiolite oblitérante
CEC	Circulation extracorporelle
CGR	Culots globules rouges
CIL	Correspondant Informatique et Libertés
CMV	Cytomégalovirus
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPT	Capacité Pulmonaire Totale
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
CTC	Corticoïdes
DPG	Dysfonction primaire du greffon
EBV	Epstein Barr Virus
ECMO	Extracorporal membrane oxygenation
EFR	Epreuves fonctionnelles respiratoires
FiO2	Fraction inspirée d'oxygène
HSV	Herpès Simplex Virus
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IV	Intra veineux
MDS	Morphologie Diamètre Suture
NA	Non Applicable
PA	Pression Artérielle
PaO2	Pression artérielle en oxygène
PPC	Pression positive continue
RNI	Recherche non interventionnelle
SAL	Sérum anti Lymphocytaire
TEC	Technicien d'Etude Clinique
VEMS	Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde
VZV	Varicelle Zona Virus

TABLE DES MATIERES

I. REVUE DE LITTERATURE 1

A. TRANSPLANTATION PULMONAIRE 1
1. Historique 1
2. Epidémiologie 2
3. Complications de la transplantation 3
B. COMPLICATIONS ANASTOMOTIQUES 4
1. Epidémiologie 4
2. Anatomie de la vascularisation bronchique 4
3. Cas particulier des greffés cardiopulmonaires 6
C. DESCRIPTIONS DES PATHOLOGIES ANASTOMOTIQUES BRONCHIQUES 6
1. L'ischémie et nécrose 6
2. La sténose 7
3. La déhiscence 8
4. La bronchomalacie 9
5. Les granulomes 11
D. FACTEURS DE RISQUES DES COMPLICATIONS ANASTOMOTIQUES 11
1. Caractéristiques du donneur et du receveur 11
2. Caractéristiques péri opératoire 12
3. En post greffe 15
E. CLASSIFICATIONS DES COMPLICATIONS ANASTOMOTIQUES 17
1. Classification de COURAUD 17
2. Classification de SHENNIB 17
3. Classification de TEGLA 18
4. Classification de DUTAU 19
5. Classification de l'ISHLT 21
F. LE TRAITEMENT DES COMPLICATIONS ANASTOMOTIQUES 22
1. Les traitements endoscopiques 22
2. Les traitements chirurgicaux 25
3. Traitement médical 25
G. PROBLEMATIQUE 26

II. MATERIEL ET METHODE 27

A. OBJECTIFS 27
1. Objectif principal 27
2. Objectifs secondaires 27
B. POPULATION ETUDIEE 27
1. Description de la population 27
2. Critères d'inclusion 28
3. Critères de non-inclusion 28
C. METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE 28
D. TECHNIQUES D'ETUDES ET D'ANALYSES 28
1. Description détaillée des paramètres d'évaluation 28
2. Calendrier de l'étude 30
E. STATISTIQUES 30
F. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES 31
G. CONSIDERATIONS ETHIQUES 31
1. Information du patient 31

2. Recueil du consentement du patient 32
3. Comité d'éthique 32

III. RESULTATS 33

A. DIAGRAMME DE FLUX ET DONNEES GENERALES 33
B. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES 34
C. EVOLUTION DE L'INCIDENCE EN FONCTION DU TEMPS 36
D. FACTEUR COMPOSITE M3C ET/OU D2 ET/OU S1 37
E. FACTEURS DE RISQUE DE CA 39
1. Analyse univariée 39
2. Analyse multivariée 44
F. ETUDE DE LA CLASSIFICATION MDS 44
2. Sténoses bronchiques : D ≥ 2 46
3. Déhiscence : S1 48
4. Pire MDS 50
G. ANALYSE DE SURVIE 51
H. TRAITEMENTS DES COMPLICATIONS ANASTOMOTIQUES 54
1. Traitement endoscopique 54
2. Traitement chirurgical 55

IV. DISCUSSION 56

A. COMPARAISON DES RESULTATS AVEC LA LITTERATURE : COHERENCE EXTERNE 56
1. Prévalence 56
2. Les facteurs de risques 57
3. Les traitements 60
4. Algorithme de prise en charge proposé 61
5. Survie 62
B. POINTS FORTS ET LIMITES 62
1. Limites 62
2. Points forts 63

V. CONCLUSION 64

VI. BIBLIOGRAPHIE 65

VII. ANNEXES 71

A. ANNEXE 1 : AVIS GNEDS 71
A. ANNEXE 2 : PROTOCOLE CATT 73

I. REVUE DE LITTÉRATURE

A. Transplantation pulmonaire

1. Historique

La première transplantation pulmonaire a été réalisée par le Professeur James HARDY en 1963 (1,2). Sporadique jusque dans les années 1980, la transplantation pulmonaire prend son essor dans les années 1990, avec une augmentation progressive du nombre annuel de transplantation dans le monde. Près de 4000 transplantations sont réalisées par an actuellement (Figure 1). Les indications de transplantation mono pulmonaire sont restreintes, expliquant la stagnation de leur nombre annuel, au profit d'une augmentation très importante des transplantations bi pulmonaires.

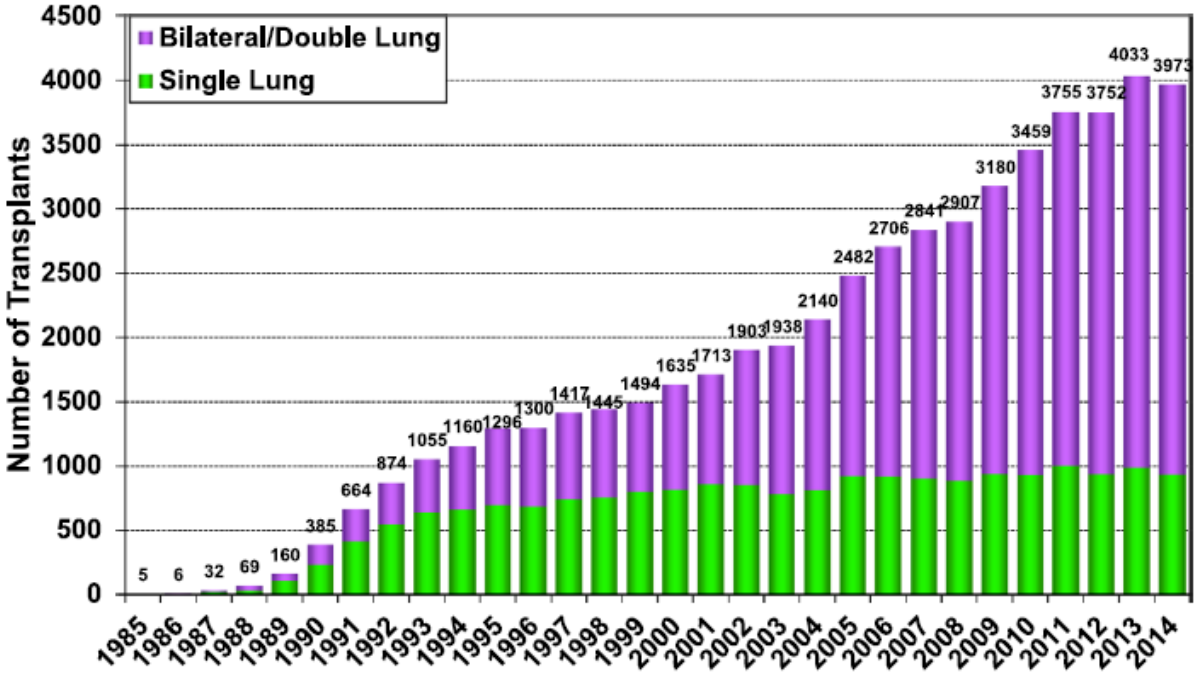


Figure 1 : Nombres de transplantations mono et bi-pulmonaires dans le monde par année, ISHLT 2016 (3).

Les transplants pulmonaires sont issus pour la majorité de donneurs en état de mort encéphalique, catégorie IV de Maastricht révisée en 2013. Depuis 2016, l'agence de biomédecine, qui régule au niveau national les greffes, a autorisé les greffes de patient décédés selon la catégorie III de Maastricht (donneur décédé d'une limitation de soins en réanimation avec décès dans des délais d'ischémie autorisant le prélèvement d'organe).

2. Epidémiologie (3)

La transplantation pulmonaire est le dernier recours face à de nombreuses pathologies respiratoires terminales. Les trois pathologies principales conduisant à une greffe pulmonaire sont la BPCO (36,5%), la fibrose pulmonaire (31,3%) les dilatations des bronches (18,5%), la majorité sur mucoviscidose (15,8%). Les autres indications plus rares sont l'hypertension artérielle (4,4%), la sarcoïdose (2,5%), la lymphangio-léiomyomatose (1,0%), la bronchiolite oblitérante (0,9%), les connectivites (0,7%), le cancer (0,1%). La retransplantation représente 4,1% des indications.

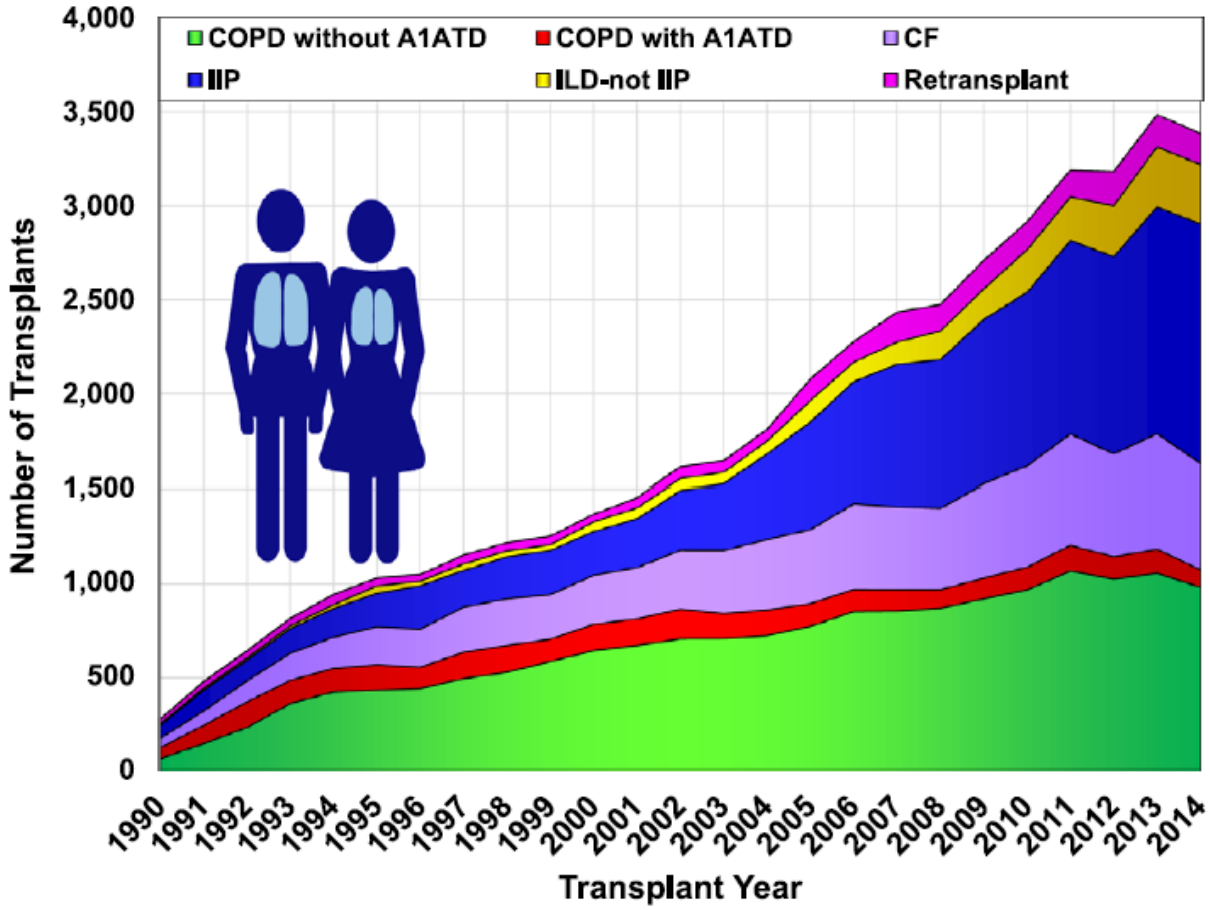


Figure 2 : Indications de transplantation (3)

La greffe pulmonaire est la greffe d'organe solide grevée de la plus haute morbi-mortalité, avec une médiane de survie à 5,8 ans chez l'adulte, d'après le dernier rapport de l'ISHLT en 2016 (Figure 2) (3).

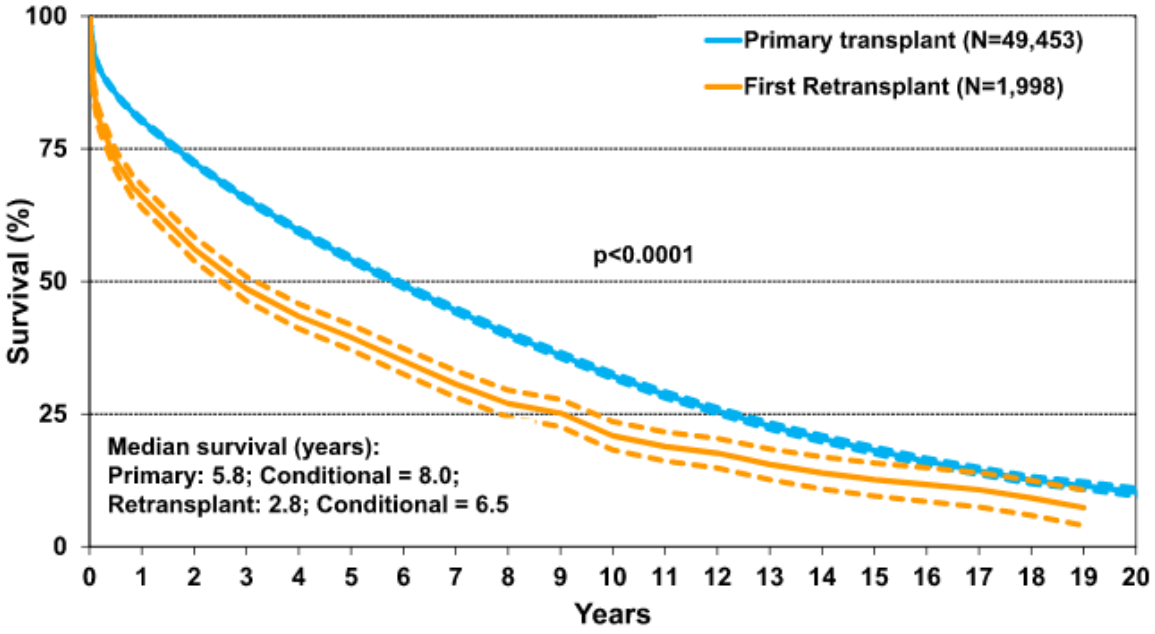


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier représentant la survie des patients transplantés pulmonaires (1ère transplantation et re-transplantation) (3).

3. Complications de la transplantation

Les complications à court terme de la transplantation pulmonaire sont nombreuses : per-opératoires (choc hémorragique, hypoxie), post opératoires immédiates (dysfonction primaire du greffon, hémothorax, infections précoces…). S'y ajoutent les risques de la réanimation (ventilation prolongée, insuffisance rénale, infections…).

Les complications à moyen et long termes incluent les rejets aigus et chroniques, les complications de sutures, les infections (bactérienne, fongiques, parasitaires, virales), les complications liées aux immunosuppresseurs (infection, diabète, facteurs de risque cardio-vasculaire…), et les néoplasies.

B. Complications anastomotiques

1. Epidémiologie

Les complications anastomotiques (CA) en transplantation pulmonaire se définissent par toutes les lésions atteignant l'anastomose ou sa distalité. Les CA bronchiques surviennent dans 1,4% à 33% des cas pour les sutures bronchiques, et 3 à 14% pour les sutures trachéales selon les séries (4–12). La grande variabilité de l'incidence de ces pathologies est en partie liée à l'absence de classification consensuelle.

La mortalité secondaire aux CA, faible, est estimée à 2-4% (2,4,5,7,13,14). Mais, les CA entraînent une morbidité importante avec un recours fréquent aux soins, et un surcoût avec consommation de soins endoscopiques ou chirurgicaux dans 25% des cas. Les CA ont été mises en évidence dès la première transplantation humaine pulmonaire à Pittsburg en 1963. Une nécrose de la bronche souche du donneur est décrite à l'autopsie du patient (15). En 1988, les CA pouvaient survenir chez 62% des patients greffés pulmonaires à Toronto, avec une mortalité de 50% (16). Les CA surviennent encore fréquemment lors des transplantations pulmonaires. L'amélioration des thérapeutiques et de la prise en charge des greffés a permis une réduction de leur nombre, mais les mécanismes complexes de survenue empêchent une prévention optimale.

Les CA font partie des complications précoces, survenant dans 98% des cas dans la première année suivant la greffe (4).

2. Anatomie de la vascularisation bronchique

Le poumon est le seul organe bénéficiant de deux systèmes de vascularisation artériels distincts :

- la circulation pulmonaire qui permet l'hématose au sein des alvéoles
- la circulation bronchique qui permet l'irrigation des voies aériennes basses.

Les artères bronchiques sont le plus fréquemment au nombre de trois (2 gauches et une droite). A gauche, elles prennent naissance à partir de l'aorte descendante thoracique. A droite, l'artère bronchique présente de nombreuses variations anatomiques et peut naitre de l'aorte thoracique, d'une artère intercostale, ou de l'artère bronchique

supérieure gauche. Les artères bronchiques vascularisent la partie distale de la trachée, la carène, les bronches souches, puis tout l'arbre bronchique. Elles vont former un plexus dans la sous-muqueuse bronchique.

La circulation pulmonaire assure l'hématose via les alvéoles pulmonaires. Elle vascularise les bronchioles terminales grâce à des anastomoses entre les branches distales du système artériel bronchique et les artérioles pulmonaires au niveau des alvéoles.

En transplantation pulmonaire, dans la majorité des cas, les artères bronchiques ne sont pas réimplantées car la difficulté de réimplantation augmente le temps d'ischémie. En l'absence de rétablissement de la vascularisation artérielle bronchique, un flux sanguin rétrograde permet une irrigation de la paroi bronchique. Ceci explique que le phénomène ischémique prédomine en regard de l'arbre bronchique proximal.

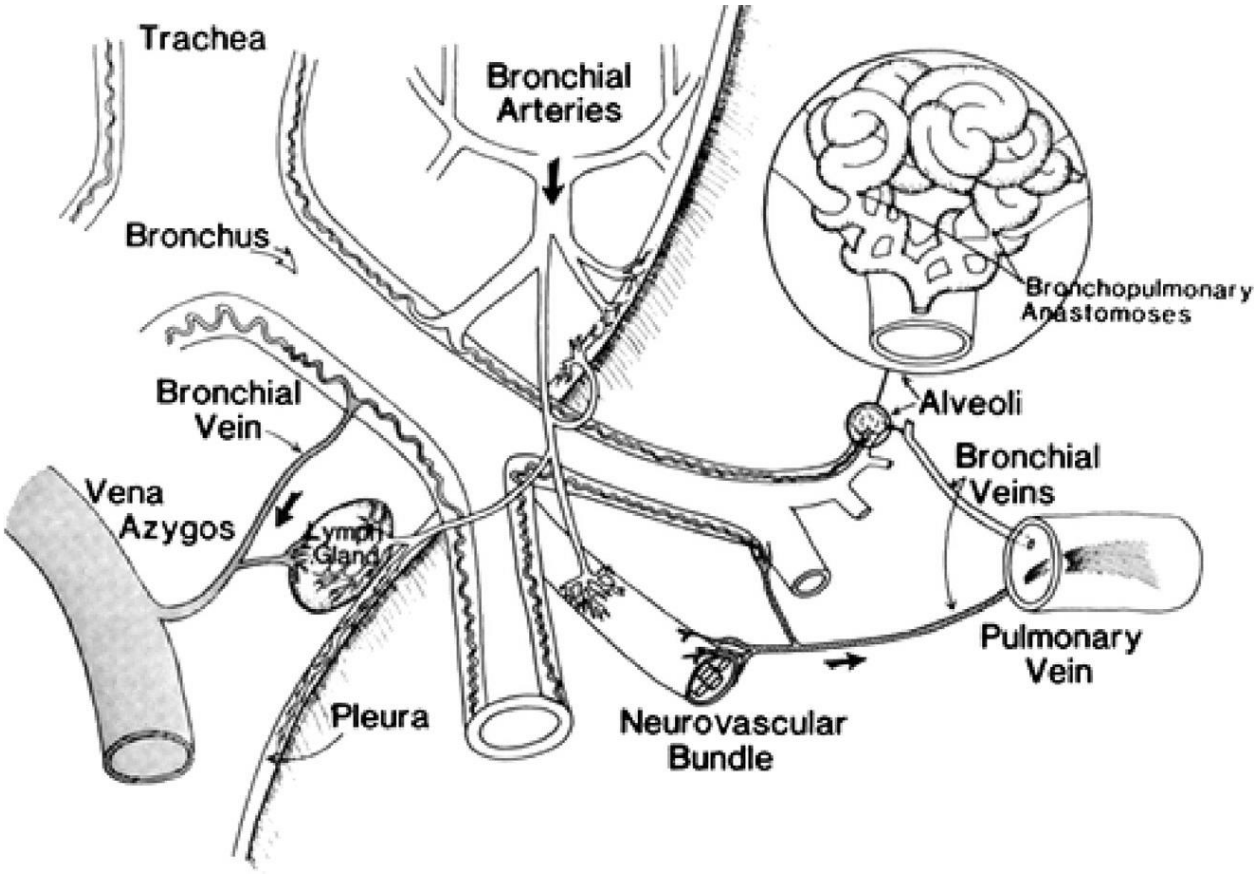


Figure 4 : Schéma de la vascularisation bronchique (13).

3. Cas particulier des greffés cardiopulmonaires

Les patients transplantés cœur-poumon, plus rares, constituent un sous-groupe de patients à part. L'anastomose est effectuée au niveau trachéal (unique) et non bronchique. La vascularisation trachéale et bronchique est alors permise par les collatérales des artères coronaires issues du donneur, par le biais de la vascularisation artérielle péricardique (17,18). L'incidence des complications anastomotiques est de ce fait beaucoup moins fréquente (3-14%).

C. Descriptions des pathologies anastomotiques bronchiques

On peut distinguer 5 complications anastomotiques majeures au décours d'une greffe pulmonaire.

1. L'ischémie et nécrose

La transplantation pulmonaire est la seule greffe d'organe solide ne bénéficiant pas d'une revascularisation artérielle systémique. L'ischémie bronchique est donc quasiment systématique au décours d'une greffe pulmonaire.

En effet, la vascularisation artérielle bronchique, sectionnée pendant la dissection, n'est pas rétablie en pratique courante du fait de la complexité du geste et du rallongement du temps opératoire, qui est néfaste pour le greffon par l'augmentation du temps d'ischémie froide.

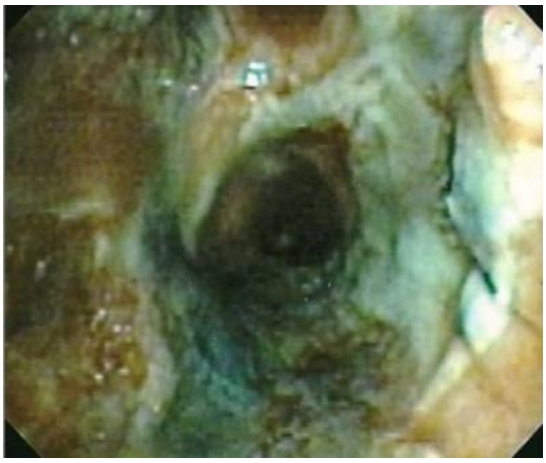


Figure 5 : Ischémie et nécrose de suture bronchique (2).

Grâce aux anastomoses distales entre la circulation bronchique et artérielle pulmonaire (cf. Anatomie bronchique § I.B.2.), le flux rétrograde artériel pulmonaire permet une oxygénation de la muqueuse bronchique, mais celle-ci décroit progressivement de l'alvéole jusqu'aux bronches souches. Ceci explique la présence prépondérante de l'ischémie en regard des sutures bronchiques.

Une revascularisation par néo-angiogénèse se développe progressivement, favorisée par la sécrétion de facteurs de croissances induite par l'hypoxémie cellulaire. Cette dernière est effective en 2 à 4 semaines (19).

2. La sténose

Il s'agit de la 2ème complication endobronchique la plus fréquente. Elle survient dans 1,6 à 32 % des cas (20). Elle est secondaire au phénomène d'ischémie qui, si elle se prolonge, entraîne une cicatrisation inadaptée. Le plus souvent localisée en regard de l'anastomose bronchique, elle peut plus rarement concerner (2,5 à 3% des cas) une bronche segmentaire non anastomotique.

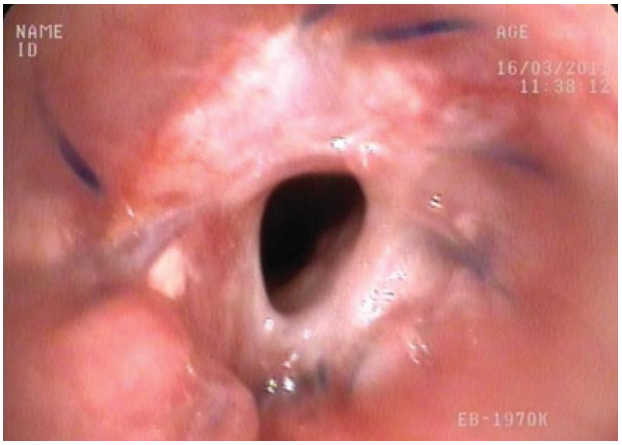


Figure 6 : Sténose de suture bronchique (5).

Le « Vanishing Bronchus Intermedius Syndrome » (VBIS) correspond à la disparition quasi complète du tronc intermédiaire. La prise en charge de ce syndrome est complexe. Il est le plus souvent inaccessible à toute thérapeutique et impacte la survie : la médiane de survie est estimée à 25 mois après le diagnostic (2).

La symptomatologie augmente avec l'importance de la sténose, mais il est difficile de donner un seuil au-delà duquel le patient est symptomatique. En effet, l'adaptation fonctionnelle liée à une atteinte progressive permet une tolérance meilleure, qu'une sténose survenant plus rapidement. D'autres facteurs confondants de dyspnée peuvent

s'associer, tels une éventuelle atteinte diaphragmatique, un épanchement pleural persistant, de la surcharge hydrique, un rejet… La tolérance sera d'autant moins bonne que d'autres facteurs seront associés.

Les manifestations cliniques de la sténose peuvent être une dyspnée, une toux ainsi que des pneumopathies obstructives récidivantes, par atélectasies lobaire(s) voire pulmonaires. Le risque d'encombrement par des sécrétions épaisses est réel, pouvant conduire à l'obstruction complète d'une bronche déjà sténosée, alors responsable d'une symptomatologie bruyante.

La diminution du VEMS aux EFR est un mode de révélation fréquent (21). Les traitements proposés sont en majorités endoscopiques : dilation au bronchoscope ou au ballonnet, laser argon, pose d'endo-prothèse bronchique. Une surveillance rapprochée par fibroscopie bronchique est alors requise. Les sténoses, surviennent pour l'essentiel entre 2 et 9 mois post- transplantation (5).

3. La déhiscence

La déhiscence ou fistule est la complication bronchique la plus grave en greffe pulmonaire. Elle se définie par une perte de continuité de la muqueuse bronchique en regard de l'anastomose. Cette complication est rare mais grevée d'une forte mortalité.

Figure 7 : Déhiscence de suture bronchique (5).

Selon la localisation et la structure anatomique de contact, on distingue :

- Les fistules borgnes : de meilleurs pronostic, il existe une cicatrisation en dessous de la fistule, et donc pas de conséquence

- Les fistules broncho pleurales qui sont le plus souvent associées à un pneumothorax et/ou à une pleurésie purulente
- Les fistules broncho-médiastinales qui peuvent être responsables de pneumo médiastin et/ou de médiastinites
- Les fistules bronchovasculaires qui conduisent à des hémoptysies de grande abondance, ou bien à des embolies gazeuses qui peuvent toutes deux conduire à un décès rapide du patient
- Les fistules broncho-œsophagiennes, exceptionnelles, qui peuvent être à l'origine de pneumopathies (22).

Le diagnostic endoscopique des fistules peut être difficile et la TDM thoracique est souvent nécessaire pour confirmer une suspicion de déhiscence.

Le traitement proposé est soit (20) :

- Endoscopique : la pose d'une endoprothèse bronchique peut exclure la fistule, et permettre une cicatrisation dirigée
- Chirurgical :
    - La résection anastomose n'est possible que si le tissu sous-jacent est sain. Elle peut donc être réalisée soit très précocement, soit à distance.
    - La chirurgie de recouvrement est souvent préférée si le délai d'apparition est moyen (épiploon, muscle intercostal, patch péricardique)
    - L'explantation du greffon avec retransplantation.

4. La bronchomalacie

La malacie est définie par une diminution du calibre de la bronche de plus de 50% en expiration. C'est un phénomène dynamique, à la différence de la sténose qui est fixe (une composante malacique ajoutée est toujours possible). Ce phénomène s'aggrave dans les conditions d'hyperpression intra thoracique comme le décubitus, l'augmentation du travail respiratoire (effort) et la toux (2,5).

La malacie résulte de l'altération du cartilage dans les voies aériennes proximales, elle est la conséquence de la chirurgie et des phénomènes ischémiques initiaux (23,24).

Les symptômes principaux sont la toux, la dyspnée sifflante, une difficulté d'expectoration et des infections itératives.

Les explorations fonctionnelles respiratoires montrent un trouble ventilatoire obstructif avec baisse du VEMS. Il existe souvent un aspect bi phasique ou cranté de la courbe débit / volume, témoin de la zone de collapsus (24).

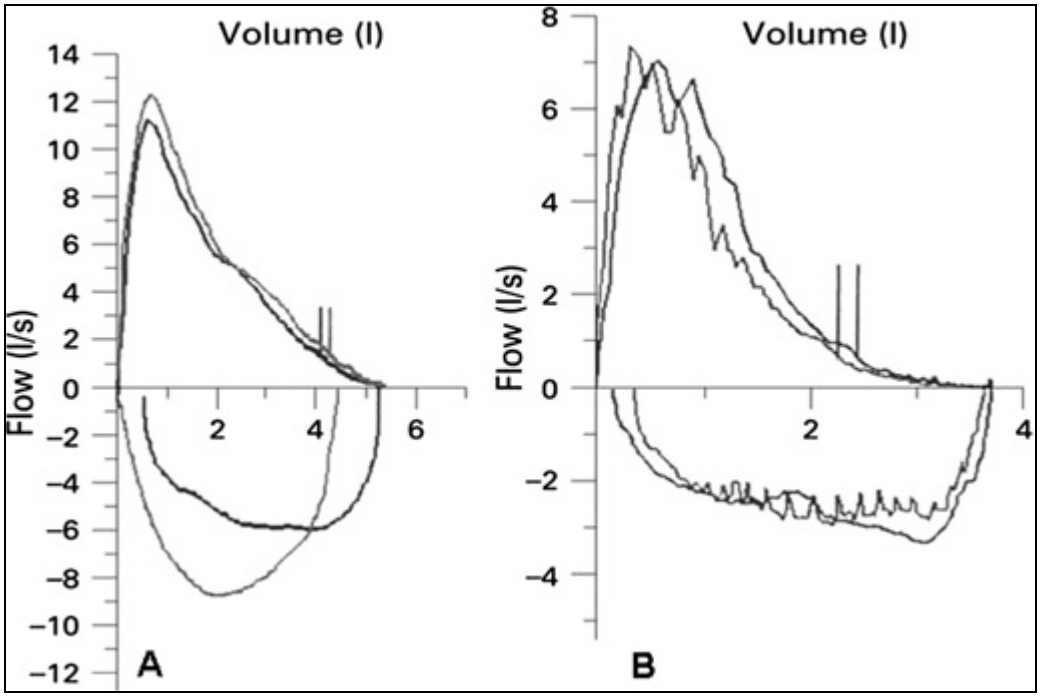


Figure 8 : Courbe débit volume normale (A) et pathologique (B), avec aspect cranté de la courbe expiratoire témoin du phénomène dynamique (24).

Les traitements possibles sont la ventilation en pression positive continue (PPC), afin de prévenir le collapsus respiratoire. La PPC agit comme une attelle pneumatique. Cette thérapeutique est non invasive, mais elle est limitée par son utilisation essentiellement nocturne. L'autre possibilité est la mise en place d'endoprothèses, mais elle est limitée par le risque de migration prothétique, que majore encore le caractère dynamique du collapsus (23).

5. Les granulomes

Il s'agit d'une hyperplasie de la muqueuse bronchique liée à un phénomène inflammatoire, parfois entretenu par présence d'une endoprothèse bronchique (5). Les granulomes peuvent être volumineux, entrainant une obstruction quasiment totale de la bronche.

Ces granulomes peuvent être traités par désobstruction mécanique au laser argon, ou par cryothérapie. L'objectif de cette méthode est essentiellement de réduire le volume, mais elle est exposée au risque de récidive.

D. Facteurs de risques des complications anastomotiques

1. Caractéristiques du donneur et du receveur

a) Donneur

La ventilation mécanique prolongée au-delà de 48-72 heures avant l'explantation (2,25) est un facteur de risque retrouvé dans plusieurs études. La taille du donneur et surtout le mismatch morphologique est aussi un risque de complication. Les hypothèses physiopathologiques évoquées sont le mismatch de calibre bronchique, mais aussi la ventilation mécanique sur un mismatch de CPT. En effet, la ventilation mécanique est protectrice en péri opératoire, avec un volume courant administré de 6-8 mL/kg de poids théorique (lui-même calculé selon la taille). Le volume courant imposé en cas de mismatch de taille important (application de la référence donneur ou receveur ?) peut provoquer des barotraumatismes au greffon (26). L'âge du donneur a été corrélé à l'augmentation des CA dans certaines études (25). Les greffes issues de donneurs Maastricht III ne sont pas associées à une augmentation du risque de CA (27).

b) Receveur

Le mismatch morphologique donneur / receveur a été décrit ci-dessus.

La présence d'une colonisation bronchique préalable a été retrouvée comme facteur de risque dans certaines études (4), ainsi que l'âge avancé du receveur.

2. Caractéristiques péri opératoire

a) La technique chirurgicale

Depuis la première transplantation pulmonaire chez l'homme en 1963 par le Dr James Hardy (15), de nombreux progrès techniques sont survenus en chirurgie, pour améliorer les techniques anastomotiques :

- Le choix de l'anastomose bronchique a été proposé par l'équipe du Dr Noirclerc à Marseille (28). Elle a supplanté l'anastomose trachéale. L'absence de revascularisation et de réimplantation vasculaire bronchique implique une ischémie bronchique, et encore plus trachéale, comme il a été décrit ci-dessus (cf. § I.B.2), La problématique était telle au début de la transplantation pulmonaire qu'on y adjoignait la suppléance vasculaire péricardique déjà décrite (29).

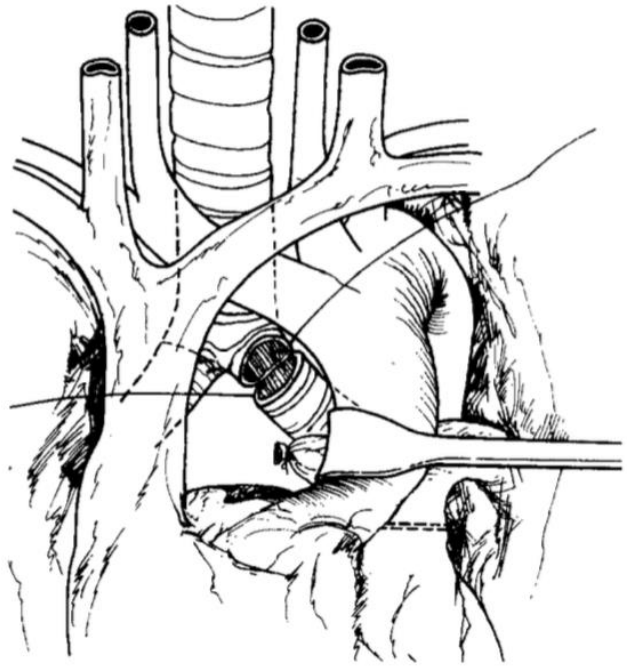


Figure 9 : Technique anastomose bronchique de Noirclerc en 1990 (28).

- L'abandon de la revascularisation artérielle bronchique. Bien que proposée par certains auteurs (30) cette technique n'est pas réalisée de manière courante du fait de sa complexité technique et de l'allongement de la durée de l'intervention (et donc du temps d'ischémie froide). La réimplantation artérielle bronchique limiterait l'ischémie, diminuerait la survenue d'infections bronchiques et de rejet chronique type syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) (31) si l'on en croit quelques cohortes mono centriques et de faibles effectifs.

- L'arrêt de l'anastomose bronchique télescopique systématique. Proposée un temps par certaines équipes (32), elle augmentait le risque de sténose bronchique. Elle faisait se chevaucher les parois bronchiques au lieu de les suturer bout à bout.
- L'abandon du recouvrement anastomotique. Plusieurs techniques ont été proposées au fil des décennies pour essayer de renforcer les anastomoses bronchiques et leur vascularisation. L'omentopexie consistait en un recouvrement des anastomoses par de l'épiploon. Des recouvrements par des pédicules intercostaux, des patchs péricardiques ont également été proposés. Ces techniques prolongeaient l'intervention sans pour autant modifier l'incidence de complications anastomotiques (33).
- La diminution de la longueur des bronches souches du greffon (34): une anastomose bronchique la plus distale possible (au niveau de l'éperon de division lobaire supérieure à droite, et au niveau de la division lobaire supérieure et inférieure à gauche) conduit à une franche diminution des pathologies anastomotiques, passant de 18,1% à 2,3% dans l'étude de FitzSullivan (35). La problématique secondaire est la plus grande difficulté d'appareillage des sténoses bronchiques en endoscopie, nécessitant le plus souvent la pose de prothèses bifurquées.

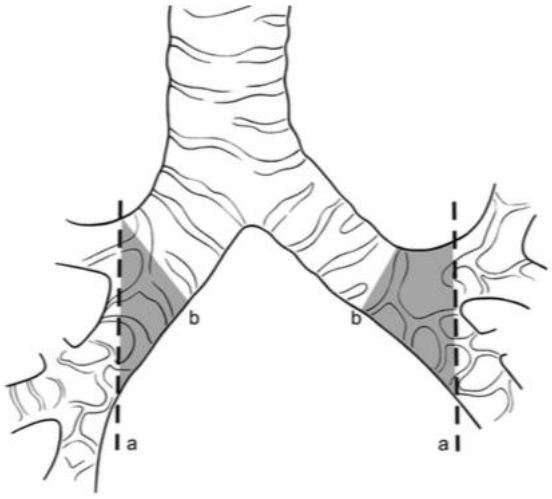


Figure 10 : Schéma d'anastomose distale (36).

- Le temps d'ischémie : c'est un facteur débattu. Un temps d'ischémie prolongé devrait théoriquement aggraver l'ischémie bronchique (6,32,37), mais cela est partiellement contre balancé par les techniques actuelles de préservation d'organe (cf. § ci-dessous). Cependant, plusieurs études n'ont pas montré de CA plus

importante sur la 2ème anastomose réalisée (transplantation pulmonaire séquentielle). Il est possible que le facteur principal soit le temps d'ischémie extrême, mais aucune étude n'a réellement tranché ce sujet. Un délai d'ischémie inférieur à 6h est globalement recommandé pour la morbi-mortalité globale de la greffe (36).

- L'intérêt de la pose d'une ECMO (extra corporal membrane oxygenation) est en débat. Certaines études récentes retrouvent une augmentation des CA lorsqu'il est nécessaire de recourir à l'ECMO (8) (en analyse univariée et non en multivariée), mais pas dans d'autres études (4). Ce facteur est d'interprétation difficile, puisque la pose d'ECMO (veino-veineuse ou artério-veineuse) est parfois effectuée en cas de choc cardiogénique ou d'hypoxie majeure per opératoire, conditions qui aggravent l'ischémie ; mais si cette ECMO est employée en post opératoire, elle peut assurer une meilleure oxygénation.

b) Le post opératoire immédiat

De nombreux facteurs peuvent améliorer ou aggraver la souffrance ischémique de la muqueuse bronchique :

- L'application de l'hypothermie et le flush per opératoire par Perfadex® (solution de préservation pauvre en potassium et riche en dextran) permettent de diminuer la souffrance tissulaire pendant la phase d'ischémie froide (2,38). La technique d'administration est également importante, l'addition d'un flush rétrograde diminuant encore le risque de CA.
- Une instabilité hémodynamique initiale prolongée joue un rôle délétère sur l'irrigation de la muqueuse bronchique (39)
- La dysfonction primaire du greffon (DPG) induit une souffrance hypoxique, un œdème muqueux pouvant perturber le phénomène de cicatrisation. La DPG est une forme du dommage alvéolaire diffus induit, lors du déclampage chirurgical, par la reperfusion suivant l'ischémie. La DPG, dont la définition a été revue en 2017 (38), correspond à un rapport PaO2/FiO2 <300 dans les 72 heures suivant la transplantation. La DPG semble être corrélé aux complications anastomotiques (4).

	Infiltrat radiologique pulmonaire	P/F
DPG grade 0	NON	Quel qu'il soit
DPG grade 1	OUI	> 300
DPG grade 2	OUI	200-300
DPG grade 3	OUI	<200

Table 1 : Définition de la DPG selon l'ISHLT 2017 (40).

- La ventilation prolongée du receveur joue probablement un rôle sur l'ischémie bronchique car la pression positive de la ventilation mécanique modifie les contraintes imposées à la muqueuse bronchique, perturbant l'irrigation tissulaire (6).

3. En post greffe

a) Immunosuppresseurs et rejet

Le rejet aigu est décrit comme pourvoyeur de complications anastomotiques (6). Les progrès en termes d'immunosuppression, tant en terme de molécule que de protocole (corticothérapie, induction par sérum anti lymphocytaire, apparition des anti-calcineurines), ont permis une diminution de son incidence. L'apparition des anti-calcineurines est un facteur majeur de la diminution des rejets.

La corticothérapie a un rôle ambivalent : elle diminue le rejet, mais a un effet néfaste sur la cicatrisation. Des corticoïdes fortes doses (>0,42 mg/kg/m2) en pré-greffe induisent des défauts de cicatrisation anastomotique, une augmentation du risque de déhiscence et de mortalité en post greffe (39). Il est préconisé en pratique courante de diminuer la corticothérapie en cas de complication anastomotique pour faciliter la cicatrisation muqueuse (14).

L'utilisation trop précoce d'inhibiteur de mTOR tel le sirolimus ou l'everolimus induit un retard de cicatrisation par inhibition de la néo-angiogénèse, et conduit à des déhiscences (41). Son utilisation dans les 6 premiers mois suivants la greffe est déconseillée et les sutures doivent être contrôlées par endoscopie avant toute introduction d'inhibiteur de mTOR.

b) Les infections

Aspergillus fumigatus semble être le principal agent infectieux prédisposant aux complications anastomotiques (42). Il est retrouvé dans près de 50% des bronches des patients au premier mois de la greffe, malgré l'utilisation fréquente d'antifungiques administrés localement (aérosols) ou par voie systémique.

D'autres pathogènes filamenteux comme *Rhizopus, Mucor*, ou bien des levures comme *Candida albicans* ont été suspectés, bien que les données soient moins robustes. Ces pathogènes fungiques ont un pouvoir invasif en envahissant localement la muqueuse. Ce mécanisme serait facilité par la faible vascularisation tissulaire, ce qui diminue les barrières immunitaires. Par la suite, l'infection entretiendrait localement l'ischémie et la nécrose.

Les infections bactériennes à *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae* semblent également faire le lit des complications anastomotiques (4,32).

c) Le côté droit

La prévalence semble plus importante en regard de la bronche souche droite que la bronche souche gauche dans une étude récente (4), alors qu'elle touchait plus volontiers la bronche souche gauche dans les années 1990 (43). Des raisons anatomiques plaident pour une ischémie majorée du côté droit. En effet, la bronche souche gauche bénéficie de 2 artères bronchiques, issues directement de l'aorte la plupart du temps. La bronche souche droite n'est vascularisée que par 1 artère bronchique, dont la naissance est anatomiquement variable (aorte thoracique, artère bronchique supérieure gauche, artères inter costales...) (2).

E. Classifications des complications anastomotiques

Depuis les années 1990, plusieurs équipes ont proposés des classifications des complications anastomotiques. Aucun consensus n'existait jusqu'à la parution d'une classification par l'ISHLT en 2018.

1. Classification de COURAUD

La première classification proposée par Couraud en 1992 (44) reprenait la description de sutures de 19 patients dans les 15 jours suivant la greffe. Elle les divisait en 5 grades de cicatrisation, en fonction de l'aspect de la muqueuse et de la présence de nécrose de la muqueuse bronchique. La corrélation avec la survenue de complications anastomotique était suggérée mais non prouvée. Cette classification n'était pas exhaustive et ne s'intéressait qu'au stade précoce du suivi des patients.

Grade 1.	Complete circumferential primary mucosal healing
Grade 2 A.	Complete circumferential primary healing of the airway wall without necrosis and with partial primary mucosal healing
Grade 2 B.	Complete circumferential primary healing of the airway wall without necrosis but with no primary mucosal healing
Grade 3 A.	Limited focal necrosis (extending less than 0.5 cm from the anastomotic line)
Grade 3 B.	Extensive necrosis.

Figure 11 : Classification de Couraud (45)

2. Classification de SHENNIB

La classification de Shennib, publiée en 1994 (46) distingue 6 catégories de suture : suture normale, ulcération ou granulation, nécrose partielle, nécrose totale, sténose et malacie. Il était possible de préciser l'extension des lésions (< ou > à 50% de la circonférence), et d'estimer la diminution du calibre (< ou > à 50% du calibre de la bronche). Cette classification ne prenait cependant pas en compte les déhiscences, et n'envisageait ni la coexistence de plusieurs pathologies ni la localisation des lésions visualisées.

(i) No necrosis (primary healing mucosa to mucosa)
(ii) Ulceration or granulation
  (a) Mucosal ulceration (<50% of circumference)
  (b) Mucosal ulceration (>50% of circumference)
  (c) Mucosal granulation (<50% narrowing of airway in diameter)
  (d) Mucosal granulation (>50% narrowing of airway in diameter)
(iii) Partial-thickness necrosis
  (a) Submucosal and cartilage necrosis (<50% of circumference)
  (b) Submucosal and cartilage necrosis (>50% of circumference)
  (c) Healing by granulation (<50% narrowing of diameter)
  (d) Healing by granulation (>50% narrowing of diameter)
(iv) Full-thickness necrosis
  (a) Full-thickness necrosis (<50% of circumference)
  (b) Full-thickness necrosis (>50% of circumference)
  (c) Healing by granulation (<50% narrowing of diameter)
  (d) Healing by granulation (>50% narrowing of diameter)
(v) Stricture and malacia
  (a) Fibrotic stricture (<50% narrowing of airway in diameter)
  (b) Fibrotic stricture (>50% narrowing of airway in diameter)
  (c) Anastomotic malacia (restricted to anastomosis and 1 cm proximal and distal to it)
  (d) Diffuse malacia (involving all donor proximal airways)

Figure 12 : Classification de Shennib (46).

3. Classification de TEGLA

La classification TEGLA proposée en 2004 (47) est plus exhaustive que celle de son prédécesseur. Elle comprend 5 paramètres : la perte de substance en regard de la muqueuse (ulcérations), l'extension des lésions, la présence de sutures intactes ou non les complications anastomotiques (granulations, nécrose, déhiscence, sténose, malacie). Elle ne présente cependant pas de code synthétique permettant un usage aisé en pratique courante.

Figure 13 : Classification de TEGLA (47).

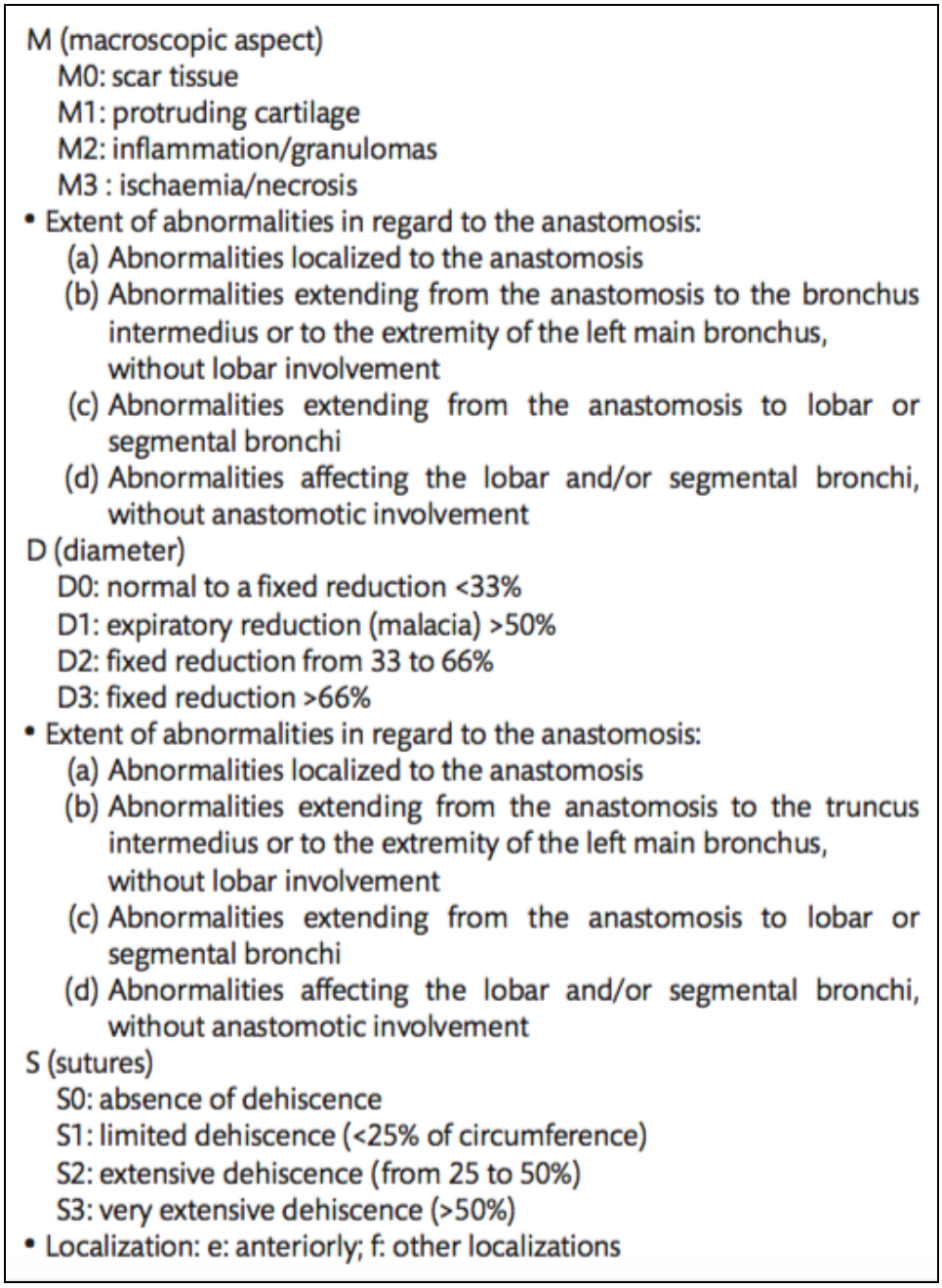
4. Classification de DUTAU

Le Groupe Transplantation a mandaté le Groupe d'Endoscopie de Langue Française (GELF) afin de développer une classification endoscopique permettant de décrire l'aspect macroscopique des anastomoses bronchiques et des voies aériennes d'amont, d'une manière standardisée et aussi exhaustive que possible.

Dutau *et al.* (5) ont proposé en 2014 une classification MDS (Figure 23), reprenant 3 paramètres de descriptions des sutures bronchiques : l'aspect macroscopique, le diamètre bronchique et le respect des sutures. Des sous catégories permettent de

localiser les lésions et de définir leur gravité de manière croissante. Cette classification a pour vocation, au même titre que la classification TNM en oncologie, de faciliter la surveillance, d'avoir une codification simple et de guider la thérapeutiques des complications anastomotiques bronchiques.

Il s'agit du système de classification le plus clair, mais il n'a pas été évalué et n'a fait l'objet que d'une étude (4).



M (macroscopic aspect)
- M0: scar tissue
- M1: protruding cartilage
- M2: inflammation/granulomas
- M3 : ischaemia/necrosis

• Extent of abnormalities in regard to the anastomosis:
- (a) Abnormalities localized to the anastomosis
- (b) Abnormalities extending from the anastomosis to the bronchus intermedius or to the extremity of the left main bronchus, without lobar involvement
- (c) Abnormalities extending from the anastomosis to lobar or segmental bronchi
- (d) Abnormalities affecting the lobar and/or segmental bronchi, without anastomotic involvement

D (diameter)
- D0: normal to a fixed reduction <33%
- D1: expiratory reduction (malacia) >50%
- D2: fixed reduction from 33 to 66%
- D3: fixed reduction >66%

• Extent of abnormalities in regard to the anastomosis:
- (a) Abnormalities localized to the anastomosis
- (b) Abnormalities extending from the anastomosis to the truncus intermedius or to the extremity of the left main bronchus, without lobar involvement
- (c) Abnormalities extending from the anastomosis to lobar or segmental bronchi
- (d) Abnormalities affecting the lobar and/or segmental bronchi, without anastomotic involvement

S (sutures)
- S0: absence of dehiscence
- S1: limited dehiscence (<25% of circumference)
- S2: extensive dehiscence (from 25 to 50%)
- S3: very extensive dehiscence (>50%)

• Localization: e: anteriorly; f: other localizations

Figure 14 : Classification MDS de Dutau (5).

5. Classification de l'ISHLT

Ischemia and Necrosis (I)

Location

a. Perianastomotic—within 1 cm of anastomosis
b. Extending > 1 cm from anastomosis to major airways (bronchus intermedius and distal left main-stem)
c. Extending > 1 cm from anastomosis into lobar or segmental airways

Extent

a. <50% circumferential ischemia
b. >50% to 100% circumferential ischemia
c. <50% circumferential necrosis
d. >50% to 100% circumferential necrosis

Dehiscence (D)

Location

a. Cartilaginous
b. Membranous
c. Both

Extent

a. 0% to 25% of circumference
b. >25% to 50% of circumference
c. >50% to 75% of circumference
d. >75% of circumference

Stenosis (S)

Location

a. Anastomotic
b. Anastomotic plus lobar/segmental
c. Lobar/segmental only

Extent

a. 0% to 25% reduction in cross-sectional area
b. >25% to 50% reduction in cross-sectional area
c. >50% but <100% reduction in cross-sectional area
d. 100% obstruction

Malacia (M)

Location

a. Perianastomotic—within 1 cm of anastomosis
b. Diffuse—involving anastomosis and extending beyond 1 cm

Figure 15 : Classification ISHLT (2).

L'ISHLT a proposé en 2018 une nouvelle classification des complications anastomotiques (2). Elle critique l'absence d'estimation possible de la gravité de l'ischémie et de la nécrose dans la classification de Dutau. En effet, les deux phénomènes y sont regroupés dans la même catégorie. Une autre critique soulevée est le caractère imprécis de la localisation des lésions.

F. Le traitement des complications anastomotiques

1. Les traitements endoscopiques

a) Débridement

Plusieurs techniques endoscopiques permettent d'augmenter le diamètre des bronches sténosées. Parmi les instruments utilisés en bronchoscopie souple, on peut citer : le laser YAG, l'électrocoagulation argon, et la cryothérapie.

Le laser YAG et l'électrocoagulation (2) permettent l'ablation de lésions exophytiques dans la lumière bronchique, ou facilitent la dilatation d'une sténose par incision radiale. Ces thérapeutiques ont l'avantage d'un effet immédiat. Elles présentent quelques risques :

- La combustion : ce risque est important s'il existe une prothèse en silicone ou s'il y a une administration d'oxygène en per opératoire.
- Les saignements endobronchiques.
- La déhiscence de la muqueuse bronchique, pouvant entraîner une hémoptysie massive ou une embolie gazeuse.

La cryothérapie semble pourvoyeuse de moins de complications que ces deux précédentes techniques et offrirait de meilleurs résultats en terme de récidive (14).

La curiethérapie, ou brachythérapie serait une alternative efficace (48), employée par certaines équipes. Cette technique de radiothérapie consiste à mettre en place un tube irradiant au sein des bronches pour lutter contre la prolifération épithéliale et la survenue de sténose et de granulome. Initialement décrite en oncologie thoracique dans le cadre de sténoses malignes, cette technique pourrait être utilisée dans les sténoses, mais n'a été décrite actuellement que dans des séries de cas.

L'utilisation de mitomycine C intra bronchique a été décrite. La sécurité de cette molécule intra bronchique n'est actuellement par avérée. Elle n'est rapportée que dans des cas cliniques (49).

b) Colles bronchiques

Certaines équipes ont décrit l'utilisation de colles (13) instillées en fibroscopie bronchique pour traiter des déhiscences localisées d'anastomose. Il s'agit de cas isolés ou de faibles effectifs de patient, les données de la littératures sont incertaines quant à la validité de telles techniques.

c) Dilatation

La dilatation bronchique peut être réalisée par deux techniques principales.

La dilatation au ballon est réalisable en fibroscopie bronchique souple. Elle consiste en l'insertion d'un guide avec présence d'un ballon, qui est progressivement gonflé pour rétablir le calibre souhaité. Elle présente comme principal inconvénient un risque de récidive à distance du geste, conduisant à répéter l'intervention à plusieurs reprises (2).

La dilatation en utilisant des forceps ou bougies rigides de calibres de plus en plus importants est une autre alternative, qui nécessite un bronchoscope rigide et donc une anesthésie générale.

Ces deux techniques exposent au risque de déhiscence de suture, voire de désunion complète de cette dernière.

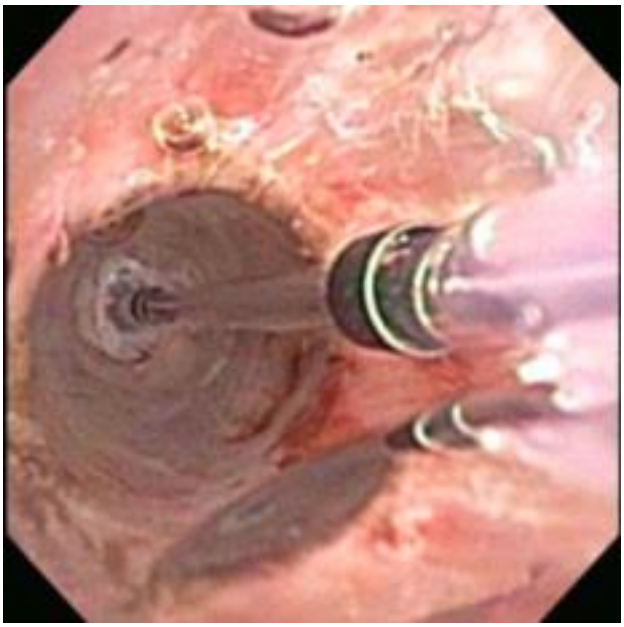


Figure 16 : Procédure de dilatation au ballon (14).

d) Prothèses bronchiques

Deux types de prothèses « classiques » existent, avec des indications différentes.

Les prothèses auto-expansives métalliques non couvertes sont des prothèses grillagées. Elles peuvent être insérées en fibroscopie souple. Elles stimulent la prolifération endothéliale par irritation de la muqueuse bronchique. L'indication théorique est la déhiscence de suture, afin de stimuler la ré-épithélialisation. Leur utilisation est néanmoins controversée du fait du risque de surinfections, et du risque d'induire des granulomes et des adhérences, qui rendent difficile leur ablation (19,35,49).

Les prothèses en silicone bifurquées ou rectilignes sont utilisées en pratique courante dans les cas de sténoses bronchiques (20). Leur mise en place est effectuée sous bronchoscopie rigide. Ce type de prothèse est bien mieux toléré, avec un risque de granulome moindre que les modèles métalliques. Leur ablation après régression de la sténose est beaucoup plus simple (50).

Elles ont l'inconvénient de provoquer des obstructions fréquentes avec infections itératives. Leur caractère souple prédispose à la migration de prothèse, justifiant leur repositionnement ou leur ablation en bronchoscopie rigide.

Figure 17 : Prothèse OKI (G) et DUMON bifurquées (D).

Des prothèses bronchiques résorbables ont été testées par une équipe tchèque chez des patients transplantés avec sténoses (51). Ce sont des stents en Polydioxanone, biodégradables. Ce type de matériel a pour avantage de ne pas nécessiter de nouvelle intervention pour son ablation, une fois que la sténose a régressée et que la muqueuse a cicatrisée.

2. Les traitements chirurgicaux

En cas d'échec des thérapeutiques endoscopique et surtout en cas de déhiscence compliquée d'une fistulisation, un traitement chirurgical s'avère nécessaire.

a) Déhiscence

La mise en place d'un drainage pleural est un élément primordial en cas de survenue de pleurésie purulente ou de pneumothorax liés à une fistule broncho pleurale. Il est parfois nécessaire de réaliser une pleurostomie (gueule de four) pour permettre la cicatrisation) (20).

Le traitement endoscopique, avec mise en place de colle biologique (glu, méthyl-2-cyanoacrylate, fibrinogène) n'est possible que pour des fistules de petite taille < 3-5 mm (20).

Plusieurs techniques de recouvrement de l'anastomose bronchique sont possibles en cas de déhiscence. L'utilisation de l'épiploon avec « omentopexie » (52), la greffe d'un pédicule confectionné à partir de muscle intercostal, et l'apposition d'un patch péricardique ont été décrits dans des case report (53). La résection anastomose peut s'envisager si la déhiscence est précoce et que la bronche sus ou sous-jacente est suffisamment saine et vascularisée (délai < 48h, rare en pratique).

Dans certaines situations critiques, comme l'hémoptysie massive, seule une pneumonectomie ou une re-transplantation permettent la survie du patient.

b) Sténose

Dans certains cas de sténose réfractaire, des résections d'anastomoses bronchiques peuvent être proposées, avec parfois une lobectomie selon l'extension de la sténose (2,20).

3. Traitement médical

Le traitement médical correspond essentiellement à la réduction des facteurs de risque et à la prise en charge des complications. La baisse de la corticothérapie pour

favoriser la cicatrisation a été évoquée plus haut. En cas de fistule, une antibiothérapie adaptée à la flore bronchique et/ou pleurale est recommandée. Un drainage médical ou chirurgical doit être réalisé en cas de pleurésie ou de pneumothorax.

G. Problématique

Les études sur les facteurs de risque des complications endobronchiques sont pour la plupart composées de petits effectifs, mono centriques, rétrospectives, avec des résultats parfois discordants (emphysème pulmonaire, mismatch CPT donneur / receveur, ventilation du donneur, durée d'ischémie du greffon…).

Une meilleure connaissance des facteurs de risques pourrait permettre la prévention de leur survenue ; prévention pré-opératoire si possible, amélioration des techniques chirurgicales, amélioration des techniques d'immunosuppression et du management post opératoire.

L'autre hypothèse de cette étude est qu'une classification adéquate pourrait standardiser la description des complications, et permettrait de définir un algorithme en fonction du stade de chacune d'entre elles. L'utilisation de la classification MDS dans cette étude, sans pouvoir la valider du fait de la méthodologie rétrospective, apportera des éléments concernant sa faisabilité, sa pertinence et la description objective et standardisée qu'elle permet.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Objectifs

1. Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer la prévalence des complications endoscopique (CE), définies par une complication anastomotiques graves selon la classification MDS à 1 an d'une greffe pulmonaire ou cardiopulmonaire.

Le critère d'évaluation principal est la survenue d'une complication endoscopique (CE) définie par une complication ≥ M3c et/ou ≥ D2 et/ou ≥ S1.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires seront :

- de décrire l'épidémiologie des CE selon la classification MDS
- de décrire l'épidémiologie des CA symptomatiques, définies par la nécessité d'un traitement endoscopique ou chirurgical
- d'évaluer les facteurs de risque des complications de sutures bronchiques et trachéales à J1, J7, M3, M6, M12 selon leur type (ischémie ≥M3c, sténose ≥50%, déhiscence) selon la classification MDS
- de décrire les traitements réalisés en fonction de chaque complication CE et CA selon la classification MDS
- d'analyser la survie avec et sans complication pour chaque type
- et enfin d'élaborer une proposition d'algorithme de prise en charge de ces complications.

B. Population étudiée

1. Description de la population

Les patients éligibles seront tous les greffés pulmonaire et cardio-pulmonaire entre 2010 et 2016 au CHU de Nantes, soit 147 patients éligibles selon le registre de transplantation.

Le recrutement est effectué par consultation du registre de greffes pulmonaires de l'unité de transplantation thoracique de Nantes.

2. Critères d'inclusion

Tous les patients majeurs greffés mono-pulmonaires bi-pulmonaires et cardio-pulmonaires entre janvier 2000 et décembre 2017 au CHU de Nantes seront éligibles.

3. Critères de non-inclusion

Les critères de non inclusions sont :

- Les patients mineurs, les majeurs sous tutelle et les personnes protégées
- Le patient ayant exprimé son opposition au recueil de données.

C. Méthodologie générale de la recherche

La recherche présente les caractéristiques suivantes :

- Etude épidémiologique
- Etude monocentrique
- Etude rétrospective
- Recherche non Interventionnelle

D. Techniques d'études et d'analyses

1. Description détaillée des paramètres d'évaluation

Les données pré-greffe suivantes seront recueillies :

- Pour le donneur : âge, sexe, tabac et quantification en paquet année (PA), statut EBV, statut CMV, statut toxoplasmose, infection bactérienne respiratoire et type, durée de ventilation (heure), séjour en réanimation (jours).
- Pour le receveur :
    - Les données épidémiologiques : âge, taille, poids, sexe, pathologie, anticorps anti HLA,

- Les facteurs de risque et de fragilité :
    - Nutritionnels : albuminémie, pré albuminémie, IMC
    - Type de liste : normale, urgence régionale, super urgence nationale
    - Réanimation (jours)
    - Corticothérapie >10 mg > 3 mois (mois)
    - Colonisations : fongiques, bactériennes

<u>Les données per opératoires suivantes seront recherchées :</u>

- Inadéquation donneur/receveur : sexe, taille, CPT théorique donneur, CPT théorique receveur, mismatch CPT D/R
- Immunodépression : sérum anti lymphocytaire, simulect
- Durée d'ischémie froide
- Technique chirurgicale : voie d'abord (Clamshell ou thoracotomie), anastomose (recouvrement, télescopique, longueur des bronches souches du donneur), circulation extracorporelle.

<u>Les données péri-opératoires ci-dessous ont été récupérées :</u>

- Suppléances en réanimation
- Durée de séjour en réanimation (jours)
- Transfusion : Nombre de CGR
- Epuration extra rénale (jours)
- ECMO (jours)
- Ventilation invasive (jours)
- Immunoglobulines IV
- Dysfonction Primaire du Greffon

<u>Les données recueillies au cours du suivi de la greffe seront les suivantes :</u>

- Complications anastomotiques : classification MDS à J1, J7, J14, M1, M3, M6, M12 (double lecture des comptes rendus puis mise en commun des deux opérateurs avec relecture de chaque classification discordante)
- Traitement endobronchique : prothèse trachéale ou bronchique, dilatation
- Traitement chirurgical : résection anastomose, re-transplantation

- Infection : bactérienne, mycobactérienne, fongique (aspergillus, autre) et son traitement (préventif > 30 jours, curatif), pneumocystose, virale (CMV, EBV), toxoplasmose
- Insuffisance rénale chronique
- Diabète
- Immunosuppression : anti calcineurines (tacrolimus, ciclosporine), corticoïdes, mycophénolate mophéthyl, inhibiteur de mTOR
- Rejet : aigu (type) et chronique (type)

2. Calendrier de l'étude

Les patients seront sélectionnés selon les bornes chronologiques précédemment décrites, puis leur non-opposition sera recherchée.

Les patients éligibles seront recrutés via la consultation du registre de greffe (greffés pulmonaires et cardio-pulmonaires). Leur consentement sera recherché par entretien téléphonique ou lors d'une consultation programmée. La lettre d'information sera envoyée par courrier ou transmise directement lors de la consultation.

La non-opposition du patient permettra son inclusion. Les données seront recueillies à partir du dossier médical. L'évaluation des complications endobronchiques sera réalisée à des temps fixes, avec marge d'erreur liée au caractère rétrospectif : J1+/- 24h, J7 +/- 48h, J14 +/- 48h, M1 +/- 7 jours, M3 +/- 1 mois, M6 +/- 2 mois, M12 +/- 3 mois.

E. Statistiques

Les valeurs continues sont exprimées en moyenne et écart type en cas de distribution normale, et en médiane et interquartiles en cas de distribution non normale. Les variables nominales sont exprimées en pourcentage.

Pour l'analyse univariée des variables continues, nous utiliserons le test U de Mann-Whitney en cas de distribution non normale, le test d'ANOVA en cas de distribution

normale (test de la normalité par le test de Kolmogorov-Smirnov). Pour évaluer la distribution des variables nominales, nous utilisons le test du χ^2 (test de Pearson).

L'analyse des tableaux de contingence est effectuée par test exact de Fischer.

L'analyse multivariée par régression logistique sera utilisée pour déterminer le développement de complications endobronchiques. Les facteurs à entrer dans le modèle multivarié seront sélectionné dans l'analyse univariée si $p < 0,2$ et en cas de plausibilité clinique ou biologique. Un odds ratio sera déterminée pour les différentes variables avec intervalle de confiance à 95%.

Nous considérons $p < 0,05$ comme la valeur seuil de significativité statistique.

Les analyses de survie seront réalisées selon l'estimation de Kaplan Meier, et comparées par un test du log Rank.

F. Aspects administratifs et réglementaires

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004.

Cette étude monocentrique a été enregistrée dans le registre CIL du CHU de Nantes. Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, responsable de la recherche de l'étude, qui sera nécessairement cité.

G. Considérations éthiques

1. Information du patient

L'investigateur s'engage à informer le patient du protocole, de façon claire et juste (note d'information en annexe). Il remettra au patient un exemplaire de la note d'information. Les perdus de vue sont habituellement inexistants en transplantation, du fait du suivi nécessaire et régulier.

2. Recueil du consentement du patient

En complément de l'information orale et du recueil de la non-opposition dans le dossier, une lettre d'information sera envoyée au patient, si le patient n'a pas été vu lors d'une consultation.

Pour les patients décédés, l'expression du vivant de l'opposition à participer à la recherche sera recherchée dans le dossier médical. En effet, au vu du suivi lié à la transplantation et des études prospectives régulièrement proposées, l'opposition à la recherche du patient est une information normalement tracée. En son absence, et du fait du caractère rétrospectif, la non opposition sera considérée acquise.

3. Comité d'éthique

Le protocole a été soumis au CEPRO (Comité d'Évaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle), organisme de la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française), dont la réponse est toujours en attente.

III. RÉSULTATS

A. Diagramme de flux et données générales

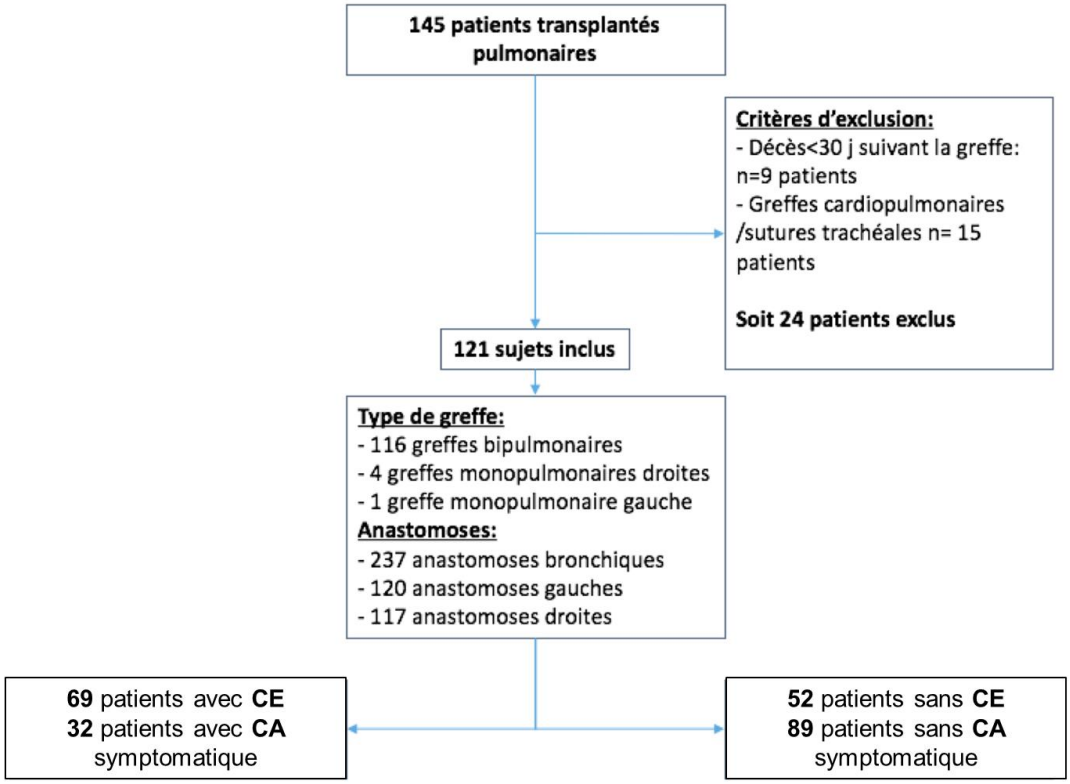


Figure 18 : Diagramme de flux

On rappelle qu'on dénommera différemment les complications endoscopiques (CE ≥M3c et/ou ≥D2 et/ou ≥S1) et les complications anastomotiques symptomatique (CA). Cent quarante-cinq patients ont été greffés pulmonaires entre janvier 2010 et décembre 2016. Parmi ces patients, 24 ont été exclus pour décès précoce avant 30 jours (aucun pour complication anastomotique), ou parce que greffe cardiopulmonaire (physiopathologie différente et aucune complication anastomotique).

Parmi eux, 116 patients ont été transplantés bi-pulmonaires, 5 mono-pulmonaires, dont 4 à droite et 1 à gauche.

On obtenait ainsi au total 237 anastomoses bronchiques, 120 anastomoses bronchiques droites et 117 anastomoses bronchiques gauches.

Soixante-neuf patients (57%) ont présenté des CE et 32 patients (26,4%) ont présenté une CA nécessitant un traitement endoscopique ou chirurgical.

Pour ces 32 patients, il existe 44 CA : 15 CA surviennent en regard de la suture gauche, 29 surviennent à droite, soit un taux de complication de 18,6% par anastomose. On relève 12 patients avec des complications anastomotiques bilatérales.

B. Données épidémiologiques

1. Données générales

a) Donneur

La moyenne d'âge des donneurs était de 43 ans (+/- 16). Les patients étaient de sexe masculin dans 53% des cas. Le tabagisme (actif ou non) était présent chez 31.4% d'entre eux, avec une moyenne pour les fumeurs de 16 paquets année (+/- 12). Les sérologies CMV, EBV et toxoplasmose étaient positives respectivement dans 54, 58 et 97% des cas. La durée moyenne de ventilation était de 2,7 jours, et le dernier rapport PaO2/FiO2 connu de 414 (+/- 75). Une infection bactérienne était présente chez 45 donneurs, principalement à staphylocoques sp., streptocoques sp. et bacilles gram négatifs.

b) Receveur

L'âge moyen des receveurs au moment de la greffe était de 39 ans (+/- 13), de sexe masculin pour 54.5% d. Dix-sept patients avaient des anticorps anti HLA pré-greffe. Le dernier IMC connu était de 20,3 kg/m², avec une albumine moyenne de 36 g/L. La plupart des patients étaient greffés sur liste normale (61%), mais on notait presque ¼ (22%) de super urgence et 14% d'urgence régionale. Les patients étaient immunisés pour le CMV à 39%, pour l'EBV à 91% et pour la toxoplasmose à 50%.

Une colonisation bactérienne était retrouvée chez 63% des patients, essentiellement à *Pseudomonas aeruginosa*. On notait 11 patients colonisés à mycobactérie atypique (9%). La moitié des patients étaient colonisés à des agents fongiques (Aspergillus *sp.* essentiellement), et 30% d'entre eux arrivaient à la greffe avec un traitement antifongique systémique.

Dans l'ensemble de la population des greffés, la pathologie conduisant à la greffe (cf. Figure 19) la plus fréquemment rencontrée était la mucoviscidose, représentant à elle seule 50% des sujets de notre étude. Les pathologies les plus représentées étaient ensuite : la fibrose pulmonaire (toutes causes confondues) comprenant 13% de la population, le déficit en alpha1 antitrypsine avec 12% et la BPCO post tabagique avec 11% des patients.

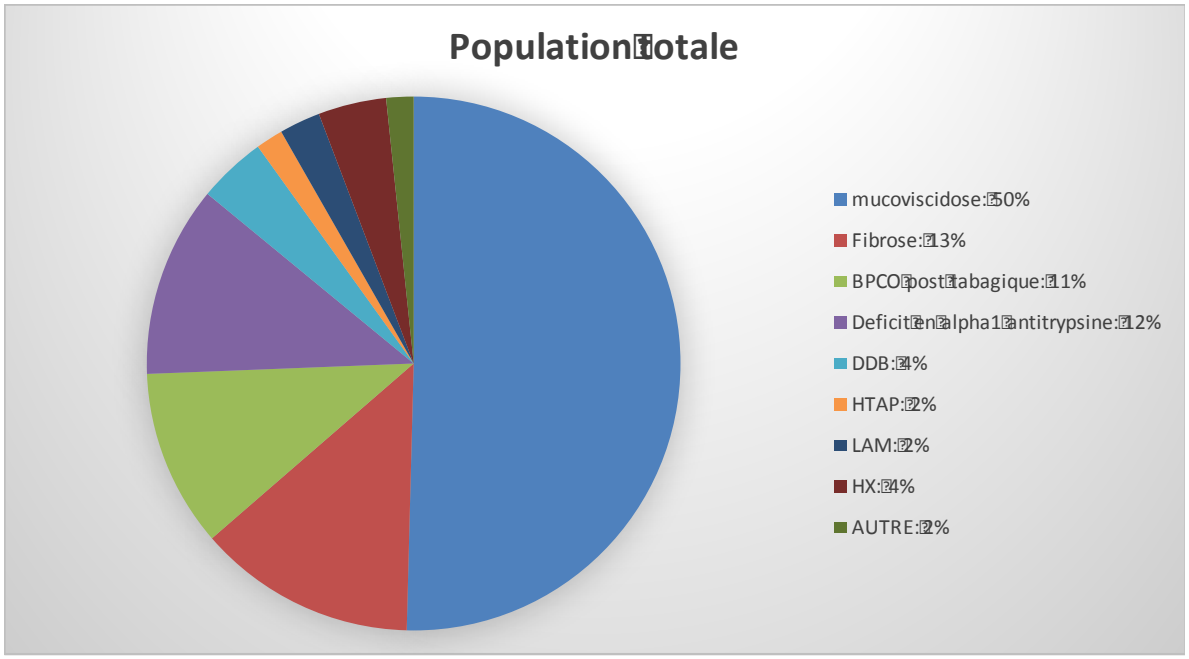


Figure 19 : Pathologie des patients transplanté en population totale. *(BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; DDB : dilatation des bronches ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; LAM : lymphangioléiomyomatose ; HX : histocytose langheransienne)*

c) Greffe

L'induction était systématique, par Basiliximab dans 37% des cas et thymoglobuline pour les autres. L'incision chirurgicale était de type Clamshell dans 64% des cas, une bithoracotomie dans 28% des cas, ou une autre technique (1 sternotomie). Les anastomoses étaient toutes de type termino-terminale (aucune anastomose télescopique dans notre cohorte). Une CEC était nécessaire dans 63% des cas, avec une durée moyenne de 190 minutes (+/- 62). Le temps d'ischémie froide était de 259 minutes (+/- 62) à droite, et de 262 (+/- 66) à gauche. Les patients étaient transfusés en moyenne de 8 culots globulaires (+/-6). La durée moyenne de ventilation était de 39 jours (+/- 92), 30% d'entre eux étaient sevrés via une trachéotomie. Les autres défaillances en réanimation incluaient une épuration extra rénale chez 36 patients (30%) pour une durée moyenne de 11 jours (+/- 41), une ECMO post opératoire dans 12% des cas pour une durée moyenne de 31 heures.

d) Evolution post greffe

Les patients ont présentés une infection bactérienne pulmonaire dans 93% des cas, avec un nombre moyen de 2 germes par patient au cours du premier mois. Des agents fongiques étaient isolés dans 78% des cas, avec 35% d'*Aspergillus* sp., 9% de filamenteux autres et 55% de *Candida* sp. Seulement 9% des patients ont présenté une infection fongique invasive (3 candidémie, 3 aspergillose invasives, 1 mucormycose et 1 rétinite à candida). Une infection à CMV asymptomatique a été retrouvée chez 14 patients (11%). Chez 31 patients (26%) le CMV était symptomatique (atteinte colique ou pulmonaire principalement).

Vingt-trois patients ont développé une insuffisance rénale stade IV ou V à 1 an post greffe. La majorité des patients était mis sous tacrolimus (66%), 30% des patients avaient un ajout d'everolimus.

Un rejet aigu cellulaire est survenu chez 13% des patients : rejet humoral dans 16% des cas et rejet chronique dans 28% au cours du suivi à long terme (32 patients atteints de syndrome de bronchiolite oblitérante et 2 porteurs de syndrome restrictif). Le VEMS moyen à 1 an était de 75% (+/-21).

C. Evolution de l'incidence en fonction du temps

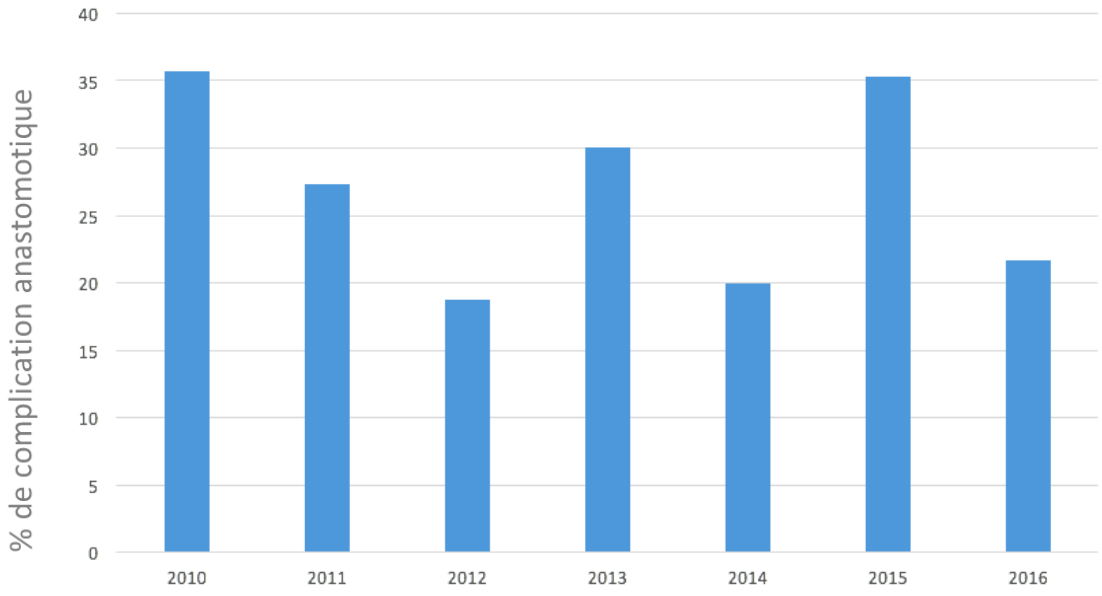


Figure 20 : Incidence du taux de complication (%) anastomotique par année de greffe.

Le taux d'incidence des complications anastomotiques était stable au fil des années, variant de 19 à 35%, avec deux pics d'incidence en 2010 et 2015.

D. Facteur composite M3c et/ou D2 et/ou S1

Au cours de la première année de suivi post greffe, 69 patients (57 % de sujets de la cohorte) ont présenté une CE.

1. Analyse univariée (cf. Table 2)

Les donneurs des patients avec CE avaient eu plus d'infection bronchique à *Pseudomonas aeruginosa*.

Les caractéristiques suivantes des receveurs avec CE étaient différentes : ils étaient plus âgés, plus porteurs d'une pathologie autre que la mucoviscidose, avaient un IMC plus élevé et étaient plus souvent porteurs de colonisation fongique (notamment aspergillaire) et bactérienne.

La greffe était plus souvent réalisée sous CEC, avec une durée de réanimation plus longue (avec plus de patients trachéotomisés). La colonisation fongique aspergillaire était plus fréquente. Ces patients faisaient plus d'infection fongique invasive. Le diabète était moins souvent retrouvé.

2. Analyse multivariée (cf. Table 2)

En analyse multivariée, la colonisation fungique aspergillaire était associée à un risque de CE (OR 4,5), ainsi qu'une durée de réanimation prolongée, avec un OR 1,02.

	NON (n = 52)	OUI (n = 69)	Univarié, *p*	Multivarié, OR ; (IC 95%) ; *p*
Donneur				
Âge, années	46 +/- 22	47 +/- 28	0,810	
Sexe masculin, n (%)	27 (52)	37 (54)	0,853	
Tabagisme, n (%)	16 (31)	22 (32)	0,896	
Réanimation, jours	2 +/- 2	2 +/- 2	0,726	
Rapport P/F	432 +/- 103	403 +/- 101	0,508	
Infection bactérienne pulmonaire, n (%)	19 (37)	26 (38)	0,898	
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	15 (29)	24 (35)	**0,018**	
Receveur				
Âge, années	33 +/- 21	42 +/- 22	**0,045**	0,9 ; (0,9 - 1,0) ; 0,485
Sexe masculin, n (%)	27 (52)	39 (56)	0,615	
Non mucoviscidose, n (%)	16 (31)	44 (64)	**0,0003**	3,7 ; (0,9 - 14,7) ; 0,063
Albuminémie, g/L	36 +/- 5	37 +/- 6	0,122	
IMC, kg/m2	19 +/- 3	21 +/- 4	**0,011**	1,1 ; (0,9 - 1,2) ; 0,397
Colonisation fungique, n (%)	39 (75)	28 (41)	**0,0002**	
Aspergillaire, n (%)	38 (73)	27 (39)	**0,0002**	
Candida, n (%)	9 (17)	7 (10)	0,250	
Colonisation bactérienne, n (%)	42 (81)	34(49)	**0,0004**	
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	36 (69)	29 (42)	**0,003**	
Staphylococcus aureus, n (%)	28 (54)	14 (20)	**0,0001**	
BGN, n (%)	23 (44)	13 (19)	**0,003**	
Greffe				
Mismatch EBV, n (%)	7 (13)	5 (7)	0,258	
Mismatch CMV, n (%)	13 (25)	25 (36)	0,179	
Mismatch toxoplasmose, n (%)	18 (35)	17 (25)	0,251	
Mismatch CPT > 1L, n (%)	1 (1)	6 (9)	0,085	
Thymoglobuline, n (%)	29 (56)	47 (68)	0,164	
Ischémie froide, minutes	535 +/- 121	514 +/- 108	0,402	
CEC per opératoire, n (%)	49 (94)	27 (39)	**0,047**	
Réanimation post opératoire, jours	23 +/- 21	26 +/- 27	**0,036**	**1,02 ; (1,001 - 1,04) ; 0,043**
Ventilation mécanique, jours	2 +/- 8	9 +/- 45	**0,020**	
DPG tout grade, n (%)	9 (17)	14 (20)	0,716	
Trachéotomie, n (%)	9 (17)	28 (41)	**0,006**	
Epuration extrarénale, n (%)	12 (23)	24 (35)	0,163	
ECMO post opératoire, n (%)	3 (6)	11 (16)	0,083	
Infection bactérienne, n (%)	48 (92)	64 (93)	0,926	
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	33 (63)	38 (55)	0,350	
Staphylococcus aureus, n (%)	13 (25)	31 (45)	**0,024**	
BGN non fermentant, n (%)	10 (19)	21 (30)	0,162	
Colonisation fungique, n (%)	33 (63)	61(88%)	**0,001**	
Aspergillus, n (%)	10 (19)	32(46%)	**0,002**	**4,5 ; (1,8 - 11,5) ; 0,002**
Candida, n (%)	25 (48)	42(61%)	0,160	
Traitement antifungique préventif, n(%)	9 (21) (n=43)	16 (29) (n=56)	0,386	
Infection fungique invasive, n (%)	1 (2)	8 (12)	**0,045**	3,4 ; (0,3 - 39,8) ; 0,327
Diabète, n (%)	40 (77)	39 (57)	**0,020**	0,6 ; (0,2 - 1,6) ; 0,278
Corticothérapie M1, (mg/kg)	0,75 +/- 0,16	0,71 +/- 0,17	0,243	
Corticothérapie M3, (mg/kg)	0,58 +/- 0,17	0,58 +/- 0,17	0,408	
Corticothérapie M6, (mg/kg)	0,42 +/- 0,19	0,40 +/- 0,15	0,353	
Corticothérapie M12, (mg/kg)	0,25 +/- 0,12	0,24 +/- 0,13	0,771	
Rejet aigu humoral, n (%)	5 (9)	14 (20)	0,110	
Rejet aigu cellulaire, n (%)	7 (13)	9 (13)	0,946	

Table 2 : Analyse des CE définies par MDS ≥M3c et/ou ≥D2 et ou ≥S1.

BGN : bacille gram négatif, CEC : circulation extra corporelle per opératoire, CMV : cytomégalovirus, DPG : dysfonction primaire du greffon, EBV : Epstein Barr virus, EER : épuration extra rénale ; ECMO : Extracorporal membrane oxygenation post opératoire ; IMC : indice de masse corporel ; P/F : Rapport PaO2 / FiO2 ; p : p-value ; OR : odds ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95%. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- déviation standard (DS) si distribution normale et médiane +/- interquartile sinon.

E. Facteurs de risque de CA

Les complications anastomotiques (CA) ont été définies comme la survenue d'une complication clinique, c'est-à-dire nécessitant une prise en charge endoscopique ou chirurgicale.

1. Analyse univariée (cf. Table 3)

a) Caractéristiques pré greffe

(1) Caractéristiques du donneur

En analyse univariée, la mise en évidence d'une **infection du greffon en pré-greffe** était plus fréquente dans le groupe des patients développant une complication anastomotique (23 contre 51%, *p*=0,030).

(2) Caractéristiques du receveur

Les patients présentant des complications anastomotiques étaient significativement **plus âgés** que dans le groupe contrôle, avec un âge moyen de 44 ans contre 37 ans (*p*=0,007).

Les patients sans complication anastomotiques présentaient significativement plus de **colonisation bronchique pré-greffe** fungique à aspergillus. Il en allait de même pour les colonisations bronchiques à *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, et BGN (bacille gram négatif).

L'état nutritionnel était meilleur dans le groupe avec complication anastomotique : l'albuminémie était significativement plus élevée dans ce groupe, de même pour l'indice de masse corporel.

Les pathologies les plus représentées dans le groupe avec complication anastomotique étaient le déficit en alpha 1 antitrypsine et la mucoviscidose (cf. Figure 21A). Le groupe sans complication anastomotique était constitué en majorité de patients atteints de mucoviscidose (cf. Figure 21B).

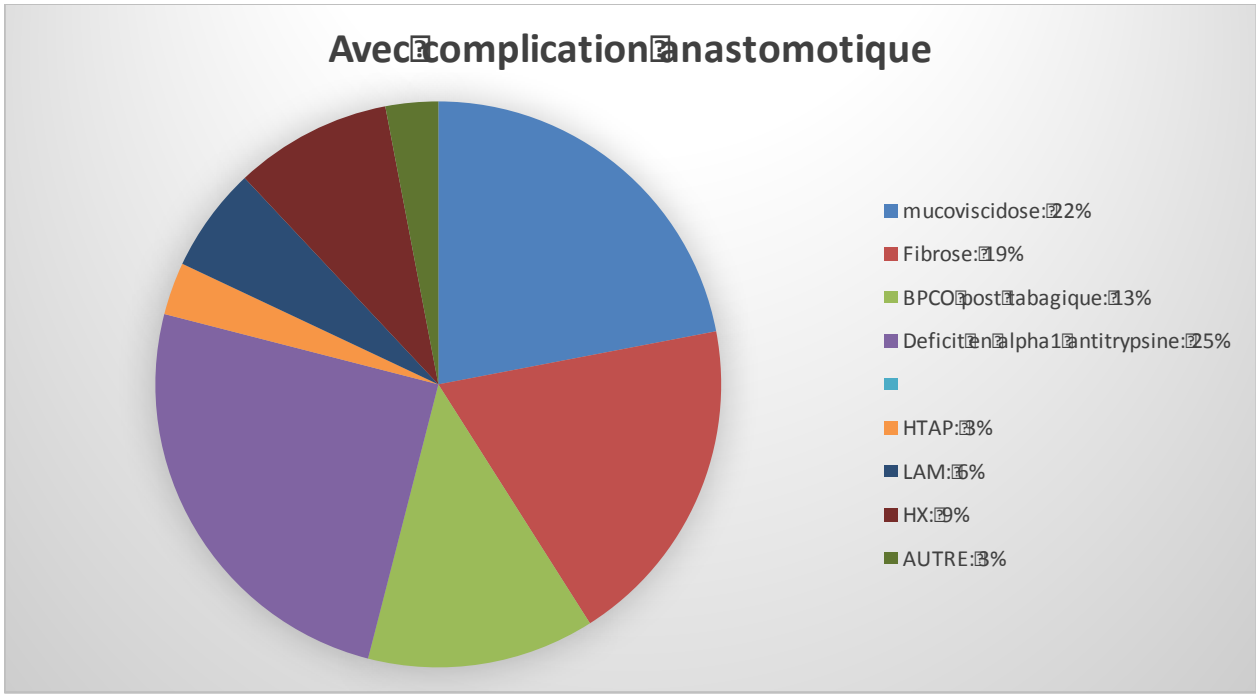


Figure 21A : Pathologie des patients transplanté des patients avec CA.

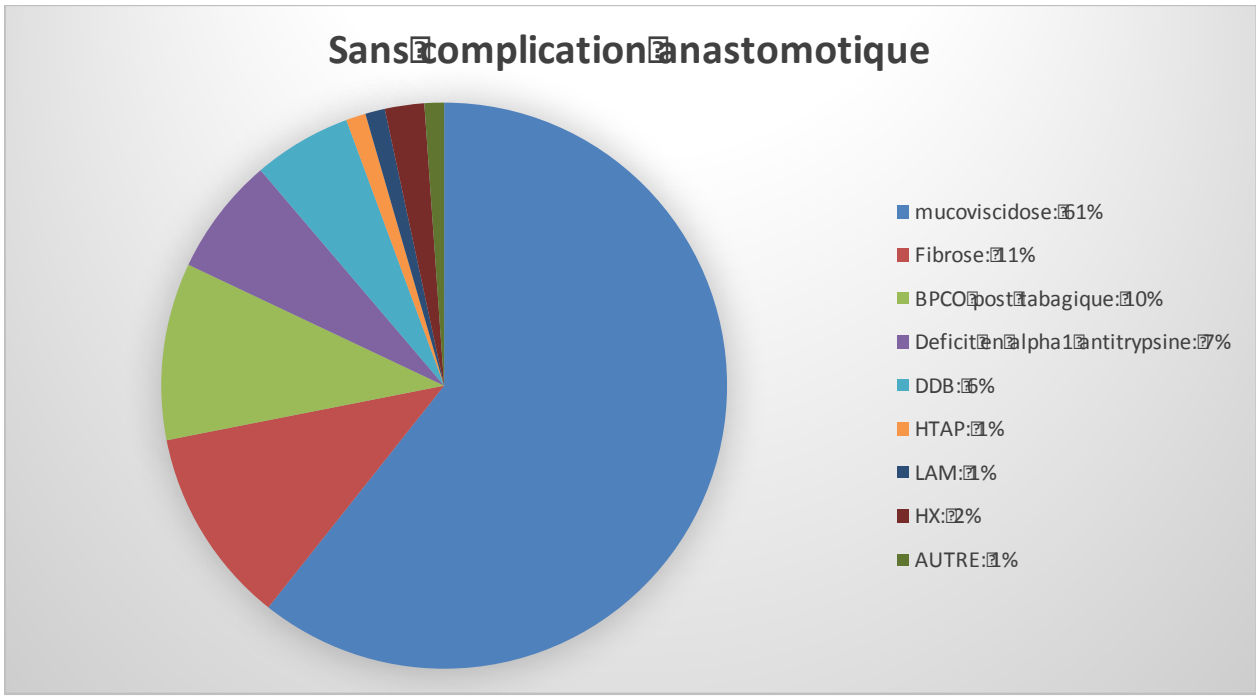


Figure 22B : Pathologie des patients transplanté sans CA.

La pathologie initiale était associée au risque de CA (p = 0.003).

	Sans CA (n=89)	Avec CA (n=32)	Univarié, *p*	Multivarié, OR ; (IC 95%) ; *p*
Donneur				
Âge, années	46 +/- 23	51 +/- 28	0,105	
Sexe masculin, n (%)	50 (56)	14 (43)	0,227	
Tabagisme, n (%)	25 (28)	13 (40)	0,190	
Réanimation, jours	2 +/- 2	2 +/- 1	0,886	
Rapport P/F	414 +/-99	403 +/- 106	0,735	
Infection bactérienne pulmonaire, n (%)	28 (31)	17 (53)	**0,030**	**3,43 ; (1,01 - 11,73) ; 0,049**
Receveur				
Âge, années	34 +/- 21	46 +/- 15	**0,008**	1,00 ; (0,94 - 1,07) ; 0,917
Sexe masculin, n (%)	50 (56)	16 (50)	0,547	
Non mucoviscidose, n (%)	35 (39,4)	25 (72)	**0,0002**	2,70 ; (0,52 - 13,99) ; 0,235
Albuminémie, g/L	36 +/- 6	39 +/ -6	**0,002**	
IMC, kg/m2	20 +/- 4	22 +/- 4	**0,006**	
Colonisation fungique, n (%)	59 (66)	8 (25)	**<0,0001**	
Aspergillaire, n (%)	58 (65)	7 (21)	**<0,0001**	
Candida, n (%)	14 (16)	2 (6)	0,175	
Colonisation bactérienne, n (%)	67 (75)	9 (28)	**<0,0001**	
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	58 (65)	7 (22)	**<0,0001**	
Staphylococcus aureus, n (%)	39 (44)	3 (9)	**0,0004**	
BGN, n (%)	31 (35)	5 (16)	**0,042**	
Greffe				
Mismatch EBV, n (%)	10 (11)	2 (6)	0,418	
Mismatch CMV, n (%)	27 (30)	11 (34)	0,673	
Mismatch toxoplasmose, n (%)	29 (33)	6 (19)	0,130	
Mismatch CPT > 1L, n (%)	5 (6)	2 (6)	0,482	
Thymoglobuline, n (%)	51 (57)	25 (78)	**0,032**	2,67 ; (0,71 - 10,03) ; 0,145
Ischémie froide, minutes	536 +/- 113	479 +/- 104	**0,036**	
CEC per opératoire, n (%)	53 (60)	23 (72)	**0,041**	
Réanimation post opératoire, jours	25 +/- 26	30 +/- 31	0,058	
Ventilation mécanique, jours	2 +/- 26	14 +/- 44	0,084	
DPG tout grade, n (%)	14 (16)	9 (28)	0,134	
Trachéotomie, n (%)	24 (27)	13 (40)	0,150	
Epuration extrarénale, n (%)	23 (26)	13 (40)	0,117	
ECMO post opératoire, n (%)	6 (7)	8 (25)	**0,006**	**5,86 ; (1,07 - 32,09) ; 0,042**
Infection bactérienne, n (%)	83 (93)	29 (91)	0,626	
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	58(65)	13 (40)	**0,016**	0,49 ; (0,14 - 1,70) ; 0,259
Staphylococcus aureus, n (%)	27 (30)	17 (53)	**0,022**	
BGN non fermentant, n (%)	18 (20)	13 (40)	**0,023**	
Colonisation fungique, n (%)	64 (72)	30 (94)	**0,011**	
Aspergillus, n (%)	25 (28)	17 (53)	**0,011**	2,35 ; (0,70 - 7,85) ; 0,166
Candida, n (%)	45 (51)	22 (69)	0,076	
Traitement antifungique préventif, n(%)	76(85)	25 (78)	0,343	
Infection fungique invasive, n (%)	5 (6)	4 (13)	0,203	
Diabète, n (%)	65 (73)	14 (43)	**0,003**	
Corticothérapie M1, (mg/kg)	0,76 +/- 0,16	0,67 +/- 0,13	**0,030**	
Corticothérapie M3, (mg/kg)	0,59 +/- 0,15	0,53 +/- 0,20	**0,021**	
Corticothérapie M6, (mg/kg)	0,41 +/- 0,17	0,18 +/- 0,10	**0,029**	
Corticothérapie M12, (mg/kg)	0,25 +/- 0,12	0,21 +/- 0,12	**0,040**	
Rejet aigu humoral, n (%)	13 (15)	6 (19)	0,305	
Rejet aigu cellulaire, n (%)	12 (13)	4 (13)	0,888	
M3c, n (%)	26 (29)	30 (93)	0,055	**26,82 ; (5,15 - 139,59) ; <0,0001**

Table 3 : Analyse des facteurs de risque de CA symptomatique.

BGN : bacille gram négatif, CEC : circulation extra corporelle per opératoire, CMV : cytomégalovirus, DPG : dysfonction primaire du greffon, EBV : Epstein Barr virus, EER : épuration extra rénale ; ECMO :

Extracorporal membrane oxygenation post opératoire ; IMC : indice de masse corporel ; P/F : Rapport PaO2 / FiO2 ; p : p-value ; OR : odds ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95%. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- déviation standard (DS) si distribution normale et médiane +/- interquartile sinon.

b) Caractéristiques peropératoires

La durée médiane d'ischémie froide était de 536 min (près de 9h) dans l'ensemble de la population, cette durée était plus courte d'une heure dans le groupe présentant des complications anastomotiques.

L'intervention se passait plus fréquemment **sous CEC** pour le groupe avec complications (72% contre 60%, *p*=0,041).

Tous les patients de l'étude bénéficiaient d'un **traitement immunosuppresseur d'induction,** soit par thymoglobuline soit par basilixumab. L'induction par thymoglobuline était plus fréquente dans le groupe complication anastomotique que dans le groupe contrôle : 78% contre 57% (*p*=0,032).

c) Données de suivi post greffes

(1) Réanimation en post greffe immédiate

La durée de réanimation était significativement plus longue pour les patients avec CA : 30 jours contre 25 jours pour le groupe contrôle (*p*=0,058).

Le recours à l'ECMO post opératoire était plus fréquent dans le groupe CA (7% contre 25%, *p*=0,006), tout comme sa durée d'utilisation moyenne (0,5 jours contre 3,5 jours, *p*=0,004).

Il n'y avait pas de différence significative en termes de **durée de ventilation mécanique, de trachéotomie, d'épuration extrarénale, ou de dysfonction primaire du greffon.**

(2) Infections bronchiques

Il n'y avait pas de différence significative de survenue **d'infections bactériennes bronchiques**, tous germes confondus, entre les deux groupes (93 contre 91%, *p*=0,63). L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* étaient plus fréquente dans le groupe contrôle (65 contre 40%, *p*=0,016). A l'inverse, les infections à *Staphylococcus aureus* (30 contre 53%, *p*=0,022), ainsi que les BGN non fermentant (20 contre 40%, p=0,023) étaient prédominant dans le groupe CA.

Les colonisations fongiques post greffe étaient significativement plus fréquentes dans le groupe CA. Il en allait de même pour Aspergillus (*p*=0.011) et l'ensemble des filamenteux (*Aspergillus sp., Scedosporium sp., Rhizopus sp., Mucor sp)*. A contrario, la colonisation à *Candida* sp. n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

(3) Immunodépression et rejet

La corticothérapie était significativement moins intense pour les patients avec complication anastomotique à 1 mois, 3 mois, et 12 mois post greffe. La majorité des patients bénéficiaient **d'une immunosuppression** par ciclosporine relayée par prograf en bithérapie avec du cellcept. On ne retrouvait pas de différence de survenue de rejet aigu humoral ou cellulaire entre les deux groupes.

(4) Autres facteurs

Le diabète est noté plus souvent chez les patients sans complication anastomotique : 73 contre 43 %, *p*=0,003. On retrouve significativement plus de diabétiques chez les patients atteints de mucoviscidose (90%) que dans la population générale (40%, *p* <0,001).

Le VEMS moyen à 1 an était à 74% de la valeur théorique dans le groupe sans complication et de 76% avec complication anastomotique sans différence significative entre les deux (*p*=0,56, résultats non montrés).

2. Analyse multivariée

En analyse multivariée (cf. Table 3), **les facteurs associés à des CA** étaient la présence d'une infection bactérienne chez le donneur (OR 3,4), la nécessité d'une ECMO post opératoire (OR 5,9) et surtout la mise en évidence d'une ischémie bronchique étendue classée M3c au cours du suivi endoscopique (OR 26,8).

F. Etude de la Classification MDS

1. Ischémie bronchique étendue : M3c

Une ischémie bronchique étendue classée M3c survient chez 30 des 32 patients (94%) avec complications anastomotique, contre 26 sur 89 (29%) dans le groupe sans complication ($p<0,001$). Le délai moyen de survenue était de 12 jours dans les deux groupes.

a) Analyse univariée

Les facteurs associés à la survenue de l'ischémie sont décrits dans la Table 4, et sont globalement similaires à l'analyse des facteurs de risque de CA. Les différences sont notées sur l'infection du donneur, uniquement significative si à *Pseudomonas aeruginosa*, La DPG est aussi retrouvée comme facteur significatif.

b) Analyse multivariée

En analyse multivariée (cf. Table 4), les pathologies autres que mucoviscidose, et la colonisation du greffon à *Aspergillus* sp. étaient des facteurs prédictifs de la survenue d'une ischémie bronchique étendue.

	M3c - (n = 65)	M3c + (n = 56)	Univarié, *p*	Multivarié, OR ; (IC 95%) ; *p*
Donneur				
Âge, années	43 +/- 25	49 +/- 26	0,146	
Tabagisme, n (%)	21 (32,3)	17 (30,4)	0,128	
Réanimation, jours	2 +/- 2	2 +/- 2	0,825	
Rapport P/F	416 +/- 102	407 +/- 101	0,866	
Infection bactérienne pulmonaire, n (%)	22 (34)	23 (41)	0,412	
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	4 (6)	0 (0)	**0,024**	
Receveur				
Âge, années	33 +/- 20	44 +/- 18	**0,006**	1,0 ; (0,96 - 1,1) ; 0,797
Non mucoviscidose, n (%)	22 (34)	38 (70)	**0,0002**	**5,9 ; (1,7 - 20,2) ; 0,005**
Albuminémie, g/L	36 +/- 5	38 +/- 6	0,067	
IMC, kg/m2	19 +/- 3	21 +/- 4	**0,006**	
Colonisation fungique, n (%)	44 (68)	23 (41)	**0,003**	
Aspergillaire, n (%)	43 (39)	22 (39)	**0,003**	
Candida, n (%)	*34 (61)*	*33 (51)*	*0,273*	
Colonisation bactérienne, n (%)	50 (77)	26 (46)	**0,0005**	
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	43 (66)	22 (39)	**0,003**	
Greffe				
Thymoglobuline, n (%)	37 (57)	39 (69)	0,149	
Ischémie froide, minutes	536 +/- 115	505 +/- 109	0,213	
CEC per opératoire, n (%)	184 +/- 40	195 +/- 76	0,459	
Réanimation post opératoire, jours	25 +/- 18	27 +/- 28	**0,045**	**1,03 ; (1,001 - 1,05) ; 0,041**
Ventilation mécanique, jours	2 +/- 12	11 +/- 44	**0,019**	1,0 ; (0,99 - 1,00) ; 0,316
DPG tout grade, n (%)	10 (15)	13 (23)	**0,007**	1,3 ; (0,4 - 4,2) ; 0,660
Trachéotomie, n(%)	13 (20)	24 (43)	0,115	
Epuration extrarénale, n (%)	13 (20)	23 (41)	**0,011**	
ECMO post opératoire, n (%)	3 (5)	11 (20)	**0,010**	2,4 ; (0,5 - 12,4) ; 0,309
Infection bactérienne, n (%)	59 (91)	53 (95)	0,491	
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	40 (62)	31 (55)	0,079	
Staphylococcus aureus, n (%)	19 (29)	25 (45)	**0,016**	
Colonisation fungique, n (%)	45 (69)	49 (87)	**0,004**	
Aspergillus, n (%)	15 (23)	27 (48)	0,065	**3,8 ; (1,5 - 9,3) ; 0,004**
Candida, n (%)	33 (51)	34 (61)	0,273	

Table 4 : Analyse des facteurs de risque d'ischémie ≥M3c.

P/F : Rapport PaO2 / FiO2 ; IMC : indice de masse corporel ; CEC : circulation extra corporelle per opératoire, DPG : dysfonction primaire du greffon, ECMO : Extracorporal membrane oxygenation post opératoire ; p : p-value ; OR : odds ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95%. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- déviation standard (DS) si distribution normale et médiane +/- interquartile sinon.

c) Latéralité

Une ischémie étendue M3c était mis en évidence en analyse univariée au cours de l'ensemble du suivi endoscopique sur 42% des anastomoses droites et 37% des anastomoses gauches.

En analyse multivariée (cf. Table 5), la persistance d'un M3c à droite sur les périodes J7-J14 et J14-J30 post-greffe était le plus fortement corrélée à la survenue d'une complication anastomotique homolatérale.

A gauche, seule la persistance d'un M3c à J14-30 suivant la greffe était corrélée à la survenue d'une complication anastomotique homolatérale.

	OR	IC 95%	*p*
M3c gauche			
J7 - J14	0,08	0,005-1,16	0,064
J14 - J30	44	4,5-429,9	**0,001**
M3c droite			
J7 - J14	4,8	1,29-18,05	**0,019**
J14 - J30	8	2,12-30,28	**0,002**

Table 5 : Relation entre M3c et survenue d'une complication bronchique homolatérale.
OR : odds ratio, IC95% : intervalle de confiance à 95%, p significatif si <0,05.

2. Sténoses bronchiques : D ≥ 2

On relève la présence d'une sténose supérieure à 33% (D2 ou D3) sur 54 anastomoses bronchiques (23 %), avec 30 survenant à gauche et 24 à droite.

a) Délai de survenue

Le délai moyen de survenue était de 75 jours (+/- 58 jours) à gauche et 108 jours (+/- 101 jours) à droite, soit environ 3 mois. Le délai le plus court était de 14 jours et le plus long de 1 an.

b) Analyse univariée

En analyse univariée (cf. Table 6), la colonisation à filamenteux (*Aspergillus sp., Scedosporium sp., Rhizopus sp., Mucor sp*. en post greffe était retrouvé plus fréquemment chez les patients développant une sténose (D2 ou D3) (31% contre 52%, p=0,019). Il n'y a pas eu pas de différence significative pour la colonisation à *Candida* sp., ni pour les agents infectieux bactériens comme le pyocyanique.

	D <2 (n=75)	D ≥2 (n=46)	Univarié, *p*	Multivarié, OR ; (IC 95%) ; *p*
Donneur				
Âge, années	47 +/- 22	44 +/- 28	0,330	
Tabagisme, n (%)	21 (28)	17 (45)	0,303	
Réanimation, jours	2 +/- 3	2 +/- 2	0,979	
Rapport P/F	425 +/- 104	398 +/- 106	0,929	
Infection bactérienne pulmonaire, n (%)	27 (36)	18 (39)	0,730	
Receveur				
Âge, années	37 +/- 22	42 +/- 24	0,393	
Non mucoviscidose, n (%)	30 (40)	30 (65)	**0,007**	0,4 ; (0,1 - 2,3) ; 0,319
Albuminémie, g/L	36 +/- 6	38+/-6	0,060	1,0 ; (0,9 - 1,1) ; 0,859
IMC, kg/m2	20 +/- 4	21 +/- 4	0,268	
Colonisation fungique, n (%)	50 (67)	17 (37)	**0,001**	
Aspergillaire, n (%)	49 (65)	16 (35)	**0,001**	0,4 ; (0,1 - 1,4) ; 0,147
Candida, n (%)	12 (16)	4 (9)	0,250	
Colonisation bactérienne, n (%)	56 (75)	20 (43)	**0,001**	0,3 ; (0,1 - 1,7) ; 0,175
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	48 (64)	17 (37)	**0,004**	0,9 ; (0,2 - 4,8) ; 0,911
Staphylococcus aureus, n (%)	32 (43)	10 (22)	**0,019**	
Greffe				
Thymoglobuline, n (%)	43 (57)	33 (72)	0,112	
Ischémie froide, minutes	530 +/- 114	510 +/- 112	0,431	
CEC per opératoire, n (%)	43 (57)	33 (72)	0,163	
Réanimation post opératoire, jours	25 +/- 28	25 +/- 22	0,403	
DPG tout grade, n (%)	15 (20)	8 (17)	0,697	
ECMO post opératoire, n (%)	9 (12)	5 (11)	0,271	
Infection bactérienne, n (%)	69 (92)	43 (93)	0,764	
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	46 (61)	25 (54)	0,449	
Colonisation fungique, n (%)	53 (71)	41 (89)	**0,018**	
Aspergillus, n (%)	19 (25)	23 (50)	**0,006**	**2,6 ; (1,1 - 6,3) ; 0,041**
Candida, n (%)	39 (52)	28 (61)	0,340	
M3c, n (%)	24 (32)	32 (70)	**<0,0001**	**3,4 ; (1,4 - 8,4) ; 0,007**

Table 6 : Facteurs de risque de sténose ≥D2.

P/F : Rapport PaO2 / FiO2 ; IMC : indice de masse corporel ; CEC : circulation extra corporelle per opératoire, DPG : dysfonction primaire du greffon, ECMO : Extracorporal membrane oxygenation post opératoire ; p : p-value ; OR : odds ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95%. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- déviation standard (DS) si distribution normale et médiane +/- interquartile sinon.

c) Analyse multivariée

En analyse multivariée (cf. Table 6), les seuls facteurs significativement prédictif d'une sténose ≥ D2 étaient la présence d'une colonisation fongique aspergillaire post-greffe et d'une ischémie bronchique étendue ≥M3c.

3. Déhiscence : S1

Neuf patients dans la cohorte ont présenté une déhiscence au cours de leur suivi endoscopique, soit 7 % de la population totale. Elle touchait 7% des patients présentant une complication anastomotique.

a) Délai de survenue

Le délai moyen de survenue des déhiscences était de 53 jours à gauche (+/- 21 jours) et 51 jours à droite (+/- 21 jours). La survenue la plus précoce était de 12 jours la plus longue de 180 jours (après procédure de dilatation).

b) Analyse univariée

En analyse univariée (cf. Table 7), les patients receveurs développant une déhiscence étaient plus âgés, subissaient plus souvent une trachéotomie, nécessitaient plus souvent d'ECMO en post opératoire, présentaient le plus souvent un M3c au cours de leur suivi endoscopique. On retrouvait en pré greffe moins de colonisation bactérienne, fungique et *Aspergillus* sp. et d'infection à pyocyanique en post greffe chez les patients développant des déhiscences.

Le temps d'ischémie à droite comme à gauche n'était pas associé au risque de survenue de déhiscence (cf. Table 8).

	S0 (n=112)	S1 (n=9)	Univarié, *p*
Donneur			
Âge, années	47 +/- 24	45 +/- 24	0,984
Tabagisme, n (%)	34 (30)	4 (44)	0,381
Réanimation, jours	2 +/- 2	2 +/- 2	0,404
Rapport P/F	407 +/- 102	434 +/- 80	0,511
Infection bactérienne pulmonaire, n (%)	40 (35)	5 (56)	0,236
Receveur			
Âge, années	37 +/- 21	50 +/- 6	**0,012**
Non mucoviscidose, n (%)	51 (46)	9 (100)	**0,002**
Albuminémie, g/L	36,2 +/- 6	41,4 +/- 4	**0,018**
IMC, kg/m2	20 +/- 4	24 +/- 5	**0,004**
Colonisation fungique, n (%)	65 (58)	2 (22)	**0,038**
Aspergillaire, n (%)	63 (56)	2 (22)	**0,049**
Candida, n (%)	16 (14)	0 (0)	0,224
Colonisation bactérienne, n (%)	75 (67)	1 (11)	**0,001**
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	64 (57)	1 (11)	**0,008**
Greffe			
Thymoglobuline, n (%)	68 (61)	8 (89)	0,093
Ischémie froide, minutes	524 +/- 116	492 +/- 56	0,514
CEC per opératoire, n (%)	69 (72) (n=96)	7 (88) (n=8)	0,916
Réanimation post opératoire, jours	25 +/- 25	42 +/- 31	0,556
DPG tout grade, n (%)	20 (18)	3 (33)	0,262
Trachéotomie, n(%)	31 (28)	6 (67)	**0,015**
ECMO post opératoire, n (%)	11 (10)	3 (33)	**0,034**
Infection bactérienne, n (%)	104 (93)	8 (89)	0,663
Pseudomonas aeruginosa, n (%)	69 (62)	2 (22)	**0,021**
Colonisation fungique, n (%)	87 (78)	7 (78)	0,995
Aspergillus, n (%)	38 (34)	4 (44)	0,524
Candida, n (%)	62 (58)	5 (56)	0,991
M3c	47 (42)	9 (100)	**0,008**

Table 7 : Facteurs prédictifs de survenue de déhiscence.

P/F : Rapport PaO2 / FiO2 ; IMC : indice de masse corporel ; CEC : circulation extra corporelle per opératoire, DPG : dysfonction primaire du greffon, ECMO : Extracorporal membrane oxygenation post opératoire ; p : p-value ; OR : odds ratio ; IC95 : intervalle de confiance à 95%. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- déviation standard (DS) si distribution normale et médiane +/- interquartille sinon.

S≥1 droite	**NON (n=84)**	**OUI (n=6)**	**Univarié, *p***
ischémie droite	260	248	0,6672
S≥1 gauche	**NON (n=84)**	**OUI (n=4)**	**Univarié, *p***
ischémie gauche	262	278	0,6262

Table 8 : Analyse univariée sur la survenue de déhiscence et le temps d'ischémie.

c) Analyse multivariée

En analyse multivariée, aucun facteur n'était significativement corrélé à la survenue d'une déhiscence (résultats non montrés).

4. Pire MDS

Nous avons répertorié la pire classification endoscopique M, D, S au cours des différentes fibroscopies pour chaque patient. Ces constatations endoscopiques ont été corrélées avec la survenue d'une complication anastomotique symptomatique.

La Table 9 permet d'objectiver que le pourcentage de complications augmente de manière importante avec l'aggravation de l'ischémie, passant entre M 3a et M3c de 7 à 21% à gauche, et de 13 à 43% à droite.

Les sténoses D2 et surtout D3 étaient associées à une CA dans 27 à 100% des cas (pour les D3).

Seul 2 patients ont eu une résolution spontanée d'une déhiscence (1 fistule borgne et 1 fistule iatrogène sur pose de sonde nasogastrique intra bronchique de résolution spontanée après drainage thoracique médical).

	GAUCHE		DROITE	
MDS	**n (%)**	**TC %**	**n (%)**	**TC %**
M0	2 (2)	0	2 (2)	0
M2a	1 (1)	0	0 (0)	NA
M3a	58 (50)	7	48 (40)	13
M3b	27 (23)	11	32 (27)	13
M3c	28 (24)	21	38 (32)	47
M3d	1 (1)	100	0 (0)	NA
D0	81 (69)	0	91 (76)	0
D1	3 (3)	0	2 (2)	50
D1a	1 (1)	0	4 (3)	50
D2a	22 (19)	27	5 (4)	40
D2b	1 (1)	0	4 (3)	50
D2d	1 (1)	0	0 (0)	NA
D3a	7 (6)	29	7 (6)	86
D3b	0 (0)	NA	2 (2)	100
D3d	1 (1)	100	5 (4)	80
S0	113 (97)	0	112 (93)	0
S1	1 (1)	100	2 (2)	50
S1e	0 (0)	NA	3 (2)	67
S1f	1 (1)	100	2 (2)	100
S2e	1 (1)	100	0 (0)	NA
S3e	0 (0)	NA	1 (1)	100
S3f	1 (1)	100	0 (0)	NA

Table 9 : Résultats de la classification M, D, S la plus péjorative au cours du suivi. Les classifications M1, D1b, D1c, D2c, D3c, S2f ne sont pas montrées car aucun patient ne présentait ces critères. *TC : Taux de complication ; NA : non applicable.*

G. Analyse de survie

Les décès survenus en rapport avec les complications anastomotiques sont liés à une déhiscence de suture bronchique. On relève 6 décès dans la cohorte, 2 par embolie gazeuse, 3 par hémoptysie massive, et 1 par déhiscence totale des sutures bilatérale.

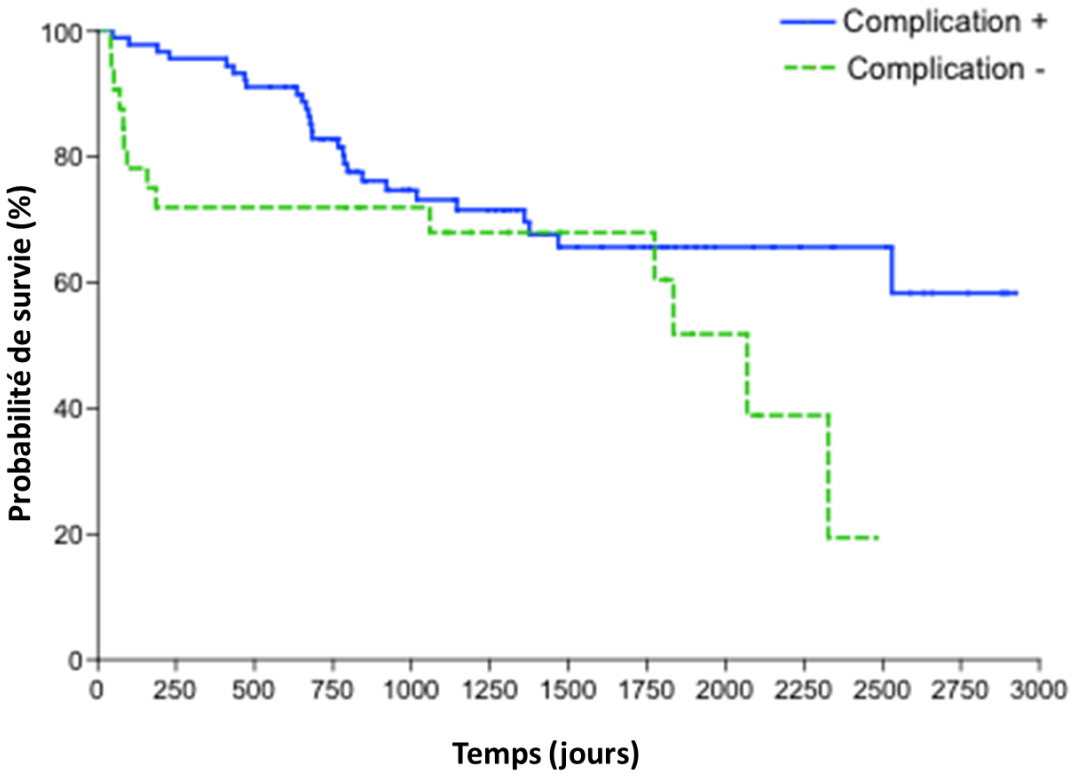


Figure 30 : Courbe de survie selon Kaplan Meier des groupes avec et sans complication (*p* = 0,084).

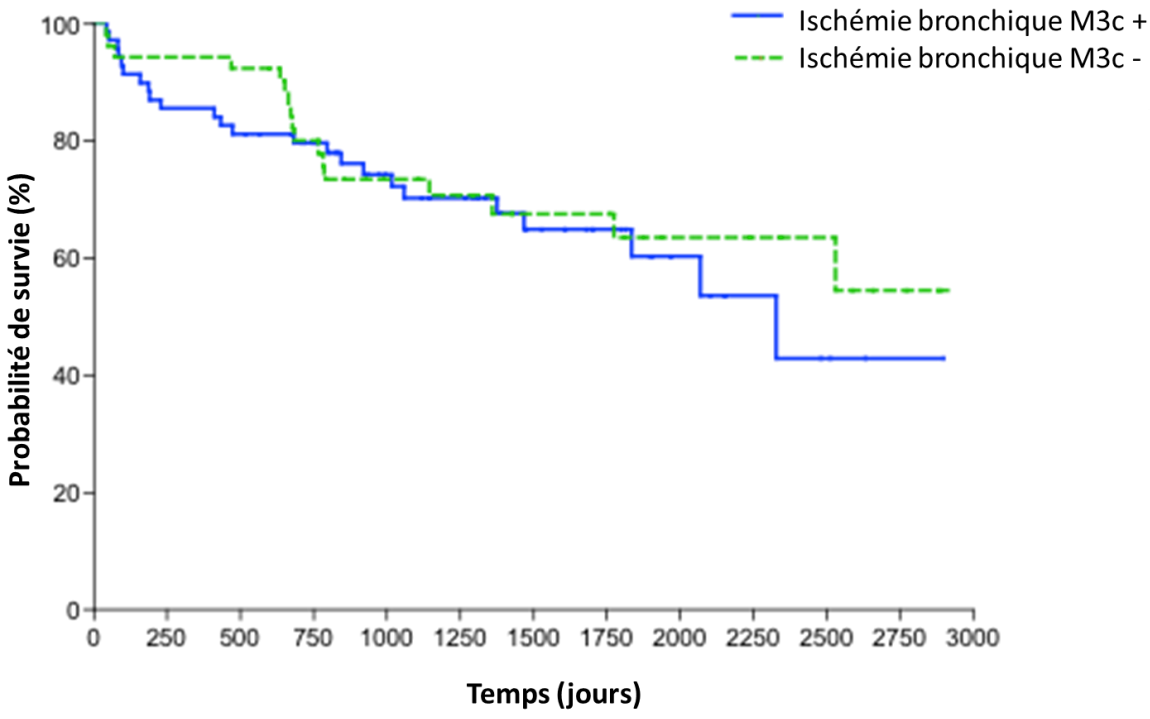


Figure 31 : Courbe de survie selon la méthode de Kaplan Meier sur la survenue ou non d'une ischémie bronchique M3c (*p* = 0.575).

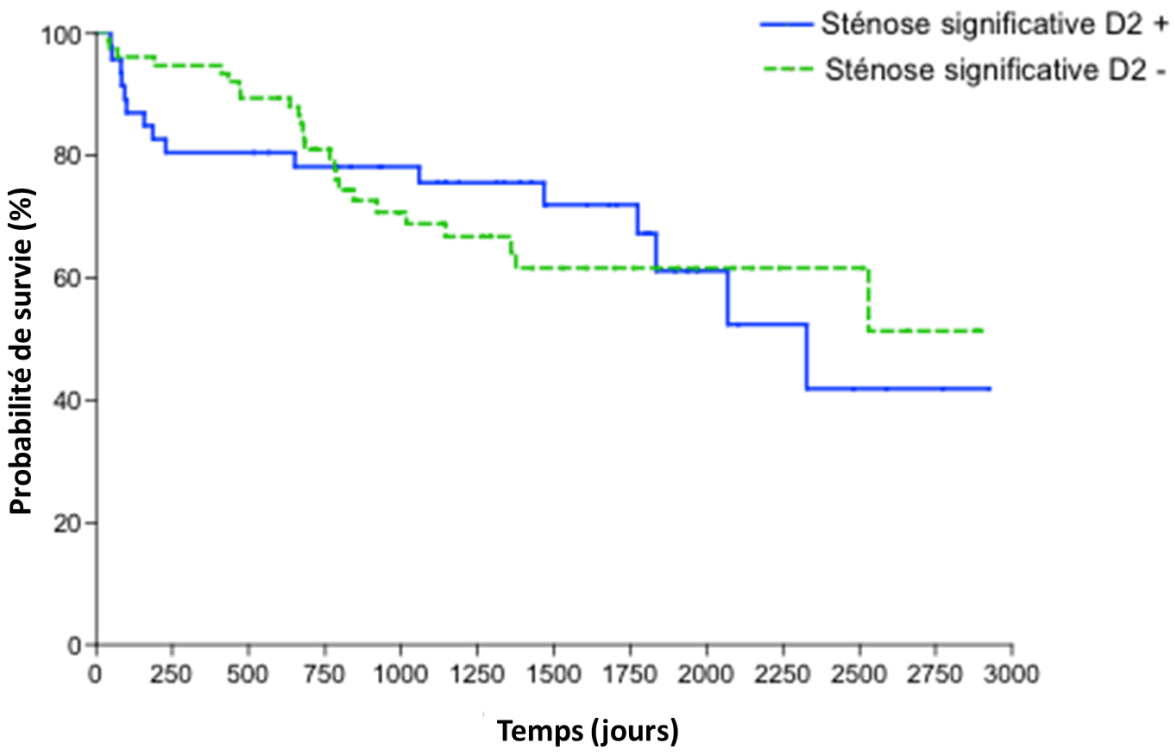


Figure 32 : Courbe de survie pour la présence ou non d'une sténose (*p* = 0,969).

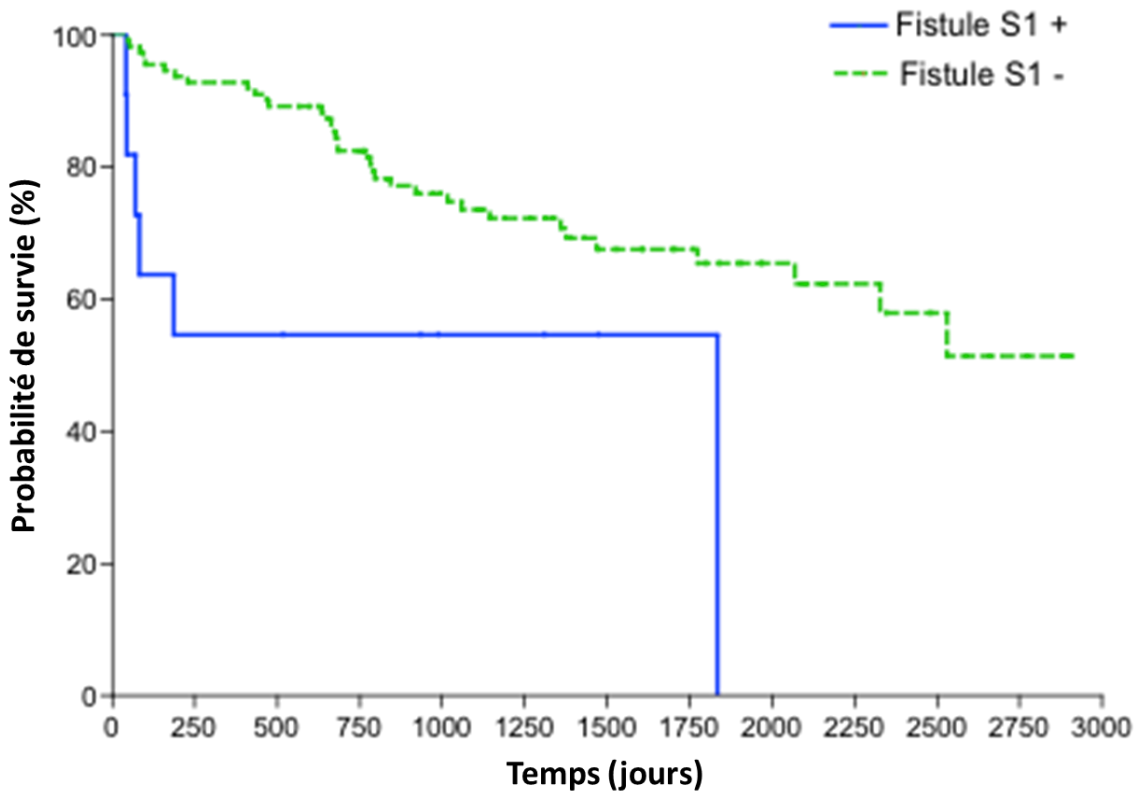


Figure 33 : Courbe de survie sur la survenue ou non d'une fistule (*p* = 0,008, HR 3,02, IC95% : 1,6 – 24,6).

Il n'y avait pas de différence de durée de survie entre les patients développant ou non des complications anastomotiques, une ischémie bronchique diffuse M3c ou une sténose bronchique ≥D2. Les déhiscences étaient par contre pourvoyeuses de mortalité, avec une survie à 5 ans à près de 55%, contre 65% chez les patients sans déhiscence.

En analyse multivariée pour le décès, seule la mise en évidence d'une déhiscence augmentait de manière significative le risque de décès lié à une CA (OR=23,7, IC95% 2,9-195, p=0,003).

H. Traitements des complications anastomotiques

Parmi les 32 patients ayant bénéficié d'un traitement, 30 patients bénéficieront d'un traitement endoscopique, 6 d'un traitement chirurgical.

1. Traitement endoscopique

a) Dilatation et désobstruction

Des thérapeutiques variées ont été mis en place en cas de sténose :

- 13 patients ont bénéficié d'une désobstruction par laser argon (39%), utilisé en cas de granulome, de fausses membranes importantes ou en cas de protrusion de fil de suture dans la lumière bronchique,
- 27 patients ont subi une dilatation, parmi eux 20 au ballonnet (61%), et 20 (61%) par dilatation par bronchoscope rigide sous anesthésie générale (désobstruction mécanique ou au ballon pour meilleure tolérance ou du fait de la longueur de l'examen).

Sur les 27 patients ayant subi une dilatation, on relève 4 cas de déhiscence post geste, dont 3 cas de complication létale (9%), tous au cours d'une dilatation au ballonnet. Deux de ces patients sont décédés du fait d'une embolie gazeuse, le troisième du fait d'une hémoptysie massive.

b) Prothèse bronchique

En cas de récidive malgré désobstruction ou dilatation, une endoprothèse bronchique était mise en place. Seize patients (48% des patients traités) ont bénéficié d'au moins une endoprothèse.

Vingt et une prothèses ont été mises en place, 16 sur la bronche souche droite, 5 sur la bronche souche gauche. Le délai moyen de mise en place était de 8,6 mois (+/- 7,4 mois).

Il s'agissait pour la majorité des cas de prothèses en silicone bifurquées type Dumon ou Oki., à l'exception d'un patient, qui a bénéficié d'un stent métallique recouvert type SMILET.

Sur les 16 patients ayant bénéficié d'une ou de plusieurs prothèses bronchiques, On retrouvait 3 cas de migration de prothèse nécessitant leur ablation.

2. Traitement chirurgical

Six patients ont eu une chirurgie pour CA.

Cinq patients ont été opérés pour déhiscence de suture bronchique, toutes associées à une fistule broncho pleurale. Trois patients ont eu une chirurgie de réfection-anastomose bronchique par technique de recouvrement : lambeau de muscle intercostal pour 1 patient, patch péricardique pour 2 patients. Un patient a eu une résection-anastomose avec lobectomie supérieure droite. Tous ces traitements sont mis en place de manière précoce entre J12 et M3.

Une patiente atteinte de mucoviscidose a nécessité une transplantectomie, avec retransplantation cardiopulmonaire à 2 ans de la première greffe, pour des sténoses bronchiques proximales récidivantes, malgré prothèses bronchiques et dilatations itératives, associé à un BOS.

IV. DISCUSSION

A. Comparaison des résultats avec la littérature : cohérence externe

1. Prévalence

Dans notre cohorte, la prévalence de complications endoscopique (≥M3c et /ou ≥ D2 et/ou ≥ S1) est de 57%, avec 18% de complication anastomotique (soit 26% des patients) ayant nécessité un traitement endoscopique ou chirurgical. Ce taux de complication est en accord avec les études réalisées ces 10 dernières années.

Hayanga *et al.* (8) retrouvent seulement 1,4% de CA, sur une très large cohorte de 16 156 transplantations. La définition utilisée pour caractériser les CA n'est pas décrite, et les données sont issues d'un registre national, donc non dédié, ce qui pourrait expliquer cette incidence très faible (complications mortelles ? complications très sévères et type ?).

L'équipe d'Yserbyt (4) a publié un taux de complication anastomotique de 11% (sur 924 anastomoses). La classification de MDS de Dutau était utilisée. Là encore, la définition des CA n'est pas clairement explicitée, sauf sur une courbe de survie ou la CA est définie par une classification MDS M3a-D2x-Sx. Cette définition précise ne semble avoir été utilisée uniquement dans l'analyse de survie, et semble définie à posteriori. Le faible taux d'ischémie ≥ M3c pose la question de l'interprétation de la classification : les fausses membranes blanchâtres doivent être interprétées comme de l'ischémie et non comme des sécrétions adhérentes. Cette étude a été réalisée sur une cohorte de 2005 à 2013, alors que la classification a été publiée en 2013. La méthodologie d'analyse (description des comptes rendus ? double analyse ? reclassification ?) n'est pas décrite, ce qui pose un problème d'interprétabilité et de comparabilité avec notre étude.

Alvarez *et al.* (6) décrivent 5,3% de CA (sur 151 anastomoses), définies par la survenue d'une sténose, d'une déhiscence ou la présence de malacie. Le phénomène d'ischémie-nécrose, n'est pas pris en compte.

L'étude d'Olland (7) portant sur 270 transplantations mettait en évidence 20% de CA symptomatique nécessitant un traitement dans les 6 premiers mois suivant la greffe.

Cho *et al.* (9) rapportaient 28% de CA précoce dans les 3 mois et 16% de tardive (au-delà de 3 mois). La définition était large avec association de l'ischémie-nécrose, des sténoses, granulomes, déhiscence et infection.

La variabilité des études s'expliquent par l'hétérogénéité des définitions de ses pathologies anastomotiques, l'hétérogénéité des classifications (utilisées ou non), et l'hétérogénéité de l'évaluation des anastomoses (compte rendu, lecture…). Enfin, le caractère plus ou moins interventionnels en ce qui concerne les complications anastomotiques clinique peut expliquer les variations d'incidence.

2. Les facteurs de risques

Dans notre cohorte, **l'ischémie-nécrose** M3c était retrouvée dans 93% des patients du groupe CA, avec un OR à 27. Dans l'étude d'Yserbyt (4) cet aspect endoscopique conduisait à une résolution spontanée dans 50% des cas, et à la nécessité d'une prise en charge chirurgicale dans 34% des cas. Les limites évoquées plus haut sur la classification des lésions demeurent. La mise en évidence de M3c et sa persistance en fibroscopie sur la période J14-J30 semble pourvoyeuse de complications anastomotiques dans notre étude (à gauche comme à droite). Le M3c était également un facteur prédictif de sténoses bronchiques ≥ D2 en analyse multivariée et de déhiscence (uniquement en analyse univariée). Une surveillance fibroscopique rapprochée peut être proposée chez ce type de patients.

La présence d'une **infection bactérienne pulmonaire chez le donneur** était associée à un sur-risque de CA (OR 3,4) dans notre étude. A notre connaissance, aucune étude n'a rapporté ce facteur de risque, qui n'est pas décrit dans la revue récente de l'ISHLT (2). L'intérêt est que c'est un des rares facteurs de risque modifiable. Lors de la sélection des donneurs, on peut proposer un prélèvement respiratoire systématique, avec l'éviction des patients porteurs de pneumopathie avérée. Un reconditionnement *ex vivo* le temps de différencier pneumopathie et atélectasie, très fréquente en réanimation, est également possible.

Une pathologie autre que mucoviscidose est toujours associée en analyse univariée, et seulement en multivariée pour le risque de M3c (OR 7,6). Parallèlement, il est noté en analyse univariée que la colonisation pré-greffe à *Aspergillus* sp., à *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, la dénutrition, le diabète étaient plus fréquemment retrouvés dans la population contrôle que dans le groupe CA.

Ces derniers facteurs sont eux-mêmes très souvent des comorbidités de la mucoviscidose (54), avec les problèmes nutritionnels liés à l'insuffisance pancréatique exocrine et le diabète de la partie endocrine. Les dilatations des bronches et la pression antibiotique de la mucoviscidose rendent ces patients fréquemment colonisés à des germes multiples. La mucoviscidose se distingue également par un âge à la transplantation plus jeune. Le groupe pathologie autre que mucoviscidose est hétérogène, avec la BPCO-emphysème, et la fibrose principalement. Cette donnée a été décrite dans la littérature et certains auteurs décrivent la BPCO (7) ou la fibrose pulmonaire idiopathique comme plus à risque de développer des CA.

La présence d'une infection fungique à *Aspergillus* sp. était un facteur prédictif de d'ischémie bronchique M3c (OR 3,7), de sténose ≥ D2 (OR 2,6) et d'une complication endoscopique (OR 4,5). La présence d'une prophylaxie, très fréquente dans notre cohorte (environ 80%, avec souvent l'association d'un traitement systémique et inhalé), n'était pas retrouvée comme facteur protecteur.

Une prophylaxie primaire est préconisée en cas de colonisation pré-greffe à aspergillus. L'étude de Nunley (42) retrouvait une corrélation entre la survenue d'une infection fungique invasive et colonisation pré-greffe à aspergillus, chez des patients atteints de mucoviscidose. *Un traitement préemptif* par voriconazole est recommandé par certaines équipes de transplantation en cas d'isolation du champignon dans les prélèvements bronchiques ou pleuraux (55,56). Une recherche systématique doit être proposée par fibroscopie, surtout si une complication anastomotique est mise en évidence. La culture mycologique avec obtention d'une antifongigramme est essentielle. L'antigène galactomannane dans le lavage broncho-alvéolaire pourrait sensibiliser la recherche d'aspergillus (56).

Les indications de traitement antifongique, le choix thérapeutique, et sa durée restent non consensuels à ce jour. Une métanalyse datant de 2013 (57) n'a pas réussi à trouver d'impact de la prophylaxie antifungique sur la diminution de la survenue d'aspergillose invasive, du fait de l'hétérogénéité de la bibliographie et du manque d'études contrôlées. Les propriétés suivantes de chaque molécule peuvent être: l'efficacité du voriconazole (fongicide, disponible en intra veineux), malgré une hépatotoxicité plus importante que l'itraconazole (pas de forme intra veineuse). Les echinocandines sont fongistatiques. Les aérosols d'amphotericine B présentent un réel

intérêt dans le traitement des colonisations à aspergillus, tant sur le plan thérapeutique que sur le plan de sa tolérance.

La colonisation bronchique à *Candida* sp. n'a pas été retrouvé comme facteur de risque y compris en analyse univariée. Des études histologiques ont déjà mis en évidence une invasion de la muqueuse par cette levure en regard de la muqueuse bronchique des greffés pulmonaires (42). Nous pensons qu'un traitement anti candidosique ne doit pas être débuté de manière préemptive, mais qu'en cas d'infection de suture candidosique avérée par biopsie bronchique, comme proposée par l'équipe de Toronto (56).

La technique chirurgicale d'anastomose bronchique était relativement homogène dans notre étude, comme préconisée dans la littérature (21,35). L'ensemble des anastomoses bronchiques étaient terminales sans télescopage, ni recouvrement. La longueur des bronches souches est habituellement courte, avec une suture droite en regard de la lobaire supérieure et une suture gauche au niveau de la bifurcation lobaire supérieure et inférieure. La revascularisation artérielle bronchique, jamais effectuée dans notre cohorte, pourrait avoir un effet bénéfique. Une étude réalisée par l'équipe de Petterson (31) en 2013 montre une diminution significative du risque de CA avec une diminution du risque de BOS, mais un risque accru de reprise chirurgicale pour hémorragie (37% contre 9,3% dans le groupe contrôle). Ces résultats nécessiteraient d'être confirmés dans une étude multicentrique

Le temps d'ischémie froide n'était pas corrélé avec la survenue de CA. Aucune étude n'a prouvé à ce jour de corrélation entre l'ischémie froide et les CA. Il n'existe pas de sur-risque sur la 2ème anastomose réalisée au cours de la chirurgie (2).

L'ECMO post opératoire, mise en place la plupart du temps pour une dysfonction primaire et sévère du greffon, était identifiée comme facteur de risque significatif de CA (OR 5,9). Ce facteur est débattu dans les études (4,8).Le recours à l'ECMO (veino-veineuse) se décide en cas d'hypoxie importante malgré une ventilation optimale. Huit patients porteurs de CA ont eu besoin d'une ECMO. Une des principales causes d'hypoxie péri opératoire est la dysfonction primaire du greffon, elle-même suspecte de facteur de risque de CA dans certaines études (10,36,40). La présence ou non d'une DPG n'était pas toujours mentionnée de façon très claire dans les comptes rendus, puisque l'hypoxie peut être multifactorielle en post opératoire (infection, épanchement

pleural…). Nous n'avons pas classifié la DPG selon les grades recommandés, au vu de l'hétérogénéité de description. Or, la DPG à un retentissement essentiellement quand sévère, ce qui a probablement biaisée notre analyse sur ce facteur.

La durée de réanimation post opératoire était 4 fois plus longue dans l'étude d'Alvarez (6) en cas de CA, passant de 4 à 16 jours. Dans notre étude, la durée médiane augmente de 2 jours, avec un OR à 1,03. Il est difficile sur le plan physiopathologique de savoir si la réanimation et les possibles défaillances associées sont des facteurs de risque de CA, ou si la CA initiale induit une réanimation prolongée. La durée de réanimation dans notre centre tenait compte de la réanimation chirurgicale mais aussi de la surveillance en unité de soins intensifs, ce qui est une particularité de notre centre et augmente la durée de réanimation. Cette unité est en partie dédiée à la prise en charge post greffe des patients, lors de la persistance de soins de nursing lourds, et pas toujours associé à des défaillances respiratoires persistantes.

La corticothérapie était significativement plus faible dans le groupe CA en analyse univariée. Il est difficile d'interpréter la baisse de la corticothérapie comme cause ou conséquence des CA. En pratique, la corticothérapie est diminuée lorsque des complications endoscopiques sont mises en évidence, afin de favoriser la cicatrisation.

3. Les traitements

La prévalence des CA nécessitant une prise en charge est superposable aux études récentes (cf. prévalence). L'équipe de Yserbyt (4) en Belgique décrivait une stratégie attentiste dans 75% des pathologies bronchiques retrouvés en endoscopie. Parmi ces patients, seulement 7% évolueront défavorablement, 84% évolueront vers la résolution complète spontanée, 7% vers une stabilisation sans retentissement clinique ou fonctionnel (VEMS). L'attitude interventionniste est de notre point de vue justifiée par les complications mécaniques qui en résultent (atélectasies, surinfections pulmonaires…). Notre centre utilise peu les stents métalliques, non recommandés pour les sténoses du fait des complications fréquentes associées à ce type de matériel (13). Ce type de stent est proposée par l'ISHLT pour traiter les déhiscences, en stimulant l'épithélisation bronchique (2).

4. Algorithme de prise en charge proposé

Nous proposons un diagramme de prise en charge des complications anastomotiques.

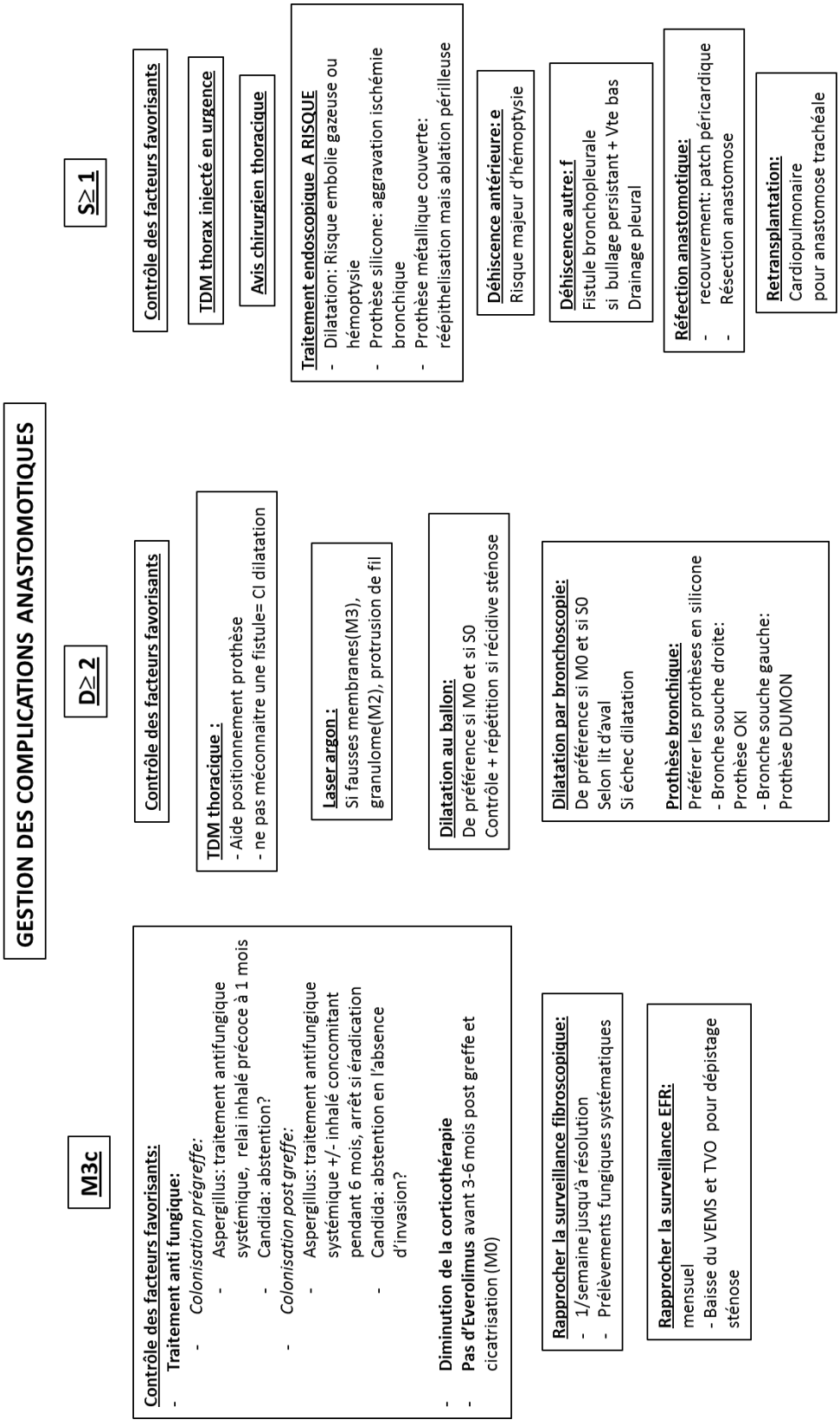


Figure 34 : Proposition de prise en charge des CA chez les greffés pulmonaires.

5. Survie

De manière concordante avec la littérature (2), la survenue de CA n'impactait pas la survie des patients transplantés pulmonaires, tout comme la survenue d'une ischémie bronchique étendue et d'une sténose bronchique. Il est reconnu que les CA sont surtout responsables d'une lourde morbidité. La déhiscence bronchique reste une complication à part grevée d'une forte mortalité, et un recours fréquent à une chirurgie. Dans notre cohorte, la présence d'un S ≥1 augmentait le risque de décès d'un facteur 3 et le risque de décès par complication anastomotique était augmenté d'un facteur 23.

B. Points forts et limites

1. Limites

Cette étude monocentrique limite l'extrapolabilité de nos résultats.

Le caractère observationnel et rétrospectif a été responsable de données manquantes, ou de données approximatives.

La classification MDS n'était pas précisée dans le compte rendu de fibroscopie bronchique dans une majorité des cas. En effet, la classification MDS a été publiée en 2013 et notre étude s'est intéressée aux transplantés depuis 2010. Les comptes rendus de fibroscopie ont été re-classifier a posteriori. Une concertation des deux opérateurs en cas de discordance de résultat était réalisée afin de limiter la variabilité inter évaluateur. Cette classification est largement adoptée par l'ensemble des pneumologues du service puisque utilisée depuis près de 5 ans.

Notre étude s'intéresse à la classification MDS proposée par Dutau en 2014. En mai 2018, la classification ISHLT a été publiée. Cette classification devrait s'imposer aux centres transplanteurs dans les années à venir. Sa parution tardive par rapport au calendrier de l'étude, l'absence de connaissance et le manque de pratique de cette classification ont empêché son utilisation dans notre étude. Par ailleurs, cette classification semble complexe, dénuée de code simplifié de gradation et difficilement applicable en pratique courante. Elle n'a encore été évaluée dans aucune étude.

Hormis l'infection bactérienne du donneur qui peut être prise en compte lors de l'acceptation du greffon, nous n'avons pas mis en évidence de facteurs modifiables permettant la prévention de complications anastomotiques. L'éradication d'Aspergillus est une autre piste, mais un traitement antifongique préventif ne semble pas diminuer les CA. L'ischémie bronchique, inhérente à la transplantation pulmonaire et sa technique chirurgicale avait été également identifiée dans la littérature. Notre étude s'attache cependant à décrire le degré et la période cruciale d'ischémie.

Un effectif de patient trop réduit pourrait être à l'origine d'un manque de puissance et donc à l'absence de mise en évidence de facteurs de risque réels.

2. Points forts

Comme expliqué plus haut, les comptes rendus endoscopiques de la phase initiale de l'étude ne mentionnait pas la classification MDS puisque la date de début d'étude est antérieure à sa parution. Afin de s'affranchir de cette limite et du fait de la courbe d'apprentissage nécessaire aux premières utilisations dans notre service de la classification, une double lecture des comptes rendus a été réalisée pour re-classifier chaque fibroscopie. Une concertation des deux opérateurs en cas de discordance de résultat était réalisée afin de limiter la variabilité inter évaluateur. Cette classification est largement adoptée par l'ensemble des pneumologues du service puisque utilisée depuis près de 5 ans.

Notre étude est la seconde à étudier l'intérêt de la classification MDS dans le suivi des CA. De nombreux éléments ont été collectés, fournissant une large description épidémiologique des facteurs potentiels de CA, avec une description endoscopique précise.

V. CONCLUSION

Cette étude soulève à nouveau la difficulté d'identifier des facteurs de risque clairs et/ou modifiables de survenue des CA. En effet, les facteurs pré, péri et post opératoires sont multiples, et de nombreux ne sont pas indépendants.

L'infection bactérienne du donneur, seul facteur de risque modifiable identifié, doit être recherchée lors de l'évaluation pour acceptation du greffon. La présence d'une pneumopathie avérée est souvent reconnue comme un facteur de refus du greffon. Le reconditionnement ex-vivo pourrait être un moyen pour différencier l'atélectasie, très fréquente, de la pneumopathie vraie. La colonisation du greffon à *Aspergillus sp.* et l'ischémie bronchique étendue M3c sont deux facteurs nets de CA. Des fibroscopies répétées avec prélèvements mycologiques doivent être réalisées. Un traitement antifongique préemptif (si colonisation pré greffe) ou curatif (si colonisation post greffe) doit être débuté. La colonisation à *Candida sp.,* sauf argument histologique d'invasion, doit probablement être respectée, dans le but de diminuer la pression de sélection antifongique dans l'évolution post transplantation du patient. Des études multi centriques seraient souhaitables afin d'augmenter la puissance des résultats et leur reproductibilité.

La classification MDS semble un outil robuste, simple d'utilisation, pour guider la prise ne charge des anomalies bronchiques des greffés pulmonaires.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Borrie J, Lichter I. LUNG TRANSPLANTATION: TECHNICAL PROBLEMS. Thorax. sept 1964;19:383‑96.

2. Crespo MM, McCarthy DP, Hopkins PM, Clark SC, Budev M, Bermudez CA, et al. ISHLT Consensus Statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: Definitions, grading system, and therapeutics. J Heart Lung Transplant. mai 2018;37(5):548‑63.

3. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart–Lung Transplant Report—2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. J Heart Lung Transplant. oct 2016;35(10):1170‑84.

4. Yserbyt J, Dooms C, Vos R, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Anastomotic airway complications after lung transplantation: risk factors, treatment modalities and outcome-a single-centre experience. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. janv 2016;49(1):e1-8.

5. Dutau H, Vandemoortele T, Laroumagne S, Gomez C, Boussaud V, Cavailles A, et al. A new endoscopic standardized grading system for macroscopic central airway complications following lung transplantation: the MDS classification. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. févr 2014;45(2):e33-38.

6. Alvarez A, Algar J, Santos F, Lama R, Aranda JL, Baamonde C, et al. Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. avr 2001;19(4):381‑7.

7. Olland A, Reeb J, Puyraveau M, Hirschi S, Seitlinger J, Santelmo N, et al. Bronchial complications after lung transplantation are associated with primary lung graft dysfunction and surgical technique. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 17 août 2016;

8. Awori Hayanga JW, Aboagye JK, Shigemura N, Hayanga HK, Murphy E, Khaghani A, et al. Airway complications after lung transplantation: Contemporary survival and outcomes. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. oct 2016;35(10):1206‑11.

9. Cho EN, Haam SJ, Kim SY, Chang YS, Paik HC. Anastomotic Airway Complications after Lung Transplantation. Yonsei Med J. sept 2015;56(5):1372‑8.

10. Date H, Trulock EP, Arcidi JM, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson GA. Improved airway healing after lung transplantation. An analysis of 348 bronchial anastomoses. J Thorac Cardiovasc Surg. nov 1995;110(5):1424‑32; discussion 1432-1433.

11. Moreno P, Alvarez A, Algar FJ, Cano JR, Espinosa D, Cerezo F, et al. Incidence, management and clinical outcomes of patients with airway complications following lung transplantation. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. déc 2008;34(6):1198‑205.

12. Quétant S, Rochat T, Pison C. [Results of lung transplantation]. Rev Mal Respir. oct 2010;27(8):921‑38.

13. Machuzak M, Santacruz JF, Gildea T, Murthy SC. Airway complications after lung transplantation. Thorac Surg Clin. 2015;25(1):55‑75.

14. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. Proc Am Thorac Soc. 15 janv 2009;6(1):79‑93.

15. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. LUNG HOMOTRANSPLANTATION IN MAN. JAMA. 21 déc 1963;186:1065‑74.

16. Patterson GA, Cooper JD, Dark JH, Jones MT. Experimental and clinical double lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. janv 1988;95(1):70‑4.

17. Deffebach ME, Charan NB, Lakshminarayan S, Butler J. The bronchial circulation. Small, but a vital attribute of the lung. Am Rev Respir Dis. févr 1987;135(2):463‑81.

18. Cooper JD. Surgery of the airway: historic notes. J Thorac Dis. mars 2016;8(Suppl 2):S113-120.

19. Kraft BD, Suliman HB, Colman EC, Mahmood K, Hartwig MG, Piantadosi CA, et al. Hypoxic Gene Expression of Donor Bronchi Linked to Airway Complications after Lung Transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 1 mars 2016;193(5):552‑60.

20. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. Proc Am Thorac Soc. 15 janv 2009;6(1):79‑93.

21. Anile M, Diso D, Rendina EA, Venuta F. Airway anastomosis for lung transplantation. J Thorac Dis. mars 2016;8(Suppl 2):S197-203.

22. Camagni S, Lucianetti A, Ravelli P, Di Dedda GB, Bonanomi E, Corno V, et al. The successful management of a Bronchoesophageal fistula after lung transplantation: a case report. Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant. juill 2015;28(7):884‑7.

23. Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, Doblare G, Ortiz-Comino R, Hogarth DK. Central Airway Obstruction: Benign Strictures, Tracheobronchomalacia, and Malignancy-related Obstruction. Chest. 2016;150(2):426‑41.

24. Kalra A, Abouzgheib W, Gajera M, Palaniswamy C, Puri N, Dellinger RP. Excessive dynamic airway collapse for the internist: new nomenclature or different entity? Postgrad Med J. juill 2011;87(1029):482‑6.

25. Van De Wauwer C, Van Raemdonck D, Verleden GM, Dupont L, De Leyn P, Coosemans W, et al. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. avr 2007;31(4):703‑10.

26. Eberlein M, Reed RM, Maidaa M, Bolukbas S, Arnaoutakis GJ, Orens JB, et al. Donor-recipient size matching and survival after lung transplantation. A cohort study. Ann Am Thorac Soc. oct 2013;10(5):418‑25.

27. De Oliveira NC, Osaki S, Maloney JD, Meyer KC, Kohmoto T, D'Alessandro AM, et al. Lung transplantation with donation after cardiac death donors: Long-term follow-up in a single center. J Thorac Cardiovasc Surg. 1 mai 2010;139(5):1306‑15.

28. Noirclerc MJ, Metras D, Vaillant A, Dumon JF, Zimmermann JM, Caamano A, et al. Bilateral bronchial anastomosis in double lung and heart-lung transplantations. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 1990;4(6):314‑7.

29. Wilson IC, Hasan A, Healey M, Villaquiran J, Corris PA, Forty J, et al. Healing of the bronchus in pulmonary transplantation. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 1996;10(7):521‑6; discussion 526-527.

30. Tong MZ, Johnston DR, Pettersson GB. The role of bronchial artery revascularization in lung transplantation. Thorac Surg Clin. 2015;25(1):77‑85.

31. Pettersson GB, Karam K, Thuita L, Johnston DR, McCurry KR, Kapadia SR, et al. Comparative study of bronchial artery revascularization in lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. oct 2013;146(4):894-900.e3.

32. Kshettry VR, Kroshus TJ, Hertz MI, Hunter DW, Shumway SJ, Bolman RM. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. Ann Thorac Surg. juin 1997;63(6):1576‑83.

33. Khaghani A, Tadjkarimi S, al-Kattan K, Banner N, Daly R, Theodoropoulos S, et al. Wrapping the anastomosis with omentum or an internal mammary artery pedicle does not

improve bronchial healing after single lung transplantation: results of a randomized clinical trial. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. oct 1994;13(5):767‑73.

34. van Berkel V, Guthrie TJ, Puri V, Krupnick AS, Kreisel D, Patterson GA, et al. Impact of anastomotic techniques on airway complications after lung transplant. Ann Thorac Surg. juill 2011;92(1):316‑20; discussion 320-321.

35. FitzSullivan E, Gries CJ, Phelan P, Farjah F, Gilbert E, Keech JC, et al. Reduction in airway complications after lung transplantation with novel anastomotic technique. Ann Thorac Surg. juill 2011;92(1):309‑15.

36. Grimm JC, Valero V, Kilic A, Magruder JT, Merlo CA, Shah PD, et al. Association Between Prolonged Graft Ischemia and Primary Graft Failure or Survival Following Lung Transplantation. JAMA Surg. 1 juin 2015;150(6):547.

37. Murthy SC, Gildea TR, Machuzak MS. Anastomotic airway complications after lung transplantation. Curr Opin Organ Transplant. oct 2010;15(5):582‑7.

38. Latchana N, Peck JR, Whitson B, Black SM. Preservation solutions for cardiac and pulmonary donor grafts: a review of the current literature. J Thorac Dis. 2014;6(8):1143.

39. Patterson GA, Todd TR, Cooper JD, Pearson FG, Winton TL, Maurer J. Airway complications after double lung transplantation. Toronto Lung Transplant Group. J Thorac Cardiovasc Surg. janv 1990;99(1):14‑20; discussion 20-21.

40. Snell GI, Yusen RD, Weill D, Strueber M, Garrity E, Reed A, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading-A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. oct 2017;36(10):1097‑103.

41. King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, Kay Savik S, Hertz MI. Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. Transplantation. 15 mai 2003;75(9):1437‑43.

42. Nunley DR, Gal AA, Vega JD, Perlino C, Smith P, Lawrence EC. Saprophytic fungal infections and complications involving the bronchial anastomosis following human lung transplantation. Chest. oct 2002;122(4):1185‑91.

43. Takao M, Namikawa S, Yuasa H, Yada I, Kusagawa M, Higenbottam T, et al. Airway complications after lung transplantation: is there a left-sided predilection? J Thorac Cardiovasc Surg. avr 1995;109(4):815‑7.

44. Couraud L, Baudet E, Martigne C, Roques X, Velly JF, Laborde N, et al. Bronchial revascularization in double-lung transplantation: a series of 8 patients. Bordeaux Lung and Heart-Lung Transplant Group. Ann Thorac Surg. janv 1992;53(1):88‑94.

45. Couraud L, Nashef SA, Nicolini P, Jougon J. Classification of airway anastomotic healing. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 1992;6(9):496‑7.

46. Shennib H, Massard G. Airway complications in lung transplantation. Ann Thorac Surg. févr 1994;57(2):506‑11.

47. Chhajed PN, Tamm M, Glanville AR. Role of flexible bronchoscopy in lung transplantation. Semin Respir Crit Care Med. août 2004;25(4):413‑23.

48. Meyer A, Warszawski-Baumann A, Baumann R, Karstens JH, Christiansen H, Gottlieb J, et al. HDR brachytherapy: an option for preventing nonmalignant obstruction in patients after lung transplantation. Strahlenther Onkol. 1 déc 2012;188(12):1085‑90.

49. Erard A-C, Monnier P, Spiliopoulos A, Nicod L. Mitomycin C for Control of Recurrent Bronchial Stenosis: A Case Report. Chest. 1 déc 2001;120(6):2103‑5.

50. Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. Chest. févr 1990;97(2):328‑32.

51. Lischke R, Pozniak J, Vondrys D, Elliott MJ. Novel biodegradable stents in the treatment of bronchial stenosis after lung transplantation. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. sept 2011;40(3):619‑24.

52. Venuta F, Diso D, Anile M, Rendina EA. Techniques of protection and revascularization of the bronchial anastomosis. J Thorac Dis. mars 2016;8(Suppl 2):S181‑5.

53. Pinet C, Palka W, Metras D, Thomas P, Méric B, Dumon J-F. Management of an intrabronchial rupture of right main pulmonary artery: a case report. Chest. mars 2002;121(3):988‑90.

54. National Guideline Alliance (UK). Cystic Fibrosis: Diagnosis and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017 [cité 3 août 2018]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK464183/

55. Hamacher J, Spiliopoulos A, Kurt AM, Nicod LP. Pre-emptive therapy with azoles in lung transplant patients. Geneva Lung Transplantation Group. Eur Respir J. janv 1999;13(1):180‑6.

56. Husain S, Bhaskaran A, Rotstein C, Li Y, Bhimji A, Pavan R, et al. A strategy for prevention of fungal infections in lung transplantation: Role of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan and fungal culture. J Heart Lung Transplant. juill 2018;37(7):886‑94.

57. Bhaskaran A, Mumtaz K, Husain S. Anti-Aspergillus Prophylaxis in Lung Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. Curr Infect Dis Rep. déc 2013;15(6):514‑25.

VII. ANNEXES

A. Annexe 1 : Avis GNEDS

AVIS
Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)

Nom du protocole Code et versioning	Complications anastomotiques trachéo-bronchiques en transplantation pulmonaire et cardio-pulmonaire

Investigateur principal	Dr Agathe DELBOVE
Lieu de l'étude	CHU Nantes
Type de l'étude	Monocentrique, rétrospective
Type patients/participants	Patients majeurs greffés entre 2010 et 2017
Nombre de patients/participants prévus	147
Objectif principal	Prévalence des complications anastomotiques graves selon la classification des MDS à un an des greffes
Objectif secondaire	Epidémiologie Facteurs de risque Description des traitements Analyse des survies Proposition d'algorithme de lPEC

Documents communiqués

Justification de l'étude	oui
Méthodologie	oui
Lettre d'information	oui
Lettre de consentement	Non

Remarque générale

Le GNEDS formule d'abord la remarque qu'il n'a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l'adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l'étude. Il ne tient compte des données d'ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont des implications d'ordre éthique. Dans le cas présent, il se bornera à constater que les objectifs de cette étude et sa méthodologie sont conformes aux principes de l'éthique.

Confidentialité

Confidentialité	oui
Anonymat	oui
CNIL	Registre CIL du CHU

Commentaires :

Information et consentement

Consentement :

Recueil nécessaire	Oui/oral
Type consentement préférable	ecrit
Traçabilité dans le dossier	oui

Commentaires :

Lettre information précisant:

Titre de l'étude	oui
But de l'étude	oui
Déroulement de l'étude	oui
Prise en charge courante inchangée	oui
Possibilité de refus de transmission des résultats	non
Possibilité de recevoir résultats de l'étude	non
Traçabilité dans le dossier	oui

Commentaires :

Conclusion

Avis favorable	FAVORABLE
Révision nécessaire selon commentaires	
Avis défavorable	

Paul BARRIERE **Date : 12.02.18**

A. Annexe 2 : Protocole CATT

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

Protocole CATT

Réf. : RC18_0046 N° ID-RCB :

«Complications anastomotiques trachéo-bronchiques en transplantation pulmonaire et cardiopulmonaire : étude monocentrique rétrospective au CHU de NANTES »

Investigateur Coordonnateur ou personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche : Dr Agathe DELBOVE
Pneumologie, l'institut du thorax
CHU Nantes
1, place Alexis Ricordeau
44 093 Nantes Cedex 1
Mail : agathe.delbove@chu-nantes.fr
Tel : 02 53 48 22 40

Méthodologiste : Madame Béatrice GUYOMARC'H
CIC Thorax Pneumologie - L'institut du thorax
CHU Nantes – Hôpital Laennec
1, place Alexis Ricordeau
44 093 Nantes Cedex1
Tel CHU : 02 40 16 56 96
Fax : 02 44 76 86 00
Tel IRS-UN : 02 28 08 01 25
Mail : beatrice.delasalle@chu-nantes.fr

Etablissement responsable de la recherche :
CHU de Nantes
Direction des Affaires Médicales
et de la Recherche
5, allée de l'île Gloriette
44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)
Tel : 02 53 48 28 35
Fax : 02 53 48 28 36

LISTE DES ABREVIATIONS

ARC	Attaché de Recherche Clinique (moniteur)
BMI	Body Mass Index
CEC	Circulation extracorporelle
CGR	Culots globules rouges
CIL	Correspondant Informatique et Libertés
CMV	Cytomégalovirus
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPT	Capacité Pulmonaire Totale
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
CTC	Corticoïdes
DPG	Dysfonction primaire du greffon
EBV	Epstein Barr Virus
ECMO	Extracorporal membrane oxygenation
EFR	Epreuves fonctionnelles respiratoires
FiO2	Fraction inspirée d'oxygène
HSV	Herpès Simplex Virus
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IV	Intra veineux
MDS	Morphologie Diamètre Suture
NA	Non Applicable
PA	Pression Artérielle
PaO2	Pression artérielle en oxygène
RNI	Recherche non interventionnelle
SAL	Sérum anti Lymphocytaire
TEC	Technicien d'Etude Clinique
VEMS	Volume Expiratoire Maximal en 1 Seconde
VZV	Varicelle Zona Virus

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABREVIATIONS **74**

TABLE DES MATIERES **75**

INTRODUCTION **76**

1. JUSTIFICATION DE L'ETUDE **77**

2. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT **80**

2.1. OBJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL 80
2.2. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES 80
2.3. OBJECTIF ET CRITERES D'EVALUATION DES ETUDES ANCILLAIRES **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**

3. POPULATION ETUDIEE **82**

3.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION 82
3.2. CRITERES D'INCLUSION 82
3.3. CRITERES DE NON-INCLUSION 82

4. DESIGN ET DEROULEMENT DE L'ETUDE **83**

4.1. METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE 83
4.2. TECHNIQUES D'ETUDES ET D'ANALYSES 83
4.3. CALENDRIER DE L'ETUDE 85

5. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES **86**

5.1. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE 86
5.2. STATISTIQUES 87

6. SECURITE / EFFET INDESIRABLE **88**

7. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES **89**

7.1. JUSTIFICATION DU POSITIONNEMENT EN RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE 89
7.2. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE 89
7.3. DONNEES INFORMATISEES ET SOUMISSION A LA CNIL 89
7.4. MONITORING DE L'ESSAI ET CONTROLE QUALITE 89
7.5. INSPECTION / AUDIT 89
7.6. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE 90
7.7. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION 90

8. CONSIDERATIONS ETHIQUES **91**

8.1. INFORMATION DU PATIENT 91
8.2. RECUEIL DU CONSENTEMENT DU PATIENT 91
8.3. INFORMATION DU PROCHE DU PATIENT NE POUVANT EXPRIMER SA VOLONTE 91
8.4. DISPOSITIONS EN CAS DE DECOUVERTE FORTUITE D'INFORMATIONS INTERESSANT LA SANTE DU PATIENT 91
8.5. COMITE D'ETHIQUE 91

LISTE DES ANNEXES ..... ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

ANNEXE 1 : LISTING DES INTERVENANTS PRINCIPAUX **92**

ANNEXE 2 : RESUME DU PROTOCOLE **94**

ANNEXE 3 : NOTE D'INFORMATION PATIENT **97**

ANNEXE 4 : CAHIER D'OBSERVATION **99**

ANNEXE 5 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES **100**

INTRODUCTION

Les complications anastomotiques trachéo-bronchiques représentent un problème fréquent survenant au décours d'une greffe pulmonaire, touchant 14% à 20% des patients (1). Les complications des sutures trachéales lors des transplantations cardiopulmonaires sont moins fréquentes, avec une incidence entre 3 et 14% (2). Toutes ces catégories de complications anastomotiques sont responsables d'une morbi-mortalité importante. La prise en charge thérapeutique peut être médicale (antibiothérapie, modification de l'immunosuppression…), endoscopique (bronchoscopie avec dilatation dans 31% des cas, avec pose d'endoprothèse bronchique dans 19% des cas) ou chirurgicale dans 7% des cas (3). Ces méthodes thérapeutiques et le suivi associé altèrent la qualité de vie des patients (4). A la phase précoce de la greffe, la nécrose bronchique est quasiment systématique (60% le premier mois (3). Les sténoses de suture sont plus tardives (survenant entre 2 et 9 mois suivant la greffe (5). La physiopathologie est expliquée par l'ischémie vasculaire relative, qui est systématique, liée aux contraintes anatomiques et à la technique chirurgicale. L'absence de rétablissement de la vascularisation systémique, ici bronchique, est une exception en transplantation (6). Bien que la prévalence de ces complications ait diminuée au fil des années par l'amélioration des techniques chirurgicales et par l'optimisation de l'immunosuppression, elles restent une des principales problématiques en transplantation pulmonaire.

A ce jour, il n'existe pas de classification internationale validée permettant une évaluation fiable et reproductible de ces complications anastomotiques (7). De nombreux auteurs ont décrit des classifications, qui sont restées sans consensus (8,9). Une nouvelle classification intitulée MDS a récemment été proposée par le groupe d'endoscopie de langue française, mais n'a toujours pas été validée (7).

Cette étude a pour objectif d'identifier les facteurs de risque de sténose bronchique et trachéale en péri-opératoire de la greffe pulmonaire et cardio-pulmonaire, en utilisant la classification MDS.

I. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

La transplantation pulmonaire est le dernier recours face à de nombreuses pathologies respiratoires terminales. C'est la greffe d'organe solide grevée de la plus haute morbi-mortalité, avec 56% de survie à 5 ans post transplantation. Les complications de la transplantation pulmonaire sont nombreuses : risque per-opératoire (choc hémorragique, hypoxie), post opératoire immédiates (dysfonction primaire du greffon, hémothorax, infections précoces…) et de la réanimation (ventilation prolongée, insuffisance rénale, infections…). Les complications à moyen et long termes incluent les rejets aigus et chroniques, les complications de sutures, les infections, les complications liées aux immunosuppresseurs (infection, diabète, facteurs de risque cardio-vasculaire…), les néoplasies.

Les complications anastomotiques surviennent dans 14% à 20% des cas pour les sutures bronchiques, et 3 à 14% pour les sutures trachéales dans les dernières séries (11, 10). La mortalité secondaire à ces pathologies est faible (mortalité 2 à 4% (2), mais elles sont associées à une morbidité importante, justifiant la réalisation d'un traitement endobronchique ou d'une chirurgie dans 25% des cas.

Les complications anastomotiques peuvent être de 3 types :

- Ischémie : ce phénomène est quasiment systématique. Il s'agit d'une souffrance de la muqueuse bronchique liée à un défaut de vascularisation. En effet, la vascularisation artérielle bronchique n'est pas rétablie en pratique courante du fait de la complexité du geste et du rallongement du temps opératoire, également néfaste pour le greffon (12). Une revascularisation par néoangiogénèse se développe, favorisée par la sécrétion de facteurs de croissances induite par l'hypoxémie cellulaire. Cette dernière est effective en 2 à 3 semaines (6). Dans l'intervalle, l'apport de nutriments et d'oxygène sont permis par un flux rétrograde via les anastomoses broncho-pulmonaires.
- Sténose : il s'agit de la 2ème complication endobronchique la plus fréquente, survenant dans 1,6 à 32 % des cas (2). Elle est secondaire au phénomène d'ischémie, s'il se prolonge avec une cicatrisation inadaptée. Le plus souvent localisée en regard de l'anastomose bronchique, elle peut concerner plus rarement (2,5 à 3% des cas) une bronche segmentaire non anastomotique. La sténose n'est symptomatique que si le diamètre est réduit de plus de 33%, puis la gêne fonctionnelle augmente avec la réduction de calibre. Elle peut se manifester par une dyspnée, une toux ainsi que des pneumopathies obstructives récidivantes, par atélectasies lobaire(s) voire pulmonaires. La diminution du VEMS aux EFR est un mode de révélation fréquent (13). Les traitements proposés sont en majorités endoscopiques : dilation au bronchoscope ou au ballonnet, laser argon, pose d'endo-prothèse bronchique. Une surveillance rapprochée par fibroscopie bronchique est alors requise.
- Déhiscence : il s'agit d 'une perte de continuité de la muqueuse bronchique en regard de l'anastomose. Cette complication est rare mais grevée d'une forte mortalité. Elle peut se compliquer de fistules broncho pleurales responsables de pleurésies purulentes, broncho médiastinales responsables de médiastinites, et bronchovasculaires conduisant à des hémoptysies de grandes abondances, parfois létales. Elles conduisent à des traitements conservateurs comme des prothèses endobronchiques ou non conservateurs (résection anastomose chirurgicale, pneumonectomie, retransplantation).

Les facteurs de risques déjà retrouvés, de ces complications sont :

- L'ischémie : la greffe pulmonaire est la seule greffe d'organe solide à ne pas bénéficier de rétablissement de sa vascularisation artérielle systémique en routine (figure 1). L'ischémie bronchique est donc l'un des premiers facteurs suspectés en lien avec les complications anastomotiques (8).

- L'immunodépression et le rejet : le rejet aigu est décrit comme pourvoyeur de complications anastomotiques (14). Les progrès en termes d'immunosuppression avec notamment la large utilisation des anticalcineurines ont permis une diminution de son incidence.
- La technique chirurgicale : l'anastomose télescopique est décrite comme plus pourvoyeuse de sténose qu'une anastomose « bout à bout ». Des bronches souches du donneur plus courtes diminueraient la prévalence des complications anastomotiques (15).
- Les infections : la colonisation à *Aspergillus fumigatus* semble un des principaux agents infectieux prédisposant aux complications anastomotiques. Sa présence est retrouvé dans près de 50% des bronches des patients au premier mois de la greffe. Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae* sont également fréquentes (10,16).
- L'hypoxémie au décours de la transplantation : le rapport PaO2/FiO2 <300 dans les 72 heures suivant la transplantation semble être corrélé aux complications anastomotiques (10).
- L'âge du donneur : plus le donneur est âgé, plus la greffe est à risque (4).
- Le côté droit : la prévalence de survenue semble plus importante en regard de la bronche souche droite que la bronche souche gauche dans une étude récente (10), alors qu'elle touchait plus volontiers la bronche souche gauche dans les années 1990 (17).
- La ventilation prolongée du donneur : entre 48 et 72 heures avant l'explantation du greffon (4).
- Le mismatch morphologique donneur / receveur : l'adéquation morphologique entre le donneur et le receveur permet de prévenir la survenue de problèmes bronchiques : un greffon de trop petite taille par rapport au receveur est pourvoyeur de complications anastomotiques (18).
- L'insuffisance rénale (18).

Les patients transplantés cœur-pulmonaire, plus rares, constituent un sous-groupe de patients à part. La vascularisation trachéale et bronchique est alors permise par les collatérales des artères coronaires issues du donneur, par le biais de la vascularisation artérielle péricardique (19,20).

Depuis la première transplantation pulmonaire chez l'homme en 1963 par le Dr James Hardy (21), de nombreux progrès techniques ont eu lieux en chirurgie, en améliorant les techniques anastomotiques :

- Abandon de la revascularisation artérielle bronchique (augmentation du temps d'ischémie)
- Arrêt de l'anastomose bronchique télescopique et de l'omentopexie bronchique
- Diminution de la longueur des bronches souches du greffon
- Flush rétrograde des veines pulmonaires per opératoire par perfadex (solution de préservation du greffon)
- Diminution de la fréquence au recours à l'ECMO (10).

Les protocoles d'immunosuppression ont également évolués (corticothérapie, induction par sérum anti-lymphocytaire, apparition des anti-calcineurines), modifiant l'incidence de ses complications endo-bronchiques au fil des ans.

Les études sur les facteurs de risque de complications endobronchiques à notre disposition à ce jour sont pour la plupart composés de petits effectifs, mono centriques, rétrospectifs, avec des résultats parfois discordants (emphysème pulmonaire, mismatch CPT donneur / receveur, ventilation du donneur, durée d'ischémie du greffon…).

Une meilleure connaissance des facteurs de risques permettrait une prévention de leur survenue avec prévention pré opératoire si possible, amélioration des techniques chirurgicales, des techniques d'immunosuppression et du management post opératoire.

L'autre hypothèse de cette étude est qu'une classification adéquate pourrait standardiser la description des complications, et permettrait de définir un algorithme en fonction du stade de chacune d'entre elle. L'utilisation de la classification MDS dans cette étude, sans pouvoir la valider du fait de la méthodologie rétrospective, apportera des éléments concernant sa faisabilité, sa pertinence et la description objective et standardisée qu'elle permet.

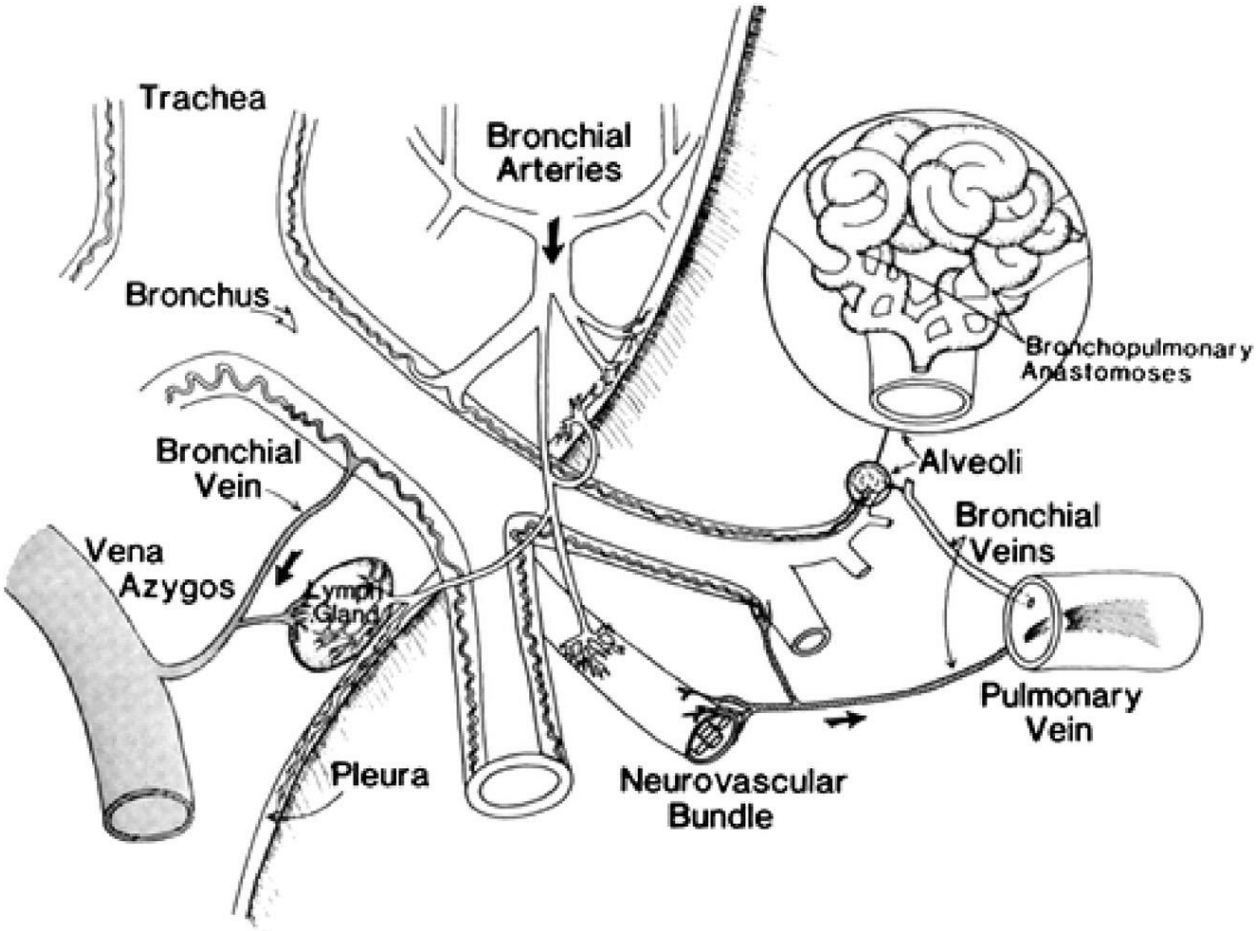


Figure 1 : vascularisation bronchique (22).
Le poumon est le seul organe bénéficiant de deux systèmes de vascularisation artériels distincts : les artères pulmonaires et les artères bronchiques. La circulation artérielle bronchique prend naissance de l'aorte thoracique descendante ou des artères intercostales, passe par le hile pulmonaire et va vasculariser la paroi bronchique. En regard des bronchioles, il existe des anastomoses avec la circulation artérielle pulmonaire. En l'absence de rétablissement de la vascularisation artérielle bronchique, un flux sanguin rétrograde permet une irrigation de la paroi bronchique. Ceci explique que le phénomène ischémique prédomine en regard de l'arbre bronchique proximal.

II. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

A. OBJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

1. Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer la prévalence de la survenue de complication anastomotique grave selon la classification MDS à 1 an d'une greffe pulmonaire ou cardiopulmonaire.

2. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est un critère composite incluant une suture trachéale ou bronchique présentant :

- une ischémie classée M≥*3 c*
- et/ ou une sténose classée D≥*2*
- et/ ou une déhiscence classée S≥*1*

B. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

1. Objectif(s) secondaire(s)

Les objectifs secondaires seront :

- Décrire l'épidémiologie des complications anastomotiques selon la classification MDS
- D'évaluer les facteurs de risque des complications de sutures bronchiques et trachéale à J1, J7, M3, M6, M12 selon leur type (ischémie >M3b, sténose >50%, déhiscence) selon la classification MDS
- De décrire les traitements réalisés en fonction de chaque complication selon la classification MDS
- D'analyser la survie avec et sans complication pour chaque type
- D'élaborer une proposition d'algorithme de prise en charge de ces complications

2. Critère(s) d'évaluation secondaire(s)

Les critères d'évaluation secondaires seront :

- Décrire l'épidémiologie des complications anastomotiques selon la classification MDS
    - Fréquence des complications : ischémie, sténose, déhiscence selon la classification MDS
    - Délai de survenue moyen – médian

    - Age moyen
    - Pathologie sous-jacente
- D'évaluer les facteurs de risque des complications de sutures bronchiques et trachéale à J1, J7, M3, M6, M12 selon leur type (ischémie >Mxc, sténose >50%, déhiscence) selon la classification MDS
    - Donneur :
        - âge, sexe
        - tabac
        - statut EBV, CMV, toxoplasmose
        - infection bactérienne respiratoire et type
        - durée de ventilation (heure) précédent le don
        - séjour en réanimation (jours) précédent le don
    - Receveur :
        - âge, sexe
        - taille, poids
        - pathologie ayant conduit à la greffe
        - présence anticorps anti HLA
        - dénutrition
        - type de liste d'attente
        - réanimation (jours) ayant précédent la transplantation
        - corticothérapie >10 mg> 3 mois (mois)
        - Colonisations fongique ou bactérienne
    - Données per opératoires :
        - inadéquation morphologique donneur/receveur
        - induction de l'immunodépression
        - durée d'ischémie froide
        - technique chirurgicale
        - circulation extracorporelle
    - Suppléances en réanimation
        - durée de séjour en réanimation (jours)
        - transfusion : Nombre de CGR
        - épuration extra rénale (jours)
        - ECMO (jours)
        - ventilation invasive (jours)
        - immunoglobulines IV
        - dysfonction Primaire du Greffon
    - Suivi de la greffe
        - survenue d'infection
        - insuffisance rénale chronique
        - diabète
        - immunosuppression
        - rejet
- De décrire les traitements réalisés en fonction de chaque complication selon la classification MDS à J1, J7, J14, M1, M3, M6, M12
    - traitement endobronchique :
        - prothèse trachéale ou bronchique
        - dilatation
    - traitement chirurgical :
        - résection anastomose
        - re-transplantation
- D'analyser la survie avec et sans complication pour chaque type
    - Courbe de survie
- D'élaborer une proposition d'algorithme de prise en charge de ces complications

III. POPULATION ÉTUDIÉE

A. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Les patients éligibles seront tous les greffés pulmonaire et cardio-pulmonaire majeurs entre 2010 et 2016 au CHU de Nantes, soit 147 patients éligibles selon le registre de transplantation. Le recrutement est effectué par Consultation du Registre de greffe pulmonaire de l'unité de transplantation thoracique de Nantes.

B. CRITERES D'INCLUSION

Tous les patients majeurs greffés mono-pulmonaires bi-pulmonaires et cardio-pulmonaire entre janvier 2000 et décembre 2017 au CHU de Nantes seront éligibles.

C. CRITERES DE NON-INCLUSION

Les critères de non inclusions sont :

- patients mineurs, majeurs sous tutelle et personnes protégées
- patient ayant exprimé son opposition au recueil de données.

IV. DESIGN ET DEROULEMENT DE L'ETUDE

A. METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE

La recherche présente les caractéristiques suivantes :

- Etude épidémiologique
- Etude **monocentrique**
- Etude **rétrospective**
- Recherche Non Interventionnelle

B. TECHNIQUES D'ETUDES ET D'ANALYSES

1. Description détaillée des paramètres d'évaluation

Les données pré greffe suivantes seront recueillies :

- Donneur :
  - âge
  - sexe
  - tabac et quantification en paquet année (PA)
  - statut EBV
  - statut CMV
  - statut toxoplasmose
  - infection bactérienne respiratoire et type
  - durée de ventilation (heure)
  - séjour en réanimation (jours)
- Receveur :
  - épidémiologie :
    - âge
    - taille
    - poids
    - sexe
    - pathologie
    - anticorps anti HLA
  - facteur de risque de fragilité :
    - nutritionnel :
      - albuminémie
      - pré albuminémie
      - IMC
    - type de liste :
      - normale, urgence régionale, super urgence nationale
    - réanimation (jours)
    - corticothérapie >10 mg> 3 mois (mois)
  - colonisations :
    - fongique
    - bactérienne

Les données per opératoires suivantes seront recherchées :

- Inadéquation donneur/receveur :
  - sexe
  - taille
  - CPT théorique donneur
  - CPT théorique receveur
  - mismatch CPT D/R
- Immunodépression :
  - sérum anti lymphocytaire
  - simulect
- Durée d'ischémie froide
- Technique chirurgicale :
  - a*bord : Clamshell* ou thoracotomie
  - anastomose :
    - recouvrement
    - télescopique
    - longueur des bronches souches du donneur
  - circulation extracorporelle
- Suppléances en réanimation
  - durée de séjour en réanimation (jours)
  - *transfusion :* Nombre de CGR
  - épuration extra rénale (jours)
  - ECMO (jours)
  - ventilation invasive (jours)
  - immunoglobulines IV
  - dysfonction Primaire du Greffon

Les données au cours du suivi de la greffe seront les suivantes :

- complications anastomotiques :
  - classification MDS à J1, J7, J14, M1, M3, M6, M12
  - traitement endobronchique :
    - prothèse trachéale ou bronchique
    - dilatation
  - traitement chirurgical :
    - résection anastomose
    - re-transplantation
- Infection
  - bactérienne
  - mycobactérienne
  - *fongique* (aspergillus, autre) et son traitement
  - pneumocystose
  - virale :
    - CMV et son traitement
    - EBV
  - toxoplasmose
- Insuffisance rénale chronique
- Diabète
- Immunosuppression :
  - a*nticalcineurines :* ta*crolimus,* ciclosporine
  - corticoïdes
  - mycophénolate mophéthyl
  - inhibiteur de mTOR
  - Rejet : *aigu cellulaire* et humoral ou *chronique*

2. Description des techniques et analyses

Les paramètres recueillis sont simples, sans technique d'analyse particulière. Les données biologiques utilisées sont déjà interprétées selon les seuils des laboratoires (sérologies positives ou négatives).

3. Rattachement à une biocollection

Non applicable

C. CALENDRIER DE L'ETUDE

Les patients seront sélectionnés selon les bornes chronologiques précédemment décrites, puis leur non opposition sera recherchée.

Les patients éligibles seront recrutés via la consultation du registre des greffés pulmonaires et cardio-pulmonaires. Leur consentement sera recherché par entretien téléphonique ou lors d'une consultation programmée. La lettre d'information sera envoyée par courrier ou transmise directement lors de la consultation.

La non opposition du patient permettra l'inclusion du patient. Les données seront recueillies à partir du dossier médical. L'évaluation des complications endobronchiques seront réalisées à des temps fixes, avec marge d'erreur liées au caractère rétrospectif : J1+/- 24h, J7 +/- 48h, J14 +/- 48h, M1 +/- 7 jours, M3 +/- 1 mois, M6 +/- 2 mois, M12 +/- 3 mois.

D. REGLES D'ARRET DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE

1. Critères d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

Non applicable du fait du caractère rétrospectif

2. Procédures d'arrêt prématuré de la participation d'une personne à la recherche

Non applicable du fait du caractère rétrospectif

V. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES

A. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE

1. Recueil et mode de circulation des données

Les données seront codées, et recueillies sur un tableau Excel.

a) Codage des données

En acceptant de participer à ce protocole, l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude.

La transmission des données d'une personne à des fins de recherche ne sera dès lors possible que sous réserve de l'apposition d'un système de codage : initiales, c'est à dire la première lettre du nom et du prénom, complété par le numéro attribué à l'inclusion du patient.

Aucune donnée nominative ne sera recueillie dans le cadre de cette recherche. Les patients seront codées par numéro simple, avec la première lettre du nom et prénom (ex : 001NP).

Ce code sera la seule information qui figurera sur le tableau Excel de recueil des données.

Aucun CRF ne sera créé, du fait du caractère rétrospectif et du nombre limité de données recueillies.

Une table de correspondance sera mise en place, sous la responsabilité de l'investigateur, qui permettra de faire le lien entre le code patient et les données nominatives de ce dernier. Elle sera conservée au sein du service par l'investigateur qui aura seul accès à ce document.

L'ensemble des données des patients sont recueillies dans un tableur Excel.

b) Description de l'utilisation (exclusive ou non) de données extraites de systèmes d'information existants ou de bases d'études déjà réalisées

L'extraction des données se fera à partir de la base de donnée Intégralis, du dossier informatisé des patients via les logiciels Clinicom et Millenium, et du dossier médical « papier » en cas de données manquantes.

c) Origine et nature des données nominatives recueillies et justification du recours à celle-ci

Non applicable

d) Destinataires des données

Pierre Gazengel (investigateur)
Agathe Delbove (directrice de thèse)

2. Traitement des données

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.
La structure de la base de données sera approuvée par le responsable de la recherche.

3. Durée de conservation et transfert des données

Les données seront conservées pendant 5 ans, selon la législation en vigueur.

4. Déclaration de conformité à une méthodologie homologuée de référence

Non applicable car étude rétrospective monocentrique.

B. STATISTIQUES

1. Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

Les valeurs continues sont exprimées en moyenne et écart type en cas de distribution normale, et en médiane et interquartiles en cas de distribution non normale. Les variables nominales sont exprimées en pourcentage.
Pour évaluer la distribution des variables, nous utilisons le test du χ^2 (test de Pearson).
Pour l'analyse univariée des variables continues, nous utiliserons le test U de Mann-Whitney en cas de distribution non normale, test t de student en cas de distribution normale.
L'analyse des tableaux de contingence est effectuée par test exact de Fischer.

L'analyse multivariée par régression logistique pour déterminer le développement de complications endobronchiques sera utilisée. Un odds ratio pour les différentes variables avec intervalle de confiance à 95% seront déterminées.

Nous considérons $p<0,05$ comme la valeur seuil de significativité statistique.

Les analyses de survie seront réalisées selon l'estimation de Kaplan Meier, et comparé par un test du log Rank. Pour l'analyse des facteurs pronostiques de la mortalité, une analyse avec un modèle de Cox pourra être utilisée.

2. Justification statistique du nombre d'inclusions

Il n'existe pas de justification statistique du nombre d'inclusion, du fait du caractère rétrospectif observationnel de l'étude. Tous les patients greffés pulmonaires pour fibrose entre 2010 et 2016 au CHU de Nantes et répondant aux critères d'inclusions de l'étude seront inclus.

3. Degré de signification statistique prévu

La valeur de p jugée significative sera classiquement de 0,05.

4. Critères statistiques d'arrêt de la recherche

Non applicable.

5. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Le caractère rétrospectif de l'étude expose à des données manquantes. Les analyses seront faites en prenant en compte le nombre de données disponibles, et notifiées dans les tableaux d'analyse.

C. Sécurité / Effet indésirable

Dans le cadre de la présente étude non interventionnelle, le protocole ne comporte aucune modification de la prise en charge habituelle des patients, aussi les évènements ou effets indésirables éventuellement observés seront sans lien avec l'étude.

VI. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET RÉGLEMENTAIRES

A. JUSTIFICATION DU POSITIONNEMENT EN RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

Etude épidémiologique rétrospective, non interventionnelle sur données existantes.

B. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'au promoteur ou toute personne dûment habilitée par celui-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le cas échéant, le promoteur pourra demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et régulations.

C. DONNEES INFORMATISEES ET SOUMISSION A LA CNIL

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004.

Cette étude monocentrique a été enregistrée dans le registre CIL du CHU de Nantes sous la référence RC18_0046.

D. MONITORING DE L'ESSAI ET CONTROLE QUALITE

Non applicable.

E. INSPECTION / AUDIT

Dans le cadre de la présente étude, une inspection ou un audit pourra avoir lieu. Le promoteur et/ou les centres participants doivent pouvoir donner l'accès aux données aux inspecteurs ou auditeurs.

F. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.
La note d'information devra faire l'objet de modification si nécessaire.

G. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, responsable de la recherche de l'étude, qui sera nécessairement cité.

H. ARCHIVAGE DES DONNEES SOURCES

Non applicable

VII. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

A. INFORMATION DU PATIENT

L'investigateur s'engage à informer le patient de façon claire et juste du protocole (note d'information en annexe). Il remettra au patient un exemplaire de la note d'information. Celle-ci précisera la possibilité pour le patient de refuser de participer à la recherche et de se retirer à tout moment. Les perdus de vue sont habituellement inexistants en transplantation, du fait du suivi nécessaire et régulier. Dans cette situation exceptionnelle, le patient sera retrouvé via les derniers courriers et le transfert connu du dossier médical dans un autre hôpital.

L'investigateur notera dans le dossier du patient que celui-ci a bien été informé oralement, a reçu la note d'information et a donné son accord oral pour participer à la recherche ; il datera cette information. Le patient pourra être contacté soit par téléphone, soit lors d'une visite de suivi, en fonction de la date prévue de la prochaine consultation.

B. RECUEIL DU CONSENTEMENT DU PATIENT

En complément de l'information orale et du recueil de la non opposition dans le dossier, une lettre d'information sera envoyée au patient, si le patient n'a pas été vu lors d'une consultation.

C. INFORMATION DU PROCHE DU PATIENT NE POUVANT EXPRIMER SA VOLONTE

Pour les patients décédés, l'expression du vivant de l'opposition à participer à la recherche sera recherchée dans le dossier médical. En effet, au vu du suivi lié à la transplantation et des études prospectives régulièrement proposées, l'opposition à la recherche du patient est une information normalement tracée. En son absence, et du fait du caractère rétrospectif, la non opposition sera considérée acquise.

D. DISPOSITIONS EN CAS DE DECOUVERTE FORTUITE D'INFORMATIONS INTERESSANT LA SANTE DU PATIENT

Non applicable

E. COMITE D'ETHIQUE

Le protocole sera également soumis au CEPRO (Comité d'Évaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle), organisme de la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française).

ANNEXE 1 : LISTING DES INTERVENANTS PRINCIPAUX

NOM ET PRENOM	Spécialité & Fonction	Nom de l'établissement	Nom et adresse du service de rattachement	Téléphone et e-mail	N° RPPS (si médecins)
GAZENGEL Pierre	Interne Pneumologie	CHU Nantes	Pneumologie, Hôpital Nord Laënnec, CHU Nantes, Saint Herblain	Mail : pierre.gazengel@chu-nantes.fr Tel : 0677292740	NA
DELBOVE Agathe	Praticien Hospitalier Contractuel	CHU Nantes	Pneumologie, Hôpital Nord Laënnec, CHU Nantes, Saint Herblain	Mail : agathe.delbove@chu-nantes.fr Tel : 02 53 48 22 40	10100686897
BLANC François-Xavier	PUPH Pneumologie	CHU Nantes	Pneumologie, Hôpital Nord Laënnec, CHU Nantes, Saint Herblain	Mail : xavier.blanc@chu-nantes.fr Tel : 02 40 16 55 45	10001398972
FOUREAU Aurore	Coordinatrice d'essais cliniques	CHU Nantes	Pneumologie, Hôpital Nord Laënnec, CHU Nantes, Saint Herblain	Mail : aurore.foureau@chu-nantes.fr Tel : 02 40 16 56 96	NA

ANNEXE 2 : RESUME DU PROTOCOLE

Titre de l'étude	*Complications anastomotiques trachéo-bronchiques en transplantation pulmonaire et cardiopulmonaire : étude monocentrique rétrospective au CHU de NANTES : étude CATT*
Mots clés	Transplantation pulmonaire ; transplantation cardiopulmonaire ; sténose bronchique ; endoscopie bronchique ; anastomose
Promoteur	**CHU DE NANTES**
N° de version et date	**N°1 le 15/08/17**
Investigateur principal	Docteur Agathe DELBOVE
Nombre de centres prévus	1 : CHU NANTES
Type d'étude / Design d'étude	Recherche non Interventionnelle ❖ Monocentrique ❖ Rétrospective ❖ Non contrôlée
Planning de l'étude	**VIII. <u>DURÉE TOTALE : 1 AN</u>** **IX. <u>PÉRIODE DE RECRUTEMENT : 1 MOIS</u>** **X. <u>DURÉE DE SUIVI PAR PATIENT : 1 AN</u>**
Nombre de cas prévisionnel	147
Objectifs de l'étude	L'objectif principal est d'évaluer la prévalence de la survenue de complication anastomotique grave selon la classification MDS à 1 an d'une greffe pulmonaire ou cardiopulmonaire. Les objectifs secondaires seront : - Décrire l'épidémiologie des complications anastomotiques selon la classification MDS - D'évaluer les facteurs de risque des complications de sutures bronchiques et trachéale à J1, J7, M3, M6, M12 selon leur type (ischémie >Mxc, sténose >50%, déhiscence) selon la classification MDS - De décrire les traitements réalisés en fonction de chaque complication selon la classification MDS - D'analyser la survie avec et sans complication pour chaque type - D'élaborer une proposition d'algorithme de prise en charge de ces complications
Critère de jugement	Le critère d'évaluation principal est un critère composite incluant une suture trachéale ou bronchique présentant : - une ischémie classée M≥*3 c* - et/ ou une sténose classée D≥*2* - et/ ou une déhiscence classée S≥*1* Les critères d'évaluation secondaires seront : - Décrire l'épidémiologie des complications anastomotiques selon la classification MDS o Fréquence des complications : ischémie, sténose, déhiscence selon la classification MDS

	o Délai de survenue moyen – médian o Age moyen o Pathologie sous-jacente - D'évaluer les facteurs de risque des complications de sutures bronchiques et trachéale à J1, J7, M3, M6, M12 selon leur type (ischémie >Mxc, sténose >50%, déhiscence) selon la classification MDS o Donneur : ▪ âge, sexe ▪ tabac ▪ statut EBV, CMV, toxoplasmose ▪ infection bactérienne respiratoire et type ▪ durée de ventilation (heure) précédent le don ▪ séjour en réanimation (jours) précédent le don o Receveur : ▪ âge, sexe ▪ taille, poids ▪ pathologie ayant conduit à la greffe ▪ présence anticorps anti HLA ▪ dénutrition ▪ type de liste d'attente ▪ réanimation (jours) ayant précédent la transplantation ▪ corticothérapie >10 mg> 3 mois (mois) ▪ Colonisations fongique ou bactérienne o Données per opératoires : ▪ inadéquation morphologique donneur/receveur ▪ induction de l'immunodépression ▪ durée d'ischémie froide ▪ technique chirurgicale ▪ circulation extracorporelle o Suppléances en réanimation ▪ durée de séjour en réanimation (jours) ▪ transfusion : Nombre de CGR ▪ épuration extra rénale (jours) ▪ ECMO (jours) ▪ ventilation invasive (jours) ▪ immunoglobulines IV ▪ dysfonction Primaire du Greffon o Suivi de la greffe ▪ survenue d'infection ▪ insuffisance rénale chronique ▪ diabète ▪ immunosuppression ▪ rejet - De décrire les traitements réalisés en fonction de chaque complication selon la classification MDS à J1, J7, J14, M1, M3, M6, M12 o traitement endobronchique : ▪ prothèse trachéale ou bronchique ▪ dilatation o traitement chirurgical : ▪ résection anastomose ▪ re-transplantation

	- D'analyser la survie avec et sans complication pour chaque type o Courbe de survie D'élaborer une proposition d'algorithme de prise en charge de ces complications
Critères principaux de sélection, d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion	Tous les patients majeurs greffés mono-pulmonaires bi-pulmonaires et cardio-pulmonaire entre janvier 2000 et décembre 2017 au CHU de Nantes seront éligibles. Les critères de non inclusions sont : - patients mineurs, majeurs sous tutelle et personnes protégées - *patient ayant exprimé son opposition au recueil de données.*
Calendrier des différentes visites et des différents examens	Les données seront recueillies à partir du dossier médical. L'évaluation des complications endobronchiques seront réalisées à des temps fixes, avec marge d'erreur liées au caractère rétrospectif : J1+/- 24h, J7 +/- 48h, J14 +/- 48h, M1 +/- 7 jours, M3 +/- 1 mois, M6 +/- 2 mois, M12 +/- 3 mois.
Analyse statistiques	Comparaison de moyenne, pourcentage, analyse uni puis multivariée, courbe de survie.

ANNEXE 3 : NOTE D'INFORMATION PATIENT

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

Note d'information pour la participation à la recherche

Complications anastomotiques trachéobronchiques en transplantation pulmonaire et cardiopulmonaire : étude monocentrique rétrospective au CHU de NANTES

Titre abrégé : CATT

l'institut du thorax

Médecin investigateur
Nom : Dr DELBOVE Agathe
Service : Pneumologie – CHU NANTES
Adresse :
Hôpital Guillaume et René Laennec
Boulevard Jacques Monod
44093 Nantes Cedex 1
Téléphone : 02 53 48 22 40

Responsable de la recherche
Nom : CHU de Nantes
Adresse : 5 allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES
Principaux contacts : Secrétariat du Département Promotion
Téléphone : 02 53 48 28 35

Ce document est remis au patient
Un exemplaire est conservé dans le dossier médical

Madame, Monsieur,

Le service de Pneumologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes effectue une recherche visant à étudier les complications liées aux sutures bronchiques ou trachéales, dans les 2 ans suivant une greffe pulmonaire. Ces complications sont fréquentes, multiples (sténose : diminution de calibre de la bronche, déhiscence : désunion de suture, nécrose…) pouvant être sévères, justifiant la plupart du temps un traitement invalidant (prothèses, fibroscopies répétées, chirurgie…). Une meilleure compréhension des facteurs favorisants ces complications permettrait une meilleure prévention de leur survenue. Cette recherche est réalisée à partir de données médicales déjà collectées au cours de votre prise en charge.

Cette recherche est réalisée uniquement au CHU de Nantes. Elle ne présente pas de risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier, puisque vous avez déjà été transplanté, et que les facteurs de risque de ces complications sont essentiellement liées aux conditions pré, per et post greffe immédiates. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de la transplantation pulmonaire et devront être confirmés, ensuite, par des études cliniques complémentaires, afin de permettre une meilleure prévention et prise en charge des

facteurs de risque, et l'essor de nouvelles méthodes de diagnostic, de nouveaux traitements chirurgicaux ou médicaux.

Votre médecin pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter votre vie privée, vos données seront systématiquement codées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives. Ces données seront susceptibles d'être exploitées dans le cadre de publications ou de communications.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du Docteur mentionné au début de ce document. Cette étude est conforme à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée. L'étude étant monocentrique, aucun transfert de donnée ne sera réalisée dans d'autre centre. Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé GNEDS et au CEPRO (Comité d'Evaluation des Protocoles de Recherche Observationnelle, organisme de la Société Française de Pneumologie).

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Si vous refusez de participer, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Le médecin qui vous a proposé la recherche et vous a donné oralement toutes les informations nécessaires peut répondre à toutes vos questions.

Nantes, le 10 octobre 2017

Merci de conserver cette notice d'information

ANNEXE 4 : CAHIER D'OBSERVATION

<table>
<tr><td rowspan="2">Données pré greffe</td><td>Donneur</td><td>❖ âge, sexe
❖ tabac et quantification en paquet année (PA)
❖ statut EBV, CMV, toxoplasmose
❖ infection bactérienne respiratoire et type
❖ durée de ventilation (heure)
❖ séjour en réanimation (jours)</td></tr>
<tr><td>Receveur</td><td>- épidémiologie :
❖ âge, taille, poids, sexe
❖ pathologie
❖ anticorps anti HLA
- facteur de risque de fragilité :
❖ nutritionnel : albuminémie, pré albuminémie, IMC
- type de liste : normale, urgence régionale, super urgence nationale
- réanimation (jours)
- corticothérapie >10 mg> 3 mois (mois)
- colonisations : fongique, bactérienne</td></tr>
<tr><td colspan="2">Données per opératoires</td><td>- Inadéquation donneur/receveur :
❖ Sexe, taille
❖ CPT théorique donneur et receveur
❖ mismatch CPT D/R
❖ Immunodépression : SAL, simulect
- Durée d'ischémie froide
- Technique chirurgicale :
❖ abord : Clamshell ou thoracotomie
❖ anastomose :
❖ recouvrement
❖ télescopique
❖ longueur des bronches souches du donneur
❖ circulation extracorporelle
- Suppléances en réanimation
❖ durée de séjour en réanimation (jours)
❖ transfusion : Nombre de CGR
❖ épuration extra rénale (jours)
❖ ECMO (jours)
❖ ventilation invasive (jours)
❖ immunoglobulines IV
❖ dysfonction Primaire du Greffon</td></tr>
<tr><td colspan="2">Suivi de la greffe</td><td>- complications anastomotiques :
❖ classification MDS à J1, J7, J14, M1, M3, M6, M12
❖ traitement endobronchique : prothèse trachéale ou bronchique, dilatation
❖ traitement chirurgical : résection anastomose, re-transplantation
- infection : bactérienne, mycobactérienne, fongique (aspergillus, autre), pneumocystose, virale (CMV,EBV), toxoplasmose
- Insuffisance rénale chronique
- Diabète
- Immunosuppression : anticalcineurines, corticoïdes, mycophénolate mophéthyl, inhibiteur de mTOR
- Rejet : aigu cellulaire et humoral, chronique</td></tr>
</table>

ANNEXE 5 : RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Quétant S, Rochat T, Pison C. [Results of lung transplantation]. Rev Mal Respir. 2010 Oct;27(8):921–38.

2. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. Proc Am Thorac Soc. 2009 Jan 15;6(1):79–93.

3. Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR, Gonzalez-Stawinski GV, Feng J, Budev M, et al. Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. Ann Thorac Surg. 2007 Aug;84(2):401–9, 409-4.

4. Van De Wauwer C, Van Raemdonck D, Verleden GM, Dupont L, De Leyn P, Coosemans W, et al. Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2007 Apr;31(4):703–10.

5. De Gracia J, Culebras M, Álvarez A, Catalán E, De la Rosa D, Maestre J, et al. Bronchoscopic balloon dilatation in the management of bronchial stenosis following lung transplantation. Respir Med. 2007 Jan;101(1):27–33.

6. Kraft BD, Suliman HB, Colman EC, Mahmood K, Hartwig MG, Piantadosi CA, et al. Hypoxic Gene Expression of Donor Bronchi Linked to Airway Complications after Lung Transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Mar 1;193(5):552–60.

7. Dutau H, Vandemoortele T, Laroumagne S, Gomez C, Boussaud V, Cavailles A, et al. A new endoscopic standardized grading system for macroscopic central airway complications following lung transplantation: the MDS classification. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2014 Feb;45(2):e33-38.

8. Shennib H, Massard G. Airway complications in lung transplantation. Ann Thorac Surg. 1994 Feb;57(2):506–11.

9. Chhajed PN, Tamm M, Glanville AR. Role of flexible bronchoscopy in lung transplantation. Semin Respir Crit Care Med. 2004 Aug;25(4):413–23.

10. Yserbyt J, Dooms C, Vos R, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Anastomotic airway complications after lung transplantation: risk factors, treatment modalities and outcome-a single-centre experience. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2016 Jan;49(1):e1-8.

11. Olland A, Reeb J, Puyraveau M, Hirschi S, Seitlinger J, Santelmo N, et al. Bronchial complications after lung transplantation are associated with primary lung graft dysfunction and surgical technique. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2016 Aug 17;

12. Tong MZ, Johnston DR, Pettersson GB. The role of bronchial artery revascularization in lung transplantation. Thorac Surg Clin. 2015;25(1):77–85.

13. Anile M, Diso D, Rendina EA, Venuta F. Airway anastomosis for lung transplantation. J Thorac Dis. 2016 Mar;8(Suppl 2):S197-203.

14. Alvarez A, Algar J, Santos F, Lama R, Aranda JL, Baamonde C, et al. Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 2001 Apr;19(4):381–7.

15. van Berkel V, Guthrie TJ, Puri V, Krupnick AS, Kreisel D, Patterson GA, et al. Impact of anastomotic techniques on airway complications after lung transplant. Ann Thorac Surg. 2011 Jul;92(1):316-320-321.

16. Kshettry VR, Kroshus TJ, Hertz MI, Hunter DW, Shumway SJ, Bolman RM. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. Ann Thorac Surg. 1997 Jun;63(6):1576–83.

17. Takao M, Namikawa S, Yuasa H, Yada I, Kusagawa M, Higenbottam T, et al. Airway complications after lung transplantation: is there a left-sided predilection? J Thorac Cardiovasc Surg. 1995 Apr;109(4):815–7.

18. Eberlein M, Arnaoutakis GJ, Yarmus L, Feller-Kopman D, Dezube R, Chahla MF, et al. The effect of lung size mismatch on complications and resource utilization after bilateral lung transplantation. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. 2012 May;31(5):492–500.

19. Deffebach ME, Charan NB, Lakshminarayan S, Butler J. The bronchial circulation. Small, but a vital attribute of the lung. Am Rev Respir Dis. 1987 Feb;135(2):463–81.

20. Cooper JD. Surgery of the airway: historic notes. J Thorac Dis. 2016 Mar;8(Suppl 2):S113-120.

21. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. LUNG HOMOTRANSPLANTATION IN MAN. JAMA. 1963 Dec 21;186:1065–74.

22. Machuzak M, Santacruz JF, Gildea T, Murthy SC. Airway complications after lung transplantation. Thorac Surg Clin. 2015;25(1):55–75.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : GAZENGEL **PRENOM : Pierre**

Titre de Thèse : Complications anastomotiques bronchiques en transplantation pulmonaire : étude monocentrique rétrospective au CHU de NANTES

RESUME

OBJECTIF : Les complications anastomotiques (CA) bronchiques représentent un problème fréquent touchant 14% à 20% des greffés pulmonaires. L'objectif de cette étude était de déterminer les facteurs prédictifs de ses CA à l'aide de la classification MDS. **METHODES** : Il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective nantaise incluant 121 patients greffés pulmonaires entre 2010 et 2016. **RESULTATS** : Trente-neuf patients présentaient une CA. Les complications endoscopiques (CE, définie par classification MDS ≥M3c et/ou ≥D2 et ou ≥S1) étaient associées à la survenue d'une colonisation aspergillaire post greffe (OR=4,5 ; *p*=0,043) ainsi qu'a une réanimation prolongée (OR=1,02 ; *p*=0,043). Les CA symptomatiques étaient associées à une infection bactérienne du donneur (OR 3.4 ; *p*=0,049), à la nécessité d'une ECMO per opératoire (OR 5,9, *p*=0,042, et à une ischémie bronchique étendue M3c (OR 26,8 ; *p* <0,0001). **CONCLUSION**: La classification MDS a permis d'identifier différents facteurs de CE et de CA symptomatique.

MOTS-CLES : transplantation pulmonaire, complication anastomotique, classification MDS, ischémie, aspergillus.