
UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 158

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

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

PAR

Edouard VIROT

Né le 05/08/1991 à VESOUL (70)

**TRANSPLANTATION PULMONAIRE : ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA
COHORTE MIBO ET MISE EN EVIDENCE DE FACTEURS PREDICTIFS DE
DYSFONCTION CHRONIQUE DU GREFFON**

Président de thèse : Monsieur le Professeur KESSLER Romain

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur PORZIO Michele

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 158

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

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

PAR

Edouard VIROT

Né le 05/08/1991 à VESOUL (70)

**TRANSPLANTATION PULMONAIRE : ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA
COHORTE MIBO ET MISE EN EVIDENCE DE FACTEURS PREDICTIFS DE
DYSFONCTION CHRONIQUE DU GREFFON**

Président de thèse : Monsieur le Professeur KESSLER Romain

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur PORZIO Michele

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

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur KESSLER,

Pour m'avoir fait l'honneur de me proposer ce travail et de présider ce jury,
Pour m'avoir fait découvrir la transplantation pulmonaire et ses multiples facettes,
Pour m'avoir enseigné la Pneumologie,
Pour votre humanité, votre dévouement et votre soutien,
Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur PORZIO,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail,
Pour ton enseignement, tes conseils, ta disponibilité,
Pour m'avoir initié à l'endoscopie bronchique,
Tu trouveras ici l'expression de mes sincères remerciements

A Monsieur le Professeur De BLAY De GAIX,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,
Pour m'avoir enseigné la Pneumologie,
Pour m'avoir permis d'intégrer vos travaux de recherche qui m'ont conduit pour la première fois aux Etats-Unis,
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur FALCOZ,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,
Pour votre expertise et votre disponibilité dans le cadre de la prise en charge des patients,
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Professeur TOTI,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,
Pour votre implication dans la recherche à ce sujet,
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mes parents, Bénédicte et Etienne,
Pour m'avoir toujours soutenu et encouragé,
Pour n'avoir jamais douté de moi,
Pour m'avoir permis de faire ces études,
Rien de tout cela n'aurait été possible sans vous,
Je vous aime.

A mes grands-parents, Mimi, Bernadette, Louis et Jacques,
A mes frères, Victor, Martin, et Armand,
A ma petite sœur Emma,
A ma marraine, Sophie, et à mon parrain, Samuel,
A mes beaux-parents, Isabelle et Alain,
A ma grande et exceptionnelle famille,
Pour votre amour et votre soutien sans faille depuis le début.

A mes amis du collège et du lycée à Vesoul,
A mes amis de la faculté de médecine à Besançon, et particulièrement à Quentin et Simon pour ces six années de médecine et de travail commun,
A mes amis Strasbourgeois, et particulièrement à Thibault, Loïc, Vivien et Christophe pour ces quatre années d'internat à vos côtés,
Pour avoir enrichis ma vie par votre présence à mes côtés.

A mes collègues médecins, internes, et étudiants en médecine,
A l'ensemble des équipes paramédicales,
Pour avoir eu la chance d'apprendre et de soigner à vos côtés.

A Marc-André, pour ton aide précieuse dans les analyses statistiques,
A Sarah et Julien, pour m'avoir régulièrement aidé dans ce travail.

A la femme de ma vie, Emma, pour ton soutien, ton amour et tout ce que tu m'apportes au quotidien.

Table des matières :

I. <u>Abréviations</u>	8
II. <u>Introduction</u>	9
A. Généralités sur la transplantation pulmonaire	9
1. Historique de la transplantation pulmonaire	9
2. Activité internationale et locale	9
3. Résultats de la transplantation pulmonaire	9
B. Dysfonction chronique du greffon : généralités	10
1. Une entité hétérogène	10
2. Mise à jour des définitions	10
C. Dysfonction chronique du greffon : facteurs de risques	12
1. Caractéristiques du donneur	12
2. Caractéristiques du receveur	13
3. Caractéristiques périopératoires	13
4. Evènements intercurrents	16
5. Données biologiques	19
D. Dysfonction chronique du greffon : physiopathologie	20
1. Rôle de l'immunité innée	21
2. Rôle de l'immunité adaptative	21
3. Conséquences histopathologiques et cellulaires	22
E. Dysfonction chronique du greffon : diagnostic	22
1. Nomenclature	22
2. Diagnostic différentiel	23
3. Outils diagnostics	23

III. <u>Objectifs</u>	26
IV. <u>Matériels et méthodes</u>	27
A. Population étudiée	27
1. Critères d'inclusion	27
2. Critères de non inclusion	27
B. Paramètres étudiés	27
1. Recueil des données	28
2. Modalités de suivi des patients	31
3. Réalisation du LBA	31
C. Diagnostic de dysfonction chronique du greffon	32
D. Analyses statistiques	33
V. <u>Résultats</u>	36
A. Patients	36
1. Sélection des patients inclus et diagramme de flux	36
2. Cas de dysfonction chronique du greffon à 3 ans	36
B. Analyse descriptive de la cohorte MIBO	43
C. Analyse comparative selon dysfonction chronique du greffon	49
VI. <u>Discussion</u>	55
A. Analyse de la cohorte MIBO	55
B. Facteurs de risque de dysfonction chronique du greffon	56
C. Temps d'ischémie du greffon	58
D. Protéine C réactive	59

E. Microparticules et dysfonction chronique du greffon	60
F. Limites	61
VII. <u>Conclusions</u>	63
VIII. <u>Annexes</u>	65
A. Avis consultatif du CPP EST IV concernant l'étude MIBO	65
B. Notice d'information et formulaire de consentement	66
C. Récépissé de la déclaration à la CNIL concernant l'étude MIBO	68
IX. <u>Références</u>	69

I. ABREVIATIONS

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
 ISHLT : International Society for Heart and Lung transplantation
 CHU : Centre Hospitalo-universitaire
 CLAD : Chronic lung allograft dysfunction
 BOS : Bronchiolitis obliterans syndrome
 VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde
 RAS : Restrictive allograft syndrome
 CPT : Capacité pulmonaire totale
 HLA : Human leukocyte antigen
 BOS : Bronchiolitis obliteran syndrome
 DPG : Dysfonction primaire du greffon
 CMV : Cytomégalovirus
 DSA : Donor specific Antibodies
 LBA : Lavage bronchoalvéolaire
 NRAD : Neutrophilic Reversible Allograft Dysfonction
 IL-8 : Interleukine 8
 TLR : Toll like receptor
 NK : Natural Killer
 MICA : Major-histocompatibility class-I related Chain A
 DEM 25-75 : Débit expiratoire maximal médian entre 25 et 75% de la capacité vitale
 MIBO : Microparticules dans la bronchiolite oblitérante
 CPP : Comité de protection des personnes
 CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
 HUS : Hôpitaux universitaires de Strasbourg
 MPs : Microparticules
 PAFI : Rapport PaO₂/FiO₂
 CIC : Centre d'investigation clinique
 COLT : Cohort of Lung transplantation
 STCS : Etude suisse de cohorte de transplantation
 PNN : Polynucléaires neutrophiles
 PNE : Polynucléaires éosinophiles
 CRP : Protéine C réactive
 AVC : Accident vasculaire cérébral
 ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation
 EBV : Epstein-Barr virus

II. INTRODUCTION

A. Généralités sur la transplantation pulmonaire

1. Historique de la transplantation pulmonaire

La première transplantation pulmonaire, réalisée à la fin des années 1950, était plus précisément une transplantation cardio-pulmonaire¹. Les premiers résultats s'avéraient décevants avec des décès rapides en post opératoire². Une dizaine d'années plus tard, au début des années 1980, de premiers résultats encourageants étaient décrits chez des patients atteints d'hypertension pulmonaire sévère³. En 1983, une équipe de Toronto (Canada) réalisait la première transplantation pulmonaire isolée⁴. Cette technique est aujourd'hui internationalement reconnue comme le seul traitement curatif de l'insuffisance respiratoire chronique terminale, principalement en lien avec les pathologies suivantes : mucoviscidose, broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), certaines pneumopathies interstitielles diffuses, hypertension artérielle pulmonaire (transplantation cardio-pulmonaire)⁵.

2. Activité internationale et locale

D'après le registre 2017 de la société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire (International Society for Heart and Lung transplantation - ISHLT), 60 107 transplantations pulmonaires et 3 992 transplantations cardio-pulmonaires avaient été réalisées chez des adultes à travers le monde en Juin 2016⁶. Depuis 2013, l'ISHLT recense entre 4000 et 5000 transplantations pulmonaires par an chez l'adulte. Depuis 1998, la transplantation pulmonaire est réalisée au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Strasbourg. A partir de 2014, plus de 40 transplantations pulmonaires y sont réalisées par an, en faisant l'un des premiers centres transplantateurs en France.

3. Résultats de la transplantation pulmonaire

Avec une médiane de survie globale post transplantation de 6 ans, les résultats à long terme de la transplantation pulmonaire restent inférieurs aux autres transplantations d'organe solide^{6,7}.

La dysfonction chronique du greffon (Chronic Lung allograft Dysfunction - CLAD), et particulièrement le syndrome de bronchiolite oblitérante, sont le principal facteur impactant la survie à long terme. On

estime en effet que 50% des patients transplantés pulmonaires développent une dysfonction chronique du greffon à 5 ans, et 76% à 10 ans⁸.

B. Dysfonction chronique du greffon : généralités

1. Une entité hétérogène

La dysfonction chronique du greffon et la compréhension des mécanismes physiopathologiques sous jacents ont rapidement attirés l'attention des équipes responsables de transplantation pulmonaire. La bronchiolite oblitérante est ainsi identifiée avant les années 90 comme une forme de rejet de greffe pulmonaire⁹. En 1993, le terme de " bronchiolitis obliterans syndrome" (BOS, syndrome de bronchiolite oblitérante) a été introduit et définit comme une diminution d'au moins 20% du VEMS en comparaison au VEMS de référence, sans autre cause pulmonaire ou extra pulmonaire identifiable¹⁰. Le VEMS de référence a quant à lui été définit par la moyenne des deux meilleurs VEMS post opératoires à au moins trois semaines d'intervalle. Ce syndrome s'est rapidement imposé comme la principale complication à moyen et long terme dans la transplantation pulmonaire¹¹⁻¹³.

Cependant, la dysfonction chronique du greffon n'est pas une entité homogène, et le syndrome de bronchiolite oblitérante n'est qu'une forme parmi d'autres de dysfonction chronique du greffon¹⁴. Ainsi, en 2011, Sato *et al.* ont décrit une nouvelle forme de rejet chronique et introduit la notion de "Restrictive Allograft Syndrome" (RAS, syndrome restrictif du greffon) définit par une diminution irréversible de la capacité pulmonaire totale (CPT)¹⁵. Des données ultérieures ont confirmé que ces deux syndromes présentaient une évolutivité différente avec une mortalité plus précoce en cas de RAS¹⁶.

2. Mise à jour des définitions

L'augmentation des données observationnelles et analytiques concernant la dysfonction chronique du greffon a permis à l'ISHLT en 2019 de préciser cette pathologie¹⁷. La dysfonction chronique du greffon représente une détérioration significative et persistante de la fonction ventilatoire sans cause identifiée. Cette entité, définie par la présence d'une diminution d'au moins 20% du VEMS en comparaison au VEMS de référence, définit lui même par la moyenne des deux meilleurs VEMS post opératoires à au moins trois semaines d'intervalle, sans cause pulmonaire ou extra pulmonaire

identifiable, est plus vaste que le seul syndrome de bronchiolite oblitérante. Ainsi, ces recommandations ont permis de grader la sévérité de la dysfonction chronique du greffon (Tableau 1) et de la dissocier en quatre phénotypes en fonction du trouble ventilatoire sous jacent (trouble ventilatoire obstructif pur, restrictif pur ou mixte) et de la présence d'opacités parenchymateuses au scanner thoracique (Tableau 2).

Tableau 1 : Stade de sévérité de la dysfonction chronique du greffon (CLAD)

Stade	VEMS
CLAD 0	VEMS > 80% du VEMS de référence
CLAD 1	VEMS > 65 -80% du VEMS de référence
CLAD 2	VEMS > 50-65% du VEMS de référence
CLAD 3	VEMS > 35-50% du VEMS de référence
CLAD 4	VEMS ≤ 35% du VEMS de référence

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

Tableau 2 : Phénotypes de dysfonction chronique du greffon

Phénotypes	Trouble ventilatoire		Opacités scannographiques
	obstructif	restrictif	
BOS	Oui	Non	Non
RAS	Non	Oui	Oui
Mixte	Oui	Oui	Oui
Indéfini	Oui	Non	Oui
	Oui	Oui	Non

BOS : Bronchiolitis Obliterans Syndrome ; RAS : Restrictive Allograft Syndrome

C. Dysfonction chronique du greffon : facteurs de risque

En 2002, Sharples *et al.* ont réalisé une importante revue de la littérature concernant les facteurs de risque de bronchiolite oblitérante¹⁸. Les données de 25 études, la majorité monocentrique, publiées depuis 1990, ont été analysées dans le but d'identifier certains facteurs de risque. Dans cette revue, les épisodes de rejet aigu et la production d'anticorps anti HLA dirigés contre le greffon ont été considérés comme des facteurs de risque acceptés de bronchiolite oblitérante. Les pneumonies à CMV, les autres infections à CMV, les autres infections respiratoires, un mismatch HLA et le temps d'ischémie-reperfusion ont été considérés comme des facteurs de risque potentiels de bronchiolite oblitérante. Des données ultérieures ont permis d'identifier plus précisément ces facteurs de risque.

1. Caractéristiques du donneur

Dans une large cohorte multicentrique rétrospective de 6 991 patients transplantés pulmonaires, Henessy *et al.* ont mis en évidence plusieurs facteurs de risques de survenue de BOS associé aux caractéristiques du donneur¹⁹. En analyse multivariée, l'âge du donneur supérieur à 60 ans (HR 1,16, intervalle de confiance à 95% 1,002-1,33, p 0,047) était associé de manière indépendante à une majoration du risque de BOS à 5 ans. Fischer *et al.* ont réalisé une étude prospective sur 293 patients transplantés pulmonaires dont 49 ont reçus un greffon d'un donneur âgé de plus de 50 ans²⁰. Les résultats à court et long terme étaient comparables aux transplantations avec donneurs de moins de 50 ans. Dans une étude similaire, De Perrot *et al.* ont rapporté les résultats de 467 patients transplantés pulmonaires²¹. Parmi eux, 60 avaient reçu un greffon provenant d'un donneur âgé de 60 à 77ans. Dans ce groupe, la survie à 10 ans était significativement diminuée et la survenue de BOS plus fréquente. Dans une récente revue rétrospective Hall *et al.* ont étudié l'impact de la relation entre l'âge du donneur et du receveur et les résultats à long terme chez 15 844 transplantés pulmonaires²². Cette variable n'était pas associée avec les résultats à long terme. En 2013, une importante revue de l'ISHLT concluait à des résultats similaires pour des greffons provenant de donneurs jusqu'à 65 ans mais à une augmentation de la mortalité sans majoration du risque de BOS pour des donneurs de plus de 65 ans²³.

En plus de l'âge, l'étude de Henessy *et al.* a permis d'identifier d'autres facteurs de risque de BOS à 5 ans¹⁹. Le statut tabagique actif moins de 6 mois avant le don d'organe (Hazard Ratio (HR) 1,33;

intervalle de confiance à 95% 1,18-1,49; $p < 0,0001$) et l'hyperoxie avec une PaO₂ supérieure à 509 mmHg sous FiO₂ 100% avant prélèvement d'organe (HR 1,38; intervalle de confiance à 95% 1,11-1,73; $p 0,005$) étaient des facteurs de risque indépendants de survenue de BOS à 5 ans. Dans une étude réalisée par Oto *et al.* en 2004, cette relation entre statut tabagique du donneur et survenue de BOS à trois ans n'était pas retrouvée²⁴. Dans une étude plus récente, Koutsokera *et al.* n'ont pas mis en évidence de lien entre les caractéristiques du donneur (sexe, âge, groupe sanguin et statut tabagique) et la survenue de dysfonction chronique du greffon à trois ans²⁵.

2. Caractéristiques du receveur

Quelques études ont suggéré qu'un âge jeune chez le receveur était associé à la survenue de BOS^{26,27}. Cependant, cette tendance n'est pas retrouvée dans la majorité des études et l'impact de l'âge du receveur reste controversé^{18,25}. Safavi *et al.* ont identifié entre autre le sexe féminin comme facteur de risque indépendant de BOS²⁸. Cette tendance n'a pas été confirmée par d'autres études. Koutsikera *et al.* ont également montré que la pathologie pulmonaire initiale était associée avec la survenue de CLAD²⁵. En effet, dans cette étude multicentrique internationale, la survenue de CLAD était significativement plus fréquente chez les patients aux antécédents de BPCO ou pneumopathie interstitielle diffuse par rapport aux patients atteints de mucoviscidose.

3. Caractéristiques périopératoire

a. Compatibilité HLA

Dans une étude multicentrique rétrospective française, Brugière *et al.* ont montré l'importance d'une compatibilité HLA-A dans la prévention du risque de BOS et diminution de la survie chez les patients présentant au moins deux HLA-A mismatch²⁹. Des résultats similaires ont été mis en évidence aux Etats-Unis, avec une corrélation significative entre développement de BOS et nombre de mismatch HLA totaux et de classe I³⁰. Même si d'autres études n'ont pas retrouvé cette association¹⁹, des données récentes confirment l'importance d'une compatibilité HLA optimale dans la prévention de la dysfonction chronique du greffon³¹.

b. Traitement d'induction

L'efficacité d'un traitement d'induction immunosuppresseur par anticorps monoclonal anti lymphocyte T (Basiliximab) pour réduire les épisodes de rejet aigu a été démontrée dans d'autres transplantations d'organe solide, notamment en transplantation rénale³². En 2005, de la Torre *et al.* ont montré la sécurité d'emploi d'un traitement d'induction immunosuppresseur par anticorps monoclonal anti lymphocyte T³³. La même année, sur un petit effectif de 28 patients dont 15 ont reçu un traitement d'induction par Basiliximab, Borro *et al.* ont mis en évidence une tendance à la réduction du nombre de rejets aigus et chroniques chez les patients traités, sans majoration du nombre d'effets indésirables. Le petit effectif de cette étude ne permettait cependant pas une significativité statistique par manque de puissance³⁴. Dans une méta-analyse regroupant 6 études contrôlées randomisées (278 patients), Penninga *et al.* n'ont pas retrouvé de différence significative en terme de survenue de dysfonction chronique du greffon avec l'utilisation d'un traitement inducteur par anticorps anti lymphocyte T³⁵. Sweet a souligné l'absence de données claires pour privilégier une stratégie par rapport à une autre et l'importance de l'évaluation du rapport bénéfice risque en fonction de chaque patient et du savoir faire de chaque centre³⁶. Dans le rapport annuel de l'ISHLT 2017, Chambers *et al.* ont rapporté que 60% des patients transplantés pulmonaires entre Janvier 2004 et Juin 2016 avaient reçus un traitement d'induction, la plupart par anti récepteur de l'interleukine 2⁶.

c. Type d'intervention

De nombreuses publications ont étudié l'impact du type de transplantation (uni ou bipulmonaire) sans démontrer d'association significative avec la dysfonction chronique du greffon^{11,33}. En 2010, Neurohr *et al.* ont mis en évidence une association significative entre transplantation uni pulmonaire et BOS chez des patients transplantés pour fibrose pulmonaire idiopathique³⁸. En effet, dans cette étude regroupant 76 patients transplantés pulmonaires, 40 avaient reçu une transplantation unipulmonaire. La transplantation uni pulmonaire était un facteur indépendant de survenue de BOS (HR 1,86; IC 95% 1,40-7,87; p 0,023). Des données plus récentes sur un plus large effectif de 230 patients transplantés pour différentes indications n'ont pas retenu le type de transplantation comme facteur prédictif de survenue de BOS²⁵.

d. Circulation extracorporelle

L'utilisation de technique de circulation extracorporelle a été étudiée dans le cadre de la recherche de facteur de risque de dysfonction chronique du greffon. Aucune différence n'a été mise en évidence dans plusieurs études^{11,37}.

e. Temps d'ischémie total du greffon

Le temps d'ischémie du greffon est défini comme le temps entre le clampage aortique réalisé au moment du prélèvement chez le donneur et le moment où le greffon est reperfusé lors de l'intervention chirurgicale chez le receveur. Dans le cas d'une transplantation pulmonaire bilatérale, le moment de reperfusion du deuxième poumon définit le fin du temps d'ischémie. En 2017, un rapport de l'ISHLT a étudié les données disponibles concernant ce temps d'ischémie⁶. La différence de disponibilité des données en fonction des régions du monde entre janvier 2009 et juin 2016 était importante avec 6,3% de données manquantes en Amérique du Nord, 74,8% en Europe et 23,8% dans les autres régions géographiques. En excluant les données européennes, le temps d'ischémie était de 2 à 4 heures dans environ 25% des cas, 4 à 6 heures dans environ 45% des cas et supérieur à 6 heures dans environ 30% des cas. Dans cette revue, un temps d'ischémie supérieur à 6 heures était de manière inattendue significativement associé à une augmentation de la survie sans BOS en comparaison à un temps d'ischémie entre 2 et 6 heures. Les auteurs ont souligné la nécessité d'interpréter ces résultats avec prudence en raison de l'importante quantité de données manquantes.

f. Dysfonction primaire du greffon

La dysfonction primaire du greffon (DPG) est définie par un œdème pulmonaire aigu dans les heures suivant la transplantation pulmonaire³⁹. En 2005, un premier consensus de l'ISHLT à ce sujet a permis d'harmoniser le diagnostic de cette pathologie⁴⁰. L'impact de la DPG sur l'augmentation de la mortalité post opératoire a rapidement été mis en évidence⁴¹. Des données ont également suggéré l'association entre DPG et dysfonction chronique du greffon. En 2007, Daud *et al.* ont mis en évidence une association significative entre tous les stades de dysfonction primaire du greffon et la majoration du risque de survenue de BOS⁴². La même année, dans une étude rétrospective, Whitson *et al.* ont également décrit une association significative entre DPG stade 3 et BOS. En effet, sur les 347 patients transplantés pulmonaires analysés, la survie sans BOS était significativement diminuée chez

les patients transplantés bipulmonaires atteints d'une DPG grade 3 par rapport aux autres patients (33,8% versus 45,1% à 5 ans)⁴³. Burton *et al.* ont également analysé l'impact de la DPG sur une cohorte de 180 patients transplantés pulmonaires⁴⁴. Dans cette étude, les patients qui avaient présenté de la DPG présentaient un VEMS de référence significativement inférieur à l'autre groupe de patients mais aucune différence n'était retrouvée en terme d'évolution vers un BOS. Malgré les différences de définition de la DPG entre les études, posant le problème de l'interprétation de ces données, la majorité des résultats est en faveur d'un lien entre DPG et développement de BOS^{25,45,46}.

4- Evénement intercurrent

a. Rejet aigu

Le rejet aigu est une complication fréquente après transplantation pulmonaire. Dans un rapport de 2015, l'ISHLT a estimé que 29% des patients transplantés pulmonaires présentaient au moins un épisode de rejet aigu traité la première année post transplantation⁸. Tout comme le rejet chronique, le rejet aigu n'est pas une entité homogène. En effet, on distingue principalement deux types de rejet aigu : le rejet aigu cellulaire, le plus commun, médié par les lymphocytes T, et le rejet aigu humoral, qui implique la production de novo d'anticorps spécifiques dirigés contre le greffon^{47,48}. Le rejet aigu a rapidement été mis en évidence comme un des principaux facteurs de risque de développement de rejet chronique du greffon. Sharples *et al.* ont analysé les données de 126 patients transplantés cardio-pulmonaires entre 1984 et 1993 ayant survécu plus de 6 mois après transplantation⁴⁹. Le nombre d'épisodes de rejet aigu à 6 mois était significativement associé au développement de BOS stade 1 (RR =1,17; IC95% 1,06-1,29; p = 0,002) et à la progression vers un BOS stade 2 (RR =1,58; IC95% 1,02-2,46; p = 0,03). Dès la fin des années 1990, de nombreuses autres données ont confirmé cette tendance^{18,26,50-52}. En 2005, Hachem *et al.* ont montré dans une étude rétrospective de 259 patients, qu'un seul épisode de rejet aigu minime A1 était, en analyse multivariée, un facteur de risque significatif de développement de BOS grade 1 (RR =2,64; IC95% 1,32-5,32; p = 0,01) et grade 2 (RR =6,09; IC95% 1,60-23,3; p = 0,01). (53)

b. Bronchiolite lymphocytaire

Girgis *et al.* ont défini la bronchiolite lymphocytaire comme un infiltrat lymphocytaire péri-bronchiolaire en l'absence d'infiltrat lymphocytaire péri vasculaire et de culture positive dans le LBA²⁶. Dans cette étude incluant 74 patients transplantés pulmonaires, la bronchiolite lymphocytaire était un facteur de risque de BOS en analyse univariée. Cependant, après prise en compte du grade de rejet aigu dans l'analyse statistique, la bronchiolite lymphocytaire n'était pas retrouvée comme facteur de risque indépendant de BOS. Dans une étude prospective incluant 57 patients, Ross *et al.* ont démontré une association entre bronchiolite lymphocytaire et persistance d'une diminution du VEMS malgré traitement par bolus de méthylprednisolone en comparaison aux patients présentant des épisodes de rejet aigu cellulaire⁵⁴. Glanville *et al.* ont retrouvé des résultats similaires dans une étude rétrospective plus récente ayant inclus des patients transplantés pulmonaires entre 1995 et 2005⁵⁵. Dans cette étude, la présence de bronchiolite lymphocytaire était significativement associée à l'apparition de BOS (RR =1,62; IC95% 1,31-2,00; p < 0,01). La plus récente mise au point de l'ISHLT au sujet du rejet aigu a été publiée en 2007⁵⁶. Ces recommandations soulignent les problèmes diagnostics de cette entité, avec notamment la présence d'infections respiratoires comme principal facteur confondant. Il est cependant admis, qu'après exclusion rigoureuse de ce principal diagnostic différentiel, la bronchiolite lymphocytaire peut être assimilée à une forme de rejet aigu, coexistant ou non avec une atteinte inflammatoire périvasculaire.

De nombreuses données ont ainsi permis d'identifier le rejet aigu comme un des principaux facteurs de risque de développement de dysfonction chronique du greffon²⁵.

c. Infections respiratoires non CMV

Dans une large revue de littérature publiée en 2002, Sharples *et al.* ont souligné le manque de données solides pour caractériser les épisodes d'infections respiratoires non CMV comme facteur de risque de développement de BOS. Des études ultérieures ont permis de préciser le rôle de ces infections respiratoires. Valentine *et al.* ont montré dans une étude monocentrique une association entre BOS et infections bactériennes à gram positif et gram négatif, infections à CMV et infections fongiques⁵⁷. Dans une large étude prospective incluant 388 patients transplantés pulmonaires, Gottlieb *et al.* ont mis en évidence une association significative entre infection respiratoire virale

communautaire et évolution vers un BOS⁵⁸. D'après cette étude, les patients présentant ce type d'infection avaient un risque de 25% de développer un BOS dans l'année suivante. La présence d'une colonisation aspergillaire a également été incriminée comme facteur de risque de BOS^{59,60}.

Les infections respiratoires et colonisations à *Pseudomonas aeruginosa* sont également fréquentes en post transplantation pulmonaire⁶¹. En 2008, Boltha *et al.* ont mis en évidence une forte association entre BOS et colonisation à *Pseudomonas Aeruginosa*⁶². Parmi ces patients colonisés, 23,4% présentaient un BOS à 2 ans versus 7,7% chez les patients non colonisés. Dans une autre étude comportant 92 patients transplantés bipulmonaires, Vos *et al.* n'ont pas retrouvé cette association, malgré une tendance proche de la significativité (RR =3,08; IC95% 0,95-9,99; p = 0,061)⁶³. Dans une étude décrivant un modèle physiopathologique concernant l'influence des colonisations et infections à *Pseudomonas Aeruginosa* compliquant la transplantation pulmonaire, Gregson *et al.* ont proposé d'éclaircir cette interaction⁶⁴. D'après leur modèle, les infections à *Pseudomonas Aeruginosa* étaient associées au développement de BOS alors que les colonisations étaient uniquement associées à une augmentation du risque de décès après développement de BOS.

d. Infections à CMV

Sharples *et al.* ont rapporté les différentes données disponibles entre 1990 et 2001 concernant le rôle des infections à CMV dans l'apparition de BOS¹⁸. En raison de l'hétérogénéité des définitions, des analyses et des résultats entre les 15 études identifiées, les auteurs ont souligné la nécessité de données supplémentaires à ce sujet. Ultérieurement, plusieurs études ont retrouvé un lien entre CMV et apparition de BOS. La présence d'ADN de CMV dans le sang à six mois post transplantation, la présence de répllication CMV dans le greffon pulmonaire et un antécédent de traitement d'une pneumopathie à CMV dans les six premiers mois post transplantation ont été significativement associés au développement de BOS⁶⁵⁻⁶⁷. D'autres études n'ont pas retrouvé cette association. Dans une étude portant sur 87 patients transplantés pulmonaire, Neurohr *et al.* n'ont pas mis en évidence de lien entre la présence de CMV dans le LBA et l'apparition de BOS⁶⁸. Tamm *et al.* n'ont également pas retrouvé d'association entre pneumopathie à CMV traitées et BOS⁶⁹. Malgré ces résultats discordants, il a été montré qu'un traitement prophylactique anti CMV diminuait le risque de survenue de BOS^{70,71}. En raison de l'ensemble de ces données, les pneumonies à CMV sont communément acceptées comme faisant partie des facteurs de risques de développement de BOS.

e. Anticorps anti-HLA

En 2005, dans une étude prospective portant sur 51 patients transplantés pulmonaires, Girnita *et al.* ont souligné le rôle important de l'apparition d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (Donnor Specific Antibodies : DSA) dans les résultats post transplantation⁷². Ces résultats ont en effet montré une association significative entre apparition de tels anticorps et développement de BOS, majoration du risque de rejet aigu et apparition de bronchiolite lymphocytaire. Ces résultats ont été confirmés par plusieurs études dont un important travail de Safavi *et al.* en 2014²⁸. Dans cette étude analysant les données de 148 patients transplantés pulmonaires, avec un suivi moyen de 3,5 ans, l'apparition d'anticorps anti HLA de novo dirigés contre le greffon était fortement corrélée au développement de BOS tout stade confondu. L'apparition de d'anticorps anti HLA de novo dirigés contre le greffon est aujourd'hui reconnu comme un important facteur de risque de développement de dysfonction chronique du greffon²⁵.

f. Immunosuppression

Un essai clinique randomisé a montré dès 1995 la supériorité d'un traitement immunosuppresseur par Tacrolimus versus Cyclosporine dans la réduction du risque de BOS⁷³. Ces données ont été confirmées par un essai prospectif randomisé plus récent, confirmant la diminution du risque de BOS à 3 ans chez les patients traités par Tacrolimus versus Cyclosporine⁷⁴. L'association Tacrolimus, Mycophénolate Mophétil et corticoïdes est ainsi devenu le traitement immunosuppresseur de référence au long cours.

5. Données biologiques

a. Biologie sanguine

Le rôle exact des leucocytes circulants dans l'apparition de dysfonction chronique du greffon reste incertain⁷⁵. De récentes données ont souligné une tendance entre taux de leucocytes sanguins et dysfonction chronique du greffon. Dans l'étude de Coiffard *et al.* un taux élevé de lymphocytes CD8 semble plutôt associé au BOS alors qu'un taux élevé de leucocytes serait plutôt associé au RAS⁷⁶. Malgré une physiopathologie compatible, ces données concernent un faible nombre d'évènements et ne permettent pas d'affirmer cette relation^{77,78}.

b. Lavage broncho-alvéolaire

La présence d'une élévation du taux de polynucléaires neutrophiles dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est un facteur bien connu comme étant associé au développement de BOS⁷⁹. En 2009, Neurhor *et al.* ont montré qu'un LBA à tendance neutrophilique ($\geq 20\%$ de polynucléaires neutrophiles) chez un patient stable était un facteur prédictif significatif de survenue d'un syndrome de bronchiolite oblitérante (HR 3,57; intervalle de confiance à 95% 1,71-8,40)⁸⁰. Dans cette étude, une concentration élevée d'interleukine 8 (IL-8) dans le LBA était également associée à l'apparition de BOS. Les différentes données relatives à l'étude de ces patients présentant une dégradation respiratoire associée à un LBA à prédominance neutrophilique ont permis de distinguer une nouvelle entité à la fin des années 2000. La notion de NRAD (neutrophilic reversible allograft dysfunction) a ainsi été introduite⁸¹. Les caractéristiques de cette entité, ayant pour particularité de répondre, au moins partiellement, à un traitement anti inflammatoire par Azithromycine, ont été décrites comme différentes de celle du BOS. Il a en effet été montré que le mode d'évolution, les caractéristiques radiologiques et anatomopathologiques étaient différentes de celle rencontrée dans le BOS^{81,82}. Verleden *et al.* ont identifié la présence d'un taux élevé de polynucléaire éosinophile comme potentiel facteur de risque de dysfonction chronique du greffon⁸³. Dans cette étude, un taux de polynucléaire éosinophile $\geq 2\%$ était significativement associé à l'apparition de dysfonction chronique du greffon, et particulièrement de RAS. De nombreuses autres molécules comme les interleukines (IL-8), certaines chémokines et métalloprotéinases ont également montré un intérêt dans la prédiction de dysfonction chronique du greffon⁷⁹.

D. Dysfonction chronique du greffon : physiopathologie

Les différents mécanismes physiopathologiques responsables de dysfonction chronique du greffon sont nombreux, complexes et encore en partie inconnus. La dysfonction chronique du greffon a été décrite comme la conséquence irréversible des multiples agressions subies par le patient transplanté pulmonaire⁸⁴.

1. Rôle de l'immunité innée

L'interface pulmonaire a pour particularité d'être en contact permanent avec le milieu extérieur. Cette situation est responsable d'une stimulation permanente du système immunitaire pulmonaire par de nombreuses substances (pathogènes, allergènes, polluants). L'importance de certains phénotypes de Toll-like récepteurs (TLR) dans le développement de dysfonction chronique du greffon a été soulignée par plusieurs auteurs^{85,86}. L'association entre infection respiratoire et dysfonction chronique du greffon a été retrouvée dans de nombreux travaux^{25,57}. Le rôle du reflux gastro-œsophagien a été évoqué avec une majoration de la production locale d'IL-8 induite par l'acidité du liquide gastrique⁸⁷. Les phénomènes d'ischémie reperfusion ont également été décrits comme responsables de dommage dans les petites voies aériennes et la microcirculation pulmonaire, favorisant à leur tour l'apparition de dysfonction chronique du greffon^{88,89}. De plus, il a été décrit que la présence de molécules secondaires à la destruction cellulaire locale activait à son tour le système immunitaire innée via les TLR, responsable de l'installation du mécanisme inflammatoire⁹⁰. La présence de polynucléaires neutrophiles et de ses médiateurs inflammatoires tels que les espèces réactives de l'oxygène et différentes protéases ont été décrits comme responsables de dommages épithéliaux locaux précédant la formation des lésions irréversibles caractéristiques de la dysfonction chronique^{80,84,91}. Le rôle des lymphocytes Natural Killer (NK), des macrophages et des polynucléaires éosinophiles a été évoqué mais reste mal compris^{83,84,92}.

2. Rôle de l'immunité adaptative

La forte association entre épisode de rejet aigu et dysfonction chronique du greffon souligne l'importance de l'immunité adaptative dans la dysfonction chronique du greffon^{93,94}. Le rôle de la réponse immunitaire Th 1 a été suggéré en raison de l'augmentation des marqueurs Th1 (Interferon gamma, TNF-alpha) dans le sang périphérique en présence de dysfonction chronique du greffon⁹⁵. L'implication du complexe majeur d'histocompatibilité est également primordiale. Il a été démontré que les antigènes HLA class I et II du donneur pouvaient être indirectement présentés au système immunitaire du receveur par les cellules présentatrices d'antigènes⁹⁶⁻⁹⁸. Plusieurs équipes ont également étudié le rôle des lymphocyte T régulateurs (CD4+,CD25+)^{99,100}. La présence de ces populations lymphocytaires plus importantes chez les sujets non atteints de dysfonction chronique est en faveur d'une part de dérégulation immunitaire dans le rejet chronique^{84,101}. L'immunité humorale a également été décrite comme jouant un rôle majeur dans le développement de dysfonction chronique

du greffon^{78,84}. Le rôle des DSA et des anticorps MICA (Major-histocompatibility class-I related Chain A) a été largement impliqué dans l'apparition et l'aggravation de la dysfonction chronique du greffon^{28,102}.

Les interactions spécifiques à l'interface pulmonaire rendent la description physiopathologique de la dysfonction chronique du greffon particulièrement complexe. Les différentes agressions subies par le greffon, d'origine immunologique ou non, sont responsables de réponses immunitaires locales et générales susceptibles d'accélérer l'apparition de dysfonction chronique du greffon.

3. Conséquences histopathologiques et cellulaires

Dans le cas de la bronchiolite oblitérante, ces différents mécanismes inflammatoires se traduisent par une bronchiolite lymphocytaire, une alvéolite neutrophilique et une prolifération myofibroblastique jusqu'à oblitération partielle ou complète de la lumière de certaines bronchioles par un tissu de granulation, remplacé *in fine* par un tissu fibreux⁷⁷. L'un des mécanismes initiateurs de la bronchiolite oblitérante est la transformation des cellules épithéliales bronchiques en cellules mésenchymateuses, responsable d'un remodelage des petites voies aériennes avec apparition d'oblitérations fibreuses bronchiolaires¹⁰³. Ce mécanisme, connu sous le nom de transition épithélio-mésenchymateuse, est la conséquence d'un processus de réparation exacerbé provoquant la production de tissu fibreux et l'obstruction de la bronchiole.

E. Dysfonction chronique du greffon : diagnostic

1. Nomenclature

Dés le début des années 1990, le diagnostic de dysfonction chronique du greffon a été un enjeu majeur dans la prise en charge des patients transplantés pulmonaires. Une des premières définitions consensuelles a été établie en 1993 par Cooper *et al.*¹⁰. Le syndrome de bronchiolite oblitérante était alors défini comme une altération de la fonction ventilatoire, principalement sur un modèle de trouble ventilatoire obstructif, associé à une radiographie thoracique normale. En 2001, Estenne *et al.* ont mis à jour ces recommandations et ont redéfini le terme de Bronchiolitis Obliterans Syndrome¹⁰⁴. La prise

en compte du VEMS ou du DEM 25-75 par rapport aux valeurs de référence du patient permettaient de classer les patients en différents groupes de sévérité. Un groupe " potentiel" BOS a également été introduit dans ces recommandations. En effet, en raison d'un seuil de sensibilité potentiellement insuffisant (déclin d'au moins 20% du VEMS par rapport au VEMS de référence), le stade BOS-0p a été défini pour une diminution du VEMS \geq à 10% par rapport au VEMS de référence et/ou une baisse du DEM 25-75 \geq 25% par rapport à la valeur de référence. En 2014, l'ISHLT, l'ERS et l'ATS ont publié de nouvelles recommandations concernant le diagnostic de dysfonction chronique du greffon⁹³. Le terme de dysfonction chronique du greffon (chronic lung allograft dysfunction - CLAD) a clairement été distingué du BOS. Le BOS a alors été défini comme une dégradation persistante du VEMS associée à un trouble ventilatoire obstructif après élimination des éventuels diagnostics différentiels. En raison de l'hétérogénéité des formes de dysfonction chronique du greffon, l'ISHLT a publié de nouvelles recommandations à ce sujet en 2019. Les tableaux 1 et 2 résument cette classification¹⁷.

2. Diagnostics différentiels

Une des principales conditions au diagnostic de dysfonction chronique de greffon est l'élimination des diagnostics différentiels potentiellement responsables de baisse du VEMS dans le contexte de transplantation pulmonaire. Les différents diagnostics différentiels à évoquer sont décrits dans le Tableau 3.

3. Outils diagnostics

a. Epreuves fonctionnelles respiratoires

Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont la pierre angulaire du diagnostic de dysfonction chronique du greffon. Les recommandations les plus récentes stipulent qu'une spirométrie doit être réalisée à chaque visite clinique, associée à une mesure de la capacité pulmonaire totale à 3 mois, 6 mois, puis annuelle¹⁷. La spirométrie à domicile a quant à elle prouvé son intérêt dans le cadre de la détection précoce de dégradation du VEMS réfractaire malgré traitement par Azithromycine¹⁰⁵. Bassiri *et al.* ont proposé l'utilisation de DEM 25-75 ou de la conductance spécifique des voies aériennes¹⁰⁶. Le DEM 25-75 a initialement été utilisé dans le but de détecter des stades précoces de dysfonction chronique du greffon^{10,104}. Des données ultérieures n'ont pas confirmé l'utilité de ces critères¹⁰⁷. La

mesure du DEM 25-75 n'est plus recommandée dans le diagnostic de dysfonction chronique du greffon¹⁷.

b. Imagerie

Les recommandations actuelles préconisent la réalisation d'un scanner thoracique systématique à 6 mois post greffe¹⁷. Il est recommandé de réaliser un scanner en coupe fine inférieure à 3 mm, sans injection de produit de contraste et avec coupe inspiratoire et expiratoire. Il a été montré que la réalisation d'un nouveau scanner thoracique dès le début des symptômes de dysfonction chronique du greffon permettait de prédire le développement vers un phénotype RAS et que la présence d'anomalies parenchymateuses était associée à une mortalité plus précoce¹⁰⁸. En revanche, les données scannographiques ne permettent pas un diagnostic précoce de la dysfonction chronique du greffon¹⁰⁹.

c. Bronchoscopie

Les biopsies transbronchiques et le LBA ont gardé une place majeure dans le diagnostic de dysfonction chronique du greffon¹⁷. La principale indication de la bronchoscopie et des différents prélèvements est l'élimination d'un éventuel diagnostic différentiel. En effet, le rendement diagnostique des biopsies transbronchiques est faible. En 1993, Kramer *et al.* ont publié des données anatomopathologiques dans ce contexte, obtenues par biopsies transbronchiques¹¹⁰. Sur 46 biopsies transbronchiques réalisées chez des patients atteints de bronchiolite oblitérante, seulement 15,2% retrouvaient des stigmates anatomopathologiques corrélés. Greenland *et al.* ont montré une association significative entre bronchiolite lymphocytaire et BOS stade ≥ 1 , mais avec seulement 18,9% de biopsies positives¹¹¹. Des anomalies dans le LBA tels qu'un taux de polynucléaires neutrophiles $\geq 20\%$ et un taux de polynucléaires éosinophiles $\geq 2\%$ ont été décrites comme facteurs de risque de développement de dysfonction chronique du greffon^{80,83}. Bien que de nombreux biomarqueurs aient été décrits dans la littérature, aucun n'a été validé dans le diagnostic de dysfonction chronique du greffon⁹³.

Tableau 3 : Diagnostics différentiels de dysfonction chronique du greffon

Diagnostics différentiels
<ul style="list-style-type: none"> - Diminution physiologique du VEMS due à l'âge - Facteurs chirurgicaux : <ul style="list-style-type: none"> * Résection chirurgicale du greffon * Chirurgie de paroi thoracique * Lésion du nerf phrénique - Facteurs mécaniques : <ul style="list-style-type: none"> * Epanchement pleural persistant * Oedème pulmonaire persistant d'origine hépatique, rénal ou cardiaque * Sténose bronchique * Myopathie, neuropathie, maladie de Parkinson * Prise de poids * Hyperinflation du poumon natif après transplantation unipulmonaire - Infection localisée avec cicatrice chronique <ul style="list-style-type: none"> * Abscess * Empyème * Mycétome - Infiltrat tumoral - Récurrence de maladie initiale - Toxicité médicamenteuse - Infection aiguë ou subaiguë - Rejet cellulaire ou humoral aiguë ou subaiguë - Inhalation aiguë ou subaiguë

III. Objectifs

La dysfonction chronique du greffon n'est donc pas une entité uniforme et les données actuelles permettent d'harmoniser la classification des patients atteints¹⁷. L'identification de marqueurs précoces de cette pathologie est aujourd'hui un enjeu majeur dans la prise en charge de ces patients¹¹².

L'objectif de ce travail est de décrire le clincome d'une cohorte strasbourgeoise de patients transplantés pulmonaires (cohorte MIBO) et d'identifier les facteurs de risques de dysfonction chronique du greffon à trois ans dans cette cohorte.

IV. Matériels et Méthodes

La cohorte MIBO a été constituée dans le cadre d'une étude monocentrique, prospective et a été validée, après avis consultatif en date du 05 mai 2014, par la commission d'évaluation du CPP EST IV et enregistrée (N° 1774670V0) auprès de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL). Ces documents sont consultables en annexe. Cette étude est également référencée sur le site www.clinicaltrials.gov sous le numéro NCT02458274.

A. Population étudiée

1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans cette étude étaient représentés par tout homme et femme âgés de plus de 18 ans, sur liste d'attente de transplantation pulmonaire, affiliés à un régime de sécurité sociale, ayant signé un consentement libre et éclairé, suivis dans le pôle de pathologie thoracique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS).

2. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Tout patient en liste d'attente de retransplantation pulmonaire pour bronchiolite oblitérante
- Impossibilité de donner au sujet des informations éclairées (sujet en situation d'urgence, difficultés de compréhension du sujet)
- Sujet sous sauvegarde de justice
- Sujet sous tutelle ou sous curatelle

B. Paramètres étudiés

Tous les patients consécutivement transplantés pulmonaires aux HUS ont été inclus dans l'étude. Les patients ont été suivis dans le service de transplantation pulmonaire des HUS. Ils ont été informés par le médecin en charge de leur suivi au moment de leur bilan préopératoire. Un consentement

spécifique a été recueilli pour la collecte des échantillons plasmatiques et alvéolaires au moment de l'inscription sur liste de d'attente de greffe pulmonaire. Il leur a été spécifié que les échantillons pourront être conservés 5 ans. Des prélèvements du liquide (10 ml) de LBA et de sang périphérique (3 tubes citratés de 5ml chacun) ont été réalisés à 1 mois, 1, 2 et 3 ans après la greffe pulmonaire en vue du dosage et caractérisation des microparticules (MPs) membranaires de différents compartiments (vasculaires, aériens).

1. Recueil des données

Les données ont été progressivement collectées dans le dossier médical de chaque patient :

- Caractéristiques générales du patient :

- * Age
- * Sexe
- * Poids (en kg)
- * Taille (en cm)
- * Indice de masse corporelle (IMC) (en kg/m²)
- * Antécédents pré-greffe

- Données cliniques du donneur :

- * Age
- * Sexe
- * Groupe sanguin
- * Statut tabagique
- * Antécédent de diabète
- * Cause du décès

- Données concernant la transplantation pulmonaire:

- * Statut tabagique pré-greffe
- * Pathologie respiratoire sous-jacente avant transplantation
- * Date de transplantation

- * Type d'intervention : transplantation uni ou bi pulmonaire
- * Résultats du cross match
- * Traitement médicamenteux
- * Germes (bactérie, virus, parasites, champignons) responsables d'infection ou de colonisation
- * Complications post greffe (chirurgicale, infectieuse, hémodynamique...)
- * Suivi respiratoire fonctionnel post-greffe (VEMS, CVF...)
- * Données radiologiques ou scannographiques post-greffe

- Données endoscopiques :

- * Date et heure de réalisation de la bronchoscopie
- * Mode opératoire (Anesthésie générale ou locale)
- * Réalisation de biopsies bronchiques et/ou transbronchiques
- * Réalisation du LBA : localisation (lobe pulmonaire), volume de sérum physiologique injecté, volume de sérum physiologique récupéré
- * Aspect du LBA (hématique, clair, trouble)
- * Cellularité du LBA
- * Germes présents dans le LBA
- * Présence de cellules cancéreuses
- * Résultats anatomopathologiques des biopsies bronchiques réalisées

- Données biologiques:

- * Numération formule sanguine (Hémoglobine, plaquettes, leucocytes : polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, monocytes, polynucléaires éosinophiles)
- * Fonction rénale (urée, créatininémie) ionogramme (K⁺, Na⁺, Ca²⁺,)
- * C réactive protéine
- * Pro calcitonine
- * Sérologies et antigénémies (CMV, EBV, HSV, aspergillaire et candida)
- * Taux résiduels d'immunosuppresseurs
- * Hémostase (TP, INR, TCA, fibrinogène)
- * Hémodultures aéro-anaérobies et fongiques

* Présence d'anticorps anti-HLA dirigés ou non contre le greffon

- Données recueillies a posteriori

* Dysfonction primaire du greffon :

L'ensemble des dossiers du service de réanimation polyvalente et chirurgicale des HUS en post transplantation immédiat a été réévalué. Les observations médicales, les radiographies thoraciques et les rapports PaO₂ /FiO₂ (PAFI) ont été relus dans le but de caractériser la dysfonction chronique du greffon chez ces patients. Le diagnostic de dysfonction primaire du greffon a été recherché et gradé chez chaque patient en accord avec les recommandations les plus récentes à ce sujet³⁹.

* Infections respiratoires et rejet aigu pendant la première année

Le nombre d'infections respiratoires (CMV et non CMV) traitées à 1 an et le nombre d'épisodes de rejets aigus traités ou non à 1an ont été intégrés dans les paramètres analysés. L'ensemble du dossier médical informatique de chaque patient pendant la première année post transplantation a été relu. Le nombre d'infections respiratoires aiguës ayant justifié la prescription d'un traitement anti infectieux (antibiotique, antiviral ou antifongique) a été répertorié. Le nombre de rejet aigu pendant la première année ayant justifié ou non un traitement ponctuel ou une majoration du traitement immunosuppresseur a également été répertorié.

* Autres paramètres

Les données bronchoscopiques macroscopiques de chaque patient ont été réévaluées. La présence de sténose bronchique significative à 1 an et 3 ans a été rapportée. La présence d'une insuffisance rénale terminale nécessitant un traitement par hémodialyse à 1 an et 3 ans a également été recherchée. Les statuts CMV et EBV défavorables, définis par une sérologie pré-transplantation, positive chez le donneur mais négative chez le receveur ont également été répertoriés. Le traitement immunosuppresseur à 1 mois et 1 an a été analysé. Le traitement immunosuppresseur standard était défini comme composé de Tacrolimus, Mycophénolate Mofétil et corticoïdes.

2. Modalités de suivi des patients

Le suivi médical des patients était assuré en hôpital de jour de Pneumologie par un médecin de l'équipe de transplantation pulmonaire des HUS. Le schéma classique de suivi était une hospitalisation de jour dans les quinze premiers jours suivant la sortie d'hospitalisation initiale puis une consultation au minimum mensuelle pendant les premiers mois post transplantation. La chronologie du suivi variait ensuite en fonction des éventuelles complications présentées par les patients. Après un an post transplantation, en l'absence de complication significative, le suivi en hôpital de jour était réalisé tous les trois mois puis tous les 6 mois. En cas de complication intercurrente, les patients étaient suivis de façon plus rapprochée ou hospitalisés dans le service de Pneumologie des HUS si nécessaire. Les différentes données cliniques et biologiques étaient recueillies le jour de la transplantation, à un mois post transplantation et à un an post transplantation. Les bronchoscopies avec LBA et prélèvements sanguins analysés étaient réalisés à 1 jour, 1 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans post transplantation.

3. Réalisation du LBA

Le LBA a été réalisé au centre d'endoscopie et de chirurgie ambulatoire du Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg dans le cadre du suivi habituel du patient. Le protocole appliqué, en accord avec les sociétés savantes (ATS, ERS), est le suivant^{113,114} :

- Chez un patient en ventilation spontanée, en position assise, semi allongée ou allongée, avec ou sans oxygénothérapie, sous surveillance oxymétrique, avec anesthésie locale des voies aériennes supérieures (xylocaïne 5%) ou chez un patient en anesthésie générale ventilé sous laryngoscope.
- Intubation par bronchoscope (vidéo bronchoscope EVIS EXERA OLYMPUS BF-P180 ou BF-Q180) souple avec anesthésie locale bronchique par de la xylocaïne 1% via le canal opérateur du bronchoscope.
- Inspection bronchoscopique macroscopique avec aspiration bronchique pour nettoyage de l'arbre trachéo-bronchique afin de limiter au mieux la présence de cellules bronchiques et de mucus dans le futur LBA.

- Sélection de la 3ème ou 4ème bronche sous segmentaire, en général du lobe moyen (meilleur rendement), lingula, ou d'un autre lobe en fonction de la région pathologique à explorer.
- Sérum physiologique 9⁰/₀₀ injecté à température ambiante avec un volume de 150 ml en 3 instillations successives de 50 ml après blocage de l'extrémité du bronchoscope souple dans la bronche afin d'occlure entièrement la lumière bronchique.
- Récupération sans délai par aspiration du sérum physiologique injecté pour un volume estimé à 60 voire 80% du volume injecté initialement (respectivement 90 ml à 120 ml) dans un tube sec avec notification de la quantité de volume injecté, du volume de liquide récupéré.
- 10 ml de ce liquide de LBA a été mis dans un tube sec anonymisé et envoyé au Centre d'investigation clinique (CIC) pour l'étude des MPs. Le reste du liquide a été envoyé pour analyse dans les différents laboratoires de cytologie, anatomo-pathologie, bactériologie, virologie, parasitologie, mycologie, biochimie, biologie moléculaire, minéralogie en fonction du contexte.

C. Diagnostic de dysfonction chronique du greffon

L'ensemble des dossiers a été réévalué en juin 2019. Pour les patients présentant un suivi supérieur à 3 ans depuis la date de la greffe, les données à 3 ans ont été utilisées pour rechercher et classifier la dysfonction chronique du greffon. Concernant les patients présentant un suivi inférieur à 3 ans, les données les plus récentes disponibles en juin 2019 ont été utilisées. La dysfonction chronique du greffon a été recherchée et classifiée en accord avec les dernières recommandations de l'ISHLT publiées en mai 2019 ¹⁷. L'évolution clinique, spirométrique et scannographique de chaque patient pendant les trois années post transplantation a été analysée pour permettre cette classification. Pour certains patients inclus dans la cohorte internationale COLT (COhort of Lung Transplantation) une stadification de la dysfonction chronique du greffon 3 ans avait été réalisé par un comité d'adjudication spécialisé. Ces données étaient disponibles pour 31 patients inclus dans notre étude.

D. Analyses statistiques

Le but de notre étude était de décrire les caractéristiques de la cohorte MIBO et de rechercher les facteurs de risque de dysfonction chronique du greffon à trois ans. Après étude de la littérature, nous avons sélectionné les facteurs connus comme pouvant jouer un rôle dans la dysfonction chronique du greffon.

Les facteurs analysés ont été les suivants :

- Données cliniques des patients :

- * Age le jour de la greffe
- * Sexe
- * Groupe sanguin
- * indication de la greffe

- Données cliniques du donneur

- * Age
- * Sexe
- * Groupe sanguin
- * Statut tabagique
- * Antécédent de diabète

- Données péri opératoires

- * Résultats du cross match (positif ou négatif)
- * Utilisation d'ECMO per opératoire
- * Temps d'ischémie droite et gauche
- * Type d'intervention
- * Statuts CMV et EBV défavorables

- Données post opératoires immédiates

- * Traitement immunosuppresseur d'induction

- * Dysfonction primaire du greffon ≥ 2
- * Taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) dans le LBA le jour de la greffe $\geq 20\%$
- * Taux de polynucléaires éosinophiles (PNE) dans le LBA le jour de la greffe $\geq 2\%$
- * Taux de lymphocytes dans le LBA le jour de la greffe $\geq 10\%$
- * Présence de bactérie dans le LBA le jour de la greffe
- * Présence de *Pseudomonas Aeruginosa* dans le LBA le jour de la greffe

- Données à un mois post greffe.

- * Diabète
- * Traitement immunosuppresseur standard (Tacrolimus et Mycophénolate Mophétil)
- * Traitement par Azithromycine
- * Présence d'anticorps anti HLA
- * Taux de PNN dans le LBA le jour de la greffe $\geq 20\%$
- * Taux de PNE dans le LBA le jour de la greffe $\geq 2\%$
- * Taux de lymphocytes dans le LBA le jour de la greffe $\geq 10\%$
- * Présence de bactérie dans le LBA
- * Présence de *Pseudomonas Aeruginosa* dans le LBA
- * Taux de lymphocytes sanguins
- * Taux de PNN sanguins
- * Taux de Protéine C-réactive (PCR) sérique

-Données à 1 an post greffe

- * Diabète
- * Traitement immunosuppresseur standard (Tacrolimus et Mycophénolate Mophétil)
- * Traitement par Azithromycine
- * Présence d'anticorps anti HLA
- * Taux de PNN dans le LBA le jour de la greffe $\geq 20\%$
- * Taux de PNE dans le LBA le jour de la greffe $\geq 2\%$
- * Taux de lymphocytes dans le LBA le jour de la greffe $\geq 10\%$
- * Présence de bactérie dans le LBA

- * Présence de *Pseudomonas Aeruginosa* dans le LBA
- * Présence d'insuffisance rénale terminale dialysée
- * Présence de sténose bronchique significative
- * Taux de lymphocytes sanguins
- * Taux de PNN sanguins
- * Taux de Protéine C-réactive (PCR) sérique

- Données à 3 ans

- * Présence d'insuffisance rénale terminale dialysée
- * Présence de sténose bronchique significative

Concernant l'analyse statistique, les patients ont été répartis en deux groupes en fonction de la présence de dysfonction chronique du greffon à 3 ans (« CLAD 0 » : pas de dysfonction chronique du greffon, « CLAD ≥ 1 » : dysfonction chronique du greffon tout stade confondu). Une analyse univariée a été réalisée pour comparer les différentes variables en fonction des deux groupes. Le test de Wilcoxon a été utilisé pour les données quantitatives et le test exact de Fischer pour les données qualitatives. La différence était considérée comme significative à $p < 0,05$. Le logiciel R version 3.6.0 a été utilisé pour les différentes analyses.

V. Résultats

A. Patients

1. Sélection des patients inclus et diagramme de flux

Un total de 69 patients était éligible à l'inclusion dans la cohorte MIBO lors de l'inscription sur liste de transplantation pulmonaire au CHU de Strasbourg entre juin 2013 à octobre 2016. Parmi ces 69 patients, 1 patient inscrit sur liste en décembre 2012 à été inclus dans l'étude à son commencement, 3 ont été exclus de l'analyse en raison de décès sur liste d'attente de transplantation. Les 66 patients ont été transplantés pulmonaires entre juillet 2014 et juillet 2017 au CHU de Strasbourg. 4 patients sont décédés dans les suites de l'intervention, à moins de 1 mois post opératoire. 2 patients sont décédés entre 4 et 6 mois après la transplantation et 1 patient à 1 an et 4 mois. Au total, 10 patients sont décédés, 3 avant la transplantation, 6 avant les 6 premiers mois post transplantation, 1 avant 1 an et demi de suivi et ont été exclus de l'analyse. 59 patients transplantés ont été inclus dans l'analyse. Le diagramme de flux (figure 1) illustre la cinétique des inclusions. Les caractéristiques des patients décédés sont présentées dans le tableau 4.

2. Cas de dysfonction chronique du greffon à 3 ans

Au moment de l'analyse, la transplantation pulmonaire avait été réalisée il y a plus de 3 ans chez 52 patients. 7 patients n'avaient pas encore atteint les 3 ans post transplantation mais tous avaient une durée de suivi supérieure à 2 ans depuis la greffe. Au terme de cette période de suivi, 8 patients soit 13,8% présentaient une dysfonction chronique du greffon. Les caractéristiques de ces 8 patients sont présentées dans le tableau 5. Les caractéristiques spirométriques et scannographiques d'un cas de chaque type de dysfonction chronique du greffon sont également représentées dans les figures 2 à 10.

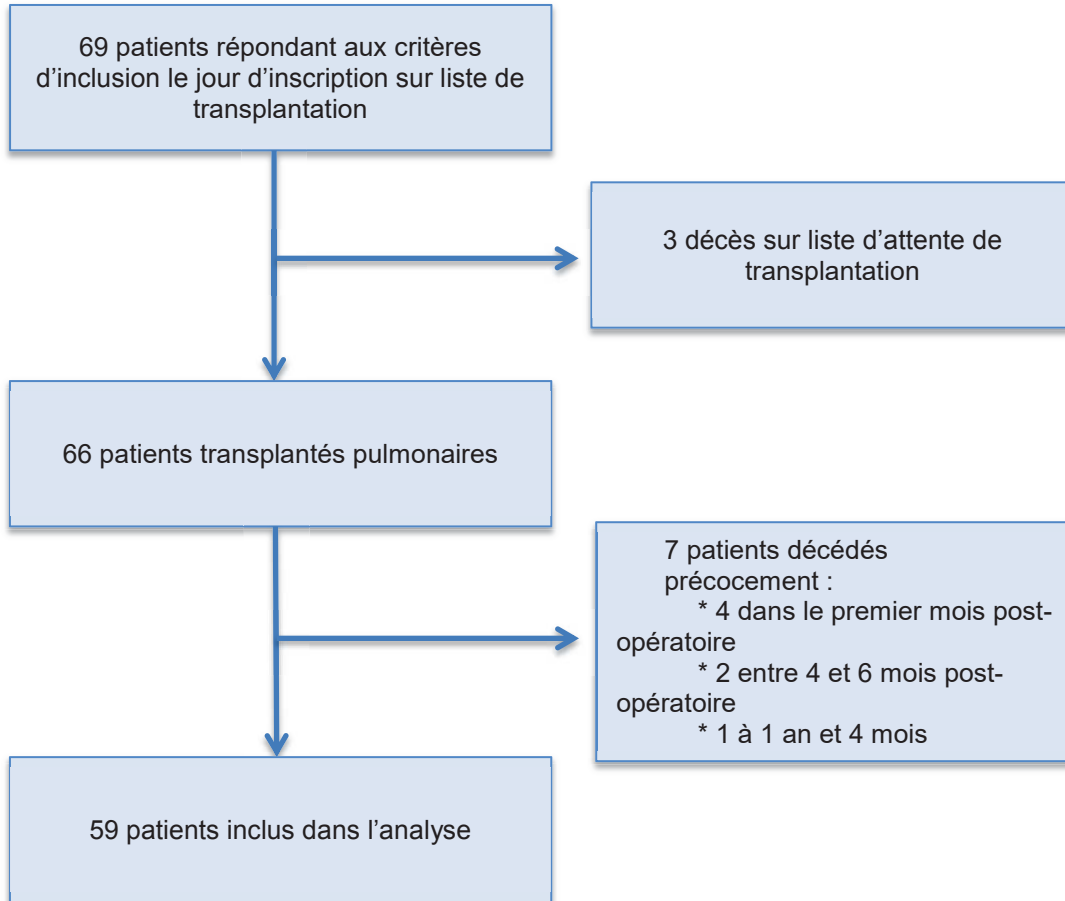
Figure 1 : Diagramme de flux de la cohorte MIBO

Tableau 4 : Caractéristiques des patients exclus après inscription sur liste de transplantation

Patient	1'	2'	3'	4'	5'
Age (année)	66	52	56	61	59
Sexe	Femme	Femme	Femme	Homme	Femme
Pathologie initiale	BPCO	BPCO	Hypertension pulmonaire post embolique	Sclérodemie	Hypertension pulmonaire post embolique
Délai de décès après transplantation	1 an et 4 mois	Sur liste d'attente	Sur liste d'attente	< 1 mois	< 1 mois
Circonstance de décès	Choc septique	Non connu	Non connu	Probable embolie gazeuse	Défaillance multiviscérale post opératoire
Stigmate de dysfonction chronique du greffon	Non	Pas d'objet	Pas d'objet	Pas d'objet	Pas d'objet

Patient	6'	7'	8'	9'	10'
Age (année)	57	64	58	26	59
Sexe	Femme	Homme	Femme	Femme	Homme
Pathologie initiale	Pneumopathie d'hypersensibilité	BPCO	Fibrose pulmonaire idiopathique	Mucoviscidose	Fibrose pulmonaire idiopathique
Délai de décès après transplantation	Sur liste d'attente	< 1 mois	6 mois	< 1 mois	5 mois
Circonstance de décès	AVC hémorragique sous ECMO veino-veineuse	Défaillance multiviscérale post opératoire	Défaillance multiviscérale dans contexte septique	Défaillance multiviscérale post opératoire	Choc septique sur pneumopathie infectieuse
Stigmate de dysfonction chronique du greffon	Pas d'objet	Pas d'objet	Non	Pas d'objet	Non

Tableau 5 : Caractéristiques des patients présentant une dysfonction chronique du greffon à 3 ans

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
Age (années)	47	52	61	47	62	64	51	41
Pathologie initiale	BPCO*	BPCO	BPCO	DDB*	FPI*	FPI	BPCO	Muco
Trouble ventilatoire	Restrictif pur	Obstructif pur	Mixte	Obstructif pur	Mixte	Obstructif pur	Obstructif pur	Mixte
Opacités scannographiques	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui
Stade CLAD*	2	2	3	2	3	4	2	2
Type CLAD	RAS*	BOS*	Mixte	BOS	Mixte	BOS	BOS	Mixte

* BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; DDB : Dilatations des bronches ; FPI : Fibrose pulmonaire idiopatique ; CLAD : Dysfonction chronique du greffon ; RAS : Restrictive allograft syndrome ; BOS : Bronchiolitis obliterans syndrome

Patient 2 : Dysfonction chronique du greffon type BOS

Figure n°5 : Evolution du VEMS à 3 ans post transplantation du patient 2 présentant une dysfonction chronique du greffon type BOS

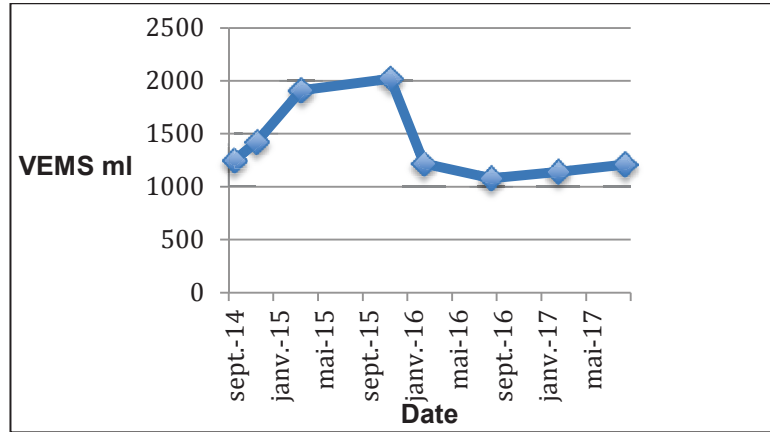


Figure n°6 : Résultats spirométriques à 3 ans post transplantation du patient 2 présentant une dysfonction chronique du greffon type BOS

-----SPIROMÉTRIE--	Pré			Post			Limite inf. LLN
	Pred	Actuel	%Pred	Actuel	%Pred	% Chng	
CVF (L)	2,31	1,95	84				1,60
VEMS (L)	1,93	1,25	64				1,30
VEMS/ CVF (%)	79	64	81				67
VEMS/ CVL (%)	81	72	89				
DEP (L/sec)	5,47	3,15	57				3,99
DEM75% (L/sec)	5,04	1,72	34				2,81
DEM50% (L/sec)	3,44	0,89	25				1,63
DEM25% (L/sec)	1,29	0,39	30				0,15
DEM. 25-75% (L/sec)	2,90	0,77	26				1,50

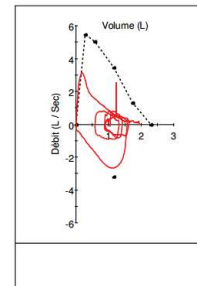


Figure n°7 : Patient n°2 : Aspect scannographique à 3 ans post transplantation du patient 2 présentant une dysfonction chronique du greffon type BOS



Patient 3 : Dysfonction chronique du greffon type mixte

Figure n°8 : Evolution du VEMS à 3 ans post transplantation du patient 3 présentant une dysfonction chronique du greffon type mixte

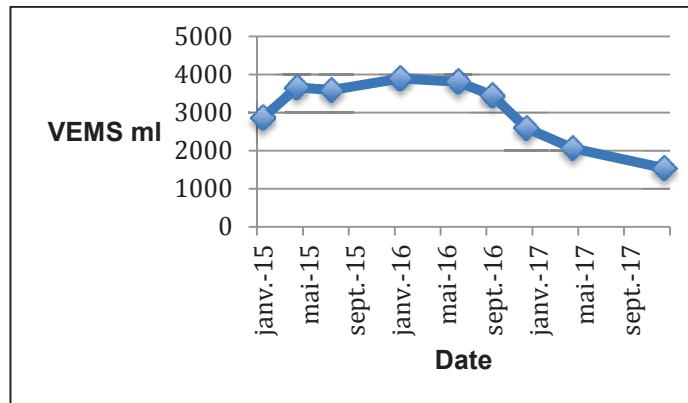


Figure n°9 : Résultats spirométriques à 3 ans post transplantation du patient 3 présentant une dysfonction chronique du greffon type mixte

-----SPIROMÉTRIE--	Pré			Post		
	Pred	Actuel	%Pred	Actuel	%Pred	% Chng
CVF (L)	4,23	2,51	59			
VEMS (L)	3,29	1,49	45			
VEMS/ CVF (%)	76	59	78			
VEMS/ CVL (%)	75	59	78			
DEP (L/sec)	8,30	4,68	56			
DEM75% (L/sec)	7,37	2,62	35			
DEM50% (L/sec)	4,39	0,79	17			
DEM25% (L/sec)	1,63	0,27	16			
DEM. 25-75% (L/sec)	3,37	0,65	19			

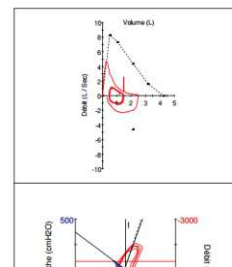
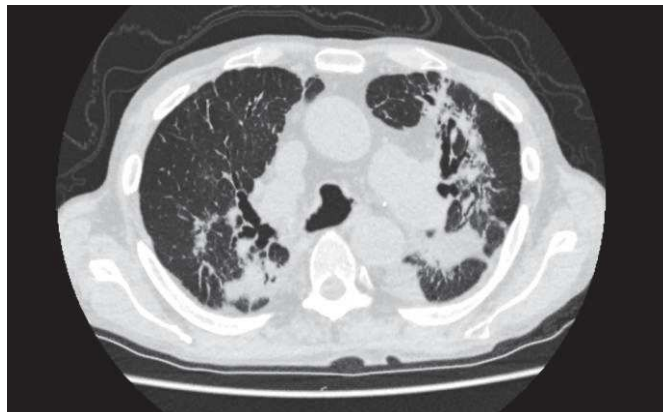


Figure n°10 : Aspect scannographique à 3 ans post transplantation du patient 3 présentant une dysfonction chronique du greffon type mixte



B. Analyse descriptive de la cohorte MIBO

La cohorte MIBO est une cohorte constituée de 59 patients transplantés pulmonaires au sein du CHU de Strasbourg entre juillet 2014 et juin 2017. L'âge moyen des patients était de 53,3 ans, 57,6% étaient des hommes. 36 patients soit 61% ont été transplantés pulmonaires en raison d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) dont 2 associées à un déficit en alpha-1-antitrypsine. 9 patients présentaient une mucoviscidose, 7 patients une fibrose pulmonaire idiopathique et 7 patients ont été transplantés pour d'autres pathologies moins fréquentes. Ces pathologies moins fréquentes sont reportées dans le tableau 6. 21 patients soit 35,6% présentaient un antécédent de diabète avant la transplantation. Les donneurs étaient en majorité des hommes (35 soit 59,3%) avec un âge moyen de 48,4 ans. 31 soit 52,5% des donneurs étaient connus comme tabagiques actifs à des degrés divers. Les données concernant les caractéristiques générales des receveurs et des donneurs sont reportées dans les tableaux 7 et 8. L'intervention a consisté en une transplantation bipulmonaire pour 54 patients (91,5%) et unipulmonaire pour 5 patients (8,5%). Aucun patient transplanté cardiopulmonaire n'a été inclus dans cette cohorte. Concernant les données périopératoires, le temps d'ischémie moyen était de 367 minutes et aucune intervention ne s'est déroulée sous ECMO chez les patients inclus. Le temps d'ischémie maximum était inconnu chez trois patients en raison de données manquantes. Tous les patients, à l'exception d'un patient présentant des suites opératoires compliquées avec insuffisance rénale majeure, ont reçu un traitement immunosuppresseur d'induction par Basiliximab (SIMULECT®). Les données du LBA en post greffe immédiat et des autres caractéristiques péri opératoires sont reportées dans le tableau 9. Chez 5 patients, ces données n'étaient pas disponibles en raison d'un prélèvement non réalisé pour cause médicale ou de résultats ininterprétables. La description des données à 1 mois est rapportée dans le tableau 10. 42 patients soit 71,2% étaient traités par le traitement immunosuppresseur standard associant Tacrolimus, Mycophénolate Mophétil et corticoïdes, alors que 100% l'était à 1 mois. Les modifications de traitement étaient dues à des problèmes de tolérance. Durant cette première année, 16 patients (27,1%) ont été traités pour au moins un épisode de rejet aigu et 44 (74,6%) ont été traités pour au moins une infection respiratoire. Un seul patient a été traité pour une infection à CMV pendant cette première année. Aucun patient n'était atteint d'insuffisance rénale terminale nécessitant un traitement par hémodialyse, 10 patients (16,9%) présentaient une

sténose bronchique significative et 12 patients (21%) avaient une détection d'anticorps anti HLA sur le prélèvement le plus proche de la date des 1 an post transplantation. A l'exception d'un, l'ensemble des patients disposait d'un LBA à 1 an. Ce dernier n'avait pas pu être réalisé pour des raisons médicales. Les caractéristiques descriptives à 1 an post transplantation sont présentées dans le tableau 11.

Tableau 6 : Indication de transplantation autre que BPCO, mucoviscidose ou fibrose pulmonaire idiopathique dans la cohorte MIBO

Pathologie initiale	Nombre de patient (n)
GVH post allogreffe de moelle	1
Dilatations des bronches	3
Sarcoïdose	1
Lupus systémique	1
Maladie pulmonaire kystiques par dépôts de chaînes légères	1

GVH : Réaction du greffon contre l'hôte ; BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

Tableau 7 : Description des caractéristiques initiales des patients de la cohorte MIBO

Caractéristiques	Patients n = 59
Age moyen; (médiane); [IC 95%]	53,3 (58); [49,9%-56,6%]
Sexe*	
- Homme	34 (57,6); [44,1% ; 70,4%]
- Femme	25 (42,4); [29,6% ; 55,9%]
Pathologie initiale*	
- BPCO	36 (61); [47,4% ; 73,4%]
- Mucoviscidose	9 (15,2); [7,2% ; 27%]
- Fibrose pulmonaire idiopathique	7 (11,9); [4,9% ; 22,9%]
- Autres	7 (11,9)
Groupe sanguin*	
- A	26 (44); [31,16% ; 57,6%]
- AB	7 (11,9); [4,91% ; 22,93%]
- B	3 (5,1); [1,06% ; 14,15%]
- O	23 (39); [26,55% ; 52,56%]
Antécédent de diabète*	21 (35,6); [50,9% ; 76,4%]

* n (%); [IC 95%]

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

Tableau 8 : Description des caractéristiques des donneurs de la cohorte MIBO

Caractéristiques	Donneurs n = 59
Age moyen (médiane); [IC 95%] :	48,4 (53); [44,3% ; 52,5%]
Sexe*	
- Homme	35 (59,3); [45,7% ; 71,9%]
- Femme	24 (40,7); [28,1% ; 54,2%]
Statut tabagique*	
- Non-Fumeur	28 (47,5); [34,3% ; 60,9%]
- Fumeur actif	31 (52,5); [39,1% ; 65,7%]
Cross-match positif*	3 (5,26); [1,1% ; 14,6%]
Statut CMV défavorable*	11 (18,6); [9,7% ; 30,9%]
Statu EBV défavorable*	0 (100); [93,8% ; 100%]

* n (%); [IC 95%]

CMV : Cytomégalovirus ; EBV : Virus d'Epstein-Barr

Tableau 9 : Analyse descriptive des données péri opératoire des patients de la cohorte MIBO

Caractéristiques	Patients n = 59
Type de greffe*	
- Unipulmonaire	5 (8,5); [2,8%; 18,7%]
- Bipulmonaire	54 (91,5); [81,3%; 97,2]
Temps d'ischémie en minutes ;	
moyenne (médiane); [IC 95%]	367,9 (362); [350,7; 385,2]
ECMO per opératoire*	0 (0); [0%; 6,1%]
Induction par SIMULECT*	58 (98,3); [90,9%; 99,9%]
Dysfonction primaire du greffon*	
- Grade 0	24 (40,7); [28,1%; 54,2%]
- Grade 1	21 (35,6); [23,5%; 49,1%]
- Grade 2	9 (15,2); [7,2%; 27%]
- Grade 3	5 (8,5); [2,8%; 36,6%]
PNN ≥ 20% LBA J1*	50 (92,6); [82,1%; 97,9%]
PNE ≥ 2 % LBA J1*	5 (9,4); [3,1%; 20,6%]
Lymphocytes ≥ 10 LBA J1*	12 (22,2); [3,1%; 20,7%]
Présence de bactérie LBA J1*	12 (21,4); [11,6%; 34,4%]
Pseudomonas Aeruginosa LBA J1*	3 (5,1); [1,1%; 14,9%]
Candida LBA J1*	17 (30,9); [19,1%; 44,8%]

* n (%); [IC 95%]

ECMO : Oxygénation par membrane extra-corporelle ; PNN : Polynucléaires neutrophiles ; PNE : Polynucléaires éosinophiles; LBA : Lavage bronchiolo-alvéolaire ; J1 : jour 1

Tableau 10 : Analyse descriptive des caractéristiques des patients de la cohorte MIBO à 1 mois post transplantation

Caractéristiques	Patients n = 59
Diabète à 1 mois*	21 (35,6); [50,9%; 76,4%]
Traitement immunosuppresseur standard*	59 (100); [93,9%; 100%]
Traitement par Azithromycine*	0 (0); [0%; 6,1%]
PNN ≥ 20% LBA*	12 (21); [11,4%; 33,9%]
PNE ≥ 2 % LBA*	5 (8,7); [2,9%; 19,3%]
Lymphocytes ≥ 10 LBA*	13 (22,4); [12,5%; 35,3%]
Présence de bactérie LBA*	16 (27,6); [16,6%; 40,9%]
Présence de Pseudomonas Aeruginosa LBA*	8 (13,8); [6,15; 25,3%]

* n (%); [IC 95%]

PNN : Polynucléaires neutrophiles ; PNE : Polynucléaires éosinophiles; LBA : Lavage bronchiolo-alvéolaire ;

Tableau 11 : Analyse descriptives des caractéristiques de la cohorte MIBO à 1 an post transplantation

Caractéristiques à 1 an	Patients n = 59
Traitement immunosuppresseur standard*	42 (71,2%); [57,9%; 82,2%]
Traitement par Azithromycine*	14 (23,7); [13,6%, 36,6%]
Nombre de rejet aigu traité*	
- 0	43 (72,9); [59,7%; 83,6]
- 1	15 (25,4); [15%; 38,4%]
- 2	1 (1,7); [0,1%; 9,1%]
Rejet aigu diagnostiqué à 1 an n (%)	22 (37,3)
Nombre d'infection respiratoire traitée*	
- 0	15 (25,4); [15%; 38,4%]
- 1	20 (33,9); [22,1%; 47,4%]
- 2	11 (18,6); [9,7%; 30,9%]
- ≥ 3	13 (22,1%)
Infection à CMV traitée*	1 (1,69); [0,1%; 9,1%]
Insuffisance rénale chronique terminale dialysée*	0 (0); [0%; 6,1%]
Présence de sténose bronchique*	10 (16,9); [8,44%; 29%]
Présence d'Ac anti HLA*	12 (21); [11,4%; 33,9%]
Présence d'Ac anti HLA DSA*	1 (1,69); [0,1%; 9,1%]
PNN ≥ 20% LBA*	10 (17,2); [8,6%; 29,4%]
PNE ≥ 2 % LBA*	10 (17,2); [8,6%; 29,4%]
Lymphocytes ≥ 10 LBA*	17 (29,3); [18,1%; 42,7%]
Présence de bactérie LBA*	8 (13,8); [6,15%; 25,4%]
Présence de Pseudomonas Aeruginosa LBA*	2 (3,4); [0,4%; 11,9%]

* n (%); [IC 95%]

PNN : Polynucléaires neutrophiles ; PNE : Polynucléaires éosinophiles; LBA : Lavage bronchiolo-alvéolaire ; DSA : Donor specific antibodies

C. Analyse comparative selon dysfonction chronique du greffon à 3 ans

En raison d'un faible nombre d'événements (8 dysfonctions chroniques du greffon à 3 ans), seule une analyse univariée des principales caractéristiques d'intérêt a été réalisée. En effet, nous avons estimé que ce nombre d'événements était insuffisant pour rechercher d'éventuels facteurs de risque de dysfonction chronique du greffon non retrouvés dans des études plus puissantes. Certaines variables détaillées ci dessus ont été transformées en variables binaires pour l'analyse statistique comparative. Les variables concernées sont la dysfonction primaire du greffon (supérieure ou égal à grade 2), le nombre d'infections respiratoires traitées la première année (supérieur ou égal à 1), le nombre de rejet aigu traité la première année (supérieur ou égal à 1). Le test de Wilcoxon a été utilisé pour les données quantitatives et le test exact de Fischer pour les données qualitatives. La différence était considérée comme significative à $p < 0,05$. Les différents résultats de cette analyse sont présentés dans les tableaux 12 à 16. En raison de l'absence d'évènement dans l'un des deux groupes pour certaines caractéristiques, l'analyse statistique n'a parfois pas été réalisée. Les résultats de cette analyse ont montré une différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le temps d'ischémie et le taux de CRP à 1 mois. En effet, le temps d'ischémie moyen était significativement plus long chez les patients présentant une dysfonction chronique du greffon à 3 ans (425,5minutes versus 358,7 minutes, $p = 0,03$). Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'a été mise en évidence concernant les autres caractéristiques analysées.

Tableau 12 : Analyse statistique comparative des caractéristiques initiales entre les groupes avec et sans dysfonction chronique du greffon à 3 ans.

Caractéristiques	CLAD 0 n = 51	CLAD ≥ 1 n = 8	p
Nombre de patient, n	51	8	
Age moyen, (médiane)	53,3 (59)	53,1 (51,5)	0,5
Sexe, n (%)			
- Homme	28 (54,9)	6 (75)	0,44
- Femme	23 (45,1)	2 (25)	
Pathologie initiale, n (%) :			0,13
- BPCO	32 (62,7)	4 (50)	
- Mucoviscidose	8 (15,7)	1 (12,5)	
- Autres	11 (21,6)	3 (27,5)	
Groupe sanguin, n (%) :			0,10
- A	25 (49)	1 (12,5)	
- AB	5 (9,8)	2 (25)	
- B	3 (3,9)	1 (12,5)	
- O	19 (37,3)	4 (50)	
Antécédent de diabète, n (%)	18 (35,3)	3 (37,5)	1

CLAD : Dysfonction chronique du greffon, BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

Tableau 13 : Analyse statistique comparative des caractéristiques du donneur entre les groupes avec et sans dysfonction chronique du greffon à 3 ans.

Caractéristiques	CLAD 0 n = 51	CLAD ≥ 1 n = 8	p
Age moyenne, (médiane)	48,7 (54)	40,4 (35,5)	0,147
Sexe (H/F), n (%)	29/22 (55,9/43,1)	6/2 (75/25)	0,45
Statut tabagique, n (%)			
- Non Fumeur	24 (47,1)	4 (50)	1
- Fumeur actif	27 (52,9)	4 (50)	
Cross-match positif, n (%) :	3 (6)	0 (0)	na
Statut CMV défavorable, n (%)	10 (19,6)	1(12,5)	1
Statu EBV défavorable, n (%)	0 (0)	0 (0)	na

CLAD : Dysfonction chronique du greffon, CMV : Cytomégalo virus ; EBV : Virus d'Epstein-Barr

Tableau 14 : Analyse statistique comparative des caractéristiques péri opératoires du donneur entre les groupes avec et sans dysfonction chronique du greffon à 3 ans.

Caractéristiques	CLAD 0 n = 51	CLAD ≥ 1 n = 8	p
Type de greffe, n (%) :			
- Unipulmonaire	5 (9,8)	0 (0)	na
- Bipulmonaire	46 (90,2)	8 (100)	
Temps d'ischémie en minutes, moyenne (médiane)	358,7 (356)	423,5 (400,5)	0,03
ECMO per opératoire, n (%)	0 (0)	0 (0)	na
Induction par SIMULECT, n (%)	50 (98)	8 (100)	na
Dysfonction primaire du greffe ≥ 2, n (%)	12 (23,5)	1 (25)	1
PNN ≥ 20% LBA J1, n (%)	44 (86,3)	6 (75)	0,44
PNE ≥ 2 % LBA J1, n(%)	4 (7,8)	1 (12,5)	0,46
Lymphocytes ≥ 10 LBA J1, n(%)	12 (23,5)	0 (0)	na
Présence de bactérie LBA J1, n(%)	10(19,6)	2 (25)	0,63
Présence de Pseudomonas Aeruginosa LBA J1, n(%)	2 (3,9)	1 (12,5)	0,34
Présence de Candida LBA J1, n(%)	14 (27,4)	3 (37,5)	0,66

CLAD : Dysfonction chronique du greffon, ECMO : Oxygénation par membrane extra-corporelle ; PNN : Polynucléaires neutrophiles ; PNE : Polynucléaires éosinophiles; LBA : Lavage bronchiolo-alvéolaire ; J1 : jour 1

Tableau 15 : Analyse statistique comparative des caractéristiques à 1 mois entre les groupes avec et sans dysfonction chronique du greffon à 3 ans.

Caractéristiques	CLAD 0 n = 51	CLAD ≥ 1 n = 8	p
Diabète, n(%)	26 (51)	3 (37,5)	0,71
Traitement immunosuppresseur standard, n(%)	51 (100)	8 (100)	na
Traitement par Azithromycine, n(%)	0 (0)	0 (0)	na
PNN ≥ 20% LBA, n (%)	9 (17,6)	3 (37,5)	0,35
PNE ≥ 2 % LBA, n(%)	5 (9,8)	0 (0)	na
Lymphocytes ≥ 10 LBA, n(%)	11 (21,6)	2 (25)	1
Présence de bactérie LBA, n(%)	14 (27,5)	2 (25)	1
Présence de Pseudomonas Aeruginosa LBA, n(%)	7 (13,7)	1 (12,5)	1
PNN sanguin, moyenne (médiane)	5,98 (5,23)	6,12 (5,47)	0,41
Lymphocyte sanguins, moyenne (médiane)	1,16 (1,13)	1,34 (1,20)	0,32
PCR, moyenne, (médiane)	13,8 (7,4)	4,6 (4)	< 0,01

CLAD : Dysfonction chronique du greffon ; PNN : Polynucléaires neutrophiles ; PNE : Polynucléaires éosinophiles; LBA : Lavage bronchiolo-alvéolaire, PCR : Protéine C-réactive

Tableau 16 : Analyse statistique comparative des caractéristiques à 1 an entre les groupes avec et sans dysfonction chronique du greffon à 3 ans.

Caractéristiques	CLAD 0 n = 51	CLAD ≥ 1 n = 8	p
Diabète, n(%)	29 (56,9)	3 (37,5)	0,45
Traitement immunosuppresseur standard, n(%)	38 (74,5)	4 (50)	0,21
Traitement par Azithromycine, n(%)	13 (25,5)	1 (12,5)	0,67
Nombre de rejet aigu traité à un an, n (%) :			
- 0	36 (70,6)	0 (87,5)	0,71
- ≥ 1	15 (29,4)	1 (12,5)	
Nombre d'infection respiratoire traitée à un an, n (%) :			
- 0	15 (29,4)	0 (0)	0,31
- ≥ 1	36 (71,6)	8 (100)	
Rejet aigu diagnostiqué à 1 an n (%)	19 (37,2)	3 (37,5)	na
Nombre d'infection à CMV traitée, n(%)	0 (0)	1 (12,5)	0,14
Insuffisance rénale chronique terminale dialysée, n(%)	0 (0)	0(0)	na
Présence de sténose bronchique, n(%)	8 (15,7)	2 (25)	0,56
Présence d'Ac anti HLA, n(%)	9 (17,6)	3 (37,5)	0,34
Présence de DSA, n(%)	0 (0)	1 (12,5)	0,14
PNN ≥ 20% LBA, n (%)	9 (17,6)	1 (12,5)	1
PNE ≥ 2 % LBA, n(%)	7 (13,7)	3 (37,5)	0,13
Lymphocytes ≥ 10 LBA, n(%)	13 (25,5)	4 (50)	0,22
Présence de bactérie LBA, n(%)	8 (15,7)	0 (0)	na
Présence de Pseudomonas Aeruginosa LBA, n(%)	2 (3,9)	0 (0)	na
PNN sanguin, moyenne (médiane)	3,51 (3,27)	1,67 (1,18)	0,74
Lymphocyte sanguins, moyenne (médiane)	1,27 (1,2)	3,4 (2,77)	0,83
CRP, moyenne, (médiane)	8,3 (4)	15,5 (5,1)	0,28

CLAD : Dysfonction chronique du greffon ; PNN : Polynucléaires neutrophiles ; PNE : Polynucléaires éosinophiles ; LBA : Lavage bronchiolo-alvéolaire, PCR : Protéine C-réactive, DSA : Donor specific antibodies

Parmi les 7 patients présentant une durée de suivi inférieure à 3 ans, 1 a présenté une dysfonction chronique du greffon de type mixte à environ 18 mois post opératoires suivi d'une retransplantation et a été inclus dans le groupe CLAD ≥ 1 . Un autre de ces patients présente une baisse prolongée du VEMS. Les données au moment de l'analyse étaient insuffisantes pour classer ce patient dans le groupe CLAD ≥ 1 en raison du manque de recul pour affirmer cette dysfonction chronique du greffon. Les 5 autres patients ne présentaient pas d'altération significative de la fonction ventilatoire pouvant orienter vers une quelconque forme de dysfonction chronique du greffon et ont été classés dans le groupe CLAD 0.

VI. Discussion

Cette étude a permis de préciser et de décrire les caractéristiques cliniques des 59 patients inclus dans la cohorte MIBO. Ce travail a également étudié la dysfonction chronique du greffon à 3 ans et ses facteurs de risque chez ces patients.

A. Analyse de la cohorte MIBO

8 patients ont été identifiés comme atteints de dysfonction chronique du greffon à 3 ans. La sévérité et le type de dysfonction chronique du greffon ont été précisés chez ces 8 patients, en accord avec les dernières recommandations 2019 de l'ISHLT¹⁷. Une analyse statistique univariée a également été réalisée pour comparer différentes caractéristiques chez les patients sans ou avec dysfonction chronique du greffon dans le but d'identifier les facteurs de risques de survenue de cet évènement dans la cohorte MIBO. Cette analyse a permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le temps d'ischémie maximal. En effet, ce temps était significativement plus long (en moyenne 425,5 minutes versus 358,7 minutes, $p = 0,03$) dans le groupe présentant une dysfonction chronique du greffon à 3 ans. Une différence a également été mise en évidence concernant le taux de CRP à 1 mois, significativement plus faible dans le groupe avec dysfonction chronique du greffon à 3 ans (en moyenne 4,6 mg/L versus 13,8 mg/L, $p < 0,01$). Ces résultats sont discutés plus loin.

A 3 ans, 8 patients présentaient une dysfonction chronique du greffon. Ces résultats sont encourageants en comparaison aux données de l'ISHLT⁸. En effet, dans un rapport de 2014 analysant le délai d'apparition de BOS chez 17 232 patients transplantés pulmonaires entre 1994 et 2013, le taux de BOS à 3 ans est estimé à environ 30% contre 13,8% dans notre cohorte. Ces résultats sont à pondérer par une durée de suivi entre 2 et 3 ans pour 7 des 59 patients, ayant éventuellement pu entraîner un sous diagnostic de la dysfonction chronique du greffon. Une des patientes étant déjà classé dans le groupe CLAD ≥ 1 , un maximum de 6 patients supplémentaires pourraient présenter une dysfonction chronique du greffon à 3 ans. Cela porterait le nombre de dysfonction chronique du greffon à 14 patients soit 23,7% dans la pire des situations. Ce taux

serait toujours inférieur aux données moyennes mondiales et nous permet d'affirmer la faible proportion de dysfonction chronique du greffon dans notre cohorte. Les recommandations 2019 de l'ISHLT insistent sur l'hétérogénéité de la dysfonction chronique du greffon, avec l'autonomisation de 4 syndromes différents : BOS, RAS, mixte, indéterminé^{17,115}. Ces différentes formes de dysfonction chronique du greffon partagent de nombreux facteurs de risque communs mais présentent certaines particularités. Verleden *et al.* ont en effet montré que la présence d'une élévation du taux de polynucléaires éosinophiles dans le LBA $\geq 2\%$ était plus fréquente dans le RAS que dans le BOS¹¹⁶. Dans cette étude, nous avons choisi de ne pas séparer les différents types de dysfonction chronique du greffon pour l'analyse statistique en raison du faible nombre d'évènements.

Dans les recommandations de 2001 Estenne *et al.* avaient introduit la notion de stade 0-p¹⁰⁴. Ce stade précoce, signifiant une potentielle dysfonction chronique du greffon était défini par une baisse du VEMS de 10 à 20% par rapport au VEMS de référence. Le stade 0-p avait pour objectif de détecter précocement la dysfonction chronique du greffon dans le but de prévenir l'évolution de la maladie. Quelques années après ces recommandations, Hachem *et al.* avaient souligné les difficultés diagnostiques de ce stade 0-p et démontré l'inutilité du DEM 25-75 dans cette indication¹¹⁷. De plus, ce stade précoce avait été étudié uniquement dans la classification du BOS et n'a donc pas été retenu dans les nouvelles recommandations en raison de l'hétérogénéité de la dysfonction chronique du greffon, non représentée uniquement par le BOS¹⁷. Même si certains patients de cette cohorte présentaient une diminution du VEMS de 10 à 20% par rapport au VEMS de référence, nous ne les avons pas inclus dans le groupe dysfonction chronique du greffon en accord avec ces recommandations.

B. Facteurs de risque de dysfonction chronique du greffon

En 2017, Koutsokera *et al.* ont réalisé une large étude multicentrique internationale incluant des patients de deux cohortes européenne²⁵. 292 patients provenant de la cohorte franco-belge COLT et 130 patients provenant de la cohorte suisse STCS. Le but de cette étude était de développer un modèle prédictif de détection précoce de dysfonction chronique du greffon chez des patients présentant un suivi post transplantation entre 2 et 3 ans. Après analyse de

l'ensemble des dossiers par un comité d'adjudication spécialisé, 230 patients ont été inclus dans l'analyse. 149 ne présentaient pas de signe de dysfonction chronique du greffon, 81 patients ont été inclus dans le groupe dysfonction chronique du greffon (51 BOS, 30 RAS). Dans cette étude, plusieurs paramètres étaient significativement associés à la présence d'une dysfonction chronique du greffon précoce en analyse univariée. Le diagnostic initial (BPCO et pathologie interstitielle diffuse comparativement à mucoviscidose), un traitement d'induction par globulines anti thymocyte versus Basiliximab, la présence d'anticorps anti-HLA DSA avant transplantation et à un an étaient significativement associés à l'apparition précoce d'une dysfonction chronique du greffon. En analyse multivariée, seuls le diagnostic initial et la présence de DSA classe II à 1 an restaient significatifs. Dans notre cohorte, aucune différence n'a été mise en évidence pour l'ensemble de ces facteurs. Aucune différence n'était retrouvée concernant le diagnostic initial. Le rôle du traitement immunosuppresseur d'induction n'était pas analysable en raison d'un traitement par Basiliximab pour l'ensemble des patients à l'exception d'un cas. 1 seul patient présentait des anticorps anti HLA DSA à 1 an. Bien que ce patient était atteint de dysfonction chronique du greffon à 3 ans, la différence entre les deux groupes n'était pas significative.

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les caractéristiques du donneur et la survenue de dysfonction chronique du greffon. L'influence de l'âge du donneur a été débattue dans la littérature avec une tendance à l'apparition plus précoce de BOS dans les cas de donneur âgé^{19,21,23}. Dans notre étude, l'âge moyen du donneur était inférieur dans le groupe dysfonction chronique du greffon (moyenne 40,4 versus 48,7 ans, médiane 35,5 versus 54 ans) sans différence statistiquement significative.

L'analyse des données périopératoires a permis de mettre en évidence une différence statistique concernant le temps d'ischémie total, significativement plus long dans le groupe avec dysfonction chronique du greffon. Ce résultat est détaillé plus bas. Aucune différence n'a été mise en évidence concernant les autres données périopératoires dont la dysfonction primaire du greffon. Whitson *et al.* avaient identifié la dysfonction primaire du greffon grade 3 comme facteur de risque de BOS à 5 ans⁴³. En raison du faible nombre de dysfonction primaire du greffon grade 3 (5 au total), nous avons choisi de classifier et analyser l'évènement "Dysfonction primaire du greffon ≥ 2 " qui ne différait pas entre les deux groupes.

Les évènements cliniques, biologiques et endoscopiques pertinents pendant la première année de suivi ont été analysés et n'étaient pas différents entre les deux groupes à l'exception du dosage de CRP à 1 mois post transplantation, significativement plus bas chez les patient présentant une dysfonction chronique du greffon à 3 ans^{17,18,25,49,80}. Nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les deux groupes concernant les épisodes d'infections respiratoires et de rejet aigu traités à un an. De nombreuses données ont incriminé le rejet aigu comme facteur de risque de BOS^{18,25}. Nous avons choisi de classier l'évènement "rejet aigu traité" comme positif si au moins un épisode de rejet aigu avait été traité pendant la première année quel que soit le nombre d'épisodes de rejets aigus traités. Seulement un patient inclus dans le groupe "CLAD 0" avait présenté 2 épisodes de rejet aigu dans la première année post transplantation. En revanche, nous n'avons pas analysé distinctement les épisodes de rejet aigu minime non traités d'évolution spontanément favorable. Il a été décrit que ces évènements pouvaient être un facteur de risque significatif de développement de BOS^{53,94}.

C. Temps d'ischémie du greffon

Un des principaux résultats de notre travail est la mise en évidence d'une différence statistique en analyse univariée concernant le temps d'ischémie du greffon entre les deux groupes étudiés. Le temps d'ischémie était en effet significativement plus long (425,5 minutes versus 358,7 minutes, $p = 0,03$) dans le groupe de patients présentant une dysfonction chronique du greffon à 3 ans. Cette différence moyenne d'environ une heure nous semble cliniquement significative. Le temps d'ischémie du greffon est défini comme le temps entre le clampage aortique réalisé au moment du prélèvement chez le donneur et le moment où le greffon est reperfusé lors de l'intervention chirurgicale chez le receveur. Dans le cas d'une transplantation pulmonaire bilatérale, le moment de reperfusion du deuxième poumon définit la fin du temps d'ischémie⁶. Plusieurs travaux ont étudié le rôle du temps d'ischémie dans les résultats de la transplantation pulmonaire et ont montré des résultats discordants¹¹⁸⁻¹²⁰. Sur une cohorte de 136 patients transplantés, Fiser *et al.* ne retrouvaient pas d'association entre temps d'ischémie supérieur à 6h et dysfonction primaire du greffon ou BOS¹¹⁹. Grimm *et al.* ont réalisé en 2015 une étude de plus grande envergure dans le but de clarifier le rôle du temps d'ischémie dans la transplantation pulmonaire¹²¹. Une analyse

rétrospective de 10 225 patients transplantés pulmonaires à travers le monde entre 2005 et 2011 a été réalisée. Le temps d'ischémie avait été ≥ 6 heures pour 3127 patients. Après analyse multivariée, aucune association n'était retrouvée entre temps d'ischémie ≥ 6 heures et dysfonction primaire du greffon, mortalité à 1 an ou mortalité à 5 ans. Mulvihill et al. ont également étudié l'impact du temps d'ischémie sur la survie à 5 ans dans une base de données de 11 835 patients et n'ont pas retrouvé de différence significative entre les différents groupes¹²². Dans une étude plus ancienne, Snell *et al.* avaient identifié un temps d'ischémie du greffon supérieur à 5 heures comme facteur indépendant de mortalité³⁹. Ces travaux n'étudiaient cependant pas l'association avec la dysfonction chronique du greffon. Dans une analyse rétrospective internationale de l'ISHLT, un temps d'ischémie supérieur à 6 heures était de manière inattendue significativement associé à une augmentation de la survie sans BOS en comparaison à un temps d'ischémie entre 2 et 6 heures⁶. Ces résultats étaient pondérés par un nombre important de données manquantes. Dans des données expérimentales chez la souris, Hirano *et al.* ont montré une association entre temps d'ischémie chaud et risque de rejet aigu¹²³. Le mécanisme d'ischémie reperfusion est responsable entre autre de production de radicaux libres de l'oxygène. Après reperfusion, la présence de ces radicaux libres contribue au développement de lésions pulmonaires par l'intermédiaire de l'activation de la cascade inflammatoire médiée par les cytokines pro inflammatoires, l'activation de la coagulation, l'activation du complément et le recrutement de cellules immunitaires mais l'impact précis de ces mécanismes sur les résultats à long terme reste incertain.

D. Protéine C-réactive

La protéine C-réactive (CRP) est un marqueur biologique d'inflammation systémique largement utilisé en pratique courante¹²⁴. Dans la transplantation rénale et cardiaque, une élévation du taux de CRP sérique a été identifiée comme facteur de risque de mauvais résultats à moyen et long terme^{125,126}. Peu de données sont disponibles concernant la transplantation pulmonaire. En 2009, VOS et al. ont mis en évidence une relation inverse entre profil inflammatoire (CRP sérique élevée, profil neutrophilique au LBA) dans la première année et l'évolution du VEMS¹²⁷. Ces résultats sont à pondérer par le caractère monocentrique rétrospectif de l'étude et l'analyse

statistique univariée. Dans une seconde étude monocentrique rétrospective, VOS. et al. ont également analysé l'impact de la CRP sérique et mesurée dans le LBA sur les résultats de transplantation à long terme¹²⁸. Dans cette étude, une CRP sérique supérieure à 5 mg/L à 90 jours post transplantation était un facteur de risque de survenue de BOS à 3 ans (HR 1,97; IC 95% [1,13; 3,42]; p 0,017). Cette association n'était pas cependant retrouvée en analyse multivariée. La présence d'une CRP supérieure à 173 pg/ml dans le LBA était quant à elle retenue comme facteur de risque significatif de BOS.

Notre travail a permis de mettre en évidence une différence statistique entre les deux groupes concernant le taux de CRP sérique à 1 mois. En effet, en analyse univariée, ce taux est significativement plus bas dans le groupe CLAD ≥ 1 (moyenne 4,6 mg/l versus 13,8mg/L dans le groupe CLAD 0). Ces résultats vont à l'encontre des données de la littérature décrite ci-dessus. D'après ces études, la dysfonction chronique du greffon semble plutôt associée à un profil inflammatoire biologique plus intense, à l'inverse de nos résultats. Cependant, cette association est à pondérer pour plusieurs raisons. La technique de dosage de CRP sérique ne quantifiait pas précisément les concentrations inférieures ou égales à 4 mg/L. Ainsi, pour les dosages de CRP inférieurs ou égaux à 4 mg/L, la valeur de 4 mg/L a été retenue. Une mesure précise de ces valeurs basses aurait pu modifier les résultats. De plus, le taux de CRP sérique est lié à divers facteurs infectieux et inflammatoires. A un mois post opératoire, de nombreux facteurs confondants pouvaient expliquer une élévation de la CRP et rendent cette différence cliniquement peu interprétable. Enfin, cette différence n'est pas retrouvée à 1 an post transplantation. En effet, le taux moyen de CRP à un an est plus élevé dans le groupe CLAD ≥ 1 (13,8 mg/L) que dans le groupe CLAD 0 (4,6mg/L). Cette différence n'était pas statistiquement significative.

E. Microparticules et dysfonction chronique du greffon

Les microparticules membranaires (MPs) sont des fragments de membrane plasmique de 50 à 1000 nm de diamètre émises dans le compartiment vasculaire ou tissulaire par des cellules activées ou apoptotiques en réponse à diverses conditions physiopathologiques comme l'inflammation ou le stress oxydant¹²⁹. Chaque type cellulaire présente des capacités d'émission des MPs qui dépendent de ses capacités propres à répondre aux stimuli et de son outillage

moléculaire. Il a été démontré dans différents modèles cellulaires que la quantité de MPs émises était proportionnelle au degré d'apoptose ou de stress^{130,131}. Toutes les cellules humaines produisent des microparticules et leur rôle de bio effecteur dans la communication intercellulaire leur procure un intérêt majeur en termes de marqueur pathogène et d'éventuelles cibles thérapeutiques dans de nombreuses pathologies, notamment pulmonaires¹²⁹. Le rôle de ces microparticules a également été étudié dans le cas de transplantation cardiaque et de greffe d'îlots pancréatiques^{132,133}.

L'analyse des MPs dans les pathologies respiratoires est un des domaines de recherche phare au sein de service de Pneumologie des HUS en collaboration avec l'UMR-CNRS (Pr Toti). Ces travaux ont permis d'isoler et de caractériser l'origine cellulaire des microparticules dans le LBA de 21 patients atteints de diverses pathologies. Les résultats préliminaires montraient que les pathologies infectieuses étaient celles qui s'accompagnaient des taux les plus importants de MPs dans le LBA. Il a également été montré lors de ces recherches que certains types de MPs pourraient contribuer à la transition épithélio-mésenchymateuse des cellules épithéliales bronchiques dans un environnement inflammatoire caractéristique des épisodes infectieux et de rejet survenant après une transplantation pulmonaire. Ces résultats préliminaires nécessitent d'être confirmés à plus large échelle et ont été le socle pour la mise en place du projet MIBO. L'objectif final du projet MIBO est d'analyser et de préciser le rôle et l'impact des microparticules présentes dans le sang et le LBA des patients transplantés pulmonaires, dans le but de mettre en évidence des marqueurs spécifiques précoces de dysfonction chronique du greffon.

F. Limites

La principale limite de ce travail est représentée par le faible nombre d'évènement à 3 ans, rendant l'analyse statistique d'interprétation délicate. 8 patients sur 59 présentaient une dysfonction chronique du greffon à 3 ans et seulement 4 présentaient un BOS. La poursuite de ce travail et la réévaluation des données à 5 ans pourraient permettre de préciser la place de certains facteurs de risque analysés. En effet, dans la plupart des études citées s'intéressant aux facteurs de risque de dysfonction chronique du greffon, les données sont analysées après une période de suivi supérieure à 5 ans.

Une autre limite à prendre en compte est la disparité des définitions dans la littérature concernant les événements étudiés¹⁷. Nous avons utilisé les données les plus à jour pour la classification des différents événements (dysfonction chronique du greffon, dysfonction primaire du greffon)^{17,40}. Cependant, même si la standardisation de ces définitions a toujours été une préoccupation majeure, la plupart des études citées dans ce travail ont été publiées avant ces recommandations et utilisent des définitions plus anciennes^{10,93}. En conséquence, la plupart de ces études porte uniquement sur le BOS, étant la seule entité de dysfonction chronique du greffon décrite jusqu'au début des années 2010¹⁵. Cette problématique est un des freins à la mise en évidence précise de facteur de risque de dysfonction chronique du greffon justifiant une harmonisation des différentes bases de données à ce sujet²⁵.

Certaines données d'intérêt n'ont pas été précisément recueillies dans notre travail. Nous n'avons pas classifié précisément les patients atteints de NRAD (Neutrophilic Reversible Allograft Dysfonction) alors que l'association de ce syndrome à la bronchiolite oblitérante est suggérée⁸². Nous avons cependant répertorié les patients traités au long cours par Azithromycine à 1an, probablement superposables aux patients présentant une suspicion de NRAD à un an. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes. Le reflux gastro œsophagien n'a pas été étudié chez nos patients. Les difficultés de diagnostic précis et d'harmonisation des pratiques à ce sujet rendent cette caractéristique complexe à analyser. Cette problématique a déjà été soulignée dans la littérature²⁵. Le traitement par inhibiteurs de la pompe à proton ne reflète pas le diagnostic de reflux gastro œsophagien en raison des différences de pratique entre praticiens (traitement préventif, traitement symptomatique de brûlure gastrique, traitement du reflux gastro œsophagien, traitement de l'ulcère gastroduodénal).

Malgré ces limitations, le caractère prospectif de notre étude apporte une certaine solidité à nos résultats.

VI. Conclusions

La dysfonction chronique du greffon représente le principal frein à l'amélioration des résultats à long terme de la transplantation pulmonaire. Cette pathologie est une entité hétérogène, regroupant plusieurs types d'atteinte du greffon. La compréhension des mécanismes, des facteurs de risque et la précocité du diagnostic représentent un enjeu majeur pour l'amélioration de la prise en charge des patients transplantés pulmonaires. De nombreux facteurs de risque sont incriminés dans l'apparition de dysfonction chronique du greffon, avec des données parfois discordantes. La mise en place récente de recommandations précises pour la caractérisation du type de dysfonction chronique du greffon devrait permettre d'harmoniser les données et de préciser les facteurs de risque spécifique à chaque type d'atteinte.

La cohorte MIBO est une cohorte prospective composée de 59 patients transplantés pulmonaires aux HUS. L'objectif final du projet MIBO est d'analyser et de préciser le rôle et l'impact des microparticules présentes dans le sang et le LBA, dans le but de mettre en évidence des marqueurs spécifiques précoces de dysfonction chronique du greffon.

Notre travail a permis de réaliser une analyse descriptive précise des 59 patients inclus dans la cohorte MIBO. 8 cas de dysfonction chronique du greffon (4 BOS, 3 mixte, 1 RAS) ont été identifiés à 3 ans. Une analyse statistique comparative univariée concernant les principaux facteurs de risque de rejet entre les deux groupes a été réalisée. Un temps d'ischémie total significativement plus long et un taux de CRP à 1 mois significativement plus bas ont été mis en évidence chez les patients présentant une dysfonction chronique du greffon à 3 ans. Ces résultats représentent le clinicone de la cohorte MIBO et permettront d'orienter les recherches ultérieures relatives à ce projet.

Conclusions de thèse de Docteur d'Etat en Médecine

L'analyse du clinicom de la cohorte MIBO et la mise en évidence de facteurs prédictifs de dysfonction chronique du greffon pulmonaire nous permettront de préciser le projet de sélection des microparticules d'intérêt dans la prédiction du rejet chronique de transplantation pulmonaire.

Professeur Romain KESSLER
 Professeur des Universités - Médecin, Pneumologue
 HOPITAL UNIVERSITAIRE DE STRASBOURG
 Nouvel Hôpital Civil - 67081 STRASBOURG
 Tél : 03 69 53 00 00 - rks@unistra.fr
 Email : romain.kessler@unistra.fr
 N° RPPS : 1000242549 3

VU
 Strasbourg, le 5 août 2019
 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 SIBILLA

Pour le Doyen,
 L'Assesseur
 Pr Bernard GOICHOY



VII. Annexes

A. Avis consultatif du CPP EST IV concernant l'étude MIBO

COMITE D'ETHIQUE

des Facultés de Médecine, d'Odontologie,
de Pharmacie et du CHR de Strasbourg

Strasbourg, le 5 mai 2014

Nos réf : AMK/BG/ 2014/ dossier 2014-05

Mme le Pr KESSLER Laurence

Jean SIBILIA
Doyen

Affaire suivie par
Anne-Marie KASPROWICZ
NHC
Tél. : (33) 03 69 55 08 79
Anne-marie.medina@chru-
strasbourg.fr

Chère Collègue,

***Nous vous remercions d'avoir soumis au Comité d'Ethique
votre protocole intitulé "Intérêt des Microparticules circulantes et
alvéolaires pour la détection précoce de la Bronchiolite Oblitérante
après transplantation pulmonaire : Etude MIBO » pour avis
consultatif.***

Horaires d'ouverture :
- du lundi au vendredi
de 08h00 à 12h00
de 13h00 à 16h00

Le comité d'éthique a émis un avis favorable.

Bien cordialement,

Faculté de médecine
Secrétariat Général
4, rue Kirschleger
F-67085 Strasbourg Cedex
Tél : (33) 03 68 85 34 98
Fax : (33) 03 68 85 34 24
www.unistra.fr
medecine@adm-up.u-strasbg.fr

B. GENY
Président du Comité d'Ethique



B. Notice d'information et formulaire de consentement destinés aux patients concernant l'étude MIBO

Annexe 1 : NOTICE D'INFORMATION

Lisez attentivement cette notice et posez les questions qui vous sembleront utiles.
Vous pourrez alors décider si vous acceptez de participer à cette recherche ou non

Titre de l'étude : Intérêt des Microparticules alvéolaires et circulantes pour la détection précoce de la Bronchiolite Oblitérante après transplantation pulmonaire : Etude MIBO

Investigateur coordonnateur : Pr Romain KESSLER, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Monsieur, Madame,

Vous allez être greffé pulmonaire. **Or après la greffe, une diminution progressive de la fonction pulmonaire appelée bronchiolite oblitérante peut s'observer chez certains patients.** La bronchiolite oblitérante se développe suite à des mécanismes infectieux, inflammatoires, **de défaut de vascularisation** et de rejet chroniques. Son diagnostic est difficile à faire et une prise en charge précoce permettrait de limiter sa survenue.

Par ailleurs, les microparticules sont des débris cellulaires issus de plaquettes, globules rouges, globules blancs, de cellules formant les vaisseaux et d'autres cellules. On les retrouve dans le sang, les urines, le liquide articulaire, les crachats. Leur mode d'action n'est pas encore très clair à ce jour, mais il semblerait qu'elles jouent un rôle dans de nombreuses situations pathologiques (la thrombose, l'inflammation, les accidents vasculaires cérébraux...). Elles pourraient donc potentiellement être impliquées dans les mécanismes inflammatoires et infectieux en jeu dans la bronchiolite oblitérante. Notre objectif serait d'étudier les microparticules chez les patients transplantés pulmonaires afin de déterminer si elles jouent un rôle dans le développement de la bronchiolite oblitérante et si elles peuvent servir marqueur diagnostic précoce.

Nous vous proposons de réaliser des prélèvements de sang et pulmonaire au cours des examens (prise de sang : 3 tubes de 5ml et fibroscopie bronchique) normalement prévus pour le suivi de la transplantation pulmonaire à visée de recherche. Vos données de santé sont susceptibles d'être exploitées de manière anonyme. La réalisation de ces examens n'entraînera pas de ponction veineuse supplémentaire.

Nous vous demandons l'autorisation de colliger vos données et de les utiliser de façon anonyme à des fins de publications scientifiques

Cette étude ne modifie STRICTEMENT en RIEN votre prise en charge médicale.

L'étude se déroulera dans le Service de Pneumologie de l'hôpital de Strasbourg

Modalités exactes de la recherche :

Vous serez inclus(e) dans l'étude lors d'une consultation médicale dans le cadre des soins, après avoir reçu une information orale et écrite et votre non opposition de participation à cette recherche sera recueillie.

Les effets prévisibles/risques/inconforts liés à la réalisation de cette étude

Il n'y a pas d'effet indésirable à cette étude qui comporte uniquement le recueil des informations à partir du dossier médical.

Aucun examen supplémentaire (piqûre, prise de sang) ne sera pratiqué dans l'intérêt de cette étude. Il s'agit d'une étude d'observation.

Cette étude ne modifiera en rien votre prise en charge.

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire.

Votre refus de participer n'aura aucune conséquence sur le type et la qualité de votre prise en charge, ainsi que sur les relations avec les médecins. Si vous acceptez, vous pouvez à tout moment quitter cette étude en prévenant le médecin investigateur sans conséquences sur votre future prise en charge.

Cette recherche a reçu un avis favorable du **Comité d'Ethique du CHU de Strasbourg** le.....

En application de la loi « informatique, fichiers et liberté » du 06 janvier 1978 modifiée, le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). Seules les données nécessaires à la recherche seront recueillies. Elles seront strictement confidentielles. Vous avez néanmoins le droit de vous opposer à ce que les données vous concernant fassent l'objet d'un traitement automatisé. Si vous acceptez, vous aurez à tout moment le droit d'accéder aux données vous concernant. Vous aurez également le droit de demander à ce que les données inexactes ou devenues inexactes soient rectifiées. Vous pourrez à tout moment exercer ces droits auprès du **Professeur Romain Kessler**. Pour toutes les informations de nature médicale, ces droits pourront être exercés directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix.

Toutes les données et informations vous concernant resteront strictement confidentielles.

Les données vous concernant ne seront accessibles qu'aux personnes participant à cette recherche. Dans tous les cas, elles seront exploitées dans les conditions garantissant leur confidentialité.

En ne vous opposant pas à votre participation à cette étude, vous nous autorisez à recueillir dans votre dossier médical les informations nécessaires à l'étude statistique.

Date --/-- --/-- --/--

Date --/-- --/-- --/--

Nom patient _____

Nom investigateur _____

Prénom patient _____

Prénom investigateur _____

Signature patient

Signature investigateur

C. Récépissé de la déclaration à la CNIL concernant l'étude MIBO

CNIL.

8 rue de Vivienne - 75003 PARIS cedex 02
T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00
www.cnil.fr

RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION NORMALE

Numéro de déclaration

1774670 v 0

du 18-06-2014

Monsieur STALTER Fabrice
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
CRIH ALSACE
1 PLACE DE L'HOPITAL
67091 STRASBOURG CEDEX

A LIRE IMPÉRATIVEMENT

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez effectué une déclaration de votre traitement à la CNIL et que votre dossier est formellement complet. Vous pouvez mettre en œuvre votre traitement. Cependant, la CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier ou par la voie d'un contrôle sur place, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. En tout état de cause, vous êtes tenu de respecter les obligations prévues par la loi et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement.
- 2) La pertinence des données traitées.
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données.
- 4) La sécurité et la confidentialité des données.
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Organisme déclarant

Nom : HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG

Service : SERVICE DE PNEUMOLOGIE

Adresse : 1 PLACE DE L'HOPITAL

Code postal : 67091

Ville : STRASBOURG CEDEX

N° SIREN ou SIRET :

266700574 00012

Code NAF ou APE :

8610Z

Tél. : 03 88 11 67 68

Fax. :

Traitement déclaré

Finalité : ETUDE MONOCENTRIQUE : EVALUER L'INTERET DES MICROPARTICULES EN TANT QUE BIOMARQUEURS PRECOCES DE LA BRONCHOLITE OBLITERANTE EN TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Fait à Paris, le 18 juin 2014
Par délégation de la commission



Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

IX Références

1. Webb WR, Howard HS. Cardio-pulmonary transplantation. Surg Forum. 1957;8:313-7.
2. Lower RR, Stofer RC, Hurley EJ, Shumway NE. Complete homograft replacement of the heart and both lungs. Surgery. nov 1961;50:842-5.
3. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. N Engl J Med. 11 mars 1982;306(10):557-64.
4. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 01 1986;314(18):1140-5.
5. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. janv 2015;34(1):1-15.
6. Chambers DC, Yusef RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. oct 2017;36(10):1047-59.
7. Opelz G, Döhler B, Ruhlenstroth A, Cinca S, Unterrainer C, Stricker L, et al. The collaborative transplant study registry. Transplant Rev Orlando Fla. avr 2013;27(2):43-5.
8. Yusef RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. oct 2014;33(10):1009-24.
9. Glanville AR, Baldwin JC, Burke CM, Theodore J, Robin ED. Obliterative bronchiolitis after heart-lung transplantation: apparent arrest by augmented immunosuppression. Ann Intern Med. sept 1987;107(3):300-4.
10. Cooper JD, Billingham M, Egan T, Hertz MI, Higenbottam T, Lynch J, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant. oct 1993;12(5):713-6.
11. Bando K, Paradis IL, Similo S, Konishi H, Komatsu K, Zullo TG, et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. An analysis of risk factors and management. J Thorac Cardiovasc Surg. juill 1995;110(1):4-13; discussion 13-14.
12. Wallwork J. Risk factors for chronic rejection in heart and lungs--why do hearts and lungs rot? Clin Transplant. juin 1994;8(3 Pt 2):341-4.
13. Reichenspurner H, Girgis RE, Robbins RC, Conte JV, Nair RV, Valentine V, et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. Ann Thorac Surg. déc 1995;60(6):1845-53.
14. Wilkes DS, Egan TM, Reynolds HY. Lung transplantation: opportunities for research and clinical advancement. Am J Respir Crit Care Med. 15 oct 2005;172(8):944-55.

15. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. juill 2011;30(7):735-42.
16. Verleden GM, Vos R, Verleden SE, De Wever W, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, et al. Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation*. 27 sept 2011;92(6):703-8.
17. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, Fisher AJ, Calabrese F, Corris PA, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mai 2019;38(5):493-503.
18. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. févr 2002;21(2):271-81.
19. Hennessy SA, Hranjec T, Swenson BR, Kozower BD, Jones DR, Ailawadi G, et al. Donor factors are associated with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. mai 2010;89(5):1555-62.
20. Fischer S, Gohrbandt B, Struckmeier P, Niedermeyer J, Simon A, Hagl C, et al. Lung transplantation with lungs from donors fifty years of age and older. *J Thorac Cardiovasc Surg*. avr 2005;129(4):919-25.
21. De Perrot M, Waddell TK, Shargall Y, Pierre AF, Fadel E, Uy K, et al. Impact of donors aged 60 years or more on outcome after lung transplantation: results of an 11-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. févr 2007;133(2):525-31.
22. Hall DJ, Jeng EI, Gregg JA, Pelaez A, Emtiazjoo AM, Chandrashekar S, et al. The Impact of Donor and Recipient Age: Older Lung Transplant Recipients Do Not Require Younger Lungs. *Ann Thorac Surg*. mars 2019;107(3):868-76.
23. Bittle GJ, Sanchez PG, Kon ZN, Claire Watkins A, Rajagopal K, Pierson RN, et al. The use of lung donors older than 55 years: a review of the United Network of Organ Sharing database. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. août 2013;32(8):760-8.
24. Oto T, Griffiths AP, Levvey B, Pilcher DV, Whitford H, Kotsimbos TC, et al. A donor history of smoking affects early but not late outcome in lung transplantation. *Transplantation*. 27 août 2004;78(4):599-606.
25. Koutsokera A, Royer PJ, Antonietti JP, Fritz A, Benden C, Aubert JD, et al. Development of a Multivariate Prediction Model for Early-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Restrictive Allograft Syndrome in Lung Transplantation. *Front Med*. 2017;4:109.
26. Girgis RE, Tu I, Berry GJ, Reichenspurner H, Valentine VG, Conte JV, et al. Risk factors for the development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. déc 1996;15(12):1200-8.
27. Keller CA, Cagle PT, Brown RW, Noon G, Frost AE. Bronchiolitis obliterans in recipients of single, double, and heart-lung transplantation. *Chest*. avr 1995;107(4):973-80.
28. Safavi S, Robinson DR, Soresi S, Carby M, Smith JD. De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. déc 2014;33(12):1273-81.
29. Brugière O, Thabut G, Suberbielle C, Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Pison C, et al. Relative impact of human leukocyte antigen mismatching and graft ischemic time after lung

- transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* juin 2008;27(6):628-34.
30. Peltz M, Edwards LB, Jessen ME, Torres F, Meyer DM. HLA mismatches influence lung transplant recipient survival, bronchiolitis obliterans and rejection: implications for donor lung allocation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* avr 2011;30(4):426-34.
 31. Walton DC, Hiho SJ, Cantwell LS, Diviney MB, Wright ST, Snell GI, et al. HLA Matching at the Eplet Level Protects Against Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2016;16(9):2695-703.
 32. Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, Legendre C, Rizzo G, Salvadori M, et al. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 15 oct 2001;72(7):1261-7.
 33. de la Torre M, Peña E, Calvin M, Miguélez C, González D, Fernández R, et al. Basiliximab in lung transplantation: preliminary experience. *Transplant Proc.* avr 2005;37(3):1534-6.
 34. Borro JM, De la Torre M, Miguélez C, Fernandez R, Gonzalez D, Lemos C. Comparative study of basiliximab treatment in lung transplantation. *Transplant Proc.* nov 2005;37(9):3996-8.
 35. Penninga L, Møller CH, Penninga EI, Iversen M, Gluud C, Steinbrüchel DA. Antibody induction therapy for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 27 nov 2013;(11):CD008927.
 36. Sweet SC. Induction therapy in lung transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* juill 2013;26(7):696-703.
 37. Sundaresan S, Mohanakumar T, Smith MA, Trulock EP, Lynch J, Phelan D, et al. HLA-A locus mismatches and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation.* 15 mars 1998;65(5):648-53.
 38. Neurohr C, Huppmann P, Thum D, Leuschner W, von Wulffen W, Meis T, et al. Potential functional and survival benefit of double over single lung transplantation for selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* sept 2010;23(9):887-96.
 39. Snell GI, Yusen RD, Weill D, Strueber M, Garrity E, Reed A, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading-A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2017;36(10):1097-103.
 40. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* oct 2005;24(10):1454-9.
 41. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2005;171(11):1312-6.
 42. Daud SA, Yusen RD, Meyers BF, Chakinala MM, Walter MJ, Aloush AA, et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 2007;175(5):507-13.

43. Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, Whelan TPM, Radosevich DM, Hertz MI, et al. Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. oct 2007;26(10):1004-11.
44. Burton CM, Iversen M, Milman N, Zemtsovski M, Carlsen J, Steinbrüchel D, et al. Outcome of lung transplanted patients with primary graft dysfunction. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. janv 2007;31(1):75-82.
45. Diamond JM, Arcasoy S, Kennedy CC, Eberlein M, Singer JP, Patterson GM, et al. Report of the International Society for Heart and Lung Transplantation Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part II: Epidemiology, risk factors, and outcomes-A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2017;36(10):1104-13.
46. Porteous MK, Diamond JM, Christie JD. Primary graft dysfunction: lessons learned about the first 72h after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. oct 2015;20(5):506-14.
47. Roden AC, Aisner DL, Allen TC, Aubry MC, Barrios RJ, Beasley MB, et al. Diagnosis of Acute Cellular Rejection and Antibody-Mediated Rejection on Lung Transplant Biopsies: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*. mars 2017;141(3):437-44.
48. Hachem RR. Acute Rejection and Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):667-75.
49. Sharples LD, Tamm M, McNeil K, Higenbottam TW, Stewart S, Wallwork J. Development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients of heart-lung transplantation--early risk factors. *Transplantation*. 27 févr 1996;61(4):560-6.
50. Heng D, Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wreghitt T, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. déc 1998;17(12):1255-63.
51. Kroshus TJ, Kshetry VR, Savik K, John R, Hertz MI, Bolman RM. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. août 1997;114(2):195-202.
52. Husain AN, Siddiqui MT, Holmes EW, Chandrasekhar AJ, McCabe M, Radvany R, et al. Analysis of risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. mars 1999;159(3):829-33.
53. Hachem RR, Khalifah AP, Chakinala MM, Yusen RD, Aloush AA, Mohanakumar T, et al. The significance of a single episode of minimal acute rejection after lung transplantation. *Transplantation*. 27 nov 2005;80(10):1406-13.
54. Ross DJ, Marchevsky A, Kramer M, Kass RM. « Refractoriness » of airflow obstruction associated with isolated lymphocytic bronchiolitis/bronchitis in pulmonary allografts. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. août 1997;16(8):832-8.
55. Glanville AR, Aboyou CL, Havryk A, Plit M, Rainer S, Malouf MA. Severity of lymphocytic bronchiolitis predicts long-term outcome after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mai 2008;177(9):1033-40.
56. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. déc 2007;26(12):1229-42.

57. Valentine VG, Gupta MR, Walker JE, Seoane L, Bonvillain RW, Lombard GA, et al. Effect of etiology and timing of respiratory tract infections on development of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. févr 2009;28(2):163-9.
58. Gottlieb J, Schulz TF, Welte T, Fuehner T, Dierich M, Simon AR, et al. Community-acquired respiratory viral infections in lung transplant recipients: a single season cohort study. *Transplantation*. 27 mai 2009;87(10):1530-7.
59. Weigt SS, Copeland CAF, Derhovanessian A, Shino MY, Davis WA, Snyder LD, et al. Colonization with small conidia *Aspergillus* species is associated with bronchiolitis obliterans syndrome: a two-center validation study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. avr 2013;13(4):919-27.
60. Weigt SS, Elashoff RM, Huang C, Ardehali A, Gregson AL, Kubak B, et al. *Aspergillus* colonization of the lung allograft is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. août 2009;9(8):1903-11.
61. Zeglen S, Wojarski J, Wozniak-Grygiel E, Siola M, Jastrzebski D, Kucewicz-Czech E, et al. Frequency of *Pseudomonas aeruginosa* colonizations/infections in lung transplant recipients. *Transplant Proc*. oct 2009;41(8):3222-4.
62. Botha P, Archer L, Anderson RL, Lordan J, Dark JH, Corris PA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation*. 15 mars 2008;85(5):771-4.
63. Vos R, Vanaudenaerde BM, Geudens N, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Pseudomonas airway colonisation: risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation? *Eur Respir J*. mai 2008;31(5):1037-45.
64. Gregson AL, Wang X, Weigt SS, Palchevskiy V, Lynch JP, Ross DJ, et al. Interaction between *Pseudomonas* and CXC chemokines increases risk of bronchiolitis obliterans syndrome and death in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 mars 2013;187(5):518-26.
65. Westall GP, Michaelides A, Williams TJ, Snell GI, Kotsimbos TC. Bronchiolitis obliterans syndrome and early human cytomegalovirus DNAemia dynamics after lung transplantation. *Transplantation*. 27 juin 2003;75(12):2064-8.
66. Paraskeva M, Bailey M, Levvey BJ, Griffiths AP, Kotsimbos TC, Williams TP, et al. Cytomegalovirus replication within the lung allograft is associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. oct 2011;11(10):2190-6.
67. Snyder LD, Finlen-Copeland CA, Turbyfill WJ, Howell D, Willner DA, Palmer SM. Cytomegalovirus pneumonitis is a risk for bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2010;181(12):1391-6.
68. Neurohr C, Huppmann P, Leuchte H, Schwaiblmair M, Bittmann I, Jaeger G, et al. Human herpesvirus 6 in bronchialveolar lavage fluid after lung transplantation: a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome? *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. déc 2005;5(12):2982-91.
69. Tamm M, Aboyou CL, Chhajed PN, Rainer S, Malouf MA, Glanville AR. Treated cytomegalovirus pneumonia is not associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 nov 2004;170(10):1120-3.
70. Chmiel C, Speich R, Hofer M, Michel D, Mertens T, Weder W, et al. Ganciclovir/valganciclovir prophylaxis decreases cytomegalovirus-related events and bronchiolitis obliterans syndrome

- after lung transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mars 2008;46(6):831-9.
71. Ruttman E, Geltner C, Bucher B, Ulmer H, Höfer D, Hangler HB, et al. Combined CMV prophylaxis improves outcome and reduces the risk for bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) after lung transplantation. *Transplantation.* 27 mai 2006;81(10):1415-20.
 72. Girnita AL, Duquesnoy R, Yousem SA, Iacono AT, Corcoran TE, Buzoianu M, et al. HLA-specific antibodies are risk factors for lymphocytic bronchiolitis and chronic lung allograft dysfunction. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2005;5(1):131-8.
 73. Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, Paradis IL, Nunley DR, Iacono AT, et al. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* sept 1995;60(3):580-4; discussion 584-585.
 74. Treede H, Glanville AR, Klepetko W, Aboyoun C, Vettorazzi E, Lama R, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* août 2012;31(8):797-804.
 75. Coiffard B, Piloni D, Boucekine M, Morosini M, Meloni F, Kessler R, et al. Effect of induction therapy on peripheral blood lymphocytes after lung transplantation: A multicenter international study. *Transpl Immunol.* 2018;48:47-54.
 76. Coiffard B, Pelardy M, Loundou AD, Nicolino-Brunet C, Thomas PA, Papazian L, et al. Effect of Immunosuppression on Target Blood Immune Cells Within 1 Year After Lung Transplantation: Influence of Age on T Lymphocytes. *Ann Transplant.* 5 janv 2018;23:11-24.
 77. Belperio JA, Weigt SS, Fishbein MC, Lynch JP. Chronic lung allograft rejection: mechanisms and therapy. *Proc Am Thorac Soc.* 15 janv 2009;6(1):108-21.
 78. Hsiao H-M, Scozzi D, Gauthier JM, Kreisel D. Mechanisms of graft rejection after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* févr 2017;22(1):29-35.
 79. Kennedy VE, Todd JL, Palmer SM. Bronchoalveolar lavage as a tool to predict, diagnose and understand bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2013;13(3):552-61.
 80. Neurohr C, Huppmann P, Samweber B, Leuschner S, Zimmermann G, Leuchte H, et al. Prognostic value of bronchoalveolar lavage neutrophilia in stable lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* mai 2009;28(5):468-74.
 81. Vanaudenaerde BM, Meyts I, Vos R, Geudens N, De Wever W, Verbeke EK, et al. A dichotomy in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation revealed by azithromycin therapy. *Eur Respir J.* oct 2008;32(4):832-43.
 82. Verleden GM, Vos R, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Verleden SE, Dupont LJ, et al. Obliterative bronchiolitis following lung transplantation: from old to new concepts? *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* août 2009;22(8):771-9.
 83. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, van Raemdonck DE, Vanaudenaerde BM, Verleden GM, et al. Elevated bronchoalveolar lavage eosinophilia correlates with poor outcome after lung transplantation. *Transplantation.* 15 janv 2014;97(1):83-9.
 84. Royer P-J, Olivera-Botello G, Koutsokera A, Aubert J-D, Bernasconi E, Tissot A, et al. Chronic Lung Allograft Dysfunction: A Systematic Review of Mechanisms. *Transplantation.* sept 2016;100(9):1803-14.

85. Palmer SM, Burch LH, Trindade AJ, Davis RD, Herczyk WF, Reinsmoen NL, et al. Innate immunity influences long-term outcomes after human lung transplant. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2005;171(7):780-5.
86. Kastelijns EA, van Moorsel CHM, Rijkers GT, Ruven HJT, Karthaus V, Kwakkel-van Erp JM, et al. Polymorphisms in innate immunity genes associated with development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* juin 2010;29(6):665-71.
87. Mertens V, Blondeau K, Vanaudenaerde B, Vos R, Farre R, Pauwels A, et al. Gastric juice from patients « on » acid suppressive therapy can still provoke a significant inflammatory reaction by human bronchial epithelial cells. *J Clin Gastroenterol.* déc 2010;44(10):e230-235.
88. Luckraz H, Goddard M, McNeil K, Atkinson C, Charman SC, Stewart S, et al. Microvascular changes in small airways predispose to obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* mai 2004;23(5):527-31.
89. Khan MA, Nicolls MR. Complement-mediated microvascular injury leads to chronic rejection. *Adv Exp Med Biol.* 2013;735:233-46.
90. Kreisel D, Goldstein DR. Innate immunity and organ transplantation: focus on lung transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* janv 2013;26(1):2-10.
91. Devouassoux G, Drouet C, Pin I, Brambilla C, Brambilla E, Colle P-E, et al. Alveolar neutrophilia is a predictor for the bronchiolitis obliterans syndrome, and increases with degree of severity. *Transpl Immunol.* nov 2002;10(4):303-10.
92. Kwakkel-van Erp JM, van de Graaf EA, Paantjens AWM, van Ginkel WGJ, Schellekens J, van Kessel DA, et al. The killer immunoglobulin-like receptor (KIR) group A haplotype is associated with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* sept 2008;27(9):995-1001.
93. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J.* déc 2014;44(6):1479-503.
94. Hopkins PM, Aboyou CL, Chhajed PN, Malouf MA, Plit ML, Rainer SP, et al. Association of minimal rejection in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 nov 2004;170(9):1022-6.
95. Hodge G, Hodge S, Chambers D, Reynolds PN, Holmes M. Bronchiolitis obliterans syndrome is associated with absence of suppression of peripheral blood Th1 proinflammatory cytokines. *Transplantation.* 27 juill 2009;88(2):211-8.
96. Ciubotariu R, Liu Z, Colovai AI, Ho E, Itescu S, Ravalli S, et al. Persistent allopeptide reactivity and epitope spreading in chronic rejection of organ allografts. *J Clin Invest.* 15 janv 1998;101(2):398-405.
97. Benichou G, Takizawa PA, Olson CA, McMillan M, Sercarz EE. Donor major histocompatibility complex (MHC) peptides are presented by recipient MHC molecules during graft rejection. *J Exp Med.* 1 janv 1992;175(1):305-8.
98. Reznik SI, Jaramillo A, SivaSai KS, Womer KL, Sayegh MH, Trulock EP, et al. Indirect allorecognition of mismatched donor HLA class II peptides in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2001;1(3):228-35.

99. Meloni F, Vitulo P, Bianco AM, Paschetto E, Morosini M, Cascina A, et al. Regulatory CD4+CD25+ T cells in the peripheral blood of lung transplant recipients: correlation with transplant outcome. *Transplantation*. 15 mars 2004;77(5):762-6.
100. Gregson AL, Hoji A, Palchevskiy V, Hu S, Weigt SS, Liao E, et al. Protection against bronchiolitis obliterans syndrome is associated with allograft CCR7+ CD45RA- T regulatory cells. *PLoS One*. 29 juin 2010;5(6):e11354.
101. Weber DJ, Wilkes DS. The role of autoimmunity in obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1 mars 2013;304(5):L307-311.
102. Angaswamy N, Saini D, Ramachandran S, Nath DS, Phelan D, Hachem R, et al. Development of antibodies to human leukocyte antigen precedes development of antibodies to major histocompatibility class I-related chain A and are significantly associated with development of chronic rejection after human lung transplantation. *Hum Immunol*. juin 2010;71(6):560-5.
103. Hodge S, Holmes M, Banerjee B, Musk M, Kicic A, Waterer G, et al. Posttransplant bronchiolitis obliterans syndrome is associated with bronchial epithelial to mesenchymal transition. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. avr 2009;9(4):727-33.
104. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mars 2002;21(3):297-310.
105. de Wall C, Sabine D, Gregor W, Mark G, Axel H, Thomas F, et al. Home spirometry as early detector of azithromycin refractory bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Respir Med*. févr 2014;108(2):405-12.
106. Bassiri AG, Girgis RE, Doyle RL, Theodore J. Detection of small airway dysfunction using specific airway conductance. *Chest*. juin 1997;111(6):1533-5.
107. Hachem RR, Chakinala MM, Yusef RD, Lynch JP, Aloush AA, Patterson GA, et al. The predictive value of bronchiolitis obliterans syndrome stage 0-p. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2004;169(4):468-72.
108. Dettmer S, Shin H-O, Vogel-Claussen J, Westphal M, Haverich A, Warnecke G, et al. CT at onset of chronic lung allograft dysfunction in lung transplant patients predicts development of the restrictive phenotype and survival. *Eur J Radiol*. sept 2017;94:78-84.
109. Konen E, Gutierrez C, Chaparro C, Murray CP, Chung T, Crossin J, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thin-section CT findings predict disease before its clinical appearance? *Radiology*. mai 2004;231(2):467-73.
110. Kramer MR, Stoehr C, Whang JL, Berry GJ, Sibley R, Marshall SE, et al. The diagnosis of obliterative bronchiolitis after heart-lung and lung transplantation: low yield of transbronchial lung biopsy. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. août 1993;12(4):675-81.
111. Greenland JR, Jones KD, Hays SR, Golden JA, Urisman A, Jewell NP, et al. Association of large-airway lymphocytic bronchitis with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2013;187(4):417-23.
112. Pison C, Magnan A, Botturi K, Sève M, Brouard S, Marsland BJ, et al. Prediction of chronic lung allograft dysfunction: a systems medicine challenge. *Eur Respir J*. mars 2014;43(3):689-93.

113. Goldstein RA, Rohatgi PK, Bergofsky EH, Block ER, Daniele RP, Dantzker DR, et al. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* août 1990;142(2):481-6.
114. Haslam PL, Baughman RP. Report of ERS Task Force: guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL. *Eur Respir J.* août 1999;14(2):245-8.
115. Verleden SE, Vos R, Mertens V, Willems-Widyastuti A, De Vleeschauwer SI, Dupont LJ, et al. Heterogeneity of chronic lung allograft dysfunction: insights from protein expression in broncho alveolar lavage. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* juin 2011;30(6):667-73.
116. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, Vaneylen A, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome: do risk factors differ? *Transplantation.* 15 mai 2013;95(9):1167-72.
117. Hachem RR, Chakinala MM, Yusef RD, Lynch JP, Aloush AA, Patterson GA, et al. The predictive value of bronchiolitis obliterans syndrome stage 0-p. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2004;169(4):468-72.
118. Fiser SM, Tribble CG, Long SM, Kaza AK, Kern JA, Jones DR, et al. Ischemia-reperfusion injury after lung transplantation increases risk of late bronchiolitis obliterans syndrome. *Ann Thorac Surg.* avr 2002;73(4):1041-7; discussion 1047-1048.
119. Fiser SM, Kron IL, Long SM, Kaza AK, Kern JA, Tribble CG. Influence of graft ischemia time on outcomes following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* févr 2001;20(2):206-7.
120. Gammie JS, Stukus DR, Pham SM, Hattler BG, McGrath MF, McCurry KR, et al. Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* déc 1999;68(6):2015-9; discussion 2019-2020.
121. Grimm JC, Valero V, Kilic A, Magruder JT, Merlo CA, Shah PD, et al. Association Between Prolonged Graft Ischemia and Primary Graft Failure or Survival Following Lung Transplantation. *JAMA Surg.* juin 2015;150(6):547-53.
122. Mulvihill MS, Gulack BC, Ganapathi AM, Speicher PJ, Englum BR, Hirji SA, et al. The association of donor age and survival is independent of ischemic time following deceased donor lung transplantation. *Clin Transplant.* 2017;31(7).
123. Hirano Y, Sugimoto S, Yamamoto S, Okada M, Otani S, Ohara T, et al. Prolonged warm ischemia exacerbated acute rejection after lung transplantation from donation after cardiac death in a mouse. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 31 juill 2019;
124. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 11 févr 1999;340(6):448-54.
125. van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries APJ, Gansevoort RT, van der Heide JJH, van Son WJ, et al. Elevated levels of C-reactive protein independently predict accelerated deterioration of graft function in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* janv 2007;22(1):246-53.
126. Eisenberg MS, Chen HJ, Warshofsky MK, Sciacca RR, Wasserman HS, Schwartz A, et al. Elevated levels of plasma C-reactive protein are associated with decreased graft survival in cardiac transplant recipients. *Circulation.* 24 oct 2000;102(17):2100-4.
127. Vos R, Vanaudenaerde BM, De Vleeschauwer SI, Van Raemdonck DE, Dupont LJ, Verleden GM. Plasma C-reactive protein levels correlate with markers of airway inflammation

- after lung transplantation: a role for systemic inflammation in bronchiolitis obliterans syndrome? *Transplant Proc.* mars 2009;41(2):595-8.
128. Vos R, Vanaudenaerde BM, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, et al. C-reactive protein in bronchoalveolar lavage fluid is associated with markers of airway inflammation after lung transplantation. *Transplant Proc.* oct 2009;41(8):3409-13.
129. Renaud-Picard B, Toussaint J, Leclercq A, Reeb J, Kessler L, Toti F, et al. [Membranous microparticles and respiratory disease]. *Rev Mal Respir.* déc 2017;34(10):1058-71.
130. Aupeix K, Hugel B, Martin T, Bischoff P, Lill H, Pasquali JL, et al. The significance of shed membrane particles during programmed cell death in vitro, and in vivo, in HIV-1 infection. *J Clin Invest.* 1 avr 1997;99(7):1546-54.
131. Baj-Krzyworzeka M, Majka M, Pratico D, Ratajczak J, Vilaire G, Kijowski J, et al. Platelet-derived microparticles stimulate proliferation, survival, adhesion, and chemotaxis of hematopoietic cells. *Exp Hematol.* mai 2002;30(5):450-9.
132. Morel O, Ohlmann P, Epailly E, Bakouboula B, Zobairi F, Jesel L, et al. Endothelial cell activation contributes to the release of procoagulant microparticles during acute cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* janv 2008;27(1):38-45.
133. Toti F, Bayle F, Berney T, Egelhofer H, Richard MJ, Greget M, et al. Studies of circulating microparticle release in peripheral blood after pancreatic islet transplantation. *Transplant Proc.* nov 2011;43(9):3241-5.

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 : VIROT Prénom : Edouard

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 STRASBOURG le 02/08/2019

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

RESUME :

Introduction : La dysfonction chronique du greffon pulmonaire représente la principale cause de mortalité à moyen et long terme après transplantation pulmonaire. L'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques cliniques d'une cohorte strasbourgeoise de patients transplantés pulmonaires (cohorte MIBO) et d'identifier les facteurs de risque de dysfonction chronique du greffon à trois ans dans cette cohorte.

Méthode : La cohorte MIBO est une cohorte prospective monocentrique. Les données cliniques, biologiques, endoscopiques ont été collectées depuis l'inscription sur liste de transplantation pulmonaire de chaque patient. Les patients étaient régulièrement suivis par l'équipe de transplantation pulmonaire du CHU de Strasbourg. Un bilan biologique complet et une fibroscopie bronchique avec LBA et biopsies transbronchiques étaient réalisés à 1 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans post transplantation.

Résultats : 59 patients ont présenté une durée de suivi post transplantation suffisante pour être inclus dans l'étude. A l'issue des trois ans de suivi, 8 patients présentaient à des degrés divers une dysfonction chronique du greffon. Les 51 patients restant formaient le groupe contrôle.

Nous avons réalisé une analyse statistique de l'ensemble des facteurs potentiels pouvant être impliqués dans la survenue de la dysfonction chronique du greffon. Le temps d'ischémie était significativement plus long (425,5 minutes versus 358,7 minutes, $p = 0,03$) et le taux sérique de CRP à 1 mois significativement plus bas (4,6 mg/L versus 13,8 mg/L, $p < 0,01$) dans le groupe de patients présentant une dysfonction chronique du greffon à 3 ans.

Conclusions : Notre travail a permis de réaliser une analyse descriptive précise des 59 patients inclus dans la cohorte MIBO. 8 cas de dysfonction chronique du ont été identifiés à 3 ans. Un temps d'ischémie total plus long et un taux de CRP à 1 mois plus bas ont été mis en évidence chez les patients présentant une dysfonction chronique du greffon à 3 ans. Ces résultats représentent le clinicomme de la cohorte MIBO et permettront d'orienter les recherches ultérieures relatives à ce projet.

Rubrique de classement :
Pneumologie

Mots-clés :
Transplantation pulmonaire. Rejet. Dysfonction chronique du greffon. Bronchiolite oblitérante. Facteurs prédictifs.

Président : Professeur Romain Kessler

Assesseurs : Professeur de Blay de Gaix Frederic ; Professeur Falcoz Pierre-Emmanuel ; Professeur Toti Florence ; Docteur Porzio Michele

Adresse de l'auteur : 29, rue des Chasseurs, 67300 SCHILTIGHEIM