

---

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 2019

N° : 161

**THESE**  
**PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE**  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat  
Mention D.E.S. de Pneumologie

PAR

**Thibault PAYEN**

Né le 08/07/1991 à Liévin

-----

TITRE DE LA THESE

**IMPACT DES COMORBIDITES CARDIOVASCULAIRES SUR LA SURVIE DES PATIENTS**  
**APRES UNE TRANSPLANTATION PULMONAIRE POUR BPCO.**  
**A PROPOS DE L'EXPERIENCE STRASBOURGEOISE.**

-----

Président de thèse : Professeur Romain KESSLER

Directeur de thèse : Docteur Michele PORZIO

---

---

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 2019

N° : 161

**THESE**  
**PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE**  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat  
Mention D.E.S. de Pneumologie

PAR

**Thibault PAYEN**

Né le 08/07/1991 à Liévin

-----

TITRE DE LA THESE

**IMPACT DES COMORBIDITES CARDIOVASCULAIRES SUR LA SURVIE DES PATIENTS**  
**APRES UNE TRANSPLANTATION PULMONAIRE POUR BPCO.**  
**A PROPOS DE L'EXPERIENCE STRASBOURGEOISE.**

-----

Président de thèse : Professeur Romain KESSLER

Directeur de thèse : Docteur Michele PORZIO

---

---

**RESUME :**

Introduction : Les comorbidités cardiovasculaires représentent un facteur de risque de décès important chez les patients atteints de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO). La part de ces comorbidités dans la mortalité de ces patients après transplantation pulmonaire n'a pas été décrite. L'objectif principal de l'étude était de rechercher si la présence de comorbidités cardiovasculaires constituait un facteur de risque de mortalité chez des patients après transplantation pulmonaire pour BPCO.

Méthode : Tous les patients atteints d'une BPCO et ayant eu une transplantation pulmonaire entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 31 décembre 2017 ont été inclus dans cette étude rétrospective monocentrique réalisée à l'hôpital universitaire de Strasbourg. Les données recueillies concernaient le bilan pré-greffe avec la recherche de comorbidités cardiovasculaires et les caractéristiques fonctionnelles de leur BPCO, ainsi que les données de suivi.

Résultats : 159 patients ont été inclus avec une médiane d'âge de 60 ans et 83 hommes (52,2%). La durée médiane de suivi était de 3,3 ans et la durée médiane de survie était de 7,6 ans. En analyse multivariée, seul le fait d'avoir une coronaropathie revascularisée constituait un facteur de risque de mortalité globale (HR 4,03 IC à 95% 1,07 ; 15,20 (p = 0,04)). Pour la mortalité globale à 1 an, la revascularisation coronaire était également un facteur de risque (HR 20,86 IC à 95% 2,60 ; 167,61 (p = 0,004)) de même que l'athérome sténosant non revascularisé (HR 10,49 IC à 95% 1,68 ; 65,39 (p = 0,01))

Conclusion : Dans notre étude, le fait d'avoir eu une revascularisation coronaire, per cutanée ou chirurgicale, constitue un facteur de risque de mortalité toute cause chez les patients après transplantation pulmonaire pour BPCO.

---

**Rubrique de classement :**

Pneumologie

---

**Mots-clés :**

Transplantation pulmonaire, BPCO, comorbidités cardiovasculaires, mortalité, revascularisation coronaire

---

**Président :** Professeur Romain KESSLER

**Assesseurs :** Professeure Anne OLLAND - Professeur Patrick OHLMANN - Docteur Michele PORZIO - Docteur Didier DEBIEUVRE

---

**Adresse de l'auteur :** 27, rue des Alliés 68400 RIEDISHEIM

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## **REMERCIEMENTS**

A Noémie, qui a le courage de bien vouloir partager ma vie ;

A ma famille, qui m'a soutenue toutes ces années, et notamment à mes parents, Dorothee et Thierry, qui m'ont mis sur des rails solides et ont tout fait pour faciliter le plus possible ces études. Également à ma sœur Hélène, pour le temps qu'elle a consacrée à la relecture de cette thèse ;

Aux membres de ce jury, les Professeurs Romain KESSLER, Anne OLLAND et Patrick OHLMANN, ainsi qu'aux Docteurs Michèle PORZIO et Didier DEBIEUVRE, pour leur participation à cette étape de mon épanouissement professionnel. Particulièrement au Professeur Romain KESSLER pour sa disponibilité, ses encouragements et ses conseils pour la réalisation de ce travail ;

A Françoise KLEIN pour son aide au cours de mon recueil de données ;

A Nicolas TUZIN pour son travail apporté sur mes analyses statistiques ;

Et à tous ceux que j'ai croisés au cours de mes études et qui m'ont partagé leurs connaissances de la médecine. Et à mes co-internes, Vivien, Loïc et Edouard pour leur soutien, leur bienveillance et leur bonhomie.

## TABLE DES MATIERES

1. ABREVIATIONS.....	7
2. INTRODUCTION.....	9
2.1. Généralités.....	9
2.2. Greffe pulmonaire.....	10
2.2.1. Epidémiologie.....	10
2.2.2. Indication.....	11
2.2.3. Contre-Indications.....	12
2.2.4. Uni ou bi-pulmonaire ?.....	13
2.2.5. Traitement anti-rejet.....	14
2.3. Survie des patients atteints de BPCO.....	15
2.3.1. Caractéristiques fonctionnelles.....	15
2.3.2. Comorbidités des patients atteints de BPCO.....	15
2.3.3. Phénotypes de BPCO.....	18
2.3.4. Survie des patients atteints de BPCO sur liste de greffe.....	20
2.3.5. Survie des coronariens en post greffe pulmonaire.....	20
2.3.6. Survie des patients en post greffe en fonction des comorbidités cardiovasculaires.....	22
2.3.7. Survie des patients atteints de BPCO en post greffe en fonction des comorbidités cardiovasculaires.....	22
2.4. Objectif de l'étude.....	23
3. METHODE.....	23
3.1. Type d'étude.....	23
3.2. Critères d'inclusion et exclusion.....	23
3.3. Recueil de données.....	24
3.4. Analyses statistiques.....	27
4. RESULTATS.....	28
4.1. Statistiques descriptives.....	28
4.2. Analyse de mortalité globale sur le suivi.....	31
4.2.1. Analyse univariée.....	31
4.2.2. Analyse multivariée.....	33
4.3. Analyse de morbi-mortalité sur le suivi.....	36
4.3.1. Analyse univariée.....	36
4.3.2. Analyse multivariée.....	38
4.4. Analyse de mortalité globale à 1 an.....	41
4.4.1. Analyse univariée.....	41
4.4.2. Analyse multivariée.....	43

4.5.	Analyse de morbi-mortalité à 1 an.....	43
4.5.1.	Analyse univariée.....	43
4.5.2.	Analyse multivariée.....	45
5.	DISCUSSION.....	45
5.1.	Résultats .....	45
5.1.1.	Mortalité.....	45
5.1.2.	Morbi-mortalité .....	49
5.1.3.	Analyse à 1 an.....	50
5.2.	Validité intrinsèque .....	50
5.3.	Limites .....	51
5.4.	Perspectives .....	53
6.	BIBLIOGRAPHIE .....	55

# 1. ABBREVIATIONS

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

BODE (score de/index de) : score évaluant la sévérité fonctionnelle d'un patient atteint de BPCO

CHADS-VASc : score de CHADSVASc

COTE : COPD Specific Comorbidity Test

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

DLCO : Diffusion Libre du monoxyde de carbone

ECG : Electrocardiogramme

FA: Fibrillation Atriale

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

GOLD: Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease

HR : Hazard ratio

HTA : HyperTension Artérielle

IC : Index cardiaque

ICC : Insuffisance Cardiaque Chronique

IMC : Indice de Masse Corporelle

ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation

LAS : Lung Allocation Score

mMRC: modified Medical Research Council (échelle de dyspnée)

NETT : National Emphysema Treatment Trial

Nt pro BNP : N-Terminal Brain Natriuretic Peptid

OLD : Oxygénothérapie de Longue Durée

PA : Paquet-Année

PaCO<sub>2</sub> : Pression artérielle partielle en CO<sub>2</sub>

PAPm : Pression Artériel Pulmonaire Moyenne

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SCORE : Systemic Coronary Risk Estimation

TM6 : Test de Marche de 6 minutes

UNOS : United Network for Organ Sharing

VEMS : Volume d'Expiration Maximal en 1 Seconde

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VNI : Ventilation Non Invasive

VR : Volume Résiduel

VR/CPT : rapport du Volume Résiduel sur la Capacité Pulmonaire Totale

## 2. INTRODUCTION

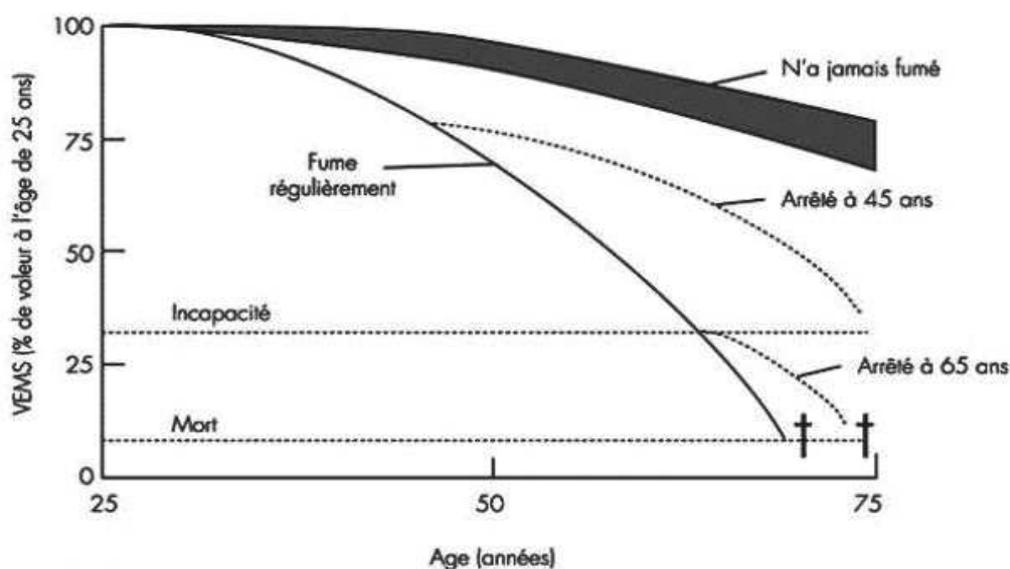
### 2.1. Généralités

La Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique caractérisée par une obstruction progressive et permanente des voies aériennes et une destruction parenchymateuse, liée à une exposition à des particules nocives<sup>1</sup>. Dans les pays développés, ces particules nocives proviennent en premier lieu du tabac (> 80 %), mais également des aéro-contaminants d'origine professionnelle, notamment en milieu industriel et agricole<sup>2</sup>.

La BPCO représente un problème de santé publique majeur. En France, elle concerne 5 à 10 % de la population des plus de 45 ans soit entre 2,5 et 3,5 millions de sujets, dont 1 million est symptomatique et dont 200 000 sont en affection de longue durée pour insuffisance respiratoire grave ou BPCO sévère<sup>3</sup>. Le nombre de décès par BPCO en France dépasse les 16.000 par an<sup>4</sup>.

L'évolution de la BPCO est marquée par un déclin accéléré de la fonction respiratoire pouvant conduire à un handicap respiratoire important voire à une insuffisance respiratoire chronique.

**Déclin de la fonction respiratoire avec l'âge chez le sujet normal, et chez le patient atteint de BPCO en fonction de la poursuite ou non du tabagisme<sup>5</sup>**



Ce graphique illustre le déclin physiologique du VEMS et le déclin accéléré de celui-ci en cas de BPCO qui peut aboutir à un handicap fonctionnel. Le sevrage tabagique permet de diminuer ce déclin sans jamais vraiment pouvoir retrouver le déclin physiologique.

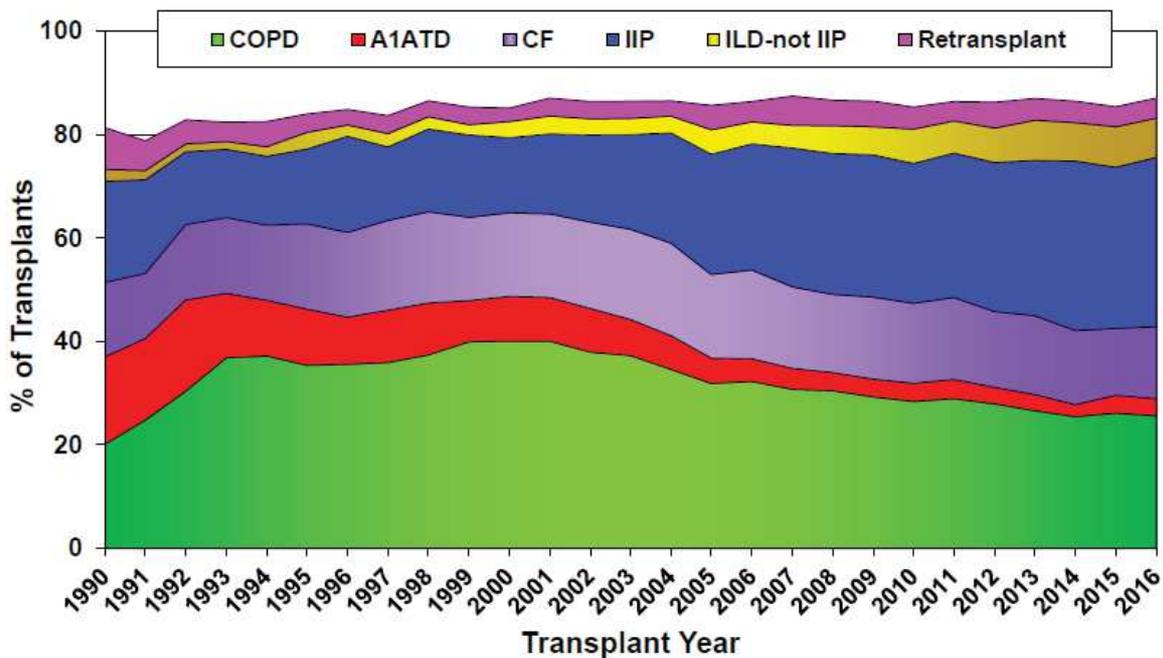
Il n'existe pas de traitement médicamenteux curatif de la BPCO. Ainsi, lorsque le patient atteint le stade d'insuffisance respiratoire chronique et souffre alors d'un handicap fonctionnel majeur, il peut se discuter la réalisation d'une transplantation pulmonaire.

## 2.2. Greffe pulmonaire

### 2.2.1. Epidémiologie

En 2016, 4.554 transplantations pulmonaires ont été réalisées dans le monde. Parmi elles, environ 80% étaient des greffes bi-pulmonaires. La BPCO représente un tiers des transplantations pulmonaires<sup>6</sup>.

#### Répartition des transplantations pulmonaires à l'échelle mondiale, en fonction de la pathologie pulmonaire<sup>6</sup>

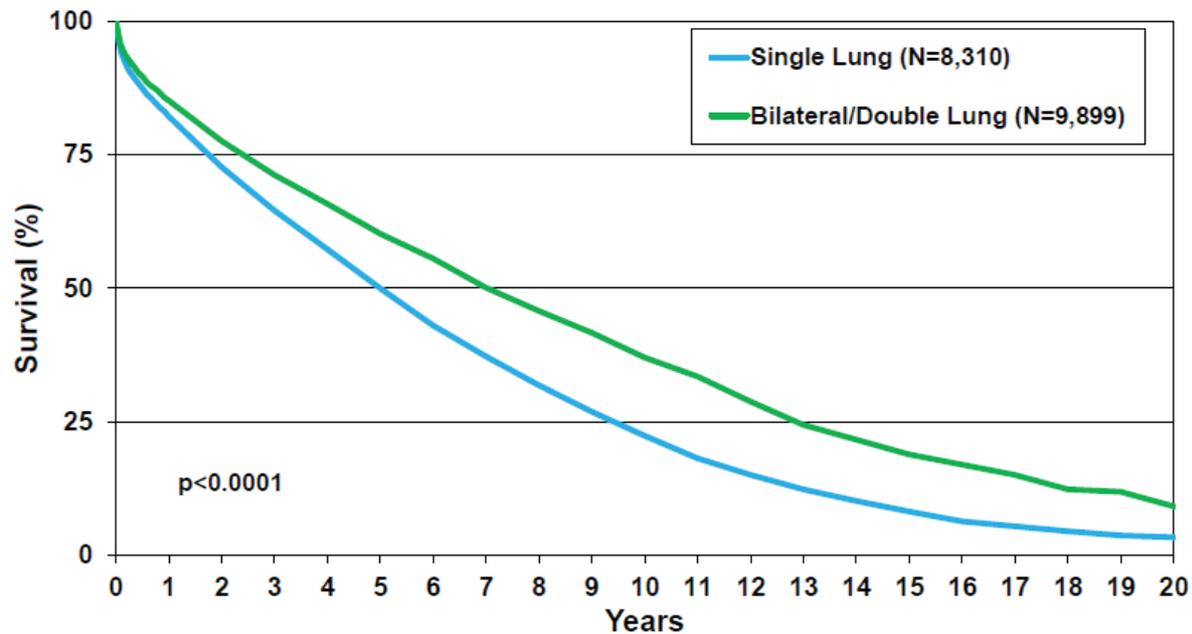


*COPD : BPCO ; A1ATD : déficit en alpha-1 antitrypsine ; CF : mucoviscidose ; IIP : fibrose pulmonaire idiopathique ; ILD-not IIP : fibrose pulmonaire autre qu'idiopathique ; Retransplant : greffe.*

La médiane de survie des patients greffés entre 1990 et 2016 est significativement meilleure chez les femmes (6,4 ans) que pour les hommes (5,8 ans) ( $p < 0,001$ ). Sur la même période, la survie spécifique des patients greffés dans le cadre d'une BPCO est de 5,9 ans. Si ces mêmes patients passent le cap de la première année, leur survie passe à 7,3 ans. Si l'on

différencie les patients recevant une transplantation bi-pulmonaire de ceux recevant une transplantation uni-pulmonaire, la survie respective est de 6,9 et de 4,9 ans.

### Survie des patients atteints de BPCO greffés en fonction du type de transplantation<sup>6</sup>



#### 2.2.2. Indication<sup>6 7 8</sup>

La transplantation pulmonaire, ou greffe pulmonaire, peut être considérée chez les adultes atteints d'une pathologie pulmonaire au stade terminal et répondant à trois critères : (i) avoir une probabilité élevée (> 50 %) de décès de cause respiratoire dans les 2 ans, (ii) avoir une probabilité élevée (> 80 %) de survie à 90 jours après transplantation, et (iii) avoir une probabilité élevée (> 80 %) de survie à 5 ans post transplantation vis-à-vis des comorbidités et de la fonction pulmonaire du greffon.

L'une des particularités de la BPCO, comparativement aux autres maladies respiratoires qui nécessitent une transplantation pulmonaire, est sa lente progression. Ainsi, il est important de ne pas transplanter trop rapidement un patient BPCO sous peine de ne pas lui offrir d'amélioration de survie globale. *A contrario*, il ne faut pas transplanter un patient trop tardivement, sous peine que son état général ne permette pas une récupération optimale après transplantation.

En 2014, l'ISHLT a publié des recommandations visant à connaître quand référer un patient atteint de BPCO à un centre transplanteur et quand l'inscrire sur liste de greffe<sup>6 7 8</sup>. Selon l'ISHLT, il est recommandé de référer un patient ayant une progression de sa maladie en dépit d'un traitement optimal incluant une réhabilitation respiratoire et une oxygénothérapie de longue durée, et qui présente soit une hypercapnie > 50 mmHg, soit une hypoxémie < 60 mmHg, soit un VEMS < 25 %, soit un score de BODE entre 5 et 6. Si un patient remplit ces critères, il doit être adressé à un centre compétent en transplantation pulmonaire qui évaluera l'indication à une transplantation pulmonaire ou à une chirurgie de réduction de volume pulmonaire.

Les critères d'inscription sur liste de greffe sont un score de BODE  $\geq 7$ , ou un VEMS < 15%, ou d'au moins trois exacerbations sévères durant l'année, ou la présence d'au moins une exacerbation sévère avec insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique, ou encore une hypertension pulmonaire modérée à sévère.

### **2.2.3. Contre-Indications**

La transplantation pulmonaire est une opération chirurgicale complexe avec une mortalité péri-opératoire qui a été évaluée à 14 % par une équipe espagnole en 2013<sup>9</sup>. Il convient donc de rechercher des contre-indications liées aux comorbidités et impactant négativement la survie des patients après transplantation. Cela est l'objet du bilan pré-greffe. Il existe globalement deux catégories de contre-indications : les contre-indications absolues et les relatives.

Parmi les contre-indications absolues on retrouve (i) une histoire récente de cancer dans les 5 années précédentes (notamment hémopathies, sarcomes, mélanomes, cancer du sein, du rein ou de la vessie), (ii) une insuffisance d'organe non contrôlée (cardiaque, hépatique, rénale) sauf si une greffe combinée est envisagée, (iii) une coronaropathie significative avec ischémie terminale non revascularisée, (iv) une affection aiguë non contrôlée (comme un sepsis sévère, un infarctus du myocarde,...), (v) une hémorragie active non contrôlée, (vi) une infection à germe résistant ou virulent non contrôlée (VIH, hépatite), (vii) une infection

active à *Mycobacterium tuberculosis*, (viii) une déformation de la cage thoracique ou du rachis qui présagerait à une restriction sévère, (ix) une obésité sévère avec IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, (x) un passé d'inobservance thérapeutique ou médicale, (xi) une pathologie psychiatrique rendant le patient inapte à un suivi médical, (xii) un environnement social inadéquate, (xiii) une inaptitude à participer à une programme de réentraînement à l'effort, et (xiv) une addiction active (tabac, alcool, drogue,...).

Parmi les contre-indications relatives on retrouve : (i) un âge supérieur à 65 ans associé à une faible réserve physiologique, (ii) une obésité modérée (IMC compris entre 30 et 34,9 kg/m<sup>2</sup>), (iii) une dénutrition significative, (iv) une ostéoporose significative, (v) un antécédent chirurgie thoracique extensive pour résection pulmonaire, (vi) une ventilation mécanique ou un support de vie extra-corporel, (vii) une colonisation à germe résistant, (viii) une hépatite B ou C sans signe clinique / radiologique / biologique de cirrhose / hypertension portale, (ix) une infection par le VIH si la charge virale est indétectable et que le patient est adhérent à la trithérapie antirétrovirale, (x) une coronaropathie non revascularisée ou à risque de déstabilisation et (xi) une affection extrapulmonaire non contrôlée (diabète, HTA, épilepsie, thrombose veineuse profonde, ulcère gastro-duodéal, reflux gastro-oesophagien).

#### **2.2.4. Uni ou bi-pulmonaire ?**

Le choix de la procédure, entre uni-pulmonaire et bi-pulmonaire reste débattu dans le cadre de la transplantation chez les atteints de BPCO. Aucune étude prospective n'a cependant comparé les deux procédures<sup>10</sup>.

La transplantation uni-pulmonaire a pour avantage de permettre de transplanter deux fois plus de patients avec le même nombre de donneur permettant de réduire la durée d'attente sur liste de greffe et ce dans un contexte de pénurie chronique de greffon. Cette technique est également moins morbide du fait du temps opératoire et d'ischémie du greffon réduit, avec une chirurgie moins lourde.<sup>11</sup>

Les principaux inconvénients de cette technique résident dans le poumon natif laissé en place. Ce dernier a, en effet, un risque plus élevé d'infection, notamment opportuniste, de

pneumothorax,<sup>12</sup> de cancer bronchique (jusqu'à 8,9%<sup>13</sup>). Le poumon natif peut également prédisposer à des troubles mécaniques en raison de son hyperinflation. Une étude prospective menée par Weill *et al.* a montré que 31 % des patients greffés avec une transplantation uni-pulmonaires développaient un tableau d'hyperinflation dont la moitié était symptomatique<sup>14</sup>. Il ressort néanmoins de cette étude que cette hyperinflation n'était pas corrélée à une surmortalité.

Plusieurs études ont porté sur la survie des patients transplantés en fonction de s'ils recevaient une transplantation bi-pulmonaire ou uni-pulmonaire. La plus large étude internationale en la matière a été réalisée sur 9883 patients atteints de BPCO et transplantés entre 1987 et 2006. Après une transplantation bi-pulmonaire, la survie médiane était significativement meilleure qu'après une transplantation uni-pulmonaire (6,41 ans versus 4,59 ans)<sup>15</sup>. Le principal biais de cette étude était la différence d'âge entre les deux populations, les greffés uni-pulmonaires étant significativement plus âgés que les greffés bi-pulmonaires. Il en ressort que le bénéfice en termes de survie apparaîtrait à partir d'1 an post-greffe mais n'existerait plus après 60 ans.

Il est alors admis que la transplantation uni-pulmonaire peut être proposée chez les patients plus âgés (> 60 ans), avec plus de comorbidités et en l'absence d'hypertension pulmonaire. La transplantation bi-pulmonaire est finalement devenue la plus réalisée avec 57 % des actes réalisés entre 1995 et 2015<sup>6</sup>.

### **2.2.5. Traitement anti-rejet** <sup>16</sup>

La transplantation pulmonaire, en tant qu'allogreffe, s'accompagne d'un risque de rejet sous différentes formes. Il peut être aigu ou chronique, humoral ou lymphocytaire.

Différents traitements ont été développés pour prévenir ces rejets. Le rejet aigu est le plus souvent évité et le rejet chronique, constant, est reporté en moyenne après 6 ans d'évolution avec les traitements immunosuppresseurs adéquats<sup>6</sup>.

Nous ne détaillerons pas plus cet aspect qui, bien qu'essentiel dans la prise en charge des patients transplantés, n'a pas été étudié dans cette thèse.

## 2.3. Survie des patients atteints de BPCO

Nous allons aborder les facteurs de risque de mortalité chez les patients atteints de BPCO. De nombreux facteurs de risque de mortalité ont été étudiés parmi lesquels les caractéristiques fonctionnelles de la maladie elle-même, et les comorbidités, notamment cardiovasculaires.

### 2.3.1. Caractéristiques fonctionnelles

Le VEMS est, historiquement, l'un des facteurs les plus étudiés en raison de sa bonne reproductibilité qui permet historiquement de classer les patients atteints de BPCO en différents stades de sévérité, les stades GOLD, allant de 1 à 4. En effet, une étude prospective menée sur 200 patients par Burrows *et al.* en 1969, démontrait que le VEMS permettait de prédire la survie des patients atteints de BPCO<sup>17</sup>. Cette conclusion a ensuite été observée à de nombreuses reprises<sup>18 19</sup>.

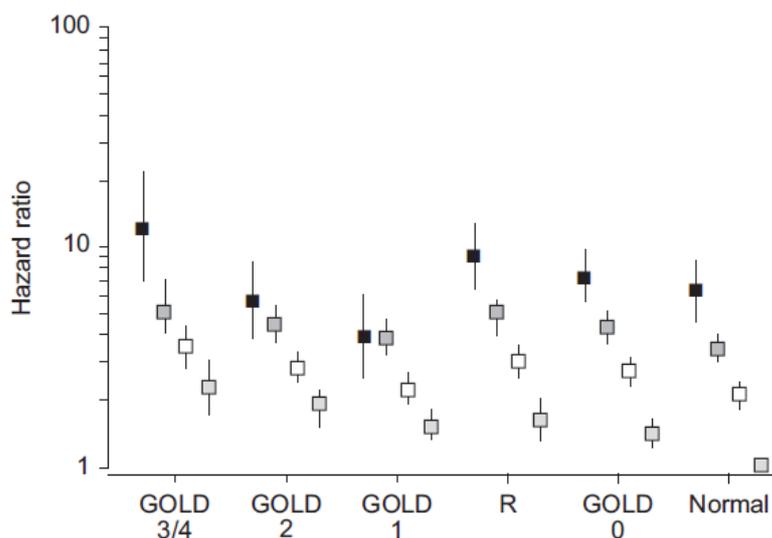
D'autres facteurs ont par la suite été étudiés comme en témoigne les travaux de (i) Nishimura *et al.* sur la dyspnée<sup>20</sup>, (ii) Landbo *et al.* sur l'IMC<sup>21</sup>, (iii) Pinto-Plata *et al.* sur le test de marche<sup>22</sup>, (iv) Celli *et al.* sur le score de BODE qui reprenait ces quatre derniers facteurs<sup>23</sup>, (v) Chu *et al.* sur les exacerbations<sup>24</sup>, (vi) Ostwald-Mammosser *et al.* sur la PAPm<sup>25</sup>. En 2006, Martinez *et al.* ont publié une étude sur une cohorte de 609 patients emphysémateux modérés à sévères (cohorte NETT). Les facteurs prédictifs en ressortant étaient (i) l'âge, (ii) l'oxygénothérapie, (iii) la CPT, (iv) le VR, (v) le test de marche de six minutes, (vi) la prédominance apicale de l'emphysème, (vii) la perfusion des apex et (viii) le score de BODE<sup>26</sup>. Il a également été retrouvé que la capnie impactait la mortalité des patients atteints de BPCO, que ce soit en cas d'hypo ou d'hypercapnie.<sup>27</sup>

### 2.3.2. Comorbidités des patients atteints de BPCO

Les patients atteints de BPCO souffrent fréquemment de comorbidités<sup>28</sup>. Ainsi, à partir du stade 2 de GOLD, la prévalence du diabète, de l'hypertension ou des maladies cardiovasculaires augmente significativement par rapport au patient ne souffrant pas de

BPCO. Ainsi, pour un patient de stade 2, le risque relatif de diabète est de 1,4, le risque relatif d'hypertension est de 1,4 et le risque relatif d'être atteint d'une maladie cardiovasculaire est de 2,2. Ce risque augmente d'autant plus chez les patients souffrant de BPCO les plus sévères. Environ 55 % des patients de stade 2 et 65 % des patients de stade 3 ou 4 souffrent d'au moins une comorbidité cardiovasculaire. Dans cette étude citée en référence<sup>28</sup> le fait d'avoir des comorbidités cardiovasculaires majorait davantage le risque d'hospitalisation que le fait d'avoir seulement une BPCO sévère ou très sévère.

**Graphique décrivant le HR de survenue d'une première hospitalisation dans les 5 ans chez les patients atteints de BPCO, en fonction de la sévérité de leur maladie et de la présence ou non de comorbidités cardiovasculaires<sup>28</sup>**



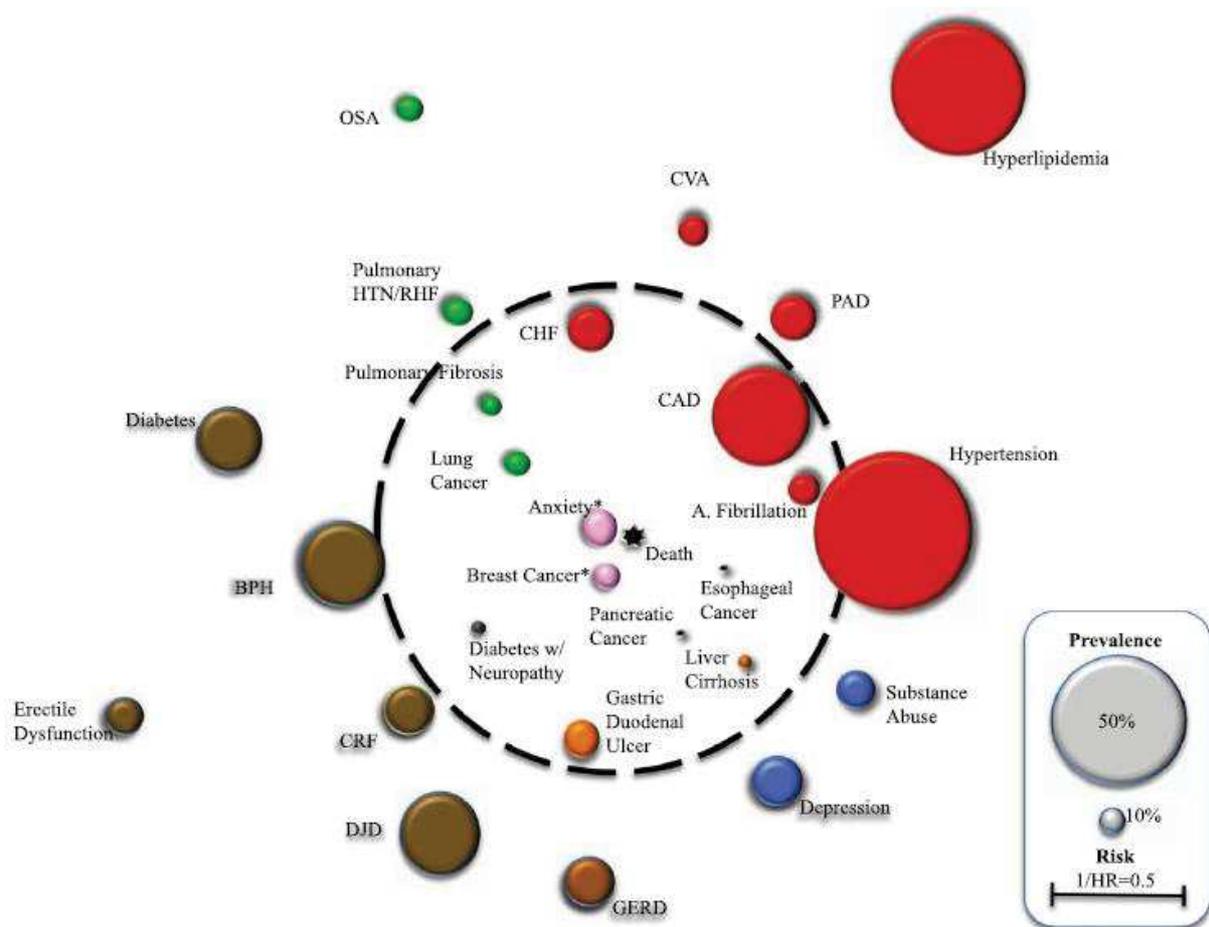
(■) pas de comorbidité ; (□) 1 comorbidité ; (■) 2 comorbidités ; (■) 3 comorbidités parmi HTA, diabète et maladie cardiovasculaire. Sans rentrer dans les détails, on voit aisément le poids que représente ces comorbidités dans le risque d'hospitalisation comparativement à la sévérité même de la BPCO. Ainsi à titre d'exemple, avoir une BPCO légère (GOLD 1) et une seule comorbidité, expose au même risque d'hospitalisation qu'un patient souffrant de BPCO sévère ou très sévère (GOLD 3 ou 4) sans comorbidité.

Ces comorbidités représentent jusqu'à 60 % des causes de mortalité chez des patients hospitalisés pour exacerbation de BPCO<sup>29</sup>.

En 2012, Divo *et al.* ont qualifié de « comorbidomes » l'ensemble de ces comorbidités, à la fois fréquentes et impactant sévèrement le pronostic des patients en souffrant<sup>30</sup>. Plus de 1.600 patients étaient suivis sur une durée médiane d'environ quatre ans à l'issue de

laquelle environ 40 % des patients étaient décédés. Soixante-dix-neuf comorbidités différentes ont été retrouvées chez ces patients, dont 12 étaient significativement associées à un surrisque de mortalité. La moyenne du nombre de comorbidités par patient était de 6 +/- 3,5 (6,2 +/- 3,5 pour les hommes et 4,6 +/- 3,2 pour les femmes). Cette étude a permis de mettre au point un score simple et un graphique original faisant prendre conscience de l'impact des comorbidités chez ces patients. Un index a été établi à partir de ces données, l'index de COTE, qui va de 0 à 25. Pour chaque augmentation de 1 point, le risque de décès est multiplié par 1,14 (p < 0,001).

### Le « comorbidome » des patients atteints de BPCO selon Divo *et al.* <sup>30</sup>



Le « comorbidome » est un graphique représentant les comorbidités ayant une prévalence de plus de 10 % et ayant une association avec la mortalité. La taille du cercle représente la prévalence de chaque comorbidité. La proximité du cercle avec le centre représente le HR de décès des patients atteints de cette comorbidité. Les comorbidités étant à l'intérieur du cercle hachuré sont celles dont le HR de décès est supérieur à 1. La couleur renseigne la spécificité de chaque comorbidité (rouge = cardiovasculaire ; vert = pulmonaire ; rose = spécifique des femmes ; bleu = psychiatrique ; marron / orange = autres)

### Index de COTE par Divo *et al.*<sup>30</sup>

Comorbidity	Hazard Ratio	Point Assignment
Lung, esophageal, pancreatic, and breast* cancer	>2.00	6
Anxiety*	13.76	6
All other cancers		2
Liver cirrhosis	1.68	2
Atrial fibrillation/flutter	1.56	2
Diabetes with neuropathy	1.54	2
Pulmonary fibrosis	1.51	2
Congestive heart failure	1.33	1
Gastric/duodenal ulcers	1.32	1
Coronary artery disease	1.28	1

1 point pour chaque comorbidité dont le HR de décès est entre 1,01 et 1,50 ; 2 points si le HR est entre 1,51 et 2 ; 6 points si le HR est supérieur à 2 ; \* uniquement chez les femmes.

### 2.3.3. Phénotypes de BPCO

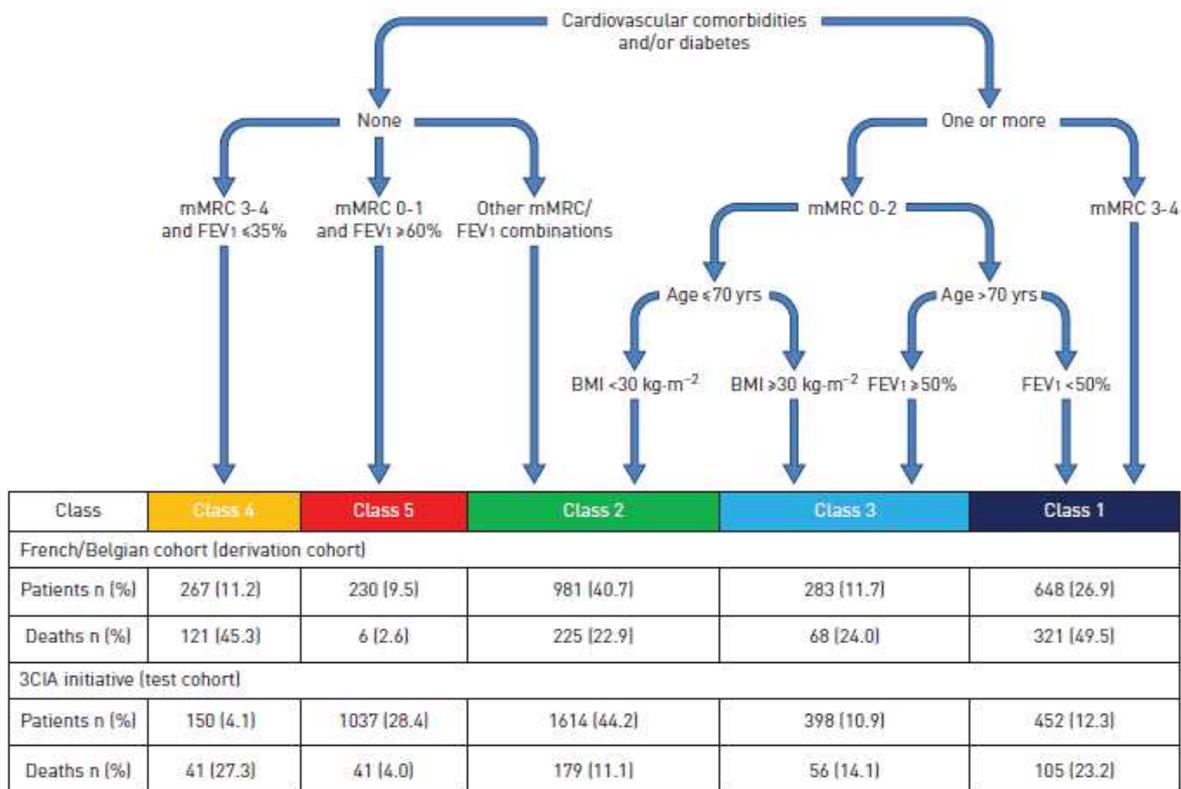
Historiquement, on distinguait deux grands phénotypes de BPCO, le bronchitique chronique, appelé « *blue bloater* », et l'emphysémateux, appelé « *pink puffer* ». Ces deux phénotypes étaient adaptés à la réalité clinique de l'époque durant laquelle ils ont été décrits, mais sont peu adaptés à la complexité de cette maladie.

Plusieurs approches plus pertinentes ont été proposées ces dernières années. Une approche purement respiratoire intégrant quatre phénotypes, à savoir (i) les exacerbateurs bronchitiques, (ii) les exacerbateurs emphysémateux, (iii) les non exacerbateurs et (iv) les syndromes de chevauchement asthme-BPCO<sup>31</sup>.

Une autre approche, toute aussi récente et pragmatique, intègre quant à elle deux versants de la complexité de cette maladie, à savoir la gravité intrinsèque de la BPCO et ses comorbidités<sup>32</sup>. Un algorithme a été développé pour classer chaque patient parmi cinq classes, prédisant alors son risque de décès selon trois profils de gravité. Le bon pronostic, représenté par la classe 5, correspond aux patients sans comorbidité, avec une sévérité faible de leur BPCO, et qui ne font pas d'exacerbations et ainsi ont une mortalité à 3 ans de 2.5 %. Les pronostics intermédiaires, représentés par les classes 2 et 3, se différencient par une maladie soit sévère avec peu de comorbidités cardiovasculaires et un âge plus jeune (classe 2), soit par une maladie modérée avec des comorbidités cardiovasculaires importantes et un âge plus avancé (classe 3). Ces classes font peu d'exacerbation mais ont

une mortalité à 3 ans autour de 20-25 %. Enfin, les pronostics sombres, représentés par les classes 1 et 4, se différencient soit par une BPCO très sévère, peu de comorbidités et un âge plus jeune (classe 4), soit par une BPCO modérée mais avec des comorbidités cardiovasculaires plus marquées et un âge plus avancé (classe 1). Ces deux classes comportent des patients exacerbateurs fréquents, souvent hospitalisés et ayant une mortalité à 3 ans de 45-50 %.

**Algorithme de phénotypage des patients atteints de BPCO en fonction de la sévérité de leur maladie et de leurs comorbidités cardiovasculaires, établi à partir de trois cohortes Franco-Belges<sup>32</sup>**



*Cet algorithme débute par les comorbidités cardiovasculaires telles que décrites dans le paragraphe 2.3.2, à savoir HTA, diabète ou maladies cardiovasculaires. En cas de comorbidités cardiovasculaires, on distingue ensuite les patients selon la sévérité de leur dyspnée d'effort d'après l'échelle mMRC puis selon leur âge, leur IMC et leur VEMS. En l'absence de comorbidités cardiovasculaires, seuls le VEMS et la dyspnée sont utilisés.*

### **2.3.4. Survie des patients atteints de BPCO sur liste de greffe**

Pour approcher un peu plus le fondement de cette thèse nous nous consacrerons uniquement aux patients inscrits sur liste de greffe puis, aux patients après transplantation pulmonaire.

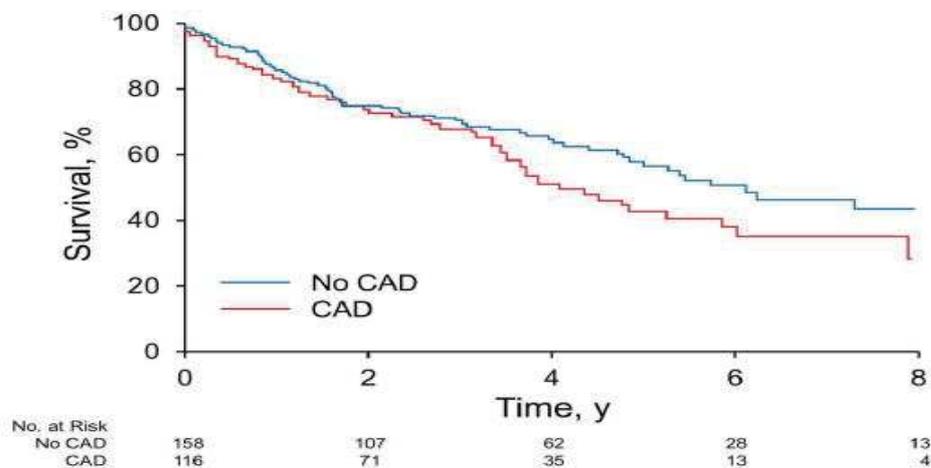
Reed *et al.* ont récemment réalisé un travail portant sur la survie des patients souffrant de BPCO inscrit sur liste de greffe aux Etats-Unis, les comparant aux patients de l'étude BODE de Celli *et al.*<sup>33</sup>. Quatre mille trois-cent soixante-dix-sept patients (dont 49 % d'hommes) étaient inclus. Ils en ont conclu que, chez les patients inscrits sur liste de greffe, la survie médiane était de 59 mois (IC 95 % 51 ; 77) contre 37 mois (IC 95 % 19 ; 42) pour le quatrième quartile de l'étude BODE (score entre 7 et 10). Cette différence (la meilleure survie des patients inscrits sur liste de greffe) est sans doute en rapport, selon les auteurs, avec les critères d'exclusion de la liste de greffe, notamment les comorbidités cardiovasculaires et oncologiques. Ces comorbidités représentaient une cause fréquente de mortalité des patients atteints de BPCO, avec respectivement 27 % et 21 % des causes de décès dans une étude plus ancienne<sup>34</sup>. Deux autres facteurs se discutent, à savoir (i) la différence d'âge entre les deux groupes, avec une moyenne de 60 ans pour les patients inscrits sur liste de greffe contre 66 ans dans l'étude de validation du BODE, et (ii) la poursuite du tabagisme chez 43 % des patients souffrant de BPCO du quatrième quartile dans l'étude de Celli contre aucun chez les patients inscrits sur liste de greffe. Ces deux derniers points sont connus pour être associés à un risque de mortalité plus élevé chez les patients atteints de BPCO<sup>35 36</sup>.

### **2.3.5. Survie des coronariens en post greffe pulmonaire**

Makey *et al.* ont analysé la survie des patients greffés pulmonaires en fonction de leur statut coronarien (au moins 10 % de sténose ou antécédent de revascularisation), ou non<sup>37</sup>. Leur étude rétrospective portait sur 274 patients, dont 116 coronariens qui étaient significativement plus âgé (62,8 ans versus 58,7 ans  $p < 0,001$ ), plus gros fumeur, plus hypertendu (respectivement  $p = 0,03$  et  $0,02$ ) et plus souvent des hommes (74,1 % versus

51,3 %  $p < 0.001$ ). L'emphysème représentait l'indication à la transplantation pulmonaire chez un peu plus d'un tiers des patients dans les deux groupes. Les décès d'origines cardiaques ont représenté deux patients dans le groupe coronariens contre un patient dans le groupe contrôle après 52 mois de suivi. Au cours du suivi, il y aurait une tendance non significative à un risque de décès toute cause supérieure dans le groupe coronarien (HR 1,38 ( $p = 0,08$ )).

**Courbe de survie des patients greffés pulmonaires en fonction de leur statut coronarien d'après l'étude de Makey *et al.*<sup>37</sup>**



*Cette courbe de survie des patients greffés pulmonaires en fonction de leur statut coronarien ne les distingue pas en fonction de leur pathologie initiale. Bien que non significative, il semblerait qu'il y ait une tendance en faveur d'un surrisque de mortalité toute cause chez les patients coronariens greffés pulmonaires.*

Zanotti *et al.* sont arrivés à la conclusion que, chez les patients transplantés pulmonaires et ayant une coronaropathie modérée (< 50 % de sténose), il n'y avait pas de différence significative en termes de durée d'hospitalisation, de ré-hospitalisation, d'infarctus du myocarde, de revascularisation coronarienne per cutanée ou de pontage aortocoronarien, d'arythmie de novo, d'AVC ou de mortalité toute cause à 5 ans comparativement à des patients non coronariens<sup>38</sup>.

Chaikriangkrai *et al.* ont étudié 48 patients coronariens (23 / 48 (48 %) étaient revascularisés et 25 / 48 avaient une sténose > 50 % traitée médicalement) comparativement à 232 patients non coronariens, tous transplantés pulmonaires dont 29 % dans le cadre d'une BPCO<sup>39</sup>. Les patients coronariens étaient également significativement plus âgés, plus souvent des

hommes, et plus souvent hypertendu. Aucune différence statistiquement significative du risque de décès toute cause n'était retrouvée entre les deux groupes ( $p = 0,65$ ) ni même si les revascularisés étaient analysés isolément des autres patients ( $p = 0,84$ ). En revanche, être coronarien exposait à un risque beaucoup plus grand d'événement cardiovasculaire non fatal (HR 20,3  $p < 0.001$ ).

### **2.3.6. Survie des patients en post greffe en fonction des comorbidités cardiovasculaires**

En 2010, Plantier *et al.* ont réalisé une étude concernant l'impact des comorbidités cardiovasculaires sur la survie des patients après transplantation pulmonaires<sup>40</sup>. Cette étude ne concernait pas uniquement les patients atteints de BPCO, qui représentaient 50,2 % des transplantés. En analyse multivariée, la présence de diabète (HR = 2,2 IC 95 % 1,11 ; 4,33), la présence d'une fibrillation atriale (HR = 3,51 IC 95 % 1,28 ; 9,61), l'élévation de la pression artérielle pulmonaire systolique (HR = 1,23 pour 10 mmHg d'élévation, IC 95 % 1,1 ; 1,4) et la baisse de l'index cardiaque (HR = 1,47 pour chaque perte de 1 L/min/m<sup>2</sup>, IC 95 % 1,14 ; 1,92) étaient tous significativement associés à un surrisque de mortalité au cours du suivi. L'une des limites de cette étude d'après nous, réside en l'absence de prise en compte des données fonctionnelles respiratoires pré-greffes, qui pourraient avoir un retentissement sur la survie des patients après transplantation.

### **2.3.7. Survie des patients atteints de BPCO en post greffe en fonction des comorbidités cardiovasculaires**

A la lumière de nos recherches, le rôle des comorbidités cardiovasculaires sur la survie des patients transplantés pulmonaires pour BPCO n'est pas clair. Nous n'avons retrouvé aucune étude qui tentait de répondre spécifiquement à cette interrogation. Or, ces comorbidités cardiovasculaires ont un rôle majeur chez les patients atteints de BPCO<sup>28 30 32</sup>.

## **2.4. Objectif de l'étude**

L'objectif principal de ce travail était de rechercher si la présence de comorbidités cardiovasculaires constituait un facteur de risque de mortalité toute cause, dans une cohorte de patients ayant reçu une transplantation pulmonaire dans le cadre d'une BPCO.

Les objectifs secondaires étaient multiples. Nous recherchions si la présence de comorbidités cardiovasculaires constituait un facteur de risque de morbi-mortalité, dans notre cohorte de patients ayant reçu une transplantation pulmonaire pour BPCO. Nous cherchions également si ces comorbidités cardiovasculaires constituaient un facteur de risque de mortalité ou morbi-mortalité précoce, soit à 1 an post greffe. Enfin, nous analysions la mortalité et la morbi-mortalité en fonction des données fonctionnelles respiratoires des patients qui traduisent la sévérité de leur maladie respiratoire avant la transplantation.

## **3. METHODE**

### **3.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle longitudinale de cohorte rétrospective, monocentrique dans le service de pneumologie du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Strasbourg (Nouvel Hôpital Civil).

### **3.2. Critères d'inclusion et exclusion**

Les critères d'inclusion étaient d'être âgé d'au moins 18 ans et d'avoir eu une transplantation pulmonaire (uni ou bi-pulmonaire) dans le cadre d'une BPCO.

Les critères d'exclusion comprenaient les patients atteints d'une BPCO modérée associée à une hypertension pulmonaire sévère / disproportionnée, c'est-à-dire non expliquée par la BPCO, ainsi que les patients ayant reçu une greffe combinée cœur-poumon.

### 3.3. Recueil de données

Le recueil de données a eu lieu du 1<sup>er</sup> juin 2018 au 31 janvier 2019 et concernait tous les patients consécutifs, transplantés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 31 décembre 2017.

Deux parties constituaient le recueil de données.

La première partie concernait les données pré-greffes. Ces données ont été obtenues à partir du bilan pré-greffe des patients transplantés. Ces bilans étaient effectués entre 1 et 3 ans avant la date effective de la transplantation pulmonaire. Les facteurs de risque cardiovasculaire étaient recueillis ainsi que la présence d'événements cardiovasculaires majeurs antérieurs à la transplantation. Nous avons également recueilli les données fonctionnelles respiratoires qui pourraient représenter des facteurs de confusion concernant la mortalité. Les différentes variables étudiées sont les suivantes :

- Sexe : homme ou femme
- Age : au moment de la greffe
- IMC : en Kg/m<sup>2</sup>
- Tabagisme : en PA, où 1 PA représente 1 paquet fumé par jour pendant 1 an
- HTA : présence d'hypertension artérielle (pression artérielle systolique  $\geq$  140 mmHg ou pression artérielle diastolique  $\geq$  90 mmHg, ou prise d'au moins un traitement anti-hypertenseur) ou non
- Diabète : pas de diabète ou prédiabète défini par un test d'hyperglycémie provoquée orale positif, ou diabète traité par antidiabétiques oraux, ou diabète sous insuline
- Coronaropathie : pas de coronaropathie ou coronaropathie non significative ou coronaropathie revascularisée (stent ou pontage aorto-coronarien)
- ICC : absence ou présence d'une insuffisance cardiaque chronique à FEVG préservée ou non préservée
- FA : présence d'une FA ou non
- AVC : antécédent d'AVC ou non
- Athérome : pas d'athérome ou artériopathie non significative ou artériopathie sténosante non traitée (50 – 80 % de sténose) ou artériopathie sténosante traitée

(stent ou pontage). L'athérome était évalué par échographie Doppler des axes vasculaires viscéraux, des troncs supra-aortiques, des membres inférieurs

- Facteurs de risque cardiovasculaire : nombre de facteurs de risque, soit 0, 1 ou  $\geq 2$
- CHADS-VASc : score de CHADSVASc de 0 à 9 définissant la probabilité de survenue d'AVC chez les patients en FA
- Ostéoporose : pas de déminéralisation osseuse ou ostéopénie ou ostéoporose, selon l'ostéodensitométrie réalisée dans le bilan pré-greffe.
- SAOS : absence ou présence d'un SAOS traité ou non traité
- Dyspnée : dyspnée d'effort selon l'échelle mMRC de 0 à 4
- Corticoïde : traitement par corticothérapie systémique au long cours ou non
- OLD : absence de traitement par OLD ou OLD en L/min
- VNI : absence de VNI au long cours ou traitement par VNI nocturne ou nocturne et diurne, ou trachéotomie
- VEMS : en % de la théorique
- CPT : en % de la théorique
- VR/CPT : en % de la théorique
- DLCO : en % de la théorique
- TM6 : > 350 m ou entre 250 et 349 m ou entre 150 et 249 m ou < 150 m
- PAPm : en en mmHg
- IC : en L/min
- PaCO<sub>2</sub> : en mmHg
- BODE : Index de BODE regroupant l'IMC, le VEMS, la dyspnée et le TM6, de 0 à 10
- Type de greffe : bi-pulmonaire ou uni-pulmonaire

La deuxième partie concernait les données de suivi post-greffe. Ces données ont été obtenues à partir des dossiers médicaux et par appels téléphoniques aux médecins responsables des patients dans le cas où les patients avaient déménagé et étaient suivis dans un autre centre transplantateur. Ces données concernaient la mortalité toute cause et les évènements cardiovasculaires majeurs définis par la survenue d'un SCA, d'un AVC, d'une

artérite stade 3 ou 4 ou d'une insuffisance cardiaque aiguë. Le syndrome coronarien aigu était défini comme une douleur thoracique angineuse associée soit à une modification du segment ST de l'ECG, soit à l'apparition d'une onde q de nécrose sur l'ECG, soit à une élévation de la troponine haute sensibilité au-dessus du seuil du laboratoire, soit à la présence d'une nouvelle lésion coronaire à la coronarographie. Le diagnostic de SCA était validé par un cardiologue. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque reposait sur la présence de signes cliniques congestifs (œdèmes des membres inférieurs, reflux hépato-jugulaire, turgescence jugulaire, crépitements pulmonaires) et la mise en évidence soit d'une élévation du Nt pro BNP soit d'une dysfonction ventriculaire gauche à l'échocardiographie transthoracique. Le diagnostic d'artérite stade 3 ou 4 selon la classification de Leriche et Fontaine, correspondait à la survenue d'une ischémie critique définie par une douleur de repos du membre inférieur ou la présence de trouble trophique, associée(s) à la mise en évidence d'une obstruction artérielle. Ce diagnostic était validé par un chirurgien vasculaire. Le diagnostic d'AVC reposait sur l'apparition brutal d'un déficit neurologique focal associé à une imagerie cérébrale évocatrice d'un AVC. Le diagnostic d'AVC était confirmé par un neurologue.

Deux analyses ont été réalisées, chacune comportant son critère de jugement. La première étudiait la mortalité toute cause au cours du suivi. Ainsi, au 31 décembre 2018, chaque patient était soit vivant, soit décédé. La seconde portait sur la morbi-mortalité, qui était un critère composite comprenant la mortalité toute cause et la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur, à savoir la survenue d'un SCA, d'une insuffisance cardiaque, d'un AVC, ou d'une artérite de stade 3 ou 4. Dans cette seconde analyse, les patients étaient soit vivants, soit avaient présenté un événement cardiovasculaire majeur ou étaient décédés au 31 décembre 2018. Dans tous les cas, la date de survenue du premier événement était la seule recherchée. Ainsi, un patient ayant eu un infarctus puis décédant l'année suivante ne comptait que pour un seul événement. Ces deux analyses ont été réalisées sur l'ensemble du suivi de chaque patient et plus spécifiquement à 1 an post greffe.

Toutes ces données ont été recueillies via le logiciel Excel™ de Microsoft™ et anonymisées. Chaque patient se voyait alors attribuer un numéro en fonction de son ordre chronologique

de recueil.

### **3.4. Analyses statistiques**

Les variables quantitatives ont été décrites selon leur moyenne, leur médiane, leur écart-type, leur minimum et leur maximum. Pour les analyses univariées et multivariées, ces variables ont été scindées en deux selon leurs médianes afin de faciliter les analyses, faites alors entre deux groupes de taille homogène. Concernant les variables qualitatives, elles ont été décrites selon leur effectif et leur pourcentage.

Une analyse univariée a été réalisée sur toutes les variables selon la régression de Cox puis, seules les variables pour lesquelles un  $p < 0.20$  était obtenu, étaient analysées dans l'analyse multivariée. Ces analyses multivariées ont été réalisées selon une régression de Cox avec la méthode stepwise descendante. Pour chaque variable de l'analyse multivariée, le HR avec son intervalle de confiance à 95 % et sa p-value ont été donnés.

Ces analyses ont été effectuées sur l'ensemble du suivi de chaque patient, ainsi que spécifiquement à 1 an post greffe.

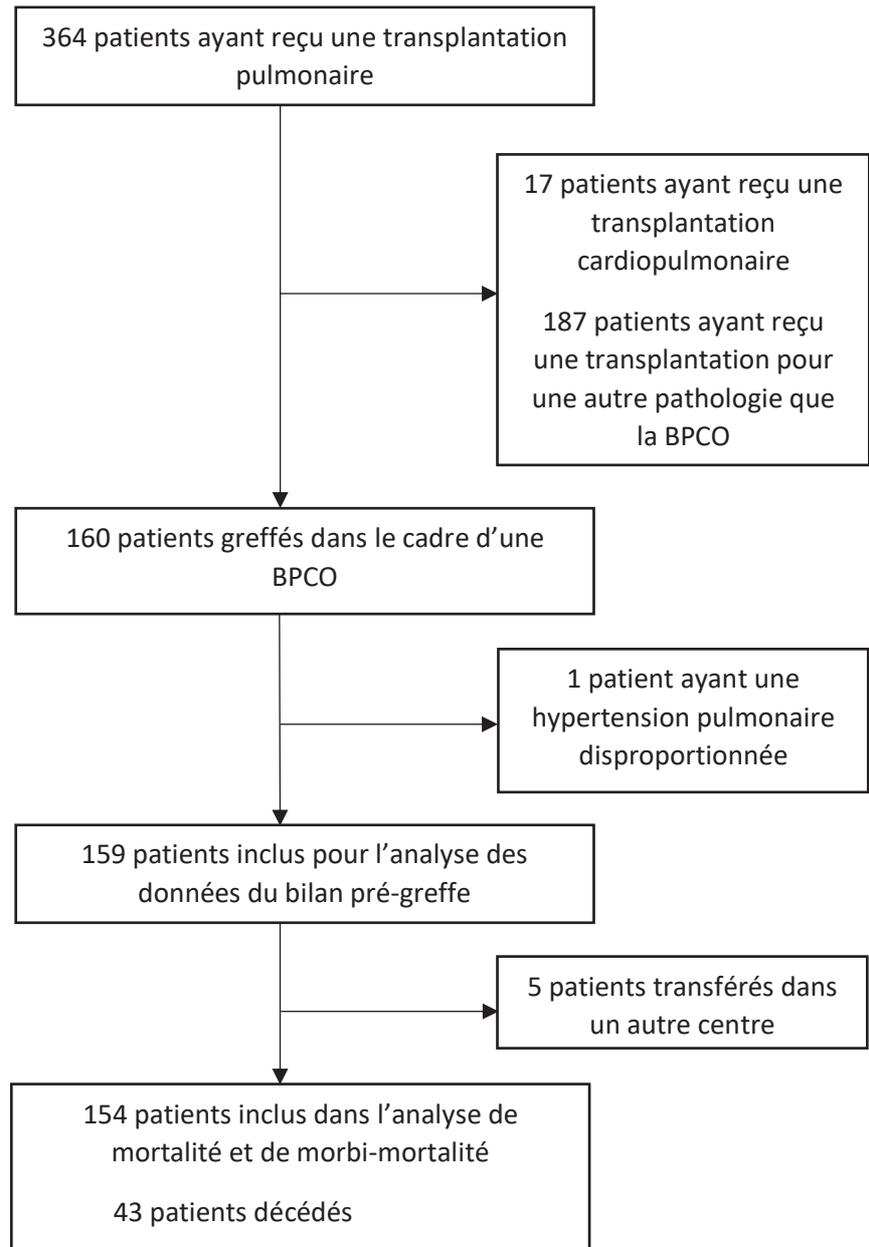
Une p-value  $< 0.05$  était considérée comme significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel R version 3.5.0.

## 4. RESULTATS

### 4.1. Statistiques descriptives

Sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 31 décembre 2017, 364 patients ont été transplantés dans notre centre, dont 17 transplantations cardio-pulmonaires que nous avons exclues. Parmi les restants, 160 patients ont été transplantés pour une BPCO soit 46 % des indications. Un seul patient a été exclu en raison d'une BPCO modérée associée à une hypertension pulmonaire sévère/disproportionnée et 5 patients ont été transférés dans un autre centre à la suite d'un déménagement et pour lesquels nous n'avons pu obtenir les données de suivi. L'analyse de survie a été faite sur les 154 patients pour lesquels l'issue finale était connue, tandis que les 159 patients ont été inclus dans le recueil de données pré-greffe. (**Figure 1**)

Figure 1 : Flowchart



Notre cohorte était composée de 83 hommes (52,2%) pour 76 femmes (47,8%). La moyenne d'âge de notre cohorte au moment de la greffe était de 58,3 ans (+/- 5,8 ans) et la médiane était de 60 ans. Les données du bilan pré-greffe sont détaillées dans le **tableau 1** (variable quantitatives) et le **tableau 2** (variables qualitatives). Cinquante-huit patients (36,5 %) n'avaient aucune comorbidité cardiovasculaire (ni HTA, ni diabète, ni antécédent cardiovasculaire). Soixante-quatre patients (40,2 %) présentaient une seule comorbidité cardiovasculaire et 37 patients (23,3 %) avaient au moins deux comorbidités cardiovasculaires. Seuls quatre patients ont reçu une transplantation uni-pulmonaire (2,5%).

**Tableau 1 : Statistiques descriptives de notre cohorte de patients atteints de BPCO transplantés pulmonaires selon les variables quantitatives étudiées**

Variabiles quantitatives	n	n manquants	moyenne	médiane	Ecart-type	Minimum	Maximum
Age (en année)	159	0	58,3	60	5,8	38	68
IMC (en kg/m <sup>2</sup> )	159	0	22,6	22	4,5	13	37
Tabagisme (en PA)	159	0	45,8	40	21,3	0	120
CHADSVASc	159	0	1	1	1,1	0	5
OLD (en L/min)	159	0	3	3	1	1	6
VEMS (en % de la théorique)	159	0	19,7	19	4,7	9	32
CPT (en % de la théorique)	155	4	141,1	138	28,2	84	279
VR/CPT (en % de la théorique)	155	4	71,3	72	7,8	53	88
DLCO (en % de la théorique)	147	12	26,4	24	11,8	4	75
PAPm (en mmHg)	152	7	25	24	6,8	10	48
Index cardiaque (en L/min/m <sup>2</sup> )	137	22	3,2	3,2	0,8	1,6	5,9
PaCO <sub>2</sub> (en mmHg)	158	1	49,2	47	8,7	34	84
BODE	154	5	8,1	8	1,2	5	10

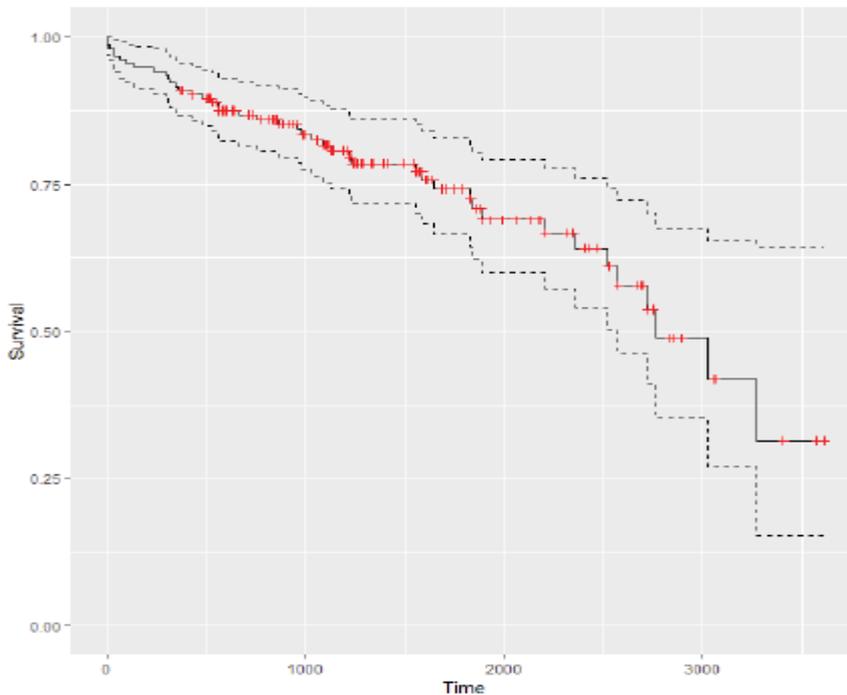
**Tableau 2 : Statistiques descriptives de notre cohorte de patients atteints de BPCO transplantés pulmonaires selon les variables qualitatives étudiées**

Variabiles qualitatives		n	pourcentage (%)	n manquant
Sexe	Homme	83	52,2	0
	Femme	76	47,8	
HTA	Non	93	58,5	0
	Oui	66	41,5	
Diabète	Non	103	64,8	0
	Pré-diabète	43	27	
	Diabète sous ADO	9	5,7	
	Diabète sous insuline	4	2,5	
Coronaropathie	Non	108	67,9	0
	Sténose < 50 %	43	27	
	Revascularisée	8	5	
Insuffisance cardiaque chronique	Non	153	96,2	0
	ICC à FeVG préservée	5	3,1	
	ICC à FeVG altérée	1	0,6	
FA	Non	153	96,2	0
	Oui	6	3,8	
AVC	Non	159	100	0
	Oui	0	0	
Athérome	Non	52	32,7	0
	Sténose < 50 %	99	62,3	
	Sténosant non traité	6	3,8	
	Revascularisé	2	1,3	
Facteurs de risque cardiovasculaire	0	58	37,5	0
	1	64	40,2	
	≥2	37	23,3	
Ostéoporose	Non	11	7,1	4
	Ostéopénie	52	33,5	
	Ostéoporose	92	59,4	
SAOS	Non	151	95	0
	Non appareillé	2	1,3	
	Appareillé	6	3,8	
Dyspnée (selon mMRC)	0-2	1	0,6	0
	3	24	15,1	
	4	134	74,3	
Corticothérapie	Non	145	91,2	0
	Oui	14	8,8	
VNI	Non	91	57,2	0
	Nocturne	52	32,7	
	Nocturne + Diurne	11	6,9	
	Trachéotomie	5	3,1	
TM6 (en mètre)	> 350	19	12,3	5
	250-349	32	20,8	
	150-249	61	39,6	
	< 150	42	27,3	

## 4.2. Analyse de mortalité globale sur le suivi

Pour l'analyse de mortalité toute cause, la durée médiane de suivi a été de 40 mois soit 3,3 ans. La durée médiane de survie a été de 91 mois soit 7,6 ans.

**Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier de la mortalité globale de notre cohorte de patients atteints de BPCO transplantés pulmonaires**



*Courbe de survie des patients lors de l'analyse de mortalité globale sur le suivi ; la courbe en trait plein correspond à la survie de nos patients, celles en pointillés correspondent à l'intervalle de confiance ; temps en jours.*

### 4.2.1. Analyse univariée

Lors de l'analyse univariée, seuls l'âge > 60 ans (HR = 1,93 IC à 95 % 1,03 ; 3,59 (p = 0,036)), le débit d'oxygénothérapie de longue durée > 3 L / min (HR = 1,99, IC 95 % : 1,07 ; 3,69 (p = 0,027)) et le VEMS > 19 % (HR = 2,6, IC 95 % 1,35 ; 4,98 (p = 0,0029)) étaient significativement associés à un surrisque de mortalité. L'ostéoporose était associée à une mortalité moindre chez nos patients (HR = 0,31, IC 95 % 0,11 ; 0,84 ((p = 0,047)), de même qu'une capnie > 47 mmHg (HR = 0,47, IC 95 % 0,25 ; 0,89 (p = 0,019)). L'ensemble des résultats de l'analyse univariée de la mortalité est détaillé dans le **tableau 3**. Pour rappel, chaque variable quantitative a été catégorisée en deux catégories en fonction de sa médiane.

**Tableau 3 : Analyse univariée de mortalité globale sur l'ensemble du suivi de notre cohorte de patients atteints de BPCO transplantés pulmonaires**

Variabiles		Hazard Ratio	IC à 95 %	p-value
Sexe	Homme	1		
	Femme	0,9277	0,5018 ; 1,7149	0,811
Age (en année)	≤ 60	1		
	> 60	1,9255	1,0319 ; 3,593	0,0363
IMC (en kg/m <sup>2</sup> )	≤ 22	1		
	> 22	1,3338	0,7273 ; 2,4462	0,3503
Tabagisme (en PA)	≤ 40	1		
	> 40	1,1216	0,6144 ; 2,0473	0,7085
HTA	Non	1		
	Oui	1,8243	0,9898 ; 3,3626	0,051
Diabète	Non	1		
	Pré-diabète	1,038	0,5235 ; 2,056	0,916
	Diabète sous ADO	1,306	0,3945 ; 4,321	0,662
	Diabète sous insuline	1,401	0,1875 ; 10,471	0,742
Coronaropathie	Non	1		
	Sténose < 50 %	1,556	0,8192 ; 2,956	0,177
	Revascularisée	2,685	0,7992 ; 9,023	0,11
Insuffisance cardiaque chronique	Non	1		
	ICC à FeVG préservée	0,4682	0,06332 ; 3,462	0,457
	ICC à FeVG altérée	5,2992	0,71588 ; 39,227	0,103
FA	Non	1		
	Oui	2,2911	0,7034 ; 7,4632	0,1569
AVC	Non	1		
	Oui	NR	NR	NR
Athérome	Non	1		
	Sténose < 50 %	1,216	0,6246 ; 2,366	0,565
	Sténosant non traité	2,406	0,6805 ; 8,508	0,173
	Revascularisé	NR	NR	NR
Facteurs de risque cardiovasculaire	0	1		
	1	1,833	0,8711 ; 3,857	0,1104
	≥ 2	3,155	1,3782 ; 7,223	0,00654
CHADSVASc	≤ 1	1		
	> 1	1,3287	0,7045 ; 2,5059	0,3785
Ostéoporose	Non	1		
	Ostéopénie	0,3252	0,1122 ; 0,9424	0,0385
	Ostéoporose	0,3095	0,1135 ; 0,8440	0,0219
SAOS	Non	1		
	Non appareillé	NR	NR	NR
	Appareillé	2,688	0,8224 ; 8,786	0,0884
Dyspnée (selon mMRC)	0-2	NR	NR	NR
	3	1		
	4	1,274	0,4522 ; 3,591	0,6458
Corticothérapie	Non	1		
	Oui	1,3448	0,476 ; 3,7988	0,5747
OLD (en L/min)	≤ 3	1		
	> 3	1,9862	1,0692 ; 3,6895	0,0268
VNI	Non	1		
	Nocturne	0,7688	0,3876 ; 1,525	0,452
	Nocturne + Diurne	0,8406	0,1976 ; 3,574	0,814
	Trachéotomie	1,7158	0,5024 ; 5,860	0,389
VEMS (en % de la théorique)	≤ 19	1		
	> 19	2,5956	1,3524 ; 4,9816	0,0029
CPT (en % de la théorique)	≤ 138	1		
	> 138	0,5507	0,2916 ; 1,0402	0,0622
VR/CPT (en % de la théorique)	≤ 72	1		
	> 72	0,6236	0,334 ; 1,1642	0,1346
DLCO (en % de la théorique)	≤ 24	1		
	> 24	0,5685	0,2906 ; 1,112	0,0945
TM6 (en mètre)	> 350	1		
	250-349	1,804	0,3637 ; 8,949	0,47
	150-249	3,164	0,7312 ; 13,692	0,123
	< 150	3,456	0,7772 ; 15,368	0,103
PAPm (en mmHg)	≤ 24	1		
	> 24	1,5427	0,7908 ; 3,0096	0,2003
Index cardiaque (en L/min/m <sup>2</sup> )	≤ 3,2	1		
	> 3,2	0,8366	0,4148 ; 1,6872	0,6177
PaCO <sub>2</sub> (en mmHg)	≤ 47	1		
	> 47	0,4726	0,2498 ; 0,8943	0,0185
BODE	≤ 8	1		
	> 8	1,4112	0,7506 ; 2,653	0,2826

#### 4.2.2. Analyse multivariée

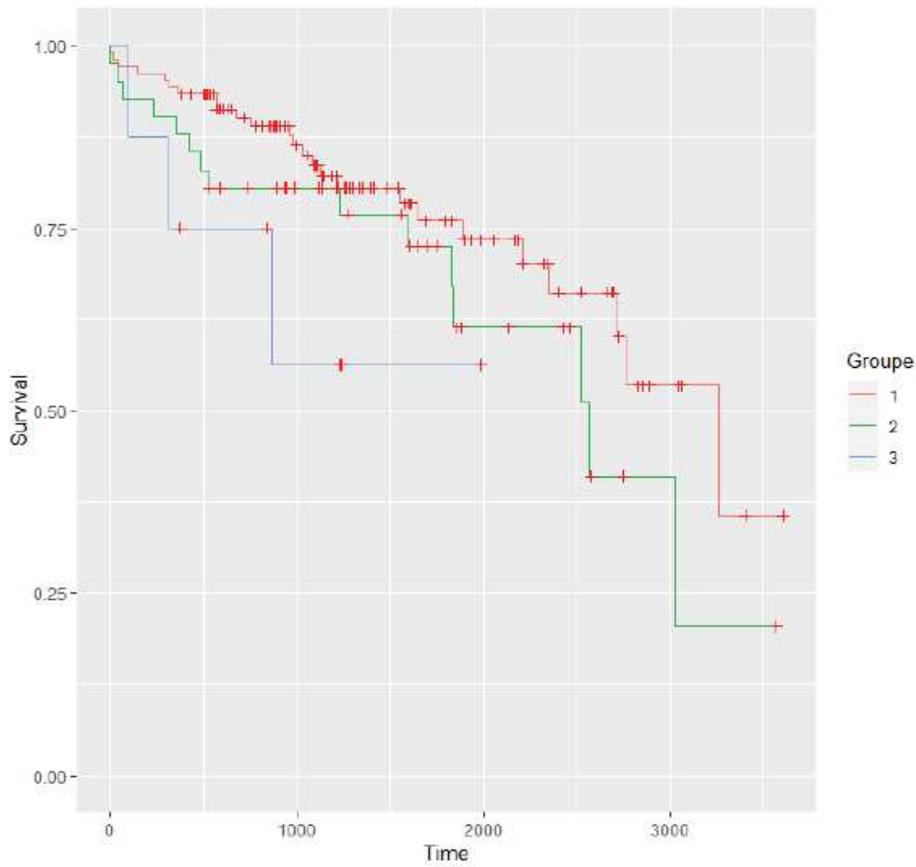
Dans le modèle final de l'analyse multivariée, l'antécédent de revascularisation coronaire et le VEMS > 19 % étaient significativement associés à un surrisque de mortalité avec respectivement un HR à 4,03 (IC 95 % 1,07 ; 15,20 (p = 0,0393)) et un HR à 2,96 (IC 95 % 1,27 ; 6,92 (p = 0,0121)). L'ostéoporose était quant à elle toujours associée à une moindre mortalité avec un HR à 0,22 (IC 95 % 0,07 ; 0,73 (p = 0,0128)). Le **tableau 4** reprend l'ensemble des résultats du modèle final de l'analyse multivariée.

**Tableau 4 : Analyse multivariée de mortalité globale sur l'ensemble du suivi de notre cohorte de patients atteints de BPCO transplantés pulmonaires**

Variables		Hazard Ratio	IC à 95 %	p-value
Coronaropathie	aucune	1		
	Sténose < 50 %	1,225	0,5448 ; 2,7545	0,6234
	Revascularisée	4,0341	1,0706 ; 15,2003	0,0393
Ostéoporose	non	1		
	ostéopénie	0,2833	0,0861 ; 0,9322	0,0379
	ostéoporose	0,2217	0,0677 ; 0,7254	0,0128
VEMS	≤ 19	1		
	> 19	2,9639	1,2686 ; 6,9246	0,0121
DLCO	≤ 24	1		
	> 24	0,5392	0,2595 ; 1,1202	0,0978
PaCO2	≤ 47	1		
	> 47	0,4654	0,2076 ; 1,0428	0,0632

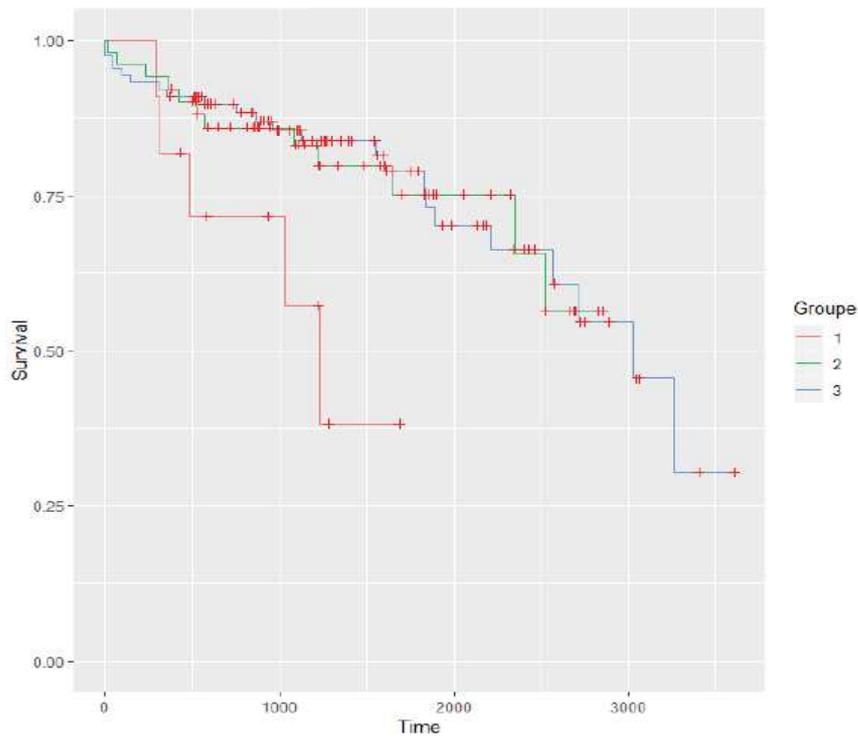
**Figures 3 : Courbes de Kaplan Meier pour les variables significatives dans le modèle final de l'analyse multivariée de la mortalité globale sur l'ensemble du suivi de notre cohorte de patients atteints de BPCO transplantés pulmonaires**

### Coronaropathie



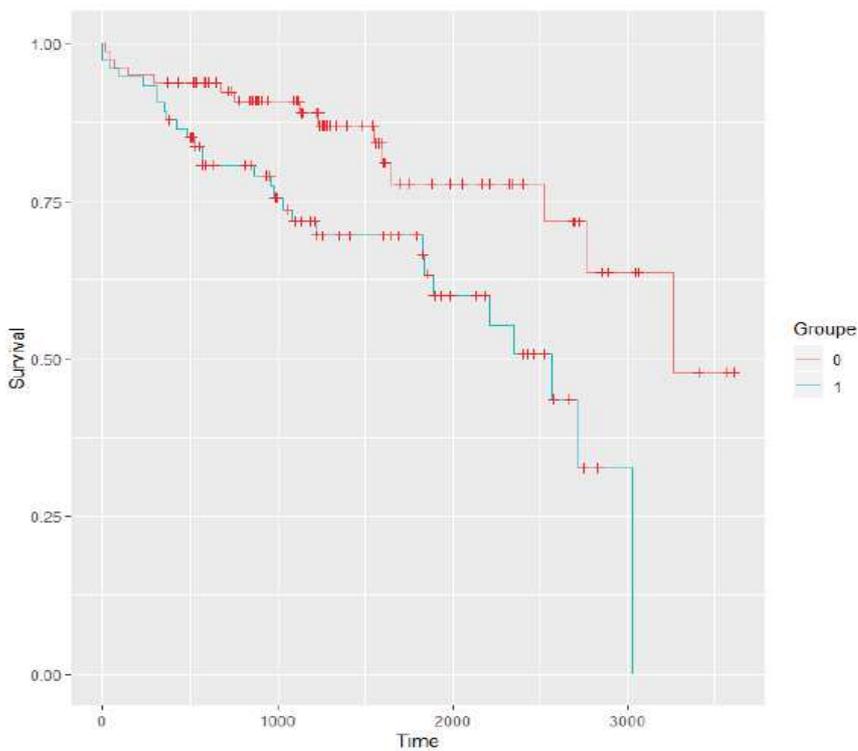
*Les groupes 1, 2 et 3 représentent respectivement les patients sans lésions coronaires, ceux avec sténose < 50 %, et les patients revascularisés par stent ou pontage aorto-coronarien ; temps en jours.*

## Ostéoporose



Les groupes 1, 2 et 3 représentent respectivement les patients sans déminéralisation osseuse, les patients avec ostéopénie, et les patients avec ostéoporose ; temps en jours.

## VEMS



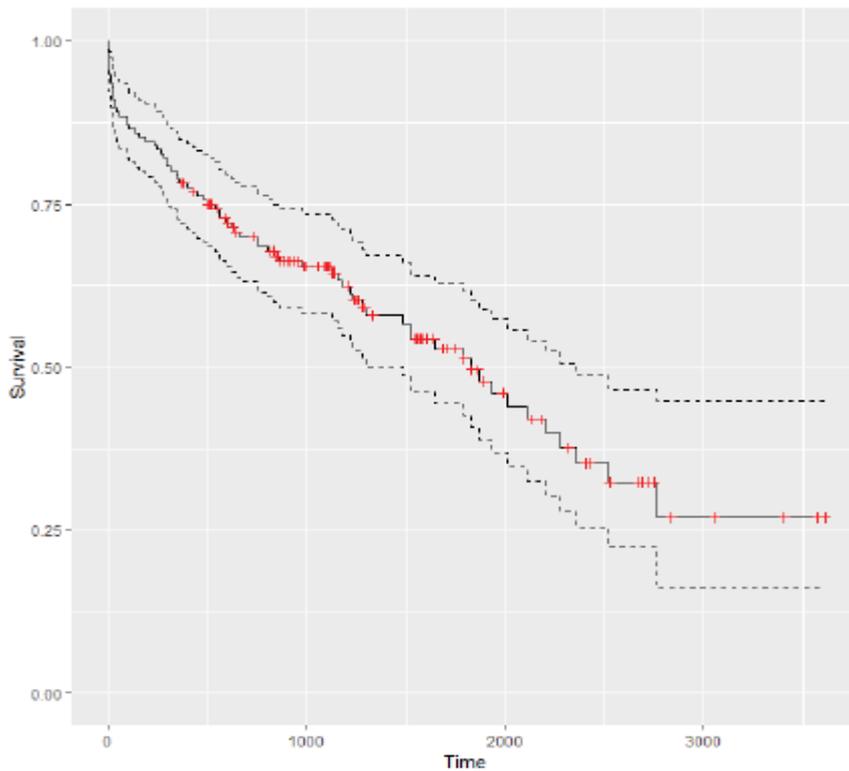
Les groupes 0 et 1 représentent respectivement les patients avec un VEMS  $\leq 19$  et  $> 19$  % ; temps en jours.

### 4.3. Analyse de morbi-mortalité sur le suivi

Pour l'analyse de morbi-mortalité, la durée médiane de suivi a été de 31 mois soit 2,6 ans.

La durée médiane de survie a été de 60 mois soit 5 ans.

**Figure 4 : Courbe de Kaplan Meier de la morbi-mortalité globale de notre cohorte de patients atteints de BPCO transplantés pulmonaires**



*Courbe de survie des patients lors de l'analyse de morbi-mortalité globale sur le suivi ; la courbe en trait plein correspond à la survie de nos patients, celles en pointillés correspondent à l'intervalle de confiance ; temps en jours.*

#### 4.3.1. Analyse univariée

A l'issue de l'analyse univariée, l'âge > 60 ans (HR = 1,78, IC 95 % 1,11 ; 2,28 (p = 0,0147)) et l'IMC > 22 (HR = 1,58, IC 95 % 1,00 ; 2,49 (p = 0,0496)) étaient significativement associés à un surrisque de morbi-mortalité. Le sexe féminin (HR = 0,52, IC 95 % 0,32 ; 0,83 (p = 0,0057)) et la capnie > 47 mmHg (HR = 0,53, IC 95 % 0,33 ; 0,85 (p = 0,0073)) étaient quant à eux, significativement associés à une morbi-mortalité moindre. Le **tableau 5** reprend l'ensemble des résultats de l'analyse univariée de morbi-mortalité.

**Tableau 5 : Analyse univariée de morbi-mortalité globale sur l'ensemble du suivi de notre cohorte de patients atteints de BPCO transplantés pulmonaires**

Variables		Hazard Ratio	IC à 95 %	p-value
Sexe	Homme	1		
	Femme	0,5157	0,3197 ; 0,832	0,0057
Age (en année)	≤ 60	1		
	> 60	1,7803	1,1134 ; 2,8466	0,0147
IMC (en kg/m <sup>2</sup> )	≤ 22	1		
	> 22	1,5762	1,0012 ; 2,4923	0,0496
Tabagisme (en PA)	≤ 40	1		
	> 40	0,9058	0,5729 ; 1,432	0,6718
HTA	Non	1		
	Oui	0,953	0,5922 ; 1,5338	0,8429
Diabète	Non	1		
	Pré-diabète	0,9918	0,5914 ; 1,663	0,975
	Diabète sous ADO	1,2809	0,5080 ; 3,230	0,6
	Diabète sous insuline	1,1907	0,2866 ; 4,946	0,81
Coronaropathie	Non	1		
	Sténose < 50 %	1,2191	0,7364 ; 2,018	0,441
	Revascularisée	0,9794	0,3039 ; 3,156	0,972
Insuffisance cardiaque chronique	Non	1		
	ICC à FeVG préservée	0,7885	0,1922 ; 3,234	0,7414
	ICC à FeVG altérée	7,1872	0,9642 ; 53,576	0,0543
FA	Non	1		
	Oui	1,5626	0,5691 ; 4,2908	0,3825
AVC	Non	1		
	Oui	NR	NR	NR
Athérome	Non	1		
	Sténose < 50 %	1,191	0,7153 ; 1,983	0,5016
	Sténosant non traité	2,527	0,9541 ; 26,690	0,0621
	Revascularisé	NR	NR	NR
Facteurs de risque cardiovasculaire	0	1		
	1	1,48	0,8693 ; 2,518	0,149
	≥ 2	1,594	0,8598 ; 2,954	0,139
CHADSVASc	≤ 1	1		
	> 1	0,8287	0,4992 ; 1,3757	0,4668
Ostéoporose	Non	1		
	Ostéopénie	0,4951	0,2110 ; 1,162	0,1063
	Ostéoporose	0,4619	0,2048 ; 1,042	0,0627
SAOS	Non	1		
	Non appareillé	NR	NR	NR
	Appareillé	1,1774	0,6944 ; 1,9962	0,3282
Dyspnée (selon mMRC)	0-2	NR	NR	NR
	3	1		
	4	1,2733	0,6581 ; 2,4636	0,7276
Corticothérapie	Non	1		
	Oui	1,5485	0,7416 ; 3,2334	0,2406
OLD (en L/min)	≤ 3	1		
	> 3	1,5218	0,9379 ; 2,4693	0,0867
VNI	Non	1		
	Nocturne	0,7057	0,4170 ; 1,194	0,194
	Nocturne + Diurne	0,7538	0,2702 ; 2,103	0,589
	Trachéotomie	1,4442	0,5168 ; 4,036	0,483
VEMS (en % de la théorique)	≤ 19	1		
	> 19	1,1877	0,7516 ; 1,8768	0,4606
CPT (en % de la théorique)	≤ 138	1		
	> 138	0,6468	0,403 ; 1,0381	0,0689
VR/CPT (en % de la théorique)	≤ 72	1		
	> 72	0,6989	0,4386 ; 1,1138	0,1299
DLCO (en % de la théorique)	≤ 24	1		
	> 24	0,8042	0,4961 ; 1,3037	0,3757
TM6 (en mètre)	> 350	1		
	250-349	1,169	0,4436 ; 3,078	0,752
	150-249	1,593	0,6655 ; 3,812	0,296
	< 150	1,404	0,5596 ; 3,522	0,47
PAPm (en mmHg)	≤ 24	1		
	> 24	1,3997	0,7547 ; 2,2658	0,1693
Index cardiaque (en L/min/m <sup>2</sup> )	≤ 3,2	1		
	> 3,2	0,8834	0,5314 ; 1,4686	0,6323
PaCO <sub>2</sub> (en mmHg)	≤ 47	1		
	> 47	0,5291	0,3297 ; 0,8492	0,0073
BODE	≤ 8	1		
	> 8	1,0121	0,6301 ; 1,6258	0,9603

### 4.3.2. Analyse multivariée

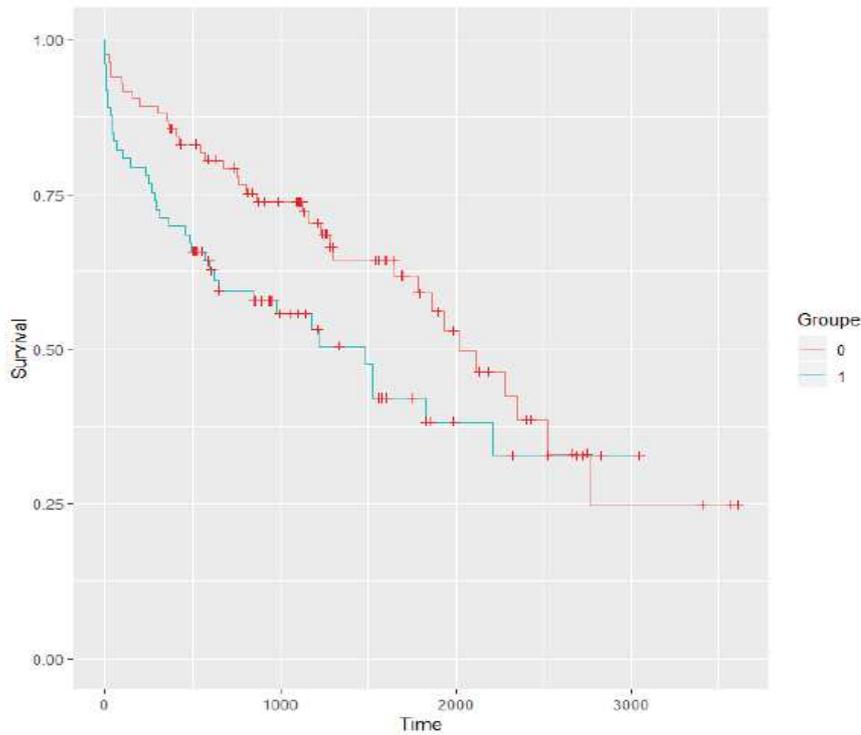
Dans le modèle final de l'analyse multivariée, seul l'IMC > 22 était significativement associé à un surrisque de morbi-mortalité (HR = 1,79, IC 95 % 1,07 ; 2,99 (p = 0,0270)). Le sexe féminin (HR = 0,51, IC 95 % 0,31 ; 0,85 (p = 0,0099)), l'ostéopénie (HR = 0,36, IC 95 % 0,14 ; 0,92 ((p = 0,0328)) et la capnie > 47 mmHg (HR = 0,41, IC 95 % 0,25 ; 0,69 (p = 0,00069)) étaient significativement associés à une morbi-mortalité moindre. Le **tableau 6** reprend l'ensemble des résultats du modèle final de l'analyse multivariée.

**Tableau 6 : Analyse multivariée de morbi-mortalité globale sur l'ensemble du suivi de notre cohorte de patients atteints de BPCO transplantés pulmonaires**

Variables		Hazard Ratio	IC à 95 %	p-value
Sexe	homme	1		
	femme	0,5144	0,3102 ; 0,8530	0,0099
IMC	≤ 22	1		
	> 22	1,7892	1,0682 ; 2,9969	0,027
Ostéoporose	non	1		
	ostéopénie	0,3593	0,1403 ; 0,9202	0,0328
	ostéoporose	0,435	0,1742 ; 1,0865	0,0747
OLD	≤ 3	1		
	> 3	1,6256	0,9840 ; 2,6854	0,0578
PaCO2	≤ 47	1		
	> 47	0,4101	0,2450 ; 0,6866	0,00069

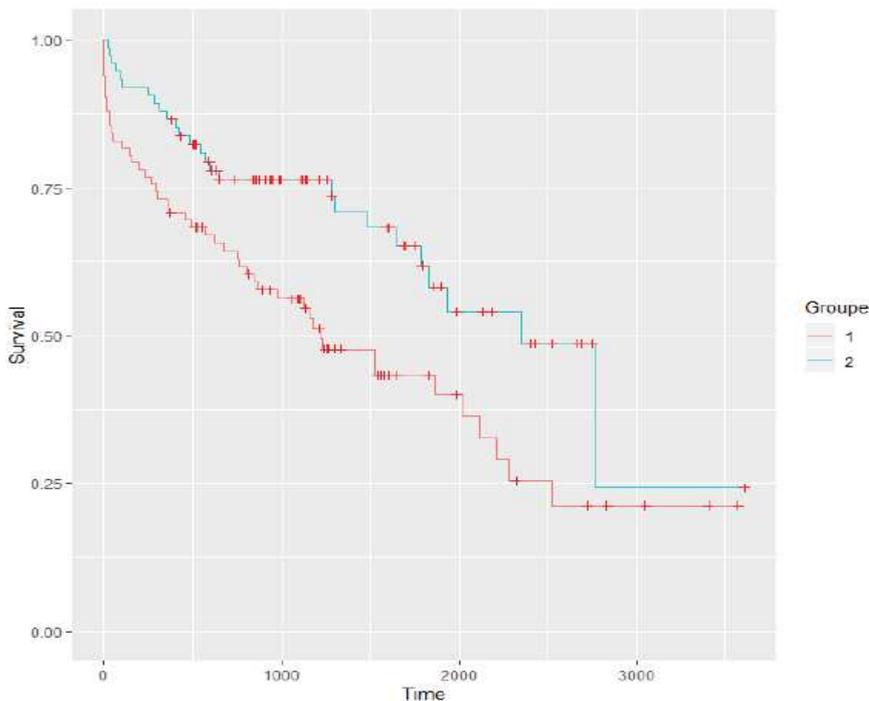
**Figure 5 : Courbes de Kaplan Meier pour les variables significatives dans le modèle final de l'analyse multivariée de la morbi-mortalité globale sur l'ensemble du suivi de notre cohorte de patients atteints de BPCO transplantés pulmonaires**

### IMC



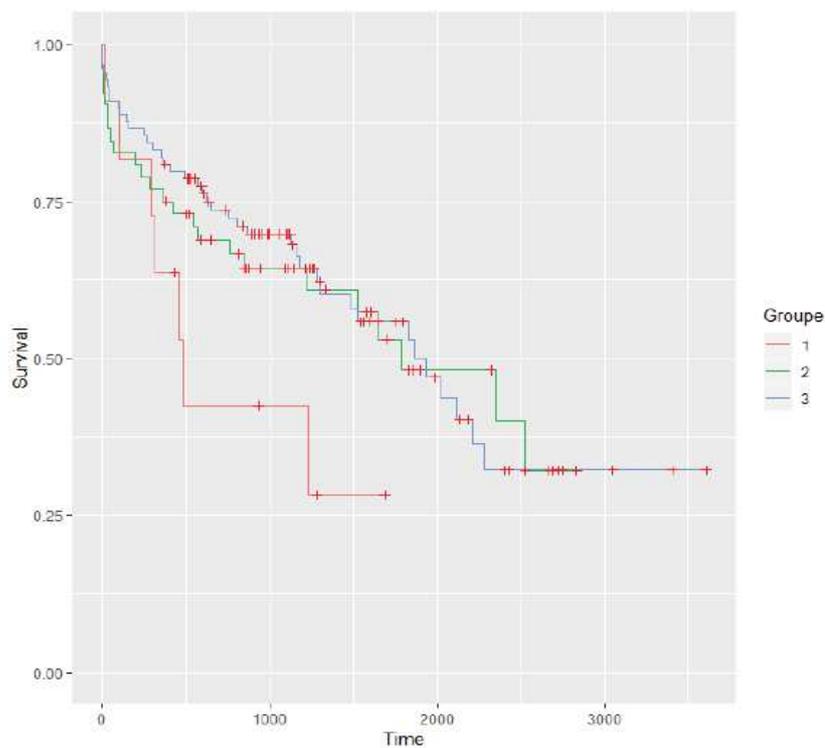
*Les groupes 0 et 1 représentent respectivement les patients avec un IMC  $\leq 22$  et  $> 22$  ; temps en jours.*

### Sexe



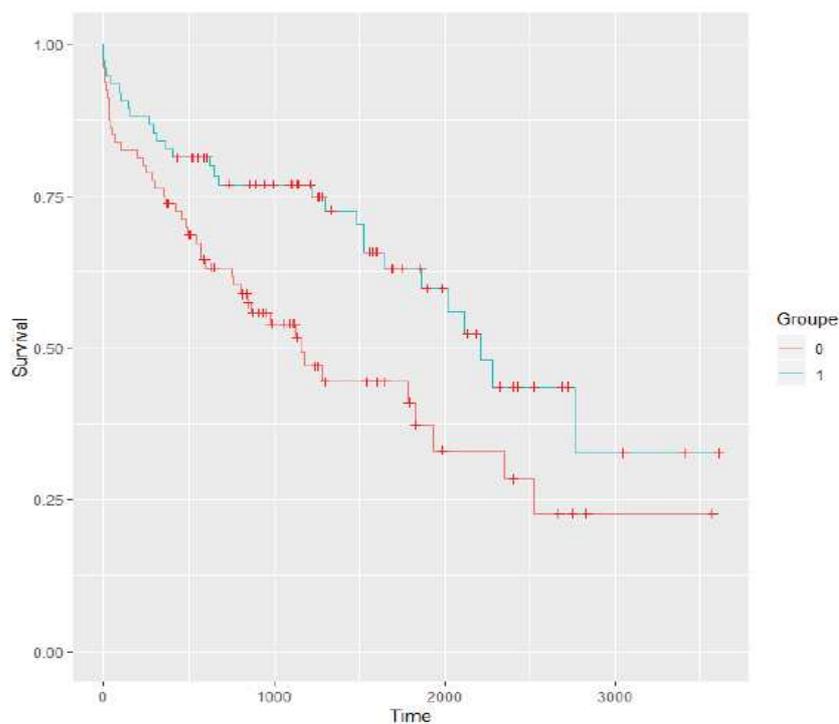
*Les groupes 1 et 2 représentent respectivement les hommes et les femmes ; temps en jours.*

## Ostéoporose



Les groupes 1, 2 et 3 représentent respectivement les patients sans déminéralisation osseuse, les patients avec ostéopénie, et les patients avec ostéoporose ; temps en jours.

## PaCO2



Les groupes 0 et 1 représentent respectivement les patients avec une PaCO2  $\leq 47$  et  $> 47$  mmHg ; temps en jours.

#### 4.4. Analyse de mortalité globale à 1 an

##### 4.4.1. Analyse univariée

A l'issue de l'analyse univariée, l'âge > 60 ans (HR = 3,51, IC 95 % 1,1 ; 11,19 (p = 0,0339)), le fait d'avoir de l'athérome sténosant non traité (HR = 11,27, IC 95 % 1,88 ; 67,68 (p = 0,00811)) et le fait d'avoir au moins deux facteurs de risque cardiovasculaires (HR = 11,12, IC 95 % 1,34 ; 92,42 (p = 0,0257)) était associé à un surrisque de mortalité à 1 an. Le fait d'avoir un rapport VR/CPT > à 72 % était associé à une mortalité moindre chez nos patient (HR = 0,28, IC 95 % 0,08 ; 0,99 (p = 0,049)). L'ensemble des résultats de l'analyse univarié est détaillé dans le **tableau 7**.

**Tableau 7 : Analyse univariée de mortalité globale à 1 an de notre cohorte de patients atteints de BPCO transplantés pulmonaires**

Variables		Hazard Ratio	IC à 95 %	p-value
Sexe	Homme	1		
	Femme	0,5518	0,1849 ; 1,647	0,286
Age (en année)	≤ 60	1		
	> 60	3,509	1,1 ; 11,19	0,0339
IMC (en kg/m <sup>2</sup> )	≤ 22	1		
	> 22	2,775	0,8701 ; 8,849	0,0846
Tabagisme (en PA)	≤ 40	1		
	> 40	1,267	0,4444 ; 3,612	0,658
HTA	Non	1		
	Oui	2,7	0,8047 ; 8,057	0,075
Diabète	Non	1		
	Pré-diabète	0,4926	0,1079 ; 2,248	0,361
	Diabète sous ADO	1,9484	0,4269 ; 8,894	0,389
	Diabète sous insuline	NR	NR	NR
Coronaropathie	Non	1		
	Sténose < 50 %	2,115	0,6712 ; 6,664	0,2009
	Revascularisée	3,829	0,7946 ; 18,452	0,0942
Insuffisance cardiaque chronique	Non	1		
	ICC à FeVG préservée	0,0953	0,058 ; 126,345	0,4841
	ICC à FeVG altérée	NR	NR	NR
FA	Non	1		
	Oui	2,384	0,3116 ; 18,23	0,403
AVC	Non	1		
	Oui	NR	NR	NR
Athérome	Non	1		
	Sténose < 50 %	2,24	0,4839 ; 10,370	0,30236
	Sténosant non traité	11,27	1,8755 ; 67,68	0,00811
	Revascularisé	NR	NR	NR
Facteurs de risque cardiovasculaires	0	1		
	1	7,379	0,9078 ; 59,99	0,0616
	≥ 2	11,124	1,3391 ; 92,42	0,0257
CHADSVASc	≤ 1	1		
	> 1	1,407	0,4882 ; 4,055	0,527
Ostéoporose	Non	1		
	Ostéopénie	0,366	0,0669 ; 1,999	0,246
	Ostéoporose	0,4403	0,0934 ; 2,075	0,3
SAOS	Non	NR	NR	NR
	Non appareillé	1		
	Appareillé	2,441	0,319 ; 18,68	0,39
Dyspnée (selon mMRC)	0-2	NR	NR	NR
	3	1		
	4	1,816	0,5696 ; 5,792	0,313
Corticothérapie	Non	1		
	Oui	1,343	0,3677 ; 7,344	0,516
OLD (en L/min)	≤ 3	1		
	> 3	2,7112	0,9403 ; 7,814	0,0649
VNI	Non	1		
	Nocturne	0,7601	0,2289 ; 2,524	0,654
	Nocturne + Diurne	0,8262	0,1033 ; 6,606	0,857
	Trachéotomie	3,4264	0,4277 ; 27,447	0,246
VEMS (en % de la théorique)	≤ 19	1		
	> 19	2,366	0,7929 ; 7,061	0,123
CPT (en % de la théorique)	≤ 138	1		
	> 138	0,773	0,2598 ; 2,3	0,644
VR/CPT (en % de la théorique)	≤ 72	1		
	> 72	0,2752	0,0757 ; 0,9979	0,049
DLCO (en % de la théorique)	≤ 24	1		
	> 24	0,4337	0,1335 ; 1,408	0,164
TM6 (en mètre)	> 350	1		
	250-349	2,635	0,5126 ; 12,6139	0,364
	150-249	4,267	0,8148 ; 19,4742	0,4182
	< 150	4,851	0,8325 ; 20,0521	0,4526
PAPm (en mmHg)	≤ 24	1		
	> 24	2,569	0,8057 ; 8,193	0,111
Index cardiaque (en L/min/m <sup>2</sup> )	≤ 3,2	1		
	> 3,2	0,5872	0,1768 ; 1,95	0,385
PaCO <sub>2</sub> (en mmHg)	≤ 47	1		
	> 47	0,6832	0,2371 ; 1,969	0,481
BODE	≤ 8	1		
	> 8	0,8638	0,2895 ; 2,578	0,793

#### 4.4.2. Analyse multivariée

A l'issue de l'analyse multivariée, le fait d'avoir une coronaropathie revascularisée (HR = 20,86, IC 95 % 2,59 ; 167,61 ( $p = 0,0043$ )), d'avoir un athérome sténosant non revascularisé (HR = 10,49, IC 95 % 1,68 ; 65,39 ( $p = 0,0118$ )), d'avoir un IMC > 22 (HR = 5,56, IC 95 % 1,15 ; 26,83 ( $p = 0,0328$ )) était associé à un surrisque de mortalité à 1 an. En revanche, le fait d'avoir une DLCO > 24 % était associé à une moindre mortalité (HR = 0,26, IC 95 % 0,07 ; 0,94 ( $p = 0,0402$ )). Ces résultats sont détaillés dans le **tableau 8**.

**Tableau 8 : Analyse multivariée de mortalité globale à 1 an de notre cohorte de patients atteints de BPCO transplantés pulmonaires**

Variables		Hazard Ratio	IC à 95 %	p-value
IMC (en kg/m <sup>2</sup> )	≤ 22	1		
	> 22	5,5554	1,1502 ; 26,8323	0,0328
Coronaropathie	non	1		
	Sténose < 50 %	2,6419	0,7865 ; 8,8746	0,1161
	Revascularisée	20,861	2,5963 ; 167,6131	0,0043
Athérome	Non	1		
	Sténose < 50 %	1,573	0,3233 ; 7,6539	0,5747
	Sténosant non traité	10,4926	1,6836 ; 65,3901	0,0118
	Revascularisé	NR	NR	NR
DLCO (en % de la théorique)	≤ 24	1		
	> 24	0,2646	0,0743 ; 0,9425	0,0402

#### 4.5. Analyse de morbi-mortalité à 1 an

##### 4.5.1. Analyse univariée

La présence d'un athérome sténosant non revascularisé (HR = 3,92, IC 95 % 1,06 ; 14,51 ( $p = 0,0408$ )), l'âge > 60 ans (HR = 2,04, IC 95 % 1,03 ; 4,04 ( $p = 0,0411$ )) et l'IMC > 22 (HR = 2,16, IC 95 % 1,07 ; 4,36 ( $p = 0,0322$ )) sont associés à une sur-morbi-mortalité à 1 an. Le sexe féminin (HR = 0,34, IC 95 % 0,16 ; 0,72 ( $p = 0,00452$ )) et le rapport VR/CPT (HR = 0,35, IC 95 % 0,016 ; 0,77 ( $p = 0,0095$ )) étaient associés à une moindre morbi-mortalité à 1 an. L'ensemble des résultats de l'analyse univariée est présenté dans le **tableau 9**.

**Tableau 9 : Analyse univariée de morbi-mortalité globale à 1 an, de notre cohorte de patients atteints de BPCO transplantés pulmonaires**

Variabiles		Hazard Ratio	IC à 95 %	p-value
Sexe	Homme	1		
	Femme	0,3432	0,164 ; 0,7181	0,00452
Age (en année)	≤ 60	1		
	> 60	2,038	1,029 ; 4,037	0,0411
IMC (en kg/m <sup>2</sup> )	≤ 22	1		
	> 22	2,159	1,068 ; 4,364	0,0322
Tabagisme (en PA)	≤ 40	1		
	> 40	0,8788	0,4438 ; 1,74	0,711
HTA	Non	1		
	Oui	0,9744	0,4951 ; 1,917	0,94
Diabète	Non	1		
	Pré-diabète	0,7585	0,3267 ; 1,761	0,52
	Diabète sous ADO	1,2245	0,3686 ; 4,068	0,741
	Diabète sous insuline			
Coronaropathie	Non	1		
	Sténose < 50 %	1,488	0,7317 ; 3,024	0,273
	Revascularisée	0,58	0,0780 ; 4,312	0,595
Insuffisance cardiaque chronique	Non	1		
	ICC à FeVG préservée	0,8547	0,1168 ; 6,256	0,877
	ICC à FeVG altérée	NR	NR	NR
FA	Non	1		
	Oui	1,796	0,4299 ; 7,5	0,422
AVC	Non	1		
	Oui	NR	NR	NR
Athérome	Non	1		
	Non sténosant	1,225	0,5608 ; 2,674	0,611
	Sténose < 50 %	3,92	1,0588 ; 14,512	0,0408
	Revascularisé	NR	NR	NR
Facteurs de risque cardiovasculaires	0	1		
	1	1,997	0,8463 ; 4,711	0,114
	≥ 2	2,104	0,8461 ; 5,232	0,109
CHADSVASc	≤ 1	1		
	> 1	0,6848	0,3274 ; 1,432	0,314
Ostéoporose	Non	1		
	Ostéopénie	0,6355	0,2071 ; 1,950	0,428
	Ostéoporose	0,4852	0,1632 ; 1,443	0,203
SAOS	Non	NR	NR	NR
	Non appareillé	1		
	Appareillé	2,126	0,5086 ; 8,881	0,301
Dyspnée (selon mMRC)	0-2	NR	NR	NR
	3	1		
	4	1,135	0,4944 ; 2,607	0,301
Corticothérapie	Non	1		
	Oui	1,881	0,7277 ; 4,864	0,192
OLD (en L/min)	≤ 3	1		
	> 3	1,666	0,8116 ; 3,418	0,164
VNI	Non	1		
	Nocturne	0,5489	0,2538 ; 2,787	0,227
	Nocturne + Diurne	0,289	0,0390 ; 2,141	0,224
VEEMS (en % de la théorique)	Trachéotomie	1,5928	0,2147 ; 11,813	0,649
	≤ 19	1		
CPT (en % de la théorique)	> 19	1,436	0,7252 ; 2,843	0,299
	≤ 138	1		
VR/CPT (en % de la théorique)	> 138	0,6236	0,3101 ; 1,254	0,185
	≤ 72	1		
DLCO (en % de la théorique)	> 72	0,3483	0,0157 ; 0,7728	0,0095
	≤ 24	1		
TM6 (en mètre)	> 24	0,8518	0,4254 ; 1,706	0,651
	> 350	1		
	250-349	1,341	0,4038 ; 4,454	0,632
	150-249	1,484	0,4837 ; 4,550	0,49
PAPm (en mmHg)	< 150	1,182	0,3560 ; 3,927	0,784
	≤ 24	1		
Index cardiaque (en L/min/m <sup>2</sup> )	> 24	1,224	0,6241 ; 2,401	0,556
	≤ 3,2	1		
PaCO <sub>2</sub> (en mmHg)	> 3,2	0,8856	0,4365 ; 1,797	0,736
	≤ 47	1		
BODE	> 47	0,5354	0,268 ; 1,07	0,0768
	≤ 8	1		
	> 8	0,6617	0,3149 ; 1,39	0,276

## 4.5.2. Analyse multivariée

Dans le modèle final de l'analyse multivariée, seul l'IMC était associé à un surrisque de morbi-mortalité à 1 an (HR = 2,59, IC 95 % 1,23 ; 5,44 (p = 0,0122)) alors que le sexe féminin (HR = 0,36, IC 95 % 0,17 ; 0,76 (p = 0,0073)) et la capnie > 47 mmHg (HR = 0,43, IC 95 % 0,20 ; 0,89 (p = 0,0222)) étaient eux, associée à une morbi-mortalité moindre. Ces résultats sont repris dans le **tableau 10**.

**Tableau 10 : Analyse multivariée de morbi-mortalité globale à 1 an de notre cohorte de patients atteints de BPCO transplantés pulmonaires**

Variables		Hazard Ratio	IC à 95 %	p-value
Sexe	Homme	1		
	Femme	0,3622	0,1726 ; 0,7601	0,0073
Age (en année)	≤ 60	1		
	> 60	1,907	0,9592 ; 3,7916	0,0656
IMC (en kg/m <sup>2</sup> )	≤ 22	1		
	> 22	2,5886	1,2309 ; 5,4439	0,0122
PaCO <sub>2</sub> (en mmHg)	≤ 47	1		
	> 47	0,4258	0,2049 ; 0,8851	0,0222

## 5. DISCUSSION

### 5.1. Résultats

#### 5.1.1. Mortalité

Il est connu que les comorbidités, notamment cardiovasculaires, constituent un facteur de risque important de mortalité toute cause chez les patients atteints de BPCO <sup>28 28 30</sup>.

Cependant l'impact de ces comorbidités sur la mortalité des patients souffrant de BPCO après transplantation pulmonaire n'avaient jusqu'ici pas été étudié.

Dans notre cohorte de greffés pulmonaires, sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 31 décembre 2017, 159 patients ont été greffés dans le cadre d'une BPCO soit 43% des patients. Ce nombre est un peu élevé si on le compare aux données de l'ISHLT qui fait état d'environ un tiers des indications de transplantation pulmonaires pour une BPCO<sup>6</sup>. Notre cohorte a une médiane de survie de 7,6 ans, plus élevée que ce que l'on retrouve dans le

recueil de données de l'ISHLT (5,9 ans)<sup>6</sup>. Cette survie était également meilleure que la médiane française de 6,8 ans sur la période 1993 – 2016<sup>41</sup>.

Le résultat principal de notre étude est que le fait d'avoir subi une revascularisation coronaire, par geste endovasculaire ou par pontage, constitue un facteur de risque de mortalité globale chez nos patients transplantés pulmonaires pour BPCO, avec un HR de décès de 4,03 (IC 95 % 1,07 ; 15,20 ( $p = 0,0393$ )). Les causes de mortalité chez nos patients étaient principalement les maladies cardiovasculaires, les infections, le rejet et les cancers. L'interprétation de ces résultats est toutefois limitée par le faible nombre de ces patients revascularisés. Nous n'en comptons en effet que huit sur notre cohorte, soit seulement 5 % des patients. Parmi eux, trois sont décédés (37,5%) contre 40 / 151 chez les patients restants (26,5%).

Ces résultats s'opposent à ceux de Chaikriangkrai et Zanotti qui ne retrouvaient pas de surmortalité chez les patients revascularisés et qui subissaient une transplantation pulmonaire<sup>38 39</sup>. Il faut cependant nuancer leurs résultats car dans leurs études, la BPCO ne représentait pas la totalité des indications, avec respectivement 29,2 % et 51,4 % pour l'étude de Chaikriangkrai et de Zanotti.

Nos résultats vont en revanche dans le même sens que ceux de Makey *et al.* qui retrouvaient un excès de mortalité non significatif chez les patients coronariens (sténose > 10 % ou revascularisé)<sup>37</sup>.

Dans notre étude, les patients ayant une coronaropathie légère à modérée, c'est-à-dire jusqu'à 50 % de sténose, n'avaient pas de surrisque de mortalité globale ( $p = 0,6234$ ). Ce résultat a déjà été retrouvé dans plusieurs études, notamment dans celle de Choong *et al.*<sup>42</sup>. Comme dans ces études, nos patients revascularisés étaient plus souvent hypertendus (75 %). Ils différaient d'eux en étant un peu plus âgés (médiane de 61 ans) et avec autant de femmes que d'hommes. Nos patients revascularisés avaient tous eu une transplantation bi-pulmonaire, ce qui diffère des autres études qui décrivent majoritairement des transplantations uni-pulmonaires chez les patients coronariens revascularisés (50,9 % dans l'étude de Makey *et al.*<sup>37</sup>). Cela s'explique probablement par un « effet centre » dans la

mesure où nous réalisons majoritairement des transplantations bi-pulmonaires (155 / 159 dans notre cohorte, soit 97,5%).

Dans notre étude, aucun autre facteur de risque ou antécédent cardiovasculaire n'est associé à un surrisque de mortalité globale sur l'ensemble du suivi de nos patients, notamment le diabète et la présence d'une FA qui constituaient pourtant des facteurs de risque de mortalité dans l'étude de Plantier *et al.*<sup>40</sup>. Cependant, à la différence de leur étude, nous ne traitons que les patients atteints de BPCO.

Etonnamment, le VEMS constitue un facteur de risque de mortalité en analyse multivariée. On aurait pu s'attendre à ce qu'aucune des caractéristiques du bilan fonctionnel respiratoire pré-greffe n'ait un impact sur la mortalité des patients après transplantation. On s'attend en effet à « guérir » le patient de sa BPCO en lui transplantant des poumons *a priori* sains. Il est encore plus étonnant que ce soit le fait d'avoir un VEMS supérieur à la médiane (i.e. > 19 %) qui est associé à un surrisque de mortalité avec un HR à 2,96 ( $p = 0,0121$ ). Nous avons vu que dans le cadre de la BPCO, le bon moment pour inscrire un patient sur liste de greffe est difficile à évaluer. En effet, transplanter trop tôt un patient dans l'histoire de sa maladie risquerait de ne pas lui apporter un gain d'espérance de vie suffisant. Ce qui ressort pourtant de cette analyse n'est pas un manque à gagner en termes d'espérance de vie pour ces patients avec un VEMS > 19 % mais bien un surrisque de mortalité.

Cette différence de mortalité ne peut être expliquée par une maladie plus grave par ailleurs étant donné le nombre de facteurs de gravité de la BPCO étudiés et le caractère multivarié de l'analyse. De plus, lorsque que l'on compare spécifiquement ces patients ayant un VEMS > 19 % à ceux avec un VEMS  $\leq$  19 %, il ressort que (i) leur PAPm est de 25,7 mmHg soit 1,4 mmHg de plus, (ii) que leur DLCO est plus élevée de 2,1% à 27,5% et (iii) que leur PaCO<sub>2</sub> est plus basse de 4 mmHg. En revanche, cinq des huit patients ayant un antécédent de revascularisation coronaire ont également un VEMS > 19 % (moyenne de 20,6 %). Une autre possibilité pour expliquer que les patients ayant un VEMS  $\leq$  19 % aient une meilleure survie pourrait être qu'ils sont plus résistants à l'hypoxémie, au stress oxydatif et à

l'inflammation systémique. C'est une hypothèse que l'on retrouve dans le SAOS. Les patients apnéiques subissent un modèle d'hypoxémie intermittente qui favorise la vascularisation collatérale,<sup>43</sup> notamment au niveau coronarien, pouvant expliquer qu'ils développent des infarctus du myocarde moins sévères que les non apnéiques<sup>44 45</sup>. Cette piste reste néanmoins débattue dans le cadre du SAOS<sup>46</sup>. Cependant, pour ce qui est de nos patients, nous supposons qu'après des années d'évolution de leur maladie, ils ont développé une vascularisation collatérale leur permettant de survivre plus longtemps après « guérison » de leur BPCO par la greffe, et que cette vascularisation collatérale est d'autant plus importante que la BPCO est sévère, donc que le VEMS est bas.

Pour ce qui est de l'ostéoporose / ostéopénie, notre étude semble montrer un rôle protecteur assez inhabituel voire paradoxal étant donné que l'ostéoporose significative figure parmi les contre-indications relatives à la transplantation pulmonaire<sup>6 7 8</sup>. On retrouve en effet un HR de mortalité toute cause de 0,2217 ( $p = 0,0128$ ) chez les patients atteints d'ostéoporoses, qui représentaient 92 patients (59,4 %). Ce résultat est en opposition avec d'autres études précédemment publiées, notamment celle de Looker *et al.* qui retrouvaient que, chez les patients atteints de BPCO, chaque perte d'une déviation standard sur l'ostéodensitométrie du col fémoral, était associée à une surmortalité de 26 à 38 % après ajustement<sup>47</sup>.

L'une des pistes pour comprendre ce résultat viendrait du traitement de l'ostéoporose chez nos patients. Nos patients greffés pulmonaires ostéoporotiques sont systématiquement traités par supplémentation en vitamines D et par biphosphonate. Lowery *et al.* ont démontré qu'un déficit en vitamine D chez les patients transplantés pulmonaires constituait un facteur de risque de rejet et d'infection<sup>48</sup>. Cela peut être expliqué par l'action anti-inflammatoire de la vitamine D via son inhibition de certaines cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) ou par l'inhibition du TGF- $\beta$  pro-fibrosant<sup>49</sup>. Cette supplémentation en vitamine D peut expliquer en partie la moindre mortalité chez nos patients. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, nos patients décédaient notamment d'infections et de rejet. Cependant, Vos *et al.* ont échoué à démontrer que cette supplémentation pouvait prévenir le rejet chronique<sup>50</sup>. De plus, les ostéoporotiques sont plus maigres dans notre étude, avec un IMC médian de 21

contre 23 pour les non ostéoporotiques. Excepté un patient, tous les patients ayant une coronaropathie revascularisée étaient ostéoporotiques.

### 5.1.2. Morbi-mortalité

Aucune des comorbidités cardiovasculaires que nous avons établies n'est associée à un surrisque de morbi-mortalité, c'est-à-dire de survenue soit du décès, soit d'un événement cardiovasculaire majeur (i.e. de syndrome coronarien aigu, d'insuffisance cardiaque aiguë, d'accident vasculaire cérébral ou d'artérite de stade 3 ou 4).

Nous retrouvons dans notre travail que le sexe féminin est associé à une morbi-mortalité moindre, avec un HR à 0,51 ( $p = 0,0099$ ). Ce résultat n'est pas très étonnant et est globalement le même que ce qu'on retrouve dans la population générale<sup>51</sup>.

L'âge n'est pas associé à un surrisque de morbi-mortalité. En revanche, avoir un IMC > 22 était associé à un surrisque de morbi-mortalité avec un HR à 1,79 ( $p = 0,0027$ ). Ceci peut être expliqué par la proportion non négligeable de patients qui avaient un IMC > 25, à savoir 35 patients (44 %). Le surpoids est en effet un facteur de risque classique de morbi-mortalité<sup>52</sup>.

La PaCO<sub>2</sub>, lorsqu'elle est supérieure à 47 mmHg, est associée à une moindre morbi-mortalité, de l'ordre de 0,41 ( $p = 0,00069$ ). Il est communément admis au regard de la littérature, que l'hypercapnie constitue un facteur de risque de mortalité chez les patients atteints de BPCO à l'état stable<sup>27</sup>. Ce résultat nous paraissait donc étonnant. Cependant, Kazmaier *et al.* ont démontré que l'hypercapnie majorait la perfusion coronaire via une action vasodilatatrice<sup>53</sup>. Chez des patients sans coronaropathie, cette amélioration de la perfusion coronaire peut être l'une des clés de la compréhension de cet effet protecteur de l'hypercapnie. L'hypercapnie pourrait alors sélectionner des patients plus résistants aux coronaropathies, d'autant plus les réactions de stress oxydatif et d'inflammation systémique causées par la BPCO sont corrigées par la transplantation pulmonaire. Nos patients

coronariens revascularisés étaient d'ailleurs normocapniques (capnie médiane de 43 mmHg) alors que les autres patients avaient une capnie médiane à 47 mmHg.

Notre étude manque de puissance pour montrer qu'une oxygéo-requérance > 3 L / min constitue un facteur de risque de morbi-mortalité globale. ( $p = 0,0578$ )

Comme pour la mortalité globale, l'ostéopénie est associée à une morbi-mortalité moindre chez nos patients.

### **5.1.3. Analyse à 1 an**

Tout comme pour la mortalité globale sur l'ensemble du suivi, le fait d'avoir eu une coronaropathie revascularisée constitue un facteur de risque de mortalité toute cause à 1 an post greffe avec un HR à 20,86 ((IC 95 % 2,59 ; 167,61 ( $p = 0,043$ )). De même nos patients ayant un athérome significatif, c'est-à-dire à plus de 50%, et non traité, ont un Hazard ratio de décès à 1 an de 10,49 (IC 95 %, 1,68 ; 65,39 ( $p = 0,0118$ )).

De façon plus classique, la DLCO est corrélée à la mortalité de nos patients avec un Hazard ratio de 0,26 chez les patients ayant une DLCO > 24 % (IC 95 % 0,07 ; 0,94,  $p = 0,0402$ ).

Par ailleurs l'IMC, lorsqu'il est supérieur à 22 kg/m<sup>2</sup>, représente également un facteur de risque de mortalité à 1 an, avec un HR à 5.55 (IC 95 % 1,15 ; 26,83,  $p = 0,0328$ ).

De la même façon que pour la morbi-mortalité globale, la morbi-mortalité à 1 an était significativement influencée par le sexe, l'IMC et la PaCO<sub>2</sub>.

## **5.2. Validité intrinsèque**

L'une des forces de ce travail est son faible ratio de données manquantes pour un travail rétrospectif (1,5 % sur l'ensemble des données pré-greffe et 3,1 % sur le suivi). Nous n'avons exclu que cinq des huit patients qui ont changé de centre pour leur suivi, à la suite d'un déménagement, et pour lesquels nous n'avons pu obtenir l'issue du suivi. Pour ce qui est des données manquantes du bilan pré greffe, elles ne concernaient quasiment qu'exclusivement les données fonctionnelles : CPT (6%), (par extension VR/CPT (6 %)), TM6 (8 %) (par extension index de BODE (8 %)), PAPm (10 %), IC (34 %), DLCO (18 %).

Une autre force de ce travail est d'avoir inclus tous les patients consécutifs sur une large période, permettant d'une part, d'augmenter la puissance de l'analyse, et d'autre part, d'être le plus représentatif possible.

Il n'y a théoriquement pas de biais de mesure dans ce travail. Premièrement, toutes les explorations ont été réalisées avant même le début de l'étude. Deuxièmement, tout le recueil de données a été réalisé par une seule personne (TP). Troisièmement, l'ensemble du recueil de données post-greffes a été réalisé 6 mois après le recueil de données pré-greffes et sur une base de données différentes, permettant un recueil en aveugle des données pré-greffes. Ce recueil post-greffe était objectif et s'attachait à rechercher soit le décès de chaque patient, soit la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur, tel que défini plus haut. Ce critère de jugement a été défini avant le début du recueil de données.

Sans avoir été exhaustifs, nous avons analysé de nombreux facteurs que nous imaginions pouvant être, au regard de la littérature, des facteurs de risque potentiels de mortalité, et ce afin de limiter le plus possible les facteurs de confusion.

### **5.3. Limites**

Ce travail a cependant plusieurs limites. D'abord, nous avons mené une étude rétrospective observationnelle vis-à-vis de laquelle les conclusions doivent être interprétées avec précaution.

Ensuite, nous avons volontairement occulté le bilan lipidique des patients en raison de l'importance des données manquantes. Cela est certainement dommageable dans l'interprétation de nos résultats puisque nous cherchions à étudier les comorbidités cardiovasculaires impactant la mortalité toute cause des patients transplantés pulmonaires dans le cadre d'une BPCO. Il est admis que les anomalies du bilan lipidique constituent un facteur de risque cardiovasculaire. On les retrouve d'ailleurs dans tous les scores de risques cardiovasculaires (e.g ;cohorte de Framingham<sup>54</sup>, SCORE<sup>55</sup>, Q-risk<sup>56</sup>,...). Cependant, Divo *et al.* ont retrouvé dans leur étude sur les comorbidités des patients atteints de BPCO, que la dyslipidémie n'était pas associée à un surrisque de mortalité<sup>30</sup>. D'autres facteurs de risques

cardiovasculaires auraient pu se discuter, notamment les maladies inflammatoires chroniques, mais leur faible prévalence dans notre cohorte nous a fait les écarter de l'analyse. Nous aurions également pu traiter de la présence ou non d'une élévation de la CRP, qui constitue aussi bien un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire que globale en population générale<sup>57</sup>, que de mortalité globale chez les patients atteints de BPCO<sup>58</sup>.

Nous voulions utiliser exclusivement des données cliniques ou fonctionnelles respiratoires dans cette étude. C'est pourquoi nous utilisons le rapport VR/CPT à la place de la quantification scanographique pour estimer le degré d'emphysème pulmonaire<sup>59</sup>.

De plus nous ne retrouvons que peu de comorbidités chez nos patients, ce qui se traduit inexorablement par une faible puissance de nos résultats, en témoigne d'ailleurs la largeur des intervalles de confiance. Nous n'avons que 13 patients diabétiques, 8 coronariens revascularisés, 6 patients ayant une FA, 8 patients ayant une artérite significative dont 2 revascularisés et aucun n'ayant un antécédent d'AVC. Cela se comprend, étant donné le processus de sélection des patients candidats à une transplantation pulmonaire, mais limite l'interprétation de nos résultats.

Une autre limite de cette étude réside dans l'absence de prise en compte des caractéristiques du greffon, des caractéristiques opératoires (comme le temps d'ischémie), ni des données post opératoires (comme la présence d'un œdème de reperfusion) et des traitements anti-rejet. Ces données, en particulier celles concernant le péri-opératoire, sont importantes à considérer pour interpréter la mortalité précoce des greffés. Dans la mesure où notre objectif principal était d'évaluer la mortalité globale sur l'ensemble du suivi en particulier vis-à-vis des comorbidités cardiaques, nous ne nous sommes pas intéressés à ces variables. Nous n'avons pas non plus étudié l'impact du déficit en alpha-1 antitrypsine en termes de survie dans notre cohorte. Une étude avait, en effet, déjà montré que la mortalité ne différait pas après transplantation quel que soit le taux d'alpha-1 antitrypsine<sup>60</sup>.

Enfin, ce travail n'est que monocentrique ce qui limite grandement son interprétation. Il ne reflète que l'expérience de l'équipe strasbourgeoise, même si celle-ci a de bons résultats en matière de survie globale.

## 5.4. Perspectives

Il existe un score d'allocation du greffon, le LAS, qui a été créé par l'UNOS, et qui est notamment utilisé par les Etats-Unis depuis 2005 et, plus récemment par l'Allemagne, dans le but de pondérer l'accès à la greffe de chaque patient inscrit sur liste de greffe en fonction de la gravité de sa pathologie pulmonaire. Ce score, de 0 à 100, prend en compte les caractéristiques fonctionnelles respiratoires mais n'intègre pas les comorbidités des patients, en dehors de l'existence d'un diabète. Plus le score est élevé plus le patient est prioritaire en vue de l'allocation d'un greffon.

Ces comorbidités, notamment cardiovasculaires, pourraient être intégrées dans un score différent. Ce score serait un score d'inscription sur liste de greffe qui guiderait les cliniciens dans l'inscription ou non de chaque patient en fonction de la présence ou non de comorbidités. Ces comorbidités, ne constituant pas à elles seules une contre-indication à la greffe, seraient additionnées en fonction de leur poids respectif en fonction de leur impact sur la survie des patients atteints de BPCO après transplantation. Ainsi, un score élevé, supérieur à un certain seuil, limiterait l'inscription sur liste de greffe. Un tel score pourrait éventuellement voir le jour à condition d'avoir pu évaluer de façon multicentrique, l'impact de toutes ces comorbidités sur la survie des patients transplantés pulmonaires pour BPCO. Ce score permettrait d'optimiser la survie de ces patients après transplantation dans un contexte de pénurie chronique de greffons. Il s'agirait alors de ne greffer que les patients les plus à même de bénéficier longtemps de leur transplantation pulmonaire.

## CONCLUSION

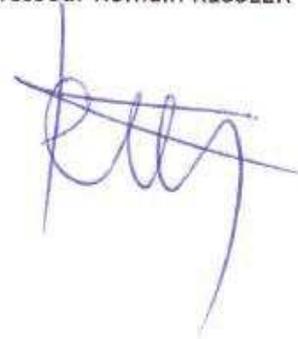
Dans notre étude, le fait d'avoir eu une revascularisation coronaire, per cutanée ou chirurgicale, constitue un facteur de risque de mortalité toute cause chez les patients atteints de BPCO, après transplantation pulmonaire.

VU

Strasbourg, le 30/07/19

Le président du Jury de Thèse

Professeur Romain KESSLER



VU et approuvé

Strasbourg, le 08 AOUT 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA

Pour le Doyen,  
L'Assesseur  
Pr Bernard GOICHOT



## 6. BIBLIOGRAPHIE

---

- <sup>1</sup> Claus F. Vogelmeier *et al.*, « Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary », *Respirology* 22, n° 3 (avril 2017): 575-601;
- <sup>2</sup> Enrique Diaz-Guzman, Shambhu Aryal, et David M. Mannino, « Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *Clinics in Chest Medicine* 33, n° 4 (décembre 2012): 625-36 ;
- <sup>3</sup> Claire Fuhrman *et al.*, « Hospital Admissions Related to Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in France, 1998–2007 », *Respiratory Medicine* 105, n° 4 (avril 2011): 595-601;
- <sup>4</sup> C. Fuhrman et M.-C. Delmas, « Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France », *Revue des Maladies Respiratoires* 27, n° 2 (février 2010): 160-68 ;
- <sup>5</sup> BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), *Collège des Enseignants de Pneumologie* (2018) p9 ;
- <sup>6</sup> *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018 Oct ; 37(10): 1155-1206;
- <sup>7</sup> David Weill, « Lung Transplantation: Indications and Contraindications », *Journal of Thoracic Disease* 10, n° 7 (juillet 2018): 4574-87 ;
- <sup>8</sup> Luigi Santambrogio *et al.*, « Transplant Options for End Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Context of Multidisciplinary Treatments », *Journal of Thoracic Disease* 10, n° S27 (octobre 2018): S3356-65;
- <sup>9</sup> José Cerón Navarro *et al.*, « Complicaciones del trasplante de pulmón en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica », *Medicina Clínica* 140, n° 9 (mai 2013): 385-89;
- <sup>10</sup> Varun Puri, G. Alexander Patterson, et Bryan F. Meyers, « Single Versus Bilateral Lung Transplantation », *Thoracic Surgery Clinics* 25, n° 1 (février 2015): 47-54;
- <sup>11</sup> Dan M Meyer *et al.*, « Single vs Bilateral, Sequential Lung Transplantation for End-Stage Emphysema: Influence of Recipient Age on Survival and Secondary End-Points », *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 20, n° 9 (septembre 2001): 935-41 ;
- <sup>12</sup> Federico Venuta *et al.*, « Complications in the Native Lung after Single Lung Transplantation », *Thoracic Surgery*, 1999, 5 ;
- <sup>13</sup> Anne B.M. Olland *et al.*, « Primary Lung Cancer in Lung Transplant Recipients », *The Annals of Thoracic Surgery* 98, n° 1 (juillet 2014): 362-71 ;
- <sup>14</sup> David Weill *et al.*, « Acute Native Lung Hyperinflation Is Not Associated with Poor Outcomes after Single Lung Transplant for Emphysema », *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 18, n° 11 (novembre 1999): 1080-87;
- <sup>15</sup> Gabriel Thabut *et al.*, « Survival after Bilateral versus Single Lung Transplantation for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Analysis of Registry Data », *The Lancet* 371, n° 9614 (mars 2008): 744-51 ;
- <sup>16</sup> Jenna L Scheffert et Kashif Raza, « Immunosuppression in Lung Transplantation », *Journal of Thoracic Disease* 6, n° 8 (2014): 15 ;

- 
- <sup>17</sup> Benjamin Burrows et Richard H. Earle, « Course and Prognosis of Chronic Obstructive Lung Disease: A Prospective Study of 200 Patients », *New England Journal of Medicine* 280, n° 8 (20 février 1969): 397-404 ;
- <sup>18</sup> N R Anthonisen *et al.*, « Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease », s. d., 7 ;
- <sup>19</sup> Toru Oga *et al.*, « Analysis of the Factors Related to Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Exercise Capacity and Health Status », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 167, n° 4 (15 février 2003): 544-49 ;
- <sup>20</sup> Koichi Nishimura *et al.*, « Dyspnea Is a Better Predictor of 5-Year Survival Than Airway Obstruction in Patients With COPD », *Chest* 121, n° 5 (mai 2002): 1434-40 ;
- <sup>21</sup> Charlotte Landbo *et al.*, « Prognostic Value of Nutritional Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 160, n° 6 (décembre 1999): 1856-61 ;
- <sup>22</sup> V.M. Pinto-Plata *et al.*, « The 6-Min Walk Distance: Change over Time and Value as a Predictor of Survival in Severe COPD », *European Respiratory Journal* 23, n° 1 (1 janvier 2004): 28-33 ;
- <sup>23</sup> Bartolome R Celli, Ciro Casanova, et Victor Pinto Plata, « The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *The New England Journal of Medicine*, 2004, 8 ;
- <sup>24</sup> C M Chu, « Readmission Rates and Life Threatening Events in COPD Survivors Treated with Non-Invasive Ventilation for Acute Hypercapnic Respiratory Failure », *Thorax* 59, n° 12 (1 décembre 2004): 1020-25 ;
- <sup>25</sup> Monique Oswald-Mammosser *et al.*, « Prognostic Factors in COPD Patients Receiving Long-Term Oxygen Therapy », *Chest* 107, n° 5 (mai 1995): 1193-98 ;
- <sup>26</sup> Fernando J. Martinez *et al.*, « Predictors of Mortality in Patients with Emphysema and Severe Airflow Obstruction », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 173, n° 12 (15 juin 2006): 1326-34 ;
- <sup>27</sup> Zainab Ahmadi *et al.*, « Hypo- and Hypercapnia Predict Mortality in Oxygen-Dependent Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Prospective Study », *Respiratory Research* 15, n° 1 (décembre 2014) ;
- <sup>28</sup> D. M. Mannino *et al.*, « Prevalence and Outcomes of Diabetes, Hypertension and Cardiovascular Disease in COPD », *European Respiratory Journal* 32, n° 4 (14 mai 2008): 962-69 ;
- <sup>29</sup> Biljana Zvezdin *et al.*, « A Postmortem Analysis of Major Causes of Early Death in Patients Hospitalized With COPD Exacerbation », *Chest* 136, n° 2 (août 2009): 376-80 ;
- <sup>30</sup> Miguel Divo *et al.*, « Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 186, n° 2 (15 juillet 2012): 155-61 ;
- <sup>31</sup> Myriam Calle Rubio, Ricard Casamor, et Marc Miravittles, « Identification and Distribution of COPD Phenotypes in Clinical Practice According to Spanish COPD Guidelines: The FENEPOC Study », *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Volume 12 (août 2017): 2373-83 ;

- 
- <sup>32</sup> Pierre-Régis Burgel *et al.*, « A Simple Algorithm for the Identification of Clinical COPD Phenotypes », *European Respiratory Journal* 50, n° 5 (novembre 2017): 1701034 ;
- <sup>33</sup> Robert M. Reed *et al.*, « Survival of Lung Transplant Candidates With COPD », *Chest* 153, n° 3 (mars 2018): 697-701 ;
- <sup>34</sup> Nicholas R. Anthonisen *et al.*, « Hospitalizations and Mortality in the Lung Health Study », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166, n° 3 (août 2002): 333-39 ;
- <sup>35</sup> Gayle A. Travers, Martha G Cline and Benjamin Burrows, « Predictors of Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *American Review of Respiratory Disease* ;
- <sup>36</sup> Eva AM van Eerd *et al.*, « Smoking Cessation for People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease », éd. par Cochrane Airways Group, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 20 août 2016 ;
- <sup>37</sup> Ian A. Makey *et al.*, « Lung Transplant Patients with Coronary Artery Disease Rarely Die of Cardiac Causes », *Clinical Transplantation* 32, n° 9 (septembre 2018): e13354 ;
- <sup>38</sup> Giorgio Zanotti *et al.*, « Preoperative Mild-to-Moderate Coronary Artery Disease Does Not Affect Long-Term Outcomes of Lung Transplantation », *Transplantation*. 2014 May 27 ; 97(10) : 1079-1085 ;
- <sup>39</sup> Kongkiat Chaikriangkrai *et al.*, « Impact of Pre-Operative Coronary Artery Disease on Cardiovascular Events Following Lung Transplantation », *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 35, n° 1 (janvier 2016): 115-21 ;
- <sup>40</sup> Laurent Plantier *et al.*, « Impact of Previous Cardiovascular Disease on the Outcome of Lung Transplantation », *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 29, n° 11 (novembre 2010): 1270-76 ;
- <sup>41</sup> Agence de biomédecine. Résumé de l'activité des greffes cardio-pulmonaires et pulmonaires en 2017. Disponible sur <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/04-coeur-poumon/synthese.htm>. Consulté le 15/08/19 ;
- <sup>42</sup> Cliff K. Choong *et al.* « Does the Presence of Preoperative Mild or Moderate Coronary Artery Disease Affect the Outcomes of Lung Transplantation? » *Ann Thorac Surg* 2006;82 :1038-42 ;
- <sup>43</sup> Werner Risau. « Mechanisms of angiogenesis » *Nature*. 1997 Apr 17;386(6626):671-4 ;
- <sup>44</sup> Alicia Sánchez-de-la-Torre *et al.*, « Cardiac Troponin Values in Patients With Acute Coronary Syndrome and Sleep Apnea », *Chest* 153, n° 2 (février 2018): 329-38 ;
- <sup>45</sup> Divyanshu Mohananey, Pedro A. Villanblanca, Tanush Gupta, Sahil Agrawal, Michael Faulx, Venugopal Menon *et al.* « Recognized Obstructive Sleep Apnea is Associated With Improved In-Hospital Outcomes After ST Elevation Myocardial Infarction » *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006133 ;
- <sup>46</sup> Winfried Randerath, Maria R. Bonsignore, Simon Kerkenrath. « Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome » *Eur Respir Rev* 2019; 28: 180114 ;

- 
- <sup>47</sup> A. C. Looker, « Relationship between Femur Neck Bone Mineral Density and Prevalent Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) or COPD Mortality in Older Non-Hispanic White Adults from NHANES III », *Osteoporosis International* 25, n° 3 (mars 2014): 1043-52 ;
- <sup>48</sup> Erin M. Lowery *et al.*, « Low Vitamin D Levels Are Associated with Increased Rejection and Infections after Lung Transplantation », *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 31, n° 7 (juillet 2012): 700-707 ;
- <sup>49</sup> Nele Heulens, Hannelie Korf, et Wim Janssens, « Innate Immune Modulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Moving Closer toward Vitamin D Therapy », *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 353, n° 2 (mai 2015): 360-68 ;
- <sup>50</sup> Robin Vos *et al.*, « High-Dose Vitamin D after Lung Transplantation: A Randomized Trial », *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 36, n° 8 (août 2017): 897-905 ;
- <sup>51</sup> Filippo Crea, Irma Battipaglia, et Felicita Andreotti, « Sex Differences in Mechanisms, Presentation and Management of Ischaemic Heart Disease », *Atherosclerosis* 241, n° 1 (juillet 2015): 157-68 ;
- <sup>52</sup> Kornelia Kotseva, David Wood, Dirk De Bacquer, Guy De Backer, Lars Ryden, Catriona Jennings *et al.* « EUROASPIRE IV : A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from twenty four European countries » *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Apr;23(6):636-48 ;
- <sup>53</sup> Stephan Kazmaier, Andreas Weyland, Wolfgang Buhren, Heidrun Stepahn, Horst Rieke *et al.* « Effects of Respiratory Alkalosis and Acidosis on Myocardial Blood Flow and Metabolism in Patients with Coronary Artery Disease » *Anesthesiology*, 1998, 89 :831-7 ;
- <sup>54</sup> Ralph B. D'Agostino *et al.*, « General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study », *Circulation* 117, n° 6 (12 février 2008): 743-53;
- <sup>55</sup> R Conroy, « Estimation of Ten-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Europe: The SCORE Project », *European Heart Journal* 24, n° 11 (juin 2003): 987-1003 ;
- <sup>56</sup> Julia Hippisley-Cox *et al.*, « Predicting Cardiovascular Risk in England and Wales: Prospective Derivation and Validation of QRISK2 », *BMJ* 336, n° 7659 (28 juin 2008): 1475-82 ;
- <sup>57</sup> Yunwei Li *et al.*, « Hs-CRP and All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality Risk: A Meta-Analysis », *Atherosclerosis* 259 (avril 2017): 75-82 ;
- <sup>58</sup> Bartolome R. Celli *et al.*, « Inflammatory Biomarkers Improve Clinical Prediction of Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 185, n° 10 (15 mai 2012): 1065-72 ;
- <sup>59</sup> Guangli Wang *et al.*, « Quantitative Emphysema Assessment of Pulmonary Function Impairment by Computed Tomography in Chronic Obstructive Pulmonary Disease », *Journal of Computer Assisted Tomography* 39, n° 2 (2015): 171-75 ;
- <sup>60</sup> Magnus Ekström, Hanan Tanash. « Lung transplantation and survival outcomes in patients with oxygen-dependent COPD with regard to their alpha-1 antitrypsin deficiency status. » *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 Nov 7;12:3281-3287 ;

Université

de Strasbourg

Faculté  
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :****- à votre mémoire de D.E.S.****- à votre dossier de demande de soutenance de thèse**Nom : PAYENPrénom : Chilault

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète*

**Signature originale :**

A. Riedelheim, le 09/07/19

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

---

**RESUME :**

Introduction : Les comorbidités cardiovasculaires représentent un facteur de risque de décès important chez les patients atteints de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO). La part de ces comorbidités dans la mortalité de ces patients après transplantation pulmonaire n'a pas été décrite. L'objectif principal de l'étude était de rechercher si la présence de comorbidités cardiovasculaires constituait un facteur de risque de mortalité chez des patients après transplantation pulmonaire pour BPCO.

Méthode : Tous les patients atteints d'une BPCO et ayant eu une transplantation pulmonaire entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 31 décembre 2017 ont été inclus dans cette étude rétrospective monocentrique réalisée à l'hôpital universitaire de Strasbourg. Les données recueillies concernaient le bilan pré-greffe avec la recherche de comorbidités cardiovasculaires et les caractéristiques fonctionnelles de leur BPCO, ainsi que les données de suivi.

Résultats : 159 patients ont été inclus avec une médiane d'âge de 60 ans et 83 hommes (52,2%). La durée médiane de suivi était de 3,3 ans et la durée médiane de survie était de 7,6 ans. En analyse multivariée, seul le fait d'avoir une coronaropathie revascularisée constituait un facteur de risque de mortalité globale (HR 4,03 IC à 95% 1,07 ; 15,20 (p = 0,04)). Pour la mortalité globale à 1 an, la revascularisation coronaire était également un facteur de risque (HR 20,86 IC à 95% 2,60 ; 167.61 (p = 0,004)) de même que l'athérome sténosant non revascularisé (HR 10,49 IC à 95% 1,68 ; 65,39 (p = 0,01))

Conclusion : Dans notre étude, le fait d'avoir eu une revascularisation coronaire, per cutanée ou chirurgicale, constitue un facteur de risque de mortalité toute cause chez les patients après transplantation pulmonaire pour BPCO.

---

**Rubrique de classement :**

Pneumologie

---

**Mots-clés :**

Transplantation pulmonaire, BPCO, comorbidités cardiovasculaires, mortalité, revascularisation coronaire

---

**Président :** Professeur Romain KESSLER

**Assesseurs :** Professeure Anne OLLAND - Professeur Patrick OHLMANN - Docteur Michele PORZIO - Docteur Didier DEBIEUVRE

---

**Adresse de l'auteur :** 27, rue des Alliés 68400 RIEDISHEIM