

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2014

N° 012

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES chirurgie générale  
DESC chirurgie Cardiaque et Thoracique

par

*Philippe Lacoste*  
né le 28 Juin 1983

---

Présentée et soutenue publiquement le 16 Mai 2014

---

RESULTATS CLINIQUES DE LA TRANSPLANTATION BIPULMONAIRE  
CHEZ 156 PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE  
DANS LE CADRE DE LA COHORTE COLT

---

Président : Monsieur le Professeur Olivier Baron

Directeur de thèse : Mr le Professeur Antoine Magnan

## *REMERCIEMENTS :*

Je remercie tout particulièrement Mr le Pr A.Magnan, de m'avoir permis de réaliser ce travail, et de l'avoir dirigé. J'apprécie sincèrement la qualité de nos rapports et notre ambiance de travail.

Je remercie également Mr le Pr O.Baron, d'avoir bien voulu présider ma thèse, de me permettre d'évoluer dans son service et de soutenir les projets en cours et à venir.

A Mr le Pr Chapelier, qui m'a fait l'honneur de m'accueillir dans son service pendant 6 mois et de participer à ce jury de thèse. En plus de l'expérience formidable que m'a apporté cet Inter-CHU, j'ai pu mesurer ses qualités de chef de service et ses qualités humaines. J'ai pour vous une estime profonde.

J'en profite également pour remercier l'ensemble de l'équipe de Foch qui, malgré l'éloignement, ont rendu ce stage dense et chaleureux.

A Mr le Pr Pascal Thomas, dirigeant un service de chirurgie thoracique exemplaire et reconnu, qui m'honore par sa présence et son expertise.

Au Dr Christian Périgaud, qui m'enseigne depuis le début une chirurgie rigoureuse. C'est un plaisir de travailler ensemble, et d'apprendre la chirurgie thoracique ainsi.

Au Dr Isabelle Danner-Boucher, qui a bien voulu accepter de participer à mon jury de Thèse, et s'occupe au plus près de nos patients atteints de mucoviscidose.

A l'ensemble des chirurgiens et cardiologues du service de CTCV (Dr Al Habash, Pr Roussel, Dr Mugniot, Dr Sénage, Dr Gaudin, Dr Pattier, Dr Michel) qui ont bien voulu me former et m'intégrer depuis plus de 5 ans. J'ai toujours pu compter sur leurs conseils et leurs soutiens. A Mr le Pr Despins, qui a débuté le programme de transplantation pulmonaire à Nantes.

A mes co-internes de ce 9<sup>ième</sup> semestre (Guillaume, Annabelle, Aurore, Tristan, Jérôme) qui ont permis de rendre cette thèse en temps et en heure.

A tous les ARC et médecins investit dans COLT, dont la gentillesse et la réactivité ont permis la réalisation de ce travail.

Au Dr Etienne Gaisne, qui le premier en 2000, m'a ouvert les portes de son bloc opératoire, entretenant déjà la passion qui m'anime depuis mon plus jeune âge.

A mon père, que j'admire plus qu'il ne le pense, et mes 3 grands frères, qui sont d'éternels soutiens, et toujours dans la bonne humeur.

A ma mère, partie injustement trop tôt, dont le cœur pur n'aurait probablement pas pu masquer une fierté probablement démesurée, mais qui manque aujourd'hui.

A Léo et Valentin, mes 2 trésors, leurs sourirs sont un bonheur au quotidien, leurs regards une force pour avancer.

Enfin à ma nini, cette thèse est forcément un peu la tienne, tant tu m'épaule depuis le début (et même avant !!), je te dois tant. Tu est une formidable épouse, une vraie belle personne à côté de qui j'ai la chance de vivre. Vois à travers ces quelques lignes l'expression de ma grande admiration et de tout mon amour.

## ABBREVIATIONS

|  |  |
|--|--|
| A1AD : Alpha-1 Antitripsine Deficit                        | EVLP : Ex Vivo Lung Perfusion                                    |
| ARC : Attachés de Recherche Clinique                       | ILD : Interstitial Lung Disease                                  |
| BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive           | IMC : Indice de Masse Corporel                                   |
| CEC : Circulation Extra Corporelle                         | IPAH = PPH : Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension          |
| CF : Cystic Fibrosis                                       | IPF : Idiopathic Pulmonary Fibrosis                              |
| CFTR : Cystic Fibrosis conductance Transmembrane Regulator | ISHLT : International Society for Heart and Lung Transplantation |
| CG : Culot Globulaire                                      | ns : non significatif  |
| CLAD : Chronic Lung Allograft Dysfunction                  | OLD : Oxygénothérapie Longue Durée                               |
| CLAD (Chronic Lung Allograft Dysfunction)                  | OP : Off Pump  |
| CMV : CytoMegaloVirus                                      | PFC : Plasma Frais Congelé                                       |
| COLT (COhort in Lung                                       | SDRM : staphylocoque doré résistant à la méthicilline            |
| COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease               | SU : Super Urgence Transplantation                               |
| CPT : Capacité Pulmonaire Totale                           | UNOS : United Network for Organ Sharing                          |
| CRF : cahier d'observation                                 | VEMS : Volume Expiré Maximal en 1 seconde                        |
| DPG : Défaillance Primaire du Greffon                      | VI : Ventilation Invasive  |
| EBV : Epstein Barr Virus                                   | VNI : Ventilation Non Invasive                                   |
| ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation                 | VR : Volume Résiduel   |

## SOMMAIRE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1- INTRODUCTION</b> .....  | <b>7</b>  |
| 1-1 – La mucoviscidose .....  | 7         |
| 1-2 – La transplantation pulmonaire .....   | 9         |
| 1-2-1 - <i>Historique</i> .....   | 9         |
| 1-2-2 - <i>La transplantation pulmonaire en 2013</i> .....                          | 11        |
| 1-2-3 - <i>Résultats</i> .....  | 13        |
| 1-3 – Dysfonction chronique du greffon .....  | 16        |
| 1-4 – Objectifs.....  | 17        |
| <b>2- PATIENTS ET METHODES</b> .....  | <b>18</b> |
| 2-1 – protocole COLT .....  | 18        |
| 2-2 – Base de données.....  | 19        |
| 2-3 – Sélection des patients .....  | 21        |
| 2-5 – Présentation des données et analyse statistique.....                          | 24        |
| <b>3- RESULTATS</b> .....   | <b>25</b> |
| 3-1 – Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.....                        | 25        |
| 3-1-1 - <i>Caractéristiques cliniques</i> .....                                     | 25        |
| 3-1-2 - <i>Données paracliniques</i> .....  | 26        |
| 3-1-3 - <i>Colonisations bactériennes avant transplantation</i> .....               | 27        |
| 3-2 – Données pré-Transplantation .....   | 30        |
| 3-3 – Données opératoires.....  | 33        |
| 3-4 – Complications post-opératoires.....   | 34        |
| 3-4-1 - <i>Mortalité</i> .....  | 34        |
| 3-4-2 - <i>Complications post-opératoire précoces</i> .....                         | 34        |
| 3-4-3 - <i>Autres complications à moyen terme</i> .....                             | 36        |
| 3-5 – Immunologie .....   | 37        |
| 3-6 – Fonction respiratoire au cours du suivi.....                                  | 38        |
| 3-7 – Rejets au cours du suivi .....  | 39        |
| 3-8 – SURVIE et analyses des sous-groupes .....                                     | 41        |
| 3-8-1 - <i>survie globale</i> .....   | 41        |
| 3-8-2 - <i>Résultats de la Super Urgence (SU)</i> .....                             | 42        |
| 3-8-3 - <i>Analyses des assistance per-opératoire</i> .....                         | 45        |
| 3-8-4 - <i>Résultats de l'ECMO en « bridge to transplant »</i> .....                | 50        |
| 3-8-5 - <i>Survie des patients nécessitant une assistance post-opératoire</i> ..... | 51        |
| <b>4- DISCUSSION</b> .....  | <b>52</b> |
| 4-1 – Données pré-transplantation.....  | 52        |
| 4-1-1 - <i>Délais d'attente sur liste et Super Urgence</i> .....                    | 52        |
| 4-1-2 - <i>Réhabilitation et préservation du greffon pulmonaire</i> .....           | 54        |
| 4-1-3 - <i>ECMO « bridge to transplant »</i> .....                                  | 55        |
| 4-1-4 - <i>Colonisation bronchique</i> .....  | 56        |
| 4-2 – Transplantation .....   | 58        |
| 4-2-1 - <i>Voies d'abord et complications</i> .....                                 | 58        |
| 4-2-2 - <i>Réduction de volume</i> .....  | 60        |
| 4-2-3 - <i>Assistance per-opératoire</i> .....                                      | 61        |
| 4-3 – Défaillance primaire du Greffon et ECMO .....                                 | 64        |
| 4-4 – Immunologie .....   | 64        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4-4-1 – Rejet aigu et CLAD.....                                 | 64        |
| 4-4-2 – mismatch EBV .....                                      | 65        |
| 4-5 – Résultats.....  | 66        |
| 4-5-1 – Survie.....   | 66        |
| 4-5-2 – Fonction respiratoire et complications bronchiques..... | 67        |
| 4-6 – Limites de l'étude .....                                  | 68        |
| 4-7 – Conclusion .....  | 69        |
| <b>5- BIBLIOGRAPHIE .....</b>                                   | <b>70</b> |

# 1- INTRODUCTION

## 1-1 – La mucoviscidose

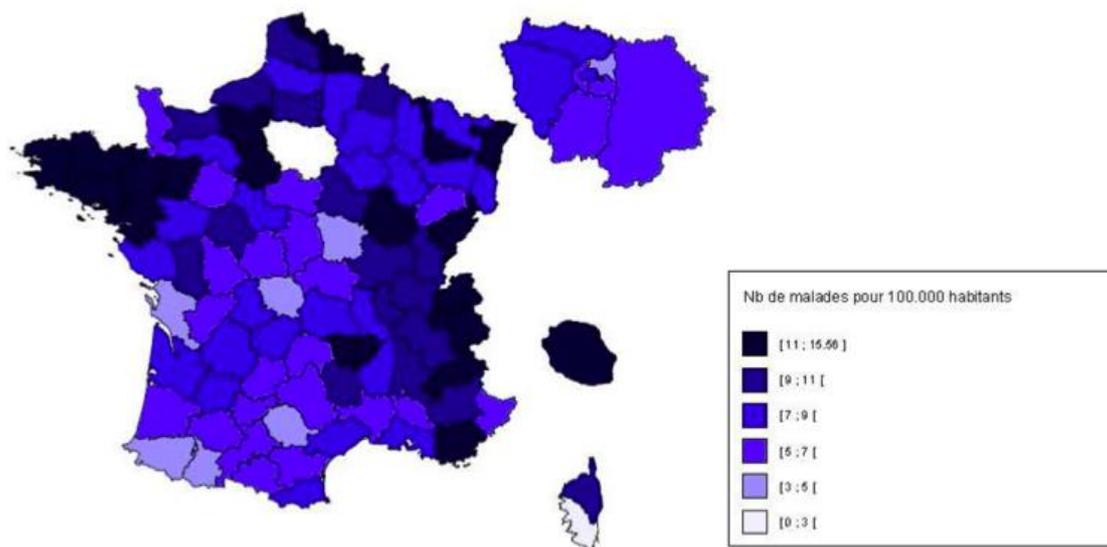
La mucoviscidose est aujourd'hui la maladie génétique la plus fréquente dans la population caucasienne, et touche environ 1 naissance sur 5000 <sup>1</sup>. Due à une mutation sur le gène codant pour la protéine CFTR (pour Cystic Fibrosis conductance Transmembrane Regulator), impliquée dans des transports d'ions et d'eau, elle entraîne la production dans l'appareil respiratoire d'un mucus épais et visqueux. La morbidité de cette pathologie est très lourde puisque les malades sont sujets à de très nombreuses et récurrentes infections bactériennes, fongiques ou virales. Le système digestif étant également touché, cela entraîne chez ces patients de nombreuses carences vitaminiques, à la source d'un retard staturo-pondéral marqué <sup>2</sup>. Il n'existe pas de traitement visant à guérir la mucoviscidose, même si ces patients sont contraints de suivre une polymédication très importante, visant principalement à pallier les déficits engendrés par la maladie. Broncho-dilatateurs, fluidifiants bronchiques, compléments vitaminiques, antibiotiques quotidiens ou cures intraveineuses font partie du lourd traitement de ces patients. L'espérance de vie dans la mucoviscidose est également nettement plus limitée que dans la population générale, et ne dépasse pas 50 ans aujourd'hui. L'évolution de la maladie se fait le plus souvent vers l'insuffisance respiratoire et la fibrose pulmonaire, ce qui mène au décès des patients.

La transplantation bi-pulmonaire, technique chirurgicale développée depuis la fin des années 1980 permet d'augmenter la durée et la qualité de vie des malades <sup>3</sup>. D'autres pathologies induites surviennent telles que rejets aigu et/ou chronique du greffon, des infections favorisées par le traitement immunosuppresseur et certaines pathologies cancéreuses type lymphome <sup>4-6</sup>.

D'après l'association Vaincre la mucoviscidose, la France compte quelque 6300 patients atteints de mucoviscidose, et 2 millions de porteurs sains.

L'espérance de vie pour les enfants nés en 2006 est de 47 ans, et, en 2010, l'âge moyen de décès était de 29 ans <sup>7</sup>. Le nombre de patients recensés malades de la mucoviscidose et suivis par les centres est en constante augmentation depuis 1992, et atteint 5758 patients en 2010, dont 52 % d'enfants. Les hommes et les femmes sont en proportions égales, avec 51% contre 49 % de femmes atteintes. La pyramide des âges des patients malades est bien représentative du très jeune âge de ces patients, puisque ce ne sont pas moins de 94 % des patients qui ont moins de 40 ans ; l'âge moyen était de 18,1 ans en 2010 pour une médiane de 16 ans.

La prévalence de la mucoviscidose est très variable selon les régions de France (Figure 1) : ce sont ainsi la Bretagne, les départements des Alpes, l'est de la France en général, ainsi que l'île de la Réunion, qui enregistrent les plus fortes prévalences (entre 9 et 16 malades pour 100 000 habitants). A l'opposé, les régions du sud-ouest et des Pyrénées enregistrent un taux de prévalence des plus faibles de France, avec « seulement » de 3 à 7 malades pour 100 000 habitants.



**Figure 1. Prévalence de la mucoviscidose par département (nombre de patients pour 100 000 habitants), d'après le Registre Français de la Mucoviscidose**

## **1-2 – La transplantation pulmonaire**

### **1-2-1 - Historique**

#### **Transplantation cardio-pulmonaire**

En 1981, Reitz et Wallwork réalisent à Stanford la première transplantation cardio-pulmonaire, dans le cadre d'une pathologie vasculaire pulmonaire avec insuffisance cardiaque droite <sup>8,9</sup>. Précédant Cooper, ils sont ainsi les premiers à utiliser la ciclosporine en transplantation pulmonaire humaine. Dans le traitement de la mucoviscidose, la première transplantation cardio-pulmonaire est réalisée à Pittsburg en 1984, avec une survie de 6 semaines <sup>10</sup>. A partir de la même année, cette technique est développée en Angleterre, avec des résultats encourageants d'emblée <sup>11,12</sup>. Sur 13 patients atteints de mucoviscidose et inclus dans le programme de transplantation de Cambridge, 6 ont été transplantés, avec un seul décès précoce et 5 patients vivants et améliorés symptomatiquement après 3 à 29 mois de recul. Le taux d'infection n'apparaît pas plus élevé que dans les autres indications de transplantation cardio-pulmonaire, et cette technique a pu être standardisée précocement <sup>13</sup>.

#### **Transplantation bi pulmonaire en bloc**

La transplantation bi pulmonaire en bloc fut développée par l'équipe de Toronto en 1986 <sup>14</sup>. Décrite par Patterson, cette technique consiste en l'implantation du bloc bipulmonaire en un temps sous circulation extracorporelle, avec anastomose trachéale entourée d'un lambeau épiplœique, puis anastomose atriale gauche et anastomose artérielle pulmonaire <sup>15</sup>. Les 6 patients transplantés pour bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ont pu quitter l'hôpital et rester en vie avec une amélioration fonctionnelle après un recul de 5 à 15 mois. Cependant, cette technique expose à un risque élevé d'ischémie anastomotique. Pour pallier ce risque, deux techniques ont été développées, la revascularisation bronchique et les anastomoses bronchiques séparées. Ces techniques avaient en commun un allongement du temps d'intervention, ainsi qu'un intérêt limité à la transplantation bipulmonaire en bloc avec anastomose trachéale basse. La revascularisation bronchique est donc abandonnée depuis le développement de la transplantation bipulmonaire séquentielle.

### **Transplantation bipulmonaire séquentielle**

En 1992, la technique de transplantation pulmonaire avec anastomoses bronchiques est simplifiée par l'équipe de l'Hôpital Foch, qui propose la transplantation bipulmonaire séquentielle <sup>16</sup>. L'intervention débute par une pneumonectomie du côté le moins fonctionnel, puis par la réimplantation du greffon correspondant. On réalise successivement l'anastomose bronchique au niveau de la bronche souche, l'anastomose atriale, puis l'anastomose artérielle pulmonaire. Le greffon est reventilé, et la même procédure est réalisée de l'autre

coté, sans recours systématique à la CEC. Cette technique chirurgicale est désormais adoptée par de nombreuses équipes.

### 1-2-2 - La transplantation pulmonaire en 2013

---

| <b>Consensus 2006</b>   |
|---|
| <b>Critères de démarche pré-greffe</b>                            |
| VEMS < 30%  |
| VEMS > 30% et déclin rapide du VEMS, surtout chez une jeune femme |
| Exacerbation nécessitant un séjour en réanimation                 |
| Exacerbations fréquentes avec antibio-réquérance majorée          |
| Pneumothorax récidivants  |
| Hémoptysies non contrôlées par l'embolisation                     |
| <b>Critères de transplantation</b>                                |
| Insuffisance respiratoire oxygène-dépendante                      |
| Hypercapnie   |
| Hypertension artérielle pulmonaire                                |

Recommandations internationales appliquées à la mucoviscidose pour la sélection de candidats à la transplantation pulmonaire, selon l'ISHLT

Le tableau ci-dessus détaille les critères actuels de l'ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) en ce qui concerne la démarche pré-greffe et les critères de transplantation pour les patients atteints de mucoviscidose<sup>17</sup>.

D'après le registre de l'International Society for Heart and Lung Transplantation<sup>18</sup>, en 28 ans, 42 069 transplantations pulmonaires ont été réalisées dans 177 centres à travers le monde. Si le nombre de transplantations monopulmonaires est stable depuis 1994, le nombre de transplantations bipulmonaires ne fait qu'augmenter (figure 2). Depuis cette date, les équipes se sont spécialisées, et actuellement 52% des transplantations pulmonaires sont effectuées par 31 centres réalisant plus de 30 transplantations par an. Avec 322

transplantations pulmonaires en 2012, la France est le 3<sup>ème</sup> pays en nombre de transplantations pulmonaires derrière les USA et l'Allemagne.

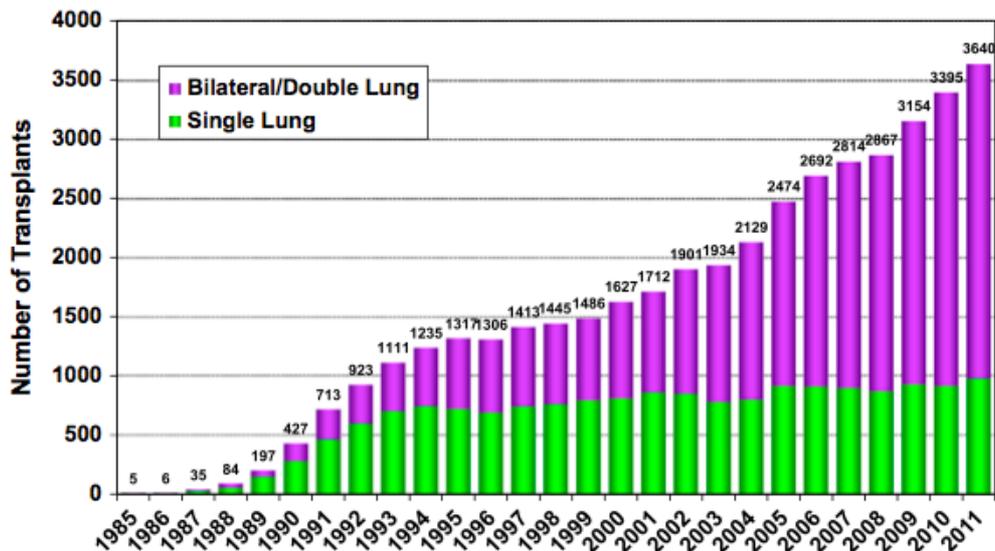


Figure 2. Nombre de transplantations pulmonaires rapportées par année et par type d'intervention. ISHLT 2013

Dans le monde, l'indication préférentielle reste la broncho-pneumopathie chronique obstructive avec emphysème (emphysema - 34%), devant la fibrose pulmonaire idiopathique (IPF - 24%), la mucoviscidose (cystic fibrosis - 17%), le déficit en alpha-1 antitrypsine (A1A - 6%) et l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (PPH - 4%) (Figure 3). On peut noter également que, au niveau international, la mucoviscidose représente 26% des transplantations bipulmonaires (figure 4).

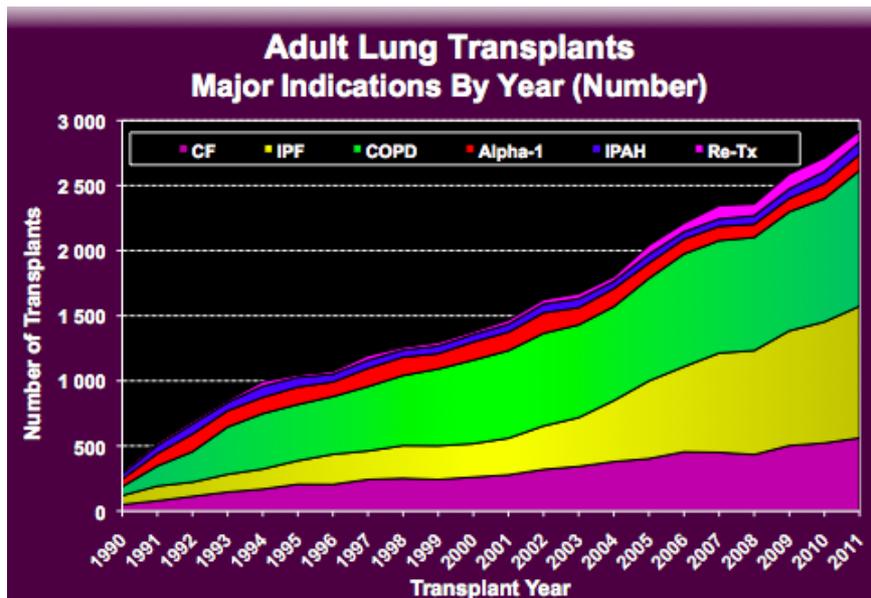


Figure 3. Indications à la transplantation pulmonaire en fonction de l'année. ISHLT 2013.

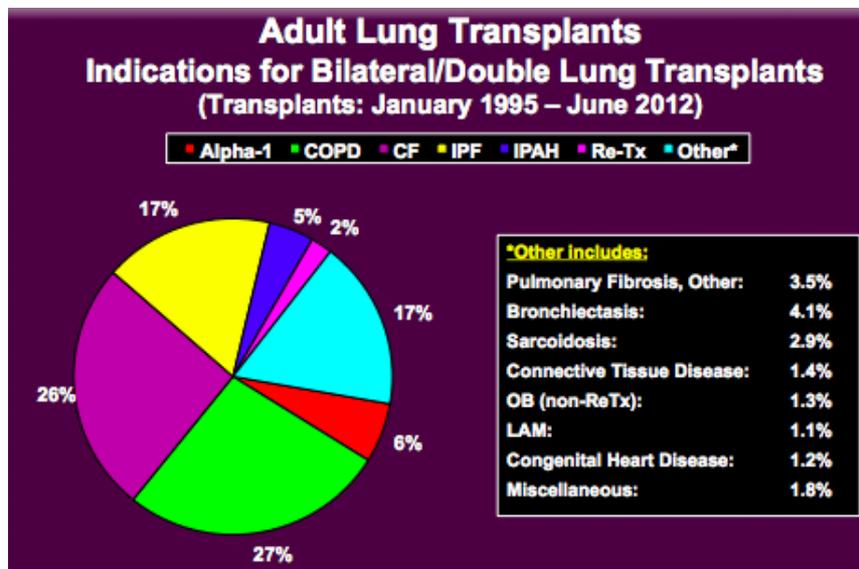


Figure 4. Indications à la transplantation bipulmonaire. ISHLT 2013.

La répartition des indications est sensiblement différente en France avec, selon le rapport 2012 de l'agence de biomédecine (ABM): l'emphysème-BPCO représente 29% des indications et la mucoviscidose 29%.

### 1-2-3 - Résultats

Grâce à l'organisation des équipes, aux progrès de l'anesthésie et de la réanimation, et à l'amélioration des protocoles d'immunosuppression, les

résultats de la transplantation pulmonaire n'ont cessé de s'améliorer lors des 20 dernières années.

Aujourd'hui, la transplantation pulmonaire pour mucoviscidose donne les meilleurs résultats en terme de survie par rapport aux autres indications de transplantation pulmonaire, en France (figure 6) et dans le monde (figure 7), à moyen et long terme. La médiane de survie, au niveau international, pour les patients transplantés pour mucoviscidose est de 7,8 ans. En France, la survie à 1 an de ces patients, selon l'Agence de la biomédecine, est de 78,9 %.

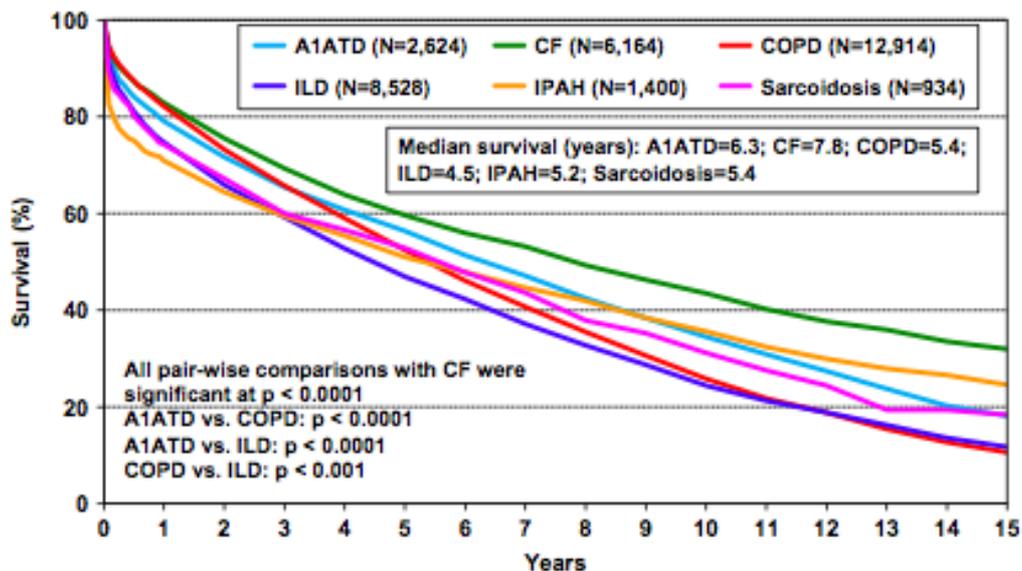
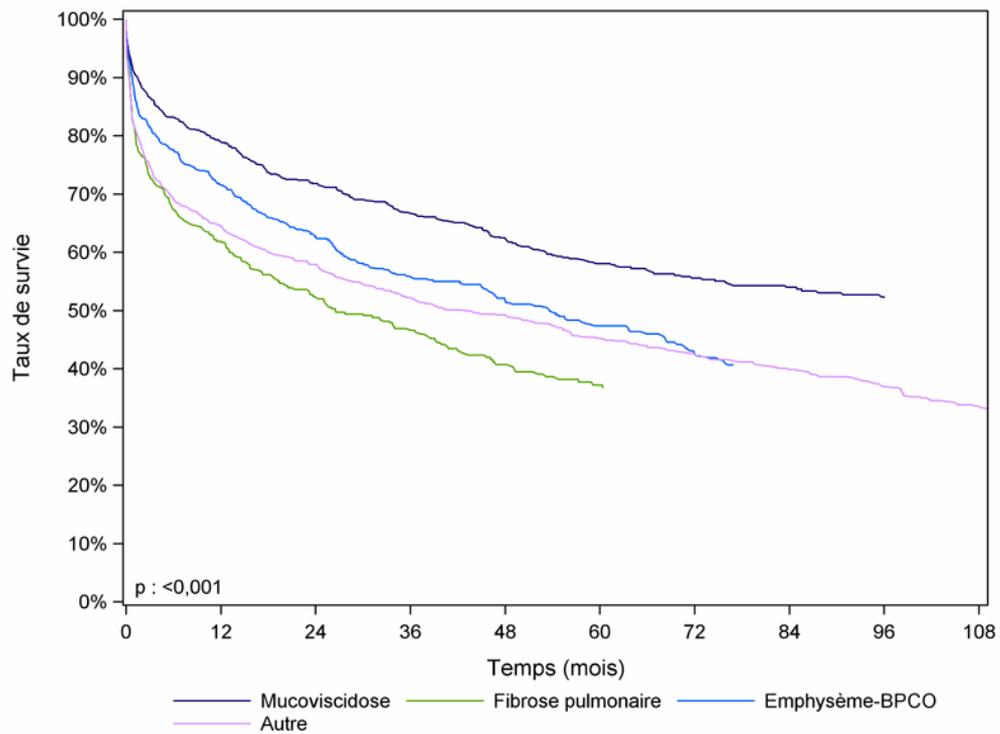


Figure 5. Survie par diagnostic dans le monde. ISHLT 2013.



| Indication de greffe       | N   | Survie à 1 mois          | Survie à 1 an            | Survie à 5 ans           | Survie à 10 ans | Médiane de survie (mois) |
|----------------------------|-----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| <b>Mucoviscidose</b>       | 880 | 90,9%<br>[88,8% - 92,6%] | 78,9%<br>[76,1% - 81,5%] | 58,1%<br>[54,3% - 61,6%] | NO              | NO                       |
| nombre de sujets à risque* |     | 799                      | 665                      | 279                      | 85              |                          |
| <b>Fibrose pulmonaire</b>  | 472 | 81,7%<br>[77,9% - 85,0%] | 61,9%<br>[57,3% - 66,1%] | 37,2%<br>[32,1% - 42,3%] | NO              | 26,5<br>[19,5 - 38,6]    |
| nombre de sujets à risque* |     | 380                      | 273                      | 75                       | 19              |                          |
| <b>Emphysème-BPCO</b>      | 654 | 88,1%<br>[85,4% - 90,4%] | 71,6%<br>[68,0% - 74,9%] | 47,4%<br>[42,9% - 51,8%] | NO              | 53,6<br>[44,9 - 68,2]    |
| nombre de sujets à risque* |     | 570                      | 428                      | 145                      | 36              |                          |
| <b>Autre</b>               | 922 | 81,6%<br>[78,9% - 84,0%] | 64,6%<br>[61,4% - 67,6%] | 45,2%<br>[41,8% - 48,6%] | NO              | 43,6<br>[33,6 - 55,5]    |
| nombre de sujets à risque* |     | 739                      | 578                      | 291                      | 122             |                          |

[ ] : Intervalle de confiance  
 NO : non observable  
 \* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun événement n'est survenu

Figure 6. Survie par indication en France. Agence de la Biomédecine 2012.

### 1-3 – Dysfonction chronique du greffon

La principale complication à long terme de la transplantation pulmonaire est la survenue d'une dysfonction chronique de greffon ou CLAD (Chronic Lung Allograft Dysfunction), témoignant d'un processus habituellement reconnu comme un rejet chronique, aboutissant à la perte de l'organe. Bien qu'une meilleure maîtrise des traitements immunosuppresseurs ait permis d'en diminuer l'incidence, le CLAD survient encore dans 35 à 50% des cas dans les 2 à 5 ans. Sa physiopathologie est encore largement inconnue et a peu été étudiée, essentiellement en raison de la rareté des malades atteints et de la difficulté d'accès à des prélèvements. On sait toutefois qu'il s'agit d'un processus immunologique dans lequel de nombreuses populations cellulaires et plusieurs groupes de médiateurs sont impliqués, comme l'ont montré les études transversales antérieures, sans qu'il soit possible de dire actuellement lesquels sont mis en jeu précocement, faute d'étude prospective longitudinale. La cohorte COLT (Cohort in Lung Transplantation) a vocation à répondre à ces 2 limitations, en offrant aux centres participants l'infrastructure de recherche clinique nécessaire aux études multicentriques, et en facilitant l'accessibilité à des prélèvements provenant de transplantés pulmonaires à des laboratoires de recherche intéressés par la biologie de la transplantation pulmonaire.

La cohorte COLT (détaillée dans le Chapitre 2), coordonnée par le CHU de Nantes, consiste en la mise en commun d'une biocollection associée au recueil prospectif par les centres participants des données cliniques et fonctionnelles des malades dans une base commune.

## 1-4 – Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer les résultats de la transplantation bipulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose, dans le cadre de la cohorte COLT. Nous avons sélectionné, à partir de la base de données informatique de COLT, les patients transplantés biplumoniaires pour mucoviscidose, ayant un recul post-transplantation au minimum d' 1 an, afin d'étudier les caractéristiques de cette population homogène, multicentrique, et les résultats en terme de morbi-mortalité de la transplantation bipulmonaire.

Les objectifs secondaires sont d'étudier la transplantation bipulmonaire dans le contexte d'inscription en Super Urgence d'une part, et d'évaluer les assistances extracorporelles (Circulation Extra Corporelle CEC et ExtraCorporeal Membrane Oxygenation ECMO) d'autre part.

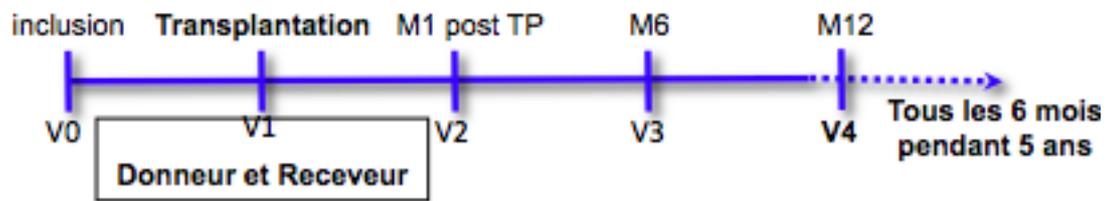
## **2- PATIENTS ET METHODES**

### **2-1 – protocole COLT**

COLT (**CO**hort in **L**ung **T**ransplantation) consiste en la mise en commun par les centres participants des données cliniques, biologiques, fonctionnelles et radiologiques des malades, recueillies de façon prospective, homogène et standardisée dans une base de données commune, associée à la réalisation d'une biocollection comprenant des échantillons d'ARN, de tissus, d'ADN et de plasma, instituée dans le cadre du Centre de Ressource Biologiques du CHU de Nantes.

L'objectif de cette cohorte est de réaliser une étude longitudinale du développement du CLAD (Chronic Lung Allograft Dysfunction) chez des patients transplantés pulmonaires suivis sur 5 ans post- transplantation, dans le but d'identifier et valider de nouveaux biomarqueurs du développement du CLAD. Coordonnée par le Centre National de Référence Mucoviscidose de Nantes, l'étude COLT implique tous les centres de transplantation Français. Elle s'ouvre depuis 2012 à l'Europe, avec un centre en Belgique.

Les patients inclus après avoir été informés et avoir donné leur consentement éclairé signé pour la biocollection, sont revus à la date de la transplantation, à 1 et à 6 mois après la greffe, puis tous les 6 mois pendant 5 ans. Lors de la transplantation un prélèvement sanguin du donneur et du receveur sont réalisés, et une biopsie de poumon natif stockée. A chaque visite de suivi, un prélèvement sanguin est réalisé (figure 7). Un surnageant d'expectoration induite, un condensat d'air exhalé ou du liquide et des cellules de lavage broncho-alvéolaire sont obtenus selon les habitudes des équipes dans le cadre du suivi systématique des transplantés pulmonaires, ou en cas de suspicion de rejet, d'infection pulmonaire ou de CLAD.



**figure 7 : déroulement du protocole COLT**

## 2-2 – Base de données

Une base de données COLT, regroupant toutes les informations nécessaires à l'étude a été créée à partir du portail de gestion « INTEGRALIS », actuellement en place à Nantes, en ajoutant les rubriques et items spécifiques à la cohorte COLT et en disséminant cette base sur les autres centres participants. Chaque patient peut y être entré comme dans un cahier d'observation (CRF) classique. Toutes les informations requises par le protocole sont présentes dans la base COLT. Elle comprend les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole et toutes les données nécessaires aux analyses statistiques, ainsi que les données pour déceler les écarts majeurs au protocole.

Concernant le recueil prospectif des données cliniques, fonctionnelles et biologiques, ainsi que les résultats obtenus, ils sont entrés en temps réel par des attachés de recherche clinique (ARC) dans la base de données COLT.

Les paramètres qui nécessitent une interprétation médicale sont recueillis sur support papier par les médecins investigateurs au cours du suivi régulier des patients. Ces données sont ensuite entrées, contrôlées puis validées sur COLT par les ARC habilités à implémenter la base de données.

En ce qui concerne l'infrastructure technique de la base COLT, un serveur dédié à COLT est mis en place, afin de garantir un maximum d'accessibilité et de performance sur l'utilisation de la base de données, compte tenu du fait qu'il est accessible par tous les centres investigateurs du projet COLT. Ce serveur est hébergé dans un DataCenter qui apporte toutes les garanties en termes de sécurité et de vitesse d'accès. Des comptes d'accès verrouillés sont délivrés à chaque personne participant à COLT et chargée de rentrer ou de monitorer les données. Des profils utilisateurs spécifiques sont créés pour les médecins investigateurs, les ARC chargés de saisir les données scientifiques et les ARC de la promotion (lecture seule des données, sans possibilité de saisie).

Le codage des patients est fait de la manière suivante. La première lettre du nom, la première lettre du prénom, et la date de naissance sont les seules informations qui figurent dans la base de données et qui permettent de rattacher à posteriori le CRF au patient. Le responsable de la recherche est également tenu de rendre anonyme tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (compte-rendus d'examens d'imagerie, de biologie...) qui seraient joints au CRF.

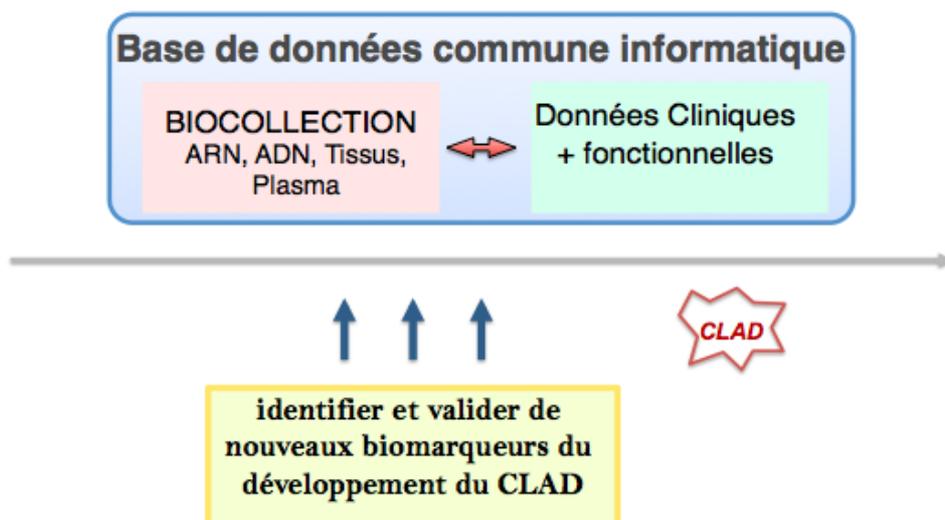
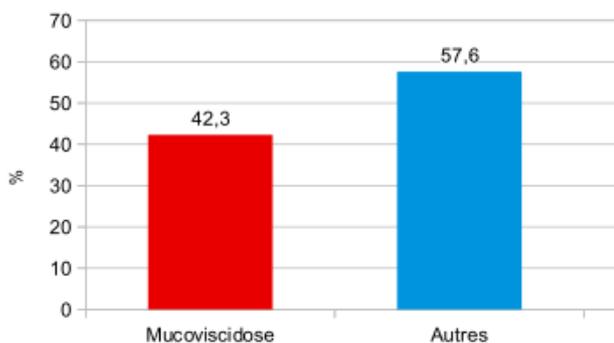


figure 8 : schématisation de la méthodologie du protocole COLT

## 2-3 – Sélection des patients

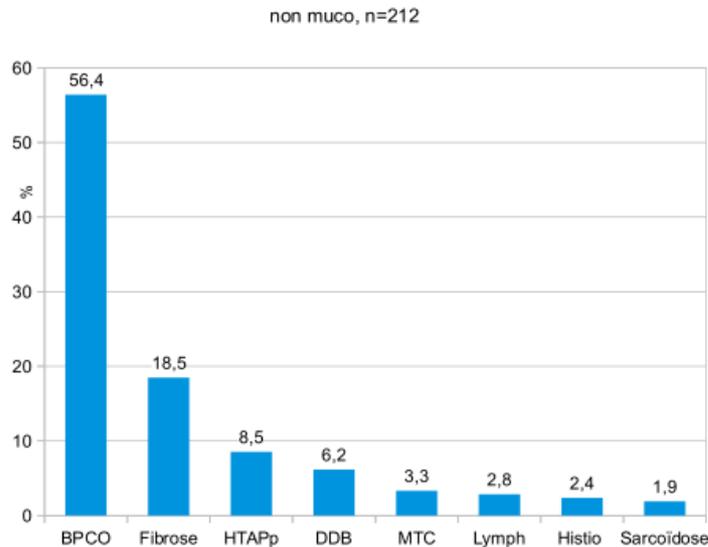
A partir de la base de données COLT, nous avons choisi d'étudier les patients transplantés pulmonaires atteints de mucoviscidose, ayant au moins 1 an de suivi post-transplantation. Pour établir la cohorte la plus homogène possible, nous avons sélectionné les patients atteints de mucoviscidose transplantés bipulmonaires, en excluant les patients transplantés cardio-pulmonaire, bi-lobaire et mono-pulmonaire.

Les extractions à partir de la base de données ayant débutées en Juin 2013, les patients sélectionnés ont été transplantés entre Octobre 2009 (début de la cohorte COLT) et Juin 2012 (permettant 1 an de suivi minimum). Au 28 Juin 2013, 903 patients étaient inclus dans COLT, dont 778 patients transplantés pulmonaires. Parmi eux, 369 avaient bénéficié d'une transplantation bipulmonaire permettant un suivi supérieur à 1 an.



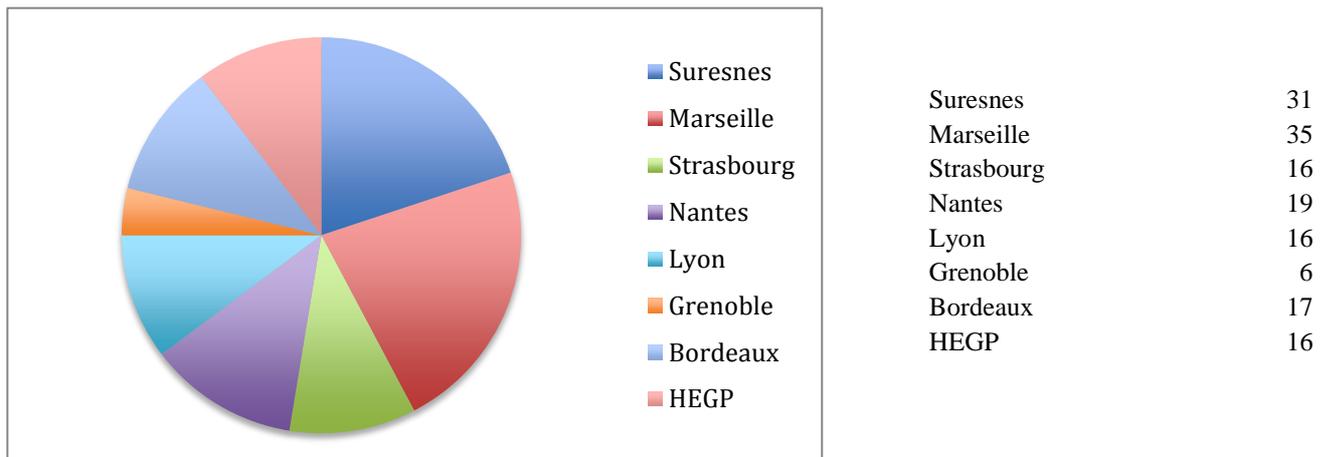
**figure 9 : Maladie initiale des patients transplantés bipulmonaires permettant 1 an de suivi post-transplantation**

Les étiologies des transplantations bipulmonaires des patients non atteints de mucoviscidose sont représentées dans la figure 10. Les maladies initiales dominantes sont 1 BPCO (56,4 %, n=119) et les fibroses (18,5%, n=39).



**figure 10 : étiologies des 212 patients transplantés bipulmonaires non atteints de mucoviscidose et ayant 1 an de suivi post-transplantation en Juin 2013**

Dans cette étude, notre population d'intérêt correspond à 156 patients, atteints de mucoviscidose, transplantés bipulmonaires depuis plus d'1 an. Il s'agit d'une étude avec une extraction de données cliniques multicentriques, préalablement recueillies prospectivement par les 11 centres de transplantation pulmonaire français (figure 11).



**figure 11 : centres de suivi des 156 patients atteints de mucoviscidose transplantés**

Concernant la représentativité de la cohorte, il convient de noter que les patients inclus dans COLT et transplantés représentent environ 75% du nombre total réel de patients transplantés pulmonaire en France au cours de la même période. La cause majoritaire de non-inclusion est le refus du patient de participer au protocole.

Dans cette étude, parmi les 156 patients transplantés atteints de mucoviscidose, 5 patients bénéficient de leur 2<sup>ème</sup> transplantation bipulmonaire à cause d'une bronchiolite oblitérante sur leur 1<sup>er</sup> greffon. Enfin, 5 patients bénéficient de transplantations combinées (1 poumons-reins, 4 poumons-foie).

## 2-5 – Présentation des données et analyse statistique

Les statistiques descriptives de variables continues sont exprimées en moyenne +/- déviation standard. Les statistiques descriptives de variables discrètes sont exprimées en nombre et proportion. Les variables continues sont analysées à l'aide des tests de Student et de Mann et Whitney (2 groupes) ou ANOVA et Kruskal Wallis (3 groupes). Les variables discontinues sont analysées à l'aide des tests de Fisher et du Chi<sup>2</sup>. Les courbes de survie sont établies selon l'estimation de Kaplan Meier, et comparées à l'aide du test du logrank. Toutes les analyses de données ont été réalisées sur le logiciel GraphPad®.

## 3- RESULTATS

### 3-1 – Caractéristiques des patients inclus dans l'étude

#### 3-1-1 - Caractéristiques cliniques

La population de 156 patients est composée de 48% d'hommes, avec un âge moyen de 27,5+/-7,6 ans. L'Indice de Masse Corporel moyen est de 18+/- 1,8 kg/m<sup>2</sup>. 64,1 % des patients requiert une Ventilation Non Invasive (VNI), tandis que 3,8 étaient intubés (VI : Ventilation Invasive) avant la transplantation. La majorité des patients (83,3%) sont dépendant d'une Oxygénothérapie Longue Durée (figure 12).

|                               | N=156         |
|-------------------------------|---------------|
| âge                           | 27,9 +/- 7,9  |
| sexe ratio (H/F)              | 0,48          |
| IMC (kg/m2)                   | 18 +/- 1,9    |
| VNI (n,%)                     | 105 (67%)     |
| VI (n, %)                     | 6 (4%)        |
| OLD (n, %)                    | 146 (93%)     |
| Débit O2 (l/min)              | 2,25 +/- 1,12 |
| Durée Oxygénothérapie (h/24h) | 20,14 +/- 6,7 |

**figure 12 : caractéristiques cliniques pré-transplantation des 156 patients inclus.** IMC : Indice de Masse Corporel, VNI : Ventilation Non Invasive, VI : Ventilation Invasive, OLD : Oxygénothérapie Longue Durée

### 3-1-2 – Données paracliniques

Concernant les Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (figure 7) des patients avant la transplantation, le VEMS moyen est de 23,82%, avec un rapport de Tiffeneau (VEMS/CV) de 51,6, tandis que le Volume Residuel moyen est de 241,37%.

|               | Mucoviscidose |
|---------------|---------------|
| VEMS (% théo) | 23,82         |
| Tiffeneau     | 51,6          |
| CPT (% théo)  | 101,6         |
| VR (% théo)   | 241,37        |

**figure 13 : données paracliniques respiratoires des patients avant transplantation.**

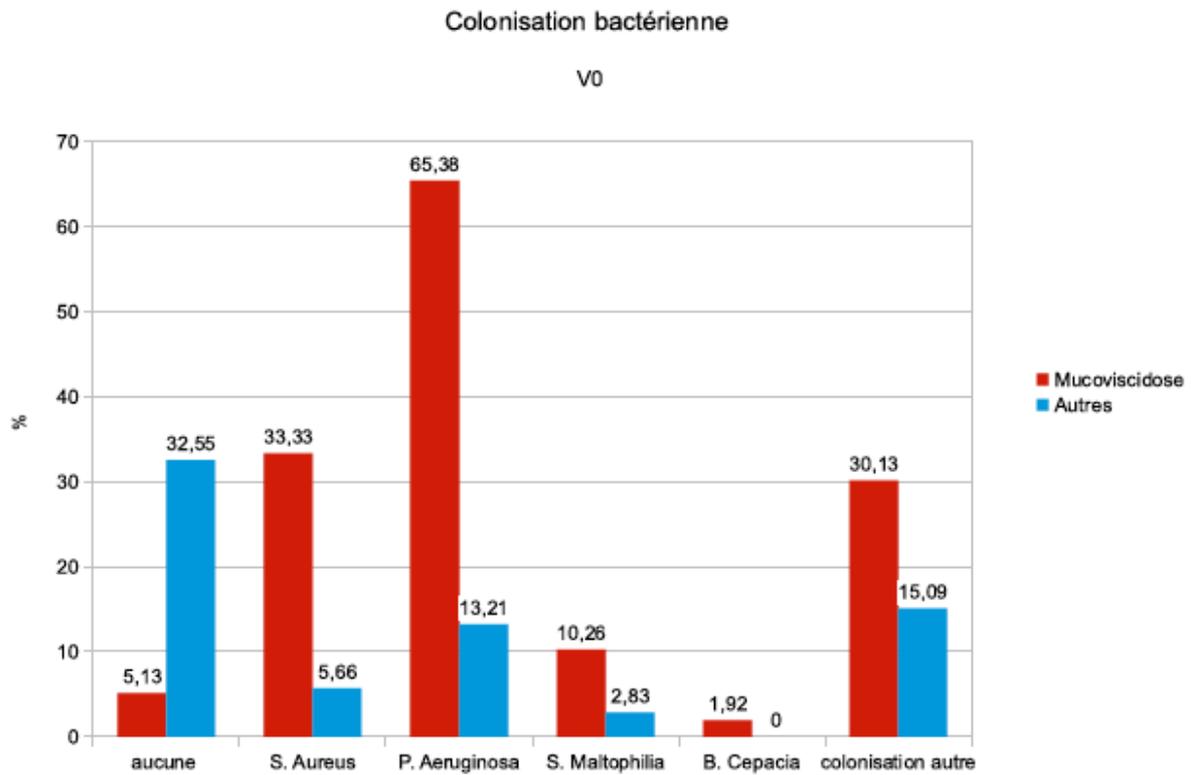
La mesure des gaz du sang artériel en air ambiant des patients inclus montre une hypoxémie moyenne à 66,2 +/- 21,6 mmHg, tandis que la PaCO<sub>2</sub> est de 48,6 +/- 12,8 mmHg pour un pH à 7,41 +/- 0,036 (figure 8).

|              | Mucoviscidose |
|--------------|---------------|
| SatO2        | 91,6 ± 9,5    |
| HCO3         | 30,4 ± 5,2    |
| pH           | 7,41± 0,036   |
| PaCO2 (mmHg) | 48,6 ± 12,8   |
| PaO2 (mmHg)  | 66,2 ± 21,6   |

**figure 14 : données paracliniques gazométriques**

### **3-1-3 – Colonisations bactériennes avant transplantation**

Les patients atteints de mucoviscidose en attente de greffe dans notre série sont préférentiellement colonisés aux bactéries (figure 15) *Pseudomonas Aeruginosa* (65,38%), *Staphylococcus Aureus* (33,33%) et *Stenotrophomonas Maltophilia* (10,26%). 3 (1,92%) patients sont colonisés par *Burkholderia Cepacia*.



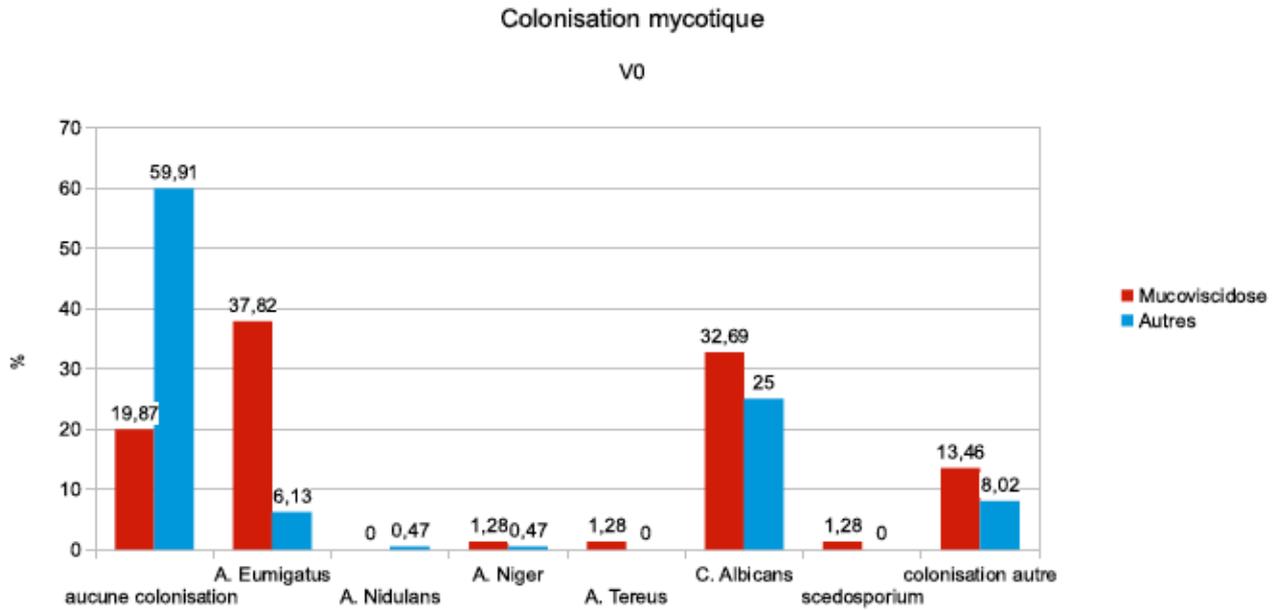
**figure 15 : colonisation bactérienne des patients inclus, comparée à celle des patients non atteints de mucoviscidose transplantés à la même période**

Le tableau 16 montre la colonisation bactérienne par les autres germes que ceux précédemment cités.

| Mucoviscidose n=156      | %   |
|--------------------------|-----|
| Achromobacter xyloxidans | 7,7 |
| Pseudomonas muqueux      | 5,8 |
| Proteus Mirabilis        | 3,2 |
| Klebsiella pneumoniae    | 1,3 |
| Haemophilus Influenzae   | 0,6 |
| Inquilinus limosus       | 0,6 |
| Burkholderia multivorans | 0,6 |
| Acinetobacter lwoffli    | 0,6 |
| Hafnia alvei             | 0,6 |
| Enterobacter cloacae     | 0,6 |
| Alcaligenes              | 0,6 |

**figure 16 : colonisation bactérienne des patients inclus**

Concernant la colonisation mycotique (figure 17), les patients atteints de mucoviscidose en attente de greffe dans notre série sont préférentiellement colonisés à *Aspergillus Fumigatus* (37,82%) et *Candida Albicans* (32,69%).



**figure 17 : colonisation mycotique des patients inclus, comparée à celle des patients non atteints de mucoviscidose transplantés à la même période**

### 3-2 – Données pré-Transplantation

Le délai d'attente moyen sur liste de greffe pour les 156 patients atteints de mucoviscidose et transplantés bipulmonaire est de 281,12 jours +/- 418. La valeur de l'écart type tiens au fait que les délais d'attente sur liste des 8 centres où sont suivis les patients sélectionnés sont très variables. La médiane, reflétant mieux la réalité dans ce contexte, est de 123 jours. 42 patients (27%) ont été transplantés en Super Urgence (SU). Pour ces patients, le délai d'attente en SU est de 7 jours (+/- 6,4). La médiane est de 5 jours, avec comme délai le plus court, 1 journée, et la durée d'attente en SU la plus longue est de 23 jours.

|                           | Mucoviscidose        |
|---------------------------|----------------------|
| délai d'attente sur liste | 281,12 +/- 418 jours |
| Super Urgence (n=)        | 42 (27%)             |
| délai en SU               | 7 +/- 6,4 jours      |

**figure 18 : délais des patients sur liste d'attente**

Parmi les 42 patients transplantés en Super Urgence, 10 patients nécessitent une assistance respiratoire type ECMO (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation). 9 ECMO sont veino-veineuses et, parmi elles, 5 sont des canules jugulaires unique type *Avalon*<sup>R</sup>. Les résultats en terme de survie de ces patients sont présentés à la fin du chapitre.

Concernant les donneurs, il s'agit pour 54% d'hommes, d'âge moyen 38 ans +/- 22. Il s'agit pour 35% d'entre eux de fumeurs, avec un séjour en réanimation de 1,88 +/- 13 jours (la médiane étant à 2 jours également). Concernant les caractéristiques des greffons, ils présentent un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> à 409,5 +/- 93 mmHg. On peut noter que 3 greffons bipulmonaires nécessiteront une procédure de réhabilitation Ex-Vivo à l'hôpital Foch-Suresnes. Ces 3 procédures seront réalisées avec succès et permettront de réaliser les 3 transplantations bipulmonaires à suivre. En ce qui concerne l'ischémie froide de l'ensemble des autres greffons, elle est de 278 minutes +/- 85 (4 heures et 38 minutes) pour le premier côté et de 329 minutes +/- 97 (5 heures 29 minutes) pour le deuxième côté.

| donneurs                     | mucoviscidose            |
|------------------------------|--------------------------|
| sexe                         | 54%H / 46%F              |
| âge                          | 38 +/- 22                |
| Durée en réanimation (jours) | 2 +/- 13                 |
| Tabac                        | 35% des donneurs         |
| rapport PaO2/FiO2            | 409,5 +/- 93             |
| ischémie froide (mins)       | 278 +/- 85<br>329 +/- 97 |

**figure 19 : caractéristiques des donneurs**

### 3-3 – Données opératoires

Cette étude étant multicentrique, les voies d'abord diffèrent entre les patients en fonction des centres où ils sont transplantés. Dans 57,8% des transplantations bipulmonaires, il s'agit de thoracotomies antéro-latérale bilatérales sans section sternale, tandis que 42,2% des cas sont réalisés par l'incision de Clamshell avec section sternale.

11 greffons (7%) ont nécessité des réductions de volume. Il s'agit de 5 lobectomies (4 lobectomies moyennes, 1 lobectomie supérieure droite). Dans 2 cas sur ces 5 greffons, cette réduction de volume par lobectomie s'est accompagnée de résections atypiques de la lingula. Il s'agit de résections atypiques isolés – sans lobectomies associés- (lobaires supérieurs ou moyenne) chez 6 patients.

Les patients transplantés ont nécessité des transfusions de produits sanguins (figure 20), avec en moyenne une transfusion de 7 +/- 4,4 Culots Globulaires associés à 6 +/- 4,1 Plasma Frais Congelé.

| complications per-opératoires | mucoviscidose |
|-------------------------------|---------------|
| transfusion de CG             | 7+/- 4,4      |
| PFC                           | 6+/- 4,1      |

**figure 20 : Transfusion per-opératoire**

## **3-4 – Complications post-opératoires**

### **3-4-1 – Mortalité**

Concernant la mortalité précoce, notre série comporte 10 patients décédés au cours des 30 jours post-opératoire. 1 patient est décédé dans les 24 premières heures suite à un choc hémorragique et vasoplégique. Les causes de décès des autres patients décédés avant 30 jours sont : dysfonction du greffon (n=2), défaillances multi-viscérale (n=3), choc septique (n= 3), hémorragie (n=1).

13 patients sont décédés au cours du suivi (> 30 jours post-transplantation). Les étiologies retrouvées sont :

- infectieuses, septicémie et/ou choc septique (n=3) dont 1 choc septique à *Burkholderia Cepacia*
- 1 aspergillose pulmonaire invasive
- 2 défaillances respiratoires
- 4 défaillances multi-viscérales
- 1 rejet aigu humoral
- 1 rejet chronique
- 1 lymphome B

### **3-4-2 – Complications post-opératoire précoces**

En réanimation, la durée de ventilation invasive par intubation est de 9 jours +/- 27. La médiane, correspondant mieux à la réalité dans ce contexte, est de 2 jours. 20 patients ont nécessité la réalisation d'une trachéotomie, pour une durée moyenne de 39 jours +/- 63 (médiane = 23 jours) ; tandis que comparativement, 19 patients (12%) ont nécessité une épuration extra-rénale.

Au cours du suivi à moyen terme, 74 patients (47,4%) présentent une insuffisance rénale, et 13 (8,3%) d'entre eux nécessitent une épuration extra-rénale.

| post-opératoire                      | MUCO                      |
|--------------------------------------|---------------------------|
| durée de ventilation post-opératoire | 9 jrs +/- 27 (médiane =2) |
| trachéotomie                         | 20 (12,8%)                |
|                                      | 39 jrs +/- 63 (m=23)      |
| dialyse                              | 19 (12%)                  |
|                                      | 12 jrs +/- 9 (m=9)        |
| ECMO                                 | n=13 (8,3%) dont 6 V-V    |
|                                      | 5,5 +/- 6,6 (m=4)         |

**figure 21 : complications post-opératoire et de réanimation**

Concernant les assistances post-opératoire, 13 patients (8,3%) ont bénéficié d'ECMO en post-opératoire, pour une durée moyenne de sevrage de 5,5 jours (+/- 6,6). Il s'agissait de 6 ECMO Veino-veineuse, dont 4 de type *Avalon*<sup>R</sup> (canulation jugulaire unique), et de 7 ECMO artério-veineuse.

Parmi les complications post-opératoires, les reprises chirurgicales par thoracotomie pour hémostase sont détaillées dans le chapitre concernant les assistances per-opératoire.

### **3-4-3 – Autres complications à moyen terme**

Concernant les complications mécaniques, 22 patients (14,1%) ont présenté des dysfonctions diaphragmatiques (parésie ou paralysie, partielle ou totale, selon les descriptions des centres). Parmi ces 22 patients, 13 (14,6% des voies d'abord sans section sternale) avaient été opérés par bithoracotomie antéro-latérale sans section sternale, alors que 9 (13,8% des Clamshell) patients avaient bénéficié de voies d'abord de Clamshell. Sur le total de notre série, 57,8% des patients ont bénéficié d'une bithoracotomie antéro-latérale sans section sternale, contre 42,2% par Clamshell. Concernant les complications sternales : 3 patients ont nécessité une reprise chirurgicale pour ostéosynthèse sternale. Pour les patients opérés par bithoracotomies, 2 ont nécessités une reprise chirurgicale pour hématome pariétale.

Par ailleurs, concernant les complications bronchiques ayant nécessité des traitements par bronchoscopie, 19 patients (12,2%) ont nécessité la pose de au moins une prothèse bronchique. Au total, dans notre série nous pouvons relever la pose de 6 prothèses bronchiques métalliques contre 22 siliconées.

### 3-5 – Immunologie

Sont exposés dans ce chapitre les mismatch concernant les CytoMegaloVirus, Epstein Barr Virus et Toxoplasmose ; et ceci lorsque le donneur présente une sérologie positive lorsque que le receveur est non immunisé. Ces analyses montrent que, dans notre série, 60 patients (38%) ont été transplantés avec un mismatch CMV, 19 (12%) avec un mismatch EBV, et 51 (33%) avec un mismatch Toxoplasmose.

Au cours du suivi, 7 (4,5%) patients ont été traité pour un processus carcinomateux type lymphome, 6 d'entre eux présentaient un mismatch EBV au moment de la transplantation.

| misssmatch | Muco     |
|------------|----------|
| CMV        | 60 (38%) |
| EBV        | 19 (12%) |
| Toxo       | 51 (33%) |

**figure 22 : misssmatch donneur (+)-receveur (-)**

### 3-6 – Fonction respiratoire au cours du suivi

Dans le cadre du protocole COLT, les patients réalisent des Epreuves Fonctionnelles Respiratoire à chaque visite de suivi. Dans la figure 23, la V2 correspond à la visite réalisée à 1 mois post-transplantation, la V3 à 6 mois, puis tous les 6 mois pour les visites suivantes (V4= 1 an, V6= 2 ans, V8= 3 ans). La figure 23 présente 2 paramètres respiratoires (VEMS et CPT) mesurés au cours du temps. On peut remarquer une amélioration constante du VEMS au cours des différentes visites pour atteindre 81,4 % +/- 22,6 à 2 ans (V6) de la transplantation bipulmonaire.

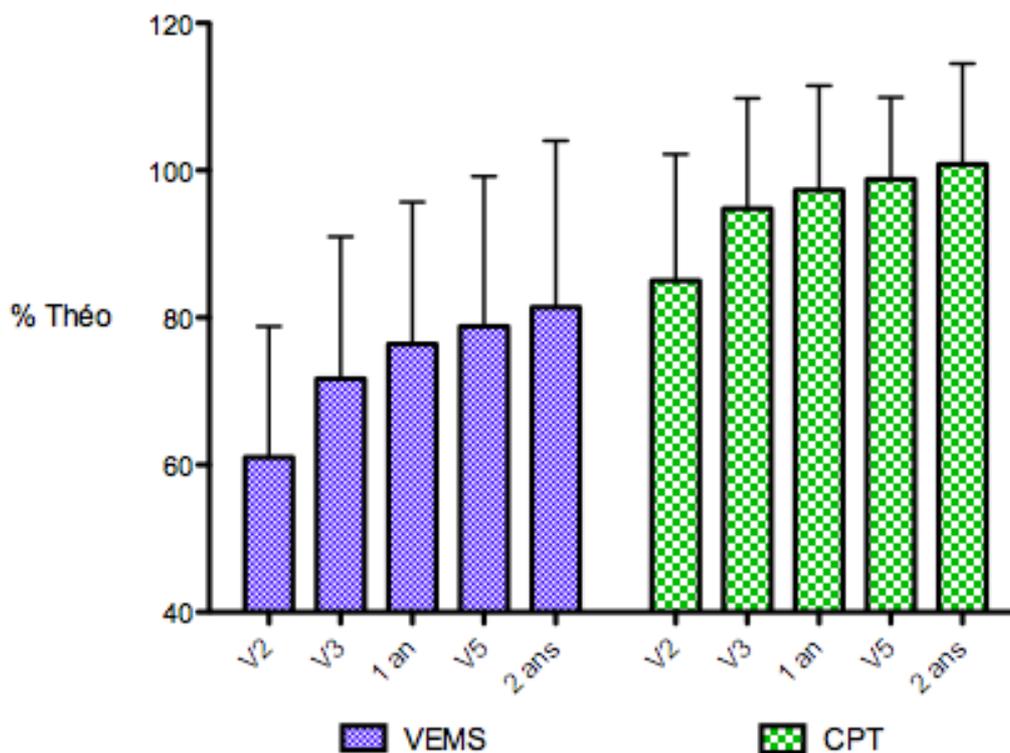


figure 23 : EFR au cours du suivi : VEMS et CPT

|      | V2         | V3        | V4        | V5        | V6         |
|------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|
| N =  | 141        | 133       | 128       | 87        | 62         |
| VEMS | 61 +/-17,8 | 72 +/- 19 | 76 +/- 19 | 79 +/- 20 | 81 +/- 23  |
| CPT  | 85 +/-17,2 | 95 +/- 15 | 97 +/- 14 | 99 +/- 11 | 101 +/- 14 |

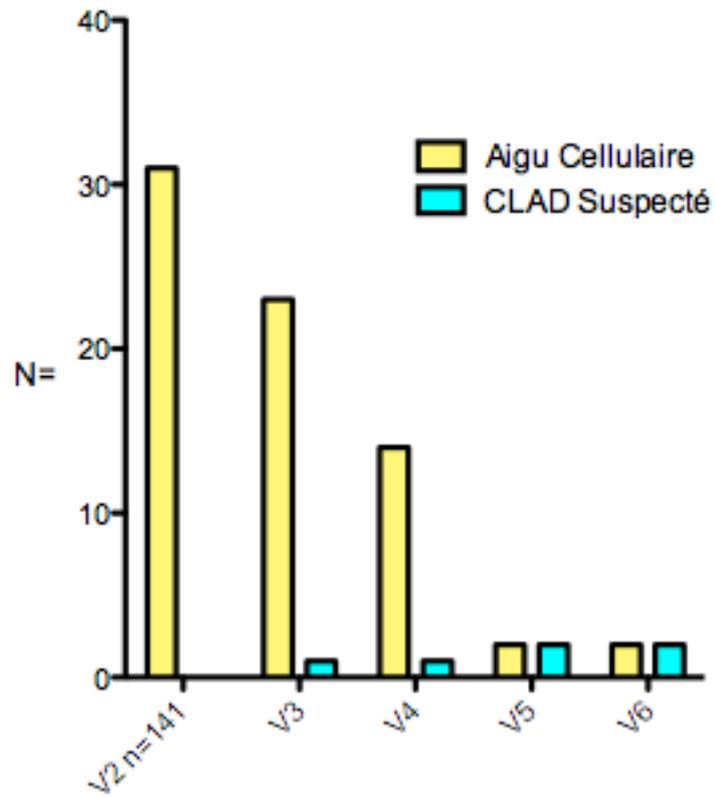
**figure 23 bis : EFR au cours du suivi : VEMS et CPT**

### 3-7 – Rejets au cours du suivi

La figure 24 montre le nombre de patients ayant présenté un épisode de rejet au cours des visites de suivi. Cette répartition est décroissante à partir de la transplantation pour le rejet aigu cellulaire. Dans notre série, les patients ayant plus de 2 ans de suivi ne présentent plus d'épisodes étiquetés rejet aigu cellulaire.

A contrario, et c'est l'objectif du suivi longitudinal prospectif de la cohorte COLT, quelques patients présentent des épisodes suspectés de CLAD à partir de 6 mois de suivi.

### Rejet au cours du suivi

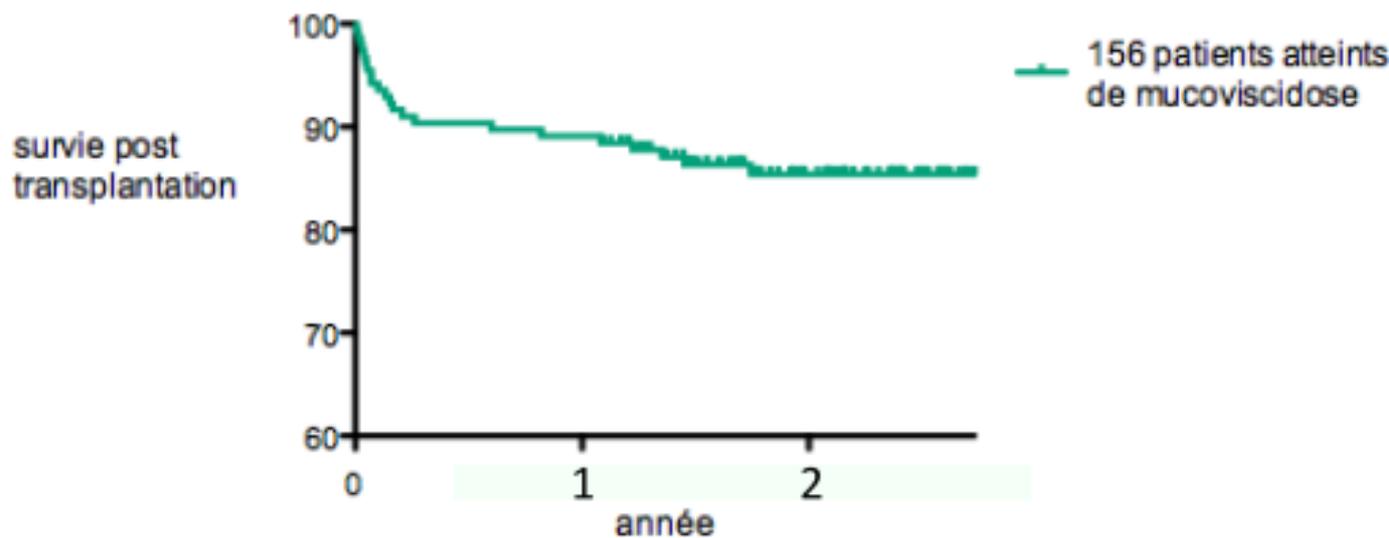


|                       | V2  | V3  | V4  | V5 | V6 |
|-----------------------|-----|-----|-----|----|----|
| N =                   | 141 | 133 | 128 | 87 | 62 |
| Rejet Aigu Cellulaire | 31  | 23  | 14  | 2  | 2  |
| CLAD suspecté         | 0   | 1   | 1   | 2  | 2  |

figure 24 : type de rejets au cours des visites de suivi

### 3-8 – SURVIE et analyses des sous-groupes

#### 3-8-1 – survie globale



|        | 0   | 1 an | 2 ans |
|--------|-----|------|-------|
| Muco % |     | 89   | 85,4  |
| N=     | 156 | 140  | 78    |

**figure 25: survie actuarielle de la cohorte des patients atteints de mucoviscidose (n=156)**

La survie des 156 patients atteints de mucoviscidose de notre étude est de 89% à 1 an et de 85,4% à 2 ans, ce qui est, pour indication, significativement une meilleure survie que pour l'ensemble des patients transplantés bipulmonaires pour d'autres causes au cours de la même période (Octobre 2009-Juin 2012).

### 3-8-2 – Résultats de la Super Urgence (SU)

- Données pré-transplantations – figure 26 :

| données pré-transplantation          | SU n=42        | non SU n=114   | p              |
|--------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| âge                                  | 27,49 +/-6     | 28,01+/-8,53   | 0,7193         |
| sexe ratio (H/F)                     | 0,5            | 0,54           | 0,6637         |
| BMI (kg/m2)                          | 17,87+/-1,8    | 18,14+/-2      | 0,4572         |
| VNI (n,%)                            | 33 (79%)       | 72 (63%)       | 0,0599         |
| Ventilation Invasive (n, %)          | 4 (10%)        | 2 (2%)         | <b>0,0243*</b> |
| Oxygénothérapie Longue Durée         | 37 (88%)       | 109 (95%)      | 0,1462         |
| VEMS (%théo)                         | 23,17 +/- 6,73 | 24 +/- 6,85    | 0,4286         |
| CPT (%théo)                          | 101 +/- 27     | 101,3 +/- 27,3 | 0,2977         |
| sat                                  | 90,6 +/- 16,1  | 91 +/- 11      | 0,8943         |
| pH                                   | 7,4 +/- 0,06   | 7,41 +/- 0,04  | 0,2984         |
| pO2 (mmHg)                           | 73,3 +/-28,8   | 64,8+/- 16,1   | <b>0,03*</b>   |
| pCO2 (mmHg)                          | 51,1 +/- 12    | 48,5 +/- 13    | 0,3396         |
| délai dattente (jours)               | 269 +/- 537    | 280 +/- 364    | 0,8894         |
| colonisation : Staphylococcus (n, %) | 10 (24%)       | 35 (30%)       | 0,5142         |
| Pyocyanique (n,%)                    | 33 (79%)       | 81 (70%)       | 0,3115         |
| Aspergillus (n,%)                    | 13 (31%)       | 47 (41%)       | 0,5832         |

- **Paramètres des donneurs – figure 27 :**

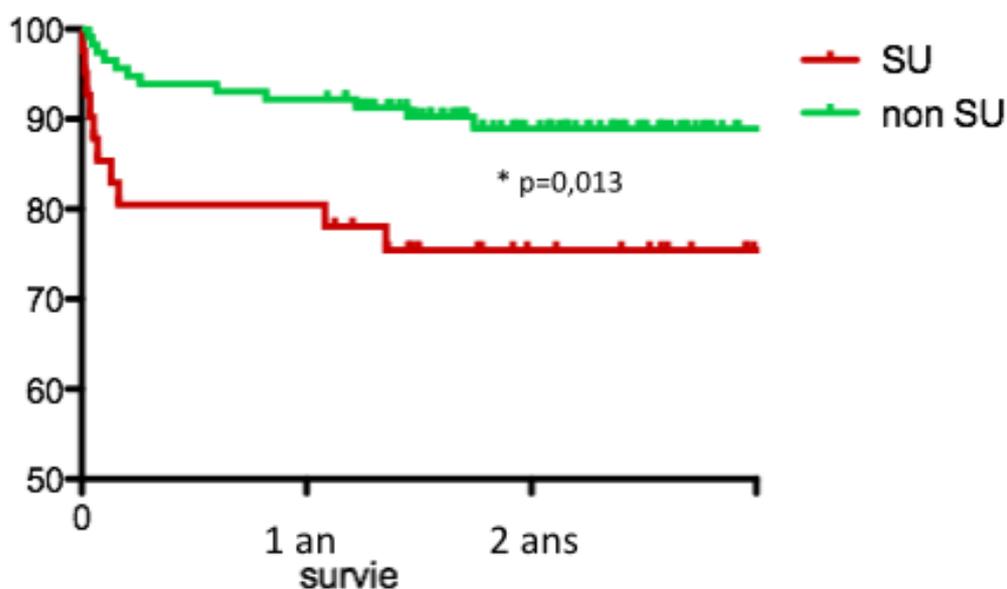
| Paramètres des donneurs  | SU n=42     | non SU n=114  | p              |
|--------------------------|-------------|---------------|----------------|
| âge                      | 41 +/- 14,4 | 41,3 +/- 14,8 | 0,9039         |
| sexe ratio (H/F)         | 0,57        | 0,51          | 0,5165         |
| tabac (n, %)             | 22 (52%)    | 42 (37%)      | 0,1983         |
| durée en réa (jours)     | 4,5 +/- 6,7 | 2,8 +/- 2,8   | <b>0,0246*</b> |
| PaO2/FiO2                | 311 +/- 156 | 329 +/- 138   | 0,593          |
| Ischémie froide 1 (mins) | 282 +/- 90  | 270 +/- 90    | 0,4716         |
| Ischémie froide 2 (mins) | 352 +/- 84  | 331 +/- 86    | 0,1812         |

- **Données per et post-transplantation – figure 28 :**

| données per et post-transplantation | SU n=42       | non SU n=114 | p               |
|-------------------------------------|---------------|--------------|-----------------|
| CG                                  | 9,2 +/- 4,2   | 5,9 +/- 4    | 0,0539          |
| PFC                                 | 7 +/- 4,3     | 5,25 +/- 3,4 | 0,1046          |
| adhérences (n,%)                    | 20 (48%)      | 44 (38%)     | 0,2908          |
| Hémostase (n,%)                     | 7 (17%)       | 11 (10%)     | 0,22            |
| durée de ventilation (jours)        | 12,3 +/- 15,5 | 5,2 +/- 10,7 | <b>0,0059**</b> |

|               |         |          |        |
|---------------|---------|----------|--------|
| dialyse (n,%) | 7 (17%) | 13 (11%) | 0,3724 |
|---------------|---------|----------|--------|

- **Survie**



|        |     | 1 an | 2 ans |
|--------|-----|------|-------|
| non SU | %   | 92,2 | 90    |
|        | N = | 107  | 59    |
| SU     | %   | 80,5 | 75,4  |
|        | N=  | 34   | 20    |

**figure 29 : survie actuarielle des patients atteints de mucoviscidose transplantés en Super Urgence versus non-SU.**

La figure ci-dessus présente les résultats, en terme de survie des patients transplantés en SU, et montre une survie à 1an supérieur à 80% pour ces 42 patients atteints de mucoviscidose. Le reste des patients de notre étude, transplantés hors de la procédure de SU garde une survie supérieure à 90% à 2 ans

### 3-8-3 – Analyses des assistance per-opérateur

- **Données pré-transplantations – figure 30 :**

| données pré-transplantation          | Off Pump (n=58) | CEC (n=71)    | ECMO (n=28)   | p                             |
|--------------------------------------|-----------------|---------------|---------------|-------------------------------|
| âge                                  | 28,4 +/- 7,3    | 27,6 +/- 8,5  | 28,75 +/- 8,2 | ns                            |
| sexe ratio (H/F)                     | 0,6             | 0,48          | 0,54          | ns                            |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )             | 18,2 +/- 1,9    | 17,9 +/- 1,6  | 18,2 +/- 2,6  | ns                            |
| VNI (n,%)                            | 40 (63,7%)      | 50, (69%)     | 18 (64,3%)    | ns                            |
| Ventilation Invasive (n, %)          | 0 (0%)          | 5 (7%)        | 2 (7,1)       | ns                            |
| Oxygénothérapie Longue Durée         | 54 (93,1%)      | 67 (94,4%)    | 25 (89,3%)    | ns                            |
| VEMS (%théo)                         | 25,1 +/- 7,8    | 22,9 +/- 6,5  | 22,8 +/- 4,8  | ns                            |
| CPT (%théo)                          | 110 +/- 27      | 94 +/- 27     | 98,4 +/- 24   | ns                            |
| sat                                  | 87,6 +/- 19     | 93 +/- 4,6    | 93,9 +/- 3,1  | ns                            |
| pH                                   | 7,4 +/- 0,004   | 7,41 +/- 0,03 | 7,4 +/- 0,1   | ns                            |
| pO <sub>2</sub> (mmHg)               | 64,3 +/- 16,9   | 70,3 +/- 26,6 | 73,4 +/- 45,6 | ns                            |
| pCO <sub>2</sub> (mmHg)              | 47,9 +/- 10,9   | 49,5 +/- 13   | 55,5 +/- 24,1 | ns                            |
| délai d'attente (jours)              | 259 +/- 343     | 352 +/- 501   | 146,4 +/- 268 | ns                            |
| colonisation : Staphylococcus (n, %) | 20 (34%)        | 20 (28%)      | 4 (14%)       | ns                            |
| Pyocyanique (n,%)                    | 44 (80%)        | 45 (63%)      | 25 (89%)      | ns                            |
| Aspergillus (n,%)                    | 20 (34%)        | 28 (39%)      | 11 (40%)      | ns                            |
| Insuffisance rénale (n, %)           | 0 (0%)          | 4 (5,6%)      | 3 (10,7%)     | ns                            |
| Patients en SU (n, %)                | 6 (10,3%)       | 22 (31%)      | 15 (53,6%)    | <b>p&lt;0,0001*** OP/ECMO</b> |

La figure 30 représente la comparaison des données pré-opératoires des patients en fonction du caractère off-pump, ou du type d'assistance per-opératoire de la transplantation, Circulation Extra-Corporelle (CEC) ou Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO). On peut remarquer que dans le groupe le groupe ECMO per-opératoire contient en proportion plus de patients transplantés en SU.

- **Paramètres des donneurs –figure 31 :**

| Paramètres des donneurs  | Off Pump (n=58) | CEC (n=71)   | ECMO (n=28)    | p  |
|--------------------------|-----------------|--------------|----------------|----|
| âge                      | 36,3+/- 14,1    | 43,7 +/- 14  | 47,1+/- 14,7   | ns |
| sexe ratio (H/F)         | 0,55            | 0,5          | 0,57           | ns |
| tabac (n, %)             | 20 (34%)        | 30 (42,2%)   | 15 (54%)       | ns |
| durée en réa (jours)     | 2,8 +/- 2,9     | 3,5 +/- 5,1  | 3,4 +/- 4,3    | ns |
| PaO2/FiO2                | 371 +/- 126     | 330 +/- 115  | 391 +/- 85     | ns |
| Ischémie froide 1 (mins) | 290 +/- 96,7    | 275,2 +/- 82 | 245+/- 92      | ns |
| Ischémie froide 2 (mins) | 327,8 +/- 71,7  | 336 +/- 98,2 | 349,7 +/- 78,6 | ns |

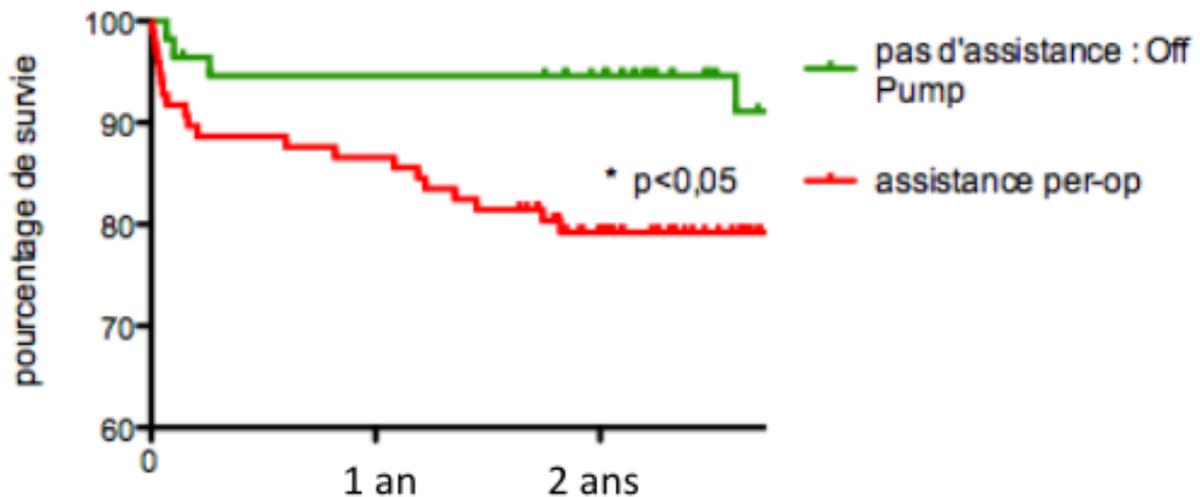
• **Données per et post-transplantation –figure 32 :**

| données per et post-transplantation | Off Pump (n=58) | CEC (n=71)  | ECMO (n=28)   | p  |
|-------------------------------------|-----------------|-------------|---------------|--|
| CG                                  | 4,4 +/- 2,5     | 7,3 +/- 4,3 | 9,5 +/- 4,1   | ns   |
| PFC                                 | 4,4 +/- 2,6     | 5,7 +/- 4   | 7,9 +/- 3,7   | ns   |
| adhérences (n,%)                    | 18 (31%)        | 27 (38%)    | 19 (68%)      | <b>p=0,0024**<br/>OP/ECMO<br/>p=0,01*<br/>CEC/ECMO</b> |
| Reprise chir.pour hémostase (n,%)   | 1 (2%)          | 10 (14%)    | 4 (28%)       | <b>p=0,0181*<br/>OP/ECMO</b>                           |
| durée de ventilation (jours)        | 6 +/- 11,2      | 10 +/- 35,5 | 12,4 +/- 15,3 | ns   |
| dialyse (n,%)                       | 5 (9%)          | 11 (15%)    | 4 (15%)       | ns   |

La Figure 32 détaille les complications per et post opératoires en fonction de 3 groupes (transplantation « off pump », CEC per-opératoire, ECMO per-opératoire). Le groupe ECMO per-opératoire contient en proportion plus de patients présentant des adhérences pleurales décrites en per-opératoire. Les éléments observés sont les quantités moyennes de produits sanguins nécessaires en cours de transplantation (Culots Globulaires, Plasma Frais Congelés), le pourcentage de dialyse post-opératoire, le pourcentage de reprise chirurgicale par thoracotomie pour hémostase, et la durée moyenne de ventilation en jours. Le caractère off-pump de la transplantation permet sensiblement (mais  $p > 0,05$ ) de moins transfuser (CG et PFC) et surtout, 1 seul des patients transplantés off-

pump a nécessité une reprise chirurgicale pour hémostase, tandis qu'il s'agit de 14% et 26% des patients transplantés sous CEC ou ECMO ( $p < 0,05$ ).

- **Survie**

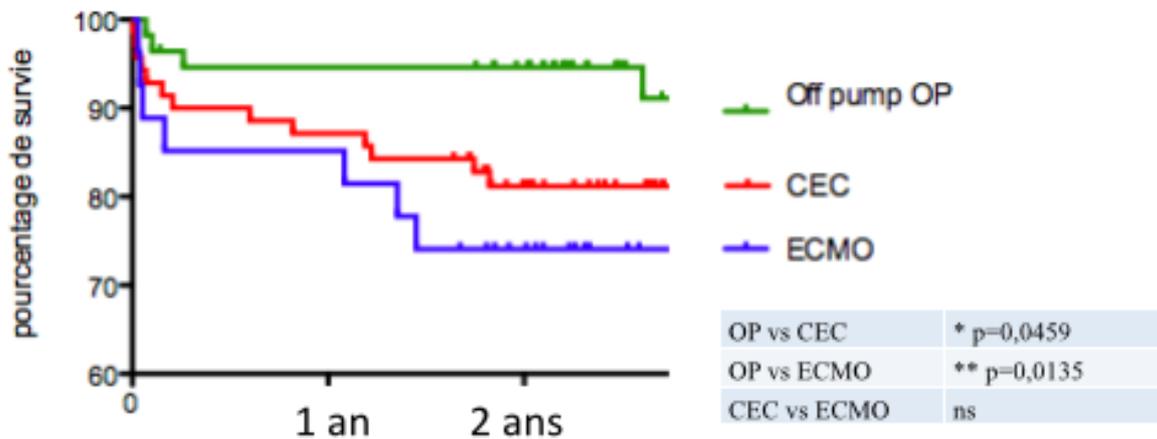


|              | 0  | 1 an | 2 ans |
|--------------|----|------|-------|
| sans ass. %  |    | 94,6 | 94,6  |
| N=           | 56 | 53   | 49    |
| assistance % |    | 86,6 | 79,2  |
| N=           | 97 | 85   | 65    |

**figure 33 : survie actuarielle des patients transplantés off pump versus assistance circulatoire per-op**

La figure ci-dessus représente la survie des patients en fonction de la nécessité de réaliser une assistance circulatoire (CEC, ECMO) au cours de la transplantation bi-pulmonaire, c'est à dire en per-opératoire. Les patients ayant pu être transplanté « off pump », c'est à dire sans assistance per-opératoire, ont

une survie de 94,6% à 1 et 2 ans, significativement supérieure à ceux ayant nécessité le soutien d'une assistance circulatoire au cours de la chirurgie.

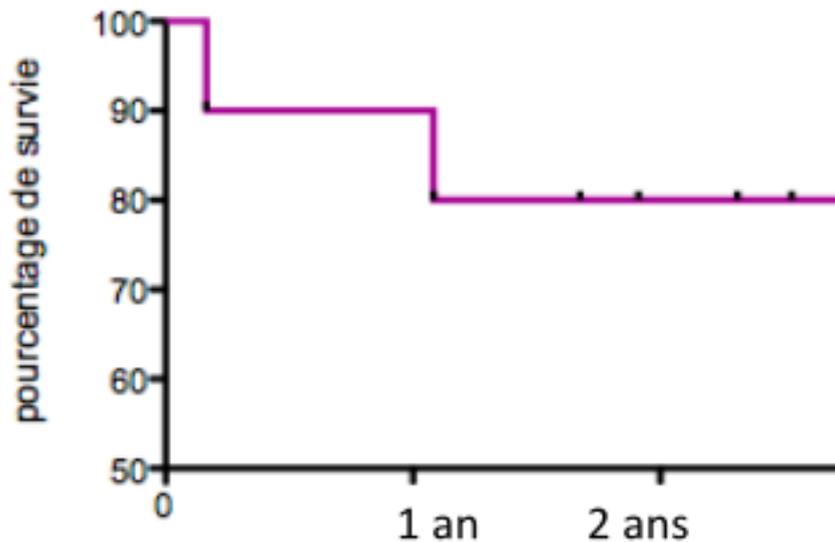


|      | 0  | 1 an | 2 ans |
|------|----|------|-------|
| CEC  | %  | 87,1 | 81,2  |
|      | N= | 71   | 49    |
| ECMO | %  | 85,2 | 74    |
|      | N= | 27   | 17    |

**figure 34 : survie actuarielle des patients transplantés off pump versus assistance circulatoire per-op (CEC et ECMO)**

La figure ci-dessus détaille les résultats en terme de survie, en fonction du type d'assistance nécessaire au cours de la chirurgie, c'est à dire CEC ou ECMO.

### 3-8-4 – Résultats de l'ECMO en « bridge to transplant »

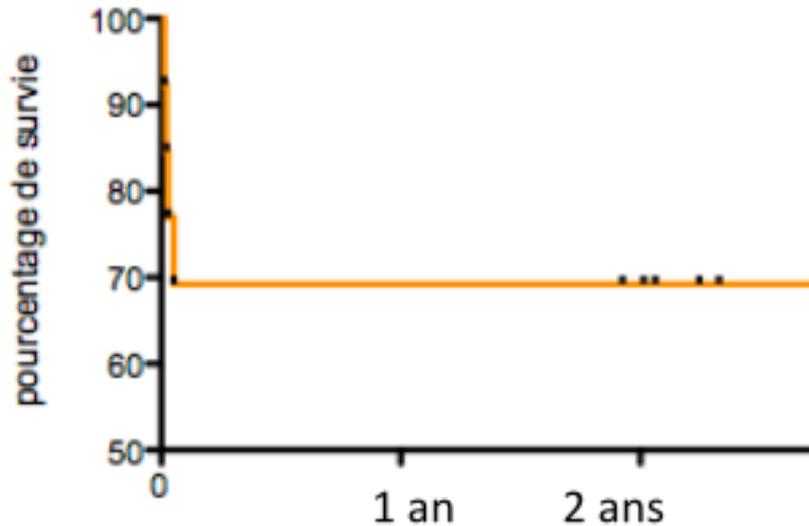


| Assistance PRE | 0  | 1 an | 2 ans |
|----------------|----|------|-------|
| %              |    | 90   | 80    |
| N=             | 10 | 9    | 7     |

**figure 35 : survie actuarielle des patients transplantés ayant nécessité l'assistance d'ECMO pré-transplantation**

La gravité de l'insuffisance respiratoire de certains patients était telle que certains patients ont nécessité l'assistance d'un ECMO en attendant une transplantation réalisée en SU. Parmi ces 10 patients, 9 ECMO sont veino-veineuse, dont 5 avec une canule unique type *Avalon*<sup>R</sup>. Les résultats en terme de survie de ce petit groupe de patients sont de 90% et 80% de survie à 1 et 2 ans. Les 3 décès dans ce contexte ont pour causes : 1 choc hémorragique avec vasoplégie et hypotension à J0, 1 choc septique à Cenocepacia à J60, et une aspergillose pulmonaire invasive à J395.

### 3-8-5 – Survie des patients nécessitant une assistance post-opératoire



| Assistance POST | 0  | 1 an | 2 ans |
|-----------------|----|------|-------|
| %               |    | 71,4 | 71,4  |
| N=              | 13 | 10   | 8     |

**figure 36 : survie actuarielle des patients transplantés ayant nécessité l'assistance d'une ECMO en post-transplantation**

Dans le contexte de Défaillance Primaire du Greffon stade III, 13 patients (8,3%) ont nécessité le support d'ECMO en post-opératoire, pour une durée moyenne de sevrage de 5,5 jours (+/- 6,6). Il s'agissait de 6 ECMO Veino-veineuse, dont 4 de type *Avalon*<sup>R</sup> (canulation jugulaire unique), et de 7 ECMO artériovoineuse. Dans cette série, les 4 décès sont précoces (J5, J11, J8, J19) et ont pour principales causes un choc réfractaire +/- défaillance multiviscérale. Passé le cap du post-opératoire immédiat, les patients maintiennent une survie à 71%.

## 4- DISCUSSION

### 4-1 – Données pré-transplantation

#### 4-1-1 – Délais d’attente sur liste et Super Urgence

Le temps d’attente avant transplantation pulmonaire est une donnée peu publiée dans la littérature. Dans la série décrite ici, le temps d’attente sur liste avant transplantation est d’environ 4 mois (médiane). Comme décrit, l’écart-type témoigne dans la grande disparité des délais d’attente de cette étude multicentrique, puisque certaines équipes ont des délais équivalents à quelques semaines alors que d’autres équipes ont un délai moyen d’attente sur liste supérieur à un an. En effet, le rapport 2012 de l’Agence de Biomédecine indique que la durée médiane d’attente varie de 1,1 à 14,8 mois selon les équipes (Suresnes Foch, Nantes), la médiane d’attente nationale étant de 3,4 mois. L’interprétation de ces différences brutes entre les équipes doit demeurer prudente car il existe d’importantes variations des caractéristiques des malades inscrits. La durée d’attente dépend aussi des politiques d’inscription et de greffe, qui diffèrent entre les équipes. En comparaison et à titre d’exemple, pour les patients atteints de mucoviscidose, le temps d’attente médian est de 23 mois aux Etats-Unis (*United Network for Organ Sharing*). Ce délai est en moyenne de 6,8 mois en Italie<sup>19</sup>, de 8,9 mois au Danemark<sup>20</sup>, ou de 18,8 mois en Israël<sup>21</sup>.

Depuis Juin 2007, la procédure de super urgence permet d’accorder en priorité nationale (super urgence) ou régionale (urgence) un greffon à un patient présentant des critères de gravité extrême. Dans le cadre de la mucoviscidose, ces critères sont une ventilation invasive, une assistance circulatoire continue de

type ECMO, une menace imminente de ventilation invasive non réversible, ou une ventilation non invasive plus de 18h par jour pendant plus de 3 jours associée une PaCO<sub>2</sub> sous VNI supérieure à 80 mm Hg. La priorité nationale sur tous les greffons pulmonaires disponibles est accordée à un receveur pour 8 jours, et renouvelable une fois. Cette procédure de super urgence permet donc d'envisager une transplantation rapide pour des patients intubés depuis peu de temps, et n'ayant donc pas toutes les conséquences négatives d'une intubation prolongée ou d'un séjour prolongé en réanimation. Dans notre série de 156 patients transplantés atteints de mucoviscidose, 27% l'ont été dans le contexte de Super Urgence. On peut noter que, pour la même période, pour les patients transplantés bipulmonaires inclus dans COLT non atteints de mucoviscidose, seulement 12% l'ont été dans le cadre de la SU, faisant de la mucoviscidose l'étiologie principale de la SU. Cela est notamment explicable par la pathogénie de la mucoviscidose, qui induit, par les exacerbations et la perte de poids, des critères de gravités cliniques<sup>22,23</sup> pouvant conduire à des dégradations rapides et parfois réanimatoires. On peut d'ailleurs noter que logiquement, les patients de notre série sont largement colonisés. En ce qui concerne la survie des patients transplantés en SU, cette étude montre de bons résultats avec 80,5% de survie à 1 an (contre 92,2% pour les patients transplantés non en SU). Les autres chiffres français de la littérature sont moins élevés, avec pour l'ABM 61,5% de survie à 1 an (78,8% pour les non SU), 55% à 1 an (77% pour les non SU) pour Boussaud et al.<sup>24</sup>. Cependant ces derniers résultats sont ceux de la SU pour l'ensemble des étiologies, alors que notre étude permet de détailler les caractéristiques d'un groupe de 156 patients transplantés bipulmonaires atteints de mucoviscidose. Concernant le biais de sélection de cette étude, on peut détailler par exemple pour l'année 2012, que les patients inclus dans COLT représentent 70% (241/344) de l'activité réelle en France, et 47% (30/64) des patients inscrits en SU (étant donné les difficultés liées à l'obtention du consentement dans ce contexte). Saeuressig et al.<sup>25</sup> donne les résultats de la SU

pour un groupe de patients issus d'un seul centre (HEGP) atteints de mucoviscidose, et la survie à un an est de 73% à un an. De même, des équivalents Européens de la SU sont publiés par Prestagostini et al.<sup>26</sup> en Italie et Algar et al.<sup>27</sup> en Espagne. Ce dernier montre une survie à 73,66% à 1 an pour les patients atteints de mucoviscidose transplantés en Super Urgence (Urgency code Lung transplantation).

#### **4-1-2 – Réhabilitation et préservation du greffon pulmonaire**

Il convient de noter que 3 patients de notre série ont pu être transplantés dans le cadre d'un protocole de réhabilitation des greffons pulmonaires par une procédure d'Ex Vivo Lung Perfusion (EVLP). Cette procédure, utilisée à l'Hopital Foch – Suresnes - , est celle initialement décrite avec succès par l'équipe de Toronto<sup>28</sup>. En effet, la pénurie d'organes a conduit les équipes de transplantation à réfléchir à l'utilisation de greffons dits "limites", initialement recusés pour une greffe. Quelques équipes internationales (Toronto, Hopital Foch, Vienne) se sont lancées dans la transplantation de tels greffons "limites" grâce à la « Toronto Box ». Cette technique utilise un temps d'ischémie froide avant réchauffement progressif du greffon par reperfusion (d'un soluté dépourvu de sang déleucocyté à 15%), suivi de la ventilation du greffon. Ce dernier système utilisé par Toronto, Vienne et Foch, a prouvé son efficacité et a déjà été utilisé sur un grand nombre de malades, et pour cela les 3 patients de notre série ayant bénéficié de l'EVLP n'ont pas été exclus. Par ailleurs, Stieg Steen, pionnier de la technique, a automatisé sa procédure avec le système de reperfusion Vivoline® (qui n'utilise pas le même perfusat que pour la Toronto Box). Utilisée par les centres Anglais, Vivoline® devrait être utilisée en France par les équipes de Lyon et Grenoble dans le cadre d'un PHRC.

La deuxième technique disponible est une réhabilitation pulmonaire sans temps d'ischémie froide, au moins initiale, permise par le système Organ Care

System Transmedics®. Ce système permet une réhabilitation pulmonaire sans temps d'ischémie froide, avec reperfusion et ventilation mises en place immédiatement en salle de prélèvement, et durant tout le transport du greffon, grâce à la mobilité et à l'automatisation de ce système. L'équipe de Hanovre a pu publier des résultats encourageants<sup>29</sup>. En France, malgré l'investissement des équipes de Strasbourg, Marseille et Bichat, aucun patient de notre série n'a été transplanté suite à l'utilisation de l'OCS.

### **Préservation du greffon**

Après de nombreuses recherches depuis les débuts de la transplantation pulmonaire, les liquides de préservation pulmonaire acceptés par la majorité des équipes sont les liquides de type extracellulaire, Celsior et Perfadex. Dans notre étude multicentrique, les 2 liquides de préservation pulmonaires ont été utilisés selon les habitudes de chaque équipe de transplantation (avec une majorité de prélèvements réalisés avec du perfadex 60% par rapport au Celsior 40%).

### **4-1-3 – ECMO « bridge to transplant »**

Depuis 2007, les critères d'inscription en Super Urgence permettent de transplanter des patients atteints de mucoviscidose, en insuffisance respiratoire terminale, ayant temporairement besoin d'une assistance<sup>30,31</sup>. Dans ce contexte, le sepsis, la défaillance multiorganes, le déconditionnement physique doivent être évités pour permettre une transplantation dans de bonnes conditions. Parmi les 42 patients transplantés en Super Urgence, 10 ont nécessité une assistance respiratoire type ECMO, dite en « bridge to transplant »<sup>32,33</sup>. 9 ECMO sont veino-veineuses ; parmi elles, 5 sont des canules jugulaires uniques type *Avalon*<sup>R</sup>. Il s'agit d'une canule unique, bi-cave, à double lumière, introduite par la veine jugulaire interne<sup>34</sup>. Celle ci permet donc aux patients de ne pas être

intubés, évitant ainsi les complications liés à la ventilation mécanique<sup>35-41</sup>. De plus, elle permet une nutrition orale<sup>42</sup> et une réhabilitation physique<sup>43</sup>, permettant de la nommer « awake » ECMO. D'autre part, ce site de canulation unique jugulaire permet d'éviter les complications liées à l'abord fémoral<sup>44,45</sup>. Les résultats en terme de survie de ces patients dans notre étude sont satisfaisants (90% de survie à 1 an, 80% à 2 ans). Ces données nécessitent d'être confirmées par un plus grand groupe de patients, mais dans ce contexte spécifique d'ECMO pré-transplantation de patients atteints de mucoviscidose, nous avons peu de grandes séries dans la littérature<sup>46,47</sup>, ces séries soulignant les avantages de l'ECMO ambulatoire<sup>32,33,48</sup>.

#### **4-1-4 – Colonisation bronchique**

##### **Colonisation bronchique**

Dans notre série, les patients en attente de transplantation sont principalement colonisés à *Pseudomonas Aeruginosa* (Pyocyanique) et *Staphylocoque Aureus*. Le pyocyanique est un problème classique pour les patients atteints de mucoviscidose. Ce microorganisme est lié à une dégradation de la fonction respiratoire et à des hospitalisations prolongées. Dans une étude rétrospective portant sur 75 patients atteints de mucoviscidose, Lechtzin retrouve une maladie plus sévère, une décroissance du VEMS plus rapide, et un risque de transplantation plus grand chez les patients porteurs d'un *Pseudomonas Aeruginosa* résistant aux antibiotiques que chez les patients porteurs de germes sensibles<sup>49</sup>.

Le staphylocoque doré résistant à la méthicilline (SDRM) est un problème croissant, source de dégradation de la fonction respiratoire et d'hospitalisations prolongées des patients atteints de mucoviscidose. Sur 45 patients, 15 atteints de SDRM et 30 exempts de cette bactérie, Nadesalingam retrouve des durées

d'hospitalisation, des traitements oraux par ciprofloxacine, ou des traitements intra veineux par céphalosporine plus longs chez les patients infectés par du SDRM. De plus, une coinfection à *Aspergillus* était 4 fois plus fréquente chez ces patients<sup>50</sup>.

Dans notre étude, 37,8% des patients sont colonisés par l'*Aspergillus Fumigatus*. Or, l'*aspergillus* seul peut également être présent chez les patients atteints de mucoviscidose avant la transplantation, et provoquer après la transplantation une aspergillose trachéobronchique ou invasive. Sur 32 patients transplantés pour mucoviscidose comparés à 101 contrôles transplantés pour d'autres diagnostics, Helmi retrouve dans le groupe mucoviscidose 53% de colonisation à *aspergillus* préopératoire. Cette colonisation persiste en postopératoire chez 59% de ces patients, sans pneumopathies aspergillaires, contre 28% de colonisation des patients contrôles, avec des pneumopathies aspergillaires<sup>51</sup>.

L'influence de la colonisation préopératoire à bactéries multirésistantes sur la survie postopératoire des patients transplantés reste controversée. En 2003, De Soyza ne retrouvait pas d'influence négative de la colonisation à *Pseudomonas* résistant sur la survie postopératoire<sup>52</sup>. Mais en 2007, Hadjiliadis, de l'équipe de Toronto, retrouve une influence négative sur la survie de la colonisation préopératoire à *Pseudomonas Aeruginosa*, *Stenotrophomonas Maltophilia*, ou *Achromobacter Xylooxidans*<sup>53</sup>.

Dans le cadre de la mucoviscidose, l'infection à *B. Cepacia* est différente des autres infections, car elle accélère la pathologie pulmonaire de patients présentant des formes modérées de la maladie. Elle peut également être responsable d'un syndrome de pneumonie nécrosante associée à une septicémie

foudroyante, connu sous le nom de « cepacia syndrome ». Le complexe *B. Cepacia* est en fait composé de 9 sous types phénotypiquement identiques mais génétiquement différents, les génomovars<sup>54</sup>. L'infection préopératoire à *B. Cepacia* genomovar 3, ou *B. cenocepacia*, est liée à une mortalité postopératoire plus élevée<sup>55</sup>. Des études monocentriques ont retrouvé une différence de survie allant de 30 à 40% à 1 an<sup>56</sup> et 3 ans<sup>57</sup> entre les groupes infectés versus non infectés. Dans notre série, 3 patients ont été décrits comme colonisés à *Cepacia*. 1 seul est décédé d'un choc septique à *Cenocepacia* à 60 jours post-transplantation.

### **Facteurs de risque de sepsis post opératoire**

En postopératoire précoce, les seuls facteurs de risques de décès par sepsis identifiés à partir de 85 patients étaient de la fièvre, une hyperleucocytose, et une infection à *B. Cepacia*, mais pas une infection à un autre organisme multirésistant<sup>52</sup>. Actuellement, dans de nombreuses équipes, l'ensemble de ces données fait refuser la transplantation à des patients colonisés à *B. Cepacia* genomovar 3.

## **4-2 – Transplantation**

### **4-2-1 – Voies d'abord et complications**

Dans notre série, 57,8% des patients ont bénéficié d'une bithoracotomie antéro-latérale sans section sternale, contre 42,2% par Clamshell. D'après la littérature, la bithoracotomie expose à moins de complications pariétales, et notamment moins de chevauchement sternal. En comparant rétrospectivement 52 patients transplantés par bithoracotomies antérolatérales à 50 témoins historiques opérés par incision de clamshell, Meyers retrouve 17% de

complications sternales dans le groupe d'incisions de clamshell (4 reprises chirurgicales majeures pour débridement et ostéosynthèse, 6 reprises chirurgicales mineures, 7 complications sternales sans reprise chirurgicale) contre aucune dans le groupe de bithoracotomies antérolatérales<sup>58</sup>. Notre série comporte 3 reprises chirurgicales majeures pour complications sternales. Plusieurs méthodes d'ostéosynthèse ont d'ailleurs été décrites pour diminuer les complications liées à l'ostéosynthèse sternale<sup>59,60</sup>. Dans notre étude, les voies d'abord par bithoracotomie n'ont nécessité que 2 reprises chirurgicales mineures pour hématomes pariétaux. Récemment, Bittner<sup>61</sup> montre que la bithoracotomie sans section sternale est aussi sûre que la voie d'abord de Clamshell en épargnant les patients de complications sternales éventuelles. L'incision de clamshell pourrait également être liée à des douleurs propres. Dans une étude rétrospective portant sur la qualité de prise en charge de la douleur postopératoire, Richard compare la douleur de patients opérés par thoracotomie postérolatérale pour transplantation unipulmonaire (n=48), incision de clamshell pour transplantation bipulmonaire (n=35), et thoracotomie postérolatérale pour chirurgie thoracique autre que transplantation (n=48)<sup>62</sup>. Tous les patients ont bénéficié d'une analgésie péridurale thoracique. La prise en charge de la douleur était meilleure dans le groupe de patients non transplantés (87% de bon contrôle de la douleur) que dans le groupe de patients transplantés bipulmonaires par incision de clamshell (60% de bon contrôle de la douleur, p=0,008). Enfin, les modifications de la mécanique thoracique liées à la section du sternum n'ont pas été étudiées en tant que telle.

La paralysie phrénique, par étirement ou traumatisme des nerfs plus que par section chirurgicale, est une complication fréquente mais transitoire de la transplantation pulmonaire. Cette complication est souvent mal documentée en post opératoire immédiat, malgré son rôle potentiellement délétère sur les résultats fonctionnels de la transplantation. En ayant recours à des examens électromyographiques, Ferdinande retrouve une incidence de dysfonction

phrénique de 9%, avec une association significative avec un allongement de la durée d'intubation, du nombre de trachéotomies, et de la durée de séjour en réanimation <sup>63</sup>. Dans notre série, l'incidence des paralysies phréniques est comparable selon les voies d'abord, avec 14,6% de paralysie phrénique pour les patients ayant bénéficié de bithoracotomie sans section sternale, et 13,8% pour les patients transplantés par Clamshell.

#### **4-2-2 – Réduction de volume**

Une alternative possible à la pénurie de greffons de petite taille, et à la morphologie particulière des patients atteints de mucoviscidose, est le recours à la réduction de volume pulmonaire, la transplantation bilobaire ou la bipartition pulmonaire. Ces réductions de volume permettent d'éviter les complications liées à la mauvaise expansion du greffon, notamment l'altération des échanges gazeux, les atélectasies, et les infections pulmonaires. Dans notre série, dans le but d'avoir une cohorte homogène, nous avons exclu les transplantations bilobaires et bipartitions pulmonaires. Ces techniques de transplantations peuvent faire l'objets de publications à part, comme l'ont fait D.Mitilian et l'équipe de Foch<sup>64</sup>, avec des résultats fonctionnels et de survie encourageants.

Dans notre étude, 11 greffons (7%) ont nécessités des réductions de volume. Il s'agit de 5 lobectomies (4 lobectomies moyennes, 1 lobectomie supérieure droite). Dans 2 cas sur ces 5 greffons, cette réduction de volume par lobectomie s'est accompagnée de résections atypiques lobaires supérieures (lingula). Il s'agit de résections atypiques isolées (lobaires supérieures ou moyenne) chez 6 patients. En effet, à droite, la lobectomie moyenne, prédominante dans notre série, facilement réalisable avant implantation, est une bonne lobectomie de réduction de volume, permettant une bonne disposition des lobes inférieur et supérieur restants dans l'espace. La réduction de volume du ou

des greffons par agrafages successifs est pratiquée depuis les débuts de la transplantation pulmonaire. Cette solution simple permet d'éviter une discongruence imprévue entre la taille du greffon et celle du thorax du receveur. Cette technique consiste en des résections atypiques, portant préférentiellement sur le lobe moyen et la lingula, aboutissant à une réduction de volume de 10 à 15% dans la hauteur, mais également dans le sens antéropostérieur <sup>65</sup>.

#### **4-2-3 – Assistance per-opératoire**

Dans notre étude, les patients ayant pu être transplantés « off pump », c'est à dire sans assistance per-opératoire, ont une survie de 94,6% à 1 et 2 ans, significativement supérieure à ceux ayant nécessité le soutien d'une assistance circulatoire au cours de la chirurgie. Notre cohorte est homogène, et multicentrique, ainsi, les attitudes des différents centres devant l'assistance per-opératoire sont différentes et doivent être prises en compte dans l'analyse de ces résultats. En effet, certains centres utilisent le « off-pump » de façon standardisée, et vont donc utiliser une assistance que chez les patients les plus graves. A l'opposé, d'autres centres utilisent la CEC de façon standardisée, et donc assistent tous les patients de façon indifférente. A contrario dans la littérature, les résultats de la CEC per-opératoire sont souvent décevants car ils sélectionnent les patients les plus sévères<sup>66</sup>. Nagendran a analysé les résultats de la transplantation pulmonaire Off-pump versus CEC à travers la sélection de 14 études<sup>67</sup>. Cette étude, reflétant bien les données contradictoires de l'ensemble de la littérature sur ce sujet, analyse 6 études indiquant l'avantage du off-pump <sup>68 46 69 70 71 72</sup>, versus 6 études ne relevant pas de supériorité significative <sup>73 74 75 76 77</sup>. Cette revue de la littérature montre que la principale difficulté de l'analyse des résultats du off-pump réside dans l'importance des facteurs confondants représentés par les différences d'étiologies pour lesquelles les patients sont transplantés (ce qui n'est pas le cas de notre cohorte homogène de patients

atteints de mucoviscidose). Dans cette revue, seuls les patients transplantés pour BPCO bénéficient du caractère off-pump de leur transplantation. Pour résumer, Nagendran indique que la CEC est indiquée pour des raisons spécifiques comme l'Hypertension Artérielle Pulmonaire car elle prévient l'insuffisance ventriculaire droite et le collapsus hémodynamique du clampage de l'artère pulmonaire. Il indique également qu'il n'y a pas d'arguments pour l'utilisation systématique de la CEC, et que l'assistance par ECMO est une solution raisonnable de plus en plus utilisée. C.Aigner <sup>46</sup>, reprenant l'expérience de l'ECMO en transplantation pulmonaire (pré-per et post transplantation) de son centre de 2001 à 2006, décrit les 3 mêmes courbes de survie que dans notre étude (Off pump/CEC/ECMO per-opératoire) et retrouve le même avantage significatif du Off-pump par rapport aux assistances, sur 306 patients (de toute étiologies). Il indique que l'ECMO permet de remplacer la CEC au cours de la transplantation, en permettant en plus de l'utiliser en « bridge to transplant » pré-opératoire, et également de réaliser une assistance post-opératoire en cas de DPG grade III.

Concernant la comparaison des résultats de la CEC/ECMO en per opératoire de transplantation pulmonaire, de la même façon, les données disponibles sont contradictoires. Les avantages décrits de l'ECMO par rapport à la CEC sont une anticoagulation moindre, moins de lésions pulmonaires d'ischémie/reperfusion, et une moindre réponse inflammatoire post-CEC <sup>79</sup>. Certaines études préconisent donc les ECMO per-opératoire <sup>80</sup>notamment à Hanovre <sup>81</sup>où l'ECMO est devenu le standard de l'assistance per-opératoire par rapport à la CEC. L'analyse unicentrique de leurs résultats montrait plus de transfusion et plus de mortalité hospitalière chez les patients transplantés sous CEC. A l'inverse Bittner <sup>82</sup>considère que la CEC doit rester le standard, car ses résultats montraient plus de transfusions, d'infections et de mortalité dans le groupe ECMO.

Dans notre étude, même si la cohorte est homogène, il convient de prendre en compte la sévérité des patients selon les assistances et le caractère

multicentrique de l'étude, pour interpréter au mieux les résultats. En effet, il y a un biais de sélection des patients les moins sévères dans le groupe off-pump, et inversement des patients sévères pour le groupe ECMO, car dans les centres utilisant l'ECMO (en cas de difficultés off-pump), celle-ci n'est posée qu'en cas de difficultés ou de dégradation pré et per-opératoire. Cette sévérité des patients en pré-opératoire est surtout révélée par le fait que le groupe ECMO per-opératoire contient en proportion plus de patients transplantés en SU, présentant des adhérences pleurales décrites en per-opératoire, et une hypercapnie plus importantes en per-opératoire. En ce qui concerne les centres utilisant majoritairement la CEC, celle-ci est implantée de façon systématique, et ce groupe contient donc des patients plus ou moins sévères. Récemment, l'équipe de Newcastle (<sup>83</sup>), a montré à ce sujet de très bons résultats en transplantation bipulmonaire, dans le cadre de la mucoviscidose, réalisées sous CEC. Leur cohorte de 270 patients a une survie à 1 an de 83% et 74% à 3 ans. Pour notre étude, raisonnablement, on peut penser que les patients atteints de mucoviscidose, s'ils sont capables de supporter une transplantation bipulmonaire off-pump, témoin d'un état pré et per-opératoire favorable, présentent un avantage en terme de morbi-mortalité. L'élément post opératoire le plus discriminant est l'absence de reprise chirurgicale pour hémostasie par rapport aux patients nécessitant une assistance per-opératoire. Le groupe off-pump présente également des avantages en terme de transfusion per-opératoire, de durée de ventilation et de dialyse en réanimation.

De façon plus générale, concernant l'assistance per-transplantation, C.Aigner de Vienne, indique en commentaires de l'analyse de Nagendran <sup>67</sup>, que les clefs du succès en transplantation bipulmonaire résident dans l'investissement et la coopération de l'ensemble de l'équipe de transplantation dans la gestion de l'hémodynamique, de la coagulation et dans la substitution de produits sanguins.

### 4-3 – Défaillance primaire du Greffon et ECMO

D'après les recommandations de l'ISHLT, en l'absence d'autre cause d'hypoxémie, la dysfonction primaire du greffon est classée en 3 grades :

- grade 1 : infiltrats radiologiques et PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 300 mm Hg ;
- grade 2 : infiltrats radiologiques et PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 200 et 300 mm Hg ;
- grade 3 : infiltrats radiologiques et PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 mm Hg.

Les greffons atteints de dysfonction primaire peuvent aujourd'hui être suppléés par la mise en place d'une assistance circulatoire continue de type ECMO, avec des résultats encourageants dans les équipes expérimentées. Dans notre série : 13 patients (8,3%) ont nécessité le support d'ECMO en post-opératoire, pour une durée moyenne de sevrage de 5,5 jours (+/- 6,6). Il s'agissait de 6 ECMO veino-veineuses, dont 4 de type *Avalon*<sup>R</sup> (canulation jugulaire unique), et de 7 ECMO artério-veineuses. Dans cette série, les 4 décès sont précoces (J5, J11, J8, J19) et ont pour principale cause un choc réfractaire +/- défaillance multiviscérale. Passé le cap du post-opératoire immédiat, les patients maintiennent une survie à 71%. Egalement dans cette indication, Wigfield rapporte 22 cas d'ECMO avec une survie à 1 mois de 75%, et à un an de 50%<sup>84</sup>. Aigner et l'équipe de Vienne rapportent 147 cas d'ECMO sur 306 transplantations pulmonaires réalisées entre 2001 et 2006, avec des taux de survie à 3 mois, 1 an, et 3 ans de 85%, 74%, et 67%, respectivement<sup>46</sup>.

### 4-4 – Immunologie

#### 4-4-1 – Rejet aigu et CLAD

Dans notre étude, le nombre de patients ayant présenté un épisode de rejet aigu cellulaire diminue au cours des visites de suivi. Le rejet aigu cellulaire est la réaction de la population lymphocytaires T contre l'organe transplanté, pouvant aboutir à la perte de fonction du greffon et donc au décès du patient

dans le cas de la greffe pulmonaire. Ce rejet peut être symptomatique ou non (découvert sur des biopsies systématiques). Plus de 80% des patients auront eu au moins un rejet dans les 12 premiers mois de leur transplantation pulmonaire. C'est un évènement qui peut être traité efficacement par des corticoïdes<sup>85</sup> (bolus de prednisolone 10mg/kg/jour trois jours de suite) et qui peut se répéter dans le temps. Le diagnostic de rejet aigu est posé formellement sur le résultat de l'analyse anatomopathologique de biopsies transbronchiques<sup>86</sup>. Dans la figure, seuls les rejets aigus cellulaires prouvés histologiquement sont présentés.

A contrario, seulement quelques patients présentent des épisodes suspectés de CLAD à partir de 6 mois de suivi. En effet, le délai d'apparition des CLAD se situe entre 6 mois et 2 ans post-transplantation<sup>87</sup>, que ce soit pour sa forme obstructive (BOS) ou restrictive (RAS). Par exemple, actuellement, au sein de l'ensemble de la cohorte COLT, parmi les patients ayant un suivi supérieur à 3 ans, on dénombre 29 BOS et 10 RAS.

#### **4-4-2 – mismatch EBV**

Dans notre série, 19 (12%) des patients ont été transplantés avec un mismatch EBV. Au cours du suivi, 7 (4,5%) patients ont été traités pour un lymphome, dont 6 présentaient un mismatch EBV au moment de la transplantation. Dans les résultats ne sont présentés que le mismatch avec le risque le plus élevé, c'est à dire Donneur positif / receveur négatif. En effet, l'infection à EBV en post-transplantation, favorisé par le mismatch pré-opératoire, est connu comme facteur de risque pour le développement de lymphomes<sup>88,89</sup>.

## 4-5 – Résultats

### 4-5-1 – Survie

La survie des 156 patients atteints de mucoviscidose de notre étude est de 89% à 1 an et de 85,4% à 2 ans, ce qui est significativement une meilleure survie que pour l'ensemble des patients transplantés bipulmonaires pour d'autres causes (respectivement 77,4% et 75,7%) au cours de la même période (Octobre 2009-Juin 2012). Algar<sup>90</sup> retrouve cet écart sur une population de 78 patients atteint de mucoviscidose comparée aux patients transplantés pour d'autres causes sur une période large (1993-2007). Ces résultats sont de 75,2% à 1 an pour les patients transplantés pour mucoviscidose, et de 59,9% pour les autres causes. Il semble que la période de transplantation ait une influence sur la survie avec de meilleurs résultats sur la période la plus récente. Dans ce cadre, certaines études montrent de meilleurs résultats de la transplantation bipulmonaire à partir des années 2000 (<sup>83</sup>, <sup>91,92</sup>). La force de notre étude est de pouvoir analyser un grand nombre de patients atteints de mucoviscidose transplantés sur une période récente et restreinte. En effet, dans la littérature, beaucoup de données concernant les résultats de la transplantation dans la mucoviscidose sont monocentriques et doivent recouvrir une large période pour pouvoir inclure un nombre exploitable de patients : 101 patients pour Diso<sup>93</sup> à Rome, 55 pour Gruber à Vienne<sup>94</sup>, 168 pour Meacherty à Newcastle<sup>95</sup>. Cependant, grâce à des bases de données multicentriques, Weiss avec l'UNOS Database (<sup>96</sup>), montre sur 1637 1<sup>ère</sup> transplantations bipulmonaires pour mucoviscidose, une survie à 1 an supérieure à 83%.

#### **4-5-2 – Fonction respiratoire et complications bronchiques**

Dans notre étude, les résultats fonctionnels sont satisfaisants avec, sur la cohorte globale, une amélioration constante du VEMS au cours des différentes visites pour atteindre 81,4 % +/- 22,6 à 2 ans (V6) de la transplantation bipulmonaire. Par ailleurs, concernant les complications bronchiques ayant nécessité des traitements par bronchoscopie, 19 patients (12,2%) ont nécessité la pose de au moins une prothèse bronchique. Au total, dans notre série nous pouvons relever la pose de 6 prothèses bronchiques métalliques contre 22 siliconées. A ce sujet Meyers ne rapporte que 9% de complications bronchiques chez l'adulte, sans surmortalité liée. Les rôles respectifs de l'apprentissage chirurgical, de la dysfonction primaire du greffon, du rejet aigu, et de l'intubation prolongée restent discutés <sup>97</sup>. Plus récemment, il propose une technique de suture bronchique (au niveau de la carène lobaire, permettant de s'affranchir de l'ischémie des bronches souches), avec des résultats encourageant sur les complications bronchiques ischémiques <sup>98</sup>. Dans un autre article, Murthy étudie les facteurs de risque et les conséquences des complications bronchiques à partir d'une série de 272 patients transplantés entre 1997 et 2004. A 2 ans, on dénombre 94 complications bronchiques chez 48 patients (18%), dont 23 (8,5%) ont nécessité une intervention. Les complications précoces sont des désunions ou fistules, les complications tardives sont des sténoses ou granulomes. Les facteurs de risque de complications bronchiques sont une anastomose télescopique, une transplantation récente, une différence de taille importante entre donneur et receveur, et un antécédent de complication bronchique traitée. Les patients atteints d'une complication bronchique non traitée ont une survie précoce inférieure et une survie tardive égale à celle des patients sans complication bronchique. Les patients atteints d'une complication bronchique traitée ont une survie précoce égale et une survie tardive inférieure à celle des patients sans complication bronchique <sup>99</sup>.

#### 4-6 – Limites de l'étude

Cette étude présente les résultats cliniques, extraits de la base de données du protocole COLT, de 156 patients transplantés bipulmonaires pour mucoviscidose dans 8 centres français. Les biais sont donc ceux d'une étude multicentrique, avec des variabilités inter-centres. Le fait de participer à l'étude COLT est également un biais de sélection, puisque cette cohorte contient environ  $\frac{3}{4}$  des patients transplantés pulmonaires en France. Le fait de travailler sur une base de données remplie par chaque centre comporte un biais de remplissage des données et d'exhaustivité à prendre en compte. Pour palier ce biais, concernant les données opératoires, tous les centres ont été contactés et tous les Comptes Rendus Opératoire anonymisés des patients de cette étude ont été récupérés.

## 4-7 – Conclusion

Cette étude présente les résultats à moyen terme de la transplantation bipulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose, sur une période récente de 2009 à 2012. Les résultats de la cohorte globale, représentatifs des résultats de la transplantation pulmonaire française, sont satisfaisants en terme de morbi-mortalité et de fonction respiratoire avec un VEMS moyen de 81% à 2 ans.

D'autres part, cette étude permet également de présenter les bons résultats d'éléments développés récemment comme la Super-Urgence, qui permet en France depuis 2007 aux patients à risques d'obtenir un greffon (délai moyen d'attente réduit à 7 jours) avec des résultats acceptables en terme de survie (80,5% à 1 an).

Egalement, nos résultats permettent de confirmer la faisabilité de la stratégie (développée ces dernières années) de l'ECMO pré, per et post transplantation, en indiquant aussi les bons résultats de la transplantation bipulmonaire sans nécessité d'assistance per-opératoire.

Concernant les enjeux pour l'avenir, des progrès majeurs sont en cours concernant la préservation et la réhabilitation des greffons pulmonaires dites « Ex vivo ». Enfin, malgré ces résultats et toutes ces avancées, le rejet chronique (CLAD) en transplantation pulmonaire grève de façon constante la survie des patients à moyen et long terme. La cohorte COLT développée en ce sens, nourrit beaucoup d'espoir dans l'étude et le traitement du rejet chronique en transplantation pulmonaire.

## 5- BIBLIOGRAPHIE

1. LLEMONNIER. Bilan des données 2011. 2013:1–46.
2. Dray X, Kanaan R, Bienvenu T, et al. Malnutrition in adults with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59(1):152–154. doi:10.1038/sj.ejcn.1602039.
3. Aurora P, Whitehead B, Wade A, et al. Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. *Lancet.* 1999;354(9190):1591–1593.
4. Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, et al. Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(2):224–34– discussion 234–5.
5. Iversen M, Burton CM, Vand S, et al. Aspergillus infection in lung transplant patients: incidence and prognosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(12):879–886. doi:10.1007/s10096-007-0376-3.
6. Neuringer IP. Posttransplant lymphoproliferative disease after lung transplantation. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:430209. doi:10.1155/2013/430209.
7. Costache V, Chavanon O, St Raymond C, et al. Dramatic improvement in survival after lung transplantation over time: a single center experience. *TPS.* 2009;41(2):687–691. doi:10.1016/j.transproceed.2008.12.016.
8. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med.* 1982;306(10):557–564. doi:10.1056/NEJM198203113061001.
9. Jamieson SW, Baldwin J, Reitz BA, et al. Combined heart and lung transplantation. *Lancet.* 1983;1(8334):1130–1132.
10. Geddes DM, Hodson ME. The role of heart and lung transplantation in the treatment of cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1989;82 Suppl 16:49–53.
11. Jones K, Higenbottam T, Wallwork J. Successful heart-lung transplantation for cystic fibrosis. *Chest.* 1988;93(3):644–645.
12. Scott J, Higenbottam T, Hutter J, et al. Heart-lung transplantation for cystic fibrosis. *Lancet.* 1988;2(8604):192–194.
13. Vouhé PR, Dartevelle PG. Heart-lung transplantation. Technical modifications that may improve the early outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(6):906–910.
14. Cooper JD, Patterson GA, Grossman R, Maurer J. Double-lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1989;139(2):303–307. doi:10.1164/ajrccm/139.2.303.
15. Patterson GA, Cooper JD, Goldman B, et al. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *ATS.* 1988;45(6):626–633.
16. Bisson A, Bonnette P, Ben el Kadi N. [A new technique for double lung transplantation. “The bilateral single lung transplantation.” Apropos of ten operations]. *Ann Chir.* 1991;45(8):649–652.
17. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25(7):745–755. doi:10.1016/j.healun.2006.03.011.

18. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth adult lung and heart-lung transplant report--2013; focus theme: age. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013;32(10):965–978. doi:10.1016/j.healun.2013.08.007.
19. Lung transplantation for cystic fibrosis: 6-year follow-up. 2005;1–8. doi:10.1016/j.jcf.2005.01.003.
20. Bech B, Pressler T, Iversen M, et al. Long-term outcome of lung transplantation for cystic fibrosis--Danish results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;26(6):1180–1186. doi:10.1016/j.ejcts.2004.08.015.
21. Prais D, Raviv Y, Shitrit D, et al. Lung transplantation in patients with cystic fibrosis: the Israeli experience. *Isr Med Assoc J*. 2006;8(6):396–399.
22. Liou TG, Adler FR, Keogh RH, et al. Sputum biomarkers and the prediction of clinical outcomes in patients with cystic fibrosis. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42748. doi:10.1371/journal.pone.0042748.
23. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011;10(2):71–85. doi:10.1016/j.jcf.2010.12.005.
24. Boussaud V, Mal H, Trinquart L, et al. One-year experience with high-emergency lung transplantation in France. *Transplantation*. 2012;93(10):1058–1063. doi:10.1097/TP.0b013e31824d7079.
25. Saueressig MG, Pelluau S, Sermet I, Souilamas R. Urgent lung transplantation in cystic fibrosis patients: experience of a French center. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(3):e101–6. doi:10.1016/j.ejcts.2011.04.013.
26. Pretagostini R, Peritore D, Rizzato L, et al. Urgent Lung Transplantation National Program: The Italian Experience. *TPS*. 2013;45(7):2607–2609. doi:10.1016/j.transproceed.2013.08.008.
27. Algar FJ, Moreno P, Cano JR, et al. Urgency-Code Lung Transplantation for Cystic Fibrosis: Experience and Results. *TPS*. 2008;40(9):3067–3069. doi:10.1016/j.transproceed.2008.08.121.
28. Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1431–1440. doi:10.1056/NEJMoa1014597.
29. Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, et al. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. *Lancet*. 2012;380(9856):1851–1858. doi:10.1016/S0140-6736(12)61344-0.
30. Haneya A, Philipp A, Mueller T, et al. Extracorporeal circulatory systems as a bridge to lung transplantation at remote transplant centers. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011;91(1):250–255. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.09.005.
31. Hämmäinen P, Schersten H, Lemström K, et al. Usefulness of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a descriptive study. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(1):103–107. doi:10.1016/j.healun.2010.08.017.
32. Hoopes CW, Kukreja J, Golden J, Davenport DL, Diaz-Guzman E, Zwischenberger JB. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(3):862–7– discussion 867–8. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.12.022.
33. Javidfar J, Bacchetta M. Bridge to lung transplantation with extracorporeal membrane oxygenation support. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(5):496–502. doi:10.1097/MOT.0b013e328357fa4f.
34. Bermudez CA, Rocha RV, Zaldonis D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplant: midterm outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011;92(4):1226–31– discussion 1231–2. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.04.122.
35. Singer JP, Blanc PD, Hoopes C, et al. The impact of pretransplant mechanical ventilation on short- and

- long-term survival after lung transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2197–2204. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03684.x.
36. Baydur A. Mechanical ventilation in interstitial lung disease: which patients are likely to benefit? *Chest*. 2008;133(5):1062–1063. doi:10.1378/chest.07-2615.
  37. MD DPM, MS LT, Edward R Nowicki MD MS, Sudish C Murthy MD P, Gosta B Pettersson MD P, MD EHB. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;139(3):765–773.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.09.031.
  38. Combes A, Bacchetta M, Brodie D, Müller T, Pellegrino V. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(1):99–104. doi:10.1097/MCC.0b013e32834ef412.
  39. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care*. 2008;12(6):238. doi:10.1186/cc7100.
  40. Petrof BJ, Jaber S, Matecki S. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(1):19–25. doi:10.1097/MCC.0b013e328334b166.
  41. Protti A, Cressoni M, Santini A, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any safe threshold? *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(10):1354–1362. doi:10.1164/rccm.201010-1757OC.
  42. Olsson KM, Simon A, Strueber M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Nonintubated Patients as Bridge to Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2010;10(9):2173–2178. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03192.x.
  43. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1905–1914. doi:10.1056/NEJMct1103720.
  44. Fischer S, Simon AR, Welte T, et al. Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device NovaLung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(3):719–723. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.10.050.
  45. Zwischenberger JB, Conrad SA, Alpard SK, Grier LR, Bidani A. Percutaneous extracorporeal arteriovenous CO<sub>2</sub> removal for severe respiratory failure. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1999;68(1):181–187.
  46. Aigner C, Wisser W, Taghavi S, et al. Institutional experience with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(3):468–73– discussion 473–4. doi:10.1016/j.ejcts.2006.11.049.
  47. Jackson A, Cropper J, Pye R, Junius F, Malouf M, Glanville A. Use of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to primary lung transplant: 3 consecutive, successful cases and a review of the literature. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(3):348–352. doi:10.1016/j.healun.2007.12.006.
  48. Hayes D, Kukreja J, Tobias JD, Ballard HO, Hoopes CW. Ambulatory venovenous extracorporeal respiratory support as a bridge for cystic fibrosis patients to emergent lung transplantation. *J Cyst Fibros*. 2012;11(1):40–45. doi:10.1016/j.jcf.2011.07.009.
  49. Lechtzin N, John M, Irizarry R, Merlo C, Diette GB, Boyle MP. Outcomes of adults with cystic fibrosis infected with antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Respiration*. 2006;73(1):27–33. doi:10.1159/000087686.
  50. Nadesalingam K, Conway SP, Denton M. Risk factors for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2005;4(1):49–52. doi:10.1016/j.jcf.2004.09.002.

51. Helmi M, Love RB, Welter D, Cornwell RD, Meyer KC. Aspergillus infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis: risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipients. *Chest*. 2003;123(3):800–808.
52. De Soyza A, Archer L, Wardle J, et al. Pulmonary transplantation for cystic fibrosis: pre-transplant recipient characteristics in patients dying of peri-operative sepsis. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2003;22(7):764–769.
53. Hadjiliadis D, Steele MP, Chaparro C, et al. Survival of lung transplant patients with cystic fibrosis harboring panresistant bacteria other than *Burkholderia cepacia*, compared with patients harboring sensitive bacteria. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(8):834–838. doi:10.1016/j.healun.2007.05.018.
54. De Soyza A, Corris PA. Lung transplantation and the *Burkholderia cepacia* complex. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2003;22(9):954–958.
55. De Soyza A, McDowell A, Archer L, et al. *Burkholderia cepacia* complex genomovars and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001;358(9295):1780–1781. doi:10.1016/S0140-6736(01)06808-8.
56. Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C, et al. Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis: outcome following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):43–48. doi:10.1164/ajrccm.163.1.9811076.
57. Aris RM, Routh JC, LiPuma JJ, Heath DG, Gilligan PH. Lung transplantation for cystic fibrosis patients with *Burkholderia cepacia* complex. Survival linked to genomovar type. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(11):2102–2106. doi:10.1164/ajrccm.164.11.2107022.
58. Meyers BF, Sundaresan RS, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA. Bilateral sequential lung transplantation without sternal division eliminates posttransplantation sternal complications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(2):358–364.
59. Koster TD, Ramjankhan FZ, van de Graaf EA, et al. Crossed wiring closure technique for bilateral transverse thoracosternotomy is associated with less sternal dehiscence after bilateral sequential lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(4):901–905. doi:10.1016/j.jtcvs.2013.04.033.
60. McGiffin DC, Alonso JE, Zorn GL Jr, et al. Sternal Approximation For Bilateral Anterolateral Transsternal Thoracotomy For Lung Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2005;79(2):e19–e20. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.09.039.
61. Bittner HB, Lehmann S, Binner C, Garbade J, Barten M, Mohr FW. Sternum sparing thoracotomy incisions in lung transplantation surgery: a superior technique to the clamshell approach. *Innovations (Phila)*. 2011;6(2):116–121. doi:10.1097/IMI.0b013e3182166163.
62. Richard C, Girard F, Ferraro P, et al. Acute postoperative pain in lung transplant recipients. *ATS*. 2004;77(6):1951–5– discussion 1955. doi:10.1016/j.athoracsur.2003.12.038.
63. Ferdinande P, Bruyninckx F, Van Raemdonck D, Daenen W, Verleden G, Leuven Lung Transplant Group. Phrenic nerve dysfunction after heart-lung and lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2004;23(1):105–109.
64. Mitalian D, Sage E, Puyo P, et al. Techniques and results of lobar lung transplantations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(2):365–370. doi:10.1093/ejcts/ezt353.
65. Wisser W, Klepetko W, Wekerle T, et al. Tailoring of the lung to overcome size disparities in lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1996;15(3):239–242.
66. Rozé H, Sigonney R, Barandon L, Jougon J, Ouattara A. [Place of traditional CBP in bipulmonary transplantation]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31 Suppl 1:S8–11. doi:10.1016/S0750-7658(12)70046-1.
67. Nagendran M, Maruthappu M, Sugand K. Should double lung transplant be performed with or without

- cardiopulmonary bypass? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2011;12(5):799–804. doi:10.1510/icvts.2010.263624.
68. Ferrer J, Rodriguez E, Roman A, et al. Factors related to postoperative mortality in lung transplantation for emphysema. *TPS*. 2007;39(10):3317–3322. doi:10.1016/j.transproceed.2007.09.006.
  69. Dalibon N, Geffroy A, Moutafis M, et al. Use of cardiopulmonary bypass for lung transplantation: a 10-year experience. *YJCAN*. 2006;20(5):668–672. doi:10.1053/j.jvca.2006.01.004.
  70. Khan SU, Salloum J, O'Donovan PB, et al. Acute pulmonary edema after lung transplantation: the pulmonary reimplantation response. *Chest*. 1999;116(1):187–194.
  71. Gammie JS, Cheul Lee J, Pham SM, et al. Cardiopulmonary bypass is associated with early allograft dysfunction but not death after double-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115(5):990–997.
  72. Aeba R, Griffith BP, Kormos RL, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on early graft dysfunction in clinical lung transplantation. *ATS*. 1994;57(3):715–722.
  73. Pochettino A, Augoustides JGT, Kowalchuk DA, Watcha SM, Cowie D, Jobes DR. Cardiopulmonary bypass for lung transplantation in cystic fibrosis: pilot evaluation of perioperative outcome. *YJCAN*. 2007;21(2):208–211. doi:10.1053/j.jvca.2006.09.001.
  74. Szeto WY, Kreisel D, Karakousis GC, et al. Cardiopulmonary bypass for bilateral sequential lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease without adverse effect on lung function or clinical outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(2):241–249.
  75. Sheridan BC, Hodges TN, Zamora MR, et al. Acute and chronic effects of bilateral lung transplantation without cardiopulmonary bypass on the first transplanted lung. *ATS*. 1998;66(5):1755–1758.
  76. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HI, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest*. 1998;114(1):51–60.
  77. Hlozek CC, Smedira NG, Kirby TJ, Patel AN, Perl M. Cardiopulmonary bypass (CPB) for lung transplantation. *Perfusion*. 1997;12(2):107–112.
  78. Triantafyllou AN, Pasque MK, Huddleston CB, et al. Predictors, frequency, and indications for cardiopulmonary bypass during lung transplantation in adults. *ATS*. 1994;57(5):1248–1251.
  79. Xu L-F, Li X, Guo Z, et al. Extracorporeal membrane oxygenation during double-lung transplantation: single center experience. *Chin Med J*. 2010;123(3):269–273.
  80. Ko WJ, Chen YS, Lee YC. Replacing cardiopulmonary bypass with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation operations. *Artif Organs*. 2001;25(8):607–612.
  81. MD FI, MD CK, MD IT, et al. Lung transplantation on cardiopulmonary support: venoarterial extracorporeal membrane oxygenation outperformed cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(6):1510–1516. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.07.095.
  82. Bittner HB, Binner C, Lehmann S, Kuntze T, Rastan A, Mohr FW. Replacing cardiopulmonary bypass with extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation operations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(3):462–7– discussion 467. doi:10.1016/j.ejcts.2006.11.050.
  83. Ranasinghe AM, Clark S, Corris PA, et al. Improving Outcomes in Lung Transplantation for Cystic Fibrosis – A Unified Approach. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013;32(Supplement):S215–S216. doi:10.1016/j.healun.2013.01.542.
  84. Wigfield CH, Lindsey JD, Steffens TG, Edwards NM, Love RB. Early institution of extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation improves outcome. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26(4):331–338. doi:10.1016/j.healun.2006.12.010.

85. Trulock EP. Management of lung transplant rejection. *Chest*. 1993;103(5):1566–1576.
86. Colombat M, Groussard O, Lautrette A, et al. Analysis of the different histologic lesions observed in transbronchial biopsy for the diagnosis of acute rejection. Clinicopathologic correlations during the first 6 months after lung transplantation. *Hum Pathol*. 2005;36(4):387–394. doi:10.1016/j.humpath.2005.01.022.
87. Meyer KC. Lung transplantation. *F1000Prime Rep*. 2013;5. doi:10.12703/P5-16.
88. Muchtar E, Kramer MR, Vidal L, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in lung transplant recipients: a 15-year single institution experience. *Transplantation*. 2013;96(7):657–663. doi:10.1097/TP.0b013e31829b0718.
89. Baldanti F, Rognoni V, Cascina A, Oggionni T, Tinelli C, Meloni F. Post-transplant lymphoproliferative disorders and Epstein-Barr virus DNAemia in a cohort of lung transplant recipients. *Virol J*. 2011;8:421. doi:10.1186/1743-422X-8-421.
90. Algar FJ, Cano JR, Moreno P, et al. Results of lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *TPS*. 2008;40(9):3085–3087. doi:10.1016/j.transproceed.2008.08.120.
91. Inci I, Stanimirov O, Benden C, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: a single center experience of 100 consecutive cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(2):435–440. doi:10.1016/j.ejcts.2011.06.017.
92. Samano MN, Pêgo-Fernandes PM, Ribeiro AKF, et al. Lung Transplantation in Patients With Cystic Fibrosis. *TPS*. 2013;45(3):1137–1141. doi:10.1016/j.transproceed.2013.02.010.
93. Diso D, Anile M, Patella M, et al. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis: Outcome of 101 Single-Center Consecutive Patients. *TPS*. 2013;45(1):346–348. doi:10.1016/j.transproceed.2012.08.010.
94. Gruber S, Eiwegger T, Nachbaur E, et al. Lung transplantation in children and young adults: a 20-year single-centre experience. *Eur Respir J*. 2012;40(2):462–469. doi:10.1183/09031936.00092211.
95. Meachery G, De Soyza A, Nicholson A, et al. Outcomes of lung transplantation for cystic fibrosis in a large UK cohort. *Thorax*. 2008;63(8):725–731. doi:10.1136/thx.2007.092056.
96. Weiss ES, Allen JG, Modi MN, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. Lung Transplantation in Older Patients With Cystic Fibrosis: Analysis of UNOS Data. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2009;28(2):135–140. doi:10.1016/j.healun.2008.11.903.
97. Meyers BF, la Morena de M, Sweet SC, et al. Primary graft dysfunction and other selected complications of lung transplantation: A single-center experience of 983 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(6):1421–1429. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.01.022.
98. van Berkel V, Guthrie TJ, Puri V, et al. Impact of anastomotic techniques on airway complications after lung transplant. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011;92(1):316–20– discussion 320–1. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.03.031.
99. Murthy SC, Blackstone EH, Gildea TR, et al. Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2007;84(2):401–9– 409.e1–4. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.05.018.

NOM : Lacoste

PRENOM : Philippe

**Titre de Thèse :**

RESULTATS CLINIQUES DE LA TRANSPLANTATION BIPULMONAIRE  
CHEZ 156 PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE  
DANS LE CADRE DE LA COHORTE COLT

---

RESUME (10 lignes)

Cette étude présente les résultats à moyen terme de la transplantation bipulmonaire chez les patients atteints de mucoviscidose, sur une période récente de 2009 à 2012. Les résultats cliniques sont satisfaisants en terme de morbi-mortalité et de fonction respiratoire. D'autres part, cette étude permet également de présenter les bons résultats de la Super-Urgence, des assistances type ECMO pré, per et post-opératoire. Enfin, le rejet chronique (CLAD) en transplantation pulmonaire grève de façon constante la survie des patients à moyen et long terme. La cohorte COLT développée en ce sens, nourrit beaucoup d'espoir dans l'étude et le traitement du rejet chronique en transplantation pulmonaire.

---

**MOTS-CLES**

Transplantation pulmonaire – mucoviscidose – super urgence – assistance circulatoire – rejet chronique