



**HAL**  
open science

# Étude de la cinétique des sous-populations leucocytaires sanguines pour l'évaluation du risque de rejet aigu précoce après transplantation pulmonaire

Nicolas Di Stefano

## ► To cite this version:

Nicolas Di Stefano. Étude de la cinétique des sous-populations leucocytaires sanguines pour l'évaluation du risque de rejet aigu précoce après transplantation pulmonaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02382678

**HAL Id: dumas-02382678**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02382678v1>

Submitted on 27 Nov 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Étude de la cinétique des sous-populations leucocytaires sanguines pour  
l'évaluation du risque de rejet aigu précoce après transplantation pulmonaire**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 10 Octobre 2019**

**Par Monsieur Nicolas DI STEFANO**

**Né le 13 janvier 1991 à Marseille 02eme (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PNEUMOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur REYNAUD-GAUBERT Martine**

**Président**

**Monsieur le Professeur MEGE Jean-Louis**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) HRAIECH Sami**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur COIFFARD Benjamin**

**Directeur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Étude de la cinétique des sous-populations leucocytaires sanguines pour  
l'évaluation du risque de rejet aigu précoce après transplantation pulmonaire**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 10 Octobre 2019**

**Par Monsieur Nicolas DI STEFANO**

**Né le 13 janvier 1991 à Marseille 02eme (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PNEUMOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur REYNAUD-GAUBERT Martine**

**Président**

**Monsieur le Professeur MEGE Jean-Louis**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) HRAIECH Sami**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur COIFFARD Benjamin**

**Directeur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Doyen Georges LEONETTI**

**Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI**  
**Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS**

**Direction d'école** :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

**Assesseurs** :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission** :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

**DOYENS HONORAIRES**

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)



**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN Valérie  
 BELIN Pascal  
 CHABANNON Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON François  
 LE COZ Pierre  
 LEVASSEUR Anthony  
 RANJEVA Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

*ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité*  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)



**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

## **REMERCIEMENTS :**

**Aux membres du jury,**

**À ma Présidente de jury, Madame la Professeure Martine REYNAUD-GAUBERT**

Merci de toute votre aide et votre soutien pour de ce travail et pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury. Merci également pour la confiance que vous m'avez accordée lorsque vous m'avez accueilli comme interne dans votre service. J'aime beaucoup le souci de l'humain que vous avez témoigné à mon égard.

**Monsieur le Professeur Jean-Louis MEGE,**

Je vous remercie pour votre présence ce jour au sein de mon jury. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

**Monsieur le Docteur Sami HRAIECH,**

J'ai beaucoup appris à votre contact. Merci pour votre vision de la médecine, de votre humanité, de votre simplicité, de votre apprentissage. J'ai adoré travailler à vos côtés et j'ai profité de vos visites pour progresser.

**À mon directeur de thèse, le Docteur Benjamin COIFFARD**

Merci d'avoir accepté de diriger mon travail, de m'avoir encadré et pour ta disponibilité. Je te remercie pour tes conseils et toute l'aide fournie pour finir ce travail. J'ai profité de ton expérience dans le domaine.

Je remercie également les personnes qui m'ont ouvert les portes de leurs laboratoires d'hématologie de la conception et de l'hôpital Nord, le Dr Charlotte GROSDIDIER ainsi que celui d'Immunologie de la Timone.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude aux Professeurs qui m'ont accompagné et formé pendant mon internat :

Monsieur le Professeur Pascal Chanez, Monsieur le Professeur Fabrice Barlesi, Monsieur le Professeur Laurent Greillier, Monsieur le Professeur Philippe Astoul, Monsieur le Professeur Denis Charpin, Madame le Professeur Fabienne Brégeon, Monsieur le Professeur Laurent PAPAZIAN.

Je tiens également à remercier tous les médecins que j'ai eu le plaisir de côtoyer :

Le capitaine Hélène BARAZZUTTI (speedy gonzales) de la pneumo, le Dr Marie-Eve GARCIA pour son amour cérébrales, le Dr Marjorie BACIUCHKA pour sa bonne humeur permanente et le Dr Pascale TOMASINI du service d'oncologie multidisciplinaire et innovations thérapeutiques ;

Le service de pneumologie de Toulon avec Le Dr Dominique ANDREOTTI, une maman la pneumologie, le Dr RASPOPA Adriana, le Dr Daniel D'AMORE, le Dr Clarisse AUDIGIER-VALETTE, le Dr FOURNIER Clotilde et son sourire à toute épreuve. Une pensée particulière pour le Dr Julien MERRIEN, un breton amoureux de l'OM ça ne court pas les rues. Merce à toute l'équipe du service, infirmières au top (même si aux endoscopies un fan de foot presque plus taré que moi y rode...), secrétaires (tic et tac), assistant social (un fan ou plutôt un fou de technologies qui a corrigé mes fautes de français avec amour...)

Le Dr Hervé DUTAU toujours prêt pour un une perdre un pari et profiter de l'occasion pour porter le maillot de Toulon, le Dr Marc FORTIN pour ses conseils à base de "tantôt" et de "ça me paraît correct", le Dr Rachid Tazi-Mezalek, toujours prêt à rendre service. Surtout le Dr Xavier ELHARRAR qui m'a appris l'asepsie comme il manie le surf, Tu es la personne qui m'avait donné envie de faire pneumologue car quand je t'écoutais tout était simple mais tu m'as bien berné, c'est juste simple d'être brillant.

Le Dr Marion GOUITAA, le Dr Alain PALOT pour sa simplicité et sa gentillesse, le Dr Faïza BETTAYEB pour son aide, le Dr Céline TUMMINO pour tes remarques toujours justes et pointues, ta disponibilité et ton apprentissage.

Le Dr Carine GOMEZ rencontré juste après ma réussite en P1 et retrouver pour des explications plus poussées que la radiographie de thorax de base 7 ans plus tard en

tant que CCA et moi interne, le Dr Berengère COLTEY pour sa bienveillance et son expertise et le Dr Nadine DUFEU toujours heureuse et c'est un plaisir de croiser des sourires.

Le Dr Christophe GUERVILLY toujours prêt pour un coup de main ou une ETT, Le Dr Mélanie ADDA, Le Dr Samuel LEHINGUE très fort en vanne, moins au football, le Dr Romain RAMBAUD qui doit être en train de se remettre son épaule luxée, le Dr Radj CALLY pour ta capacité à utiliser nos toilettes, le Dr Jean-Marie FOREL.

Le service de cardiologie de l'hôpital Européen ; Le Dr ARMERO Sébastien, le Dr Ludivine SABY, le Dr Lionel BENHAMOU le Dr Élise CAMILLIERI, le Dr Thibaud VAUGRENARD, le Dr Sylvain CARILLO ainsi que tout le service, merci de m'avoir accueilli dans votre formidable équipe ou j'ai vraiment appris plein de truc et surtout que ce n'est pas cardiologique le problème mais pneumologique...

A Inès,

On s'est rencontré grâce à la pneumologie et rien que pour cela j'ai bien fait de choisir pneumologie à l'ECN. Ça fait bientôt deux ans qu'on se connaît, mais tout est simple avec toi... Merci de ton aide, de m'avoir supporté pendant ce travail. J'aimerais t'embêter encore longtemps sur tout ce qui te rend attachante.

Je veux bien me faire traiter de canard par tous mes potes pour toi.

Je veux qu'on continue à voyager ensemble, à avoir plein d'attention l'un pour l'autre et se rendre heureux.

Continue de te moquer de moi parce qu'il faudra bien que je justifie mais multiples attaques envers toi.

Continue de râler avec ton sourire.

Inès malgré que tu n'aimes pas faire la vaisselle, sortir les poubelles etc j'en passe des meilleures (tortillons, déficit du releveur du pied etc.) restes comme tu es c'est parfait comme ça je t'aime.

A ma famille,

Maman, je peux que te remercier et te dire que je t'aime je ne te le dis pas assez parce que je n'ai jamais le temps d'en placer une tu fais que parler...

Papa, merci pour ton sens de l'humour, merci d'avoir arrêté de croire qu'un psychiatre pouvait faire de la médecine générale et merci de laisser notre famille être traité normalement et non pas dangereusement.

Merci à tous les deux de m'avoir toujours tout donné (amour, famille, punitions...) je vous aime je n'aurai jamais réussi sans vous, même si vous avez oublié de m'apprendre à manier correctement la langue française je ne vous en veux pas...

A mes frères et sœurs,

Laurie, merci de ton soutien pour toutes ces années et ton accompagnement à chaque grosse épreuve. Merci d'avoir construit cette petite famille merveilleuse avec nos petite poupées Anna, Lou et Camille avec ce mauvais bourguignon qu'est Olivier que l'on supporte que lorsque l'on boit trop de Get 27... Je vous aime.

Caroline, je ne t'appelle jamais Caroline d'ailleurs, merci de m'avoir fait à manger en première année de médecine et merci de n'avoir jamais fait de montage vidéo pour mes anniversaires...

Sébastien, merci de faire évoluer tes connaissances, être médecin ce n'est pas soigné tes 150 angines par an avec 10 médicaments différents alors que tu n'as strictement rien d'autre que besoin d'attention...

Julien, merci de ne pas avoir suivi la voie d'une bonne partie de la famille de professeur avec peu d'heure "mais beaucoup de copie", merci de ne jamais leur faire d'arrêt de travail même s'ils sont vraiment malades.

A mon Papi, toujours une histoire à raconter, qui ne mange pas certains fromages pour des raisons plus importantes que moi.

A mes grands-parents partis trop vite, ainsi qu'à tonton Gino, j'aurai été fier de leur faire voir que j'ai fini mes études de médecin, ils auraient sûrement été encore plus fiers que moi.

A Tinou, ma tante qui m'a toujours encouragé dans mes études, qui m'a offert mon premier stéthoscope et chez qui j'ai habité pendant mes études. Merci pour tout

A Franck, chez qui je pourrai toujours débarquer n'importe quand pour parler foot et voire juste un verre en passant...

A Sophie, tante ivre parait-il, qui sera toujours la pour un rendre un service maintenant qu'elle ne peut plus manger de Mars,

A Yann qui partage les verres et ce n'était même pas avec Platoche...

A mes cousins cousines, Estelle la plus belle, Damien le parisien, Florent l'absent.

A Mila et Lola les petite lyonnaises plus mignonne l'une que l'autre.

A mes beaux-frères et sœurs,

A Jean Paul et Caroline, Roxanne et Dimitri, à Clara, à Rita et Éric, Cyril et Raphael.

A ma belle-famille, Kti, Karim, Hugo, Lucas et certainement pas Maeva tant qu'elle n'est pas mariée....

J'espère que nous pourrons profiter encore longtemps de cette chance incroyable d'avoir tout le monde en bonne santé autour de nous,

Aux Gaune, Michel de supporter Romain et Marie tu es mon idole en termes de patience et de self contrôle, Marie Laure j'ai pris du poids à cause de tes nombreux repas succulents mais je ne pourrai jamais m'empêcher de venir manger lorsque je suis incité...

A Pascal mon parrain toujours présent à mes côtés, à Pirson toujours présent aux côtés de la télé pour regarder un match afin de peaufiner ses connaissances footballistiques. A Jean qui est un petit joueur reconnu.



## **A mes amis,**

Gaune, absent ce soir, pas de place pour la finale de l'UEFA je pense qu'on est plus ami. Merci pour ton inculture sportive et de pas m'avoir aidé pour l'anglais je te le rendrai dès que possible.

Baud, mon ami le plus vieux, le plus bête aussi peut être, "normal quoi ?"

Jeannot, qui trouve ma thèse tarpin jdidi. On s'est bien aidé en P1 et merci de n'avoir jamais touché mes dents.

Yannick, être en médecin avec un infirmier/coloc pareil ce n'est pas donné à tout le monde. Merci à la chance de ne jamais nous avoir mis dans le même service... Merci mon pote.

A Loïc, toujours un plaisir de partager des moments avec toi, des repas avec toi (M&M's compris) change tout vraiment t'as rien de bon à garder surtout pas ton égo mal placé mon pote.

A Martel, le fragile one, rien à rajouter tout est dit.

Aux "filles", Belourde (qui normalement sera marié à cette date), à Chloé (la vadrrrrrrrouilleuse) à Maeva (organisatrice hors pair), à Marie (, à Coco (aux sourcils parallèles), Marin (voix aigu) Vanou (la comptable), Cécile.

Merci à Ion particulièrement, toujours là quand y a besoin, mais qui me le fait payer très cher avec les nombreuses leçons d'italien que j'ai dû lui filer en contrepartie.

A tous mes potes de longue date : Lucas la trompette, Danil le buveur, Piazza l'homme aux mains trouées, Shariyar le fatigué, Stephane le sage, Esteban l'équatorien, Antho, Adrien, Paysot, Lepine, Isaac Salah, Antonin, Papayou, guigiui, joose, el muro, carrere. A mes super potes Chaf, Ben Pierre et Amau, merci pour les futurs restaurants que vous m'offrirez, économisez mes potes.

Merci à tous mes potes de l'As huitième, particulièrement à Yaya avec qui on a su monter tout ça et pu se régaler depuis 7 ans. Merci à Tonyo de pas faire de passes à Loïc qui a trop la grosse tête, à Yohan de me faire passer pour un mec rapide.

A mes amis de médecine :

À Martin, toujours énervant de voir que ce mec à une solution à tout...

A princesse Charlie, que l'on pourrait décrire par la même phrase mais avec un petit air supérieur pour être sûr que tu te sentes moins bon. Merci de prendre mes RDV chez toi, ça reste aberrant qu'un dentiste ne prenne pas RDV pour ses patients et qu'on soit obligé de t'appeler...

À Nico, qui a des goûts que je ne peux que valider dans de nombreux domaines... ! celui que je connais depuis le plus de temps et qui gagnerai à s'améliorer au poker lors de ces fameux TIMCH poker tour...

À Momo, qu'est-ce que tu es antipathique je te déteste, c'est dingue.

À Val, toujours chaud d'une soirée, tisseur de lien social par excellence, toujours prêt à dire un truc gênant mais sans faire exprès, en théorie...

À Poupou, toujours chaud d'un petit pav ou d'un petit match ou

À Gaudin , un protestant comme on en fait plus de nos jour, bien rempli de punaise de lit.

A manu le plus beau mais le faux gentil personne n'est dupe.

À Jau, the social boy, qui connaît tout le monde sauf lui

À Vince, tu es la personne la plus nulle que je connaisse

À ma Kadher qui est le plus intelligent malgré tout

A Mitch qui parle beaucoup pour un enfant.

A Damien mon kiné qui fait le grand athlète que je suis. (Non t'es pas médecin je te confirme)

A Robin toujours prêt à dire une connerie qu'il ne maîtrisera pas

Merci aux filles : Manon, Alex, Floravenir, Juliette, Megane, Agathe, Elise, Anna

Bébé trésor des îles

Ce n'est ni un BOYS ni un AMI ce n'est rien : Julian,

Plutôt Julent, je pourrai dire que j'espère que tu auras déjà écrit tes remerciements quand tu liras le mien mais encore faudrait-il avoir peur de toi pour dire ça et cela fait bien longtemps que personne ne te craint... Mon coloc, mauvais pécheur, mauvais joueur de foot, mauvais parleur, je ne sais pas pourquoi on se fréquente... heureusement que tu bois beaucoup d'eau pour calmer les flammes de ton dragon... Heureusement qu'on s'est soutenu en D4 quand c'était bien dur

A Candice, ma voisine avec qui on n'a pas trop connu la médecine mais plus la fête.

A Pipon, merci de m'avoir fait manger les choses les plus bizarres qui existent sur cette terre

Merci à vous trois de me supporter même quand j'étais en fauteuil roulant.

A Dabry qui a sûrement la permission de minuit ce soir et c'est déjà pas mal...

Ce n'est ni un BOYS, ni un pneumologue :

Jeremy, l'homme qui faisait semblant. Merci de m'avoir apporté tout ce café, merci d'être un joueur quelconque et merci surtout d'élever ton niveau au tennis je ne suis pas très bon mais alors toi ... J'espère que tu connais enfin les secrets du TEP scanner

Aux pneumos,

Marie je te met dans les internes de pneumo juste pour t'énerver, passes à autre choses cette fois ci ne nie pas que tu es interne de pneumo cette fois ci les gens sauront la vérité... Change de passion aussi bière, apéro et recherche d'appartement ce n'est pas raisonnable...

A Eloi, un mec qui n'a rien à faire dans ce monde, dans ce siècle même. Un jour philosophe, un jour idéaliste C'est avec toi que j'ai partagé le plus de semestre. Tu m'as appris à me mettre en t-shirt au mois de Novembre en pensant que soleil = été à Rouen... Ça fait cinq ans qu'on te supporte à Marseille la moindre des choses serait de m'inviter à Rouen...

A Jb, merci d'avoir payé mes repas quand j'oubliais mon portefeuille, merci d'avoir partagé ta chambre au cours de DES, merci d'apprendre à Élise à jouer à la contrée... J'ai été honoré d'avoir pu être témoin de votre mariage, arrête de m'appeler et de mentir personne ne t'a jamais cru....

Au Triguinovic, tu es le meilleur ne change rien, tu es le meilleur fanfaron que je connaisse !

Au parisen (Julien B), le sans étoile tu apprendras un jour j'espère que tout ne s'achète pas...

A Grangeon, n'amène pas de tireuse à bière dans notre bureau commun ou sinon ça sera notre fin...

A Bertraître, merci de trahir ma confiance jour après jour malgré tout le bien que je te souhaite.

Guinde le canadien aixois, merci pour ce sacré score de RLAT.

A Yoann pour ses précieux conseils.

A mes co-internes de pneumo, parce ce que vous êtes cool. Parce qu'aux congrès on s'amuse bien et que la dark pneumo c'est encore mieux. Xav le papa du groupe, Clothilde, Diane, Anais, Manu, Benoit, Benjamin, Valerian, Arnaud, Julie, PH, Alice,

Ju, Youss, reAlice, Laura, Thibaut, Éléonore, Fanny, Flavia, Jessica, Julie, François, Kim, Solène, Camille, JB lovato, Romain, Lyria.

A mes autres co-internes Raph Mathieu, Buzz l'éclair, Pierre paul, Aymeric qui sera bientôt en National.

A toutes les équipes paramédicales des différents services dans lesquels je suis passé parce que c'est grâce à vous qu'on s'amuse bien et que l'ambiance est toujours bonne.

Une pensée également à ceux qui nous ont quitté trop tôt...

Et à tous ceux que j'ai oublié c'est obligé je vous aime c'est juste que médicalement vous n'êtes pas encore au point...

## **Table des matières**

<b>I. ABREVIATIONS.....</b>	<b>2</b>
<b>II. TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>3</b>
<b>III. TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>4</b>
<b>IV. INTRODUCTION .....</b>	<b>5</b>
<b>V. PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>7</b>
<b>1. POPULATION ETUDIEE.....</b>	<b>7</b>
<b>2. SCHEMA DE L'IMMUNOSUPPRESSION ET GESTION     PREVENTIVE DES ANTI-INFECTIEUX ET DU RISQUE DE REJET..</b>	<b>7</b>
<b>3. DONNEES RECUEILLIES .....</b>	<b>9</b>
<b>4. ANALYSE STATISTIQUE .....</b>	<b>10</b>
<b>VI. RESULTATS .....</b>	<b>11</b>
<b>VII. DISCUSSION : .....</b>	<b>23</b>
<b>VIII. CONCLUSION.....</b>	<b>25</b>
<b>IX. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>25</b>

## **I. ABREVIATIONS**

BCR : récepteur des lymphocytes B

BTB : Biopsies Trans-Bronchiques

CLAD : Chronic Lung Allograft Dysfunction (Dysfonction chronique du greffon)

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : Cytomegalovirus

IL : Interleukine

NFS : Numération Formule Sanguine

RAC : Rejet Aigue Cellulaire

SPLy : Sous-Populations Lymphocytaires

TP : Transplantation Pulmonaire

## II. TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Diagramme de flux de la population incluse dans l'étude. ....	12
Figure 2 : Cinétique des sous-populations leucocytaires à la NFS. ....	16
Figure 3 : Cinétique des sous-populations lymphocytaire. ....	17
Figure 4 : Cinétique individuelle des éosinophiles dans le temps de chaque patient. .....	19
Figure 5 : Boite à moustaches des lymphocytes B à J0 en fonction des groupes. ...	21
Figure 6 : Cinétique des éosinophiles la première année post-greffe. ....	22



### III. TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques peropératoires donneurs et receveurs.....	13
Tableau 2 : Complications post-greffes (Infections, rejet et anticorps anti-HLA) selon les groupes. ....	14
Tableau 3 : Analyses uni- et multivariées des cinétiques des comptes cellulaires par modèle linéaire mixte en fonction des groupes RAC et pas RAC à 1 mois.....	18
Tableau 4 : Percentiles des comptes des éosinophiles en fonction des groupes. ....	20
Tableau 5 : Analyses uni-variées des cinétiques des comptes cellulaires par modèle linéaire mixte en fonction des groupes RAC et pas RAC à 1 an. ....	22

## IV. INTRODUCTION

La transplantation pulmonaire (TP) constitue une option thérapeutique désormais reconnue et bien définie pour certains patients très sélectionnés ayant une insuffisance respiratoire chronique au stade terminal de leur évolution (1). Si l'on assiste à une amélioration régulière des résultats de la greffe pulmonaire au cours des deux dernières décennies, les résultats sont toujours limités notamment par la survenue de phénomènes de rejets (2).

Le contrôle de l'immunité est l'un des éléments clés dans le devenir des greffons. Les cibles du rejet sont les antigènes des leucocytes humains (qui sont le complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)), véritable signature génétique de l'individu. Celui-ci est exprimé à la surface de pratiquement toutes les cellules de l'organisme (CMH I présent sur toutes les cellules nucléées, et CMH II présent plus spécifiquement sur les cellules B, sur les cellules présentatrices d'antigènes et sur les cellules récemment activées). De ce fait, chaque greffon pulmonaire est reconnu par le système immunitaire comme étranger, ce qui entraîne la mise en place des défenses immunitaires du receveur (3). Celles-ci ne peuvent être complètement minorées au moment du choix du greffon du fait de l'impossibilité d'obtenir la compatibilité HLA parfaite entre donneur et receveur. Il est maintenant bien connu que l'incidence du rejet aigu cellulaire (RAC) augmente avec le nombre d'antigènes du système HLA non appariés et que ce dernier prédit la mortalité à 1, 3 et 5 ans post-greffe (4).

Malgré les progrès récents, notamment liés à une optimisation du traitement immunosuppresseur d'une part et à une meilleure maîtrise des compatibilités HLA d'autre part, il existe toujours un nombre important de rejets aigus d'allogreffes, avec une incidence décrite autour de 30% des greffés pulmonaires la première année, qui peuvent conditionner la survie des greffons à court et à long termes (3,5).

La survie à long terme après une greffe pulmonaire est limitée par la dysfonction chronique du greffon (CLAD), pour lequel nous avons peu de traitement efficace. Un des facteurs de risque de développer un CLAD est le RAC (6). Même un seul épisode

de RAC de grade non élevé a montré un risque indépendant de développement un CLAD (7).

Le RAC est une attaque du système immunitaire de l'hôte contre le greffon qui le reconnaît comme étranger. Afin d'empêcher ce mécanisme de défense, le traitement immunosuppresseur cible essentiellement les lymphocytes car ce sont les piliers principaux de l'immunité adaptative. Les cellules présentatrices d'antigènes activent les lymphocytes qui à leurs tours stimulent de nombreuses cellules impliquées dans la reconnaissance du greffon, la cytotoxicité et l'apoptose des cellules cibles (du greffon). De nombreuses populations de globules blanc sont ainsi impliquées dans le RAC.

Une association entre les lymphocytes sanguins et le RAC a été mise en évidence en greffe pulmonaire principalement entre le 1er mois et le 6eme mois post-greffe (8,9). En revanche, aucune étude n'a mis en évidence un lien lors du premier mois pour les lymphocytes. De plus des associations ont également été suspectées entre les basophiles et les éosinophiles mais par des études anciennes et de très faibles effectifs (10).

Le RAC est un diagnostic difficile nécessitant une biopsie trans-bronchique (BTB) qui est un examen invasif et non dénué de risque (pneumothorax, hémoptysies) (11,12). Il est caractérisé par un infiltrat en couronne de cellules mononuclées (essentiellement des lymphocytes) péri-vasculaire et interstitielle lors de l'analyse histologique (13). Cependant, malgré le caractère invasif et les complications potentielles, la biopsie reste la méthode de référence pour le diagnostic du RAC car aucun marqueur sérique n'a été prouvé suffisamment spécifique jusqu'à présent. De manière systématique, nous pratiquons dans notre centre une BTB à 1 mois post-greffe pour ne pas méconnaître un rejet aigu silencieux débutant en raison de l'incidence élevée au cours de cette période.

Ainsi, notre hypothèse principale sous-tend que certaines sous-populations leucocytaires sanguines pourraient être quantitativement associées au RAC. Ces dosages facilement réalisables en pratique clinique de routine pourraient être des

biomarqueurs précieux pour apprécier le risque individuel de RAC, bien qu'à ce jour il n'y ait aucune recommandation dans ce sens.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la valeur prédictive de la cinétique des sous-populations leucocytaires circulantes sanguines (Numération Formule Sanguine (NFS) et Sous-Populations Lymphocytaires (SPLy)) sur la survenue du RAC à un mois après transplantation pulmonaire diagnostiquée par BTB.

## **V. PATIENTS ET METHODES**

### **1. POPULATION ETUDIEE**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique (Équipe de transplantation pulmonaire du CHU de Marseille, APHM, Hôpital Nord, Aix Marseille Université, France) portant sur des patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire entre Janvier 2013 et Septembre 2017. Tous les patients étudiés étaient par ailleurs inclus dans la cohorte de suivi nationale multicentrique (COLT) (Cohort On Lung Transplantation) à laquelle participent tous les centres de TP autorisés sur le territoire français (11 centres) et avaient signé avant la greffe un consentement de participation aux travaux de recherche par un comité national de protection de personnes (N° d'enregistrement : 2009 A00036 51). Notre étude a porté seulement sur les patients transplantés et suivis par notre équipe au CHU de Marseille, pour lesquels une BTB à un mois post-greffe a été réalisée afin d'évaluer le risque de rejet aigu cellulaire selon les recommandations (13). Les patients ayant bénéficié d'une regreffe ou décédés avant l'obtention d'une BTB étaient exclus, ainsi que ceux ayant uniquement des BTB non représentatives (pas assez de parenchyme pulmonaire analysable).

### **2. SCHEMA DE L'IMMUNOSUPPRESSION ET GESTION PREVENTIVE DES ANTI-INFECTIEUX ET DU RISQUE DE REJET**

Tous les patients inclus dans l'étude ont bénéficié du même protocole de prise en charge dans le cadre de leur suivi de greffe du centre de Marseille. Le traitement immunosuppresseur d'induction comportait de la méthylprednisolone (15 mg/kg au

bloc opératoire en per-greffe, 6 mg/kg/j le premier jour, puis 2 mg/kg/j à J2 et J3, suivi par 1 mg/kg/j jusqu' à J8 et d'une décroissance progressive pour arriver à 0,5 mg/kg à J30), associé en l'absence de contre-indication (thrombopénie ou choc hémorragique), à des Globulines Anti-Thymocytes (ATG) de lapin (Institut Pasteur Mérieux, Lyon, France) à 1,5 mg/kg/j de J1 à J3. Un traitement par ciclosporine par voie intraveineuse continue était débuté dès J1 (avec un taux cible sérique à l'équilibre entre 250 et 350 ng/mL). Un relais par tacrolimus per os était réalisé dès que la prise orale était possible avec un objectif de taux résiduel entre 12 et 15 ng/mL. Le traitement immunosuppresseur de maintenance reposait sur une association de tacrolimus, mycophénolate mofetil et de corticoïdes avec une décroissance progressive pour un sevrage complet à 1 an post greffe.

Les traitements prophylactiques et préemptif anti-infectieux (antibactérien, antiviral et antifongique) suivait également les protocoles de l'équipe et étaient adaptés au statut infectieux de chaque receveur et du donneur au moment du prélèvement.

Une prophylaxie antibiotique post-greffe immédiat était réalisée à minima par Ceftriaxone ou adaptée aux colonisations bronchiques antérieures. La durée de la prophylaxie était de 14 jours chez les patients atteints de mucoviscidose et de 7 jours pour les autres. Une prophylaxie préemptive anti-Cytomégalo virus (CMV) était réalisée par Ganciclovir en intraveineux relayée par Valganciclovir orale dès que possible, pour 3 mois en cas de mismatch à haut risque (donneur séropositif/ receveur séronégatif) et de 14 jours pour les autres. Des nébulisations bi-quotidiennes d'Amphotericine-B était réalisées chez tous pour la prophylaxie antifongique. Les patients colonisés en pre-greffe par l'Aspergillus bénéficiés d'un traitement systémique par Voriconazole pour 3 mois.

Les réactivations à CMV étaient définies comme l'association d'une PCR sanguine positive (supérieure à 500 copies/mL) associée à une antigénémie pp65 positive (au moins 1 cellule pour 200 000) et étaient traitées par Ganciclovir IV ou Valganciclovir orale jusqu'à 2 PCR négatives.

Le suivi par des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) était réalisé régulièrement par l'équipe médicale de greffe selon les recommandations de l'American Thoracic Society (ATS) et de l'European Respiratory Society (ERS) (14). Ce suivi était fait de façon systématique lors de chaque visite (mensuelle), lors d'une diminution des valeurs spirométriques contrôlées à domicile et télétransmises par

Internet (Spirotel®) (15) ou enfin lorsque la clinique l'imposait avec l'apparition d'une symptomatologie respiratoire (dyspnée, fièvre, toux, expectorations).

En présence d'une chute du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) au Spirotel ® de plus de 10% de la valeur de base sur 2 jours consécutifs, une documentation était systématiquement programmée dans le centre de greffe avec : un contrôle des EFR, une imagerie thoracique (radiographie standard ou tomodensitométrie selon le contexte et les antécédents), et le plus souvent une fibroscopie bronchique (évaluation des sutures bronchiques selon la classification MDS reconnue des complications (16)), avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) et BTB. Une infection respiratoire basse était définie par la mise en évidence d'une documentation bactérienne, fongique ou virale par examen des expectorations, de l'aspiration bronchique, du LBA ou des hémocultures, ou par détection d'ADN (réactions en chaînes par polymérase (PCR)) associée à un syndrome inflammatoire biologique, une symptomatologie clinique et une imagerie radiologique pulmonaire compatible. En cas d'infection documentée, un traitement adapté était réalisé pour une durée adaptée à l'évolution, à l'efficacité et à la tolérance.

La réalisation d'une fibroscopie avec BTB étaient systématique à la 4<sup>ème</sup> semaine post-greffe afin de ne pas méconnaître un RAC initial. D'autre part, elle était envisagée dans le suivi en cas de perte de fonction respiratoire, définie comme une diminution significative du VEMS aux EFR par rapport au meilleur VEMS après exclusion des autres causes (infections, insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire...).

La présence d'un RAC était définie selon la classification de l'International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) comme des anomalies histologiques tissulaires mises en évidence sur une BTB (13), et entraînait un traitement par bolus IV de méthylprednisolone de 3 à 5 mg/kg/j pendant 3 jours suivi d'une décroissance progressive.

### 3. DONNEES RECUEILLIES

Les données cliniques concernant les caractéristiques du donneur et du receveur, les conditions post-opératoires précoces et les complications aux longs cours ont été recueillies dans le dossier personnalisé de chaque patient.

Les données biologiques issu d'échantillons de sang réalisés juste avant la TP (J0), et tous les prélèvements fait en post-greffe dans le CHU de Marseille étaient envoyés au laboratoire d'hématologie biologique (APHM, CHU Hôpital Nord, Aix Marseille Université, France) pour analyse de la NFS (ADVIA hematology analyzer, Bayer, Leverkusen, Germany). L'analyse des SPLy (immunophénotypage) à partir d'échantillons de sang était réalisée dans les laboratoires d'Immunologie et d'Hématologie de la Conception. Dans le protocole de notre centre, les SPLy étaient systématiquement évaluées une fois par semaine lors du premier séjour d'hospitalisation post-greffe et lors de chaque visite ambulatoire par la suite.

Pour l'immuno-phénotypage des SPLy, les leucocytes et lymphocytes totaux étaient obtenus à partir des rapports de laboratoire. Les sous-populations de lymphocytes ont été caractérisées et calculées en pourcentage des lymphocytes totaux par cytométrie en flux selon les marquages suivant : lymphocytes T (CD3+), lymphocytes B (CD19+), lymphocytes B activés (CD19+/CD5+), cellules NK (CD3-/CD16+/CD56+) et lymphocytes T-NK (CD3+/CD16+/CD56+). Les phénotypages ont été réalisées à partir du sang total (50 µL). Les tubes ont été préparés avec le système COULTER® TQ-Prep (Beckman Coulter, Marseille, France), qui comprend une lyse des globules rouges. Le sang total était préparé avec 10 µL de chaque anticorps (Beckman Coulter) pendant 15 min. La quantification des SPLy a été réalisée avec un cytomètre de flux Navios (Beckman Coulter), et les données analysées directement sur le logiciel d'acquisition.

#### 4. ANALYSE STATISTIQUE

Une analyse descriptive a été effectuée sur l'ensemble de la cohorte et par groupe selon leur statut à 1 mois de greffe « Pas de rejet » ou « Rejet aigu cellulaire » obtenu à partir de BTB systématique de M1. Les variables continues ont été exprimées en médianes et interquartiles ou moyennes et écarts-types selon la distribution (test de Shapiro-Wilk) et les variables qualitatives exprimées en nombres et pourcentages.

Des analyses ont été réalisées pour comparer les caractéristiques des deux groupes. Les paramètres qualitatifs ont été comparés à l'aide des tests Chi-2. Les paramètres quantitatifs ont été comparés en utilisant un test de Student ou un test non paramétrique de Mann-Whitney selon les conditions d'application.

Les comparaisons entre les groupes des cinétiques des comptes leucocytaires (NFS et SPLY), dont les mesures ont été répétées dans le temps, ont été réalisées à l'aide du modèle linéaire mixte. Les intervalles de confiance à 95% de ce modèle ont été calculés par méthode bootstrap à 1000 répliques. L'analyse multivariée a été réalisée avec l'ensemble des variables retrouvées associées significativement au rejet aigu cellulaire en analyse univariée avec  $p < 0,05$ .

Tous les tests étaient bilatéraux. Une valeur  $p < 0,05$  a été considérée comme significative. L'analyse a été effectuée en utilisant la version 3.5.1 (2018-07-02) du logiciel de R (R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

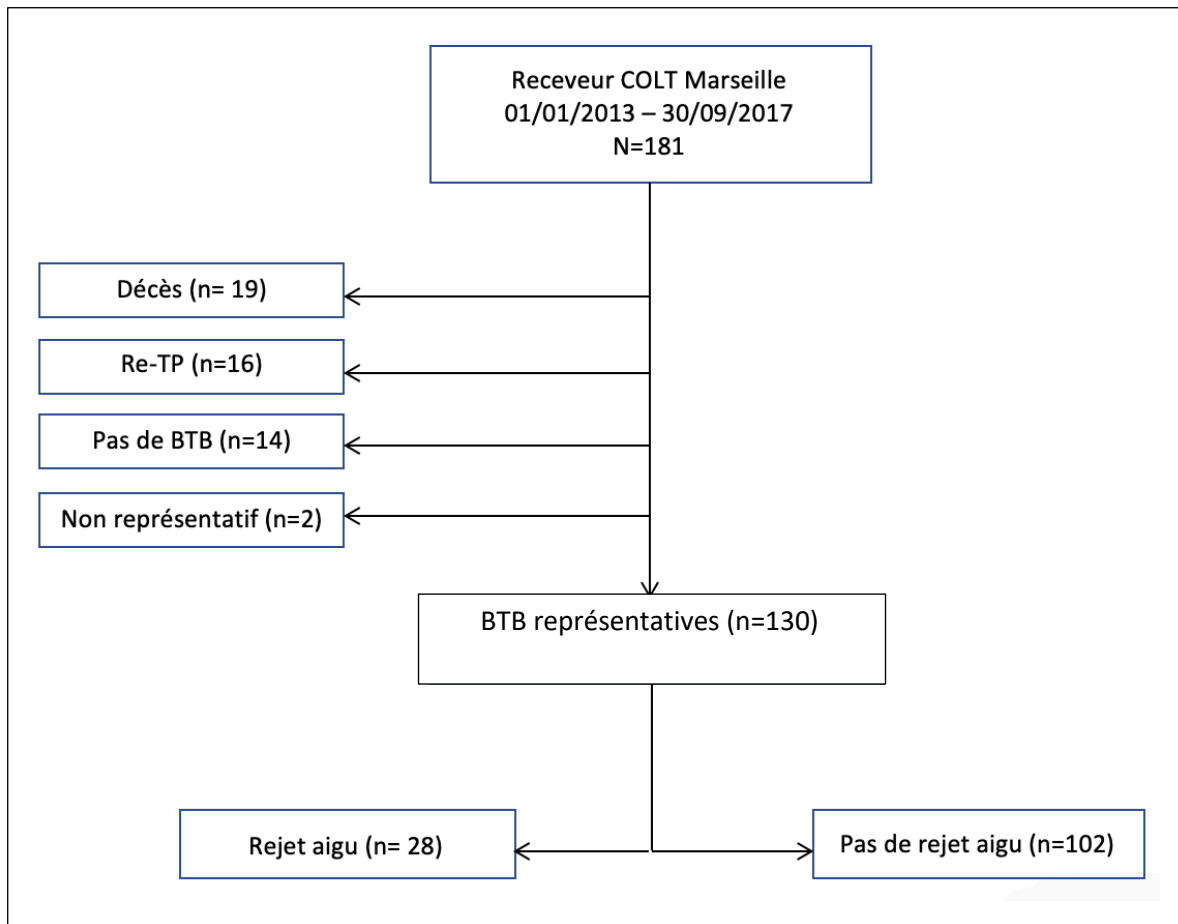
## VI. RESULTATS

### *Population*

Parmi les 181 receveurs éligibles sur la période d'étude, 130 ont été inclus (**Figure 1**). Vingt-trois patients ont eu un RAC sur les BTB à 1 mois post-greffe. L'âge médian des receveurs était de 50 ans, Interquartiles [35-58] au moment de la greffe. Trente-neuf (30%) étaient transplantés dans le cadre d'une mucoviscidose, 54 (42%) d'un emphysème-BPCO et 25 (19%) d'un processus de fibrose pulmonaire/pathologie interstitielle diffuse. Les caractéristiques des patients inclus sont décrites dans le **Tableau 1**.

Il a été retrouvé un temps d'ischémie froide significativement plus élevé dans le groupe de patient ayant eu un RAC à 1 mois comparativement au groupe sans rejet avec respectivement une médiane à 375 minutes, Interquartiles [354-410] versus 359 minutes, Interquartiles [319-390],  $p=0,029$ . L'âge des receveurs étaient significativement moins élevés dans le groupe rejet comparativement au groupe sans rejet avec un âge médian de 42 ans, Interquartiles [24-53] versus 54 ans, Interquartile [37-60],  $p=0,009$ .





**Figure 1: Diagramme de flux de la population incluse dans l'étude.** COLT : Cohort On Lung Transplantation ; TP : Transplantation Pulmonaire ; BTB : Biopsies Trans-Bronchiques.

	Cohorte n= 130	Pas de Rejet Aigu Cellulaire n=102	Rejet Aigu Cellulaire n=28	p
<b>Caractéristiques du donneur</b>				
Sexe (homme)	72 (55%)	54 (53%)	18 (64%)	0,29
Age (Années)	50 [35-58]	50 [36-59]	39 [27-55]	0,054
Cause du décès				
<i>Traumatisme crânien</i>	31 (24%)	20 (20%)	11 (39%)	
<i>Accident vasculaire cérébrale</i>	77 (59%)	66 (65%)	11 (39%)	
<i>Suicide</i>	12 (9%)	10 (10%)	2 (7%)	0,07
<i>Anoxie</i>	6 (5%)	4 (4%)	2 (7%)	
<i>Autres</i>	4 (3%)	2 (2%)	2 (7%)	
PaO2/FiO2 (ratio)	436 [357-468]	441 [357-476]	418 [369-453]	0,40
<b>Ischémie froide (min)</b>	<b>366 [327-392]</b>	<b>359 [319-390]</b>	<b>375 [354-410]</b>	<b>0,029</b>
<b>Caractéristiques du receveur</b>				
Sexe (homme)	69 (47%)	52 (51%)	17 (61%)	0,36
<b>Age (Années)</b>	<b>51 [33-60]</b>	<b>54 [37-60]</b>	<b>42 [24-53]</b>	<b>0,009</b>
Poids (kg)	58 [49-71]	57 [49-70]	63 [48-76]	0,32
Taille (cm)	166 ± 9	166 ± 9	167 ± 9	0,52
IMC (kg/m2)	21,4 [18,0-25,1]	20,6 [18,0-25,1]	23,7 [18,2-25,2]	0,38
Pathologie initiale				
<i>Mucoviscidose</i>	39 (30%)	26 (25%)	13 (46%)	
<i>Emphysème-BPCO</i>	54 (42%)	43 (42%)	11 (39%)	0,12
<i>PID fibrosante</i>	25 (19%)	22 (22%)	3 (11%)	
<i>Autres</i>	12 (9%)	11 (11%)	1 (4%)	
Colonisation bactérienne	73 (57%)	59 (58%)	14 (52%)	0,58
Colonisation mycotique	38 (29%)	28 (27%)	10 (37%)	0,33
Mismatch CMV à haut risque	6 (5%)	4 (4%)	2 (7%)	0,47
Mismatch EBV à haut risque	7 (5%)	5 (5%)	2 (7%)	0,64
Diabète	20 (15%)	16 (16%)	4 (14%)	0,86
<b>Réanimation post-greffe</b>				
IGS2 (score)	37 ± 8	38 ± 8	36 ± 9	0,53
Duré de ventilation mécanique (jours)	6 [2-23]	6 [2-23]	7 [2-23]	0,95
DPG nécessitant sortie sous ECMO	44 (34%)	34 (33%)	10 (37%)	0,72
Durée ECMO (jours)	3 [2-4]	3 [2-5]	3 [1-3]	0,22

**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques peropératoires donneurs et receveurs.**

BPCO : Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive ; CMV : CytoMegaVirus;

DPG : Dysfonction Primaire du Greffon ; EBV : Eipstein-Barr Virus; ECMO :

ExtraCorporeal Membrane Oxygenation; FiO2 : Fraction inspiré en Oxygène ; IGS2 :

Indice de Gravité Simplifié II ; IMC : Indice de Masse Corporelle ; PaO2 : Pression

arterielle en Oxygène ; PID : Pneumonie Interstitielle Diffuse.

## Complications post-greffes

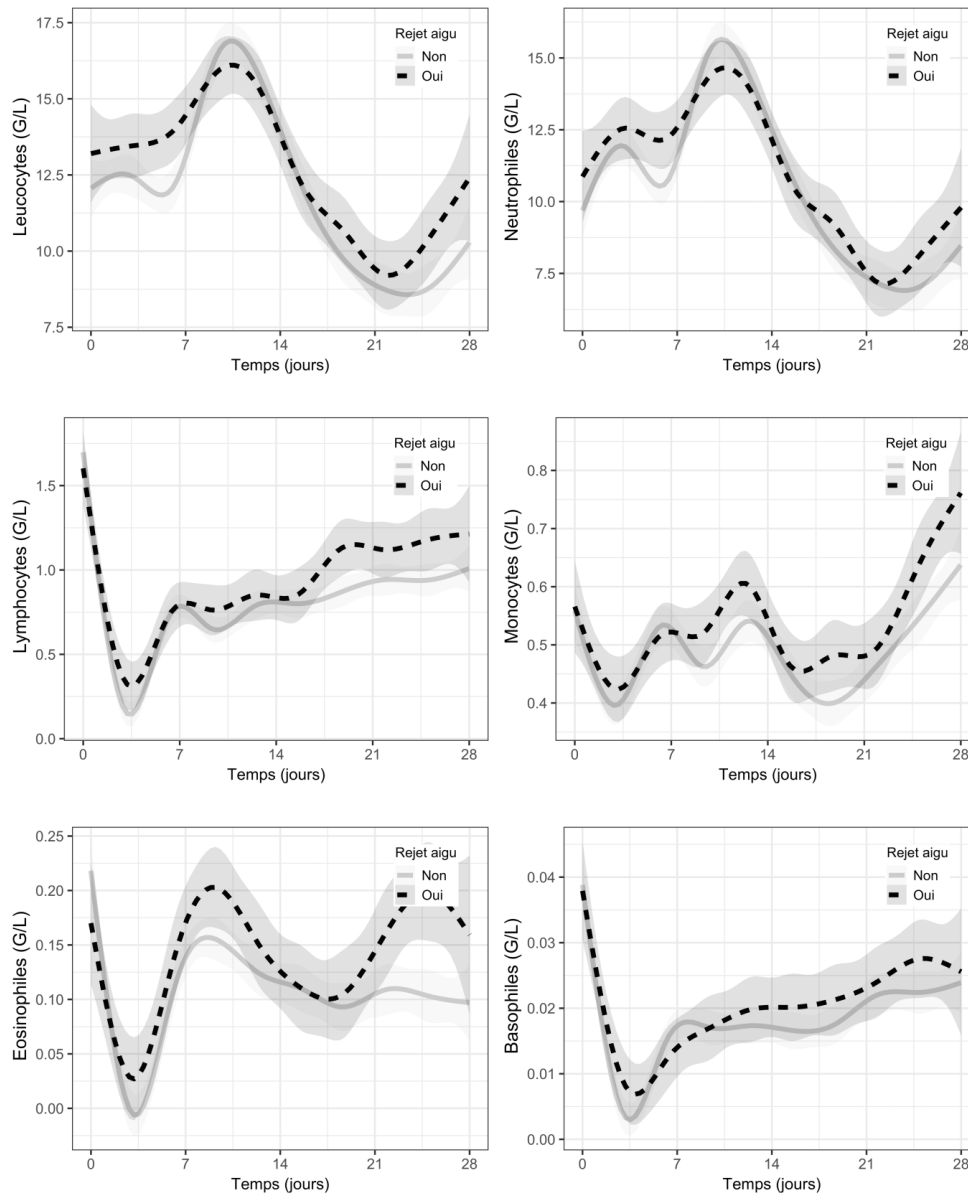
Les rejets de Grade A1 (bas grade) étaient majoritairement retrouvés aux BTB à 1 mois post-greffe (n=23, 82%). Il n'a pas été mis en évidence de différence de survenue d'infections ou d'anticorps anti-HLA entre les groupes à 1 mois mais également la première année post-greffe (**Tableau 2**).

	Cohorte n= 130	Pas de Rejet Aigu Cellulaire n=102	Rejet Aigu Cellulaire n=28	p
<b>Rejet aigu cellulaire</b>				
Grade A1		-	23 (82%)	
Grade A2		-	3 (11%)	
Grade A3		-	2 (7%)	
Temps BTB (jours)	29 [25-33]	28 [25-32]	30 [26-34]	0,32
<b>Infection</b>				
1 mois	82 (64%)	64 (63%)	18 (69%)	0,54
6 mois	57 (46%)	43 (43%)	14 (56%)	0,24
12 mois	33 (27%)	22 (23%)	11 (44%)	0,09
<b>Ac anti-HLA</b>				
1 mois	88 (68%)	71 (70%)	17 (61%)	0,37
12 mois	105 (83%)	83 (85%)	22 (79%)	0,44
<b>Ac anti-HLA spécifique du donneur</b>				
1 mois	69 (53%)	54 (53%)	15 (54%)	0,95
12 mois	79 (63%)	62 (63%)	17 (61%)	0,81
<b>Ac anti-HLA classe I</b>				
1 mois	74 (57%)	62 (61%)	12 (43%)	0,09
12 mois	87 (69%)	72 (73%)	13 (54%)	0,10
<b>Ac anti-HLA classe II</b>				
1 mois	54 (42%)	40 (39%)	14 (50%)	0,53
12 mois	70 (56%)	52 (53%)	18 (64%)	0,52

**Tableau 2 : Complications post-greffes (Infections, rejet et anticorps anti-HLA) selon les groupes.** Ac : Anticorps ; HLA : Human Leukocyte Antigen ; BTB : Biopsie Trans-bronchiques.

### ***Cinétiques des populations leucocytaires à la NFS***

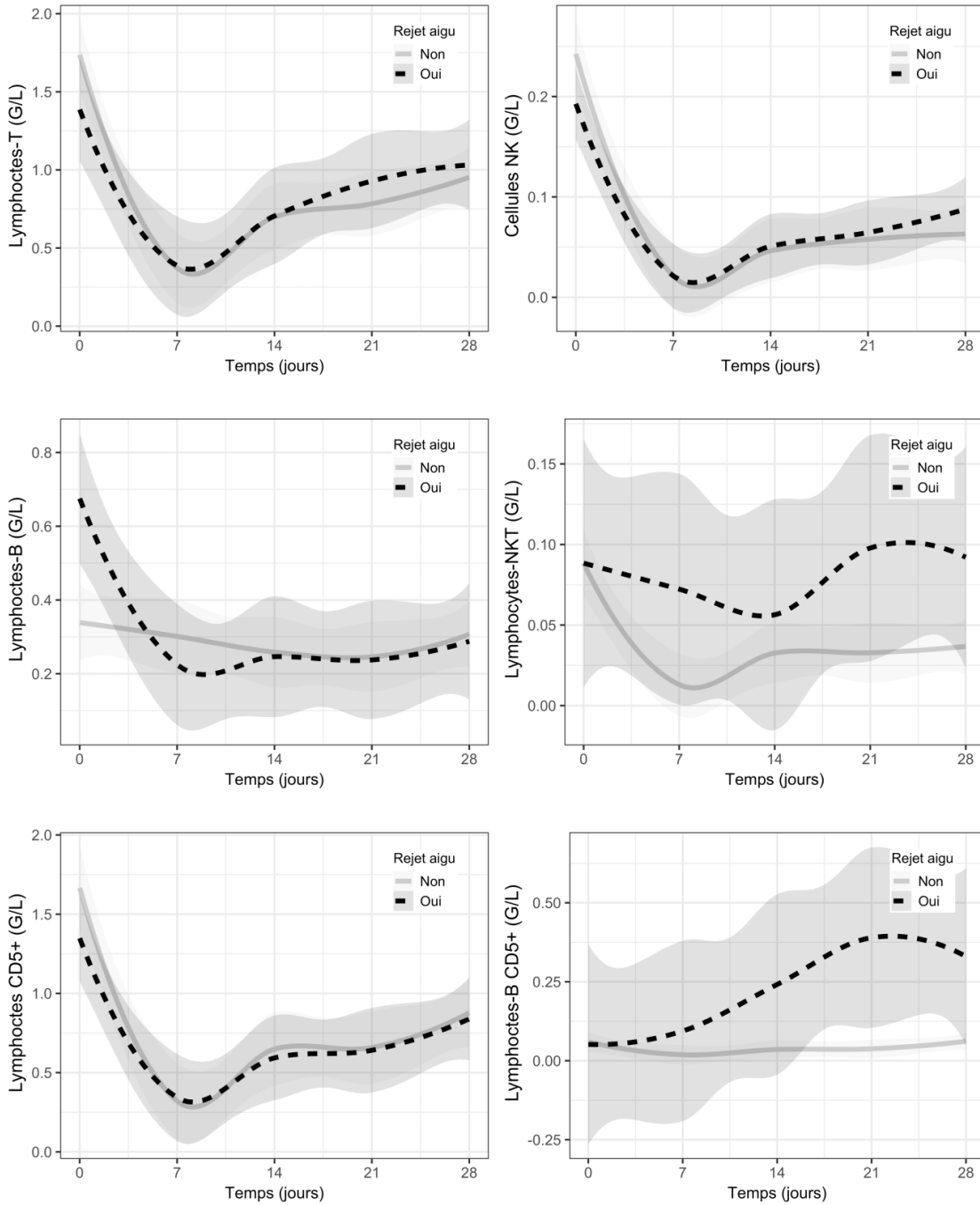
L'étude de la cinétique des populations leucocytaires (**Figure 2**), montrait pour les neutrophiles une ascension progressive jusqu'à J10 pouvant être attribuée au contexte post-opératoire, aux bolus de corticoïdes (démargination) ou aux infections précoces. Il a été observé ensuite une décroissance progressive de cette population. Toutes les autres populations (lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles) étaient fortement déprimées en post-greffe immédiat, sous l'effet du traitement immunosuppresseur d'induction, avec un nadir vers J3-J4. Il a été observé par la suite une ré-ascension progressive de ces différentes populations.



**Figure 2 : Cinétique des sous-populations leucocytaires à la NFS.** Les comptes cellulaires sont exprimés en giga/L et sont représentés de J0 (valeurs pré-greffes) à J28. Les courbes représentent les moyennes lissées par méthode loess (local polynomial regression fitting) avec leur intervalle de confiance en fonction des groupes

### ***Cinétiques des sous-populations lymphocytaires***

L'étude de la cinétique des SPLy (**Figure 3**) a montré une dépression de l'ensemble des populations avec un nadir à J7, pouvant être attribué au traitement immunosuppresseur d'induction. Seule la population de lymphocytes B activés (CD5+) connaît une cinétique progressivement croissante, dans le groupe RAC principalement.



**Figure 3 : Cinétique des sous-populations lymphocytaire.** Les comptes cellulaires sont exprimés en giga/L et sont représentés de J0 (valeurs pré-greffes) à J28. Les courbes représentent les moyennes lissées par méthode loess (local polynomial regression fitting).

### **Cinétiques leucocytaires en fonction des groupes**

L'analyse multivariée par modèle linéaire mixte a révélé des comptes d'éosinophiles et de lymphocytes B activés (CD5+) plus élevés dans le groupe RAC par rapport aux patients n'ayant pas développé de RAC à 1 mois post-greffe (**Tableau 3**).

Population	Univarié			Multivarié		
	Coefficient (G/L)	Bootstrap [IC95%]	p	Coefficient (G/L)	Bootstrap [IC95%]	p
<b>Numération Formule sanguine</b>						
<i>Leucocytes</i>	0,62	[-0,69 ; 1,91]	0,37			
<i>Neutrophiles</i>	0,17	[-1,01 ; 1,33]	0,78			
<b><i>Lymphocytes</i></b>	<b>0,28</b>	<b>[0,04 ; 0,55]</b>	<b>0,03</b>	0,11	[-0,14 ; 0,26]	0,35
<i>Monocytes</i>	0,05	[-0,04 ; 0,13]	0,28			
<b><i>Éosinophiles*</i></b>	<b>0,06</b>	<b>[0,02 ; 0,10]</b>	<b>0,002</b>	<b>0,04</b>	<b>[0,01 ; 0,08]</b>	<b>0,025</b>
<i>Basophiles</i>	0,006	[0,001-0,01]	0,09			
<b>Phénotypage lymphocytaire sanguin</b>						
<i>Lymphocytes T</i>	0,14	[-0,18 ; 0,47]	0,38			
<i>Lymphocytes NK</i>	0,02	[-0,005 ; 0,04]	0,14			
<b><i>Lymphocytes NKT</i></b>	<b>0,04</b>	<b>[0,002 ; 0,075]</b>	<b>0,039</b>	0,03	[-0,002 ; 0,070]	0,09
<i>Lymphocytes B</i>	-0,007	[-0,14 ; 0,12]	0,92			
<i>Lymphocytes CD5+</i>	-0,04	[-0,39 ; 0,30]	0,82			
<b><i>Lymphocytes B CD5+</i></b>	<b>0,22</b>	<b>[0,06 ; 0,39]</b>	<b>0,008</b>	<b>0,19</b>	<b>[0,01 ; 0,36]</b>	<b>0,03</b>

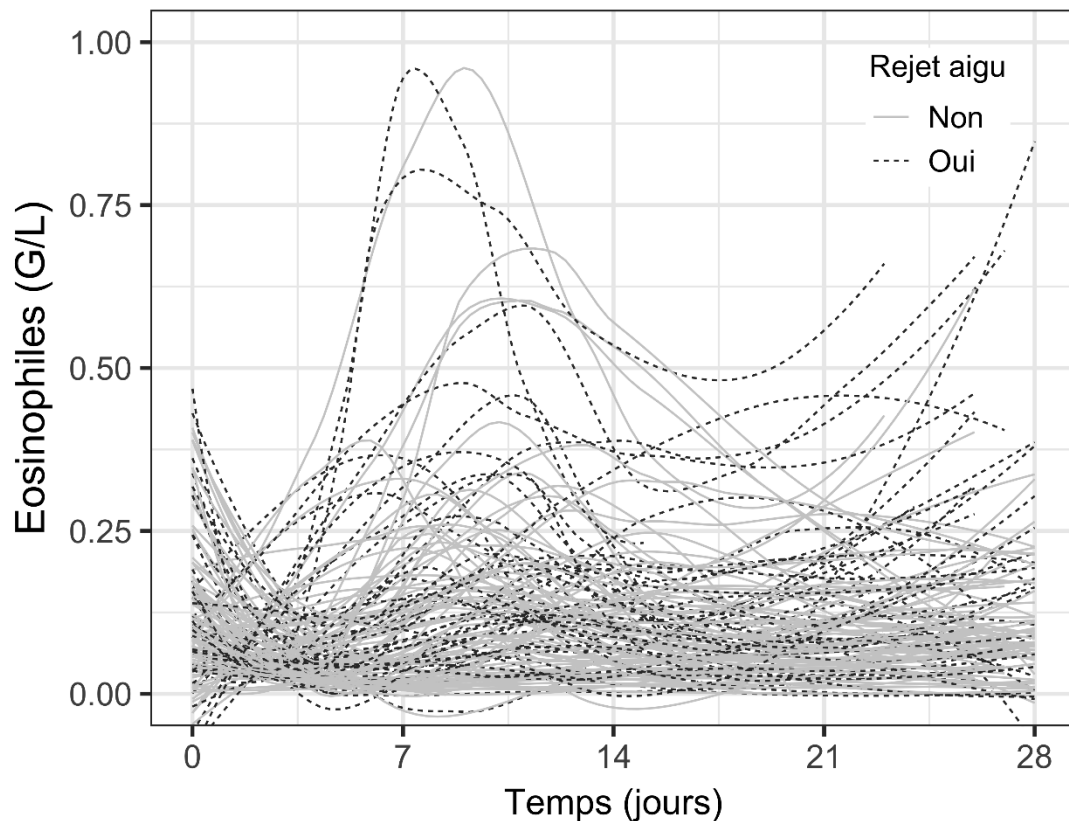
### **Tableau 3 : Analyses uni- et multivariées des cinétiques des comptes cellulaires par modèle linéaire mixte en fonction des groupes RAC et pas RAC à 1 mois.**

L'analyse a été réalisée sur les dosages de J14 à J28, excepté pour les éosinophiles où l'analyse a été réalisée sur les dosages de J8 à J28\*. L'ajustement dans l'analyse multivariée a été réalisé sur le temps d'ischémie froide et l'âge du receveur (cf Tableau 1). Le coefficient représente l'estimation beta du modèle et représente la différence quantitative [et son intervalle de confiance à 95%, IC95%] de comptes cellulaires dans le groupe RAC par rapport au groupe pas de RAC.

### **Particularité des cinétiques des éosinophiles**

La différence quantitative du compte des éosinophiles au cours du temps n'était pas majeure entre les groupes + 0,04 G/L, IC95% [0,01 ; 0,08] dans le groupe RAC par rapport aux patients sans RAC (cf Tableau 3). En revanche nous avons pu observer à

l'échelle individuelle des pics plus marqués de compte d'éosinophiles chez les patients ayant développé un RAC (**Figure 4**).



**Figure 4 : Cinétique individuelle des éosinophiles dans le temps de chaque patient.** Les comptes cellulaires sont exprimés en giga/L et sont représentés de J0 (valeurs pré-greffes) à J28.

En effet, seules les valeurs d'éosinophiles (de chaque individu) au-dessus du 95<sup>ème</sup> percentile ont été retrouvées significativement plus élevées dans le groupe RAC par rapport aux patients sans RAC : médiane des valeurs au 95<sup>ème</sup> percentile à 0,288 G/L, Interquartiles [0,234-0,469] et 0,256 G/L, Interquartiles [0,145-0,335] respectivement,  $p=0,024$  (**Tableau 4**).



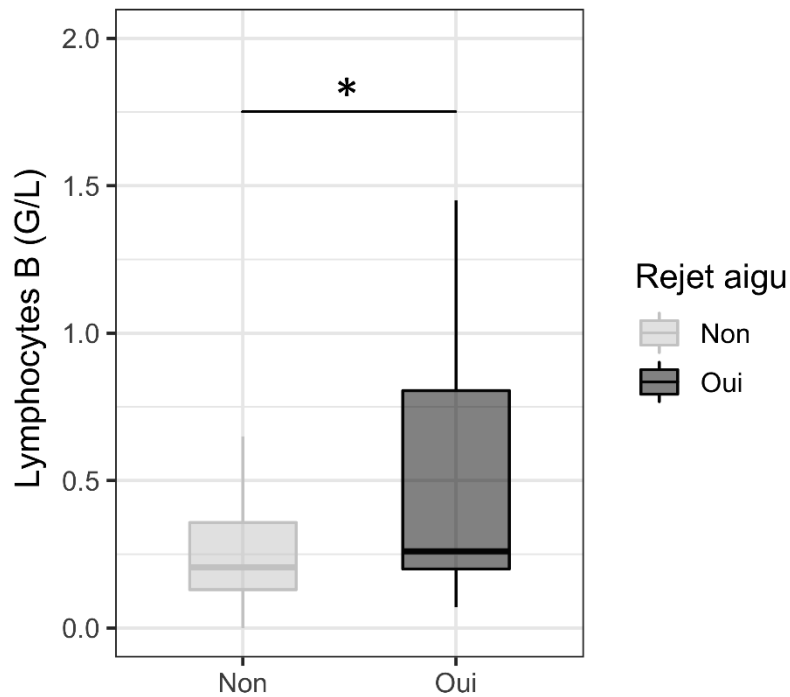
Éosinophiles (G/L)				
	Rejet	médiane	IQR	p
25ème	Non	0,026	[0,011-0,048]	0,20
	Oui	0,030	[0,020-0,071]	
50ème	Non	0,080	[0,036-0,110]	0,43
	Oui	0,075	[0,050-0,141]	
75ème	Non	0,136	[0,070-0,190]	0,11
	Oui	0,140	[0,104-0,243]	
95ème	Non	0,256	[0,145-0,335]	0,024
	Oui	0,288	[0,234-0,469]	

**Tableau 4 : Percentiles des comptes des éosinophiles en fonction des groupes.**

IQR : Interquartiles.

### ***Taux de lymphocytes B pré-greffe***

Les lymphocytes B en pré-greffe (J0) étaient significativement plus élevés dans le groupe RAC avec 0,26 G/L, Interquartiles [0,20-0,80] comparativement au groupe sans RAC avec 0,20 G/L, Interquartiles [0,13-0,36],  $p= 0,038$  (**Figure 5**).



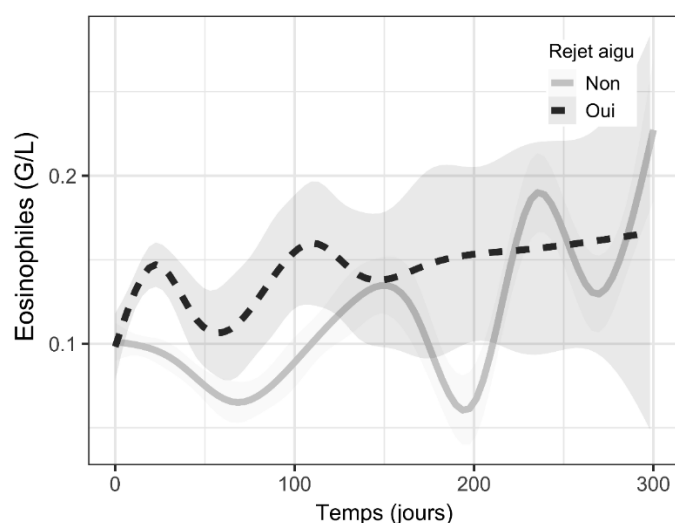
**Figure 5 : Boite à moustaches des lymphocytes B à J0 en fonction des groupes.**

\* :  $p < 0,05$ .

### ***Cinétiques des populations leucocytaires la première année post-greffe***

Dans notre population, 46 patients ont développé un RAC au cours de la première année (34 grades A1, 9 grades A2, et 3 grades A3). Nous avons ainsi évalué la cinétique des populations leucocytaires la première année post-greffe obtenues à la NFS en fonction de la survenue du RAC. Toutes les NFS obtenues après la survenue d'un RAC ont été censurées.

L'analyse par modèle linéaire mixte a retrouvé les mêmes tendances que sur l'analyse réalisée avant J28. Les comptes d'éosinophiles la première année post-greffe étaient plus élevés dans le groupe RAC par rapport aux patients n'ayant pas développé de RAC à 1 an post-greffe (**Figure 6** et **Tableau 5**).



**Figure 6 : Cinétique des éosinophiles la première année post-greffe.** Les comptes cellulaires sont exprimés en giga/L et sont représentés de J0 (valeurs pré-greffes) à J300. Les courbes représentent les moyennes lissées par méthode loess (local polynomial regression fitting) avec leur intervalle de confiance en fonction des groupes.

Population	Coefficient (G/L)	Univarié	
		Bootstrap [IC95%]	p
<b>Numération Formule sanguine</b>			
<i>Leucocytes</i>	0,55	[-0,63 ; 1,84]	0,39
<i>Neutrophiles</i>	0,32	[-0,80 ; 1,48]	0,56
<i>Lymphocytes</i>	-0,03	[-0,37 ; 0,38]	0,87
<i>Monocytes</i>	0,10	[-0,008 ; 0,21]	0,06
<b><i>Éosinophiles</i></b>	<b>0,06</b>	<b>[0,02 ; 0,11]</b>	<b>0,006</b>
<i>Basophiles</i>	0,005	[-0,001-0,01]	0,12

**Tableau 5 : Analyses uni-variées des cinétiques des comptes cellulaires par modèle linéaire mixte en fonction des groupes RAC et pas RAC à 1 an.** L'analyse a été réalisée sur les dosages de J60 et J30. Le coefficient représente l'estimation beta du modèle et représente la différence quantitative [et son intervalle de confiance à 95%, IC95%] de comptes cellulaires dans le groupe RAC par rapport au groupe pas de RAC.

## VII. DISCUSSION :

Cette étude montre qu'un taux d'éosinophiles sanguin et un taux de lymphocytes B activés étaient significativement reliés au RAC dans notre cohorte à un mois de la greffe pulmonaire. Ces marqueurs sanguins sont précoces et prédictifs du RAC et semblent impliqués dans les mécanismes physiopathologiques immunologiques du phénomène de rejet aigu.

Notre étude a confirmés sur un effectif plus large qu'un taux d'éosinophiles sanguins élevé pouvait précéder le RAC lors du premier mois dans la greffe de poumon (10). L'association entre les polynucléaires éosinophiles sanguins et le rejet aigu de greffe a été plusieurs fois démontrée dans d'autres greffes d'organe également (rénales et hépatiques principalement) (17–21). Les éosinophiles sont des granulocytes représentant moins de 5% des leucocytes sanguins. Les éosinophiles pourraient moduler la réponse du système immunitaire en menant au RAC. Ils sont capables de présenter un antigène (22–24), de provoquer une chimio attraction des cellules T effectrices et mémoires grâce à des chimiokines (25). Les éosinophiles libèrent des protéines cationiques toxiques stockées dans leurs granules secondaires lors de stimulation par des interleukines (26). Ils ont aussi une capacité directe à moduler les cellules résidentes dans les tissus/organes (par exemple, l'adhésion endothéliale, l'activation épithéliale, l'activation des fibroblastes) et à améliorer les réponses d'autres leucocytes (comme les neutrophiles et les macrophages), ceci permettant de réguler la phase aiguë de la réponse inflammatoire (27,28). Tous ces mécanismes peuvent expliquer le rôle des éosinophiles dans le RAC en greffe pulmonaire et expliquent qu'ils peuvent endommager les poumons en dégradant le tissu conjonctif et léser les structures épithéliales et micro-vasculaires (29,30).

Les lymphocytes B jouent un rôle essentiel dans la défense de l'hôte. Nous avons retrouvé dans notre étude qu'un taux élevé en pré greffe était associé à un risque de RAC plus élevé. Le RAC est reconnu comme un processus dépendant des lymphocytes T et les lymphocytes B sont plutôt considérées comme les médiateurs du rejet aigu humoral mais leur rôle est probablement bien plus vaste.

En greffe rénale, il a été décrit qu'un répertoire plus grand de lymphocyte B en pré transplantation était un facteur de risque de RAC (31). Il a été retrouvé également une association entre un taux élevé de lymphocytes B, une résistance accrue aux

corticostéroïdes et une plus faible survie du greffon (32–34). D'autres études n'ont en revanche pas confirmé ces résultats (35–37). Il a été retrouvé une association entre le fort taux de lymphocyte B dans l'infiltrat de biopsies rénales et le RAC (38), renforçant notre hypothèse.

Il y a un intérêt grandissant ces dernières années en greffe d'organe autour des lymphocytes B, de leurs anticorps, et de leurs relations avec les lymphocytes T (39). Les lymphocytes B aident à la reconnaissance des allo-antigènes et leur présentation aux lymphocytes T. On sait que les lymphocytes B activées ont le potentiel de soutenir les réponses des lymphocytes T en leur servant de cellules présentatrice d'antigène dans les organes lymphoïdes secondaires (40,41). La reconnaissance par le récepteur des lymphocytes B (BCR) de l'allo-antigène apparenté fournit un signal d'activation (42–44). Le BCR est également responsable de l'internalisation (endocytose) d'allo-antigènes qui sont dégradés et présentés via les molécules du CMH II aux lymphocytes T (45,46). Les lymphocytes B et T communiquent via des ligands. Ceux-ci permettent une action conjointe contre le non soi.

Plusieurs ligands co-stimulateurs exprimés sur les lymphocytes B induisent des interactions favorisant la différenciation des lymphocytes T en mémoire (47–49). La diminution du nombre de lymphocytes T mémoire alloréactifs chez les souris présentant un déficit pour la présentation de l'antigène par les lymphocytes B entraîne une altération de la fonction des lymphocytes T mémoire cytotoxiques et secondairement un RAC (50).

Les lymphocytes B activés sont capables de produire de l'IL (Interleukine)-10 (51). Chez les souris, ils secrètent de l'IL-10, responsable d'une inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules dendritiques (52). Il s'ensuit un contrôle de la réponse inflammatoire, dépendant de la capacité des lymphocytes B activés à produire des taux élevés d'IL-10. Ils peuvent eux aussi exercer une activité régulatrice en réponse à une stimulation de leurs toll like receptor. Les lymphocytes B CD5<sup>+</sup> contrôlent la prolifération des lymphocytes T. Cela nécessite un contact cellulaire impliquant la molécule CD40. Ce mécanisme d'action fonctionne en association avec des contacts cellulaires médiés par CD80 et CD86 (53). Dans notre étude un nombre élevé de B activés étaient associé au RAC, expliqué, en partie du moins, par ces mécanismes.

Notre étude comporte plusieurs limites. Notre population comporte beaucoup de rejet grade A1 (82%) qui sont des rejets de bas grade dont le lien avec la dysfonction du greffon est remis en cause (54). Nous avons analysé également nos résultats en fonction des grades mais les résultats n'étaient pas concluants, essentiellement dû à un manque de puissance étant donnée la faible incidence des rejets de hauts grade. Nous n'avons par ailleurs pas pu mettre en évidence de seuil discriminant de taux d'éosinophiles ou de lymphocyte B pour le diagnostic de RAC. Probablement car les taux sont influencés et varient selon de nombreux paramètres : en fonction du temps, du degré d'immunosuppression induite, des infections, ainsi que de l'immunité constitutionnelle.

## **VIII. CONCLUSION**

Cette étude montre une association entre les taux précoces d'éosinophiles et de lymphocytes B activés et le RAC à un mois d'une greffe pulmonaire. Ainsi l'analyse des sous-population leucocytaires pourrait être utile pour mieux appréhender le risque de RAC précoce après TP et aider à guider l'immunosuppression chez les personnes à risque.

## **IX. BIBLIOGRAPHIE**

1. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet Lond Engl.* 3 janv 1998;351(9095):24-7.
2. Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis.* août 2014;6(8):1039-53.
3. Game DS, Lechler RI. Pathways of allorecognition: implications for transplantation tolerance. *Transpl Immunol.* août 2002;10(2-3):101-8.
4. Quantz MA, Bennett LE, Meyer DM, Novick RJ. Does human leukocyte antigen matching influence the outcome of lung transplantation? An analysis of 3,549 lung transplantations. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* mai 2000;19(5):473-9.
5. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey

- BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2016;35(10):1170-84.
6. 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.
  7. 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.
  8. Tikkanen J, Lemström K, Halme M, Pakkala S, Taskinen E, Koskinen P. Cytological monitoring of peripheral blood, bronchoalveolar lavage fluid, and transbronchial biopsy specimens during acute rejection and cytomegalovirus infection in lung and heart-lung allograft recipients. *Clin Transplant*. avr 2001;15(2):77-88.
  9. Tikkanen J, Lemström K, Halme M, Pakkala S, Taskinen E, Koskinen P. Detailed analysis of cell profiles in peripheral blood, bronchoalveolar lavage fluid, and transbronchial biopsy specimens during acute rejection and CMV infection in lung and heart-lung allograft recipients. *Transplant Proc*. mars 1999;31(1-2):163-4.
  10. Trull A, Steel L, Cornelissen J, Smith T, Sharples L, Cary N, et al. Association between blood eosinophil counts and acute cardiac and pulmonary allograft rejection. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mai 1998;17(5):517-24.
  11. Kukafka DS, O'Brien GM, Furukawa S, Criner GJ. Surveillance Bronchoscopy in Lung Transplant Recipients. *Chest*. févr 1997;111(2):377-81.
  12. Diette GB, Wiener CM, White P. The higher risk of bleeding in lung transplant recipients from bronchoscopy is independent of traditional bleeding risks: results of a prospective cohort study. *Chest*. févr 1999;115(2):397-402.
  13. 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.
  14. Brusasco V, Crapo R, Viegi G, American Thoracic Society, European Respiratory Society. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical

pulmonary function testing. *Eur Respir J.* juill 2005;26(1):1-2.

15. Guihot A, Becquemin M-H, Couderc L-J, Randrianarivelo O, Rivaud E, Philippe B, et al. Telemetric monitoring of pulmonary function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 15 mars 2007;83(5):554-60.
16. Dutau H, Vandemoortele T, Laroumagne S, Gomez C, Boussaud V, Cavailles A, et al. A new endoscopic standardized grading system for macroscopic central airway complications following lung transplantation: the MDS classification. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* févr 2014;45(2):e33-38.
17. Sanada Y, Ushijima K, Mizuta K, Urahashi T, Ihara Y, Wakiya T, et al. Prediction of acute cellular rejection by peripheral blood eosinophilia in pediatric living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* juin 2012;44(5):1341-5.
18. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Tsochatzis E, Rolando N, Luong TV, Dhillon AP, et al. Predicting severity and clinical course of acute rejection after liver transplantation using blood eosinophil count. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* mai 2012;25(5):555-63.
19. De Groen PC, Kephart GM, Gleich GJ, Ludwig J. The eosinophil as an effector cell of the immune response during hepatic allograft rejection. *Hepatology.* sept 1994;20(3):654-62.
20. Lautenschlager I, von Willebrand E, Häyry P. Blood eosinophilia, steroids, and rejection. *Transplantation.* oct 1985;40(4):354-7.
21. Almirall J, Campistol JM, Sole M, Andreu J, Revert L. Blood and graft eosinophilia as a rejection index in kidney transplant. *Nephron.* 1993;65(2):304-9.
22. Shi H-Z, Xiao C-Q, Li C-Q, Mo X-Y, Yang Q-L, Leng J, et al. Endobronchial eosinophils preferentially stimulate T helper cell type 2 responses. *Allergy.* avr 2004;59(4):428-35.
23. MacKenzie JR, Mattes J, Dent LA, Foster PS. Eosinophils promote allergic disease of the lung by regulating CD4(+) Th2 lymphocyte function. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 sept 2001;167(6):3146-55.
24. Del Pozo V, De Andrés B, Martín E, Cárdbaba B, Fernández JC, Gallardo S, et al. Eosinophil as antigen-presenting cell: activation of T cell clones and T cell hybridoma by eosinophils after antigen processing. *Eur J Immunol.* juill 1992;22(7):1919-25.
25. Gutierrez-Ramos JC, Lloyd C, Kapsenberg ML, Gonzalo JA, Coyle AJ. Non-



redundant functional groups of chemokines operate in a coordinate manner during the inflammatory response in the lung. *Immunol Rev.* oct 2000;177:31-42.

26. Venge P. Eosinophil activity in bronchial asthma. *Allergy Proc Off J Reg State Allergy Soc.* juin 1994;15(3):139-41.

27. Puxeddu I, Ribatti D, Crivellato E, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: a novel link between inflammation and angiogenesis in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2005;116(3):531-6.

28. Lampinen M, Carlson M, Håkansson LD, Venge P. Cytokine-regulated accumulation of eosinophils in inflammatory disease. *Allergy.* août 2004;59(8):793-805.

29. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med.* 11 oct 1990;323(15):1033-9.

30. Venge P, Dahl R, Fredens K, Peterson CG. Epithelial injury by human eosinophils. *Am Rev Respir Dis.* déc 1988;138(6 Pt 2):S54-57.

31. Pineda S, Sigdel TK, Liberto JM, Vincenti F, Sirota M, Sarwal MM. Characterizing pre-transplant and post-transplant kidney rejection risk by B cell immune repertoire sequencing. *Nat Commun.* 23 2019;10(1):1906.

32. Hippen BE, DeMattos A, Cook WJ, Kew CE, Gaston RS. Association of CD20+ infiltrates with poorer clinical outcomes in acute cellular rejection of renal allografts. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2005;5(9):2248-52.

33. Muorah MR, Brogan PA, Sebire NJ, Trompeter RS, Marks SD. Dense B cell infiltrates in paediatric renal transplant biopsies are predictive of allograft loss. *Pediatr Transplant.* mars 2009;13(2):217-22.

34. Tsai EW, Wallace WD, Gjertson DW, Reed EF, Ettenger RB. Significance of intragraft CD138+ lymphocytes and p-S6RP in pediatric kidney transplant biopsies. *Transplantation.* 27 oct 2010;90(8):875-81.

35. Kayler LK, Lakkis FG, Morgan C, Basu A, Blisard D, Tan HP, et al. Acute cellular rejection with CD20-positive lymphoid clusters in kidney transplant patients following lymphocyte depletion. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2007;7(4):949-54.

36. Scheepstra C, Bemelman FJ, van der Loos C, Rowshani AT, van Donselaar-Van der Pant KAMI, Idu MM, et al. B cells in cluster or in a scattered pattern do not

correlate with clinical outcome of renal allograft rejection. *Transplantation*. 27 sept 2008;86(6):772-8.

37. Bagnasco SM, Tsai W, Rahman MH, Kraus ES, Barisoni L, Vega R, et al. CD20-positive infiltrates in renal allograft biopsies with acute cellular rejection are not associated with worse graft survival. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. août 2007;7(8):1968-73.

38. Carpio VN, Noronha I de L, Martins HL, Jobim LF, Gil BC, Külzer AS, et al. Expression patterns of B cells in acute kidney transplant rejection. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. oct 2014;12(5):405-14.

39. Zarkhin V, Chalasani G, Sarwal MM. The yin and yang of B cells in graft rejection and tolerance. *Transplant Rev Orlando Fla*. avr 2010;24(2):67-78.

40. Malynn BA, Romeo DT, Wortis HH. Antigen-specific B cells efficiently present low doses of antigen for induction of T cell proliferation. *J Immunol Baltim Md 1950*. août 1985;135(2):980-8.

41. Zarkhin V, Lovelace PA, Li L, Hsieh S-C, Sarwal MM. Phenotypic evaluation of B-cell subsets after rituximab for treatment of acute renal allograft rejection in pediatric recipients. *Transplantation*. 15 mai 2011;91(9):1010-8.

42. van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, Castaño D, van Noesel CJM, van Tol MJD, et al. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med*. 4 mai 2006;354(18):1901-12.

43. van Zelm MC, Smet J, Adams B, Mascart F, Schandené L, Janssen F, et al. CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *J Clin Invest*. avr 2010;120(4):1265-74.

44. Thiel J, Kimmig L, Salzer U, Grudzien M, Lebrecht D, Hagen T, et al. Genetic CD21 deficiency is associated with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2012;129(3):801-810.e6.

45. Mitchison NA. T-cell-B-cell cooperation. *Nat Rev Immunol*. avr 2004;4(4):308-12.

46. Mitchison A. Latent help to and from H-2 antigens. *Eur J Immunol*. janv 1992;22(1):123-7.

47. Linton P-J, Bautista B, Biederman E, Bradley ES, Harbertson J, Kondrack RM, et al. Costimulation via OX40L expressed by B cells is sufficient to determine the extent of primary CD4 cell expansion and Th2 cytokine secretion in vivo. *J Exp Med*.

7 avr 2003;197(7):875-83.

48. Akiba H, Oshima H, Takeda K, Atsuta M, Nakano H, Nakajima A, et al. CD28-independent costimulation of T cells by OX40 ligand and CD70 on activated B cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 juin 1999;162(12):7058-66.

49. Watts TH. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:23-68.

50. Ng Y-H, Oberbarnscheidt MH, Chandramoorthy HCK, Hoffman R, Chalasani G. B Cells Help Alloreactive T Cells Differentiate Into Memory T Cells: B Cells Help Development of Alloreactive Memory T Cells. *Am J Transplant*. sept 2010;10(9):1970-80.

51. Lee JH, Noh J, Noh G, Choi WS, Lee SS. IL-10 is Predominantly Produced by CD19(low)CD5(+) Regulatory B Cell Subpopulation: Characterisation of CD19 (high) and CD19(low) Subpopulations of CD5(+) B cells. *Yonsei Med J*. 2011;52(5):851.

52. Sun C-M, Deriaud E, Leclerc C, Lo-Man R. Upon TLR9 Signaling, CD5+ B Cells Control the IL-12-Dependent Th1-Priming Capacity of Neonatal DCs. *Immunity*. avr 2005;22(4):467-77.

53. Lemoine S, Morva A, Youinou P, Jamin C. Human T cells induce their own regulation through activation of B cells. *J Autoimmun*. mai 2011;36(3-4):228-38.

54. Levy L, Huszti E, Tikkanen J, Ghany R, Klement W, Ahmed M, et al. The impact of first untreated subclinical minimal acute rejection on risk for chronic lung allograft dysfunction or death after lung transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 9 août 2019;

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**



## Résumé

**Introduction :** La biopsie trans-bronchique (BTB) reste à ce jour l'examen de référence pour le diagnostic de rejet aigu cellulaire (RAC) après transplantation pulmonaire (TP) qui a une incidence élevée la première année autour de 30%. Cet examen n'est pas dénué de risque et la recherche d'alternatives plus aisées au diagnostic de RAC est un challenge important. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la valeur prédictive de la cinétique des sous-populations leucocytaires circulantes sanguines (NFS et sous-populations Lymphocytaires = SPLy) sur la survenue du RAC à un mois après transplantation pulmonaire diagnostiqué par BTB.

**Matériels et méthodes :** Nous avons étudié rétrospectivement les données biologiques de patients qui ont bénéficié d'une TP entre Janvier 2013 et Septembre 2017 dans notre centre et qui ont bénéficié d'une BTB à un mois post-greffe. Les cinétiques des NFS et SPLy ont été analysées par modèle linéaire mixte en fonction de la présence d'un RAC ou non sur les BTB.

**Résultats :** 130 patients ont été inclus. 23 patients ont eu un RAC sur les BTB à 1 mois post-greffe. Le temps d'ischémie froide et l'âge des receveurs ont été retrouvés significativement plus élevé dans le groupe de patients ayant eu un RAC à 1 mois comparativement au groupe sans rejet. L'analyse multivariée a révélé des comptes d'éosinophiles et de lymphocytes B activés (CD5+) le premier mois post-greffe plus élevés dans le groupe RAC par rapport aux patients n'ayant pas développé de RAC à 1 mois post-greffe avec respectivement un coefficient à +0,04 G/L, IC95% [0,01 ; 0,08],  $p=0,025$  et un coefficient à 0,19 G/L, IC95% [0,01 ; 0,36],  $p=0,03$ . Par ailleurs, l'analyse des différentes populations leucocytaires en pré-greffe a révélé des lymphocytes B non activés significativement plus élevés dans le groupe RAC avec 0,26 G/L, Interquartiles [0,20-0,80] comparativement au groupe sans RAC avec 0,20 G/L, Interquartiles [0,13-0,36],  $p=0,038$ .

**Conclusion :** Cette étude a montré une association entre des taux précoces d'éosinophiles et de lymphocytes B activés et le RAC à un mois d'une greffe pulmonaire. L'analyse des sous-population leucocytaires pourrait être un outil utile pour mieux appréhender le risque de RAC précoce après TP et aider à guider l'immunosuppression des personnes à risque.

**Mots clés :** Transplantation Pulmonaire ; Rejet Aigu Cellulaire ; Leucocytes circulants.