

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N°133

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de pneumologie

Par

Anne Vincent,

Née le 28 décembre 1979 à Domont

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre.

Incidence du *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant sur le devenir après transplantation pulmonaire chez des patients atteints de mucoviscidose. A propos de 99 cas nantais.

Président : Monsieur le Professeur Chailleux

Directeur de thèse : Docteur Danner-Boucher

Table des matières

Table des matières	2
Introduction	5
1^{ère} partie : la mucoviscidose	6
1) Présentation.....	6
A. Epidémiologie et physiopathologie	6
1. Epidémiologie	6
2. Génétique.....	6
3. Diagnostic.....	7
a. Présentation clinique :	7
b. Evaluation de la dysfonction de la protéine CFTR :	8
B. Atteinte respiratoire	9
C. Autres manifestations de la maladie	10
1. Pathologie rhino-sinusienne	10
2. Les atteintes digestives.....	10
3. Les manifestations ostéoarticulaires.....	11
4. Les manifestations génitales.....	11
D. Evolution de la maladie	12
E. Traitements	12
1. Prise en charge respiratoire	12
2. Prise en charge nutritionnelle	14
2) Infections bactériennes.....	14
A. Généralités	14

B.	Pseudomonas aeruginosa	15
1.	Caractère bactériologique	15
2.	Sensibilité aux antibiotiques.....	16
3.	Effets du <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
4.	Isolement du <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16
5.	Définition des résistances.....	17
6.	Choix thérapeutiques	17
C.	Autres bactéries.....	18
1.	Haemophilus influenzae.....	18
2.	Staphylococcus aureus	18
3.	Stenotrophomonas maltophilia et Achromobacter xylosoxidans.....	18
4.	Burkholderia cepacia complexe.....	18
	<u>2ème partie : la transplantation pulmonaire</u>	20
1)	Présentation.....	20
A.	Historique.....	20
B.	Sélection des patients	21
C.	Prise en charge après transplantation	22
1.	Antibiotiques (A/C).....	22
a.	En post greffe immédiat.....	22
b.	En post greffe retardé.....	22
2.	Prophylaxie	23
3.	Traitement immunosuppresseur (A/C)	23
a.	En péri-greffe :.....	23
b.	En post greffe retardé :	23
4.	Définition de rejet (A/C).....	24
a.	Le rejet aigu	24
b.	Le rejet chronique	24

5. Surveillance	25
D. Pronostic.....	25
2) Les complications des greffes pulmonaires (53)	26
<u>3ème Partie : L'étude</u>	32
1) Patients et Méthodes	32
A. Sélection des patients	32
B. Recueil de données	32
C. Etude statistique	33
2) Résultats	33
A. Caractéristiques des patients.....	33
B. Devenir à court terme après transplantation.....	34
C. Evolution de la fonction respiratoire après transplantation.....	35
D. Evolution en termes de rejet.....	36
E. Complications infectieuses liées à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37
F. Survie des patients après transplantation	38
G. Causes de décès.....	40
H. Devenir du <i>Pseudomonas aeruginosa</i> après transplantation	41
3) Discussion.....	41
Conclusion	46
Bibliographie.....	47

Introduction

La mucoviscidose est une maladie génétique mutisystémique dont le pronostic est lié à l'atteinte pulmonaire. Au cours de l'évolution de la maladie, l'arbre trachéo-bronchique est colonisé par différents pathogènes notamment le *Pseudomonas aeruginosa* dont l'implantation dans l'arbre respiratoire signe un tournant dans la maladie. Une prise en charge multidisciplinaire est réalisée pour ralentir le déclin de la fonction respiratoire (contrôle de l'inflammation et des infections), pour substituer l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine et améliorer l'état nutritionnel. L'évolution de la maladie se fait vers l'insuffisance respiratoire chronique terminale dont le seul traitement est la transplantation.

Différentes études ont recherché l'incidence des résistances de certaines bactéries (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia Cepacia*) sur le devenir après transplantation.

Nous avons réalisé une étude dans le service d'unité de transplantation thoracique de Nantes sur l'influence de la résistance du *Pseudomonas aeruginosa* avant la greffe sur le devenir post-transplantation.

1) Présentation

A. Epidémiologie et physiopathologie

1. Epidémiologie

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente dans la population caucasienne. L'incidence est de l'ordre de 1 sur 3200 naissances (1); en France, environ 5000 personnes sont atteintes (Observatoire National de la Mucoviscidose) (2). L'incidence diminue dans les populations non caucasiennes, avec un taux d'environ 1/15000 naissances dans la population noire, 1/9200 dans la population hispanique et de 1/10000 naissances dans la population asiatique (1).

2. Génétique

La mucoviscidose est une maladie à transmission autosomique récessive (4) touchant les glandes exocrines. Elle est provoquée par des mutations d'un gène localisé sur le bras long du chromosome 7 et codant pour une protéine transmembranaire : *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) exprimée au niveau de la région apicale des cellules de nombreux épithéliums (les glandes sous-muqueuses de l'arbre trachéobronchique, les canaux pancréatiques et biliaires, les cryptes intestinales, les tubules rénaux, l'appareil génital et les glandes sudoripares). CFTR permet l'activation du transport du chlore, des bicarbonates et de glutathion ; son altération entraîne une augmentation de la concentration du chlore dans la sueur, une diminution de la conductance du chlore et une hyperabsorption des ions sodium au sein de l'épithélium des voies aériennes supérieures (responsable d'une augmentation de la viscosité des sécrétions et d'une diminution

de la clairance ciliaire (1) (5) (6)), et une baisse de la réponse sécrétoire intestinale (7). Plus de 1500 mutations du gène de la protéine CFTR ont été décrites dans la mucoviscidose (1) (8); la plus fréquente est la délétion de la phénylalanine en position 508 ou delta F508, retrouvée dans environ 90% des cas (homozygote et hétérozygote) (7), avec une décroissance de la prévalence du nord-ouest au sud-est de l'Europe (9). Des mutations peuvent avoir une fréquence élevée dans certaines populations en rapport avec un isolement géographique, religieux ou ethnique.

Les mutations sont répertoriées en 5 classes allant de I à V, les classes IV et V tendant à avoir des atteintes moins sévères (9).

3. Diagnostic

Le diagnostic de mucoviscidose est basé sur la présentation clinique, l'évaluation de la fonction de la protéine CFTR (test à la sueur, différence de potentiel transépithéliale nasale) et par l'analyse génétique. Plusieurs corrélations génotype/ phénotype sont utilisées dans les études épidémiologiques mais le génotype ne peut prédire le pronostic individuel (9).

a. Présentation clinique :

La mucoviscidose est une maladie multisystémique responsable d'une atteinte chronique des voies aériennes supérieures et inférieures (toux chronique, abondance des expectorations, infections chroniques aux pathogènes fréquents dans la mucoviscidose comme *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, sinusite chronique, bronchectasies, polypes nasaux), d'une atteinte de la fonction exocrine puis secondairement endocrine du pancréas, d'un ileus meconial ou d'un syndrome occlusif, d'une malnutrition, d'une cirrhose biliaire, d'une infertilité chez l'homme par une agénésie des canaux déférents (1).

b. Evaluation de la dysfonction de la protéine CFTR :

- Test à la sueur retrouvant un taux de chlore supérieur à 60 mEq/L. (10)
 - Une analyse génétique retrouvant 2 mutations connues dans la mucoviscidose.
 - Des anomalies dans la différence de potentiel transépithéliale nasale. (11)
- Le test à la sueur est le test recommandé en première intention en cas de suspicion de mucoviscidose (sensibilité de 98% et spécificité de 95%) (12).

Plus de 90% des patients ont une mutation homozygote ou hétérozygote de delta F508, par conséquent notre perception de la symptomatologie est dominée par cette population. Certaines mutations sont associées à un développement des symptômes au moment de l'adolescence et ont une progression de la maladie plus rapide (7). Il existe une certaine corrélation entre le phénotype et le génotype.

Un diagnostic prénatal est recommandé aux parents se savant porteur d'une mutation ; habituellement, un test invasif est réalisé responsable de 0,5 à 1% de fausses couches. Un autre test est possible, non invasif, basé sur l'étude de l'ADN foetal circulant dans le sang maternel (2 limitations à ce test : coexistence de l'ADN maternel et de l'ADN foetal dans la circulation et faible quantité de l'ADN foetal représenté dans le prélèvement (3 à 6%)) (13).

Un diagnostic néonatal est possible depuis 2002 par le dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR) sur éluat de sang séché à 3 jours de vie. En cas de TIR élevée, une recherche des principales mutations du gène CF est effectuée avec l'accord parental préalable.

La mucoviscidose est le plus souvent diagnostiquée avant l'âge de 3 ans, pour environ 5% des patients le diagnostic est posé après 16 ans (1), (actuellement, il existe un dépistage systématique à la naissance).

La médiane de survie des patients atteints de mucoviscidose est passée de 10 ans en 1960 à 36,9 ans en 2006 (1). Cette amélioration est accompagnée d'une augmentation de l'émergence des infections à *Pseudomonas aeruginosa* (14).

B. Atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire est la première cause de morbi-mortalité (90% des patients décède des complications respiratoires (15). Elle se traduit par une bronchopathie chronique obstructive précoce.

Cliniquement :

Il s'agit de bronchites récidivantes, trainantes avec encombrement respiratoire, des râles bronchiques et des crépitations sont audibles à l'auscultation. Les bronchectasies prédominent initialement à la partie supérieure des lobes puis s'étendent progressivement à tout le lobe (1). Les complications à type d'hémoptyxies, de pneumothorax peuvent survenir. Des signes d'insuffisance respiratoire chronique apparaissent comprenant un hippocratisme digital, une distension thoracique, une cyanose des extrémités. Les exacerbations sont caractérisées par une majoration des expectorations, de la dyspnée, de la toux, de l'asthénie, par une perte de poids et par une décroissance du VEMS (1).

Radiologiquement :

Il existe une distension thoracique, un syndrome bronchique (épaississement péribronchique, impactions mucoïdes) le plus souvent initialement localisé aux lobes supérieurs et des dilatations des bronches. Le scanner thoracique semblerait plus sensible que la spirométrie pour détecter modifications parenchymateuses précoces (16).

Sur le plan fonctionnel :

La spirométrie est la méthode utilisée le plus fréquemment dans le suivi des patients atteints de mucoviscidose, elle permet de prédire l'évolution de la maladie (17) ; il existe une atteinte précoce des débits distaux, puis une altération du volume expiratoire maximal seconde et de la capacité vitale ; il s'y associe une distension thoracique et une hyperréactivité bronchique est retrouvée chez 25% des patients. L'index de clairance pulmonaire (technique utilisant des gaz inertes comme marqueurs des échanges gazeux) est utilisé dans certains pays, cette technique

serait plus sensible que la spirométrie pour détecter des atteintes précoces et serait de réalisation plus facile chez les enfants de moins de 5 ans (18) (15).

Le retentissement sur les échanges gazeux : l'hypoxie survient initialement à l'effort puis au repos, la nuit puis le jour ; à l'hypoxie s'associe l'hypercapnie d'augmentation progressive.

Les complications respiratoires comprennent : les pneumothorax, les pneumomédiastins, les hémoptysies, l'Aspergillose bronchopulmonaire allergique, les infections par des mycobactéries atypiques, l'insuffisance respiratoire chronique et surtout les surinfections bactériennes qui seront détaillées plus loin. (19)

C. Autres manifestations de la maladie

1. Pathologie rhino-sinusienne

71,5% des patients atteints de mucoviscidose ont une rhinosinusite chronique aspécifique, 21,4% ont des manifestations chroniques allergiques ou non associées à une hyperéosinophilie sanguine et 7,1% des patients n'ont pas de symptomatologie ORL. Des polypes nasaux sont retrouvés dans 18,3% des cas (20).

2. Les atteintes digestives

- L'insuffisance pancréatique exocrine : quasi constante (85 à 90%), responsable de stéatorrhées (21), se traduit par une alternance de diarrhée et constipation, des douleurs intenses, une distension abdominale. La carence en acides gras essentiels et en vitamines liposolubles (A, D, E, K) est une des conséquences.
- L'atteinte gastro-intestinale se manifeste par un iléus méconial et par un prolapsus rectal chez le nouveau né. Chez l'adulte, il s'agit de syndrome occlusif, favorisé par la déshydratation et l'utilisation de dérivés morphiniques (1).

- L'atteinte hépatobiliaire : Une élévation des enzymes hépatiques, une cirrhose biliaire avec hypertension portale et des cholécystites peuvent être rencontrées. (1)
- L'insuffisance pancréatique endocrine : se développe chez 20 à 30 % des patients, sa fréquence augmente avec l'âge du patient. Il s'agit d'un diabète un peu particulier puisqu'il est à la fois insulino-dépendant et non-insulino-dépendant (1). Sa fréquence varie selon le type de mutations, les classes I et II étant plus à risque (22).
- Les troubles nutritionnels : dénutrition et retard staturo-pondéral liés à un déséquilibre de la balance énergétique (les besoins énergétiques des insuffisants respiratoires sont augmentés, tandis que la malabsorption, l'anorexie limitent les apports).

3. Les manifestations ostéoarticulaires

Elles sont représentées par l'ostéoporose et l'ostéopénie : 2/3 des patients ont une déminéralisation osseuse, elle est favorisée par un déficit en vitamine D, une malnutrition, la prise de corticoïdes (1), et la diminution de l'activité physique à un stade évolué d'insuffisance respiratoire.

4. Les manifestations génitales

La puberté est retardée dans les 2 sexes. 99% des hommes ont une agénésie congénitale bilatérale des canaux déférents, la production de sperme est le plus souvent normale (une azoospermie excrétoire est toujours retrouvée), des techniques de reproduction comme l'ICSI (intracytoplasmic sperm injection) leur permettent d'être parents (23). Chez la femme, la grossesse doit être anticipée, les besoins énergétiques sont majorés et la survenue d'un diabète doit être recherchée. Certaines mutations de CFTR sont associées à une absence congénitale d'utérus ou

de vagin (23). L'enfant d'une mère atteinte de la mucoviscidose naît le plus souvent prématurément (24).

D. Evolution de la maladie

L'évolution se fait par poussées déclenchées par des infections bactériennes ou virales se traduisant par une aggravation de la symptomatologie fonctionnelle respiratoire allant jusqu'à l'insuffisance respiratoire chronique terminale. La colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* est un tournant dans la maladie, elle s'accompagne d'une aggravation de l'état respiratoire détaillée par la suite. Des complications aiguës à type d'hémoptysie, de pneumothorax, d'insuffisance respiratoire aiguë peuvent se surajouter (25).

Le décès est la conséquence de l'insuffisance respiratoire chronique terminale (hypercapnie).

E. Traitements

Le traitement est contraignant, à vie et nécessite une bonne collaboration entre médecins, bactériologistes, équipe paramédicale (kinésithérapeute, infirmière, nutritionniste) et les centres spécialisés.

1. Prise en charge respiratoire

Elle a pour objectif d'améliorer le drainage bronchique et de ralentir la dégradation de la fonction respiratoire.

La kinésithérapie respiratoire : elle est indispensable, quotidienne et consiste en un drainage bronchique par des manœuvres d'accélération du flux expiratoire. Elle est

passive chez le nourrisson, devient active chez l'enfant ; chez l'adolescent et l'adulte, elle évolue vers des techniques d'auto-drainage (26). Elle est réalisée après les aérosols de bronchodilatateurs ou de fluidifiants bronchiques.

Les fluidifiant bronchiques: la désoxyribonucléase recombinante humanisée, dégrade l'ADN des polynucléaires et permet de diminuer la fréquence des exacerbations (27). Les aérosols sont réalisés une à deux heures avant la kinésithérapie respiratoire, permettant un meilleur effet de cette dernière (28) ; ils sont débutés à partir de 6 ans chez les patients ayant une atteinte respiratoire modérée à sévère. Plusieurs études retrouvent un bénéfice au niveau de la fonction respiratoire avec une amélioration du VEMS allant de 5,8% à 15,4% après 3 mois d'utilisation (29).

Les bronchodilatateurs en cas de réversibilité du syndrome obstructif aux EFR. (29)

Les corticoïdes inhalés : ne sont utilisés qu'en cas d'asthme et d'aspergillose bronchopulmonaire allergique (29).

Les macrolides : sont utilisés à partir de 6 ans chez les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*, leur action anti-inflammatoire est utilisée dans le but de diminuer la fréquence des exacerbations (29) (30).

Les aérosols d'antibiotiques : la Tobramycine et la Colimycine sont utilisées dans 2 situations, la première pour retarder la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* en l'éradiquant transitoirement, la seconde pour diminuer la fréquence des exacerbations (31) (32) (29) (33).

L'oxygénothérapie et la ventilation non invasive selon la gazométrie, au stade d'insuffisance respiratoire terminale. La ventilation non invasive permet de stabiliser la gazométrie, elle diminue les céphalées matinales, améliore la fonction respiratoire et la saturation et permet une amélioration du drainage bronchique par le biais de la PEP (pression expiratoire positive) (34) (35).

La transplantation pulmonaire est proposée au stade d'insuffisance respiratoire terminale.

2. Prise en charge nutritionnelle

Il s'agit d'un régime hyperprotidique, hypercalorique et normolipidique.

Des extraits pancréatiques permettent une diminution des stéatorrhées, une supplémentation en vitamines liposolubles ADEK est assurée de même qu'en oligoéléments (1). Une assistance nutritionnelle peut-être proposée notamment en prévision d'une greffe par le biais d'une sonde naso-gastrique ou par une gastrostomie (36).

2) Infections bactériennes

A. Généralités

La récurrence des infections respiratoires est la première cause de morbi-mortalité chez les patients atteints d'une mucoviscidose. Elle est de causes complexes, la diminution de la clairance mucociliaire et les modifications bronchiques dues à l'obstruction des bronches par le mucus épaissi jouent un rôle important.

La colonisation est souvent initiée par *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae* au cours de la première décennie. Dès la deuxième décennie, *Pseudomonas aeruginosa* prédomine, d'autres bacilles à Gram négatif non fermentant vont l'accompagner comme *Stenotrophomonas maltophilia*, des membres de *Burkholderia cepacia complex* et *Alcaligenes xylosoxidans*. (37)

Plusieurs études rapportent la coinfection par différentes espèces bactériennes notamment celle d'Harrison de 2007 (38) où 31% des patients sont colonisés simultanément par 2 espèces ou plus.

B. *Pseudomonas aeruginosa*

1. Caractère bactériologique

Pseudomonas aeruginosa est un bacille à Gram négatif aérobie, saprophyte dans l'eau et les sols humides ou à la surface des végétaux, ayant une température optimale de croissance de 30 à 37°C, se cultivant facilement sur les milieux d'usage courant en bactériologie.

Les colonies de *Pseudomonas aeruginosa* sont de 3 types : colonies la (large) retrouvées dans les prélèvements cliniques, les colonies sm (small) présentes dans l'environnement et les colonies muqueuses formées par des souches isolées de l'appareil respiratoire ou du tractus urinaire. L'arbre respiratoire est initialement colonisé par *Pseudomonas aeruginosa* non mucoïde qui devient mucoïde au cours de la deuxième décennie (39).

Pseudomonas aeruginosa possède de nombreux plasmides transférables par conjugaison ou par transduction et la plupart des souches sont lysogènes et souvent polylysogènes (une même souche peut héberger 8 à 10 phages tempérés sur un chromosome ou sur un plasmide), la présence de plasmides et de phages tempérés explique en partie les nombreuses variations génétiques observées dans cette espèce et la fréquence des souches polyrésistantes aux antibiotiques.

L'étude épidémiologique des infections à *Pseudomonas aeruginosa* a rendu nécessaire le développement de méthodes de typage. L'étude des antigènes O a été initiée par H. Habs avec un schéma de typage de 12 groupes sérologiques, étendu secondairement à 20 groupes.

Pseudomonas aeruginosa peut être impliqué dans les infections communautaires, c'est une des bactéries les plus fréquemment isolée lors des infections nosocomiales. Elle est très pathogène chez les patients immunodéprimés. Elle est isolée dans diverses infections : pulmonaires, cutanées, oculaires, septicémie, endocardites, digestives.

2. Sensibilité aux antibiotiques

Pseudomonas aeruginosa présente une résistance naturelle à de nombreux antibiotiques. Cette résistance résulte d'une imperméabilité de la membrane externe, d'un phénomène d'efflux, d'une altération d'action, de production d'enzymes dégradant les bêta-lactamines et les aminosides. Plusieurs sérotypes peuvent co-exister chez un même patient. Les souches dites mucoides synthétisent des exopolysaccharides de type alginates qui favorisent leur adsorption. Les alginates forment un gel « slime » entourant les microcolonies de *Pseudomonas aeruginosa*, les protégeant de l'action des antibiotiques et de la phagocytose par les macrophages alvéolaires. Les toxines libérées par le *Pseudomonas aeruginosa* ne semblent responsables de lésions pulmonaires qu'à la phase initiale de l'infection.

3. Effets du *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa va apparaître dans l'arbre respiratoire du patient atteint de mucoviscidose au cours de la première décennie. *Pseudomonas aeruginosa* apparaît initialement sous la forme non mucoïde, sous cette forme une éradication est possible par l'utilisation d'une lourde antibiothérapie ; par la suite, la forme mucoïde apparaît, l'éradication est alors impossible (40). La présence d'anticorps précipitants vis à vis du germe signe son implantation définitive. L'installation dans l'arbre respiratoire est un tournant évolutif dans la maladie, notamment s'il s'agit d'un *Pseudomonas aeruginosa* multi résistant, où l'on observe un déclin plus rapide du VEMS, une augmentation de la fréquence des consultations, des cures d'antibiotiques et une inscription sur liste de transplantation plus précoce (41).

4. Isolement du *Pseudomonas aeruginosa*

Un ECBC est réalisé tous les 3 mois, une concentration supérieure ou égale à 10^6 CFU/ml est significative d'une infection. L'infection chronique ou colonisation se définit par la présence de *pseudomonas aeruginosa* sur 3 ECBC successifs et l'existence d'au moins 2 arcs de précipitines antipyocyaniques. Les cures

antibiotiques intra-veineuses sont alors régulièrement proposées, deux à quatre fois par an ou plus selon l'apparition de signe de surinfection.

5. Définition des résistances

La multi résistance se définit par une souche bactérienne résistante ou intermédiaire à chaque antibiotique de 2 classes d'antibiotiques sur 3, les classes d'antibiotiques étant les bêta-lactamines, les fluoroquinolones et les aminosides selon la conférence de consensus de 1994. La panrésistance se définit par une souche résistante ou intermédiaire à tous les antibiotiques.

6. Choix thérapeutiques

Les antibiotiques sont choisis en fonction de la sensibilité du germe retrouvé à l'ECBC. Certains antibiotiques ont une activité bactérienne concentration dépendante (aminosides et quinolones), d'autres sont temps-dépendante (bêta-lactamines). L'association d'antibiotiques est obligatoire, une association synergique est le plus souvent réalisée dans l'espoir de diminuer l'émergence de résistance (42). La durée de l'antibiothérapie n'est pas définie, elle est le plus souvent de 14 jours, une antibiothérapie plus courte serait à risque d'augmenter la fréquence des exacerbations, une antibiothérapie plus longue pourrait occasionner une augmentation des réactions allergiques (43).

L'antibiothérapie utilisée est différente s'il s'agit d'une primo-infection à *Pseudomonas aeruginosa* ou s'il s'agit d'une infection chronique (le but étant de retarder le passage de *Pseudomonas aeruginosa* non mucoïde à mucoïde (44) (45)). Dans le premier cas, une antibiothérapie associant une fluoroquinolone (ciflox) et un aérosol d'aminosides (Tobramycine) est débutée, si le *Pseudomonas aeruginosa* persiste sur l'ECBC réalisé en fin de cure, un traitement intra-veineux est mis en route (bêta-lactamines et aminosides) suivi d'une antibiothérapie par aérosols (minimum de 6 mois si le *Pseudomonas aeruginosa* n'est pas retrouvé sur les prélèvements bactériologiques) ; dans le second cas, une bi-antibiothérapie par bêta-lactamines associée à des aminosides ou à une quinolone est proposée. (46)

Les antibiotiques en aérosols sont indiqués en vue de soit retarder le passage à l'infection chronique, soit d'espacer l'intervalle des cures. L'intérêt est d'avoir des concentrations locales élevées et des effets systémiques limités. Les antibiotiques utilisés sont le plus souvent les aminosides (tobramycine) et la colistine.

C. Autres bactéries

1. Haemophilus influenzae

Une monothérapie orale suffit à l'éradiquer.

2. Staphylococcus aureus

Est le germe le plus fréquemment responsable d'infection broncho-pulmonaire (39). Staphylococcus aureus sensibilise les poumons pour le développement de Pseudomonas aeruginosa.

3. Stenotrophomonas maltophilia et Achromobacter xylosoxidans

Leur pathogénéicité n'est pas toujours facile à évaluer, ils sont traités par une association synergique d'antibiotiques.

4. Burkholderia cepacia complexe

Comprend *B. cenocepacia* qui est de mauvais pronostic puisqu'il entraîne une augmentation du taux d'infections post transplantation, des septicémies et des décès. Dans l'étude d'Alexander (47), les patients colonisés à *B. cenocepacia* avant la greffe décèdent 6 fois plus dans la première année que les patients infectés aux autres espèces de *cepacia*, et 8 fois plus que les patients non infectés. Dans l'étude parue dans *Chest* en 2007, le taux de survie des patients infectés à *B. cenocepacia* est de 15 à 20% plus bas après transplantation (quelque soit le moment) (48). *Pseudomonas aeruginosa* augmenterait la pathogénèse de *Burkholderia cepacia* complex (38).

2ème partie : la transplantation pulmonaire

1) Présentation

A. Historique

Les premiers essais expérimentaux de transplantation cardio-pulmonaire remontent aux années 1940 lorsque Vladimir P. Demikhov réussit la première transplantation chez le chien. (49)

En juin 1963, James D. Hardy réalise la première transplantation chez l'homme. De 1963 à 1983, seules quarante transplantations pulmonaires sont rapportées dans la littérature avec une survie maximale de dix mois.

Le début des greffes est marqué par des complications chirurgicales et par l'importance de la toxicité des traitements immunosuppresseurs. Il faudra attendre le début des années 1980 pour assister aux premières survies cliniques des transplantations. Ces survies ont été rendues possibles par la découverte de la ciclosporine A, par les progrès techniques de la chirurgie, de la réanimation postopératoire et par l'expérience apportée par les autres techniques de greffe (cardiaque et rénale).

La première transplantation cardio-pulmonaire pour mucoviscidose est réalisée à Pittsburg en 1984, avec une survie de six semaines.

En 2006, 22 greffes cœur-poumon (16 en 2003) et 182 greffes bi-pulmonaires (76 en 2003) ont été réalisées en France, toutes étiologies confondues (Agence de biomédecine).

Il existe différentes formes de transplantation pulmonaire :

-Transplantation cardio-pulmonaire : c'est la première à avoir été réalisée avec succès en 1981 par l'équipe de *Stanford* chez des patients présentant une HTAP

primitive ou secondaire à un syndrome d'*Eisenmenger*. Elle consiste en une implantation du bloc cœur-poumons du receveur sous circulation extra-corporelle.

-Transplantation mono-pulmonaire : les premières réussites remontent à 1983 par l'équipe de Toronto, les patients concernés étaient atteints d'une fibrose pulmonaire. Elle consiste après thoracotomie latérale à une exérèse d'un des poumons du receveur et implantation du poumon du donneur.

-Transplantation bi-pulmonaire : introduite à partir de 1986 par l'équipe de Toronto, avec initialement une technique d'implantation en bloc (implantation du bloc bi-poumon du donneur dans le thorax du receveur, sous CEC), la fréquence des complications trachéales a conduit à modifier la technique et à proposer une anastomose bi-bronchique. Secondairement a été introduite la transplantation bilatérale séquentielle où on réalise successivement une transplantation mono-pulmonaire d'un côté puis de l'autre, sans avoir recours nécessairement à la CEC.

Dans la mucoviscidose, la transplantation bi-pulmonaire est la procédure de choix. Des transplantations cardio-pulmonaires peuvent être réalisées en cas d'atteinte cardiaque associée notamment devant la présence d'une HTAP. La transplantation mono-pulmonaire est contre-indiquée compte-tenu du risque de contamination par des germes du poumon greffé par le poumon restant.

La mucoviscidose représente actuellement la 3^{ème} indication de transplantation cardio-pulmonaire après les cardiopathies congénitales et l'HTAP primitive et la première indication de transplantation bi-poumon (50) devant l'emphysème et la fibrose. L'âge médian de la transplantation des patients atteints de mucoviscidose en Grande Bretagne est de 26 ans (37).

B. Sélection des patients

Le choix d'inscription sur la liste de greffe est dépendant du type de pathologie et du degré de sévérité. Compte tenu du pronostic de la transplantation bi-pulmonaire, une inscription trop précoce n'est pas raisonnable.

Dans la mucoviscidose, les critères sont : (51)

- VEMS inférieur à 30% de la théorique,
- une hypoxémie de repos ($\text{PaO}_2 < 55\text{mmHg}$ ou $7,3\text{kPa}$),
- une hypercapnie ($\text{PaCO}_2 > 50\text{mmHg}$ ou $6,7\text{kPa}$),
- un amaigrissement,
- fréquence et sévérité des épisodes d'exacerbation,
- un déclin rapide du VEMS (52).

La colonisation par une bactérie multi-résistante n'est pas une contre-indication. Dans l'équipe nantaise comme dans un certain nombre d'équipes, le portage de *B. cenocepacia* est une contre-indication à la transplantation du fait de l'augmentation du risque infectieux après la greffe. (53)

C. Prise en charge après transplantation

1. Antibiotiques (A/C)

a. En post greffe immédiat

Une antibiothérapie active sur les germes présents en préopératoire est prescrite, la durée d'administration est variable selon l'état clinique, le résultat des différents prélèvements bactériologiques (hémocultures, piège bronchique), de la concentration des bactéries retrouvées, et de la CRP ; l'utilisation d'aminosides est systématique.

b. En post greffe retardé

Les antibiotiques seront prescrits en réponse à une infection soit documentée sur le plan bactériologique, soit devant un aspect clinique évocateur (fièvre, sécrétions purulentes, augmentation de la fréquence des crachats, apparition d'un foyer radiologique, syndrome inflammatoire biologique). La colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* persiste après la greffe du fait de la persistance de bactéries dans les voies aériennes supérieures (concentration plus faible qu'en pré-greffe), les cures d'antibiotiques sont poursuivies si besoin mais sont moins fréquentes, les aérosols

d'antibiotiques sont également poursuivis tant que l'examen cyto bactériologique des crachats retrouve du *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Prophylaxie

Une prophylaxie active sur la pneumocystose est prescrite compte tenu de l'immunodépression induite par les traitements, sous la forme de *bactrim* (*sulfaméthoxazole, triméthoprime*) ou d'aérosols de *Pentacarinat* (*pentamidine diiséthionate*).

En cas de mismatch CMV, du *rovalcyte* (*valganciclovir*) est donné, s'il s'agit d'un mismatch toxoplasmose, le *bactrim* est actif.

3. Traitement immunosuppresseur (A/C)

a. En péri-greffe :

Le schéma immunosuppresseur utilisé dans le service comprend :

- le *sérum antilymphocytaire* (AntiThymocyte Globulin) donné préventivement quelques jours après la greffe en fonction du taux de rosettes.
- La *ciclosporine* (IV relayée PO) ou le *tacrolimus* (PO) : avec des objectifs de ciclosporinémie post-greffe immédiat de 250 à 350 ng/ml, à adapter à la fonction rénale ; des objectifs de tacrolémie entre 13 et 15ng/ml.
- Une corticothérapie à 0,8mg/kg (54)
- Du *cellcept* (*mycophénolate*) ou de l'*imurel* (*azathioprine*), selon la tolérance hématologique et digestive.

b. En post greffe retardé :

- Les corticoïdes vont être diminués progressivement, jusqu'à un arrêt éventuel,
- Les objectifs de ciclosporinémie seront à 100ng/ml à 10 ans de la transplantation et la tacrolémie à 7ng/ml.

- Le cellcept est poursuivi,
- En cas de rejet chronique, du *Certican (Évérolimus)* ou de la *Rapamune (Rapamycine)* est administrée en association à de la ciclosporinémie ou du tacrolimus en concentration diminuée.

4. Définition de rejet (A/C)

a. Le rejet aigu

Il se caractérise sur le plan histologique par la présence d'infiltrats périvasculaires et interstitiels faits de cellules mononuclées accompagnés ou non d'une infiltration lymphocytaire du chorion bronchique. Une classification internationale a permis de grader les lésions histologiques de rejet en degré de sévérité croissante (A0 à A4) (55). Le lavage broncho-alvéolaire retrouve une prédominance de Lymphocytes T et de Lymphocytes CD8 cytotoxiques (56). Sur le plan clinique, le rejet aigu se manifeste par une symptomatologie peu spécifique pouvant comprendre une dyspnée, une hypoxémie, une diminution du VEMS, des opacités radiologiques alvéolo-interstitielles et pleurales.

En pratique, les patients effectuent une surveillance quotidienne de leurs débits expirés, ils doivent prévenir l'équipe en cas de baisse de plus de 10%.

La confirmation du rejet est soit histologique par le biais des biopsies transbronchiques, soit rétrospective devant l'amélioration clinique, radiologique après réalisation de bolus de *méthylprednisolone* intraveineux 3 à 5 jours de suite à 5 à 8 mg/kg.

b. Le rejet chronique

Il se caractérise sur le plan histologique par le développement d'un processus inflammatoire atteignant les petites voies aériennes aboutissant à l'obstruction et à la destruction des bronchioles, des artères et des veines (57) (Grade C0 ou C1 selon l'absence ou la présence de lésions bronchiolaires) ; le rejet vasculaire chronique correspond au Grade D. L'atteinte bronchiolaire lymphocytaire est un facteur de

risque de syndrome de bronchiolite oblitérante et de décès indépendamment du rejet vasculaire (58). Sur le plan clinique, le rejet chronique se manifeste par une dyspnée de sévérité variable, un trouble ventilatoire obstructif et une hypoxémie, allant jusqu'à l'insuffisance respiratoire sévère. La tomographie thoracique détecte des zones avec une perfusion en mosaïque, et des zones de piégeage gazeux témoignant d'une atteinte des petites voies aériennes. Les biopsies transbronchiques sont peu contributives et la biopsie chirurgicale est un geste très lourd. Le délai de survenue est variable. Plusieurs facteurs de risque ont été incriminés : les infections à CMV (59), à *Pseudomonas aeruginosa*, à *Aspergillus fumigatus* (59), les rejets aigus répétés, la mauvaise observance du traitement immunosuppresseur, le reflux gastro-oesophagien (l'acidité biliaire serait un marqueur spécifique d'association à des lésions de bronchiolite oblitérante) (60).

Le traitement consiste en un renforcement de l'immunosuppression (azithromycine, everolimus, rapamycine, méthotrexate ; les corticoïdes sont peu efficaces). La retransplantation peut-être tentée en cas d'insuffisance respiratoire grave.

5. Surveillance

La surveillance est clinique, fonctionnelles (EFR), radiologique et biologique (dosage des immunosuppresseurs, bilan hépatique, NFS, CRP) une fois par semaine initialement avec un espacement progressif à tous les 3 mois à distance.

D. Pronostic

La survie après transplantation pulmonaire, tous types confondus, est estimée à 65-70% à 1 an, à 40-45% à 5 ans (61). Dans la mucoviscidose, la survie après transplantation est de 86% à 1an, 65,4% à 3 ans et 49,6% à 5ans d'après le registre de l'UNOS (2007).

2) Les complications des greffes pulmonaires (53)

Les infections bactériennes et opportunistes sont les premières causes de morbidité après transplantation pulmonaire. La bronchiolite oblitérante se développe chez plus de la moitié des greffés de plus de 3 ans, c'est la principale cause de décès à long terme(62).

CAUSE OF DEATH	0-30 Days (N = 1,427)	31 Days – 1 Year (N = 2,128)	>1 Year – 3 Years (N = 1,827)	>3 Years – 5 Years (N = 1063)	>5 Years – 10 Years (N = 1,097)	>10 Years (N = 148)
BRONCHIOLITIS	6 (0.4%)	103 (4.8%)	505 (27.6%)	319 (30.0%)	295 (26.9%)	35 (23.6%)
ACUTE REJECTION	67 (4.7%)	43 (2.0%)	34 (1.9%)	9 (0.8%)	8 (0.7%)	0
LYMPHOMA	1 (0.1%)	55 (2.6%)	39 (2.1%)	17 (1.6%)	31 (2.8%)	7 (4.7%)
MALIGNANCY, OTHER	1 (0.1%)	55 (2.6%)	104 (5.7%)	83 (7.8%)	94 (8.6%)	11 (7.4%)
CMV	0	72 (3.4%)	22 (1.2%)	4 (0.4%)	3 (0.3%)	0
INFECTION NON-CMV	290 (20.3%)	775 (36.4%)	439 (24.0%)	195 (18.3%)	198 (18.0%)	24 (16.2%)
GRAFT FAILURE	404 (28.3%)	409 (19.2%)	335 (18.3%)	200 (18.8%)	197 (18.0%)	34 (23.0%)
CARDIOVASCULAR	154 (10.8%)	89 (4.2%)	57 (3.1%)	51 (4.8%)	57 (5.2%)	9 (6.1%)
TECHNICAL	117 (8.2%)	58 (2.7%)	13 (0.7%)	3 (0.3%)	3 (0.3%)	1 (0.7%)
OTHER	387 (27.1%)	469 (22.0%)	279 (15.3%)	185 (17.1%)	211 (19.2%)	27 (18.2%)

Tableau 1 : causes de décès de janvier 1992 à juin 2006 chez les patients transplantés pulmonaires (ISHLT 2007)

1. **Hémorragies** : favorisées par des adhérences pleurales importantes, le recours à l'anticoagulation au cours de la CEC, la dissection du médiastin.
2. **L'œdème pulmonaire de réimplantation** : est présent dans 20 à 60% des transplantations, survient dans les premières heures suivant la reperfusion. Il est favorisé par des lésions d'ischémie-reperfusion, l'interruption de la circulation lymphatique et la dénervation. Il est de gravité variable et pose le problème de diagnostic différentiel avec le rejet aigu et les infections dans la période postopératoire précoce.
3. **Défaillance hémodynamique** : la survenue d'une hypotension systémique nécessite l'utilisation d'agents vasopresseurs.
4. **Les lésions du nerf phrénique** : nettement plus fréquentes pour les transplantations bipulmonaires que cardiopulmonaires, responsables d'une hypoventilation nécessitant un traitement par ventilation non invasive et une kinésithérapie respiratoire, d'évolution favorable (63).
5. **Le rejet aigu** est une complication très fréquente, le pic de fréquence se situe dans les 3 premiers mois mais il peut survenir tout au long de la vie d'un transplanté. Le mécanisme fait intervenir une réponse immunitaire stimulée par la reconnaissance des alloantigènes. Des lymphocytes T spécifiques cytotoxiques, des alloanticorps ainsi que des mécanismes d'hypersensibilité tardive sont à l'origine des lésions du greffon.
6. **La bronchiolite oblitérante** : est considérée comme une manifestation du rejet chronique ; c'est la principale et la plus tardive des complications, sa détection précoce permet d'introduire un traitement précocement et de limiter la progression des lésions (64). La même fréquence de bronchiolite oblitérante est constatée en cas de transplantation cœur- poumons ou bi-poumons ; la greffe pulmonaire associée à la greffe cardiaque diminuerait le rejet cardiaque, l'inverse n'est pas démontré (65).

7. **Les complications infectieuses** : se sont les premières causes de morbi/mortalité.

Les infections bactériennes sont les plus fréquentes, les infections virales et mycosiques ne sont pas rares. Les surinfections bronchiques prédominent, les germes les plus souvent rencontrés sont des bactéries nosocomiales (*Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*), souvent colonisant avant la transplantation (66).

Les infections virales :

- **Les infections à CMV** apparaissent à la fin du premier mois post-transplantation, et peuvent survenir tout au long de la vie du greffé, l'infection peut-être acquise par le biais de l'organe transplanté (donneur séropositif) où d'une réactivation virale chez un receveur déjà séropositif. L'infection peut avoir plusieurs aspects : virémie, pneumopathie, atteinte digestive, hématologique. Un traitement prophylactique est administré, une surveillance de la virémie et de la PCR CMV sont réalisées (67). Le traitement prophylactique par ganciclovir ou valganciclovir permet de diminuer l'incidence des infections à CMV, du syndrome de bronchiolite oblitérante et améliore la survie (68).
- **L'infection à EBV** se manifeste sous la forme d'un syndrome mononucléosique, elle est plus fréquente en cas de mismatch. Ce virus est également impliqué dans l'apparition des maladies lymphoprolifératives chez les patients immunodéprimés. La prévalence des syndromes lymphoprolifératifs après transplantation d'organes varie selon les séries de 2 à 20%, la plupart sont liés à l'EBV. Les receveurs séronégatifs pour l'EBV recevant un organe séropositifs, l'intensité de l'immunosuppression et la fréquence des rejets sont des facteurs de risque de développer un syndrome lymphoprolifératif (69). Les localisations préférentielles sont l'organe greffé et le système nerveux central. La PCR EBV est réalisée régulièrement, en cas d'élévation, le traitement immunosuppresseur est diminué.

- **Les infections herpétiques** sont les plus précoces, il s'agit de trachéobronchites ou de bronchopneumopathies dont l'évolution est favorable sous traitement antiviral, le diagnostic se fait par le biais de biopsies bronchiques et par la présence du virus sur les cultures du LBA.
- **Le VZV** peut-être à l'origine d'atteintes cutanéomuqueuse, viscérale, le diagnostic est clinique, son pic d'incidence se situe dans les quatre premières années (70) ; une vaccination est le plus souvent réalisée avant la transplantation (71).

Les infections parasitaires : la pneumocystose et la toxoplasmose sont prévenues par le *cotrimoxazole*. Les séroconversions toxoplasmiques sont le plus souvent symptomatiques, la sérologie doit être réalisée devant toute manifestation clinique (72).

Les infections mycosiques : le candida est le plus souvent un colonisant de l'arbre trachéobronchique, l'aspergillose pulmonaire invasive est la plus redoutée, le diagnostic repose sur la mise en évidence répétée d'*aspergillus* dans les voies aériennes, l'aspect radiologique évocateur, la mise en évidence de l'invasivité sur les biopsies et une antigénémie positive. L'aspergillose pulmonaire invasive est associée à une augmentation de la mortalité au stade précoce après la transplantation, tandis que la colonisation à *aspergillus* est associée à une augmentation de la mortalité après 5 ans de greffe (73). Le traitement est le voriconazole préféré à l'*amphotéricine B* (74). La prévention se fait par l'itraconazole le plus souvent (75), du voriconazole, candidas, posaconazole ou par des aérosols d'*amphotéricine B* en cas de mauvaise tolérance.

8. **Bronchiques** : sténose bronchique dont le facteur de risque principal est la durée d'ischémie de la bronche du donneur. Cette sténose se situe le plus souvent en regard des sutures, sa fréquence varie selon le type de suture réalisée, elle est en moyenne de 7 à 15 % (76). Les sténoses bronchiques sont retrouvées en cas de transplantation bi-pulmonaire. Elle altère le drainage des sécrétions favorisant ainsi les infections, elle diminue la fonction respiratoire. La dilatation au ballonnet par voie endoscopique, un traitement par laser, la pose de prothèse et

éventuellement un traitement chirurgical peuvent être proposés (77). Les autres complications bronchiques sont la bronchomalacie, les déhiscences, la formation d'un tissu de granulation (78).

3ème Partie : L'étude

1) Patients et Méthodes

A. Sélection des patients

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur une cohorte de 99 patients atteints d'une mucoviscidose, transplantés bi-pulmonaires ou cardio –pulmonaires au CHU de Nantes entre juillet 1990 et février 2008. Tous ces patients sont colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*, 26 sont sensibles (26,3%), 73 sont multi-résistants (73,7%) aux antibiotiques (intermédiaires ou résistants à tous les antibiotiques de 2 classes pharmacologiques : béta- lactamines, les fluoroquinolones et les aminosides sur au moins 2 ECBC). Les patients porteurs de B. Cepacia sont exclus de l'étude.

B. Recueil de données

Les données pré-transplantations comprenaient l'âge, le sexe, l'état nutritionnel représenté par le BMI, le taux d'albuminémie, la présence ou non d'un diabète, la sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques.

Pour la période post-transplantation, nous nous sommes intéressés à la durée d'intubation, de ventilation non invasive, d'hospitalisation, d'antibiothérapie, au VEMS à 6 mois, 1 an, 5 ans et 10 ans, à la survenue d'une pneumopathie et d'une bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* dans les six premiers mois post-transplantation, au nombre de rejets aigus et chroniques et à la survie des patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant en comparaison à ceux colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* sensible.

C. Etude statistique

Pour comparer 2 variables ayant une distribution normale nous avons utilisé les tests du *Khi-2* et le test-t de *Student* ; dans l'hypothèse d'une distribution non normale des variables, nous avons utilisé des tests non paramétriques de type *Mann et Whitney*. La méthode de Kaplan-Meier et la méthode actuarielle ont été utilisées pour estimer la survie post-transplantation dans les 2 groupes ; le *log rank* permet de comparer les courbes de survie entre elles.

La différence est considérée comme statistiquement significative si $p < 0,05$.

2) Résultats

A. Caractéristiques des patients

L'étude a porté sur 99 patients correspondant aux critères d'inclusion. Dans 26 cas (26,3%) le *Pseudomonas aeruginosa* a été considéré comme sensible, et dans 73 (73,7%) comme multi-résistant aux antibiotiques.

Parmi les patients, 57 sont des hommes (57,6%) et 42 sont des femmes (42,4%) ; 57 transplantations bi-pulmonaires et 42 transplantations cardio-pulmonaires ont été réalisées. Les caractéristiques des patients sont représentées dans le tableau ci-dessous ; l'échantillon de notre population étant séparé en 2 groupes selon la sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa*. L'âge, le sexe, le taux d'albumine, l'état nutritionnel représe.

	Multi-résistant (n=73)	Sensible (n=26)	Valeur de p
Age (années)	22,78 +/- 5,7	25 +/- 6,2	0,1
Sexe	42 H / 31 F	15 H/ 11 F	NS
BMI (kg /m2)	17,54 +/- 1,84	17,97 +/- 2,04	0,35
Diabète	18/ 73	11/26	NS
Albuminémie (g/l)	36,8 +/- 7,7	36 +/- 7,1	0,6
Type de Tx	44 BP/ 29 CP	13 BP/ 13 CP	NS

Tableau 2 : caractéristiques de la population des patients atteints de mucoviscidose avant la transplantation.

B. Devenir à court terme après transplantation

La durée de la ventilation mécanique invasive, de la ventilation non invasive, d'hospitalisation en soins intensifs, d'hospitalisation en secteur conventionnel, d'antibiothérapie en post-opératoire ne diffèrent pas dans les 2 groupes (tests non paramétriques de *Mann et Whithney* et test T de Student).

	Multi-résistant (n=73)	Sensible (n=26)	Valeur de p
Durée de ventilation invasive en h	168,89 +/- 718,36	67,62 +/- 136,8	0,47
Durée de ventilation non invasive en j	22,88 +/- 53,9	5,63 +/- 8,5	0,12
Durée d'hospitalisation en réanimation en j	16,30 +/- 20,5	13,42 +/- 9,8	0,49
Durée d'hospitalisation en médecine en j	31,42 +/- 16	33,73 +/- 16,7	0,53
Durée de l'antibiothérapie en j	32,46 +/- 22,7	34,42 +/- 15,8	0,68

Tableau 3 : devenir à cours terme des patients atteints de mucoviscidose après transplantation.

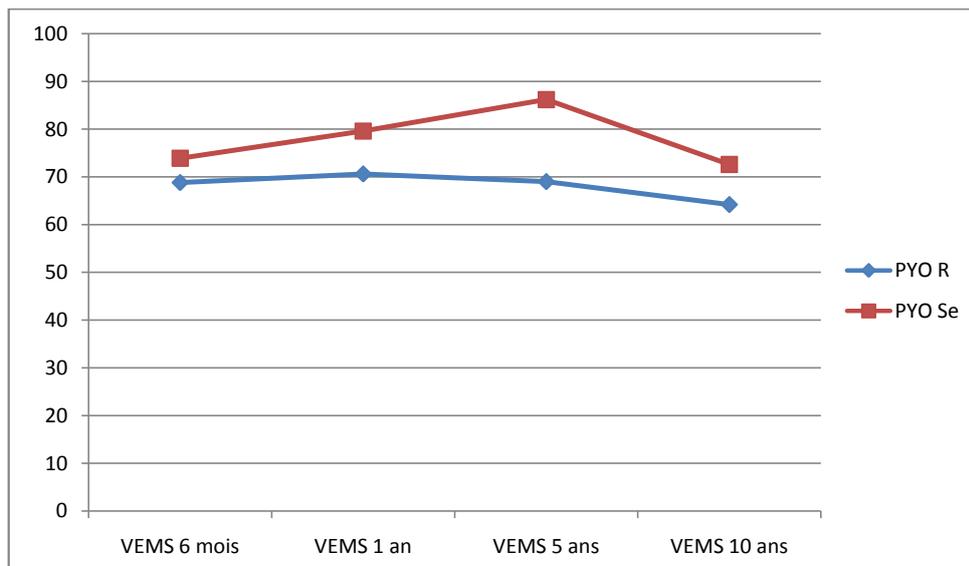
C. Evolution de la fonction respiratoire après transplantation

Elle est évaluée par la mesure du VEMS en L/mn/s en spirométrie, à 6 mois, 1 an, 5 ans et 10 ans après la transplantation. Dans notre échantillon, la différence n'est pas statistiquement significative à 6 mois, 1 an et 10 ans, en revanche, elle l'est à 5 ans avec un $p < 0,023$.

	Multi-résistant (n=73)	Sensible (n=26)	Valeur de p
VEMS à 6 M %th (n=83)	68,8 +/- 18,1 (n=62)	73,9 +/- 16,2 (n=21)	0,26
VEMS à 1 A %th (n=75)	70,6 +/- 22,7 (n=55)	79,6 +/- 17,3 (n=20)	0,11
VEMS à 5 A %th (n= 36)	69,0 +/- 24,5 (n=23)	86,2 +/- 12,0 (n=13)	0,023
VEMS à 10 A %th (n=18)	64,2 +/- 25,1 (n=9)	72,60 +/- 24,7 (n=9)	0,49

Tableau 4 : Evolution de la fonction respiratoire après transplantation.

Graphique représentant l'évolution du VEMS en pourcentage de la théorique dans les 2 populations :



D. Evolution en termes de rejet

La survenue d'un rejet chronique diffère dans les deux groupes puisque 22 rejets chroniques vont survenir chez les patients porteurs d'un *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant contre seulement un seul chez les patients ayant un *Pseudomonas aeruginosa* sensible (test du Khi 2, $p = 0,006$) ; il n'y a pas de différence en termes de rejet aigu.

	Multi-résistant (n=73)	Sensible (n=26)	Valeur de p
Rejet aigu	1,25 +/- 1,54	1,81 +/- 2,17	0,3

Tableau 5 : Estimation du rejet aigu en post-transplantation (test T).

E. Complications infectieuses liées à *Pseudomonas aeruginosa*

Le nombre de pneumopathies à *Pseudomonas aeruginosa* ne diffère pas dans les 2 groupes de même que le nombre de bactériémies.

	Multi-résistant (n=73)	Sensible (n=26)	Valeur de p
Pneumopathie à <i>ps</i> dans les 6 mois	15 (57,69 %)	42 (59,15%)	0,89
Bactériémie à <i>ps</i> dans les 6 mois	7 (26,92 %)	18 (25,35 %)	0,87

Tableau 6: complications infectieuses précoces après transplantation.

F. Survie des patients après transplantation

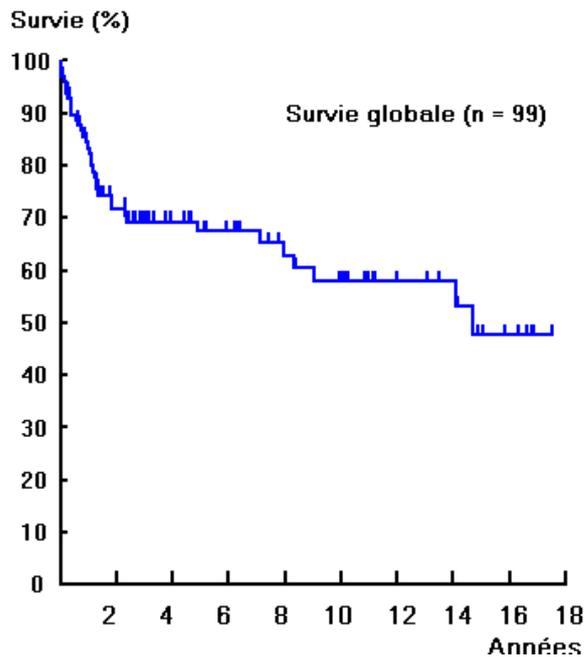


Fig 1 : survie des patients atteints de mucoviscidose après transplantation (méthode de Kaplan-Meier).

Dans cette population, la survie actuarielle est estimée à 84,2% à 1 an, à 66,9% à 5 ans et à 57,4% à 10 ans (intervalle de confiance de 95%).

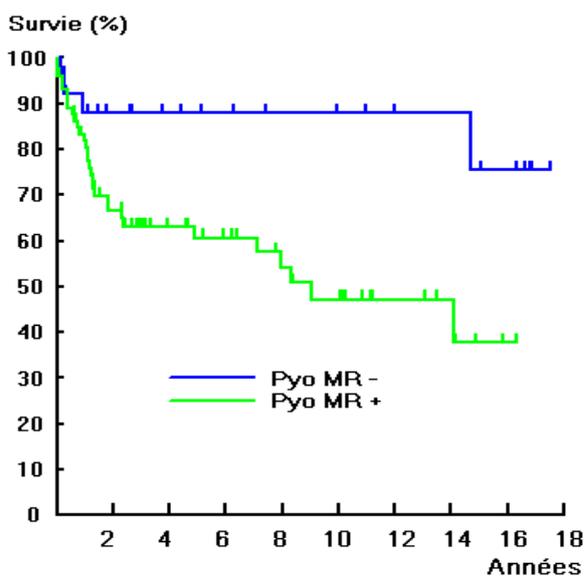


Fig 2 : Survie des patients atteints de mucoviscidose colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* sensible et multi-résistant avant transplantation (méthode de Kaplan Meier).

Dans notre étude, 4 des patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* sensible et 31 des patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant sont décédés. Le taux de survie après transplantation est estimé à 6 mois à 92,15% contre 87,9% ; à 1 an à 87,8% contre 83% ; à 5ans à 87,8% contre 60,61% et à 10 ans à 87,8 % contre 46,6%.

La colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* multi- résistant est associée à une diminution de l'espérance de vie après transplantation (test de Log-rank : $p = 0,0115$). La différence de survie s'accroît progressivement au cours des années.

L'âge au moment de la transplantation, le type de transplantation réalisée, le sexe, le BMI et le taux d'albuminémie avant la transplantation n'influent pas sur la survie ;

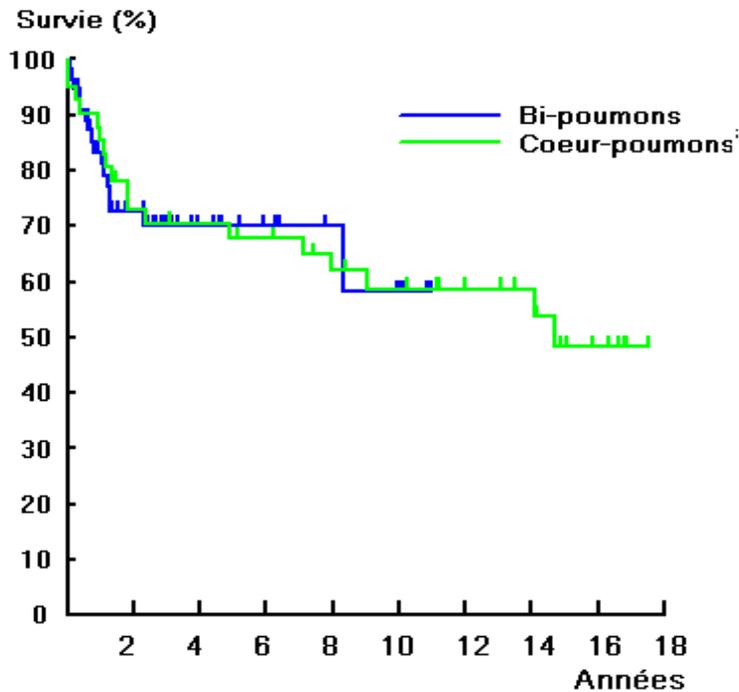


Fig 3 : Survie des patients atteints de mucoviscidose transplantés bi-poumons ou cœur-poumons (méthode de Kaplan Meier).

En revanche, la présence d'un diabète diminuerait le risque de décès (test de log-rank : $p = 0,041$).

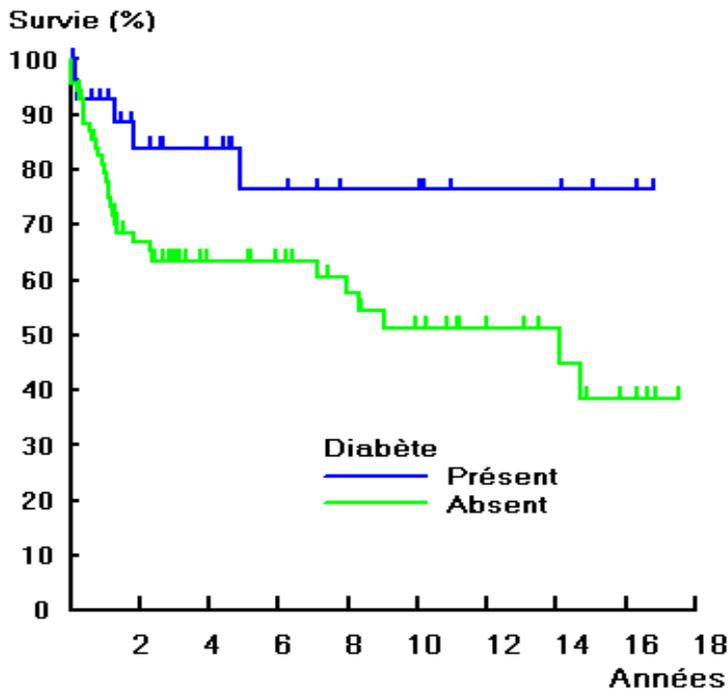


Fig4: survie estimée selon la présence ou non d'un diabète (méthode de Kaplan Meier)

La survie des patients diabétiques comparée aux patients non diabétiques est estimée à 92,6% contre 80,9% à 1 an ; 77,3% contre 62,8% à 5 ans ; 77,3% contre 50,6% à 10 ans.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative dans le groupe diabétique et non diabétique concernant la résistance au *Pseudomonas aeruginosa* ($p=0,086$), le BMI ($p= 0,339$), l'albuminémie pré-transplantation ($p=0,373$), la durée de réanimation ($p=0,08$), la durée d'hospitalisation ($p=0,26$), la durée d'antibiothérapie ($p=0,39$), l'évolution de la fonction respiratoire. En revanche, les patients diabétiques font moins de rejet chronique ($p=0,013$) et sont greffés plus tardivement (25,17 ans contre 22,61 ans, $p=0,048$).

G. Causes de décès

Les causes de décès dans les 2 groupes sont représentées dans le tableau ci-dessous :

	Multi-résistant (31/ 73)	Sensible (4/ 26)
Bronchiolite	6 (20%)	1 (25%)
Insuffisance cardiaque	5 (16,6%)	1 (25%)
Cancer	3 (10%)	1 (25%)
Infection	14 (46,6%) (10 dues à pyo)	1 (25%)
Aspergillose	3 (10%)	0

Les infections tardives sont la principale cause de décès chez les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant bien devant la bronchiolite. La répartition des différentes causes de décès chez les patients ayant un pyocyanique sensible est équivalente pour chaque étiologie.

H. Devenir du *Pseudomonas aeruginosa* après transplantation

Sur les 73 patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant, seuls 31 restent résistants après la transplantation et pour les 26 patients colonisés à un *Pseudomonas aeruginosa* sensible, 2 deviennent résistants. Parmi les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* sensible après transplantation, 74,2% sont encore vivants à la fin de l'étude contre 45,45% pour les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant (test de Khi-2, p= 0,005).

3) Discussion

Notre étude cherchait à montrer l'impact d'une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant pré-transplantation sur le devenir après la transplantation.

La survie est satisfaisante dans les 2 groupes avec des meilleurs résultats que ceux rapportés par le registre de l'United Network of Organ Sharing de 2007 et par une étude réalisée au Royaume Uni en 2008 (comprenant 176 patients mais les patients colonisés à *Burkholderia Cepacia Complex* sont inclus dans l'étude (37)).

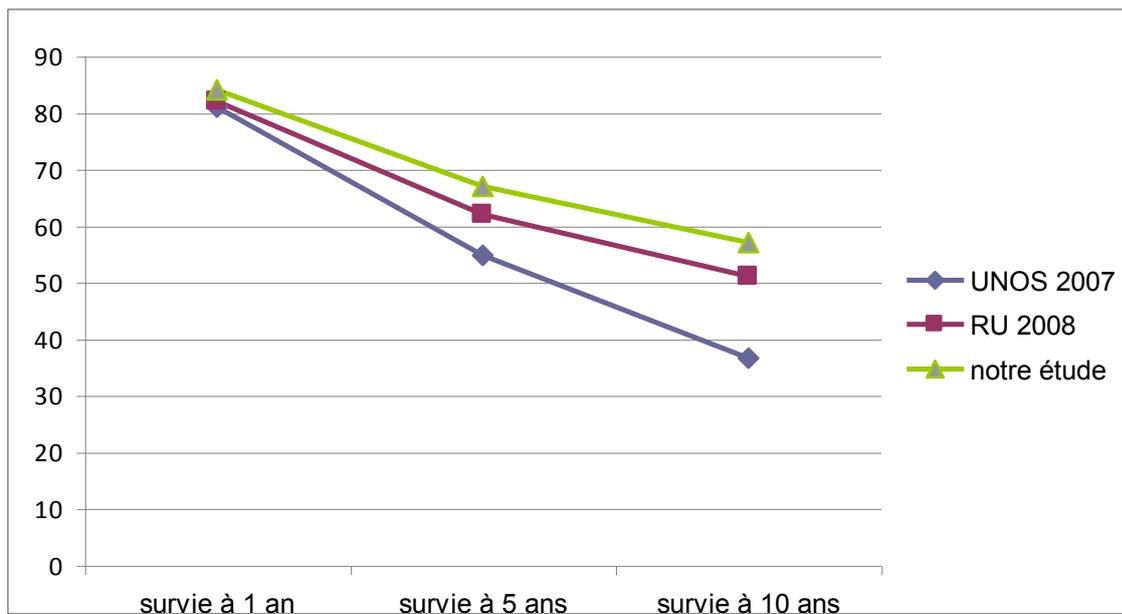


fig 5 : survie globale après transplantation pulmonaire dans notre étude (84,2% à 1 an, 66,9% à 5 ans, 57,4% à 10 ans), dans l'étude parue au Royaume-Uni en 2008 (82% à 1 an, 62% à 5 ans, 51% à 10 ans), et survie rapportée par l'UNOS en 2007(81% à 1 an, 54.8% à 5 ans, 36.6% à 10 ans).

La colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant est associée à un accroissement de la mortalité en post transplantation avec une différence statistiquement significative ($p=0,0115$).

Ces résultats contrastent avec la plupart des études antérieures qui ne retrouvaient pas de différence de survie ; ceci peut-être expliqué par des échantillons plus petits (79) (14). Une étude récente retrouvait les mêmes résultats que nous avec une population de même taille (80).

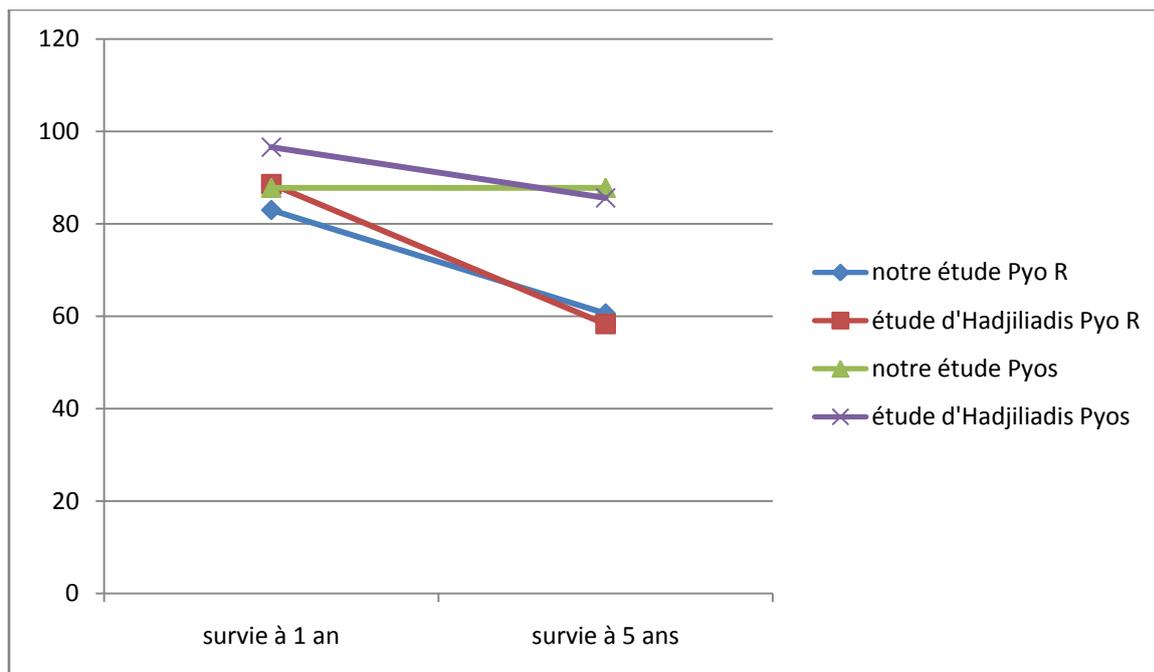


fig 6 : taux de survie des patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant et à *Pseudomonas aeruginosa* sensible dans notre étude et dans l'étude d'HadjiIiadis. Dans notre étude, le taux de survie est de 83% contre 87,8% à 1 an (Ps résistant vs sensible), 60,61% contre 87,8% à 5 ans, $p= 0,0115$; dans l'étude d'HadjiIiadis, le taux de survie est de 88,6% contre 96,6% à 1 an, 58,3% contre 85,6% à 5 ans, $p= 0,016$).

Dans notre étude, la présence de *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant n'augmente pas le risque infectieux dans les 6 mois suivant la greffe. En revanche, les décès secondaires à une infection sont plus importants chez les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant (46,6% contre 25%). Notre étude montre également une survenue plus importante de rejet chronique chez les patients porteurs d'un *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant (22 contre 1, $p= 0,006$).

Ces résultats sont concordants avec la plupart des études qui retrouvent comme première cause de décès après transplantation les infections suivies de la bronchiolite oblitérante (81) (48). L'étude d'HadjiIiadis et al. retrouve une augmentation des décès liés à une infection chez les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant, avec un taux de décès lié à l'infection ou à la bronchiolite équivalent (43,8%), mais chez les patients ayant un *Pseudomonas aeruginosa* sensible la bronchiolite reste la première cause de décès (63,6%).

Dans notre étude, la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant n'accroît pas le nombre de pneumopathies ou d'hémocultures positives à *Pseudomonas* dans les 6 mois, en revanche, cette colonisation entraîne une augmentation des décès par infection et des rejets chroniques. Les antibiotiques utilisés permettent probablement de diminuer la virulence du *Pseudomonas* dans la période entourant la greffe, mais l'inoculum persiste et est probablement responsable de la dégradation de la fonction respiratoire.

Notre étude retrouve un excellent taux de survie chez les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* sensible (87,8% à 10 ans). La sensibilité du *Pseudomonas aeruginosa* en prégreffe est donc un facteur de bon pronostic.

La fonction respiratoire diffère significativement dans les 2 groupes à 5 ans et non à 10 ans, ceci peut-être expliqué par la petite taille de l'effectif des patients ayant un recul de 10 ans.

La proportion de patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant est très importante dans cette étude, ceci est probablement lié à l'émergence de résistance suite à de multiples antibiothérapies, à un âge plus avancé au moment de la greffe, comme le suggère l'étude d'Arris (14). La fréquence du *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant ne cesse d'augmenter et ceci va aller en s'accroissant dans les années à venir.

La résistance du *Pseudomonas aeruginosa* change après la greffe (utilisation systématique d'une bi-antibiothérapie active sur le *Pseudomonas aeruginosa* après la transplantation, persistance de réservoirs sinusiens et trachéaux). Dans notre étude, le taux de survie des patients ayant un *Pseudomonas aeruginosa* sensible après transplantation est de 74,2% contre 45,45% pour les patients un *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant ($p = 0,005$). Ces données confortent l'utilisation systématique d'antibiotiques anti- *Pseudomonas aeruginosa* après la greffe. Les effectifs sont en revanche trop petits pour comparer le devenir des sous-groupes.

Le devenir des patients transplantés bi-pulmonaires ou cardio-pulmonaires est similaire, ce qui est comparable aux études antérieures (82) (83) et confirme la politique actuelle de greffe bipulmonaire dans cette période de pénurie de greffon.

Nos résultats concernant le diabète sont assez surprenant, puisque dans notre étude, les patients diabétiques sont greffés plus tardivement, font moins de rejet chronique et ont une meilleure espérance de vie (différence statistiquement significative). Ces données n'ont pas été décrites dans les différentes études. Dans les études, l'apparition d'un diabète au cours de la mucoviscidose est le plus souvent associée à une progression de l'atteinte pulmonaire (84) et augmenterait la fréquence des colonisations à *Pseudomonas aeruginosa* (85) (86).

Nous n'avons pas d'explication à ces résultats, peut-être que les patients ayant un diabète apparu bien avant la greffe sont plus observant que les autres pour la prise des traitements anti-rejets. En effet, la quasi-totalité des patients greffés deviennent diabétiques en post-transplantation, pour ceux qui ne l'étaient pas avant, cela majore les contraintes thérapeutiques.

Conclusion

Cette étude suggère que la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant avant la transplantation est liée à une diminution de la survie après transplantation par augmentation des complications infectieuses et du rejet chronique. Ceci ne doit pas remettre en cause l'indication d'une transplantation chez ces patients compte tenu du bon taux de survie pour les 2 groupes de patients. Soulignons le taux de survie des patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* sensible qui est très bon dans cette étude.

Bibliographie

1. **Boyle, Michael P.MD.** Adult Cystic Fibrosis. *The Journal of the American Medical Association*. 2007 Oct; 298 (15):1787-1793.
2. **Durieu I, Nove Josserand R.** Cystic Fibrosis in 2008. *Rev Med Interne*. 2008 feb; 19.
3. **PM., Farrell.** The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst fibros*. 2008 Apr; 26.
4. **Voter KZ, Ren CL.** Diagnostic of Cystic Fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008 May .
5. **Noël S, Wilke M, Bot AG, De Jong HR, Becq F.** Parallel improvement of sodium and chloride transport defects by miglustat (n-butyldeoxynojirimycin) in cystic fibrosis epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008 Jun; 325 (3): 1016-23.
6. **Donaldson SH, Boucher RC.** Sodium channels ans dystic fibrosis. *Chest*. 2007 Nov; 132 (5): 1631-6.
7. **F Stanke, M Ballmann, I Bronsveld, T Dörk, S Gallati, U Laabs, N Derichs, M Ritzka, H-G Posselt, H K Harms, M Griese, H Blau, G Mastella, J Bijman, h Veeze, B Tümmler.** Diversity of the basis defect of homozygous CFTR mutation genotypes in humans. *J Med Genet*. 2008 Jan; 45 (1): 47-54.
8. **Cheung JC, Deber CM.** Misfolding of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and disease. *Biochemistry*. 2008 Feb; 47(6): 1465-1473.
9. **Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, Tullis E, Assael BM, Bombieri C, Brown A, Casals T, Claustres M, Cutting GR, Dequeker E, Dodge J, Doull I, Farrell P, Ferec C, Girodon E, Johannesson M, Kerem B, Knowles M, Munk A.** Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibrosis*. 2008 May;7 (3): 179-196.
10. **Rota M, Nguyen-Khoa T, Marchand M, Feldmann D, dumont J, Khalfon D, Vassault A, Borgard JP.** sweat testing: review of technical requirements. *Ann Biol Clin*. 2008 Mar-Apr; 66 (2):221-227.

11. **Yaakov Y, Kerem E, Yahav Y, Rivlin J, Blau H, Bentur L, Aviram M, Picard E, Bdolah-Abram T, Wilschanski M.** Reproducibility of nasal potential difference measurements in cystic fibrosis. *Chest*. 2007 Oct; 132 (4): 1219-26.
12. **K De Boeck, M Wilschanski, C Castelleni, C Taylor, H Cuppens, J Dodge, M Sinaasappel.** Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006; 61: 627-635.
13. **Ana Bustamante-Aragones, Jesus Gallego-Merlo, Maria Jose Trujillo-Tiebas, Marta Rodriguez de Alba, Cristina Gonzalez-Gonzalez, Guillermo Glover, Dan Diego-Alvarez, Carmen Ayuso, Carmen Ramos.** New strategy for the prenatal detection/exclusion of paternal cystic fibrosis mutations in maternal plasma. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2008 May.
14. **Aris RM, Gilligan PH, Neuringer IP, Gott KK, Rea J, Yankaskas JR.** The effects of panresistant bacteria in cystic fibrosis patients on lung transplant outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 May; 155 (5) : 1699-1704.
15. **Jane C Davies, Steve Cunningham, Eric W F W Alton, J A Innes.** Lung clearance index in CF: a sensitive marker of lung disease severity. *Thorax*. 2008;63: 96-97.
16. **Cademartiri F, Luccichenti G, Palumbo AA, Maffei E, Pisi G, Zompatori M, Krestin GP.** Predictive value of chest CT in patients with cystic fibrosis: a single-center 10 years experience. *AJR AM J Roentgenol*. 2008 Jun; 190 (6): 1475-80.
17. **Sharma R, Florea VG, Bolger AP.** Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001; 56:746-50.
18. **P M Gustafsson, P A De jong, H A W M Tiddens, A Lindblad.** Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax*. 2008; 63:129-134.
19. **Stenbit A, Flume PA.** Pulmonary complications in adult patients with cystic fibrosis. *Am J Med Sci*. 2008 Jan; 335 (1): 55-9.
20. **Dariusz Babinski, Maria Trawinska-Bartnicka.** Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Ped Otor*. 2008; 72: 619-624.
21. **Jaroslaw Walkowiak, Aleksandra Lisowska and Michal Blaszczyński.** The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* . 2008 Mar; 20 (3): 164-168.

22. **Adler AI, Shine BS, Chamman P, Haworth CS, Bilton D.** Genetic Determinants and Epidemiology of Cystic Fibrosis- Related Diabetes- Results from a British Cohort of children and Adults. *Diabetes Care.* 2008 Jun.
23. **Radpour R, Gourabi H, Vosough Dizaj A, Holzgreve W, Zhong XY.** Genetic investigations of CFTR Mutations in Congenital Absence of Vas deferens, Uterus and Vagina as cause of infertility. *J Androl.* 2008 Jun.
24. **Tonelli MR, Aitken ML.** Pregnancy in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2007 Nov; 13 (6):537-540.
25. **Stenbit A, Flume PA.** Pulmonary complications in adult patients with cystic fibrosis. *Am J Med Sci.* 2008 Jan; 335 (1): 55-9.
26. **Wils J, Barthe J.** Kinesitherapy for mucoviscidosis. *Rev pneumol clin.* 1995; 51(3): 164-174.
27. **Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Hoiby N.** Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2006 Sep; 95 (9):1070-1074.
28. **Wilson CJ, Robbins LJ, Murphy JM, Chang AB.** Is a longer time interval between recombinant human deoxyribonuclease and chest physiotherapy better? A multi-center, randomized crossover trial. *Pediatr Pulmonol.* 2007 Dec; 42 (12): 1110-6.
29. **Patrick A. Flume, Brian P.O'Sullivan, Karen A.Robinson, Christopher H. Goss, Peter J. Mogayzel, Jr. ,Donna Beth Willey-Courand, Janet Bujan, Jonathan Finder, Mary Lester, Lynne Quittell, Randall Rosenblatt, Robert L. Vender, Leslie Hazle, Kathy Sadosky.** Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *Am J Resp Crit Care Med.* 2007 Nov 15; 176 (10): 957-69.
30. **Elizur A, Cannon CL, Ferkol TW.** Airway inflammation in cystic fibrosis. *Chest.* 2008 Feb;133 (2): 489-95.
31. **M., Le Bourgeois.** Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative bacteria in cystic fibrosis. *Arch Pediatr.* 2003 Sep; 10 Supp 2: 352-357.
32. **Griese M, Müller I, Reinhardt D.** Eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. *Eur J Med Res.* 2002 Feb 21; 7 (2): 79-80.
33. **Taccetti G, Campana S, Neri AS, Boni V, Festini F.** Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Chemother.* 2008 Apr; 20 (2): 166-9.

34. **Darbee JC, Ohtake PJ, Grant BJ, Cerny FJ.** Physiologic evidence for the efficacy of positive expiratory pressure as an airway clearance technique in patients with cystic fibrosis. *Phys Ther.* 2004 Jun; 84 (6): 524-37.
35. **Efrati O, Modan-Moses D, Barak A, boujanover Y, Augarten A, Szeinberg AM, Levy I, Yahav Y.** Long-term non-invasive positive pressure ventilation among cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. *Isr Med Assoc J.* 2004 Sep; 6(9): 527-30.
36. **Conway SP, Morton A, Wolfe S.** Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16; (2): CD001198.
37. **Meachery G, De Soysa A, Nicholson A, Parry G, Hasan A, Tocewicz K, Pillay T, Clark S, Lordan JL, Schueler S, Fisher AJ, Dark JH, Gould FK, Corris PA.** Outcomes of Lung transplantation for Cystic Fibrosis in a large United Kingdom cohort. *Thorax.* 2008 May; 16.
38. **Harrison.** Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. *Microbiology.* 2007 Apr; 153 (Pt 4): 917-23.
39. **Valenza G, Tappe D, Turnwald D, Frosch M, König C, Hebestreit H, Abele-Horn M.** Prevalence and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from sputa of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008 Mar; 7 (2): 123-7.
40. **Zhanhai Li, PhD, Michael R, Kosorok, Philip M. Farrell, MD, Anita Laxova, Susan E. H. West.** Longitudinal Development of Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* Infection and Lung Disease Progression in Children With Cystic Fibrosis. *JAMA.* 2005; 293: 581-588.
41. **Noah Lechtzin, Majnu John, Rafael Irizarry, Christian Merlo, Gregory B. Diette, Michael P. Boyle.** Outcomes of Adults with Cystic Fibrosis Infected with Antibiotic-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa*. *Respiration.* 2006; 73: 27-33.
42. **Lisa Saiman, Farrah Mehar, Wei Wei Niu, Harold C. Neu, Karen J. Shaw, George Miller and Alice Prince.** Antibiotic Susceptibility of Multiply Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Patients with Cystic Fibrosis, Including Candidates for Transplantation. *Clinical Infectious Diseases.* 1996;23: 532-537.
43. **Fernandes B, Plummer A, Wildman M.** Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16; (2): CD006682.

44. **Treggiari MM, Rosenfeld M, Retsch-Bogart G, Gibson R, Ramsey B.** Approach to eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007 Sep; 42 (9): 751-6.
45. **T., Lahiri.** Approaches to the treatment of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children who have cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007 Jun; 28 (2): 307-18.
46. **Sermet-Gaudelus I, Ferroni A, Vrielinck S, Lebourgeois M, Chedeveergne F, Lenoir G.** Anti *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic therapy in cystic fibrosis (exclusion of macrolides). *Arch Pediatr.* 2006 Oct; 13 Supp 1: S30-43.
47. **Alexander BD, Petzold EW, Reller LB, Palmer SM, Davis RD, Woods CW, Lipuma JJ.** Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia* complex. *Am J Transplant.* 2008 May; 8 (5): 1025-30.
48. **Denis Hadjiliadis, MD, MHS, FCCP.** Special Considerations for Patients with Cystic Fibrosis Undergoing Lung Transplantation. *Chest.* 2007; 131: 1224-1231.
49. **Mordant, Pierre.** La Transplantation d'organe. *Info Respiration.* 2007 dec; 82.
50. **P., bonnette.** Lung transplantation. *Rev Pneumol Clin.*
51. **Maurer, Janet R., et al.** International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Transplantation.* 1998 oct; 66 (7): 951-956.
52. **P. Aurora, A. Wade, P. Whitmore, B. Whitehead.** A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2000; 16: 1056-1060.
53. **Hadjiliadis.** Special considerations for patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation. *Chest.* 2007 Apr; 131 (4): 1224-31.
54. **Morton JM, Williamson S, Kear LM, McWhinney BC, Potter J, Glanville AR.** Therapeutic drug monitoring of prednisolone after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006 May; 25 (5): 557-63.
55. **Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, Glanville A, Gould FK, Magro C, Marboe CC, McNeil KD, Reed EF, Reinsmoen NL, Scott JP, Studer SM, Tazelaar HD, Wallwork JL, Westall G, Zamora RM, Zeevi A, Yousem SA.** Revision of the 1996 working formulation for the standardization of the nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Dec; 26 (12): 1229-42.

56. **Patil J, Lande JD, Li N, Berryman TR, King RA, Hertz Mi.** Bronchoalveolar lavage cell gene expression in acute lung rejection: development of a diagnostic classifier. *Transplantation*. 2008 Jan; 87 (2): 224-31.
57. **CC., Marboe.** Pathology of lung transplantation. *Semin Diagn Pathol*. 2007 Aug; 24 (3): 188-98.
58. **Glanville AR, Aboyoun CL, Havryk A, Plit M, Rainer S, Malouf MA.** Severity of lymphocytic bronchiolitis predicts long-term outcome after lung transplantation. *Am J Crit Care Med*. 2008 May 1; 177 (9): 1033-40.
59. **Solé A, Vicente R, Morant P, Salavert M, Santos M, Morales P, Pastor A.** Lung transplantation for cystic fibrosis: infectious events. *Med Clin*. 2006 Feb 25; 126 (7): 255-8.
60. **Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, Verleden GM, Van Raemdonck DE, Sifrim D, Dupont LJ.** Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Resp J*. 2008 Apr; 31 (4): 707-13.
61. **Santillan-Doherty P, Jasso-Victoria R, Olmos-Zuniga R, Sotres-Vega A, Argote-Greene LM, Escalante-Tattersfield T, Villalba-Caloca J.** Lung Transplantation. *Rev Invest Clin*. 2005 Mar-Apr; 57 (2): 350-7.
62. **Quattrucci S, Rolla M, Cimino G, Bertasi S, Cingolani S, Scalercio F, Venuta F, Midulla F.** Lung transplantation for cystic fibrosis: 6-year follow-up. *J Cyst Fibros*. 2005 May; 4 (2): 107-14.
63. **Fuehner T, Welte T, Simon A, Gottlieb J.** Complications after lung transplantations. Part1: Intensive medical and Pneumologic complication. *Dtsch Med Wochen Schr*. 2008 Apr; 133 (15): 782-6.
64. **Al-Githmi I, Batawil N, Shigemura N, Hsin M, Lee TW, He GW, Yim A.** Bronchiolite obliterans following lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Dec; 30 (6): 846-51.
65. **Moffat-Bruce SD, Karamichalis J, Robbins RC, Whyte RI, Theodore J, Reitz BA.** Are heart-lung transplant recipients protected from developing bronchiolitis obliterans syndrome? *Ann Thorac Surg*. 2006 Jan; 81 (1): 286-91.
66. **Campos S, Caramori M, Teixeira R, Afonso J Jr, Carraro R, Strabelli T, Samano M, Pêgo-Fernandes P, Jatene F.** Bacterial and fungal pneumonias after lung transplantation. *Transplant Proc*. 2008 Apr; 40 (3): 822-4.

67. **Spivey JF, Singleton D, Sweet S, Storch GA, Hayashi RJ, Huddleston CB, Danziger-Isakov LA.** Safety and efficacy of prolonged cytomegalovirus prophylaxis with intravenous ganciclovir in pediatric and young adult lung transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2007 May; 11 (3): 312-8.
68. **Chmiel C, Speich R, Hofer M, Michel D, Mertens T, Weder W, Boehler A.** Ganciclovir/Valganciclovir prophylaxis decreases cytomegalovirus-related events and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008 Mar; 46 (6): 831-9.
69. **Halkos ME, Miller JI, Mann KP, Miller DL, Gal AA.** Thoracic presentations of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Chest.* 2004 Dec; 126 (6) :2013-20.
70. **Manuel O, Kumar D, Singer LG, Cobos I, Humar A.** Incidence and clinical characteristics of herpes zoster after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008 Jan; 27 (1): 11-6.
71. **Benden C, Danziger-Isakov LA, Astor T, Aurora P, Bluemchen K, Boyer D, Conrad C, Eichler I, Elidemir O, Goldfarb S, Michaels MG, Mogayzel PJ, Mueller C, Parakininkas D, Oberkfell D, Solomon M, Boehler A.** Variability in immunization guidelines in children before and after lung transplantation. *Pediatr Transplant.* 2007 Dec; 11 (8): 882-7.
72. **Sarchi E, Genco F, Di Matteo A, Castiglioni B, Minoli L, Meroni V.** Surveillance of *Toxoplasma gondii* infection in recipients of thoracic solid organ transplants. *New Microbiol.* 2007 Jul; 30 (3): 299-302.
73. **Iversen M, Burton CM, Vand S, Skovfoged L, Carlsen J, Milman N, Andersen CB, Rasmussen M, Tvede M.** Aspergillus infection in lung transplant patients: incidence and prognosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007 Dec; 26 (12): 879-86.
74. **Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA.** Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs.* 2007; 67 (11): 1567-601.
75. **Dummer JS, Lazariashvili N, Barnes J, Ninan M, Milstone AP.** A survey of anti-fungal management in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004 Dec; 23 (12): 1356-81.
76. **De Gracia J, Culebras M, Alvarez A, Catalan E, De La Rosa D, Maestre J, Carela M, Roman A.** Bronchoscopic balloon dilatation in the management of bronchial stenosis following lung transplantation. *Respir Med.* 2007 Jan; 101 (1): 27-33.

77. **Marulli G, Loy M, Rizzardi G, Calabrese F, Feltracco P, Sartori F, Rea F.** Surgical treatment of posttransplant bronchial stenoses: case reports. *Transplant Proc.* 2007 Jul-Aug; 39 (6): 1873-75.
78. **Kshetry VR, Kroshus TJ, Hertz MI, Hunter DW, Shumway SJ, Bolman RM 3rd.** Early and late Airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann Thorac Surg.* 1997 Jun; 63 (6): 1576-83.
79. **C.Dobbin, M.Maley, J.Harkness, R.Benn, M.Malouf,A.Glanville and P.Bye.** The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *Journal of Hospital Infection.* 2004 apr;56: 277-282.
80. **Denis Hadjiliadis, MD,MHS, Mark P. Steele, MD,Cecilia Chaparro, Lianne G. Singer, Thomas K. Waddel, PhD, Michael A. Hutcheon, Robert D. Davis.** Survival of Lung Transplant Patients With Cystic Fibrosis Harboring Panresistant Bacteria Other Than Burkholderia Cepacia, compared with Patients Harboring Sensitive Bacteria. *Clinical Lung and Heart/lung Transplantation.* 2007;26:834-838.
81. **Quattrucci S, Rolla M, Cimino G, Bertasi S, Cingolani S, Scalercio F, Venuta F, Midulla F.** Lung transplantation for cystic fibrosis: 6-year follow-up. *J Cyst Fibros.* 2005 May;4 (2): 107-14.
82. **Ganesh JS, Rogers CA, Bonser RS, Banner NR.** Outcome of heart-lung and bilateral sequential lung transplantation for cystic fibrosis: a UK national study. *Eur Respir J.* 2005 Jun; 25 (6): 947-8.
83. **Barlow CW, Robbins RC, Moon MR, Akindipe O, Theodore J, Reitz BA.** Heart-lung versus double lung transplantation for suppurative lung disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Mar; 119 (3): 466-76.
84. **Franzese A, Valerio G, Buono P, Spagnulo MI, Sepe A, Mozzillo E, De Simone I, Raia V.** Continuous glucose monitoring system in the screening of early glucose derangements in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 Feb; 21 (2): 109-16.
85. **Merlo CA, Boyle MP, Diener-West M, Marshall BC, Goss CH, Lechtzin N.** Incidence and risk factors for multiple antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Chest.* 2007 Aug; 132 (2): 562-8.

86. **Cawood TJ, McKenna MJ, Gallagher CG, Smith D, Chung WY, Gibney J, O'Shea D.**
Cystic fibrosis-related diabetes in adults. *Ir Med J.* 2006 Mar; 99 (3): 83-6.

NOM : VINCENT

PRENOM : ANNE

Titre de Thèse : INCIDENCE DU *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* MULTI-RESISTANT SUR LE DEVENIR APRES TRANSPLANTATION PULMONAIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE ; A PROPOS DE 99 CAS NANTAIS.

RESUME

Objet : L'impact d'une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant sur la survie après transplantation chez les patients atteints de mucoviscidose est controversé.

Patients et méthode : Pour déterminer l'impact d'une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant sur la survie après transplantation pulmonaire, nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique de juillet 1990 à février 2008, comprenant 57 hommes et 42 femmes ayant eu une transplantation bipulmonaire (n=57) ou cardiopulmonaire (n= 42) dans le cadre d'une mucoviscidose au CHU de Nantes. Les patients étaient porteurs d'une bactérie multi-résistante si le *Pseudomonas aeruginosa* était résistant à tous les antibiotiques d'au moins 2 classes sur 3 parmi les Béta-lactamines, les fluoroquinolones et les aminosides ; les patients porteurs de *B cepacia* sont exclus de l'étude (critère contre-indiquant la transplantation dans notre centre du fait d'une augmentation du risque infectieux en post-transplantation).

Résultats : Une diminution de la survie post-transplantation est constatée chez les patients porteurs d'un *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant avant la greffe en comparaison aux patients porteurs d'un *Pseudomonas aeruginosa* sensible (survie à 6 mois de 87,9 % contre 92,15 % ; à 1 an de 83 % contre 87,8 % ; à 5 ans de 60,61 % contre 87,8 % ; à 10 ans de 46,6 % contre 87,8 % ; p= 0,0115). La survie dans les 2 groupes est meilleure que celle rapportée par l'UNOS (United Network of Organ Sharing). Les patients porteurs de *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant décèdent plus d'infections (46,6% contre 25%) et font plus de rejet chronique (22 contre 1 seul, p= 0,006).

Conclusion : Les patients porteurs d'un *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant ont une diminution du taux de survie après transplantation, mais leur survie reste satisfaisante ; ces résultats ne remettent pas en cause l'indication d'une transplantation.

Mots-clés

Mucoviscidose, transplantation pulmonaire, *Pseudomonas aeruginosa*