



**HAL**  
open science

# Prédiction de la Dysfonction Chronique d'Allogreffe Pulmonaire (CLAD) par modélisation mathématique à partir des leucocytes circulants

Jean-Baptiste Rey

► **To cite this version:**

Jean-Baptiste Rey. Prédiction de la Dysfonction Chronique d'Allogreffe Pulmonaire (CLAD) par modélisation mathématique à partir des leucocytes circulants. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02982317

**HAL Id: dumas-02982317**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02982317>**

Submitted on 28 Oct 2020

**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.

**Prédiction de la Dysfonction Chronique d'Allogreffe Pulmonaire  
(CLAD) par modélisation mathématique à partir des leucocytes  
circulants**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 22 Octobre 2018**

**Par Monsieur Jean-Baptiste REY**

**Né le 25 mai 1990 à Apt (84)**

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 BARBOLOSI Dominique**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur D'JOURNO Xavier Benoît**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) TROUSSE Delphine**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur COIFFARD Benjamin**

**Directeur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* 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 Filiarisation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

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

MM 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  
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  
SARLES Jean-Claude  
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.)

<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b>	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b>	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

## EMERITAT

### 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	RUFO 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	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

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

OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
*RIDINGS Bernard Surnombre*

ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
*SAMBUC Roland Surnombre*  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal

THUNY Franck  
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPIANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VAROQUAUX Arthur Damien  
VELLY Lionel  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel  
VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

### **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

### **PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL**

BURKHART Gary

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud ( <i>Disponibilité</i> )	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

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

REVIS Joana

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**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)  
KERBAUL François (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
*MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre*  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
MICHELET Pierre (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-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 MEDICALE  
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)

**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)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)  
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)  
*ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre*  
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)  
*LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre*  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

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

**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)  
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)  
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (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)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*  
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)

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

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

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 INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERRROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER Heide Elke (PU-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)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)  
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 Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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

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

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

#### **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)  
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 INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; 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)

#### **OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
HOFFART Louis (PU-PH)  
MATONTI Frédéric (PU-PH)  
*RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre*

#### **HEMATOLOGIE ; 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)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

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

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

BARTOLI Christophe (MCU-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)

#### **PEDOPSYCHIATRIE; 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)  
NICOLLAS Richard (PU-PH)  
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

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

**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)

COZE Carole (MCU-PH)  
FABRE Alexandre (MCU-PH)  
OUDIN Claire (MCU-PH)  
OVAERT Caroline (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

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

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOITRE 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)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

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

**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)  
VALLI Marc (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

**PHYSIOLOGIE 4402**

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

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
BONINI Francesca (MCU-PH)  
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)  
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)  
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018  
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

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 (Maitre de conférences associé des universités)

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

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre  
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

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



## **REMERCIEMENTS :**

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

Merci de toute votre aide et votre soutien durant la préparation 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'avait accordée lorsque vous m'avez accueilli comme interne dans votre service et bientôt comme assistant.

### **À Monsieur le Professeur Xavier-Benoît D'JOURNO**

Je tiens à vous remercier de m'honorer de votre présence aujourd'hui et d'accepter de juger mon travail. C'est un plaisir d'apprendre et de travailler auprès de vous depuis que je travaille sur l'hôpital Nord.

### **À Monsieur le Professeur Dominique BARBOLOSI**

Je vous exprime ma gratitude pour m'avoir accueilli au sein de votre laboratoire afin de mener au mieux ce projet et également pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

### **À Madame la docteur Delphine TROUSSE**

Je vous remercie pour votre présence ce jour au sein de mon jury, pour votre gentillesse et pour les nombreux encouragements et conseils que vous m'avez prodigués lors de ces dernières années.

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

Merci d'avoir accepté de diriger mon travail, de m'avoir encadré pendant ces derniers mois et pour ta disponibilité de tous les instants. Je te remercie pour tes conseils et toute l'aide fournie pour finir ce travail. J'ai beaucoup appris auprès de toi depuis notre premier stage ensemble, et jusqu'à ce point final qu'est la thèse ; notamment sur l'importance de mettre de la rigueur et de la précision dans tout ce que l'on entreprend.

Je tiens à remercier chaleureusement Raphael SERRE et Elissa COUSIN pour tout le travail fourni au cours de ces derniers mois et pour la pertinence de chacune de vos remarques qui ont fait avancer le travail dans le bon sens, merci beaucoup.

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 Corinne NICOLINO-BRUNET et le Dr Charlotte GROSDIDIER ainsi que celui d'Immunologie de la Timone, le Dr Catherine FARNARIER, afin de réaliser mon recueil de données.

Je voudrais exprimer mes sincères remerciements aux autres enseignants de pneumologie, Mr le Professeur BARLESI, Mr le Professeur GREILLIER et Mr Le Professeur ASTOUL, pour m'avoir encadré avec soins au cours de mes années d'internat, ou plutôt devrais-je dire au cours de mes années du troisième cycle d'études médicales.

J'ai d'ailleurs une pensée toute particulière pour Mr le Professeur CHANEZ, je vous remercie pour votre bienveillance envers moi et votre souci quotidien pour me pousser à me poser des questions et à m'améliorer.

J'ai également une pensée pour l'ensemble des pneumologues de l'hôpital Nord, de Toulon et de Salon de Provence, avec qui, j'ai eu plaisir à travailler au quotidien dans la bonne humeur et dans la volonté de proposer des soins de qualités.

À Elise,

Mon amour, tu es rentrée dans ma vie il y'a désormais 8 ans, et depuis tu as toujours été là à mes côtés, à prendre soin de moi, à me pousser à dépasser mes limites et à faire de notre vie un magnifique sentier où nous marchons ensemble, pour tout cela je veux te remercier du fond du cœur.

Tu es la personne la plus gentille et la plus généreuse que je connaisse, et je pense que tu sais à quel point ce sont des qualités importantes à mes yeux... Je profite de chaque instant que nous passons ensemble, notamment lors de nos voyages loin de tous nos soucis sur nos îles grecques avec tes amis Escartefigue et Jojo le mérrou mais aussi tes copines les biquettes. Notre histoire commença il y a quelques années sur un non « catégorique » mais elle continuera, je l'espère, par un oui « définitif » ! Je n'en dis pas plus pour aujourd'hui, je te rappelle que j'ai des vœux à écrire dans quelques mois et que sinon je serai à court d'idées !

Je t'aime mon petit pote.

À ma famille,

Je remercie tout d'abord mes parents qui m'ont tout donné depuis ma naissance, j'ai eu la chance de grandir avec l'amour de ma maman et les conseils de mon papa qui m'ont toujours permis de faire les bons choix dans la vie. Je suis toujours très heureux de passer du temps avec vous que ce soit à Gargas ou au fond de la mer, je vous aime.

J'embrasse également très fort ma sœur Manu avec qui j'ai eu quelques disputes étant petit (je crois que c'est souvent le cas entre frère et sœur) mais avec qui je profite de chaque instant passé ensemble désormais. Une bise également à ma filleule Noémie, à Thibault et Laurent.

Je remercie ma mamie Marie-Rose pour m'avoir tant donné depuis mon plus jeune âge et d'être un modèle de gentillesse, d'intelligence et d'amour encore aujourd'hui à 98 ans !

J'ai une pensée pour ma cousine Pauline qui vit désormais en Argentine mais que j'embrasse fort et mon cousin Léo avec qui j'ai grandi, tout partagé depuis les soirées du cabanon jusqu'à notre appartement !

J'embrasse le reste de ma famille Vincent et Claudine, Nicolas, Stéphanie et les petits, Françoise et Florence, ma tante chérie Nani, Christophe, Véronique, Joris et Thibault. Mais également ceux qui ont toujours été présents pour moi Frédéric, Brigitte et Patricia.

Je fais également une dédicace à tous ceux avec qui j'ai grandi dans ma campagne natale au nord du Luberon et qui me sont chers : Ulysse, Gaël, Bastien, Antoine, Petit Pierre, à mes copains du rugby Polet, Fef, Gatine, Bastien, Djé, Victor, Damien, Thomas sans oublier Christian et Joëlle.

Un grand merci pour ma belle-famille qui m'a accueilli à bras ouverts rue du Soleil depuis maintenant de nombreuses années et chez qui il est toujours agréable d'aller « faire un plouf » le dimanche soir et même d'aller fêter une soutenance de thèse ! Marc et Lucie mais aussi Tanguy et Ludivine.

Passons aux Boys Énergés,

Avant tout je tiens à rendre hommage à Kadhou et Vounce qui ont cru se sentir au-dessus des autres et sont finalement revenu dans le groupe tels des enfants apeurés, merci à vous, vous nous avez montré à quel point vous étiez des pleutres !!

À Martinous, pour nos soirées hush, pour celles de l'été 2014 où il valait mieux rentrer « à papattes ». Merci pour tous ces fou-rires et ces moments géniaux, les week-end retour à la nature, les wolfy, les muevelo, les wei awards, les wigou wigou yeah, les mails SIRI, les GIFF, les soirées GOT, les pizza 4 Saisons... et j'en oublie. Mon aventure marseillaise n'aurait pas été la même si je ne t'avais pas rencontré !

Au marquis de chétiflor aussi connu comme Princess Charlie le maladroit, je te remercie pour ton amitié qui est désormais très précieuse pour moi puisqu'elle est de Qualité ! Pour tous ces moments passés tous les deux au red à refaire le monde, à parler végétarisme, pour ces week-end ski à descendre la montagnole, pour ces barbecues à Niolon. Mais surtout pour tes NB, tes chemisettes et pour ton art de vivre so charlie ! Je suis heureux d'être rentré dans « la Charlie sphère »

À mon Juju, mon partenaire de Porto, le sang du sang, à tes genoux fragiles, à nos verres partagés au Hush, à ces parties de pêche en bateau, à cette épopée en Europa League, à ta culture du sport et à ta passion irrationnelle pour les jeux !

À Nico, l'éternel rital gominé bien raasé sur les côtés ! Notre histoire commença lors d'une soirée baby mémorable qui fut le début de tout, merci pour tes fables, tes imitations de Sniper, tes shorts trop courts, ta Seat, ta passion pour les joueurs de foot qui jouent torse nu et à tous les chignons de la Vega qui n'en ont pas conscience !

À Momo, futur président de la République, j'espère que tu ne m'oublieras pas lorsque tu seras élu, merci pour tes discussions enflammées jusqu'au bout de la nuit, pour tes « non mais attends » et surtout pour tes soirées momauvaises. Je te préparerai une belle fête pour tes 30 ans !

À Val, merci d'avoir été si généreux et de nous avoir fait vivre tant de beaux moments dans la maison du bonheur, de toujours repousser les limites que ce soit sur neige ou sur la mer et surtout de n'avoir jamais renoncé à essayer de me couler dans la piscine !

À mon Poup's, merci pour tous ces triples anniversaires, ces soirées passés à enflammer le dancefloor sur de la House music, pour la Madrague, pour Douce France, pour Frédéric Mistral, pour tous ces « juges snap shayt » et surtout pour être CHAMPION DU MONDE !

À Gaudin le protestu, celui qui vit avec une tornade au quotidien, à la belle vie que l'on mène. Tu es descendu de Paris pour venir profiter du plus bel endroit du monde avec nous et j'en suis très heureux, en tout cas ne t'inquiète pas, pour toi ce sera gratuit ce soir !

À Jau le Diable, merci d'être amateur de poulet RÔÔTi, et d'être toujours dans les mauvais coups depuis le Drakkar. Mais attention pas de cou.. pour toi ce soir !

À Vounce Kazorg AKA Dr PAPAMODRU, merci pour toutes ces soirées Bd Baille, cette après-midi d'ado, pour les petits pois, pour toutes ces frappes mollassones, pour le Falcon doré, pour les « ça c'est ma .... », pour les doigts de pied bien tendus, pour ce WEI et pour ces lacs du Connemara qui ont failli avoir raison de nous !

À ma Kadher, le crétin des crétins, la virgule, celui-dont-on-ne-comprend-pas-quand-il-parle merci de transformer l'appart en salle de muscu, d'avoir organiser ce WE canyoning et d'avoir laissé aux générations futures un chant à la gloire du blason Xerri sur un air de Magnolia ! Pour le grouuuepe

À mon Philou, pour ces moments partagés à quatre à sillonner la région Rhone-Alpes pour trouver « un bon petit bouchon », pour ce week end pépito-cointreau et pour cette machine à fumée qui nous aura fait vivre de grand moments nottament dans ta propre maison !

À Thibault l'Idiot, la première personne qui m'a accueilli en médecine sur Marseille et sans qui je ne serai probablement pas là ce jour. Par contre pour les foots avec Djé oublie-moi !

A Guillaume, merci pour ton soutien lorsqu'on était au CCM et d'être toujours là au bon endroit au bon moment comme personne d'autre ne sait le faire !

À mes compères du 6emeA,

À Di Ste, parce qu'il est important de toujours dire la vérité et d'être honnête, de parler aux gens uniquement lorsqu'on a quelque chose à leur dire, de ne pas se blesser 2 jours avant de débiter l'internat, d'aimer le fromage de chèvre et de ne surtout pas faire le canard !

À Eloi, parce qu'il est également important de faire des LBA de qualité, de bien choisir là où on dort en congrès, de ne pas déchirer sa chemise et de parier des cafés au shifumi tous les jours.

On a fait 3 semestres ensemble, ceux où je me suis le plus régalé certainement, même si le premier restera comme le plus difficile pour moi. On a passé quelques soirées ensemble à

l'hôpital à dicter des comptes rendus, même si c'était dur, le fait d'être tous les trois nous a permis de surmonter ça et d'en revenir que plus fort. Merci les gars

Merci aussi à Donut la marmotte, Alex flex et Léonard le pichoune, Maaan de Saint-Agur, Ciao Pao, Anna tête en l'air, Megan so what, Charlotte the Princess, Marie le soi-disant dragon qui en fait n'en est pas un ! Flobitch, Carine, La Duduche, Stridou, Zouzou, Nouki, Mel, Club des 11 *et al* et enfin Maggit, Inès, Sophia, Claire et Papillon !

A tous les « anciens internes » auprès de qui j'ai tant appris, Xavier, Clotilde, Jeremy, Diane, Arnaud, Valerian, Benoît et Anaïs merci pour tout et surtout pour cette soirée à la boucherie de Lille !

Une dédicace pour toute la team pneumo et notamment la Dark, vous m'avez bien régalié pendant ces 4 années : Alice, Clarisse, pH A, Professeur Youssef, Ju la remontada, Mathieu le gapençais du Var, Bertraître et tous les autres.

Un grand merci à mes co-internes de stage : Nico le marathonien, Doumé le corso-antillais, Mathilde-symbicort et Jamón pour ce semestre qui fut riche en émotions et en fous rires.

Une dédicace pour Castelli, Hugo, Igor (le cauchemar des buffets), Pablo (le cauchemar des vacances), Georges et ses crocos, Manu, Rafiki, Buzz, Baptou, Pierre, Alexis, Fredo avec qui il est toujours bon de se retrouver autour d'une petite bière et à tous ceux que j'ai oublié... Un grand merci à tous pour votre soutien !

Et enfin une pensée pour ceux qui ne sont pas là, mais à qui je pense souvent ma tante Mireille, ma grand-mère Dora, mon grand-père Émile et Flo.

## **SOMMAIRE :**

<b>I. INTRODUCTION :</b>	<b>2</b>
<b>II. PATIENTS ET METHODES :</b>	<b>3</b>
1. POPULATION :	3
2. CLASSIFICATION DE LA POPULATION TRANSPLANTEE ETUDIEE :	5
3. DONNEES RECUEILLIES :	6
4. ANALYSE STATISTIQUE :	6
5. MODELISATION DE LA DYNAMIQUE DES NEUTROPHILES :	7
a. Description mathématique simplifiée.....	8
b. Description mathématique complète : équations .....	9
<b>III. RESULTATS :</b>	<b>11</b>
<b>IV. DISCUSSION :</b>	<b>18</b>
<b>V. BIBLIOGRAPHIE :</b>	<b>21</b>



## I. 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 2 dernières décennies eu égard l'expérience acquise par les équipes et une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique des complications, il n'en demeure pas moins que la principale cause de morbi-mortalité reste la dysfonction chronique de l'allogreffe pulmonaire (*Chronic Lung Allograft Dysfunction, CLAD*) (2). La CLAD est associée à un pronostic toujours très péjoratif avec une mortalité supérieure à celle de toutes les autres transplantations d'organes solides, et une morbidité accrue en termes de limitation fonctionnelle respiratoire et de qualité de vie. La CLAD s'exprime sous 2 phénotypes (obstructif, le plus fréquent et restrictif) souvent étroitement intriqués à un stade avancé de l'évolution. La forme obstructive, la plus courante de CLAD (environ 80%), définie par un Syndrome Bronchiolite Oblitérante (BOS), apparaît approximativement chez 10 % des patients par an, soit 30 % à trois ans et environ 50% à cinq ans (3). La BO se caractérise par l'apparition d'un remodelage anormal des petites voies aériennes avec une atteinte sous muqueuse et des cellules épithéliales par des processus fibrotiques, ce qui entraîne une obstruction progressive des bronchioles. Plus récemment a été décrite une forme restrictive de CLAD (*Restrictive Allograft Syndrome, RAS*) moins fréquente, mais souvent plus précoce, d'évolution plus rapide et donc plus sévère, fréquemment au-delà de toutes ressources thérapeutiques. Si des facteurs de risque de CLAD ont été régulièrement démontrés, au premier rang desquels la fréquence et la précocité de survenue de rejets aigus (cellulaires et/ou humoraux) mais tous les mécanismes d'apparition d'une CLAD ne restent encore pas tous élucidés, et de nombreux travaux cherchent à mieux comprendre ces processus.

L'un des principaux défis dans le suivi des patients transplantés pulmonaires est de détecter le plus précocement possible une CLAD débutante et mieux encore ses facteurs de risque afin d'en prévenir son développement et de mieux monitorer son évolution et son traitement par un suivi rapproché. De nombreuses études, auxquelles notre équipe a participé pour certaines, ont mis en évidence des biomarqueurs tels que la neutrophilie alvéolaire (4–10), l'étude du CO et du NO et autres gaz inertes dans l'air expiré (11) voire plus récemment des marqueurs issus d'une analyse génomique (12). Néanmoins ces méthodes de dépistage de

CLAD sont souvent complexes, coûteuses, et invasives, nécessitant un matériel spécifique et des équipes expérimentées, et ne peuvent donc pas être utilisées fréquemment en pratique clinique dans le cadre d'un suivi des transplantés.

Ainsi, il nous est apparu intéressant de pouvoir disposer de marqueurs non invasifs, d'utilisation facile pour le plus grand nombre, reproductibles, peu coûteux et pouvant être inclus dans un suivi de routine, permettant de détecter le plus précocement possible la survenue ultérieure d'une CLAD. L'objectif principal de notre travail actuel était de mettre en évidence un biomarqueur de pratique courante, en utilisant les données de la formule sanguine, afin de tenter de dégager un (ou plusieurs) facteur prédictif de CLAD en utilisant une modélisation mathématique de la cinétique de chaque population cellulaire périphérique au cours du temps, sur une population de transplantés ayant développés une CLAD avérée dans leur suivi post greffe à 3 ans.

## **II. PATIENTS ET METHODES :**

### **1. POPULATION :**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique (Equipe de transplantation pulmonaire du CHU de Marseille (APHM, Hôpital Nord, Aix Marseille Université, France)) portant sur des patients ayant eu une transplantation pulmonaire entre octobre 2009 et janvier 2014. 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 sur la CLAD validés 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 un diagnostic de CLAD (groupe CLAD) ou de stabilité fonctionnelle (groupe « Stable ») dans les 3 ans post greffe avait été validé par un comité d'adjudication de COLT constitué d'experts en TP.

Tous les patients inclus dans notre étude avaient eu une TP mono- ou bi-pulmonaire et avaient tous reçu, en accord avec les recommandations actuelles et les protocoles de notre établissement, un traitement immunosuppresseur (IS). Le traitement IS d'induction comportait de la méthylprednisolone (6 mg/kg/j le premier jour (J1) puis 2 mg/kg/j à J2 et J3, puis 1 mg/kg/j ensuite jusqu' à J8 avant la poursuite de la décroissance) associée, en l'absence de contre-indication, à des Globulines Anti Thymocytes (ATG) de Lapin (Institut Pasteur Mérieux, Lyon, France) à 1,5 mg/kg de J1 à J3. Le traitement par ciclosporine par voie intraveineuse continue (IVSE) était débuté dès J1 (avec un taux cible sérique à l'équilibre de concentration 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 IS de maintenance reposait sur une association de tacrolimus, mycophénolate mofetil (MMF) et des corticoïdes avec une décroissance régulière, jusqu'à un sevrage complet à 1 an post greffe, quand il était possible et en l'absence de complication.

Le traitement prophylactique et préemptif antiinfectieux (antibactérien et antifongique) suivait également les protocoles de l'équipe et était adapté au statut infectieux de chaque receveur avant et au moment de la TP et celui du donneur au moment du prélèvement. Sur le plan viral, chez les receveurs ayant une sérologie Cytomégalovirus (CMV) pré-greffe positive un traitement par gangiclovir, intraveineux initialement puis avec un relais oral (valganciclovir), était réalisé pendant les quatorze premiers jours et pour ceux avec un mismatch CMV (receveur séronégatif / donneur séropositif) le traitement était prolongé pendant les trois premiers mois.

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). Ce suivi était fait de façon systématique lors de chaque visite (mensuelle la 1ere année, puis tous les 2 mois la 2eme année et tous les 3 mois par la suite), lors d'une diminution des valeurs spirométriques contrôlées à domicile et télétransmis par Internet (Spirotel®) (13) 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) de plus de 10% de la valeur de base sur 2 jours consécutifs, une documentation était toujours programmée dans le centre de greffe avec 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 reconnue des complications), avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) et biopsies trans-bronchiques (BTB). Une infection respiratoire basse était définie par la mise en évidence d'une documentation bactérienne, fongique ou virale soit par examen des expectorations, de l'aspiration, 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 compatibles. En cas d'infection documentée, un traitement adapté était réalisé avec une durée adaptée à l'évolution, à l'efficacité et à la tolérance.

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).

La présence d'un Rejet Aigu (RA) cellulaire, défini selon la classification de l'International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) comme des anomalies histologiques tissulaires mise en évidence sur une BTB (14), entraînait la mise en place d'un traitement par bolus IV de méthylprednisolone.

## 2. CLASSIFICATION DE LA POPULATION TRANSPLANTÉE ETUDIÉE :

Le phénotype du statut évolutif des receveurs reposait sur les résultats de la commission d'adjudication (CA) de la cohorte COLT, commission constituée d'experts en TP participants à COLT mais ne prenant pas part aux conclusions concernant les receveurs suivis dans sa propre équipe. Selon les données morphologiques et fonctionnelles (le VEMS, la capacité vitale forcée (CVF), le Débit expiratoire maximal médian (DEMM)), les receveurs sont alloués d'un phénotype (stable ou CLAD) selon l'ISHLT. Le phénotype de *Bronchiolitis Obliterans Syndrome* (BOS) (15), est caractérisé par une perte de fonction, définie comme une diminution de plus de 20% du VEMS par rapport au meilleur VEMS (bestVEMS) obtenu dans le suivi post-transplantation à 3 semaines d'intervalle minimum après exclusion des autres causes (infections, rejets aigus...). Il existe un sous-groupe de BOS assez récemment défini qui présente comme caractéristique une amélioration sous Azithromycine nommée *Azithromycin-Responsive Allograft Dysfunction* (ARAD) (16). Le second phénotype de CLAD le plus fréquemment décrit est le *Restrictif Allograft Syndrome* (RAS) (17) défini comme une

chute du VEMS avec apparition d'un trouble ventilatoire restrictif et plus ou moins associée à des opacités tomodynamométriques. Il constitue une entité particulière de CLAD avec notamment une dégradation rapide de la fonction respiratoire et un pronostic sombre.

Nous avons sélectionné dans notre étude les receveurs classés par la CA à 3 ans post greffe, comme étant « Stable » ou au contraire ayant développé dans les 3 ans une CLAD (avec 4 phénotypes : BOS (de grade 1 à 3), ARAD, RAS et Mixte). Les patients décédés avant le délai requis des 3 ans et ceux qui avaient un phénotype jugé « inclassable » par la commission ont été exclus.

### 3. DONNEES RECUEILLIES :

Les données concernant les échantillons de sang réalisés dans les 3 mois avant la TP, quatre jours après puis à un mois, trois mois, six mois et puis chaque année jusqu'à trois ans de suivi ont été collectées de façon rétrospective ; ces données émanaient du laboratoire d'hématologie biologique (APHM, CHU Hôpital Nord, Aix Marseille Université, France) pour analyse de la numération leucocytaire (ADVIA hematology analyzer, Bayer, Leverkusen, Germany).

Les principales covariables cliniques et biologiques pouvant interférer dans le diagnostic du CLAD ont été recueillies dans les dossiers médicaux sur les 3 premières années de suivi : caractéristiques du donneur et du receveur (âge, sexe, pathologie initiale...), conditions post-opératoires précoces ainsi que les données concernant l'immunosuppression.

### 4. ANALYSE STATISTIQUE :

Une analyse descriptive a été effectuée sur l'ensemble de la cohorte et par groupe selon leur statut à 3 ans « Stable » ou « CLAD ». 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 (numération formule sanguine), 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. La probabilité de dysfonction chronique du greffon pulmonaire (CLAD) a été décrite avec un modèle de régression logistique binaire (modèle linéaire généralisé). L'analyse multivariée a été réalisée avec l'ensemble des variables (dont « C » qui modélise la célérité de retour à la norme des neutrophiles, décrit ci-dessous) retrouvées associées significativement au CLAD en analyse univariée avec  $p < 0,05$ . Une courbe ROC a été utilisée pour estimer le pouvoir de prédiction du modèle. L'aire sous la courbe (AUC) et son intervalle de confiance à 95% par méthode bootstrap à 1000 répliques a été calculée. Les corrélations entre deux variables quantitatives continues ont été évaluées avec le test de Spearman et leur association par régression linéaire afin d'estimer le coefficient beta qui les relie. 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 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/>).

## 5. MODELISATION DE LA DYNAMIQUE DES NEUTROPHILES :

De manière qualitative, les trajectoires des valeurs absolues de neutrophiles sont des courbes relativement erratiques lorsqu'elles sont considérées isolément. En revanche, lorsqu'elles sont considérées pour un ensemble de plusieurs patients, leur enveloppe est assez régulière et d'allure décroissante au cours du temps. Ceci est surtout vrai après une période initiale de 4 à 6 mois post-transplantation, car durant la période initiale les neutrophiles ont un comportement plus erratique. Après cette période initiale de 6 mois, les valeurs absolues de neutrophiles tendent à décroître nettement depuis des valeurs élevées vers des valeurs plus basses. De plus, la "célérité" (C) à laquelle ce retour à la moyenne se produit peut être reliée au statut CLAD, avec en général, un temps plus long pour les patients CLAD que pour les patients stables pour redescendre vers des valeurs de long-terme. Ainsi, et de manière plus quantitative, une méthode mathématique a été définie pour estimer cette "célérité" de retour

à la moyenne, pour chaque individu, de manière à pouvoir l'utiliser dans le modèle logistique binaire mentionné plus haut.

Sur le plan individuel, la valeur absolue des neutrophiles a un niveau moyen et un degré de variabilité qui évoluent au cours du temps, c'est pourquoi le modèle dynamique choisi est un modèle discret catégoriel qui décrit conjointement l'évolution de la moyenne mais aussi de la dispersion des valeurs. Le modèle discret catégoriel permet une implémentation relativement simple par rapport à des modèles alternatifs qui auraient pu également être envisagés, comme les modèles utilisant des variables continues.

#### a. Description mathématique simplifiée

Au cours du temps, les neutrophiles peuvent être classés dans une des six catégories ordonnées, dont les bornes de définition correspondent aux cinq percentiles 10%, 25%, 50%, 75% and 90% de la distribution des neutrophiles pour l'ensemble de la population analysée au temps  $T = 180$  jours. Avec le retour graduel des neutrophiles depuis des valeurs élevées vers des valeurs plus basses, la proportion de valeurs situées dans les catégories basses devrait augmenter au cours du temps, tandis que symétriquement, la proportion de valeurs dans les catégories hautes devrait diminuer.

Un modèle catégoriel non linéaire à effets mixtes a donc été défini pour décrire ce phénomène. Le modèle a été implémenté et estimé en utilisant le logiciel MONOLIX<sup>TM</sup> version 2018. Des effets mixtes ont été utilisés pour la dynamique des catégories, ce qui signifie que pour chaque patient, un paramètre individuel a été calculé et qui décrit "au mieux" la dynamique des neutrophiles : plus ce paramètre est grand, plus la vitesse (célérité) à laquelle les neutrophiles reviennent vers les valeurs de long terme est rapide.

Ce paramètre peut donc être interprété, avec une certaine prudence, comme une "vitesse" de retour à la moyenne. Cependant cette vitesse varie avec le temps (rapide initialement puis plus faible) et il convient de noter que cette vitesse ne peut pas se dériver directement de l'analyse d'une trajectoire individuelle : en particulier, elle n'est pas égale au taux de variation des neutrophiles pour un patient donné (à la différence de la définition "intuitive" d'une vitesse).

Pour tous les autres paramètres du modèle, une valeur moyenne pour toute la population a été estimée, aussi les autres paramètres ne sont pas disponibles au niveau individuel et n'entrent donc pas dans le modèle logistique binaire.

Enfin, il est utile de mentionner que ce modèle catégoriel pourrait être utilisé avec un nombre a priori quelconque de valeurs de neutrophiles et qui n'ont pas à être strictement attachées aux dates utilisées dans ce travail.

#### b. Description mathématique complète : équations

Le modèle définit une variable aléatoire catégorielle ordonnée à six états, pour laquelle la probabilité d'être dans un de ces six états dépend de la valeur d'une variable aléatoire  $L$ , selon que la valeur de  $L$  soit relative à certaines valeurs de seuil triées par ordre croissant. Les paramètres du modèle déterminent les valeurs de seuil, tandis que, selon une logique Bayésienne, la procédure d'estimation modifie les valeurs des paramètres du modèle jusqu'à l'obtention de la meilleure correspondance entre les fréquences des catégories observées et les fréquences des catégories prédites par le modèle.

Précisément, les cinq valeurs de seuil  $L_i$  pour la variable aléatoire  $L$  sont définis par les équations suivantes :

Tout d'abord,

$$f(L_0) = T_0 \left( 1 - C \frac{t}{t + 500} \right)$$

puis par quatre équations récursives (avec  $i$  prenant les valeurs 1 à 4):

$$f(L_i) = f(L_{i-1}) + T_i$$

Avec les conventions suivantes : la variable  $t$  est le temps en nombre de jours, l'origine  $t = 0$  est le jour de la greffe, et le modèle n'utilise que des valeurs de temps qui commencent à  $t = 180$ .

La fonction  $f$  est la fonction logistique standard standardisée  $f(x) = \frac{1}{1+e^{-x}}$  et les paramètres de "décalage"  $T_i$  sont des valeurs positives lorsque  $i=1$  à 4, tandis que le niveau initial  $T_0$  peut prendre des valeurs positives ou négatives (en pratique  $T_0$  sera le plus souvent négatif).

Ces formules permettent effectivement de définir une variable aléatoire catégorielle ordonnée à six états.



Le paramètre positif « C » introduit une dynamique avec une augmentation graduelle de la proportion des catégories d'ordre faible et symétriquement une augmentation de la proportion des catégories d'ordre élevé. Cette dynamique est plus forte initialement mais se stabilise progressivement à mesure que le ratio  $t/(t+500)$  se rapproche de la valeur un.

Des effets mixtes ont été utilisés pour l'estimation de « C », ce qui permet une estimation individuelle de ce paramètre, tandis que les autres paramètres ont été estimés à un niveau populationnel (même valeur pour tous les patients).

Le calcul est effectué par le logiciel d'analyse statistique MONOLIX™, version 2018, car ce logiciel possède une implémentation de l'algorithme SAEM (Stochastic Approximation of Expectation Maximization), qui est particulièrement adaptée à ce genre de situation. D'une manière générale, MONOLIX™ est un logiciel de calcul de modèles non linéaires à effets mixtes et est largement utilisé dans le domaine de la pharmacocinétique, et en particulier dans l'industrie pharmaceutique.

Enfin, les valeurs individuelles du paramètre « C » calculées par MONOLIX™ ont été injectées dans un modèle logistique binaire classique afin d'estimer leur pertinence pour la prédiction de la probabilité de rejet chronique du greffon pulmonaire.

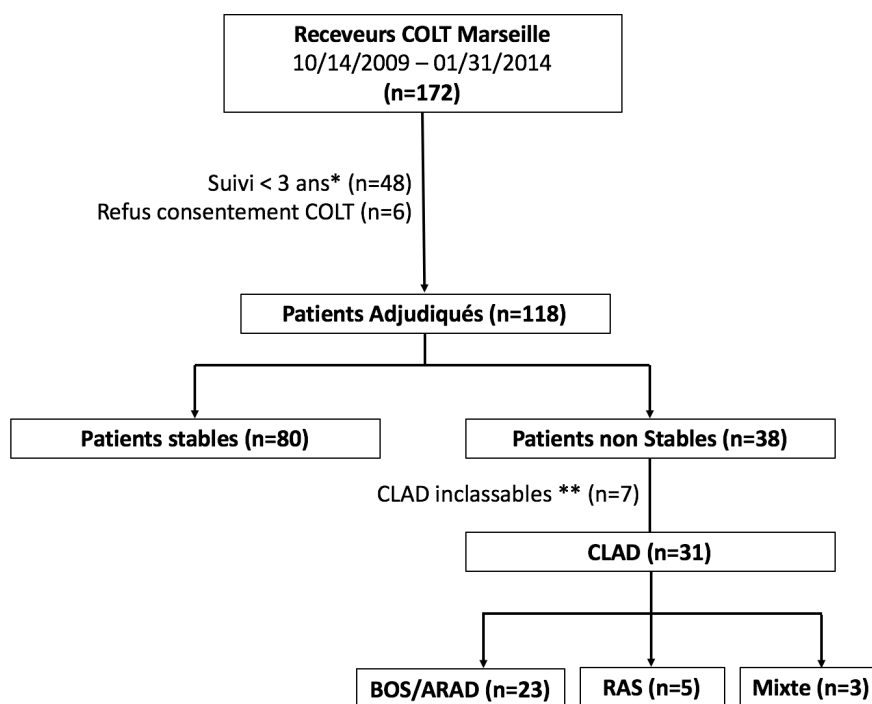


Figure 1 : Diagramme de flux de la population étudiée

### III. RESULTATS :

Parmi les 172 receveurs éligibles sur la période d'étude, seuls 111 ont été inclus (Figure 1), cinquante-quatre ont été exclus pour refus de participation à l'étude COLT ou devant un suivi insuffisant. Quarante-vingt patients ont été classés par la CA en phénotype « Stable » devant une fonction du greffon conservée. Parmi les 38 receveurs présentant des signes de CLAD, 23 ont été classés en BOS, 5 en RAS et 3 en Mixte. Sept de ces patients n'ont pas pu être classés par la CA et ont donc été exclus. L'âge médian des receveurs était de 47 ans [32 : 58] au moment de la greffe. Trente-six (32%) étaient transplantés dans le cadre d'une mucoviscidose (CF), 30 (27%) d'un emphysème et 29 (26%) d'un processus de fibrose pulmonaire/pathologie interstitielle diffuse. Les receveurs atteints de CF avaient moins de risque de présenter un CLAD à 3 ans (32 (40%) vs. 4 (13%)  $p=0,02$ ) (Tableau 1). Il existait une différence significative entre le groupe des receveurs « Stables » et le groupe des receveurs « CLAD » concernant la présence d'une infection bactérienne à 1 an, avec respectivement 18 (22%) et 16 (53%) ( $p=0,002$ ) et à 2 ans 11 (14%) et 11 (41%) ( $p=0,003$ ). Il existait également une différence significative sur la fréquence des épisodes de rejet aigu à 1 an, plus élevée dans le groupe CLAD (7 (23%) vs. 6 (8%)  $p=0,02$ ) que dans le groupe Stable (Tableau 2).

	Cohorte n=111	Stable n=80	CLAD n=31	p
<b>Caractéristiques du donneur</b>				
Sexe (Femme)	54 (49)	38 (47)	16 (52)	0.70
Age (Années)	44 [28; 56]	44 [28 ; 57]	44 [30; 54]	0.76
Fumeurs, n (%)	38 (34)	23 (28)	15 (48)	0.05
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (ratio)	407 ± 78	413 ± 80	391 ± 75	0.18
Cause du décès, n (%)				
<i>Traumatisme crânien</i>	12 (11)	7 (9)	5 (16)	
<i>Polytraumatisme</i>	23 (21)	16 (20)	7 (23)	
<i>Maladie cérébro-vasculaire</i>	51 (46)	39 (49)	12 (39)	0.40
<i>Suicide</i>	12 (11)	10 (12)	2 (6)	
<i>Anoxie</i>	10 (9)	7 (9)	3 (10)	
<i>Autres</i>	3 (3)	1 (1)	2 (6)	
<b>Caractéristiques du receveur</b>				
Sexe (Femme)	55 (50)	41 (51)	14 (45)	0.56
Age (Années)	47 [32; 58]	46 [29 ; 59]	48 [36; 58]	0.92
Poids (kg)	57 [47; 67]	57 [48 ; 67]	56 [47; 70]	0.76
Taille (cm)	166 ± 9	166 ± 9	164 ± 10	0.40
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20.6 [18.5 ; 23.7]	20.1 [18.3; 23.7]	21.9 [19.7; 23.7]	0.16
<b>Pathologie initiale</b>				
<i>Mucoviscidose</i>	36 (32)	32 (40)	4 (13)	
<i>Emphysème-BPCO</i>	30 (27)	19 (24)	11 (35)	0.02
<i>PID</i>	29 (26)	21 (26)	8 (26)	
<i>Autres</i>	16 (14)	8 (10)	8 (26)	
Colonisation bactérienne	54 (49)	42 (52)	12 (39)	0.19
Colonisation mycotique ( <i>Aspergillus</i> )	24 (22)	18 (22)	6 (19)	0.72
VEMS pre-transplantation (% théorique)	27 [22 ; 41]	27 [22 ; 41]	27 [23 ; 39]	0.70
CPT pre-transplantation (% théorique)	105 [66 ; 128]	110.5 [86 ; 133]	113.7 [79 ; 137]	0.20
DSA pre-transplantation	26 (23)	17 (21)	9 (29)	0.38
<b>Procédure</b>				
Type de transplantation				
<i>Lobaire</i>	3 (3)	3 (4)	0 (0)	
<i>Mono pulmonaire</i>	25 (23)	14 (17)	11 (35)	0.08
<i>Bi pulmonaire</i>	83 (75)	63 (79)	20 (64)	
Ischémie froide (min)	325 ± 58	329 ± 51	314 ± 72	0.28
Mismatch sexe	33 (30)	23 (29)	10 (32)	0.72
Mismatch groupe sanguin	12 (11)	11 (14)	1 (3)	0.11
Mismatch CMV	9 (8)	8 (10)	1 (3)	0.24
Mismatch EBV	4 (4)	3 (4)	1 (3)	0.89
Traitement d'induction (ATG)	96 (86)	67 (84)	29 (93)	0.18
<b>Réanimation post-greffe</b>				
Durée de ventilation mécanique (jours)	4 [1; 2]	3 [1; 17]	8 [1 ; 27]	0.11
DPG (stade 3)	31 (28)	19 (24)	12 (39)	0.11
Traitement Immunosuppresseurs				
<i>Corticothérapie</i>	111 (100)	80 (100)	31 (100)	-
<i>Ciclosporine</i>	108 (97)	78 (97)	30 (97)	0.83
<i>Tacrolimus</i>	3 (3)	2 (2)	1 (3)	0.83
<i>MMF</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
<b>Phénotype de CLAD</b>				
<i>BOS</i>			17 (55)	
<i>ARAD</i>			6 (19)	
<i>RAS</i>			5 (16)	
<i>Mixte</i>			3 (10)	

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients

(IMC : Indice de Masse Corporelle; BPCO : Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive; PID : Pneumonie Interstitielle Diffuse; DSA : Anticorps anti-*hla* Spécifique du Donneur; EBV : Eipstein-Barr Virus; DPG : Dysfonction Primaire du Greffon; MMF : Mycophénolate MoFetil)

		Cohorte n=111	Stable n=80	CLAD n=31	p
<b>Résultats</b>					
Infection bactérienne					
	1 mois	67 (60)	51 (64)	16 (52)	0.24
	6 mois	61 (55)	45 (56)	16 (52)	0.66
	1 an	<b>34 (31)</b>	<b>18 (22)</b>	<b>16 (53)</b>	<b>0.002</b>
	2 ans	<b>22 (21)</b>	<b>11 (14)</b>	<b>11 (41)</b>	<b>0.003</b>
	3 ans	9 (9)	6 (8)	3 (13)	0.42
Reactivation CMV					
	1 mois	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	6 mois	12 (11)	9 (11)	3 (10)	0.81
	1 an	7 (6)	4 (5)	3 (10)	0.35
	2 ans	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0.56
	3 ans	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Rejet Aigu Cellulaire					
	1 mois	27 (24)	17 (21)	10 (32)	0.23
	6 mois	14 (13)	8 (10)	6 (19)	0.18
	1 an	<b>13 (12)</b>	<b>6 (8)</b>	<b>7 (23)</b>	<b>0.02</b>
	2 ans	3 (3)	1 (1)	2 (7)	0.09
	3 ans	2 (2)	1 (1)	1 (4)	0.33
Rejet Humoral					
	1 mois	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	6 mois	5 (4)	2 (2)	3 (10)	0.10
	1 an	1 (1)	0 (0)	1 (3)	0.11
	2 ans	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
	3 ans	1 (1)	0 (0)	1 (3)	0.11

Tableau 2 : Résultats des principales covariables

Sur le plan fonctionnel, on trouve une différence significative dès un an de suivi concernant le VEMS (faisant partie de la définition du CLAD), avec des valeurs plus faibles à 3 ans et un VEMS médian à 47% de la théorique [37 : 59] dans le groupe CLAD versus 83% [68 : 95]  $p < 0,001$  dans le groupe Stable (figure 2 et Tableau 3). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la capacité pulmonaire totale (CPT).

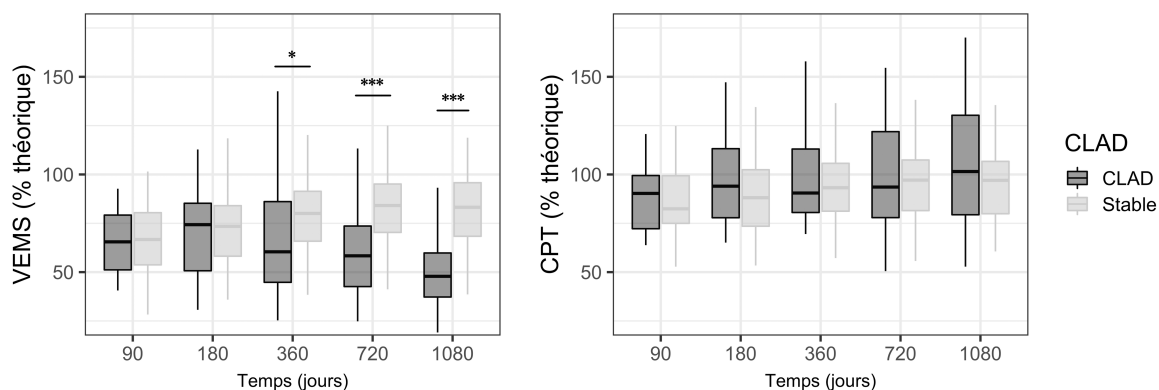


Figure 2 : Evolution de la fonction respiratoire dans le temps selon le groupe CLAD ou Stable

Test	Temps (jour)	Adjudication	median	Q1	Q3	p
VEMS	30	CLAD	65.5	51.15	79.2	0.78
		Stable	66.7	53.725	80.425	
	180	CLAD	74.3	50.7	85.25	0.49
		Stable	73.45	58.15	84.025	
	360	CLAD	60.4	44.775	86.1	0.02
		Stable	80.05	65.825	91.375	
	720	CLAD	58.35	42.6	73.6	<0.001
		Stable	84.1	70.325	95.1	
	1080	CLAD	47.85	37.25	59.8	<0.001
		Stable	83.2	68.35	95.775	
CPT	30	CLAD	90.3	72.225	99.45	0.61
		Stable	82.4	74.975	99.35	
	180	CLAD	94.0	77.85	113.2	0.13
		Stable	88.1	73.5	102.425	
	360	CLAD	90.5	80.525	113.025	0.48
		Stable	93.2	81.2	105.7	
	720	CLAD	93.55	77.9	121.925	0.73
		Stable	97.1	81.5	107.4	
	1080	CLAD	101.5	79.375	130.3	0.22
		Stable	97.0	79.9	106.7	

*Tableau 3 Données des explorations fonctionnelles respiratoires*

L'étude de la cinétique des populations leucocytaires (figure 3), ne montre pas de différence significative entre les taux de lymphocytes. En revanche, il existait une différence significative persistante dans le temps entre les 2 groupes « Stable » et groupe « CLAD », après une période de 180 jours, en ce qui concerne les autres sous-populations : les polynucléaires neutrophiles (PNN), les polynucléaires basophiles, les polynucléaires éosinophiles et les monocytes avec des valeurs significativement plus hautes dans le groupe CLAD. Le tableau 4 montre les résultats de l'analyse intermédiaire que nous avons réalisé en comparant dans chaque bras les mesures répétées, pour chaque sous-population leucocytaire et le coefficient retrouvé correspond à la différence de compte cellulaire entre le groupe CLAD et le groupe Stable. La différence était la plus grande, entre les deux bras, en ce qui concerne les PNN avec une valeur retrouvée à 1,13 G/L [0,52 : 1,63] p=0,01.

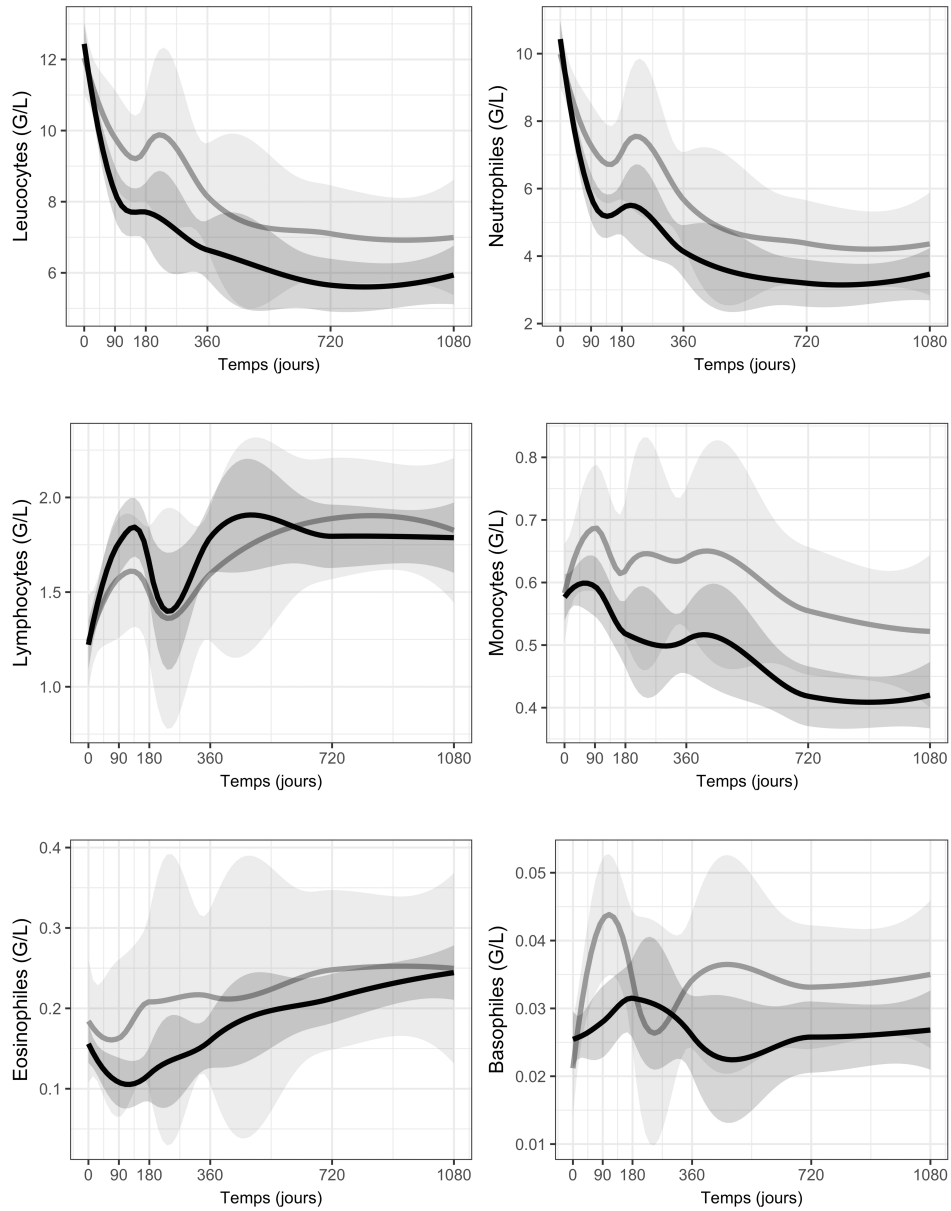


Figure 3 : Modélisation mathématique de la cinétique de chaque population dans le temps

<b>Stable vs CLAD</b>	<b>Coefficient (G/L)</b>	<b>intervalle [95% CI]</b>	<b>valeur p</b>
Leucocytes	1.29	[0.71-1.86]	0.002
Neutrophiles	1.13	[0.52-1.63]	0.001
Lymphocytes	-0.11	[-0.22-0.02]	0.49
Monocytes	0.11	[0.06-0.14]	<0.001
Eosinophiles	0.04	[0.02-0.6]	0.01
Basophiles	0.007	[0.002-0.01]	0.02

Tableau 4 : Différences estimés de compte cellulaires pour chaque population entre le groupe CLAD et Stable

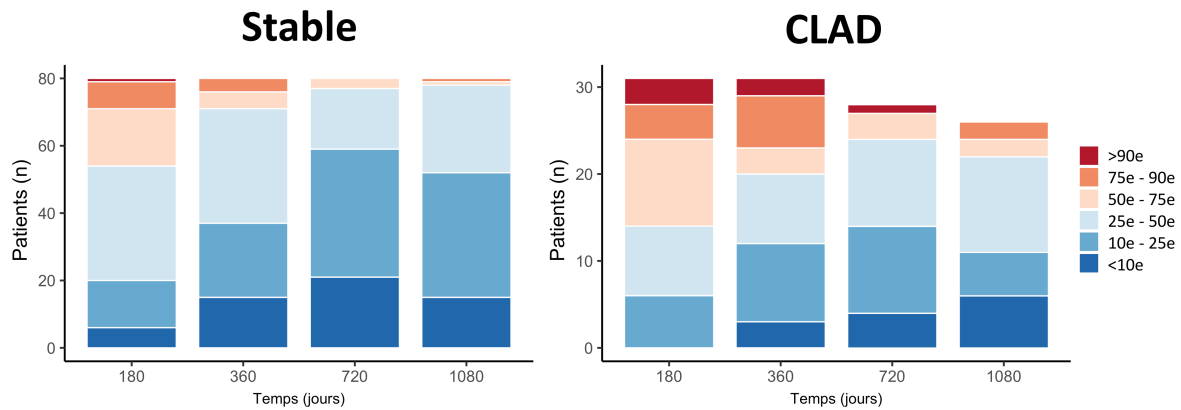


Figure 4 : Répartition des taux de PNN dans le temps

Ces résultats étaient particulièrement remarquables sur la population de PNN avec une dynamique claire comme le montre l'histogramme (figure 4) où les valeurs de PNN sont recoupées en 6 catégories selon les percentiles suivant 10%, 25%, 50%, 75% et 90%. On voit qu'il existe une tendance chez les receveurs développant une CLAD à conserver des taux élevés de PNN dans le temps avec un retour à la moyenne plus lent.

A partir de ces données, nous avons réalisé une modélisation de la cinétique pour chaque patient avec un modèle catégorique ordonné dans Monolix, à partir de 180 jours, pour passer d'une catégorie à une autre. Il a permis de mettre en évidence un coefficient de transition, que nous appellerons « C » pour célérité, dont les valeurs s'échelonnent de 0 à 3 et qui correspond à la dynamique de transition d'une catégorie à une autre au cours du temps.

Selon cette modélisation non linéaire, plus la valeur de « C » est grande, ce qui correspond à une décélération rapide du taux de PNN et un retour à la moyenne rapide, plus la probabilité d'apparition d'une CLAD est faible (figure 5). Ceci est encore plus significatif après exclusion des patients atteints de mucoviscidose, du fait de la faible probabilité d'apparition de CLAD à 3 ans dans ce groupe.

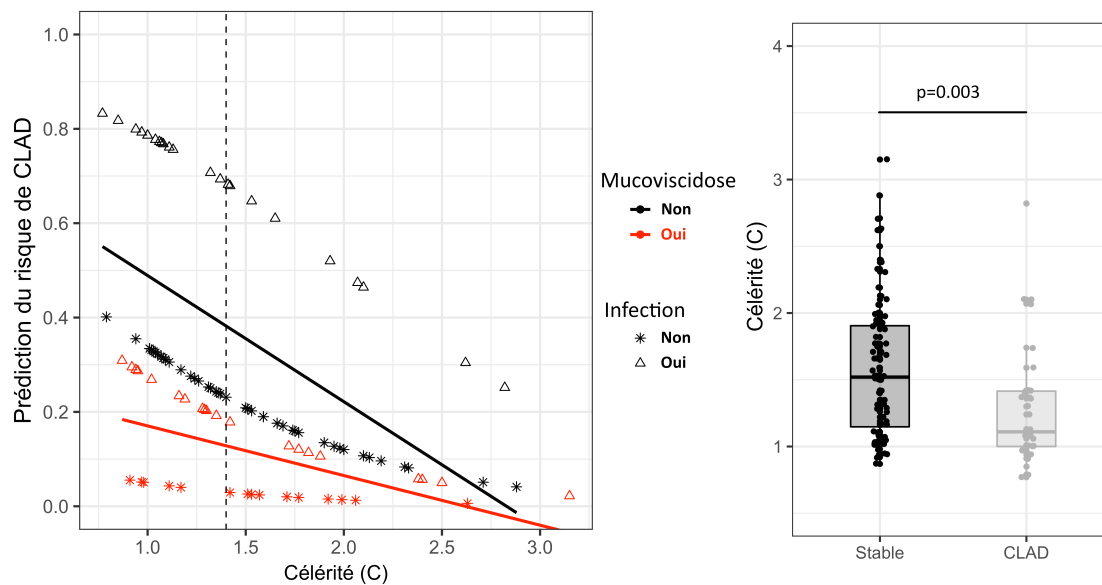


Figure 5 Prédiction du risque de CLAD selon la valeur de Célérité

	OR	Univariée IC 95%	p	OR	Multivariée IC 95%	p
Coefficient C	0.25	[0.08-0.66]		<b>0.24</b>	<b>[0.06-0.76]</b>	<b>0.02</b>
Pathologies initiales						
<i>Mucoviscidose</i>		Reference				
<i>Emphysème-BPCO</i>	4.63	[1.37-18.65]	0.02			
<i>PID</i>	3.05	[0.84-12.63]	0.10			
<i>Autres</i>	8.00	[2.02-36.93]	0.004			
Mucoviscidose	0.22	[0.06-0.63]	0.01	<b>0.09</b>	<b>[0.02-0.35]</b>	<b>0.002</b>
Résultats						
<i>Infection bactérienne (1 an)</i>	3.94	[1.63-9.74]	0.003	<b>4.22</b>	<b>[1.27-15.37]</b>	<b>0.02</b>
<i>Infection bactérienne (2 ans)</i>	4.31	[1.59-11.89]	0.004	<b>4.66</b>	<b>[1.29-18.58]</b>	<b>0.02</b>
<i>Rejet Aigu cellulaire (1 an)</i>	3.70	[1.12-12.60]	0.03	3.92	[0.74-21.85]	0.10

Tableau 5 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs d'apparition d'une CLAD

Le Tableau 4 montre les résultats de l'analyse de régression logistique univariée et multivariée pour prédire l'apparition d'une CLAD. En analyse multivariée Il apparait que la mucoviscidose est un facteur protecteur avec un risque plus faible (Odd Ratio (OR) : 0,09 [0,02-0,35] p= 0,002) de développer une CLAD. En revanche, on retrouve un lien significatif, avec un risque majoré, chez les patients présentant des infections bactériennes à 1 an et 2 ans avec respectivement un OR à 4,22 [1,27-15,37] et 4,66 [1,29-18,58] p=0,02. Après ajustement sur ces facteurs confondant, C est toujours associé de façon significative avec l'apparition d'une CLAD avec un OR à 0,24 [0,06-0,76] p= 0,02. Plus les valeurs de C sont élevées (donc un retour



à la moyenne rapide) plus la probabilité d'apparition d'une CLAD est faible. Nous avons généré une courbe ROC afin d'évaluer les performances de notre outil, elle retrouve une aire sous la courbe de 0,82 [71%-91%] (Figure 5) ce qui permet de prédire le CLAD avec une bonne sensibilité et spécificité selon la valeur de C.

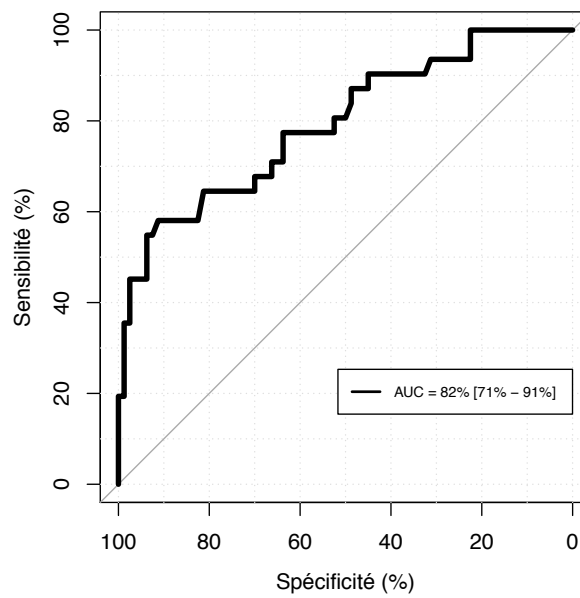


Figure 6 : Courbe ROC de prédiction d'une CLAD selon la célérité C

#### IV. DISCUSSION :

Nous avons montré sur une cohorte importante de transplantés pulmonaires, grâce à une modélisation mathématique, la pertinence de biomarqueurs (neutrophilie périphérique persistante dans le cours évolutif de la greffe) dans la prédiction de développement de CLAD (très précocement avant le diagnostic).

A notre connaissance, il s'agit de la première étude publiée permettant de prédire une CLAD avec des biomarqueurs non invasifs, peu coûteux et d'utilisation facile pour l'ensemble de la communauté médicale et reproductibles.

Il était déjà établi que la population de Neutrophiles pourrait jouer un rôle déterminant dans l'apparition d'une CLAD chez les receveurs d'une TP, probablement du fait d'une inflammation

à PNN non ciblée par les IS, mais il apparaît qu'elle pourrait également avoir un rôle dans la réponse thérapeutique prévisible à l'azithromycine chez une certaine catégorie de patients (ARAD)(18). Il avait ainsi été démontré par plusieurs études que les PNN étaient présents de façon anormalement élevés (en dehors de toute infection) dans le LBA des receveurs développant une CLAD et ceci de façon précoce, avant même le diagnostic de BOS. Ce recrutement des PNN s'explique notamment par la création d'un gradient de chimiotactisme par les cellules épithéliales et la production d'IL-8, comme notre équipe (19) et d'autres l'ont démontrées (5,6,8,9,18,20–22). Il a été prouvé que la présence de PNN était à l'origine de dommages sur les cellules épithéliales par l'intermédiaire de cytokines pro inflammatoires (23). Cependant les auteurs de ces études se sont surtout intéressés à la neutrophilie tissulaire, au sein de l'allogreffe et en particulier au niveau alvéolaire en réalisant des LBA. Notre étude est, à notre connaissance, la première à avoir réussie à établir un lien qui soit significatif entre l'apparition d'une CLAD et la cinétique des PNN circulants sanguins. En effet, cette étude a permis de montrer qu'on observait des différences significatives chez les patients porteurs d'une CLAD ; et pour cela nous avons dû utiliser une modélisation mathématique car cette différence n'aurait pas pu être démontrée à l'échelle individuelle. Les variations de taux de PNN dans le temps pour un même individu varient de façon éradique sans qu'il soit possible de mettre en évidence de trajectoire prévisible de façon isolée, mais en prenant un ensemble de patient nous avons démontré, grâce à l'utilisation du modèle mathématique, que les patients atteints d'une CLAD avaient tendance à garder plus longtemps des taux plus élevés de PNN circulants. Cela s'est traduit par l'obtention d'un coefficient, que nous avons appelé Célérité, qui correspond à une « Vitesse de décroissance » des PNN pour effectuer un retour à la moyenne à partir de 180 jours et qui était plus élevé chez les patients non atteints de CLAD. Ce paramètre semble surtout intéressant, en ce qui concerne les patients non atteints de Mucoviscidose (du fait d'un risque plus important de CLAD à 3 ans chez ces patients) pour prédire l'apparition d'une CLAD après avoir ajusté sur les facteurs confondants comme les infections bactériennes, notamment à *Pseudomonas*, dont on sait qu'elles ont été décrites comme un facteur indépendant de CLAD (24). Ce modèle a montré des performances intéressantes avec des bonnes valeurs de Sensibilité et de Spécificité pour prédire l'apparition d'une CLAD.

Même si l'utilisation et l'interprétation à l'échelle individuelle de cet outil sont encore difficiles à ce jour, il apparaît évident qu'il puisse avoir un rôle, notamment dans un modèle prédictif

multivarié, dans le futur pour permettre un diagnostic précoce chez les patients présentant une CLAD. Cet outil, peu coûteux pourrait être utilisable par l'ensemble des équipes de greffes. En revanche, il est nécessaire de confirmer notre découverte en réalisant des études complémentaires prospectives de plus grande ampleur pour mieux étudier ces phénomènes. En effet, il apparaît nécessaire d'affiner le diagnostic de CLAD en trouvant des facteurs prédictifs performants permettant un dépistage précoce.

En ce qui concerne les autres populations, on voit qu'il n'y a pas de corrélation entre la cinétique des lymphocytes et le CLAD, mais ceci s'explique probablement par le fait que cette population soit ciblée par le traitement IS (les inhibiteurs de calcineurine). Ainsi leurs valeurs sont donc abaissées dans les deux groupes lorsque le traitement est instauré et nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative.

Il apparaît en revanche (Figure 3 et Tableau 4) qu'une différence significative existe sur les autres sous-populations. Dans cette étude, la cinétique des PNN apparaissant clairement en lien avec la probabilité d'une CLAD, le modèle mathématique a donc été calqué sur leur cinétique. Cependant, il paraît clair que des études complémentaires dédiées devraient être réalisées pour préciser s'il existe un lien ou non entre ces populations et l'apparition d'une CLAD.

## V. 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. *The Lancet*. 3 janv 1998;351(9095):24-7.
2. Sato M. Chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation: the moving target. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 1 févr 2013;61(2):67-78.
3. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 1 oct 2017;36(10):1047-59.
4. Neurohr C, Huppmann P, Samweber B, Leuschner S, Zimmermann G, Leuchte H, et al. Prognostic Value of Bronchoalveolar Lavage Neutrophilia in Stable Lung Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1 mai 2009;28(5):468-74.
5. Devouassoux G, Drouet C, Pin I, Brambilla C, Brambilla E, Colle P-E, et al. Alveolar neutrophilia is a predictor for the bronchiolitis obliterans syndrome, and increases with degree of severity. *Transpl Immunol*. 1 nov 2002;10(4):303-10.
6. Reynaud-Gaubert M, Marin V, Thirion X, Farnarier C, Thomas P, Badier M, et al. Upregulation of chemokines in bronchoalveolar lavage fluid as a predictive marker of post-transplant airway obliteration. *J Heart Lung Transplant*. 1 juill 2002;21(7):721-30.
7. Reynaud-Gaubert M, Thomas P, Badier M, Cau P, Giudicelli R, Fuentes P. Early detection of airway involvement in obliterative bronchiolitis after lung transplantation. Functional and bronchoalveolar lavage cell findings. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 2000;161(6):1924-9.
8. Zheng L, Walters EH, Ward C, Wang N, Orsida B, Whitford H, et al. Airway neutrophilia in stable and bronchiolitis obliterans syndrome patients following lung transplantation. *Thorax*. 1 janv 2000;55(1):53-9.
9. Henke JA, Golden JA, Yelin EH, Keith FA, Blanc PD. Persistent Increases of BAL Neutrophils as a Predictor of Mortality Following Lung Transplant. *CHEST*. 1 févr 1999;115(2):403-9.
10. Riise GC, Williams A, Kjellstrom C, Schersten H, Andersson BA, Kelly FJ. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients is associated with increased neutrophil activity and decreased antioxidant status in the lung. *Eur Respir J*. 1 juill 1998;12(1):82-8.
11. Van Muylem A, Knoop C, Estenne M. Early Detection of Chronic Pulmonary Allograft Dysfunction by Exhaled Biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2007;175(7):731-6.
12. Danger R, Royer P-J, Reboulleau D, Durand E, Loy J, Tissot A, et al. Blood Gene Expression Predicts Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Front Immunol [Internet]*. 2018 [cité 1 sept 2018];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01841/full>
13. 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.
14. 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.

15. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 1 févr 2014;33(2):127-33.
16. Vanaudenaerde BM, Meyts I, Vos R, Geudens N, Wever WD, Verbeken EK, et al. A dichotomy in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation revealed by azithromycin therapy. *Eur Respir J*. 1 oct 2008;32(4):832-42.
17. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): A novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 1 juill 2011;30(7):735-42.
18. Verleden SE, Vandermeulen E, Ruttens D, Vos R, Vaneylen A, Dupont LJ, et al. Neutrophilic Reversible Allograft Dysfunction (NRAD) and Restrictive Allograft Syndrome (RAS). *Semin Respir Crit Care Med*. juin 2013;34(03):352-60.
19. Mamessier E, Milhe F, Badier M, Thomas P, Magnan A, Reynaud-Gaubert M. Comparison of induced sputum and bronchoalveolar lavage in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mai 2006;25(5):523-32.
20. Zheng L, Whitford HM, Orsida B, Levvey BJ, Bailey M, Walters EH, et al. The Dynamics and Associations of Airway Neutrophilia Post Lung Transplantation. *Am J Transplant*. 1 mars 2006;6(3):599-608.
21. DiGiovine B, Lynch JP, Martinez FJ, Flint A, Whyte RI, Iannettoni MD, et al. Bronchoalveolar lavage neutrophilia is associated with obliterative bronchiolitis after lung transplantation: role of IL-8. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 nov 1996;157(9):4194-202.
22. Kennedy VE, Todd JL, Palmer SM. Bronchoalveolar Lavage as a Tool to Predict, Diagnose, and Understand Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mars 2013;13(3):552-61.
23. Verleden SE, Ruttens D, Vos R, Vandermeulen E, Moelants E, Mortier A, et al. Differential cytokine, chemokine and growth factor expression in phenotypes of chronic lung allograft dysfunction. *Transplantation*. janv 2015;99(1):86-93.
24. Botha P, Archer L, Anderson RL, Lordan J, Dark JH, Corris PA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation*. 15 mars 2008;85(5):771-4.

## 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.