

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N ° 061

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES de PNEUMOLOGIE**

par

Tania Madjer

Née le 09/09/1984

Présentée et soutenue publiquement le 08/10/2013

Transplantation pulmonaire : devenir à 6 mois des receveurs de greffons refusés
au CHU de Nantes en raison d'un greffon jugé de mauvaise qualité et acceptés
dans un autre centre de transplantation

Président : Monsieur le Professeur Magnan

Directeur de thèse : Docteur Danner-Boucher

Liste des professeurs et maitres de conférences par pôle et par service hospitalier

Addictologie – Chef de service : Dr. PRETAGUT

PU-PH

VENISSE Jean-Luc

Anatomie et Cytologie Pathologique – Chef de service : Pr. LABOISSE

MCU-PH

RENAUDIN AUTAIN Karine

BOSSARD BOISSEAU Céline

PU-PH

LABOISSE Christian

Unité fonctionnelle d'Anatomie et Cytologie Pathologique

MCU-PH

HEYMANN Marie-Françoise

TOQUET Claire

PU-PH

MOSNIER Jean- François

Anesthésie Réanimation Chirurgicale – Chef de service : Pr. LEJUS

PU-PH

ASEHNOUNE Karim

LEJUS Corinne

Anesthésie Réanimation Chirurgicale – Chef de service : Dr. RIGAL

PU-PH

BLANLOEIL Yvonnick

Centre Hémodynamique, Vasculaire et Interventionnel / Chef de service : Pr.

CROCHET

PU-PH

GUERIN Patrice

SERFATY Jean-Michel

Chirurgie Infantile – Chef de service : Dr. GUILLARD

PU-PH

ROGEZ Jean-Michel

LECLAIR Marc-David

HAMEL Antoine

Chirurgie Maxillo-faciale et Stomatologie – Chef de service : Pr. MERCIER

PU-PH

MERCIER Jacques

Chirurgie Oncologique – Responsable : Pr. CLASSE

PU-PH

CLASSE Jean-Marc

PAINEAU Jacques

Chirurgie Vasculaire / Chef de service : Pr. PATRA

PU-PH

PATRA Philippe
GOUEFFIC Yann

Clinique Cardiologique et des Maladies Vasculaires / Chef de service : Pr.

TROCHU

PU-PH

LE MAREC Hervé
PROBST Vincent
TROCHU Jean-Noël

Clinique Chirurgicale Digestive et Endocrinienne – Chef de service : Pr.

LEHUR

PU-PH

ARMSTRONG Olivier
LEHUR Paul-Antoine
MIRALLIE Eric

Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique – Chef de service :

Pr. GOUIN

MCU-PH

DELECRIN Joël

PU-PH

GOUIN François
PASSUTI Norbert

Clinique Chirurgicale Thoracique Cardiaque et Vasculaire / Chef de service : Pr.

DESPINS

PU-PH

BARON Olivier
DESPINS Philippe
DUVEAU Daniel

Clinique Dermatologique – Chef de service : Pr. STALDER

PU-PH

STALDER Jean- François
DRENO / LEFRAY Brigitte (responsable UTCG + *Vice Doyen Recherche*)

Clinique d'Endocrinologie Maladies Métaboliques et Nutrition / Chef de service : Pr. KREMPF

PU-PH

CARIOU Bertrand
KREMPF Michel

Clinique d'Hématologie - Adultes et Enfants – Chef de service : Pr. MOREAU

PU-PH

MOHTY Mohamad
MOREAU Philippe
LE GOUILL Steven

Clinique d'ORL et Chirurgie Cervico-faciale – Chef de service : Pr. BORDURE

MCU-PH

ESPITALIER Florent

PU-PH

BORDURE Philippe

MALARD Olivier

Clinique Médicale Pédiatrique – Chef de service : Dr. PICHEROT

PU-PH

GOURNAY Véronique (responsable unité Cardiologie pédiatrique)

Clinique Neuro-chirurgicale – Chef de service : Pr. N GUYEN

PU-PH

N GUYEN Jean-Paul

Clinique Neurologique – Chef de service : Dr. WIERTLEWSKI

MCU-PH

LAPLAUD David

PU-PH

DAMIER Philippe

DERKINDEREN Pascal

Clinique Ophtalmologique – Chef de service : Pr. WEBER

PU-PH

PECHEREAU Alain

WEBER Michel

Clinique Urologique – Chef de service : Pr. BOUCHOT

PU-PH

BOUCHOT Olivier

KARAM Georges

Epidémiologie et Biostatistiques – Chef de service : Dr. N GUYEN Jean-Michel

MCU-PH

NGUYEN Jean-Michel

Génétique Médicale – Chef de service : Pr. BEZIEAU

MCU-PH

PILOQUET Philippe

PU-PH

BEZIEAU Stéphane

LE CAIGNEC Cédric

Gynécologie et Obstétrique – Chef de service : Pr. PHILIPPE

MCU-PH

PLOTEAU Stéphane

PU-PH

LOPES Patrice

PHILIPPE Henri-Jean

Hépatogastro-entérologie et assist. nutritionnelle – Chef de service : Pr.
BRULEY DES VARANNES

PU-PH

BRULEY des VARANNES Stanislas
DARMAUN Dominique
FERAY Cyrille
BUDNIK MATYSIAC Tamara

Laboratoire bactériologie et hygiène hospitalière – Chef de service : Pr.
LEPELLETIER

MCU-PH

CAILLON - HAMON Jocelyne
CORVEC Stéphane

PU-PH

LEPELLETIER Didier
RICHET Hervé - hors département

Laboratoire de biochimie – Chef de service : Pr. DENIS

MCU-PH

BACH NGOHOU Botum Kalyane
BLANCHARDIE Philippe
GRATAS RABBIA-RE Catherine
HARB Jean
MASSON Damien

PU-PH

DENIS Marc
LUSTENBERGER Patrick

Laboratoire biologie du développement et reproduction – Chef de service : Dr.
JEAN

MCU-PH

JEAN Miguel

PU-PH

BARRIERE Paul
FREOUR Thomas

Laboratoire d'hématologie biologique – Chef de service : ?

MCU-PH

HERMOUET Sylvie

Laboratoire d'immunologie biologique – Chef de service : Pr. JOSIEN

PU-PH

JOSIEN Régis

Laboratoire de parasitologie – Chef de service : Dr. MIEGEVILLE

MCU-PH

GAY ANDRIEU Françoise
MIEGEVILLE Michel
MORIO Florent

Unité fonctionnelle de consultations des voyageurs, vaccinations
internationales

PU-PH

MARJOLET Michel

Laboratoire de Physiologie des Explorations Fonctionnelles – Chef de service :

Pr. PEREON

MCU-PH

CHAMBELLAN Arnaud

FAYET Guillemette

PU-PH

PEREON Yann

LETOURNEAU Thierry

Laboratoire de Virologie – Chef de service : Dr. COSTE BUREL

MCU-PH

BRESSOLETTE BODIN Céline

Maladies Infectieuses et Tropicales – Chef de service : Pr. RAFFI

PU-PH

RAFFI François

BOUTOILLE David

Médecine Aiguë Gériatrique – Chef de service : Pr. BERRUT

PU-PH

BERRUT Gilles

Médecine du Travail et Risques professionnels – Chef de service : Dr. DUPAS

MCU-PH

DUPAS Dominique

Médecine Interne – Pr. HAMIDOU

PU-PH

BARRIER Jacques

HAMIDOU Mohamed

PLANCHON Bernard (Vice-Doyen chargé des Etudes)

POTTIER Pierre

Médecine Nucléaire – Chef de service : Pr. BODERE

MCU-PH

BODET MILIN Caroline

PU-PH

BODERE KRAEBER Françoise

Médecine Nucléaire – Chef de service : Pr. BODERE

MCU-PH

ROUSSEAU Caroline

Médecine Physique et Réadaptation Neurologique – Chef de service : Pr.

PERROUIN VERBE

PU-PH

PERROUIN VERBE Brigitte

Néonatalogie - Réanimation pédiatrique – Chef de service : Pr. ROZE

PU-PH

GRAS LE GUEN Christelle

ROZE Jean-Christophe

Néphrologie et Immunologie Clinique – Chef de service : Pr. HOURMANT

PU-PH

BLANCHO Gilles
CLASSE GIRAL Magali
DANTAL Jacques
FAKHOURI Fadi
HOURMANT Maryvonne
SOULILLOU Jean-Paul

Neuroradiologie diagnostique et interventionnelle – Chef de service : Pr.

DESAL Hubert-Armand

PU-PH

KERSAINT-GILLY (de) Axel
DESAL Hubert-Armand

Neuro-Traumatologie – Chef de service : Dr. BORD

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BUFFENOIR Kevin

MCU-PH

HAMEL. Olivier

PU-PH

ROBERT Roger

Oncologie Médicale – Responsable : Pr. DOUILLARD

MCU-PH

BENNOUNA Jaafar

PU-PH

VALMORI Danila

Pharmacologie Clinique – Chef de service : Pr. JOLLIET

MCU-PH

VICTORRI VIGNEAU Caroline

PU-PH

DAILLY Eric
JOLLIET EVIN Pascale (1^{er} Vice-Doyen)

Pneumologie / Chef de service : Pr. MAGNAN

PU-PH

MAGNAN Antoine

Radiologie et imagerie médicale – Chef de service : Pr. DUPAS

PU-PH

DUPAS Benoît

Radiothérapie – Responsable : Pr. MAHE

PU-PH

MAHE Marc-André
CHEREL Michel

Réanimation Médicale Polyvalente – Chef de service : Pr. VILLERS

PU-PH

VILLERS Daniel

Rhumatologie – Chef de service : Pr. MAUGARS

MCU-PH

LE GOFF Benoit

PU-PH

MAUGARS Yves

Service des Brûlés Adultes et Enfants – Chef de service : Pr. DUTEILLE

PU-PH

DUTEILLE Franck

Soins Palliatifs et Soins de Support – Chef de service : Pr. DABOUIS

PU-PH

DABOUIS Gérard

Unité d'Oncologie Médicale – responsable : Pr. DOUILLARD

PU-PH

DOUILLARD Jean-Yves (affecté également au CLCC)

Unité de Médecine Légale – Responsable : Pr. RODAT

MCU-PH

CLEMENT Renaud

PU-PH

RODAT Olivier

Unité de Pédo-Psychiatrie Universitaire de liaison – Responsable : Pr. AMAR

PU-PH

BONNOT Olivier

Unité de sismothérapie et psychiatrie de liaison – Responsable : Pr. VANELLE

PU-PH

VANELLE Jean-Marie

Unité de thérapie Cellulaire et Génique – Banque Multi-tissus – Chef de service : Pr. HEYMANN

PU-PH

HEYMANN Dominique

LEMARCHAND Patricia

Urgences SAMU SMUR – Chef de service : Pr. POTEL

PU-PH

LE CONTE Philippe

POTEL Gilles

BATARD Eric

Remerciements

Merci au Pr Magnan pour sa disponibilité et ses recommandations tout au long de mon internat, concourant ainsi à ma formation.

Merci à Isabelle Danner-Boucher pour ses conseils et son encadrement qui m'ont permis de mener ce travail à terme.

Merci au Pr Baron, au Pr Roussel, au Dr Perigaud et au Dr Treilhaud de me faire l'honneur d'être membres du jury.

Merci à Karine Botturi-Cavaillès pour son aide avec la base de données COLT.

Merci à Brigitte Dessomme pour ses tuyaux en biostatistiques.

Merci à Jean-Laurent pour son ultime relecture.

Merci à tous les pneumologues (et anatomo-pathologistes) de l'hôpital Nord qui m'ont convaincu, par leur professionnalisme et leur gentillesse, de choisir le DES de pneumologie. Je remercie tout particulièrement Anne Vincent, Frédéric Corne, Laurence Nourry, Patrick Germaud et Christine Sagan pour ce qu'ils m'ont apporté au-delà de la pneumologie.

Sommaire

Titre	1
Liste des professeurs et maitres de conférences par pôle et par service hospitalier.....	2
Remerciements.....	9
Sommaire	11
Table des figures.....	13
Tables des tableaux.....	14
Abréviations.....	15
1 Introduction	15
1.1 La transplantation pulmonaire	15
1.2 La pénurie de greffons	15
1.3 L'élargissement des critères d'acceptabilité des greffons pulmonaires	18
1.4 Etat des lieux à Nantes	23
2 Matériel et méthodes	29
2.1 Schéma de l'étude.....	29
2.2 Critères d'inclusion.....	29
2.3 Recueil des données	30
3 Analyse statistique.....	32
4 Résultats	33
4.1 Données recueillies.....	33
4.2 L'analyse des critères de qualité du greffon.....	35
4.3 Survie.....	38
4.4 VEMS	41
4.5 Complications post-opératoires	42
4.6 Analyse en sous groupes	43
5 Discussion	45
6 Conclusion	52

7 Bibliographie.....	54
Annexe 1.....	64
Résumé.....	69

Table des figures

Figure 1 : Mortalité post greffe à 1 an en fonction de l'âge du donneur et du temps d'ischémie	22
Figure 2 : Proportions des greffes réalisées en super urgence par équipe pour la période 2010-2012.....	24
Figure 3 : Médiane d'attente avant greffes selon les équipes pour la période 2010-2012.....	25
Figure 4 : Pourcentage de propositions de greffes pulmonaires refusés pour la période 2011-2012 dans les différents centres de transplantation pulmonaire français.....	26
Figure 5 : Cause de refus des propositions de greffes pulmonaires pour la période 2011-2012 dans les différents centres de transplantation pulmonaire français.....	27
Figure 6 : Nombre de greffons refusés à Nantes et transplantés dans un autre centre	33
Figure 7 : Répartition des étiologies de l'insuffisance respiratoire chronique dans l'étude et au niveau national.....	34
Figure 8 : Répartition des critères élargis chez les donneurs	36
Figure 9 : Caractéristiques des critères élargis chez les donneurs	37
Figure 10 : Survie à 6 mois	39
Figure 11 : Nombre de décès en fonction du nombre de critères élargi	40
Figure 12: VEMS à 6 mois.....	41
Figure 13 : Evolution des receveurs des greffons présentant des anomalies radiologiques et des stigmates d'infection respiratoire	44

Table des tableaux

Tableau 1 : Critères d’inscription en super urgence de greffe pulmonaire.....	17
Tableau 2 : Critères d’acceptabilité des greffons pulmonaires	19
Tableau 3 : Informations donneurs et receveurs	31

Abréviations

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

DDB : dilatation des bronches

ECMO : extracorporeal membrane oxygenation

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

SaO₂ : saturation artérielle en oxygène

PaO₂ : pression artérielle en oxygène

FiO₂ : fraction inspiratoire en oxygène

PEEP : pression expiratoire positive

ATCD : antécédents

PA : paquets/année

TDM : tomodensitométrie

CHU : centre hospitalo-universitaire

IRC : insuffisance respiratoire chronique

VEMS : volume expiré maximal en 1 seconde

1 Introduction

1.1 La transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire est le traitement de référence d'un grand nombre d'insuffisances respiratoires chroniques terminales.

La première greffe pulmonaire chez l'homme fut réalisée en 1963 par l'équipe du Pr J.Hardy à Jackson (Mississippi, Etats-Unis). Environ 40 greffes furent ensuite réalisées entre 1963 et 1983 mais avec des résultats très décevants. En effet, les patients décédaient dans les jours ou les semaines suivant la greffe du fait notamment de rejets, d'infections ou de défauts de cicatrisation des sutures. La durée de survie maximale atteinte fut de dix mois.

La greffe pulmonaire a connu un essor important au début des années 1980 avec l'avènement des immunosuppresseurs. Ainsi la première greffe mono-pulmonaire réalisée avec succès date de 1983 et fut réalisée par l'équipe du Dr J.Cooper à Toronto (Ontario, Canada) chez un patient atteint de fibrose pulmonaire. La même équipe accomplit quelques années plus tard, en 1989, la première greffe bi-pulmonaire chez un patient atteint de broncho-pneumopathie obstructive chronique (BPCO) [1]. En France, la première greffe pulmonaire date de 1987. On assiste depuis à une augmentation du nombre de greffes et une amélioration des résultats en termes de morbidité.

En France, on compte actuellement plus de 300 greffes pulmonaires par an. Les principales indications sont la BPCO / emphysème (29 %), la mucoviscidose (27 %) et la fibrose pulmonaire (26 %) [2]. La médiane de survie est de 5.2 ans avec une survie de 50 % à 5 ans et de 30 % à 10 ans [3].

1.2 La pénurie de greffons

Progressivement s'est installée une pénurie des greffons pulmonaires à l'origine d'une inadéquation entre le nombre de patients en attente de transplantation et le nombre de greffons proposés. En France, le taux de prélèvement pulmonaire rapporté au nombre de donneurs prélevés d'un autre organe était nettement inférieur à la moyenne observée dans les autres

pays occidentaux. L'analyse de ce phénomène mettait en évidence différentes raisons : une qualité du greffon pulmonaire jugée insuffisante par les équipes de prélèvement, des difficultés de régulation et une mésestime des résultats de la transplantation pulmonaire. Afin de lutter contre cette pénurie, l'Etablissement Français des Greffes a mis en place un programme visant à augmenter l'activité de greffe pulmonaire. Celui-ci avait pour missions d'informer les équipes de prélèvement notamment sur les critères d'évaluation de la qualité des greffons permettant de limiter le risque d'autocensure, et de sensibiliser les différents intervenants (services de régulation de l'Agence de la Biomédecine, personnels de coordination du prélèvement, équipes de transplantation). Cette campagne a permis de modifier le mode et le nombre de propositions de greffes. Ainsi le nombre de transplantation pulmonaire en France a plus que doublé en l'espace de deux ans (92 greffes pulmonaires en France en 2003, 205 en 2005). Cependant on comptait en 2006 en France encore 1.9 patients inscrits sur liste de transplantation pulmonaire pour un greffon disponible et 8,6% de décès sur liste d'attente [2]. La médiane d'attente des patients inscrits sur liste de greffe sans priorité pour la période 2007-2011 était de 4,1 mois [2].

De manière à limiter le nombre de décès sur liste d'attente, le Groupe Français de Transplantation Pulmonaire et l'Agence de la Biomédecine ont instauré en juillet 2007 la notion de « Super-Urgence Nationale Pulmonaire » ; un système de priorité nationale accordé aux patients dont la vie est menacée à très court terme. Ceci a contribué à la diminution de la mortalité sur liste d'attente avec en 2011 seulement 3,5% de décès [2]. Les critères d'inscription en super urgence sont stricts et dépendants de la maladie sous jacente (*Tableau I*). Dans tous les cas les patients ne doivent pas présenter de défaillance aiguë d'un second organe ou de défaillance multiviscérale ni d'infection systémique. La demande doit être validée par un expert issu du collège des experts thoraciques de l'agence de la Biomédecine [4].

Tableau 1 : Critères d'inscription en super urgence de greffe pulmonaire

	Critères
Mucoviscidose et DDB	Patient intubé +/- ECMO Ou VNI > 18h/j pendant > 3 jours et PaCO ₂ > 80 mmHg sous VNI Ou mise sous assistance de type ECMO
Fibrose pulmonaire	Patient intubé +/- ECMO Ou oxygénothérapie > 12 L/min et SaO ₂ < 90% malgré traitement médical maximal Ou mise sous assistance de type ECMO
HTAP	HTAP sévère sans amélioration après au moins 72 heures d'un traitement médical maximal

DDB = dilatation des bronches, HTAP = hypertension artérielle pulmonaire, ECMO = extra-corporeal membran oxygenation, SaO₂ = saturation en oxygène

D'autres stratégies ont été mises en place dans le but de pallier la pénurie de greffons : un meilleur recensement des patients en état de mort encéphalique, une sensibilisation de la population afin de diminuer le taux d'opposition au prélèvement et une meilleure prise en charge des patients en état de mort encéphalique avant prélèvement [5]. La « réanimation » du patient en état de mort encéphalique est un élément important dans la préservation des organes à greffer. Elle a fait l'objet de plusieurs publications détaillant notamment la gestion hémodynamique, ventilatoire et hormonale des potentiels donneurs [6].

Par ailleurs les critères d'acceptabilité des greffons pulmonaires ont été revus avec la publication de critères dits « élargis » par rapport aux critères initialement publiés dans le but d'augmenter le nombre de greffons acceptés.

Enfin d'autres pistes sont en cours d'exploration : le prélèvement à partir de donneurs vivants ou de donneurs à cœur arrêté ou le reconditionnement pulmonaire.

1.3 L'élargissement des critères d'acceptabilité des greffons pulmonaires

Initialement avaient été établis des critères relativement stricts d'acceptabilité des greffons pulmonaires. Ceux-ci devaient réunir [7] :

- un donneur âgé de moins de 55 ans
- sans antécédent de chirurgie thoracique
- avec un tabagisme inférieur à 20 paquets/année (PA)
- du même groupe sanguin que le receveur
- l'absence de traumatisme thoracique
- une radiographie pulmonaire normale
- l'absence d'argument pour une pneumopathie d'inhalation
- l'absence de sécrétion purulente à la fibroscopie bronchique
- l'absence de micro-organisme dans les voies aériennes supérieures
- une PaO₂ supérieure à 300 mmHg sous ventilation mécanique (FiO₂ à 100%, PEEP 5)

Dans un second temps ces critères ont été élargis définissant des donneurs dits « marginaux » (*Tableau 2*) [7, 8].

Tableau 2 : Critères d'acceptabilité des greffons pulmonaires

Critères classiques = Donneur optimal	Critères élargis = Donneur marginal	Donneurs théoriquement contre-indiqués
Age < 55 ans	Age > 55 ans	Age > 65 ans
Absence d'ATCD de chirurgie cardio-pulmonaire	Eventuelle ATCD de chirurgie cardio-pulmonaire	
Tabagisme < 20 PA	Tabagisme > 20 PA	Limite supérieure ?
Même groupe sanguin	Groupe sanguin compatible	
Radiographie pulmonaire normale	Anomalie focale ou unilatérale à la radiographie pulmonaire	Opacité dense, atélectasie persistante
Absence d'argument pour une inhalation / un sepsis		
Absence de sécrétion à la fibroscopie bronchique	Sécrétions dans les voies aériennes supérieures	Tumeur visualisée à la fibroscopie bronchique
Absence de germe isolé aux aspirations trachéo-bronchiques		Microorganisme multirésistant, mycobactérie
PaO ₂ > 300 mmHg (FiO ₂ 100%, PEEP 5)	200 < PaO ₂ < 300 mmHg (FiO ₂ 100%, PEEP 5)	PaO ₂ < 200 mmHg (FiO ₂ 100%, PEEP 5)

ATCD = antécédents, PA = paquets/année, PaO₂ = pression artérielle en oxygène, FiO₂ = fraction inspiratoire en oxygène, PEEP = pression expiratoire positive

Plusieurs études ont comparé la morbidimortalité entre receveurs de greffons « marginaux » et receveurs de greffons « classiques » [9, 10, 11]. Une revue de la littérature réalisée en 2011 par Schiavon *et al.* [12] et colligeant les résultats de plusieurs articles sur l'utilisation de critères « élargis » mettait en évidence les éléments suivants : sur dix études retenues prenant en compte tous les critères d'acceptabilité des greffons pulmonaires afin de différencier donneurs « classiques » et donneurs « marginaux », six ne trouvaient pas de différence significative en

termes de morbidité à court et long terme. A l'inverse, quatre d'entre elles observaient un impact négatif du recours à des greffons de donneurs « marginaux » avec notamment une fréquence plus importante de dysfonction primaire du greffon, des durées de ventilation mécanique et de séjour en soins intensifs plus longues et une moins bonne fonction pulmonaire à 1 an [11, 13, 14, 15]. Cependant, une seule étude retrouvait une différence significative en termes de survie avec une mortalité à 30 jours de 17.5% dans le groupe « donneurs marginaux » contre 6.2% dans le groupe « donneurs classiques » [13].

De façon intéressante, l'analyse individuelle de chaque critère élargi retrouvait un impact différent sur la morbidité post greffe.

Ainsi un âge supérieur à 55 ans pour le donneur était associé à des résultats variables avec l'absence d'impact significatif dans certaines études [16] et à l'inverse une élévation de la mortalité précoce dans d'autres [17]. Dans une étude de De Perrot *et al.* la survie à 10 ans avait tendance à être plus faible dans le groupe « donneurs âgés » par rapport au groupe « donneurs d'âge classique » sans cependant atteindre le seuil de significativité (16% de survie versus 39%, $p=0.07$). L'incidence du syndrome de bronchiolite oblitérante était significativement plus élevée dans le groupe « donneurs âgés » (BOS, 65% versus 34%, $p=0.01$) [18]. De façon intéressante, il abordait la nécessité de sélectionner les receveurs de greffons « marginaux » afin d'obtenir de meilleurs résultats. En effet, cette étude montrait que la mortalité précoce post-greffe (à 30 jours) était plus élevée dans le groupe « donneurs âgés » par rapport au groupe « donneurs d'âge classique » si l'indication de greffe était une fibrose pulmonaire (29 % de mortalité versus 12 %, $p=0.06$) ou une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP, 100 % de mortalité versus 18 %, $p=0.006$). Si l'indication de greffe était une mucoviscidose ou un emphysème les résultats étaient similaires dans les deux groupes.

Concernant le tabac, les différentes études montraient là encore des résultats discordants. Une étude de Berman *et al.* retrouvait une mortalité précoce plus importante dans le groupe « donneurs fumeurs » avec un odds ratio à 1.85 (intervalle de confiance à 95% : 1.03-3.33, $p=0,04$) après ajustement sur les autres facteurs confondants [19] alors que la survie à plus long terme ne semblait pas être affectée. Des résultats similaires étaient mis en évidence dans une étude menée à plus grande échelle à partir du recueil de l'United Network for Organ Sharing (UNOS) : celle-ci ne retrouvait pas de différence significative en termes de survie à court et moyen terme entre les receveurs de donneurs peu tabagique (inférieur à 20 PA) et

ceux de donneurs fort tabagique (supérieur à 20 PA) [20]. Une étude avec analyse de sous groupes en fonction de l'importance du tabagisme objectivait de moins bons résultats avec une incidence plus élevée de dysfonction primitive du greffon, une moins bonne survie précoce et à distance ainsi qu'une moins bonne fonction respiratoire dans le sous groupe fumeurs lourds (supérieur à 40 PA) [21] suggérant une corrélation entre le nombre de paquets/année et l'impact post greffe. Un article de Bonser *et al.* paru en 2012 dans *The Lancet* s'intéressait au rapport bénéfices/risques de choisir un donneur tabagique par rapport au fait de rester sur liste d'attente de greffe. Il montrait ainsi que la sélection d'un donneur fumeur était associée à une moins bonne survie précoce et tardive avec en particulier une survie à 3 ans significativement plus basse (hazard ratio à 1.36 pour les receveurs de donneurs fumeurs, intervalle de confiance à 95% : 1,11–1,67, p=0,003). Toutefois, les receveurs de ces greffons avaient une meilleure chance de survie que les patients restant sur liste d'attente avec un hazard ratio à 0.79 (intervalle de confiance à 95% : 0,70–0,91, p=0,0004). [22]. Ces constatations ont mené les auteurs à proposer une réflexion au cas par cas, en incluant le patient receveur dans la discussion.

L'interprétation de la radiographie de thorax est un élément subjectif dans l'appréciation de la qualité d'un greffon et il n'existe pas de recommandations quant à la place de la tomodensitométrie (TDM) thoracique dans cette indication. Néanmoins, il a été montré que des anomalies unilatérales à la radiographie de thorax ne devaient pas contre-indiquer la transplantation du poumon controlatéral [23].

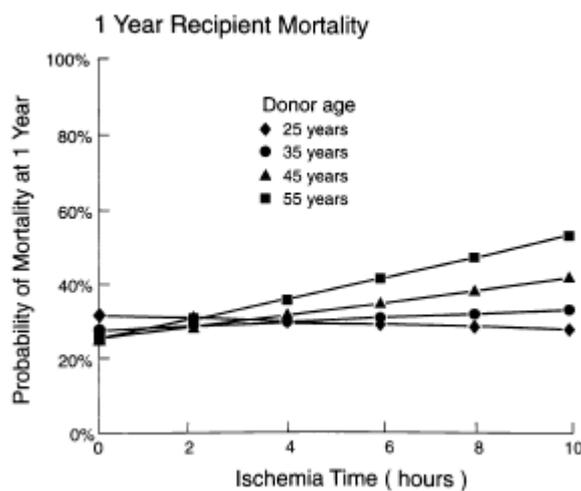
La pression artérielle en oxygène (PaO₂) apparaît théoriquement comme l'indicateur le plus important de qualité du greffon pulmonaire. Une étude rétrospective menée sur 12 000 patients ne retrouvait pas de retentissement significatif de la PaO₂ sur la survie du greffon [24]. Cependant une analyse antérieure, à partir de la même base de données, montrait un impact péjoratif pour une PaO₂ inférieure à 230 mmHg, illustrant les difficultés d'interprétation des bases de données [25]. La PaO₂ du greffon doit être interprétée de façon prudente et ne doit pas contre-indiquer à elle seule la transplantation d'autant plus si elle est associée à des causes réversibles d'altération de la PaO₂ (atélectasies, œdème pulmonaire), ou à des anomalies radiologiques unilatérales dans le cas où une greffe mono-pulmonaire utilisant le poumon controlatéral est envisagée [23]. En effet certaines études ont montré un gain non négligeable en PaO₂ après prise en charge « active » des greffons (levée

d'atelectasie par fibroscopie bronchique, déplétion, ...) rendant possible leur prélèvement [26, 27].

Enfin certaines études ont montré un impact péjoratif de l'élargissement des critères d'acceptabilité lorsque ceux-ci étaient associés.

Par exemple, l'association d'un donneur âgé et d'un temps d'ischémie prolongé (> 7 heures) s'était révélée associée à une augmentation significative de la mortalité à 1 an (*Figure 1*) [28].

Figure 1 : Mortalité post greffe à 1 an en fonction de l'âge du donneur et du temps d'ischémie



Des anomalies radiologiques bilatérales associées à des sécrétions purulentes à la fibroscopie semblaient être liées à une augmentation de la mortalité dans une étude parue en 2002 analysant de façon rétrospective le devenir de receveurs de greffons marginaux. En effet, dans l'analyse en sous groupe, il était observé un taux de décès plus important dans les sous groupes « anomalies radiologiques » (20 %) et « sécrétions purulentes à la fibroscopie » (38 %) en comparaison aux sous groupes « âge > 55 ans » (11 %) et « tabac > 20 PA » (8 %) [13].

Une PaO₂ inférieure à 300 mmHg associée à la présence de sécrétions purulentes à la fibroscopie semblait augmenter la mortalité à court et moyen terme dans une étude de Lardinois *et al* [10]. Dans cette étude, la probabilité de chaque critère d'être associée à une

augmentation de la mortalité à 30 jours et à 1 an était plus élevée pour une PaO₂ inférieure à 300 mmHg (26,7 %) et pour la présence de sécrétions purulentes à la fibroscopie bronchique (21,4 %) que pour les autres critères (20 % pour un tabagisme > 20 PA, 17,2 % pour des anomalies radiologiques et 8,3 % pour un âge > à 55 ans).

Plusieurs publications ont proposé l'utilisation de scores permettant de pondérer les différents critères de qualité des greffons pulmonaires dans le but d'aider la prise de décision lors de la sélection de donneurs [29]. Une étude de Smits *et al.* parue en 2010 proposait l'utilisation d'un score composite afin de faciliter la sélection des donneurs. En effet, ce score prenait en compte l'âge, le tabagisme, la radiographie de thorax, la fibroscopie bronchique, le rapport PaO₂/FiO₂ et les antécédents notables du patient. Chacun de ces critères était associé à un facteur de pondération défini par le risque (odds ratio) pour un greffon d'être refusé sur ce dit critère. Ce score était corrélé à la survie à 1 an [30].

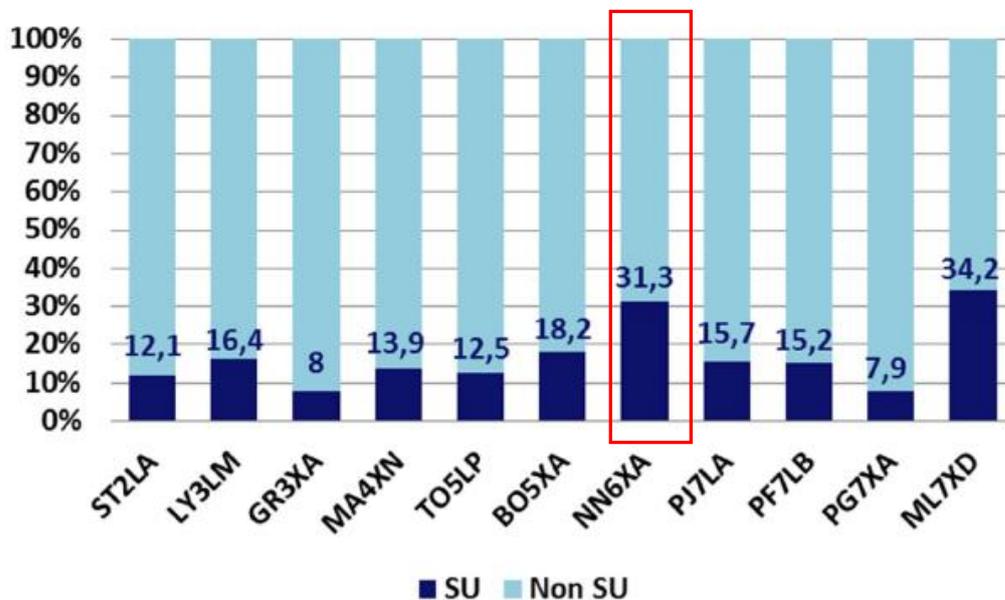
L'ensemble de ces données illustre le fait qu'un critère ne peut à lui seul contre-indiquer la greffe et doit être interprété à la lumière des autres critères de qualité du greffon avec si nécessaire l'utilisation d'un score composite afin d'aider le praticien dans sa démarche.

1.4 Etat des lieux à Nantes

A Nantes sont réalisées entre 15 à 20 greffes pulmonaires par an dont un tiers en super urgence. L'équipe de Nantes est l'une des équipes de transplantation française réalisant le plus de greffes pulmonaires en super urgence (*Figure 2*) [31]. Cette proportion plus élevée de super urgence s'explique par plusieurs facteurs :

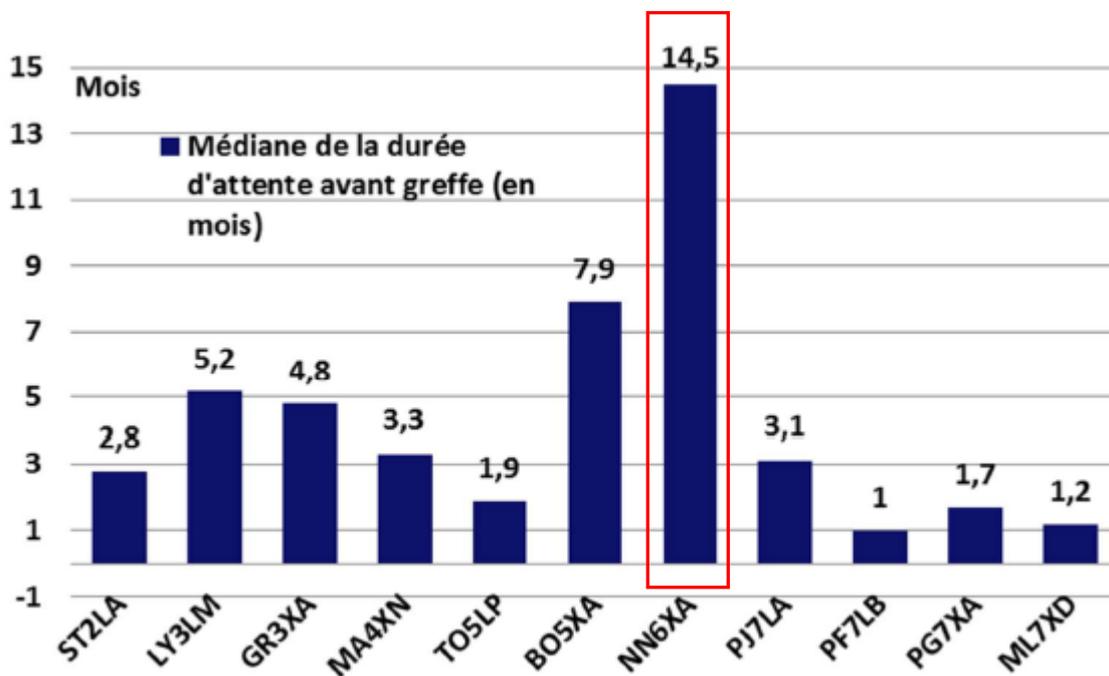
- une médiane d'attente sur liste de transplantation plus longue avec des risques d'aggravation (79 % des patients décédant sur liste d'attente décèdent d'avoir trop attendu)
- des patients graves d'emblée (75% des patients greffés en super urgence)

Figure 2 : Proportions des greffes réalisées en super urgence par équipe pour la période 2010-2012



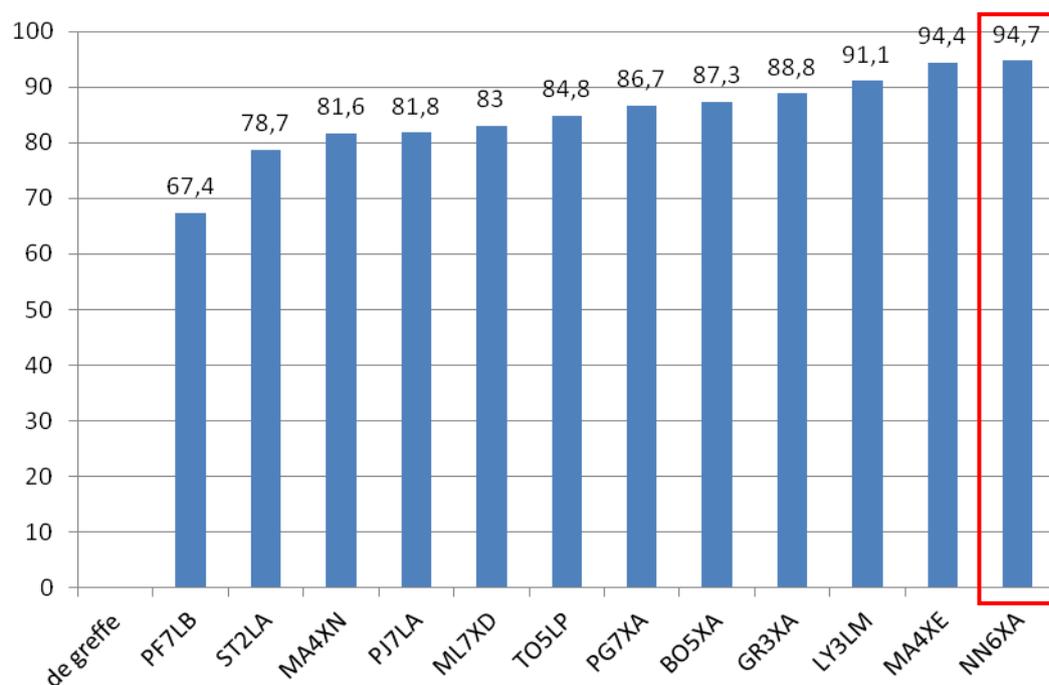
La médiane d'attente sur liste de transplantation était de 9.6 mois pour la période 2008-2011 avec en 2011 13,5 % de décès sur liste d'attente (5 patients décédés sur 37 inscrits initialement dont 12 ont été greffés). Pour la période 2010-2012 cette médiane d'attente atteignait 14.5 mois contre 1 à 7.9 mois dans les autres centres de transplantation (*Figure 3*) [³¹]. Elle est à interpréter avec prudence. En effet, elle peut être biaisée par des différences d'habitudes entre les centres. Par exemple, au centre de transplantation du CHU de Nantes, les patients en contre-indication temporaire de greffe sont laissés sur liste d'attente ce qui va allonger la médiane d'attente. Tous les centres de transplantation n'exercent pas la même politique ce qui peut expliquer en partie de telles disparités.

Figure 3 : Médiane d'attente avant greffes selon les équipes pour la période 2010-2012



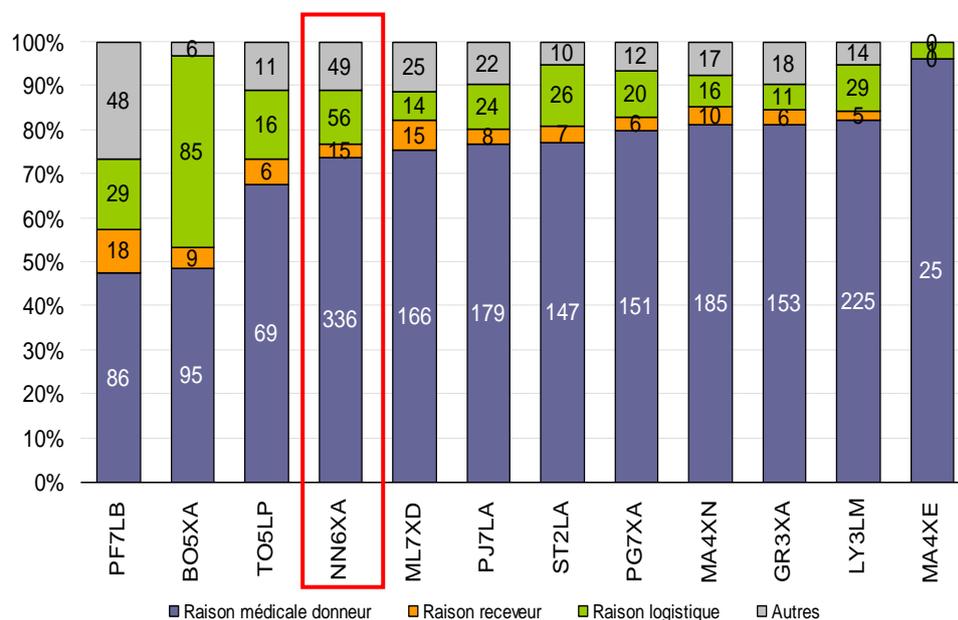
Le taux de refus des greffons pulmonaires est plus élevé à Nantes que dans les autres centres français. En effet, pour la période 2011-2012, on notait à Nantes 94.7% de refus (soit 885 propositions de greffons pulmonaires refusées) alors que le taux moyen au niveau national était de 85 % (Figure 4) [31].

Figure 4 : Pourcentage de propositions de greffes pulmonaires refusées pour la période 2011-2012 dans les différents centres de transplantation pulmonaire français



Par ailleurs, l'analyse des causes de refus retrouvait sur les 885 greffons refusés à Nantes, 639 refus pour des raisons médicales liées au donneur (greffon jugé de mauvaise qualité, *Figure 5*) [31].

Figure 5 : Cause de refus des propositions de greffes pulmonaires pour la période 2011-2012 dans les différents centres de transplantation pulmonaire français.



Enfin, l'appréciation de la qualité du greffon et l'éventuel élargissement des critères d'acceptabilité sont laissés à l'appréciation du ou des médecins régulateurs avec de ce fait une part de subjectivité.

Au vu de ces constatations il nous semblait important de savoir si ces greffons étaient toujours refusés à juste titre et, sinon, dans quelle mesure les critères d'acceptabilité du centre de transplantation du CHU de Nantes pouvaient être révisés.

L'objectif principal de cette étude était donc d'analyser le devenir des greffons pulmonaires refusés par le centre de transplantation du CHU de Nantes du fait d'un greffon jugé de mauvaise qualité et acceptés dans un autre centre de transplantation national. Le critère de jugement principal était la survie à 6 mois. Le critère secondaire était le VEMS à 6 mois.

Les objectifs secondaires étaient d'une part l'étude des complications postopératoires immédiates et d'autre part l'analyse en sous groupe de la survie à 6 mois en fonction des critères sur lesquels le greffon était dit « marginal ». Les complications post-opératoires analysées étaient : le nombre de jours de ventilation mécanique, le recours à l'ECMO et le recours à une trachéotomie.

2 Matériel et méthodes

2.1 Schéma de l'étude

Nous avons conduit une étude observationnelle rétrospective s'intégrant dans le cadre d'une évaluation des pratiques professionnelles.

Elle fut menée sur l'ensemble des 11 centres de transplantation pulmonaire français : l'Hôpital Européen Georges Pompidou et l'Hôpital Bichat à Paris, l'Hôpital Marie Lannelongue au Plessis Robinson, l'Hôpital Foch à Suresnes, l'Hôpital Nord à Marseille, le groupe hospitalier Pellegrin à Bordeaux, l'Hôpital Nord à Nantes, l'Hôtel Dieu-Saint Jacques à Toulouse, l'Hôpital Nord à Grenoble, l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon, et l'Hôpital Hautepierre à Strasbourg.

Cette étude s'étendait du premier janvier au trente-et-un décembre 2012.

2.2 Critères d'inclusion

Les greffons inclus comprenaient les greffons mono ou bi-pulmonaires refusés à Nantes du fait d'un greffon jugé de mauvaise qualité et acceptés dans un autre centre de transplantation national. Ces données étaient recueillies auprès du logiciel Cristal de l'Agence de la Biomédecine. La raison de refus du greffon y est explicitée. Les greffons retenus étaient ceux dont la cause du refus était exprimée comme suit sur le logiciel Cristal : « mauvais greffons » et/ou « âge » et/ou « tabac » et/ou « biologie » et/ou « antécédent de chirurgie thoracique ».

Etaient exclus les greffons refusés exclusivement pour cause de problème de logistique ou d'incompatibilité (soit HLA soit morphologique). Les greffons refusés pour une de ces raisons mais également du fait d'une mauvaise qualité étaient retenus. Etaient également exclus les greffons acceptés dans un centre de transplantation situé en dehors du territoire national ou les greffons acceptés au centre de transplantation de l'hôpital Foch pour reconditionnement (exprimé sur le logiciel Cristal comme « hors tour machine »).

2.3 Recueil des données

Le recueil des données a fait appel à deux principales bases de données :

- Celle de l'Agence de la Biomédecine permettant de récupérer les informations relatives aux donneurs
- La base de données nationales COLT (COhort in Lung Transplantation) regroupant les données clinico-biologiques des patients greffés dans l'un des 11 centres français de transplantation pulmonaire depuis 2009

Pour les patients non référencés dans la base de données COLT, les informations étaient récupérées directement auprès des médecins transplantateurs des centres concernés.

Les informations recueillies pour les patients donneurs et les patients receveurs sont résumées dans le *Tableau 3*. A noter que pour la PaO₂, celle retenue était celle réalisée sous FiO₂ 100%, PEEP 5.

Tableau 3 : Informations donneurs et receveurs

<p>Agence de la biomédecine</p>	<p><i>Donneurs :</i> âge, tabac, antécédent d'intervention thoracique, contexte de traumatisme thoracique, inhalation, données de l'imagerie, fibroscopie bronchique, PaO₂, prélèvements infectieux</p>	<p>Distance entre le centre préleveur et le centre accepteur</p>	<p>Motifs de refus</p>	<p>Conditions d'acceptation : - Priorité (urgence régionale, super urgence) - Accepté en mono ou bipoumons</p>
<p>COLT</p>	<p><i>Receveurs :</i> âge, étiologie IRC, comorbidités, durée de ventilation mécanique en post greffe, recours à une trachéotomie, à une ECMO Suivi à 6 mois : survie, VEMS</p>			

PaO₂ = pression artérielle en oxygène, IRC = insuffisance respiratoire chronique, ECMO = extracorporeal membrane oxygenation, VEMS = volume expiré maximal en 1 seconde

3 Analyse statistique

L'analyse statistique a fait appel à deux tests. Le test paramétrique du Chi² pour les variables qualitatives et le test non paramétrique de U Mann Whitney pour la comparaison d'échantillons indépendants. Ce dernier était adapté aux effectifs variables des échantillons ne permettant pas de toujours vérifier la normalité de la distribution des valeurs. Les résultats étaient considérés comme significatifs lorsque p était inférieur à 0.05. Le logiciel utilisé pour la réalisation de l'analyse statistique était GraphPad PRISM.

Les données statistiques de comparaison étaient soit issues de l'Agence de la Biomédecine soit de la base de données COLT.

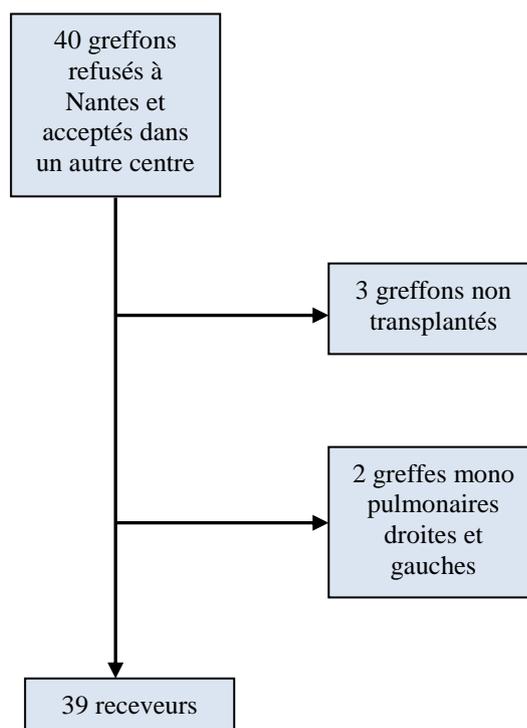
4 Résultats

4.1 Données recueillies

Sur l'année 2012, quarante greffons étaient refusés à Nantes du fait d'un greffon jugé de mauvaise qualité et acceptés dans un autre centre de transplantation pulmonaire. Dans 25 % des cas (10/40) le greffon était également accepté par un autre centre. Cinq greffons (12.5 %) ont été acceptés dans le cadre d'une priorité nationale ou régionale : deux en super urgence (5 %) et trois en urgence régionale (7.5 %). Neuf greffons (22.5 %) ont été prélevés en monopulmonaire (droit ou gauche) et deux greffons (5 %) ont donné lieu à des greffes monopulmonaires droites et gauches.

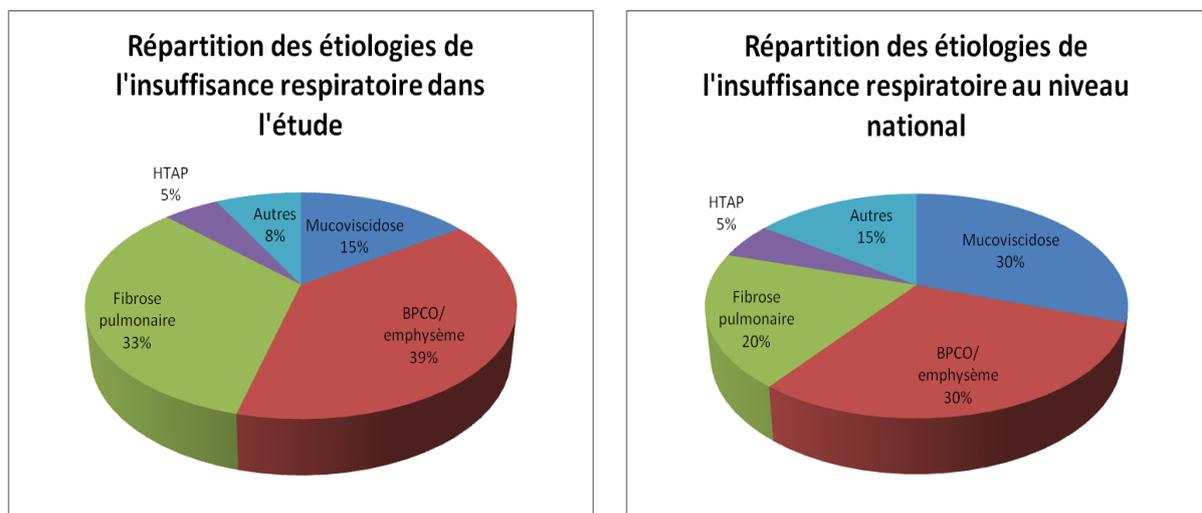
Sur ces quarante greffons, trente-sept étaient exploitables, une greffe était annulée pour problèmes météorologiques et deux greffes non réalisées pour des raisons inconnues. Deux greffons ayant donné lieu à des greffes monopulmonaires droites et gauches, le nombre de receveurs était de 39 (*Figure 6*).

Figure 6 : Nombre de greffons refusés à Nantes et transplantés dans un autre centre



Sur les trente-neuf receveurs, on recensait 6 patients atteints de mucoviscidose (15,4 %), 15 patients atteints de BPCO/emphysème (38,4 %), 13 patients atteints de fibrose pulmonaire (33,3 %) et 2 atteints d'HTAP (5 %, *Figure 7*). Trois patients (7,7 %) ne rentraient pas dans ces catégories diagnostiques. Deux patients étaient greffés dans le cadre d'une retransplantation, leur pathologie initiale étant une mucoviscidose et un patient était atteint d'une histiocytose X compliquée d'HTAP. La moyenne d'âge des receveurs était de 52 ans. On notait une répartition différente des indications de greffe chez les receveurs de ces greffons marginaux par rapport aux données nationales pour l'année 2012. Il existait en effet une proportion plus importante de patients atteints de BPCO/emphysème (38,4 % versus 30 %, $p=0,28$), de fibrose pulmonaire (33,3 versus 19,4 %, $p=0,04$) et moins de patients atteints de mucoviscidose (15,4 % versus 30,3 %, $p=0,052$) [31]. Seule la différence de proportion de patients atteints de fibrose pulmonaire était statistiquement significative.

Figure 7 : Répartition des étiologies de l'insuffisance respiratoire chronique dans l'étude et au niveau national



4.2 L'analyse des critères de qualité du greffon

Parmi les donneurs (*Figure 8 et Figure 9*):

- 55 % des patients (22/40) présentaient un âge supérieur ou égal à 55 ans. La moyenne d'âge des donneurs était de 50 ans.
- 7.5 % (3/40) présentaient un antécédent de chirurgie thoracique.
- 22.5 % (9/40) présentaient un tabagisme supérieur à 20 PA. La moyenne des PA des donneurs était de 10,4.
- Un seul patient présentait un contexte de traumatisme thoracique.
- La majorité des patients (33/40 soit 82.5 %) présentait des anomalies à l'imagerie. Dans 80 % des cas (32/40) on notait un recours à la TDM thoracique pour l'évaluation du greffon et ce même si la radiographie de thorax avait été interprétée comme normale.
- Un contexte d'inhalation était rapporté dans 22.5 % des cas (9/40).
- Dans 42.5 % (17/40) des cas une fibroscopie bronchique avait été réalisée mettant en évidence des sécrétions purulentes dans 32.5 % des cas (13/40).
- Les prélèvements infectieux se sont avérés positifs dans 30 % des cas (12/40). Dans 37.5 % des cas (15/40) les aspirations trachéo-bronchiques étaient purulentes mais les prélèvements infectieux étaient en cours au moment de la décision d'acceptation du greffon.
- La PaO₂ était inférieure ou égale à 300 mmHg sous FiO₂ 100% PEEP 5 dans seulement 7.5 % des cas (3/40). Dans un cas le résultat de bilan gazeux n'était pas renseigné.

Figure 8 : Répartition des critères élargis chez les donneurs

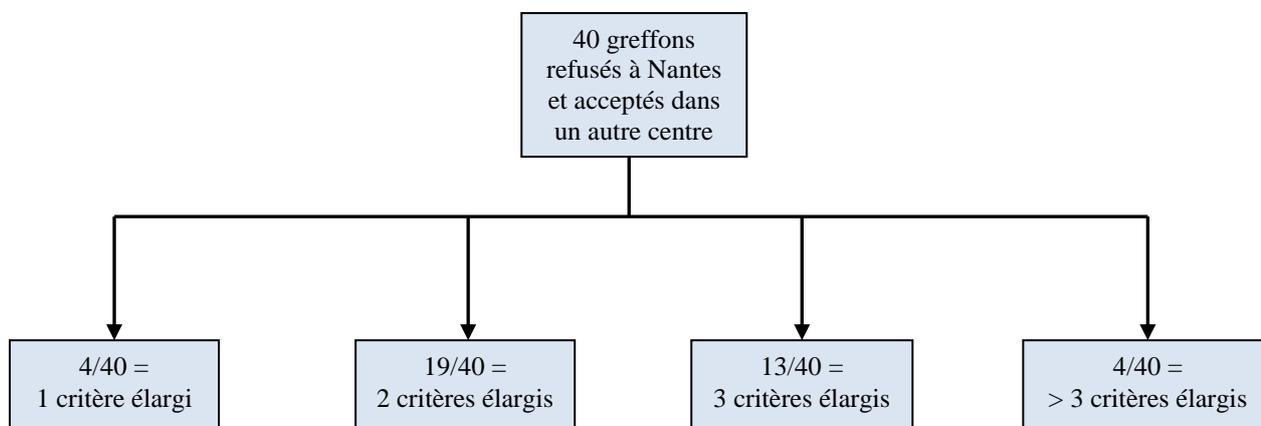
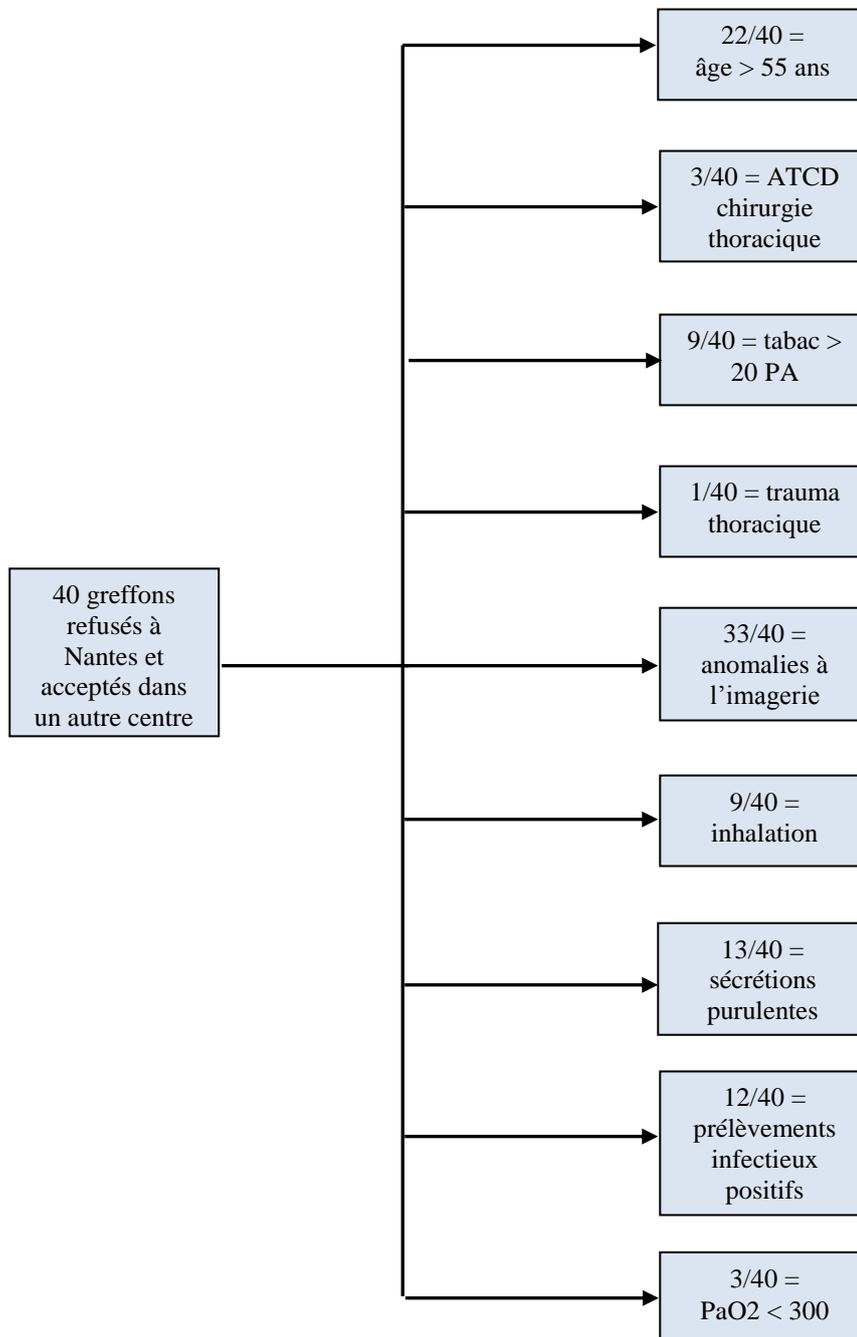


Figure 9 : Caractéristiques des critères élargis chez les donneurs



4.3 Survie

Parmi les trente-neuf receveurs de ces greffons « marginaux », six étaient décédés à 6 mois. La mortalité à 6 mois était de 15.4 % et la survie à 6 mois de 84,6 % (*Figure 10*). Les causes de décès étaient : deux hémoptysies, une fistule trachéo-bronchique, une dysfonction primaire du greffon, un décès à l'ablation de l'ECMO (embolisation à partir des canules d'ECMO ?) et un décès dont la cause n'était pas renseignée.

L'analyse des patients décédés mettait en évidence les éléments suivants :

- Les étiologies de l'insuffisance respiratoire chronique étaient principalement la fibrose pulmonaire (deux patients) et la BPCO/emphysème (trois patients). On ne comptait qu'une seule mucoviscidose.
- Les patients étaient âgés (moyenne d'âge de 57,4 ans sans compter le patient atteint de mucoviscidose). Le patient atteint de mucoviscidose présentait une comorbidité majeure à type de pneumonectomie et trachéotomie un mois avant la greffe.
- Un patient était greffé en super-urgence.

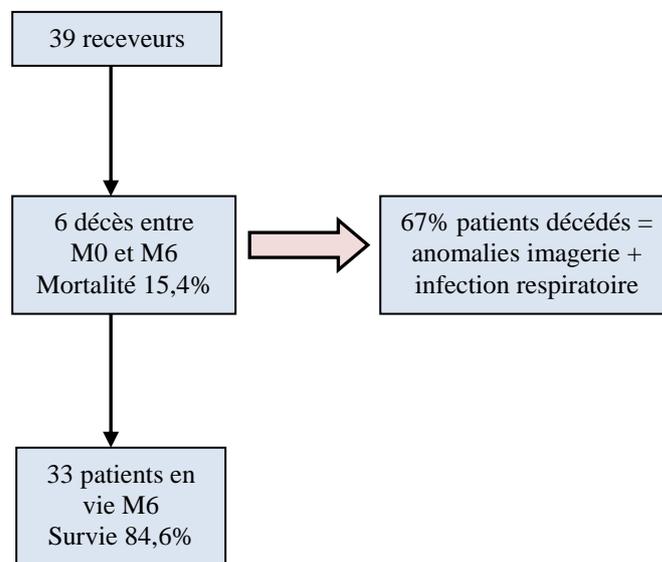
L'analyse des critères de qualité du greffon retrouvait chez les donneurs :

- Un âge supérieur à 55 ans dans la moitié des cas.
- Un antécédent de chirurgie thoracique dans un cas.
- Aucun donneur avec un tabagisme supérieur à 20 PA.
- Aucun contexte de traumatisme thoracique.
- Des anomalies à l'imagerie dans cinq cas avec à chaque fois recours à la TDM thoracique même si la radiographie de thorax était considérée comme normale.
- Aucun contexte d'inhalation rapportée
- Des sécrétions purulentes à la fibroscopie bronchique dans la moitié des cas.

- Aucune PaO2 inférieure à 300 mmHg mais un bilan gazeux non renseigné dans un cas gênant l'appréciation du greffon.
- Des prélèvements infectieux positifs dans deux cas. Dans un cas des biopsies ganglionnaires avaient été réalisées mettant en évidence une probable maladie de Castlemann.

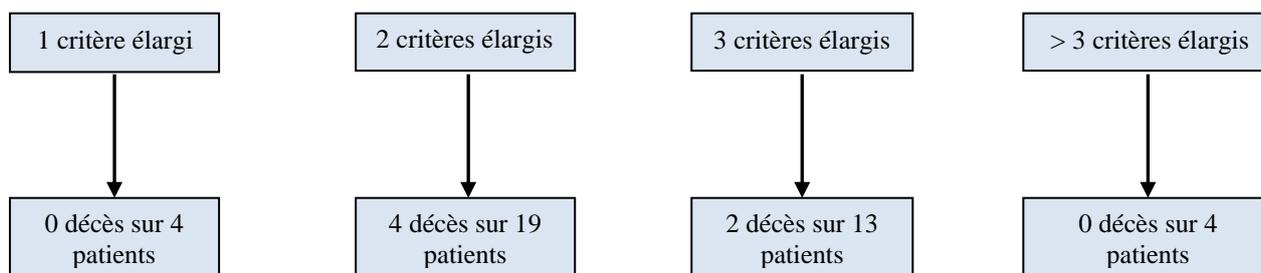
Dans tous les cas, au moins deux critères élargis étaient associés. Dans deux cas, trois critères élargis étaient associés. Dans 67 % des cas étaient associés des anomalies à l'imagerie et des stigmates d'infection respiratoire (inhalation et/ou sécrétions purulentes à la fibroscopie et/ou prélèvements infectieux positifs). Un âge supérieur à 55 ans était un des critères élargis dans la moitié des cas. Parmi les patients décédés on ne notait dans aucun des cas un tabagisme supérieur à 20 PA chez le donneur.

Figure 10 : Survie à 6 mois



Peu de patients étaient refusés sur un seul critère élargi et l'on ne comptait aucun décès parmi les receveurs de ces greffons. La *Figure 11* résume le nombre de décès en fonction du nombre de critères élargis. Elle illustre le fait qu'au delà du nombre de critères élargis c'est plus le type de critères et leur association qui semblent déterminant. A noter que l'absence de décès observés chez les patients ayant plus de 3 critères élargis est probablement en partie liée au faible effectif de patients.

Figure 11 : Nombre de décès en fonction du nombre de critères élargis

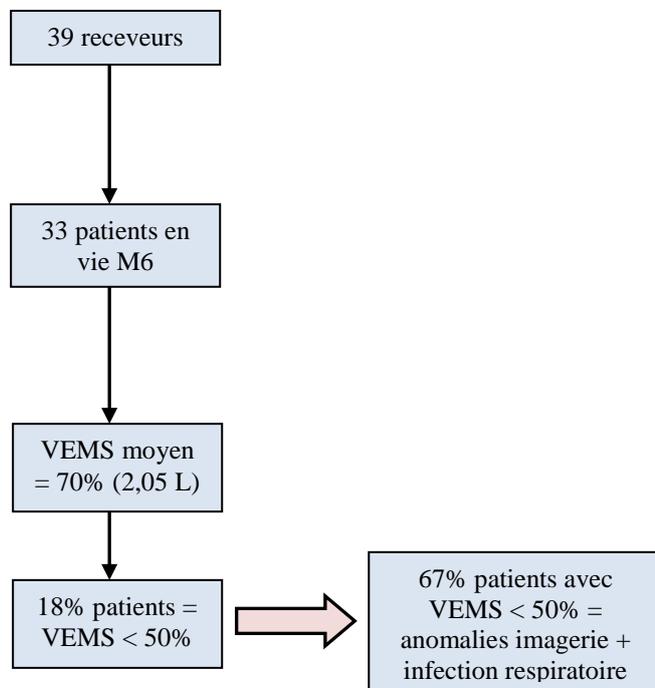


4.4 VEMS

Sur les trente-trois receveurs toujours en vie à 6 mois, le VEMS était renseigné dans 94 % des cas (31/33). La moyenne du VEMS à 6 mois était de 70% de la théorique. En litre, cette moyenne était de 2,05 (*Figure 12*).

Six patients présentaient un VEMS à 6 mois inférieur à 50 %, un seul avait un VEMS à moins d'un litre. L'analyse de ces patients montrait l'association de plusieurs critères élargis pour cinq d'entre eux. Là encore, on notait dans 67 % des cas l'association d'anomalies à l'imagerie et de stigmates d'infection respiratoire (inhalation et/ou sécrétions purulentes à la fibroscopie et/ou prélèvements infectieux positifs *Erreur ! Source du renvoi introuvable.*). Dans cinq cas sur six, l'imagerie était interprétée comme anormale avec à chaque fois recours à la TDM thoracique. L'âge était un des critères élargis dans un tiers des cas, le tabac dans un seul cas.

Figure 12: VEMS à 6 mois



4.5 Complications post-opératoires

Concernant le nombre de jours de ventilation mécanique en post greffe immédiat, cette donnée était renseignée pour 36 patients sur 39. Parmi eux, 2 patients étaient toujours sous ventilation mécanique à 6 mois (sur trachéotomie) et un patient est décédé avant d'avoir été extubé. Si l'on exclut ces 3 patients, la durée moyenne de ventilation mécanique était de 11,4 jours avec des durées allant de 0 (patient extubé au bloc) à 96 jours.

La majorité des patients (74,2 %) présentait une durée moyenne de ventilation mécanique inférieure à 10 jours. Celle-ci était entre 10 et 20 jours pour 12,8 % d'entre eux et supérieure à 20 jours pour 12,8 % d'entre eux. Les patients ayant les durées de ventilation prolongées (> à 20 jours), présentaient une mauvaise évolution à 6 mois. Effectivement sur les 5 patients dont la ventilation mécanique en post greffe fut prolongée, 2 étaient décédés à 6 mois et 3 présentaient un VEMS inférieur ou égale à 50 % de la théorique.

Parmi les patients décédés, la durée moyenne de ventilation avait tendance à être plus longue sans toutefois atteindre le seuil de significativité (28,4 jours versus 11,4, $p=0,08$).

Le recours à une ECMO fut requis pour 6 patients. La répartition des étiologies de l'insuffisance respiratoire chronique chez ces patients était relativement homogène avec 2 patients atteints de mucoviscidose, 2 patients atteints de BPCO/emphysème, une fibrose pulmonaire et une HTAP primitive. L'analyse des critères de qualité du greffon retrouvait :

- Deux critères élargis dans 50 % des cas, trois critères élargis dans 50 % des cas
- La présence systématique d'anomalies radiologiques
- La présence d'anomalies radiologiques et de stigmates d'infection respiratoire dans 50 % des cas

L'étude des six patients décédés à 6 mois retrouvait une proportion plus importante de recours à une ECMO (2 patients sur 6 soit 33.33 % des cas) que chez les patients toujours en vie à 6 mois (4 patients sur 33 soit 12 % des cas). Cependant ce résultat n'était pas statistiquement significatif ($p=0,19$)

En ce qui concerne la trachéotomie, celle-ci fut réalisée pour 6 patient, tous en vie à 6 mois. La répartition des étiologies de l'insuffisance respiratoire chronique chez ces patients était différente avec 3 patients atteints de BPCO/emphysème, 2 patients atteints de fibrose pulmonaire, une HTAP primitive et aucune mucoviscidose. L'analyse des critères de qualité du greffon mettait en évidence :

- Un seul critère élargi dans un cas, deux critères élargis dans un cas, trois critères élargis dans trois cas et cinq critères élargis dans un cas,
- La présence d'un âge élevé dans 66,66 % des cas (4/6),
- La présence d'anomalies à l'imagerie et de stigmates d'infection respiratoire dans 50 % des cas (3/6).

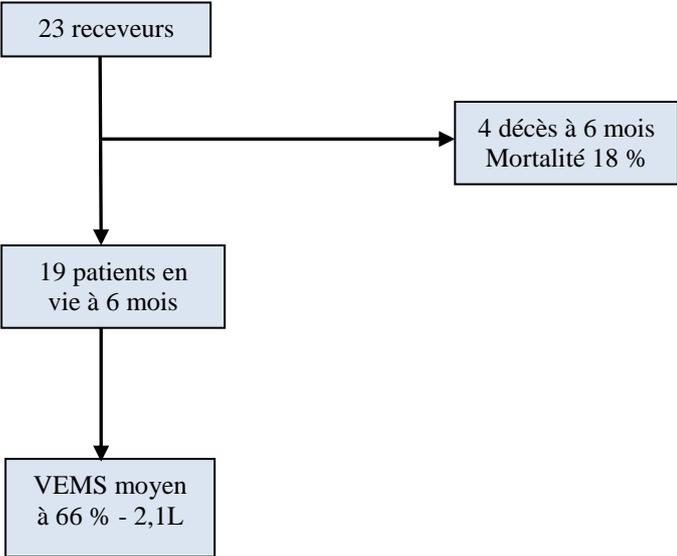
4.6 Analyse en sous groupes

L'analyse en sous groupes pour les différents critères de qualité du greffon ne retrouvait pas d'augmentation de la mortalité à 6 mois pour les critères suivants : l'âge, le tabagisme, le contexte de traumatisme thoracique, les anomalies à l'imagerie, le contexte d'inhalation et la PaO₂.

On observait une tendance à l'augmentation de la mortalité à 6 mois pour les critères suivants : les antécédents de chirurgie thoracique (mortalité à 6 mois de 33,3 %, $p=0,37$), la présence de sécrétions purulentes à la fibroscopie bronchique (mortalité à 6 mois de 23 %, $p=0,35$) et des prélèvements infectieux positifs (mortalité à 6 mois de 16,7 %, $p=0,88$). Cependant, aucun de ces résultats n'était statistiquement significatif.

Concernant les greffons présentant des anomalies à l'imagerie et des stigmates d'infection respiratoire on mettait en évidence une mortalité à 6 mois de 18 % ($p=0,68$) et un VEMS à 6 mois de 66 % de la théorique ($p=0,65$, *Figure 13*).

Figure 13 : Evolution des receveurs des greffons présentant des anomalies radiologiques et des stigmates d'infection respiratoire



5 Discussion

Cette étude met donc en évidence, chez les patients receveurs de greffons pulmonaires refusés au CHU de Nantes du fait d'une mauvaise qualité du greffon et acceptés dans un autre centre :

- Une survie à 6 mois de 84.6%,
- Un VEMS à 6 mois de 70 % de la théorique (2.05L).

Les résultats de l'équipe de transplantation du CHU de Nantes depuis 2009 sont statistiquement comparables avec :

- Une survie à 6 mois de 80 % (p=0,61),
- Un VEMS à 6 mois de 65% de la théorique (2.2L, p=0 ,36).

A l'échelle nationale, on retrouve :

- Une survie à 1 mois de 89.6 % et à 1 an de 75.4 % selon les données de l'Agence de la Biomédecine. L'absence de données de survie à 6 mois ne permet pas une comparaison statistique.
- La survie à 6 mois selon la base de données COLT n'est pas exploitable : la base étant insuffisamment renseignée l'extrapolation de la survie à 6 mois donne pour certains centres des résultats complètement erronés.
- Un VEMS à 6 mois de 72 % (2.21L, p=0,19).

Il n'existe donc pas de différence significative en termes de survie et de fonction respiratoire à 6 mois entre les patients ayant reçu un greffon pulmonaire refusé au CHU de Nantes du fait d'une mauvaise qualité du greffon et les patients greffés au CHU de Nantes. Il ne semble pas non plus exister de différences entre ces patients et ceux greffés à l'échelle nationale même si il n'a pas été possible d'obtenir des données statistiquement exploitables.

De plus l'analyse des critères de qualité des greffons met en lumière les éléments suivants :

- Ces greffons correspondent à des greffons dits « marginaux » avec le plus souvent l'association de deux ou trois critères élargis.
- Parmi les patients décédés on observe un recours plus important à l'ECMO (33,33 % versus 12 %, $p=0,19$) et une proportion plus importante de greffons associant des anomalies à l'imagerie et des stigmates d'infection respiratoire par rapport aux patients toujours en vie à 6 mois (67% versus 57.6%, $p=0,68$). Il en est de même pour les patients ayant une moins bonne fonction respiratoire à 6 mois (VEMS < 50 % de la théorique, 67% versus 55.6%, $p=0,62$). Dans cette population, la mortalité à 6 mois était de 18 % contre 15.4 % pour l'ensemble de la population de l'étude ($p=0,68$). A noter que cette association avait déjà été relevée comme possiblement délétère dans la littérature [¹³].

On note une répartition différente des étiologies de l'insuffisance respiratoire chronique chez les receveurs de ces greffons marginaux par rapport à la répartition à l'échelle nationale avec notamment une proportion statistiquement plus importante de fibrose pulmonaire. Cela peut s'expliquer par le fait que les greffons dits « marginaux » sont préférentiellement attribués à des receveurs plus âgés, atteints de BPCO/emphysème ou de fibrose pulmonaire. Ils sont plus rarement attribués à des patients atteints de mucoviscidose. Au centre de transplantation du CHU de Nantes sont greffés plus de patients atteints de mucoviscidose que dans certains autres centres. En effet pour l'année 2012, on comptait parmi les patients greffés, 65% de mucoviscidose, 25% de BPCO/emphysème et 5% de fibrose pulmonaire [³¹]. Ceci pourrait être à l'origine d'une partie des greffons « marginaux » refusés au CHU de Nantes.

Cette étude présente comme principales limites son caractère rétrospectif, un effectif trop faible et un recul insuffisant.

Du fait de l'effectif trop faible, il est possible que certains résultats n'atteignent pas le seuil de significativité par manque de puissance de l'étude.

Le manque de recul nous amène à être prudent quant aux conclusions : l'impact à moyen et à long terme de ces greffons « marginaux » n'est pas encore connu.

Il existe également des biais liés au recueil des données. En effet les données issues de l'Agence de la Biomédecine sont parfois moins précises que les données initiales. A titre d'exemple, les causes de refus d'un greffon ne sont parfois pas détaillées mettant en avant la raison principale de refus et non les raisons accessoires ayant leur importance dans la prise de décision. De plus, la base de données COLT ne permet pas un recueil exhaustif des données : d'une part tous les patients transplantés pulmonaires ne sont pas référencés dans COLT, d'autre part la base de données est pour l'heure incomplète. De ce fait, la survie et le VEMS extrapolés au niveau national à partir de cette base de données ne sont pas tout à fait exacts.

Elle a toutefois permis un recueil exhaustif des patients comme en atteste la comparaison des chiffres obtenus pour l'année 2012 avec ceux de l'Agence de la Biomédecine pour la même année.

Cette étude soulève plusieurs questions.

Tout d'abord les résultats des différentes études ayant analysé l'impact de l'utilisation de critères élargis dans la sélection des donneurs montrent pour la plupart des résultats discordants dont il est difficile de tirer une conduite à tenir. Ceci s'explique en partie par l'effectif variable des études et par la difficulté de l'analyse des bases de données. Mais cela reflète également l'impact variable de ces critères en fonction de leur association et du patient receveur mettant en avant la difficulté de la prise de décision et le possible intérêt de scores composites. De plus, intervient une réflexion à l'échelle individuelle sur le bénéfice pour le patient (rapport bénéfices/risques à recevoir un greffon marginal par rapport au fait de rester sur liste d'attente).

Le choix des patients receveur de greffons « marginaux » est aussi un élément important dans la prise de décision. Faut-il réserver ces greffons jugés moins bon pour des receveurs « limites » (plus âgés, avec plus de comorbidités et le plus souvent atteints de BPCO/emphysème ou de fibrose pulmonaire) et réserver les greffons « idéaux » à des patients plus jeunes, principalement atteints de mucoviscidose ? Ou, au contraire, est-ce plus délétère d'associer un donneur « marginal » avec un receveur « limite », potentialisant alors les risques de complications et de décès ? Une publication de Pierre et al. parue dans *The Journal of*

Thoracic and Cardiovascular Surgery apporte des premières réponses en montrant que l'association d'un donneur « marginal » et d'un receveur « limite » était liée à une mortalité à 30 jours plus importante que l'association donneur « marginal » et receveur « classique » (22,2 % versus 15,6 %, risque relatif à 1,92, $p=0,18$) [¹³]. Les receveurs « limites » étaient définis comme ne remplissant par les critères internationaux de sélection des candidats à la transplantation pulmonaire tels que décrits en 1998 [³²].

Dans l'analyse des critères de qualité du greffon, la place de la TDM thoracique n'est pas clairement établie. On observe que la majorité des praticiens ont recours à la TDM thoracique pour l'évaluation du greffon et ce même si la radiographie de thorax est jugée normale. La TDM thoracique étant plus sensible pour détecter des anomalies pulmonaires, on arrive à un nombre plus important de greffons dits « marginaux » que si l'évaluation s'était limitée à la radiographie de thorax. A contrario, elle permet également de faire préciser certains syndromes radiologiques (syndrome alvéolaire pouvant correspondre à une atélectasie ou une pneumopathie) ou de détecter de façon plus sensible des anomalies pouvant contre-indiquer la greffe (par exemple, une lésion suspecte de néoplasie). Des études complémentaires sont nécessaires pour permettre de conclure sur les cas où le recours à la TDM thoracique est utile et quelles sont les images à prendre en compte. Probablement qu'à l'avenir le recours à la TDM thoracique deviendra systématique permettant une évaluation précise du greffon. Toutefois, il sera important de rester prudent sur l'interprétation afin de ne pas contre-indiquer un greffon à tort. Dans cette optique, il faudrait faciliter l'accès aux données de l'imagerie du donneur pour les équipes de greffe.

A l'échelle locale, cette étude mène à la réflexion suivante : les greffons marginaux refusés à Nantes ont probablement été refusés à tort comme le montre le devenir de ces greffons à 6 mois, comparable aux greffons classiques. Il a cependant été montré que les greffons marginaux associant des anomalies à l'imagerie et des stigmates d'infection respiratoire sont associés à une moins bonne évolution à 6 mois. D'autre part cette étude est limitée par son recul insuffisant. En effet nous ne sommes pas encore en possession des données sur le devenir à moyen et long terme de ces greffons nous permettant de conclure avec certitude sur une évolution comparable entre greffons classiques et greffons marginaux. Une réserve est

notamment à apporter aux receveurs de donneurs fortement tabagiques : il existe un risque de développer une néoplasie pulmonaire à distance de la greffe [33]. Pour ces différentes raisons, il est nécessaire de disposer d'études avec un recul plus important.

Enfin, il est à noter que d'autres pistes d'augmentation du pool de greffons pulmonaires sont en cours d'exploration.

On peut citer la transplantation pulmonaire à partir de donneurs vivants. Celle-ci fut réalisée pour la première fois aux Etats-Unis en 1991. Elle consiste à prélever deux lobes pulmonaires de deux receveurs différents et à les greffer à un donneur de plus petite taille. Offrant des résultats satisfaisants et une solution à la pénurie de greffons, elle fut pourtant progressivement abandonnée du fait des difficultés logistiques et des potentiels risques encourus par les donneurs. A titre d'exemple, un article d'une équipe brésilienne parue en 2012 rapportait le cas d'un patient greffé dans l'enfance à partir de donneurs vivants. A douze ans de recul, celui-ci était toujours en vie avec une bonne fonction respiratoire [34].

Certains pays ont autorisé le prélèvement à partir de donneurs à cœur arrêté. Cette technique consiste, une fois établi le constat de mort cardiaque, à entreprendre une préservation de l'organe à prélever. Ainsi pour le prélèvement pulmonaire, la préservation de l'organe se fait soit en administrant un liquide de préservation glacé dans chaque hémithorax à l'aide d'un drain pleural soit en mettant en place une circulation extra-corporelle. Les poumons sont ensuite prélevés directement ou après une phase de reconditionnement pulmonaire [35]. Plusieurs équipes, comme en Espagne [36], ont lancé des programmes de transplantation à partir de donneurs à cœur arrêté. Les premiers résultats montrent une proportion importante de dysfonction primaire du greffon mais avec une survie à 5 ans comparable à celle observée avec les donneurs en état de mort encéphalique [37]. En France, les prélèvements à partir de donneurs à cœur arrêté ne sont autorisés par l'Agence de la Biomédecine que pour les greffes de rein et de foie.

Le reconditionnement pulmonaire par perfusion des poumons ex vivo consiste à prélever des greffons, à les perfuser et à les réchauffer dans un circuit de circulation extracorporelle. Cette méthode permet d'améliorer les caractéristiques fonctionnelles de certains greffons considérés initialement comme non prélevables afin de les rendre aptes à la transplantation. Elle fut réalisée avec succès chez l'homme pour la première fois en 2007 par l'équipe de Steen et al dans le cadre d'une transplantation pulmonaire à partir d'un donneur à cœur arrêté [38]. Secondairement ce procédé fut évalué dans le cadre de l'utilisation de greffons dits « marginaux » [39]. En France, le premier cas publié de transplantation pulmonaire après réhabilitation ex vivo du greffon date de 2012 et émane de l'équipe de transplantation de l'hôpital Foch. Depuis plusieurs transplantations ont été effectuées en France avec des résultats à court terme superposables aux greffes sans reconditionnement pulmonaire. Ces résultats ont donné lieu à une publication montrant que sur 21 greffons pulmonaires initialement refusés dans les onze centres de transplantation, 20 étaient jugés aptes à la transplantation après reconditionnement. Parmi les receveurs de ces greffons, il n'existait pas de différence significative avec les receveurs de greffons « classiques » que ce soit en terme de dysfonction primaire du greffon, de mortalité précoce (à 30 jours) ou de mortalité à 1 an [40]. Il n'existe pas pour l'heure de recul sur le devenir de ces greffons à moyen et long terme. Une autre étude de Cypel *et al.* paru en 2012 montrait une tendance à la diminution de l'incidence de dysfonction primaire du greffon grade 3 à 72 heures dans le groupe de greffons reconditionnés par rapport aux greffons classiques [41]. Une question qui se pose est l'intérêt d'un reconditionnement systématique de tous les greffons pulmonaires en vue d'améliorer la qualité des greffons et de ce fait, la morbidité post greffe. Cependant c'est une technique encore en cours de perfectionnement et qui est associée, pour l'heure, à un coût non négligeable. Des études complémentaires sont nécessaires afin de définir sa place dans la stratégie de prise en charge des greffons pulmonaires.

A l'échelle locale, des stratégies d'augmentation du pool de greffons pulmonaires sont également mise en œuvre. Outre une évaluation des pratiques sur l'utilisation de greffons « marginaux », les équipes de greffe pratiquent, depuis peu, la réduction de volume pulmonaire du greffon en per-opératoire. Cette technique permet un ajustement du volume pulmonaire en temps réel [42]. Ainsi des greffons autrefois refusés du fait d'une incompatibilité morphologique en terme de limite supérieure de capacité pulmonaire totale

peuvent maintenant être acceptés augmentant de ce fait le pool de greffons pulmonaires en particulier pour les donneurs de petite taille [⁴³].

6 Conclusion

En conclusion, il apparait que l'utilisation de greffons définis comme « marginaux » ne soit pas associée ni à une augmentation de la mortalité à 6 mois ni à une moins bonne fonction respiratoire à 6 mois. Ces greffons ont donc probablement été refusés à tort.

Cependant certaines nuances sont à apporter à cette conclusion :

- l'association d'anomalies à l'imagerie et de stigmates d'infection des voies aériennes semble liée à une moins bonne évolution à 6 mois devant donc mener à être prudent dans l'acceptation de ces greffons,
- nous n'avons pas pour l'heure de données sur le devenir à moyen et long terme des patients receveurs. Cet élément est notamment important pour le devenir à long terme de greffons issus de patients forts tabagiques.

Il serait donc intéressant de compléter cette étude afin d'aboutir à des effectifs plus importants et un recul suffisant.

Dans l'attente il semble que les greffons dits « marginaux » puissent être acceptés sans conséquences sur la survie et la fonction respiratoire à 6 mois, à l'exception de ceux associant des anomalies radiologiques et des stigmates d'infection respiratoire et/ou un tabagisme majeur.

7 Bibliographie

¹ J.R.Benfield, J.C.Wain, The history of lung transplantation, *Chest Surg Clin N Am*, 2000 Feb;10(1):189-99

² Rapport d'activité des greffes cardio-pulmonaires et pulmonaires pour la période 2006-2011, *Agence de la biomédecine*

³ S. Quétant, T. Rochat, C. Pison, Results of lung transplantation, *Rev Mal Respir*, 2010, V 27, 8 : 921-938

⁴ Procédures d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée, Application de l'Arrêté du 6 novembre 1996 modifié par les arrêtés du 30 août 2002, 2 juin 2004, 2 août 2005, 24 août 2006, 29 janvier 2007, 26 février 2008, du 6 mars 2009, du 31 mars 2009 et du 21 janvier 2011, *Agence de la Biomédecine*.

⁵ Groupe d'experts INSERM, Transplantation pulmonaire : élargissement du pool de donneurs, *Expertise collective*, juillet 2009 : 335-346

⁶ D.Van Raemdonck, A.Neyrinck, G.M.Verleden, L.Dupont, W.Coosemans, H.Decaluwe, G.Decker, P.De Leyn, P.Nafteux, T.Lerut, Lung Donor Selection and Management, *Proc Am Thorac Soc*, Vol 6. pp 28–38, 2009

⁷ P.M. Pêgo-Fernandes, M.N. Samano, A.I. Fiorelli, L.M. Fernandes, S.M. Camargo, A.M. Xavier, P.A. Sarmiento, W. M. Bernardo, M.C. Ribeiro de Castro, F.B. Jatene, Recommendations for the Use of Extended Criteria Donors in Lung Transplantation, *Transplant Proc*, 2011, 43, 216–219

⁸ P.Botha, A.J.Fisher, J.H.Dark, Marginal lung donors: a diminishing margin of safety ?, *Transplantation*, 2006 Nov 27;82(10):1273-9

⁹ C.Aignera, G.Winklera, P.Jakscha, G.Seebachera, G.Langb, S.Taghavia, W.Wissera, W.Klepetkoa, Extended donor criteria for lung transplantation, a clinical reality, *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005 May;27(5):757-61

¹⁰ D.Lardinois, M.Banysch, S.Korom, S.Hillinger, V.Rousson, A.Boehler, R.Speich, W.Weder, Extended donor lungs: eleven years experience in a consecutive series, *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005 May;27(5):762-7

¹¹ C.Meers, D.Van Raemdonck,G.M. Verleden, W.Coosemans, H.Decaluwe, P.De Leyn, P.Nafteux T.Lerut, The number of lung transplants can be safely doubled using extended criteria donors; A single-center review, *Transpl Int*, 2010 Jun;23(6):628-35

¹² M.Schiavon, P.E.Falcoz, N.Santelmo, G.Massard, Does the use of extended criteria donors influence early and long-term results of lung transplantation ?, *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012 Feb;14 (2) :183-7

¹³ AF.Pierre, Y.Sekine, MA.Hutcheon, TK.Waddell, SH.Keshavjee, Marginal donor lungs: a reassessment, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:421–7

-
- ¹⁴ SM.Kawut, A.Reyentovich, JS.Wilt, R.Anzeck, DJ.Lederer, MK.O'Shea, JR.Sonett, SM.Arcasoy, Outcomes of extended donor lung recipients after lung transplantation, *Transplantation*, 2005;79:310–6
- ¹⁵ P.Botha, D.Trivedi, CJ.Weir, CP.Searl, PA.Corris, JH.Dark, Extended donor criteria in lung transplantation: impact on organ allocation, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006 May;131(5):1154-60
- ¹⁶ M.De Perrot, T.K. Waddell, Y.Shargall, A.F. Pierre, E.Fadel, K.Uy, C.Chaparro, M.Hutcheon, L.G. Singer, S.Keshavjee, Impact of donors aged 60 years or more on outcome after Lung transplantation: Results of an 11-year single-center experience, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, Feb;133(2):525-31
- ¹⁷ M. C. Dezza, P. C. Parigi, V. Corno, A. Lucianetti, D. Pinelli, M. Zambelli, M. Guizzetti, A. Aluffi, F. Tagliabue, M. Platto, D. Codazzi, M. Triggiani, M. Colledan, Lung Transplantation With Grafts From Elderly Donors: A Single-Center Experience, *Transplantation Proc*, 2010, 42, 1262–1264
- ¹⁸ M.De Perrot, T.K. Waddell, Y.Shargall, A.F. Pierre, E.Fadel, K.Uy, C.Chaparro, M.Hutcheon, L.G. Singer, S.Keshavjee, Impact of donors aged 60 years or more on outcome after lung transplantation: Results of an 11-year single-center experience, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007 Feb;133(2):525-31
- ¹⁹ M.Berman, K.Goldsmith, D.Jenkins, C.Sudarshan, P.Catarino, N.Sukumaran, J.Dunning, L.D. Sharples, S.Tsui, J.Parmar, Comparison of Outcomes From Smoking and Nonsmoking Donors: Thirteen-Year Experience, *Ann Thorac Surg*, 2010 Dec;90(6):1786-92
- ²⁰ S.Taghavi, S.Jayarajan, E.Komaroff, T.Horai, S.Brann, F.Cordova, G.Criner, T.S.Guy, Y.Toyoda, Double-Lung Transplantation Can Be Safely Performed Using Donors With Heavy Smoking History, *Ann Thorac Surg*, 2013;95:1912–8
- ²¹ N.Shigemura, Y.Toyoda, J.K. Bhama, C.J.Gries, M.Crespo, B.Johnson, D.Zaldonis, J.M.Pilewski, C.A.Bermudez, Donor Smoking History and Age in Lung Transplantation: A Revisit, *Transplantation*, 2013 Feb 15;95(3):513-8
- ²² R.SBonser, R.Taylor, D.Collett, H.L.Thomas, J.H.Dark, J.Neuberger, Effect of donor smoking on survival after lung transplantation: a cohort study of a prospective registry, *Lancet*, 2012 Aug 25;380(9843):747-55
- ²³ J.D.Puskas, T.L.Winton, D.J.Miller, M.Scavuzzo, G.A.Patterson, Unilateral donor lung dysfunction does not preclude successful contralateral single-lung transplantation, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992;103:1015–1017
- ²⁴ F.Zafar, M.S.Khan, J.S.Heinle, I.Adachi, E.DMcKenzie, M.G.Schechter, G.B.Mallory, D.L.S. Morales, Does donor arterial partial pressure of oxygen affect outcomes after lung transplantation? A review of more than 12,000 lung transplants, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012 Apr;143(4):919-25
- ²⁵ K.G.Reyes, D.P.Masson, L.Thuita, E.R.Nowicki, S.C.Murthy, G.B.Petterson, E.H.Blackstone, Guidelines for donor lung selection: time for revision ?, *Ann Thorac Surg*, 2010 Jun;89(6):1756-64

-
- ²⁶ E.Gabbay, T.J.Williams, A.P.Griffiths, L.M.Macfarlane, T.C.Kotsimbos, D.S.Esmore, G.I.Snell, Maximizing the utilization of donors organs offered for lung transplantation, *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160: 265-71
- ²⁷ M.Straznicka, D.M.Follette, D.Eisner, P.F.Roberts, R.L.Menza, W.D.Babcock, Aggressive management of lung donors classified as unacceptable: excellent recipient survival one year after transplantation, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002; 124: 250-8
- ²⁸ R.J. Novick, L.E. Bennett, DM. Meyer, J.D. Hosenpud, Influence of Graft Ischemic Time and Donor Age on Survival After Lung Transplantation, *J Heart Lung Transplant*, 1999 May;18(5):425-31
- ²⁹ T.Otto, J.L.Bronwyn, H.Whitford, A.P.Griffiths, T.Kotsimbos, T.J.Williams TJ, G.I.Snell, Feasibility and utility of a lung donor score: correlation with post-transplant outcome, *Ann Thorac Surg*, 2007; 83: 257.
- ³⁰ J.M.Smits, W.Van der Bij, D.Van Raemdonck, E. de Vries, A.Rahmel, G.Laufer, M.De Pauw, Bruno Meiser, Defining an extended criteria donor lung: an empirical approach based on the Eurotransplant experience, *Transpl Int*, 2011 Apr;24(4):393-400
- ³¹ Données issues de l'Agence de la Biomédecine
- ³² J.R.Maurer, A.E.Frost, M.Estienne, T.Higenbottam, A.R.Glanville, International guidelines for the selection of lung transplant candidates, *The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society, Heart Lung*, 1998 Jul-Aug;27(4):223-9
- ³³ D.Espinosa, C.Baamonde, J.Illana, E.Arango, G.Carrasco, P.Moreno, F.J.Algar, A.Alvarez, F.Cerezo, F.Santos, J.M.Vaquero, J.Redel, A.Salvatierra, Lung cancer in patients with lung transplants, *Transplant Proc*, 2012 Sep;44(7):2118-9
- ³⁴ T.N.Machuca, L.A.Sidney Filho, S.M.Schio, S.M.Camargo, J.C.Felicetti, J.J.Camargo, Twelve-year survival of the first living-donor pediatric lung transplantation in Brazil, *J Pediatr*, 2012 Sep-Oct;88(5):413-6
- ³⁵ M.Stern, R.Souilamas, D.Texier, H.Mal, La transplantation pulmonaire : la satisfaction des besoins, *Rev Mal Respir*, 2008 ; 25 : 953-65
- ³⁶ J.C. Meneses, P. Gámez, A. Mariscal, C. Marrón, V. Díaz-Hellín, M. Cortes, A. de Pablo, E. Lopez, V. Perez, O. Gonzalez, L. Juarros, I. Martinez, F. Hermoso, R. Ávila, M. Zuluaga, and J.L.M. de Nicolás, Development of a Non-Heart-Beating Donor Program and Results After the First Year, *Transplantation Proc*, 44, 2047-2049 (2012)
- ³⁷ D.Gomez-de-Antonio, J.L.Campo-Cañaverl, S.Crowley, D.Valdivia, M.Cordoba, J.Moradiellos , J.M.Naranjo , P.Ussetti, A.Varela, Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited, *J Heart Lung Transplant*, 2012 Apr;31(4):349-53
- ³⁸ S.Steen, R.Ingemansson, A.Budrikis, R.Bolys, R.Roscher, T.Sjöberg. Successful

transplantation of lungs topically cooled in the non-heart-beating donor for 6 hours. *Ann Thorac Surg*, 1997;63(2):345-51

³⁹ P.Wierup, A.Haraldsson, F.Nilsson, L.Pierre, H.Scherstén, M.Silverborn, T.Sjöberg, U.Westfeldt, S.Steen, Ex vivo evaluation of nonacceptable donor lungs, *Ann Thorac Surg*, 2006;81(2):460-6

⁴⁰ E.Sage, S.Mussot, G.Trebbia, P.Puyo, P.Bonnette, C.Picard, M.Fischler, A.Chapelier, Lung Transplantation of initially rejected donors after ex-vivo lung reconditioning: the French experience, *Interact CardioVasc Thorac Surg*, (2013) 17 (suppl 1): S1-S62

⁴¹ M.Cypel, J.C.Yeung, T.Machuca, M.Chen, L.G.Singer, K.Yasufuku, M.de Perrot, A.Pierre, T.K.Waddell, S.Keshavjee, Experience with the first 50 ex vivo lung perfusions in clinical transplantation, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012 Nov;144(5):1200-6

⁴² N.Shigemura, C.Bermudez, B.GHattler, B.Johnson, M.Crespo, J.Pilewski, Y.Toyoda, Impact of graft volume reduction for oversized grafts after lung transplantation on outcome in recipients with end-stage restrictive pulmonary diseases, *J Heart Lung Transplant*, 2009 Feb;28(2):130-4

⁴³ T.Oto, H.Date, M.Hayama, A.Ando, N.Shimizu, Peripheral lung volume reduction improved early graft function in severe size mismatched living donor lobar lung transplantation, *Transplant Proc*, 2005 Dec;37(10):4515-21

Vu, le Président du Jury,

Ate Yh...

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

NOM : MADJER

PRENOM : TANIA

Transplantation pulmonaire : devenir à 6 mois des receveurs de greffons refusés au CHU de Nantes en raison d'un greffon jugé de mauvaise qualité et acceptés dans un autre centre de transplantation

RESUME

Introduction : La pénurie des greffons pulmonaires se grève d'une mortalité non nulle pour les patients sur liste d'attente. A Nantes on observe un taux élevé de refus de greffons. L'objectif de cette étude était l'analyse du devenir à 6 mois des receveurs de greffons pulmonaires refusés à Nantes en raison d'un greffon jugé de mauvaise qualité (greffon marginal) et acceptés dans un autre centre.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective sur l'année 2012. Les données étaient recueillies auprès de l'Agence de la Biomédecine et sur le logiciel COLT (COhort Lung Transplantation).

Résultats : Il n'existait pas de différence significative en termes de survie et de VEMS à 6 mois pour ces patients par rapport aux receveurs de greffons classiques transplantés au CHU de Nantes. L'association d'anomalies à l'imagerie et de stigmates d'infection respiratoire semblait par contre délétère.

Conclusion : Les greffons marginaux peuvent donc être acceptés sans altération de la survie ou de la fonction respiratoire à 6 mois.

MOTS-CLES

Transplantation pulmonaire, greffons « marginaux », survie, VEMS.