



HAL
open science

Effet de l'âge du donneur sur la survie en transplantation pulmonaire : étude rétrospective multicentrique à partir de la base de données COLT

Bérénice Reucherand

► To cite this version:

Bérénice Reucherand. Effet de l'âge du donneur sur la survie en transplantation pulmonaire : étude rétrospective multicentrique à partir de la base de données COLT. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03867156

HAL Id: dumas-03867156

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03867156v1>

Submitted on 23 Nov 2022

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Pneumologie

par

Bérénice REUCHERAND

Née le 14/02/1994

Présentée et soutenue publiquement le 03/10/2022

**Effet de l'âge du donneur sur la survie en transplantation pulmonaire : étude
rétrospective multicentrique à partir de la base de données COLT.**

Président : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Adrien TISSOT

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur François-Xavier Blanc.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Merci pour votre accompagnement au cours de ces années d'internat, ainsi que pour votre écoute et votre bienveillance.

Monsieur le Docteur Adrien Tissot.

Merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse, je suis honorée de pouvoir à nouveau travailler sous ta supervision. Je te remercie profondément pour ton soutien, tes précieux conseils et la richesse de ton approche scientifique, mais surtout pour ta gentillesse et tes qualités humaines.

Monsieur le Professeur Jean-Christian Roussel.

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury et de juger ce travail. Merci de nous apporter votre expertise sur cette thématique. Soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Docteur Isabelle Danner-Boucher.

Tu me fais l'honneur de juger ce travail, je te remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Merci également pour ton encadrement bienveillant au cours de ces années d'internat.

Madame le Docteur Morgane Penhouët.

C'est un honneur et un plaisir de te compter parmi les membres de ce jury. Merci pour ton humour, ta bonne humeur communicative. Je te remercie également pour tout le temps et l'énergie que tu as donnés pour les intérêts de tes co-internes.

A Monsieur le Docteur Thomas Senage.

Je vous remercie sincèrement pour votre contribution à ce travail et la qualité des analyses statistiques que vous m'avez proposées. Veuillez trouver ici ma plus grande reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Philippe Lacoste.

Tu es à l'origine de ce travail, qui sans toi n'aurait probablement pas vu le jour. Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance pour mener à bien ce projet.

A Aurore Foureau.

Merci pour ta disponibilité, ta réactivité et ton aide lors de la rédaction de ce travail.

A tous les pneumologues du CHU de Nantes et du CHD de La Roche Sur Yon.

A chaque membre des équipes paramédicales de pneumologie du CHU de Nantes.

A tous mes co-internes, de pneumologie et d'ailleurs, pour la joie partagée, l'entraide et ces liens solides tissés au cours de cet internat.

A Lise, merci pour ta constante bonne humeur, et ton aide cette année alors que je me perdais dans les démarches administratives...

A Thomas, ces dernières heures de rédaction ont été plus douces en ta compagnie. Merci pour ton amitié depuis toutes ces années.

A Marie, Audrey, Clara, quelle chance d'avoir partagé ces années d'internat avec vous. Merci pour vos belles amitiés.

A tous mes amis, tous si importants.

Julie et Nicolas, pour ces années d'externat, ces voyages mouvementés, votre amitié durable.

Laura, pour ces heures de discussion si riches, ton empathie hors-norme, ton amitié précieuse.

Laurent, tu es un de mes piliers, merci pour tout.

A Anne Sophie, merci infiniment pour ton aide, ton écoute et ton soutien infaillible pendant la préparation de cette thèse. Surtout, merci de m'accorder ton amitié, qui m'est si chère.

A ma famille, aimante et aimée.

A mes frères, Paul et Edouard,

A mon père, pour ton soutien et notre complicité.

A Christophe, merci encore pour ta relecture de dernière minute.

A Brune, rayon de soleil, j'ai hâte de prendre le temps de connaître tes jeux et tes rêveries.

A Margaux, infaillible dans tout ce que tu accomplis, ton soutien l'est également et je t'en remercie profondément.

A ma mère, pour ton écoute illimitée, ta disponibilité, ta tendresse inconditionnelle, ta confiance, merci pour tout, merci mille fois.

Elsa, évoluer à tes côtés est une richesse de chaque instant. Merci pour l'incroyable personne que tu es.

Table des matières

Liste des abréviations	1
1. Introduction.....	2
1.1 La transplantation pulmonaire.....	2
1.1.1 Généralités	2
1.1.2 Pénurie de greffons pulmonaires.....	6
1.1.3 Du donneur idéal au donneur à critères élargis en transplantation pulmonaire	8
1.1.4 Influence des principaux critères élargis sur les résultats de la transplantation pulmonaire	10
1.2 Impact du donneur âgé en transplantation pulmonaire : état des connaissances.....	12
1.3 Objectifs de l'étude	15
2. Méthodes	16
2.1 Design de l'étude.....	16
2.2 Population étudiée.....	16
2.2.1 Critères d'inclusion.....	16
2.2.2 Critères d'exclusion	16
2.3 Données de l'étude	17
2.3.1 Variables sélectionnées.....	17
2.3.2 Date des dernières nouvelles	17
2.3.3 Dysfonction chronique du greffon pulmonaire.....	17
2.3.4 Gestion des données manquantes.....	18
2.4 Analyses statistiques	18
3. Résultats.....	19
3.1 Diagramme de flux	19
3.2 Description de la population de l'étude.....	20
3.2.1 Analyse descriptive de l'âge des donneurs.	24
3.2.2 Comparaison entre les donneurs de plus de 60 ans et les donneurs de moins de 60 ans. .	25
3.2.3 Analyse descriptive de l'âge des receveurs.....	25
3.2.4 Comparaison entre les receveurs de greffons de plus 60 ans et les receveurs de greffons de moins de 60 ans.....	27
3.3 Survie	29
3.3.1 Survie globale	29
3.3.2 Identification des potentiels facteurs de risque de mortalité.....	30
3.3.3 Modèle multivarié	35

4. Discussion	36
4.1 Résumé des résultats	36
4.2 Analyse des résultats.....	36
4.2.1 Greffons issus de donneurs âgés et survie post-transplantation.....	36
4.2.2 Attribution des greffons issus de donneurs âgés	46
4.3 Limites et forces de l'étude	50
4. Conclusion	51
Références bibliographiques	52
Annexes	61
Annexe 1 : La cohorte COLT	61
Annexe 2 : CRISTAL.....	63

Liste des abréviations

ABM : Agence de la Biomédecine
BOS : Bronchiolitis Obliterans Syndrome
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
COLT : Cohort in Lung Transplantation
CRF : Capacité Résiduelle Fonctionnelle
CVF : Capacité Vitale Forcée
DPG : Dysfonction Primaire du Greffon
DCGP : Dysfonction Chronique du Greffon Pulmonaire
ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire
IMC : Indice de Masse Corporelle
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
ISHLT : International Society for Heart and Lung Transplantation
PA : Paquets-Années
PEP : Pression Expiratoire Positive
PID : Pneumopathies Interstitielles Diffuses
PPEV : Perfusion Pulmonaire Ex-Vivo
RAS : Restrictive Allograft Syndrome
TM6 : Test de Marche de 6 minutes
VEMS : Volume Expiratoire Maximale par Seconde
VNI : Ventilation Non Invasive

1. Introduction

1.1 La transplantation pulmonaire

1.1.1 Généralités

C'est dans le sillage de la transplantation rénale, pour laquelle des premiers succès entre jumeaux homozygotes ont été rapportés à partir de 1954, qu'une première transplantation mono-pulmonaire fut tentée en 1963 chez l'homme aux Etats-Unis. Le receveur, un prisonnier condamné à mort hospitalisé pour pneumopathie sur cancer non résecable, survécut 18 jours. Une quarantaine de transplantations mono-pulmonaires furent ensuite réalisées dans le monde jusqu'au début des années 1980, mais avec une faible survie des receveurs, n'excédant pas quelques mois. Ce n'est qu'à la suite du développement de la Ciclosporine, et de son approbation par la Food and Drug Administration en 1983, que la transplantation d'organe solide a connu un réel essor. L'équipe de Bruce Reitz en Californie a réussi la première transplantation cardio-pulmonaire ayant abouti à une survie prolongée de 5 ans, chez une patiente présentant une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique. A Toronto, Joël Cooper a réalisé en 1983 plusieurs transplantations monopulmonaires chez des patients atteints de fibrose pulmonaire, pour lesquelles sont rapportés des résultats encourageants. Son équipe a ensuite pratiqué avec succès la première transplantation bi-pulmonaire en 1986 (1).

La première transplantation pulmonaire a été réalisée en France en 1987. Le nombre de transplantations pulmonaires a connu depuis une augmentation progressive jusqu'à la pandémie de COVID-19, avec 4500 greffes pulmonaires réalisées dans le monde en 2019 dans 260 centres, dont 384 en France (2,3). Les transplantations bi-pulmonaires représentent actuellement 91% des greffes pulmonaires selon les données de l'Agence de la Biomédecine (ABM) (3).

A ce jour, la transplantation pulmonaire est une option à considérer chez des patients présentant une insuffisance respiratoire chronique terminale, à haut risque de décès en lien avec leur pathologie respiratoire dans les 2 ans. Les candidats à la greffe pulmonaire doivent présenter un état général conservé, l'absence de contre-indication et une probabilité élevée de survie à 5

ans après la transplantation (80%) (4). Il est montré que la transplantation pulmonaire permet d'améliorer, outre la survie, la qualité de vie de ces patients sélectionnés (5).

En 2020, les maladies ayant conduit à l'indication de transplantation pulmonaire sont principalement la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (36%), les pneumopathies interstitielles diffuses (PID) (dont la fibrose pulmonaire idiopathique) (27%), l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (10%) et la mucoviscidose (8%). On note depuis 2020 une nette diminution des inscriptions sur liste de greffe pulmonaire pour mucoviscidose (21% des patients inscrits sur liste de greffe pulmonaire en 2019) (3) suite au développement des modulateurs du canal *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR), notamment de la trithérapie elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor (6).

La survie post transplantation s'est améliorée depuis les années 1990, grâce à une meilleure sélection des donneurs et des receveurs, aux progrès des techniques chirurgicales et d'anesthésie-réanimation, des protocoles d'immunosuppression et de la prise en charge globale des patients transplantés. En France, la survie à 5 ans est évaluée à 62,7% pour les patients ayant reçu une transplantation bi-pulmonaire entre 2004 et 2019, en constante augmentation (figure 1) (3).

Parmi les avancées chirurgicales les plus notables, il a été proposé en 1990 la réalisation d'anastomoses bronchiques bilatérales au lieu d'une anastomose trachéale, permettant de diminuer le risque d'ischémie et de déhiscence anastomotique (7). Cette technique a permis d'introduire la transplantation pulmonaire séquentielle à partir de 1992 (8) remplaçant la transplantation en bloc, permettant ainsi des greffes *off-pump* (sans recours à une circulation extracorporelle) moins à risque de dysfonction primaire du greffon (DPG) (9). La voie d'abord chirurgicale a également évolué. Depuis le début des années 2000, la thoracotomie bilatérale est préférée à la classique voie *clamshell*, consistant en une bi-thoraco-sternotomie transverse, permettant ainsi de diminuer les risques de complications infectieuses ou vasculaires locales, d'améliorer les douleurs et la fonction respiratoire en post-opératoire (10,11).

Concernant l'immunosuppression, des protocoles d'induction ont été introduits à partir des années 1990. Reposant sur le sérum anti-lymphocytaire ou les anticorps monoclonaux ciblant le récepteur à l'interleukine 2 (Basiliximab), ils permettraient de réduire ou retarder l'incidence du rejet aigu, et possiblement de la dysfonction chronique du greffon pulmonaire (DCGP) (12–14). L'immunosuppression d'entretien est le plus fréquemment assurée par l'association d'un anti-calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus), d'un antimétabolite (azathioprine, mycophénolate mofétil ou acide mycophénolique) et de corticostéroïdes. Le tacrolimus, introduit en 1997, est maintenant largement plus prescrit que la ciclosporine dans la majorité des centres de transplantation pulmonaire et semble réduire la survenue de DCGP (15).

Concernant les techniques d'anesthésie-réanimation, une des avancées les plus notables des dernières décennies est l'utilisation de l'oxygénation par membrane extra-corporelle (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) en pont à la transplantation. Cette technique, développée et perfectionnée dans le cadre de la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire aiguë, est appliquée depuis le début des années 2000 à des patients en attente de greffe pulmonaire en situation de défaillance respiratoire ou de défaillance cardiaque droite, et répondant à certains critères de sélection. Il est ainsi possible d'attendre quelques jours à quelques semaines l'obtention d'un greffon pulmonaire pour des patients qui auraient auparavant succombé à une insuffisance respiratoire terminale. Pour ces patients, la survie à deux ans post-transplantation estimée de 50 à 80% selon les séries (16–18).

Actuellement, la médiane de survie post-transplantation est estimée à 6,7 ans selon les données de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). La survie au cours de la première année qui suit la transplantation pulmonaire est principalement impactée par les complications peropératoires, la DPG, les complications infectieuses et cardio-vasculaires. Il est notable que les patients vivants au terme de la première année qui suit la transplantation pulmonaire présentent une médiane de survie de 8,9 ans (2). Au-delà de la première année post-transplantation, la mortalité est principalement liée à la survenue de DCGP, de complications infectieuses ou de cancers (2).

La DCGP est définie par une baisse persistante du VEMS d'au moins 20% pendant plus de 3 mois par rapport à la valeur de base, c'est-à-dire à la moyenne des deux meilleures mesures du VEMS en post-greffe obtenues à plus de 3 semaines d'intervalle (19). Cette définition s'applique après exclusion et traitement des autres causes potentielles de déclin de la fonction respiratoire (rejet aigu cellulaire, rejet aigu médié par les anticorps, infection pulmonaire, sténose des voies aériennes, autres facteurs extra-pulmonaires). Plusieurs phénotypes de DCGP se distinguent par leurs caractéristiques fonctionnelles et radiologiques : le *Bronchiolitis Obliterans Syndrome* (BOS), le *Restrictive Allograft Syndrome* (RAS), un phénotype mixte associant des caractéristiques de BOS et de RAS, et un phénotype indéterminé (19). Bien que les facteurs de risque de développement de la DCGP soient mieux compris, les traitements disponibles ne sont que partiellement efficaces et celle-ci reste la principale cause de morbidité et de mortalité chez les transplantés pulmonaires (2).

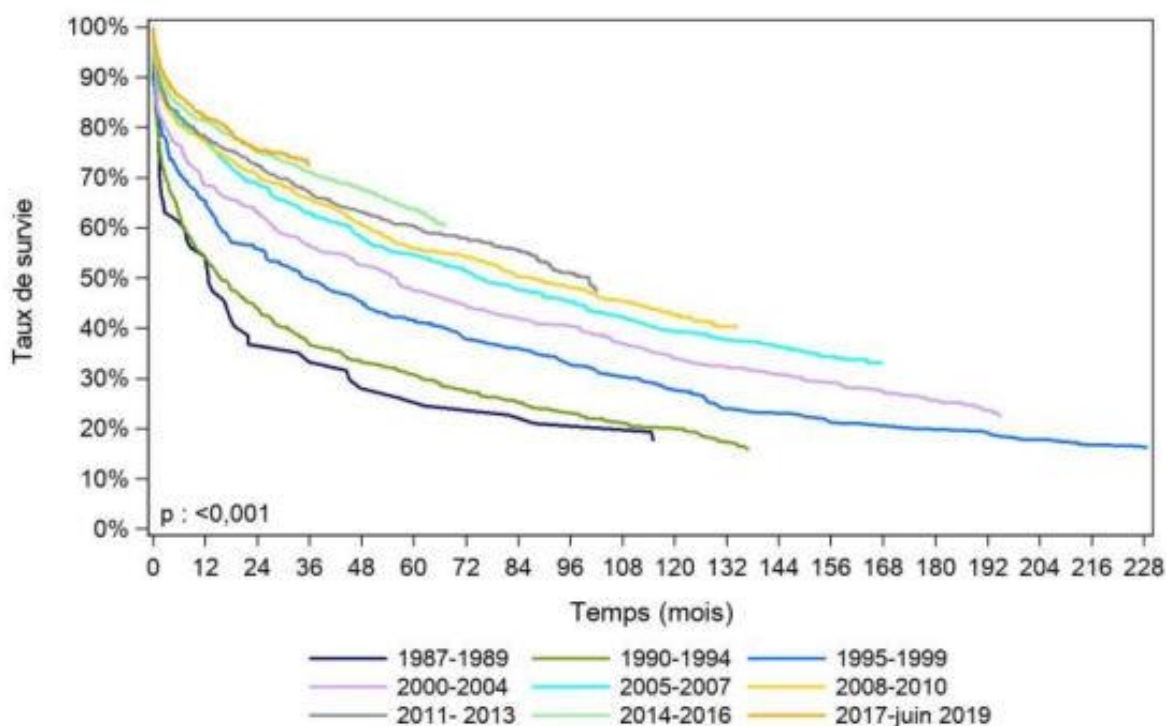


Figure 1 : Courbe de survie du receveur pulmonaire selon la période de greffe. [Rapport annuel de l'ABM 2020.](#)

1.1.2 Pénurie de greffons pulmonaires

La demande de greffons pulmonaires n'a cessé d'augmenter depuis une trentaine d'années, et les centres de greffe sont confrontés à une inadéquation entre le nombre d'organes disponibles et le nombre croissant de patients inscrits sur liste de transplantation pulmonaire. La pénurie de greffons est commune aux autres transplantations d'organes solides, et peut dans certaines situations être temporisée au long cours grâce à des suppléances prolongées de l'organe défaillant, comme dans le cas de l'insuffisance rénale terminale. Il n'existe pas de telle solution pour les patients atteints d'insuffisance respiratoire terminale, pour qui seules des assistances de courte durée sont disponibles, telles que la ventilation mécanique ou l'oxygénation par membrane extra-corporelle.

La pénurie de greffons pulmonaires se traduit par un délai sur liste d'attente de transplantation pulmonaire de plusieurs mois, et par des décès sur liste ou des sorties de liste pour aggravation en lien ou non avec la pathologie respiratoire. Des efforts continus ont été fournis ces dernières décennies afin de limiter ces issues défavorables. En France, la médiane d'attente sur liste de transplantation pulmonaire s'est considérablement réduite, de 6 mois sur la période 2003-2006 à moins de 3 mois actuellement (20). Le nombre de décès sur liste ou de sorties de liste pour aggravation est globalement stable depuis une dizaine d'années, et concerne 5,2% des patients inscrits en 2020 (3). Le nombre de receveurs potentiels pour un greffon pulmonaire disponible est estimé à 1,4, et ce rapport est stable depuis plus de dix ans (20).

Les systèmes d'attribution des greffons ont pour objectifs de minimiser le risque de décès sur liste, d'optimiser la survie post-transplantation, et d'assurer une répartition équitable des organes. Les modalités d'attribution des greffons pulmonaires diffèrent entre les pays. Aux Etats-Unis, il a été choisi en 2005 d'utiliser non plus le temps d'attente sur liste comme principal critère de priorité, mais un score composite, le *lung allocation score*, permettant d'estimer la probabilité de survie à 1 an des receveurs potentiels avec et sans transplantation pulmonaire (21). Ce score, basé donc sur la notion d'urgence médicale, a été adopté en Europe par l'organisation Eurotransplant, regroupant l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, la Croatie, la Hongrie, le Luxembourg, les Pays-Bas et la Slovénie (22,23). En France, l'attribution d'un greffon à un malade est sous la responsabilité de l'équipe de transplantation. Le greffon est successivement proposé à l'échelon local, régional, puis national par l'ABM, et chaque équipe

a la responsabilité de choisir le receveur susceptible d'en tirer le meilleur bénéfice. Un système de priorisation à l'échelle nationale pour les patients les plus sévères, ou liste de « super urgence », a été instauré en 2007 en transplantation pulmonaire. L'inscription sur liste de « super urgence » se fait après avis d'experts, et concerne des patients dont l'état clinique présente un risque vital à court terme mais reste compatible avec une transplantation pulmonaire (24).

Par ailleurs, afin de pallier cette pénurie de greffons pulmonaires, différentes stratégies ont été développées pour augmenter le nombre de donneurs potentiels. En 1976, la loi n°76-1181 dite loi Cavaillet énonce que « des prélèvements peuvent être effectués à des fins thérapeutiques ou scientifiques sur le cadavre d'une personne n'ayant pas fait connaître de son vivant le refus d'un tel prélèvement » (25). Le registre national de refus est actuellement géré par l'ABM. Des campagnes d'information et de communication sont régulièrement menées par les autorités de santé afin de promouvoir le don d'organes.

Les poumons étant des organes particulièrement vulnérables dans le contexte de réanimation et de mort encéphalique précédent le prélèvement (œdème neurogénique, inhalation, infection, atelectasie), il est considéré que seulement les poumons de 15 à 20% des donneurs d'organes sont éligibles à la transplantation (26). Des stratégies d'amélioration de la prise en charge des donneurs potentiels en état de mort encéphalique ont été développées afin d'augmenter le taux de prélèvement des greffons pulmonaires (27). Les critères de sélection des donneurs, stricts et relativement arbitraires lors des prémices de la transplantation pulmonaire, ont été révisés en 2003 introduisant la notion de donneurs à critères élargis (28). Ces greffons issus de donneurs à critères élargis sont proposés systématiquement aux équipes de transplantation pulmonaire depuis 2010 (20). Le développement de la perfusion pulmonaire ex-vivo (PPEV) permet l'optimisation de greffons pulmonaires jugés impropres à la transplantation (29), et ainsi d'augmenter le nombre de transplantations pulmonaires. A partir de 2014, les prélèvements pulmonaires sont rendus possibles sur les donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie de III de Maastricht ; ces greffons pulmonaires, systématiquement évalués en PPEV, représentent 5% de l'ensemble des transplantations pulmonaires en France en 2020 (3).

1.1.3 Du donneur idéal au donneur à critères élargis en transplantation pulmonaire

Des critères de sélection des greffons pulmonaires ont été initialement décrits dans les années 1980, s'appuyant principalement sur l'expérience clinique. Ces critères standards, empiriques, déterminent une viabilité et une fonction pulmonaires supposées optimales, mais ne permettent pas d'évaluer avec précision le risque de complications précoces ni la survie à long terme du receveur. Le donneur idéal peut être défini par un âge inférieur ou égal à 55 ans, un tabagisme inférieur à 20 paquets-années (PA), une compatibilité ABO, une radiographie thoracique normale, l'absence de sécrétion bronchique en endoscopie thoracique, un rapport PaO₂/FiO₂ supérieur à 300 mmHg sous une FiO₂ à 100% et une PEP à 5 mmHg, l'absence de traumatisme thoracique ou de chirurgie thoracique antérieure (30).

A partir des années 1990, plusieurs centres de transplantation pulmonaire ont commencé à utiliser des greffons pulmonaires ne répondant pas à un ou plusieurs des critères cités ci-dessus, introduisant ainsi le concept de donneurs à critères élargis. Plusieurs études portant sur de faibles effectifs ont montré l'absence de différence significative concernant les complications opératoires, les complications post-opératoires et la survie à un an entre les receveurs de greffons issus de donneurs standards et les receveurs de greffons issus de donneurs élargis (31–34). Ces résultats ont été contredits par d'autres études ; Pierre et ses collaborateurs en 2002 (35) retrouvaient pour 63 receveurs de greffons issus de donneurs à critères élargis une mortalité à 1 mois et à 3 mois significativement plus élevée, l'effet semblant majoré dans le sous-groupe des receveurs eux-mêmes marginaux. Le registre de l'ISHLT publié en 2001 présentait une analyse multivariée des facteurs impactant la survie à 1 an et à 5 ans post-transplantation pulmonaire (36). Les auteurs soulignaient l'influence défavorable de l'âge du donneur sur la survie post-transplantation, cependant ce registre n'est pas exhaustif, les caractéristiques définissant le donneur à critères élargis n'étant pas toutes prises en compte.

Les critères d'acceptabilité des greffons pulmonaires ont été révisés par l'ISHLT en 2003 (28). L'utilisation de greffons pulmonaires issus de donneurs à critères élargis était jugée acceptable considérant le risque de décès sur liste en l'absence de transplantation pulmonaire.

Les définitions du donneur idéal et du donneur à critères élargis diffèrent selon les auteurs, se basant sur des pratiques nationales ou propres aux centres de greffe. Certains auteurs incluaient dans les critères élargis l'usage de drogues inhalées, une durée de ventilation mécanique supérieure à 5 jours (32), la notion d'un traumatisme thoracique, d'une chirurgie thoracique antérieure, mais l'influence néfaste de ces critères sur les résultats de la transplantation pulmonaire n'a pas été démontrée. En France une troisième catégorie de greffons a été introduite, celle des greffons marginaux, correspondant à des greffons habituellement récusés du prélèvement (âge > 70 ans, PaO₂ < 200 mmHg sous une FiO₂ à 100% et une PEP à 5 cmH₂O). Ces critères utilisés en France sont résumés dans le tableau 1 (37). Ceux-ci ne sont pas exhaustifs, et ne reflètent pas l'intégralité des facteurs inhérents au donneur pouvant influencer la survie post-transplantation. En outre, il semble que tous les critères n'aient pas un effet équivalent sur les complications liées à la transplantation pulmonaire et la survie du receveur.

Tableau 1. Catégories de donneurs de greffon pulmonaire reconnues en France, adapté de [Sage et al., Eur J Cardiothorac Surg, 2014](#).

	Donneur optimal	Donneur à critères élargis	Donneur marginal
Age (années)	< 56	56 – 70	> 70
PaO ₂ / FiO ₂ *	(et) > 400 mmHg	(et/ou) 200 – 400 mmHg	(et/ou) < 200 mmHg
Radiographie thoracique	(et) Normale	(et/ou) Anormale	
Tabagisme	(et) Non	(et/ou) Oui	
Inhalation	(et) Non	(et/ou) Oui	

* sous FiO₂ 100% et PEP à 5 mmHg

1.1.4 Influence des principaux critères élargis sur les résultats de la transplantation pulmonaire

Tabagisme

Un tabagisme du donneur à plus de 20 PA est un facteur associé à une moindre survie à court et à long terme, une moins bonne fonction respiratoire (38,39) et serait un facteur de risque de DPG selon l'ISHLT (40). Taghavi et ses collaborateurs ont présenté en 2013 des résultats contradictoires à partir de l'étude de la base de données de l'United Network for Organ Sharing (UNOS). L'analyse de 5900 patients ayant reçu une transplantation bi-pulmonaire entre 2005 et 2011 mettait en évidence l'absence d'augmentation du risque de mortalité pour les receveurs de poumons issus de donneurs fumeurs à plus de 20 PA (41). Néanmoins, les données de la littérature sont souvent parcellaires concernant l'intensité et l'ancienneté du tabagisme du donneur. Il est notable qu'on retrouve une histoire de tabagisme pour 42% des donneurs de greffons pulmonaires en Europe (42), et que 5 à 10% des donneurs présentent un tabagisme à plus de 20 PA aux Etats-Unis (43).

Rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Il n'est pas retrouvé dans la littérature d'étude randomisée de grande ampleur justifiant le choix d'une valeur de PaO_2 supérieure à 300 mmHg sous une FiO_2 à 100% et une pression expiratoire positive (PEP) à 5 mmHg. Cette pratique repose sur une étude monocentrique de 1987 s'intéressant aux caractéristiques des donneurs de 40 greffons cardio-pulmonaires et aux complications opératoires et post-opératoires précoces (44). De plus, la plupart des études s'intéressant aux donneurs à critères élargis n'incluent pas de greffons présentant un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, par conséquent peu de données sont disponibles dans la littérature. Pour autant, 24% des greffons pulmonaires en Europe sont issus de donneurs concernés par ce critère (42). Une étude publiée en 2020 menée par Whitford et ses collaborateurs a porté sur les issues post-transplantation et à la survie de 93 receveurs de greffons pulmonaires présentant un ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ avant le prélèvement. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant le temps de ventilation mécanique, la survenue de DPG, la fonction respiratoire post-greffe et la survie à un an (45).

Imagerie thoracique

A ce jour, une anomalie radiologique sur radiographie ou scanner thoracique est retrouvée chez 25% des donneurs de greffons pulmonaires en Europe (42). Gabbay *et al.* ont publié en 1999 une étude portant sur les résultats post-greffe de 64 receveurs de poumons issus de donneurs à critères élargis, parmi lesquels 39 présentaient une radiographie pulmonaire anormale, dont 21 des opacités parenchymateuses, 11 un hydropneumothorax et 9 un œdème pulmonaire. Il n'avait pas été mis en évidence de différence significative concernant les complications post-opératoires et la survie à 1 an, 2 ans et 3 ans par rapport aux receveurs avec radiologie normale (46). Une étude monocentrique de Bozovic et ses collaborateurs ne montrait aucune corrélation entre l'analyse des radiographies thoraciques de 35 donneurs de greffons pulmonaires et la survenue de complications péri-, post-opératoires et la survie à un an (47).

L'apport du scanner thoracique dans l'évaluation des greffons pulmonaires est conséquent, permettant une évaluation plus précise du parenchyme. Pour autant, Verleden et ses collaborateurs ont montré l'imperfection de l'évaluation scanographique dans ce contexte. Ils ont réalisé une étude en micro-tomographie et une analyse anatomopathologique de 20 greffons pulmonaires récusés de la transplantation sur des arguments scanographiques. Parmi ces derniers, 12 greffons pulmonaires avaient un parenchyme relativement normal et auraient pu être utilisés pour une transplantation (48).

Sécrétions bronchiques

Les risques d'infection broncho-pulmonaire sont inhérents à la prise en charge en réanimation du donneur en état de mort encéphalique, *a fortiori* si la durée de ventilation mécanique est prolongée. Le constat de sécrétions bronchiques purulentes en endoscopie thoracique est actuellement l'une des principales causes de non acceptation d'un greffon pulmonaire (49). Cependant, le risque d'infection du greffon pulmonaire est prévenu dans la majorité des cas par une antibioprophylaxie systématique en post greffe immédiat, à large spectre, prenant en compte les éventuelles colonisations antérieures du receveur, et adaptée secondairement aux résultats des prélèvements réalisés chez le donneur. Il n'est pas retrouvé dans la littérature d'étude s'intéressant spécifiquement à l'effet de ce critère sur les résultats post-transplantation pulmonaire. Des données sont disponibles sur l'impact de la positivité de l'examen direct ou de

la culture bactériologique des prélèvements respiratoires du donneur sur les résultats post-transplantation pulmonaire ; il n'est pas retrouvé d'effet négatif sur la survie à 30 jours, le risque de DPG, la durée d'hospitalisation (50,51), ou de majoration du risque de pneumopathie en post-transplantation (52).

Temps d'ischémie

Un temps d'ischémie froide inférieur à 4 heures était classiquement considéré dans la définition du donneur idéal (53). Ce délai court est néanmoins difficile à respecter, les systèmes d'allocation des organes opérant une répartition nationale, voire internationale avec l'organisation Eurotransplant. Il semble qu'un temps d'ischémie prolongé soit associé à un risque accru de complications bronchiques et de DPG (54,55). Selon le rapport de l'ISHLT paru en 2017, la médiane de la durée totale d'ischémie est de 5,5 heures en transplantation bi-pulmonaire. Une proportion de 28% et de 55% des greffons pulmonaires, aux Etats-Unis et en Europe respectivement, présentent un délai d'ischémie supérieur à 6 heures. A l'inverse, seulement 9% des greffons en Europe et 24% des greffons aux Etats-Unis avaient un temps d'ischémie compris entre 2 et 4 heures (56). L'analyse multivariée de ce registre ne mettaient pas en évidence d'effet néfaste du temps d'ischémie sur la survie à 1 an, 5 ans, 10 ans et sur le risque de rejet chronique. Ces résultats sont concordants avec plusieurs autres études, ne retrouvant d'impact du temps d'ischémie sur la survie du receveur (57,58). Thabut *et al.* retrouvaient cependant de moins bons résultats post-transplantation à court et long terme lorsque le temps d'ischémie était supérieur à 330 minutes, soit 5,5 heures (55).

1.2 Impact du donneur âgé en transplantation pulmonaire : état des connaissances

Selon les données de l'ABM, un âge du donneur supérieur à 60 ans est associé à une moins bonne survie par rapport aux receveurs de greffons issus de donneurs plus jeunes, en analyse univariée (figure 2) (3). L'effet de l'âge du donneur sur la survie en transplantation pulmonaire demeure une zone d'ombre tant les données de la littérature sont divergentes à ce sujet.

Plusieurs études suggèrent de moins bons résultats post transplantation pour les receveurs de greffons âgés. De Perrot et ses collaborateurs ont étudié le devenir de 467 patients ayant reçu

une transplantation pulmonaire entre 1994 et 2005 à l'Hôpital Général de Toronto. Parmi eux, 60 avaient reçu un greffon issu d'un donneur âgé de plus de 60 ans. Les auteurs rapportent une mortalité à 1 mois post transplantation plus importante (17% contre 9%), et une moins bonne survie à 10 ans (16% contre 39%) pour les receveurs de greffons issus de donneurs âgés (59).

De même, un travail de Baldwin *et al.* appuyé sur la base de données de l'Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) a mis en évidence un risque accru de DPG pour les receveurs de greffons de plus de 55 ans et un taux de défaillance du greffon à 1 an significativement plus élevé chez les receveurs de greffons issus de donneurs de plus 65 ans (60). Cependant, il est notable que parmi les 8860 patients transplantés pulmonaires inclus, seulement 99 greffons étaient issus de donneurs de plus 65 ans (soit 1,1% de la population étudiée).

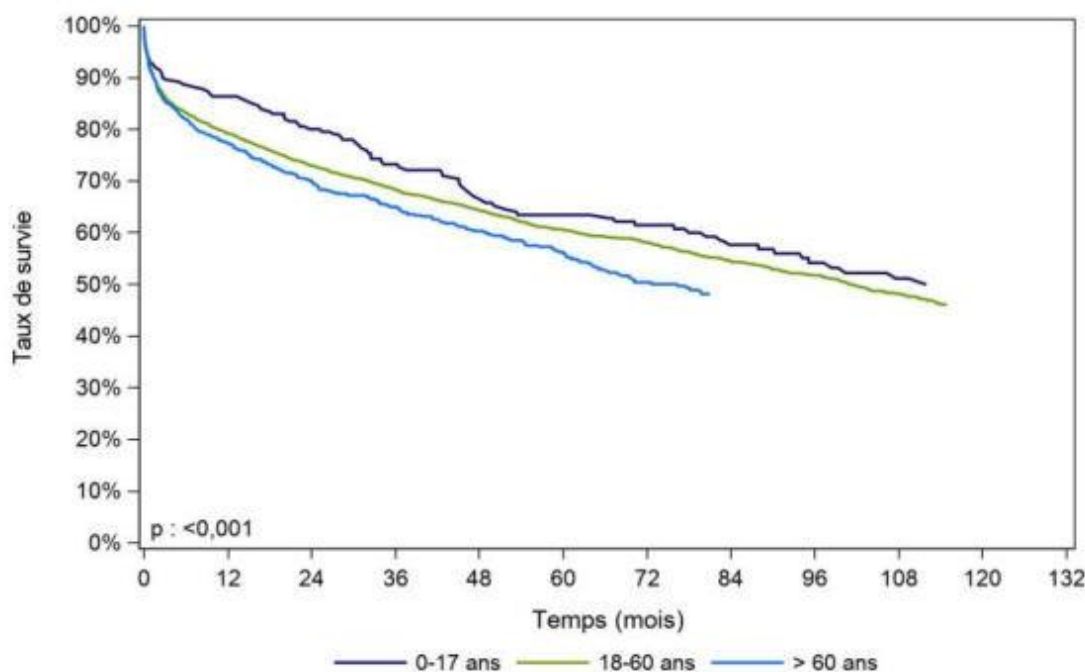


Figure 2 : Courbe de survie du receveur pulmonaire selon l'âge du donneur (2004 - juin 2019). [Rapport annuel de l'ABM 2020.](#)

D'autres travaux retrouvent à l'inverse des résultats à court et long terme comparables entre les receveurs de greffons âgés et ceux de greffons standards. Plusieurs études ne mettaient pas en évidence de différence significative concernant la survie à 1 an, 5 ans (62–65) et 10 ans, la survie sans CLAD, ou la survenue de DPG (63). Cependant, Shigemura *et al.* retrouvaient

moins bonne fonction respiratoire post-transplantation (meilleur VEMS post-transplantation, test de marche de 6 minutes) pour les receveurs de greffons de plus de 55 ans (62).

De plus, deux études monocentriques rapportent des résultats post-transplantation favorables pour les receveurs de greffons issus de donneurs de plus de 70 ans. Ces travaux mettent en évidence l'absence de différence significative concernant la survenue de complications post-transplantation précoces (durée de ventilation mécanique, DPG) et la survie à 1 an (66) et à 3 ans (67) par rapport aux receveurs de greffons issus de donneurs de moins de 70 ans. Ici encore, les auteurs signalent néanmoins des chiffres VEMS significativement plus bas pour les receveurs de greffons de plus 70 ans (66,67), ainsi qu'une survenue plus fréquente des rejets aigus (67).

Ces données divergentes peuvent suggérer que des facteurs inhérents au receveur ou à la chirurgie conduiraient à des résultats sous-optimaux lorsqu'ils sont associés à un âge avancé du donneur. Par ailleurs, certains auteurs avancent qu'isolément, l'âge avancé du donneur ne semble pas avoir d'effet néfaste sur le devenir du receveur, mais que l'adjonction d'autres critères élargis pourrait compromettre les résultats post-transplantation. Des études suggèrent que l'association d'un temps d'ischémie du greffon prolongé à plus de 6 ou 7 heures avec un âge du donneur supérieur à 55 ans serait associée à une moins bonne survie du receveur (57,58,68).

Compte tenu des données de la littérature contradictoires présentées ci-dessus, il est difficile de définir quel est l'effet de l'âge du donneur sur la survie post-transplantation. Cette information est pourtant cruciale dans la logique actuelle d'élargissement du *pool* de greffons pulmonaires visant à pallier la pénurie d'organes et à permettre à un maximum de patients d'accéder à la greffe, tout en sélectionnant des greffons de qualité optimale afin d'améliorer la survie post-transplantation. De plus, peu d'études disponibles concernent les patients transplantés pulmonaires français, et l'extrapolation des résultats d'études étrangères à cette population comporte des biais, notamment compte tenu de la différence des systèmes d'allocation des organes. Aucune étude française d'ampleur nationale ne traite de ce sujet à ce jour.

1.3 Objectifs de l'étude

Ce travail a pour objectif principal d'évaluer les conséquences d'un âge du donneur supérieur à 60 ans sur la survie à long terme post-transplantation pulmonaire.

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- d'établir une analyse descriptive de la répartition des greffons pulmonaires issus de donneurs de plus de 60 ans,
- d'évaluer l'effet de l'âge du donneur sur les événements post-greffe précoces et tardifs en transplantation pulmonaire.

2. Méthodes

2.1 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, descriptive, s'appuyant sur la base de données de l'étude Cohort Lung Transplantation (COLT). Certaines informations ont été complétées à partir de la base de données CRISTAL de l'Agence de la Biomédecine (ABM). La description de COLT, son cadre légal et la description de CRISTAL sont exposés en annexe de ce travail.

2.2 Population étudiée

2.2.1 Critères d'inclusion

Les patients inclus dans cette étude devaient être âgés d'au moins 18 ans et être inscrits dans COLT pour une première transplantation bi-pulmonaire. Il a été choisi d'inclure uniquement les patients primo-transplantés bi-pulmonaires afin d'obtenir une cohorte homogène et de minimiser les biais de confusion. En effet, les receveurs de transplantation cardio-pulmonaire ou mono-pulmonaire ne présentent pas le même profil évolutif post greffe, et leur survie à long terme est moindre en comparaison avec les receveurs de transplantation bi-pulmonaire (3,69). Les patients retransplantés présentent également une survie plus faible que les primo-transplantés, en raison d'une prévalence plus élevée d'insuffisance rénale chronique et d'autres comorbidités, ainsi que d'un risque accru de DCGP (70).

2.2.2 Critères d'exclusion

Les patients qui ont été exclus de cette étude sont :

- Ceux ayant reçu une transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire antérieure à leur date d'inscription dans COLT,
- Ceux transplantés en dehors du territoire français, inclus par le centre de Bruxelles, qui ne sont pas référencés dans CRISTAL et donc pour lesquels la récupération de certaines données n'était pas permise,

- Les patients pour lesquels les données de suivi n'étaient pas renseignées dans COLT. Le délai minimal de suivi a été fixé à 1 an, en dehors de la survenue de décès ou de retransplantation pulmonaire.

2.3 Données de l'étude

2.3.1 Variables sélectionnées

La liste complète des variables utilisées n'est pas décrite dans ce travail. Brièvement, les données pré-greffe concernant le receveur sont ses antécédents cardio-vasculaires, l'étiologie de l'insuffisance respiratoire ayant mené à l'inscription sur liste de transplantation, la gravité clinique pré-greffe, l'inscription sur liste de super urgence. Les données démographiques et anthropométriques du donneur et du receveur, leur statut tabagique et leur groupe sanguin sont également recueillis, ainsi que des données peropératoires et post-opératoires. La biocollection de COLT n'est pas utilisée dans ce travail. A noter que le temps d'ischémie considéré est celui concernant l'implantation du premier poumon.

2.3.2 Date des dernières nouvelles

La date des dernières nouvelles est définie soit par le décès, la date de retransplantation pulmonaire, soit par la date de la dernière visite renseignée dans COLT, par ordre de priorité. Par conséquent, les données postérieures à une deuxième transplantation pulmonaire chez les patients inclus pour une primo-transplantation ont été censurées, la retransplantation étant considérée dans cette étude comme une défaillance du greffon.

2.3.3 Dysfonction chronique du greffon pulmonaire

Un comité d'adjudication, composé de médecins de 5 centres différents au minimum, a permis de déterminer la survenue d'une DCGP et son phénotype. Cette classification est effectuée selon les critères de l'ISHLT (71), et est réalisée après analyses des données cliniques, des épreuves fonctionnelles respiratoires et de l'imagerie thoracique.

2.3.4 Gestion des données manquantes

Les données manquantes n'ont pas été modifiées sauf pour l'oxygène-requérance et l'appareillage par VNI en pré-greffe, pour les antécédents du receveur, comprenant ses facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète), l'antécédent d'insuffisance cardiaque, de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance rénale, ainsi que pour les données per et post-opératoires précoces qualitatives. Si la variable n'était pas renseignée, elle était considérée comme absente.

2.4 Analyses statistiques

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type. Des tests non paramétriques bilatéraux tels que le test exact de Fisher et le test de Mann-Whitney ont été utilisés selon le cas. Une valeur $p \leq 0,05$ a été considérée comme significative.

Le résultat principal de cette étude est le délai entre la transplantation et le décès du patient. Les analyses des résultats à long terme ont été réalisées à l'aide de l'estimateur de Kaplan-Meier. Une première sélection des covariables a été effectuée avec le test du log-rank ($p < 0,20$). Ensuite, un modèle de Cox a été estimé avec une procédure *backward* effectuée manuellement variable par variable avec l'utilisation d'un test de Wald ($p < 0,05$). Cette procédure permet d'identifier les éventuels facteurs de confusion (variation des coefficients de régression $> 20\%$). La proportionnalité des risques a été vérifiée par le tracé des courbes de survie log-minus-log et par le test des résidus de Schoenfeld mis à l'échelle.

L'association entre les covariables et le décès a été testée. Les données préopératoires suivantes ont été considérées comme des corrélats possibles du décès :

- Pour le donneur : âge (années), sexe, indice de masse corporelle (IMC), antécédents de consommation de tabac, groupe sanguin, ischémie du greffon.
- Pour le receveur : âge (années), sexe, IMC, antécédents d'hypertension artérielle, de diabète, de dyslipidémie, obésité, antécédents de tabagisme, cardiopathie ischémique, étiologie de la transplantation pulmonaire, oxygène-requérance, ventilation non invasive, test de marche de 6 minutes < 150 m.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de la version 4.2.0 du logiciel R.

3. Résultats

3.1 Diagramme de flux

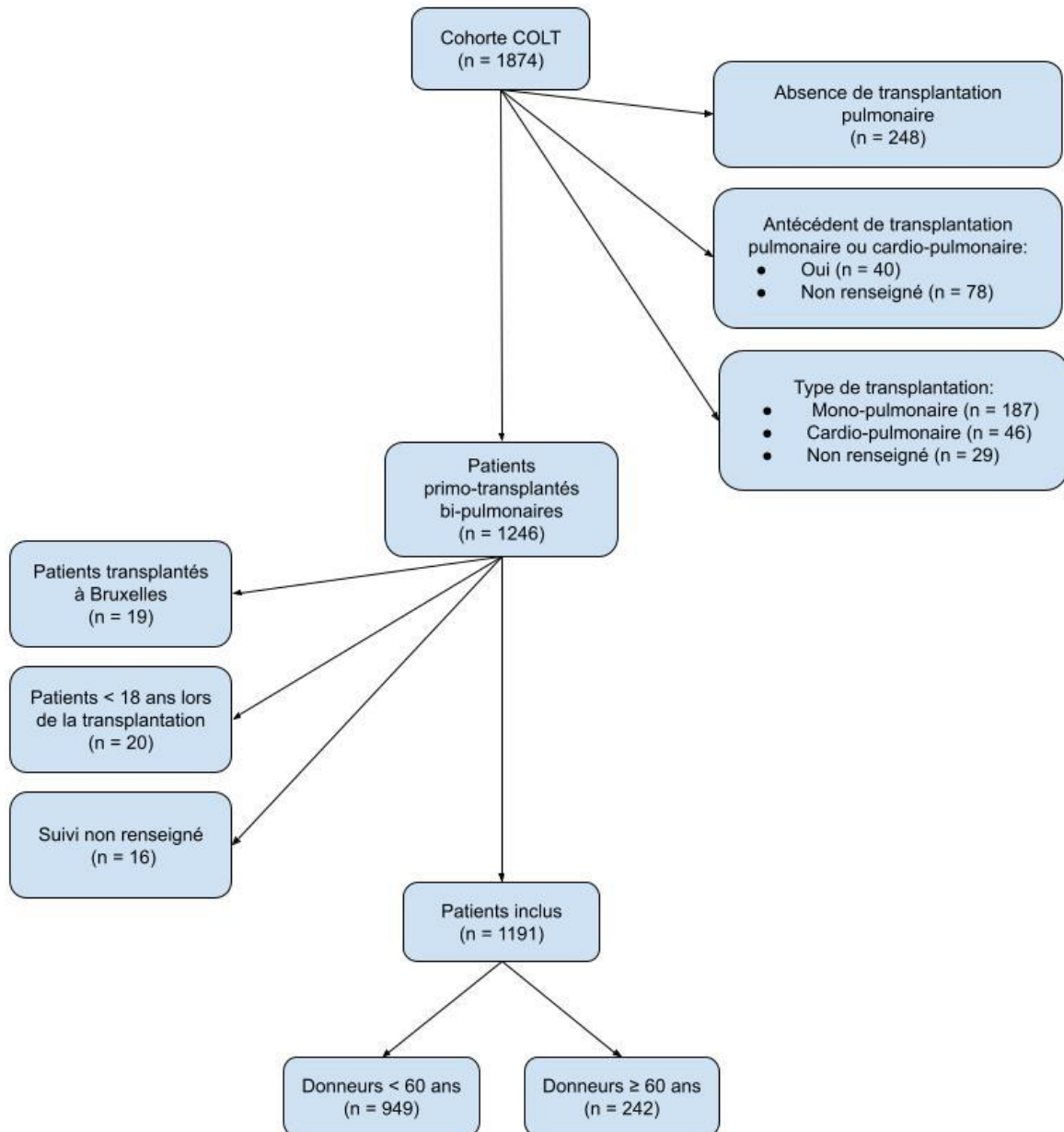


Figure 3. Diagramme de flux

La base de données COLT comprend 1874 patients, inclus de septembre 2009 à novembre 2018. Nous avons exclu de notre analyse les patients pour lesquels aucune transplantation pulmonaire n'a été renseignée dans COLT (retrait du consentement avant transplantation, sortie de liste, décès sur liste) (n = 248), les patients ayant reçu au moins une première transplantation pulmonaire avant leur inclusion dans COLT (n = 40) ou pour lesquels cette donnée n'était pas renseignée (n = 78), les patients ayant reçu une transplantation cardio-pulmonaire (n = 46) ou mono-pulmonaire (n = 187), ou pour lesquels le type de transplantation n'était renseigné (n = 29). Les patients primo-transplantés bi-pulmonaires inclus par Bruxelles (n = 19), ceux dont l'âge était inférieur à 18 ans lors de la greffe (n = 20) et ceux pour qui aucune donnée de suivi n'était renseignée dans COLT (n = 16) ont également été exclus. *In fine*, 1191 patients ont été inclus dans l'analyse.

3.2 Description de la population de l'étude

Cette étude analyse 1191 patients ayant reçu une première transplantation bi-pulmonaire en France, inclus dans COLT de 2009 à 2018. Les caractéristiques de la population sont détaillées dans les tableaux 2, 3 et 4.

Tableau 2. Caractéristiques des donneurs ; comparaison des caractéristiques entre les donneurs < 60 ans et les donneurs ≥ 60 ans.

	Population (n=1191)	Age du donneur < 60 ans (n=949)	Age du donneur ≥ 60 ans (n=242)	p-value**
Donneur				
Age en années	45±15 [9-73]	40±13 [9-59]	64±3 [60-73]	
Sexe féminin	517 (43,4)	392 (41,3)	125 (51,7)	0,004
Taille (cm)	170±7 [144-202]	171±7 [144-202]	166±7 [142- 190]	< 0,001
Nombre de DM*	8 (0,7)	7 (0,7)	1 (0,4)	
IMC, kg/m²	24±4 [15-42]	24±4 [15-42]	25±4 [16-40]	< 0,001
Nombre de DM	8 (0,7)	7 (0,7)	1 (0,4)	
Groupe sanguin ABO				
O	566 (47,8)	444 (47,1)	122 (50,6)	
A	481 (40,7)	383 (40,7)	98 (40,7)	0,201
B	113 (9,6)	93 (9,9)	20 (8,3)	
AB	23 (1,9)	22 (2,3)	1 (0,4)	
Nombre de DM	8 (0,7)	7 (0,7)	1 (0,4)	
Temps d'ischémie > 240 min	782 (65,7)	624 (65,8)	158 (65,4)	0,896
Nombre de DM	32 (2,7)	24 (2,5)	8 (3,3)	
Tabagisme	472 (39,6)	431 (45,4)	41 (16,9)	< 0,001
Si oui > 20 PA	139 (11,7)	116 (12,2)	23 (9,5)	< 0,001
Nombre de DM	71 (6,0)	64 (6,7)	7 (2,9)	
PaO₂/FiO₂ < 300	105 (8,8)	88 (9,3)	17 (7,0)	0,330
Sécrétions bronchiques				
Propres	669 (56,2)	522 (55,0)	147 (60,7)	
Sales	374 (31,4)	310 (32,7)	64 (26,4)	0,314
Sang	92 (7,7)	73 (7,7)	19 (7,9)	
Nombre de DM	56 (4,7)	44 (4,6)	12 (5,0)	

Les données sont exprimées en effectif (%) pour les variables qualitatives, et en moyenne ± écart type [intervalle] pour les variables continues. *DM : données manquantes. **p-value estimées à l'aide des tests de Fisher ou de Mann-Whitney. IMC : indice de masse corporelle.

Tableau 3. Caractéristiques pré-transplantation des receveurs ; comparaison des caractéristiques entre les receveurs de greffons issus de donneurs < 60 ans et ≥ 60 ans.

	Population (n=1191)	Age du donneur < 60 ans (n=949)	Age du donneur ≥ 60 ans (n=242)	p-value**
Receveur				
Age en années	45±14 [18-69]	44±14 [18-69]	49±13 [18-69]	
<40	429 (36,0)	365 (38,5)	64 (26,4)	< 0,001
40-60	556 (46,7)	445 (46,9)	111 (45,9)	
>60	206 (17,3)	139 (14,6)	67 (27,7)	
Sexe féminin	550 (46,2)	420 (44,3)	130 (53,7)	0,008
Taille (cm)	167±7 [139-190]	167±7 [139-190]	166±7 [142-190]	0,003
Nombre de DM*	8 (0,7)	7 (0,7)	1 (0,4)	
Cardiopathie ischémique	49 (4,1)	37 (3,9)	12 (5,0)	0,459
Diabète	217 (18,2)	186 (19,6)	31 (12,8)	0,015
Dyslipidémie	65 (5,5)	44 (4,6)	21 (8,7)	0,014
HTA	133 (11,2)	96 (10,1)	37 (15,3)	0,023
Mismatch de genre (DR)				
Aucun	820 (68,8)	643 (67,8)	177 (73,1)	0,270
FM	169 (14,2)	139 (14,6)	30 (12,4)	
MF	202 (17,0)	167 (17,6)	35 (14,5)	
Tabagisme	536 (45,0)	403 (42,5)	133 (55,0)	< 0,001
Nombre de DM	255 (21,4)	219 (23,1)	36 (14,9)	
Cause de transplantation				
BPCO	454 (38,1)	339 (35,7)	115 (47,5)	< 0,001
Mucoviscidose	393 (33,0)	338 (35,6)	55 (22,7)	
PID	176 (14,8)	143 (15,1)	33 (13,6)	
HTAP	59 (5,0)	52 (5,5)	7 (2,9)	
Autres	109 (9,2)	77 (8,1)	32 (13,2)	
IMC, kg/m²	21±4 [14-37]	21±4 [14-37]	22±5 [14-36]	
<17	141 (12,0)	114 (12,2)	27 (11,4)	0,078
17-20	405 (34,6)	336 (36,0)	69 (29,1)	
20-25	373 (31,9)	296 (31,7)	77 (32,5)	
25-30	205 (17,5)	156 (16,7)	49 (20,7)	
>30	47 (4,0)	32 (3,4)	15 (6,3)	
Nombre de DM	16 (1,3)	13 (1,4)	3 (1,2)	
Oxygénorequérance pré-greffe	1056 (91,0)	833 (90,1)	223 (94,5)	0,034
VNI pré-greffe	522 (44,1)	422 (44,7)	100 (41,7)	0,405
Test de marche de 6 minutes <150m	105 (11,5)	82 (11,3)	23 (12,2)	0,714
Nombre de DM	276 (23,2)	222 (23,4)	54 (22,3)	
Inscription sur liste de SU	170 (14,3)	141 (14,9)	29 (12,0)	0,299

Les données sont exprimées en effectif (%) pour les variables qualitatives, et en moyenne ± écart type [intervalle] pour les variables continues. *DM : données manquantes. **p-value estimées à l'aide des tests de Fisher ou de Mann-Whitney. IMC : indice de masse corporelle. VNI : ventilation non invasive. SU : super urgence.

Tableau 4. Caractéristiques opératoires et post-transplantation ; comparaison des caractéristiques entre les receveurs de greffons issus de donneurs < 60 ans et ≥ 60 ans.

	Population (n=1191)	Age du donneur < 60 ans (n=949)	Age du donneur ≥ 60 ans (n=242)	p-value**
PPEV	45 (3,8)	37 (3,9)	8 (3,3)	0,808
Assistance per-opératoire	596 (50,0)	482 (50,8)	114 (47,1)	0,342
Paralysie diaphragmatique	95 (8,0)	81 (8,5)	14 (5,8)	0,273
Reprise pour hémostase	158 (13,3)	129 (13,6)	29 (12,0)	0,580
DPG	296 (24,8)	219 (23,1)	77 (31,8)	0,006
Durée VM (jours)	10,6±12,5 [0-500]	10,4±12,3 [0-500]	11,3±13,3 [0-136]	0,406
Nombre de DM*	125 (10,5)	101 (10,6)	24 (9,9)	
Assistance en réanimation	234 (19,6)	188 (19,8)	46 (19,0)	0,850
DCGP	198 (16,6)	156 (16,4)	42 (17,4)	0,806
Nombre de DM	295 (24,7)	228 (24,0)	67 (27,7)	
Survie sans DCGP (mois)	27,9±11,7 [5,6-69,1]	28,5±12,3 [5,6-69,1]	25,6±8,8 [6,1-57,1]	0,318

Les données sont exprimées en effectif (%) pour les variables qualitatives, et en moyenne ± écart type [intervalle] pour les variables continues. *DM : données manquantes. **p-value estimées à l'aide des tests de Fisher ou de Mann-Whitney. PPEV : perfusion pulmonaire ex-vivo. VM : ventilation mécanique. DPG : dysfonction primaire du greffon. DCGP : dysfonction chronique du greffon pulmonaire.

3.2.1 Analyse descriptive de l'âge des donneurs.

L'âge moyen des donneurs de la population étudiée est de 45 ± 15 ans (intervalle de 9 à 73 ans). Les receveurs d'un greffon issu d'un donneur âgé de 60 ans ou plus représentent 20,3% de la population étudiée. Dans ce groupe, la moyenne d'âge du donneur est de 64 ± 3 ans (intervalle de 60 à 73 ans). La distribution de l'âge des donneurs (figure 4) montre que la majorité des donneurs ont plus de 40 ans ; ceux-ci représentent 67,1% de l'ensemble de donneurs. Les donneurs de moins de 18 ans représentent 5,4% de la population.

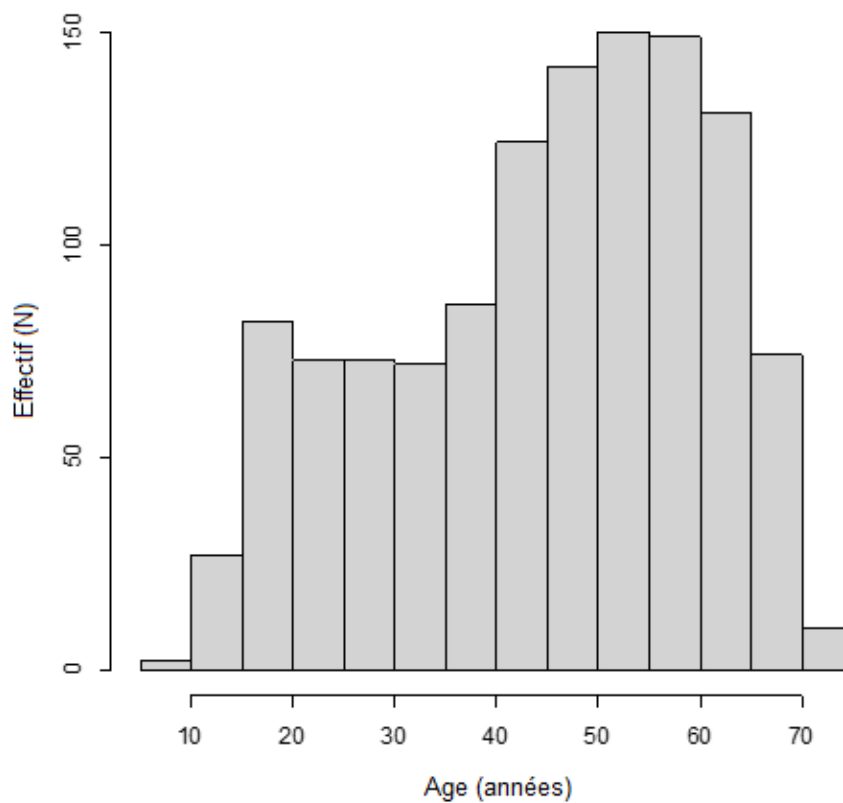


Figure 4. Distribution de l'âge des donneurs de la population étudiée.

3.2.2 Comparaison entre les donneurs de plus de 60 ans et les donneurs de moins de 60 ans.

Les donneurs âgés de plus de 60 ans sont plus souvent de sexe féminin à l'inverse des donneurs de moins de 60 ans (*sex ratio* à 51,7% contre 41,3% respectivement, $p = 0,004$). La taille des donneurs de plus de 60 ans est significativement inférieure à la taille des donneurs plus jeunes ($p < 0,001$). Le tabagisme est moins fréquent chez les donneurs de plus de 60 ans : 16,9% présentaient un tabagisme actif ou sevré, contre 45,4% des donneurs plus jeunes ($p < 0,001$). De même, les donneurs de plus de 60 ans ont un indice de masse corporelle (IMC) significativement plus élevé que les moins de 60 ans (24 ± 4 contre 25 ± 4 , $p < 0,001$).

On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes concernant le groupe sanguin ABO, le temps d'ischémie, le ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et l'aspect des sécrétions bronchiques. Il est notable que 65,7% des greffons, tout âge confondu, ont eu un temps d'ischémie prolongé de plus de 240 min (implantation du premier poumon).

3.2.3 Analyse descriptive de l'âge des receveurs.

La distribution de l'âge des receveurs est présentée dans la figure 5. La majorité des receveurs ont plus de 40 ans, soit 65,3% de la population étudiée.

On constate que 44% des receveurs se voient attribuer un greffon avec un écart d'âge de moins de 10 ans. Les receveurs ont indifféremment été transplantés de poumons issus de donneurs plus jeunes ou plus âgés (figure 6).

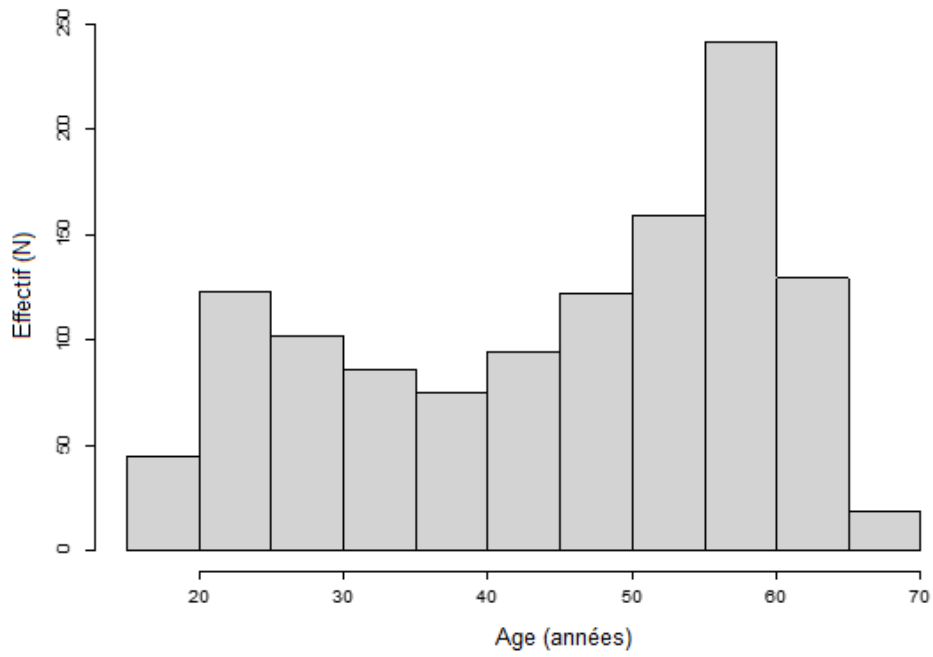


Figure 5. Distribution de l'âge des receveurs dans la population étudiée

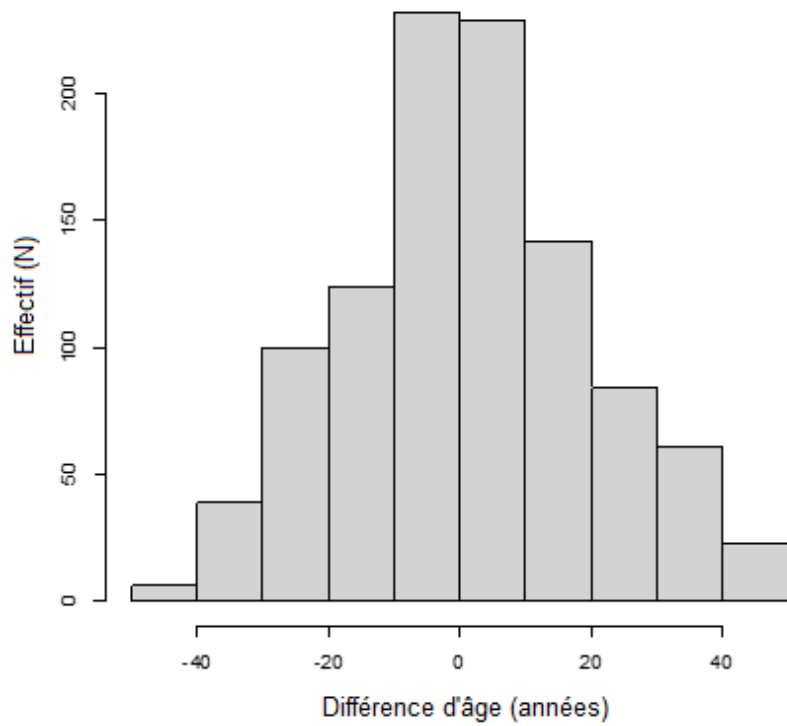


Figure 6. Distribution de la différence d'âge entre le receveur et le donneur.

3.2.4 Comparaison entre les receveurs de greffons de plus 60 ans et les receveurs de greffons de moins de 60 ans.

Les greffons issus de donneurs âgés de 60 ans ou plus ont été préférentiellement attribués à des receveurs plus âgés ($p < 0,001$).

On constate que les greffons issus de donneurs de plus de 60 ans sont plus fréquemment attribués à des receveurs de sexe féminin. En effet, 44,3% des receveurs de greffons de moins de 60 ans sont des femmes, contre 53,7% pour les receveurs de greffons de plus de 60 ans ($p = 0,008$). Il est notable que la majorité des transplantations ont été réalisées sans *mismatch* de genre, quel que soit l'âge du donneur. Les receveurs de greffons âgés sont également d'une taille significativement plus petite ($p = 0,003$).

La pathologie respiratoire ayant mené à l'indication de greffe diffère significativement entre les receveurs de greffons de plus de 60 ans et les receveurs de greffons issus de donneurs plus jeunes ($p < 0,001$). Les receveurs de greffons âgés ont été plus fréquemment transplantés pour une BPCO que les receveurs de greffons de moins de 60 ans (respectivement 47,5% et 35,7%). En revanche, les receveurs de greffons de moins de 60 ans étaient plus souvent atteints de mucoviscidose, d'HTAP ou de PID que les receveurs de greffons de plus 60 ans (respectivement 35,6% contre 22,7%, 15,1% contre 13,6% et 5,5% contre 2,9%).

Les autres étiologies ayant mené à l'indication de transplantation pulmonaire sont : la dilatation des bronches, la sarcoïdose, la DCGP, l'histiocytose langherhansienne, la lymphangioléiomyomatose. Ces étiologies diverses sont plus fréquemment retrouvées chez les receveurs de greffons de plus de 60 ans que de greffons plus jeunes (respectivement 13,2% contre 8,1%).

Concernant le statut tabagique, 55% des receveurs de greffons de plus de 60 ans présentaient un antécédent de tabagisme, contre 42,5% des receveurs de greffons de moins de 60 ans ($p < 0,001$). Cette différence significative peut être mise en relation avec la part plus importante de patients greffés pour BPCO chez les receveurs de greffons âgés.

De même, les receveurs de greffons plus âgés sont plus fréquemment porteurs d'hypertension artérielle et de dyslipidémie que les receveurs de greffons de moins de 60 ans (respectivement 15,3% contre 10,1%, $p = 0,023$ et 8,7% contre 4,6%, $p = 0,014$). *A contrario*, les receveurs de greffons de moins de 60 ans sont plus fréquemment atteints de diabète (19,6% contre 12,8%, $p = 0,015$).

On ne constate pas de différence significative d'IMC entre les receveurs de greffons issus de donneurs de plus de 60 ans et de moins de 60 ans ($p = 0,078$). Néanmoins, les patients en situation d'obésité avec un IMC supérieur à 30 kg/m² ont tendance à être plus nombreux dans le groupe de receveurs de greffons issus de donneurs de plus de 60 ans (6,3% contre 3,4%).

Les données de gravité pré transplantation sont discordantes. On ne retrouve pas de différence significative concernant l'appareillage par ventilation non invasive (VNI) avant la transplantation pulmonaire ou l'inscription sur liste de super urgence entre les deux groupes. De même, il n'est pas retrouvé de différence significative concernant la proportion de patients présentant en pré-greffe une limitation fonctionnelle sévère, traduite par un résultat du test de marche de 6 minutes (TM6) inférieur à 150 mètres (72). Ces résultats sont à interpréter avec réserve compte tenu d'un nombre important de données manquantes. On note cependant qu'une proportion plus importante de patients étaient oxygénorequérants en pré-greffe dans le groupe des receveurs de greffons de plus de 60 ans (94,5% contre 90,1%, $p = 0,034$).

Concernant les données per et post-opératoires, on ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes hormis une incidence accrue de DPG pour les receveurs de greffons âgés ($p = 0,006$) (tableau 4). De même, il n'est pas retrouvé de différence concernant la survenue de DCGP et la survie sans DCGP, mais cette donnée est à considérer avec réserve étant donné le nombre important de données manquantes (24,7%).

3.3 Survie

3.3.1 Survie globale

La survie globale post-transplantation de la population étudiée est modélisée sur la figure 7. On note que le taux de survie à 1 an est de $83,3\% \pm 1,1$ [81,2 - 85,5], et que le taux de survie à 5 ans est de $67,9\% \pm 1,5$ [65,1 - 70,8].

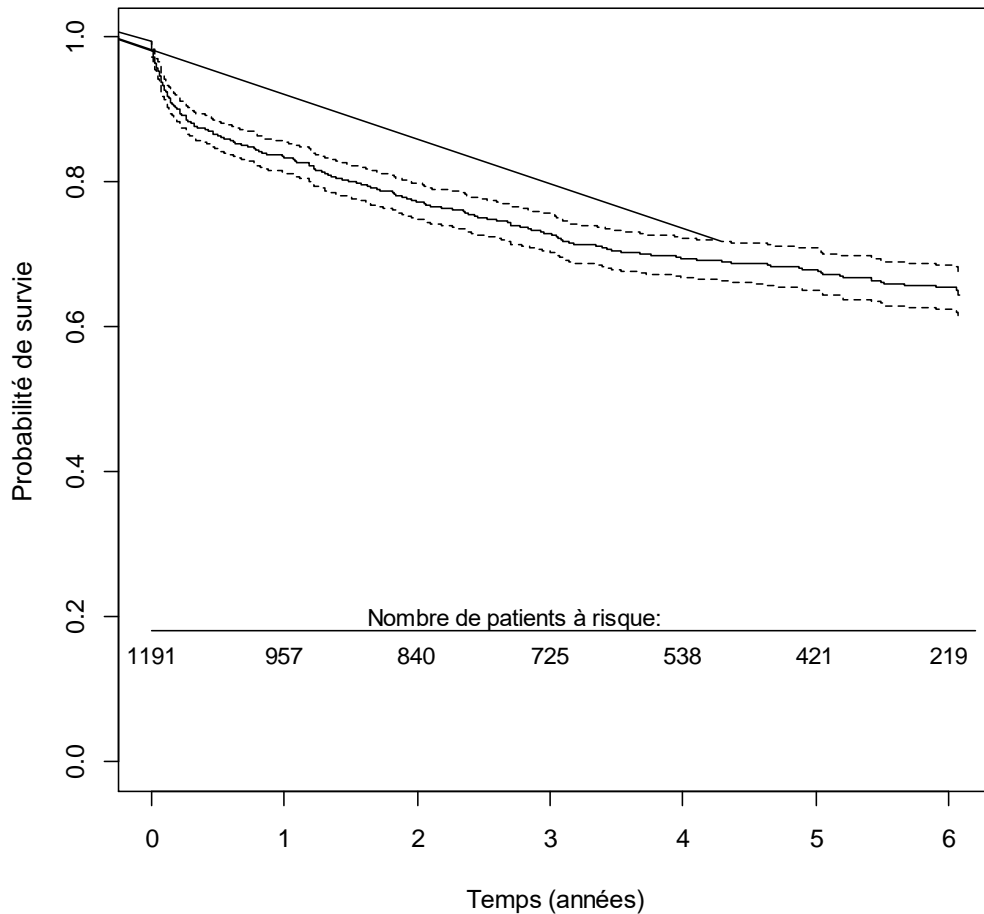


Figure 7. Survie post-transplantation de la population étudiée selon l'estimateur de Kaplan-Meier. Courbe censurée à 5 ans.

3.3.2 Identification des potentiels facteurs de risque de mortalité

Une première sélection de variables pouvant être associées au risque de décès à long terme a été faite en une analyse univariée (tableau 5) via le test du Log-rank. Un modèle de Cox a permis de déterminer le *hazard ratio* pour chaque variable.

Tableau 5. Analyse univariée des variables associées à la survie.

	HR [IC 95%]	p-value
Donneur		
Age en années		
<40	-	-
40-60	1,760 [1,378 - 2,248]	< 0,001
>60	2,142 [1,594 - 2,878]	< 0,001
IMC, kg/m²		
<20	0,820 [0,583 - 1,155]	0,256
20-25	-	-
25-30	0,851 [0,648 - 1,047]	0,112
>30	0,792 [0,515 - 1,163]	0,217
Sexe féminin	0,901 [0,733 - 1,107]	0,320
Groupe sanguin ABO		
O	-	-
A	1,026 [0,825 - 1,275]	0,817
B	1,080 [0,757 - 1,540]	0,672
AB	1,186 [0,584 - 2,410]	0,637
Tabagisme	1,077 [0,876 - 1,325]	0,481
Receveur		
Age en années		
<40	-	-
40-60	1,760 [1,378 - 2,248]	< 0,001
>60	2,142 [1,595 - 2,878]	< 0,001
Sexe féminin	0,727 [0,590 - 0,895]	0,003
Tabagisme	1,576 [1,225 - 2,028]	< 0,001
HTA	1,196 [0,881 - 1,624]	0,252
Dyslipidémie	1,746 [1,202 - 2,537]	0,003
Diabète	0,709 [0,532 - 0,944]	0,018
Cardiopathie ischémique	2,186 [1,477 - 3,235]	< 0,001
Obésité	1,643 [1,058 - 2,553]	0,027
Etiologie		
BPCO	-	-
Mucoviscidose	0,452 [0,343 - 0,595]	< 0,001
PID	1,509 [1,156 - 1,969]	0,002
HTAP	0,744 [0,438 - 1,263]	0,273
Autres	1,009 [0,713 - 1,426]	0,961
Oxygénorequérance	1,054 [0,733 - 1,516]	0,776
VNI	0,727 [0,589 - 0,897]	0,003
Test de marche de 6 min < 150 m	1,573 [1,135 - 2,181]	0,006

Concernant les facteurs inhérents au donneur, seul son âge influence la survie à long terme. L'IMC du donneur, son sexe, son groupe sanguin ainsi que son statut tabagique n'ont pas de conséquence sur la survie à long terme du receveur en analyse univariée.

Les variables propres au receveur pouvant avoir un impact sur la survie à long terme sont l'âge du receveur, son sexe, son statut tabagique, un antécédent de dyslipidémie, de diabète, de cardiopathie ischémique, un état d'obésité, l'étiologie ayant mené à l'indication de transplantation, une oxygénorequérance ou un appareillage par VNI avant la greffe, et enfin une limitation fonctionnelle sévère traduite par un TM6 inférieur à 150 m.

La figure 8 montre l'estimation de la survie selon l'étiologie ayant mené à la transplantation pulmonaire, via la méthode de Kaplan-Meier. On note que les patients greffés pour mucoviscidose présentent une meilleure survie que ceux greffés pour BPCO ($p < 0,001$). A l'inverse, les patients greffés pour PID présentent une survie moindre à long terme ($p = 0,002$).

La survie à 1 an est estimée à $84,3\% \pm 1,2$ [82,0 - 86,6] pour les receveurs de greffons de moins de 60 ans, contre $80,5\% \pm 2,6$ [75,6 - 85,6] pour les receveurs de greffons de plus de 60 ans. La survie à 5 ans est estimée à $69,3\% \pm 1,6$ [66,3 - 72,5] pour les receveurs de greffons de moins de 60 ans, contre $62,1\% \pm 3,4$ [55,9 - 69,1] pour les receveurs de greffons de plus 60 ans (figure 9). En détaillant plus précisément l'impact de l'âge du donneur sur la survie à long terme du receveur, on observe qu'un effet néfaste sur la survie apparaît dès 40 ans en analyse univariée ($p < 0,001$), se renforçant au-delà de 60 ans ($p < 0,001$) (figure 10).

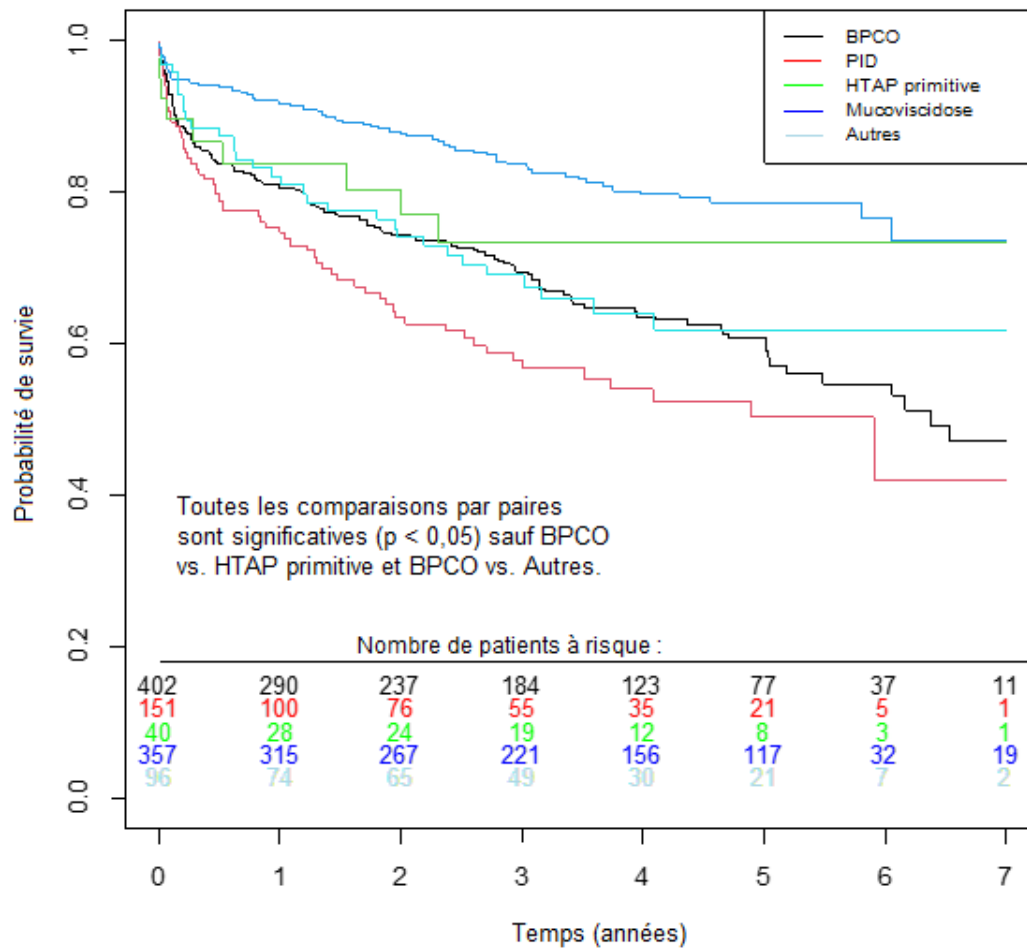


Figure 8. Survie post-transplantation de la population étudiée en fonction de l'étiologie ayant mené à la transplantation, selon l'estimateur de Kaplan-Meier. P -value estimée selon le test du Log-rank. Courbe censurée à 7 ans.

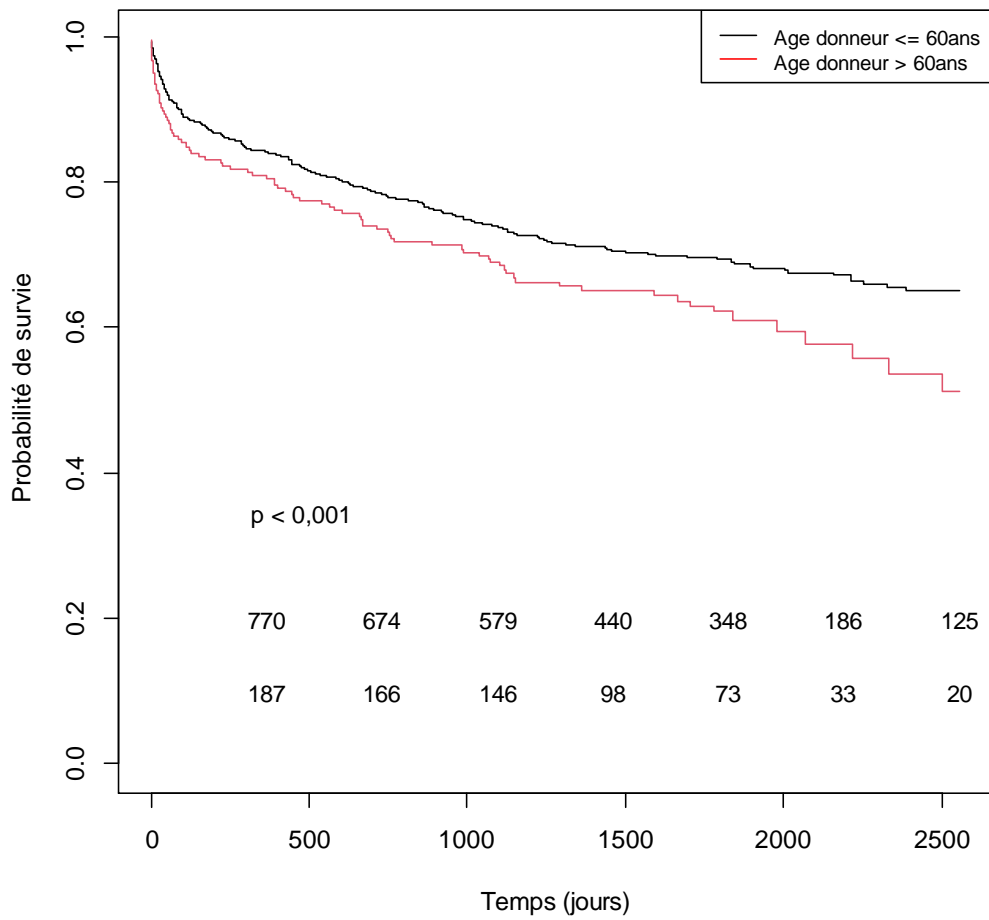


Figure 9. Comparaison de la survie post-transplantation entre les receveurs d'un greffon issu d'un donneur de moins de 60 ans et les receveurs d'un greffon issu d'un donneur de plus de 60 ans. Courbe censurée à 7 ans.

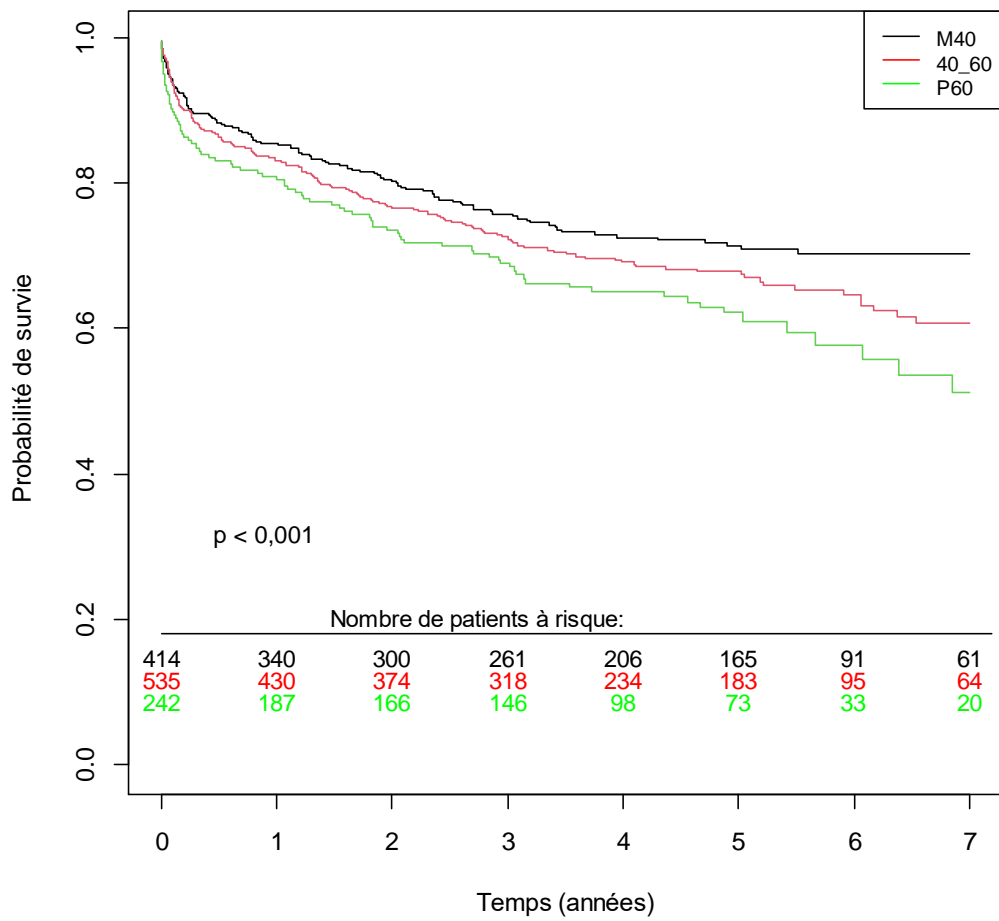


Figure 10. Survie post-transplantation de la population étudiée en fonction de l'âge du donneur, selon l'estimateur de Kaplan-Meier. P -value estimée selon le test du Log-rank. Courbe censurée à 7 ans.

3.3.3 Modèle multivarié

Dans un premier temps, les variables avec une p -value inférieure à 0,20 en analyse univariée ont été sélectionnées pour le modèle multivarié. De manière additionnelle, et afin d'identifier de possibles facteurs confondants, un modèle de Cox a été estimé avec une sélection à rebours (*backward*) des covariables. Les variables dont l'impact sur la survie à long terme est significatif en analyse multivariée sont présentées dans le tableau 6.

Parmi les variables inhérentes au donneur, seul un âge supérieur à 60 ans apparaît comme un facteur impactant négativement la survie du receveur, avec un *hazard ratio* à 1,286 (IC 95% [1,013 – 1,632], $p = 0,039$).

Concernant les variables associées au receveur, le seul facteur de risque de mortalité identifié en analyse multivariée est l'antécédent de cardiopathie ischémique avec un *hazard ratio* à 1,669 (IC 95% [1,123 – 2,480], $p = 0,011$). On retrouve une association significative entre le sexe du receveur et la survie, le sexe féminin étant identifié comme un facteur protecteur avec un *hazard ratio* à 0,745 (IC 95% [0,604 – 0,919], $p = 0,006$). De même, la mucoviscidose en tant qu'étiologie de transplantation est également associée à une meilleure survie.

Tableau 6. Analyse multivariée des variables associées à la survie.

	HR [IC 95%]	p -value
Donneur		
Age >60 ans	1,286 [1,013 – 1,632]	0,039
Receveur		
Etiologie : mucoviscidose	0,449 [0,347 – 0,582]	<0,001
Cardiopathie ischémique	1,669 [1,123 – 2,480]	0,011
Sexe féminin	0,745 [0,604 – 0,919]	0,006

4. Discussion

4.1 Résumé des résultats

Le résultat principal mis en évidence dans ce travail est l'influence néfaste d'un âge du donneur supérieur à 60 ans sur la survie à long terme du receveur. Cet effet sur la survie a été confirmé en analyse multivariée.

D'autres facteurs impactent la survie post-transplantation : un antécédent de cardiopathie ischémique chez le receveur est un facteur de risque de mortalité alors que le sexe féminin du receveur ou un diagnostic de mucoviscidose sont identifiés comme des facteurs protecteurs.

Par ailleurs, les caractéristiques diffèrent entre les donneurs de plus de 60 ans et les donneurs plus jeunes. Ils semblent être plus strictement sélectionnés avec un tabagisme moins fréquent.

L'attribution des greffons de plus de 60 ans ne semble pas influencée par la gravité pré-transplantation du receveur. Les receveurs de greffons issus de donneurs de plus de 60 ans diffèrent des receveurs de greffons plus jeunes. Il s'agit en effet de receveurs plus âgés, plus souvent de sexe féminin, atteints de BPCO, et présentant une fréquence accrue de facteurs de risque cardiovasculaires (tabagisme, HTA, dyslipidémie). Il semble que les receveurs se voient plus fréquemment attribuer un greffon issu d'un donneur avec un écart d'âge de moins de 10 ans.

4.2 Analyse des résultats

4.2.1 Greffons issus de donneurs âgés et survie post-transplantation

Vieillesse du donneur pulmonaire

En transplantation pulmonaire, le donneur âgé a été défini arbitrairement par un âge excédant 55 ans. Néanmoins, les définitions du sujet âgé sont multiples, évolutives et dépendent fortement du contexte dans lequel elles sont énoncées. Etablir un âge seuil de la vieillesse est ambitieux, le vieillissement étant un processus progressif, influencé par de multiples variables (génétiques, économiques, sociales, environnementales) et inégal selon les individus. En France, la personne âgée est définie par un âge supérieur à 65 ans selon l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) (73). Ce seuil est commun à de nombreux pays

occidentaux mais n'est pas extrapolable au niveau mondial ; c'est pour cette raison que l'Organisation mondiale de la santé retient le seuil de 60 ans pour définir le sujet âgé (74).

Le vieillissement de la population est un phénomène mondial. En France, les personnes âgées d'au moins 65 ans représentaient 20% de la population en 2020, soit une majoration de 4,7 points en 20 ans. Ceci s'explique par l'allongement continu de l'espérance de vie, et notamment de l'espérance de vie en bonne santé, définie par le nombre d'années qu'une personne peut compter vivre sans souffrir d'incapacité dans la vie quotidienne. En France, l'espérance de vie en bonne santé est évaluée en moyenne à 64,1 ans pour les femmes et 62,7 ans pour les hommes selon l'INSEE (73).

Parallèlement, l'âge des donneurs s'accroît aussi en transplantation pulmonaire. En 2020, 21,2% des greffons pulmonaires transplantés en France étaient issus de donneurs âgés de 56 à 65 ans, et 23,8% de donneurs de plus de 66 ans (contre respectivement 28% et 9,6% en 2015) (3). Le rapport annuel de l'ISHLT de 2019 met en évidence un vieillissement progressif de l'âge médian des donneurs (figure 11) et une part croissante de donneurs âgés de plus de 55 ans (75).

Comme nous l'évoquions en introduction, les données de la littérature sont divergentes concernant l'effet de l'âge du donneur sur les issues de la transplantation pulmonaire, que ce soit le risque de complications précoces, de survenue de DCGP ou la survie à long terme. De même, il est possible que les auteurs se soient adaptés à l'évolution des pratiques des centres de transplantation pulmonaire, avec l'étude de limites d'âge plus avancées telles que 60 ans, 65 ans voire 70 ans.

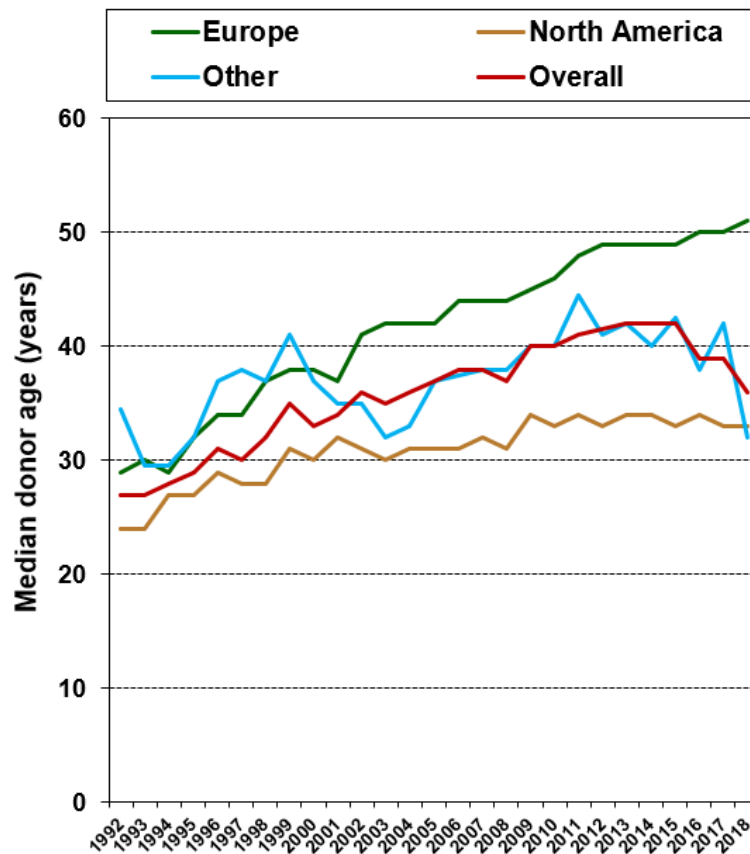


Figure 11. Evolution de l'âge médian (en années) des donneurs de greffons pulmonaires, de janvier 1992 à juin 2018. [Rapport annuel de l'ISHLT 2019.](#)

Comparaison avec les données de la littérature

Nos données sont concordantes avec celles de l'ABM. En France, la survie à 1 an est de 81% et la survie à 5 ans est de 63% pour les patients ayant reçu une transplantation bi-pulmonaire entre 2004 et 2019. La répartition des étiologies ayant mené à la greffe est proche de nos résultats. La moyenne d'âge des donneurs de greffons pulmonaires était de 47,5 ans \pm 15,3 en 2015 (3).

L'étude la plus puissante disponible à ce jour a été publiée par Hall *et al.* en 2019 (61). Ce travail rétrospectif s'est appuyé sur la base de données de l'United Network for Organ Sharing (UNOS), et a inclus 15 844 patients ayant reçu une transplantation pulmonaire entre 2005 et 2015 aux Etats-Unis. L'objectif des auteurs était d'étudier l'impact de l'âge du receveur et du donneur sur la survie post-transplantation. En analyse multivariée, ils ont mis en évidence un risque accru de mortalité pour les receveurs de greffons issus de donneurs âgés de 50 à 59 ans

(*hazard ratio* 1,19, IC 95% [1,06 – 1,34], $p = 0,0035$) et de plus de 60 ans (*hazard ratio* 1,44, IC 95% [1,20 – 1,72], $p = 0,0001$) en comparaison avec les receveurs de greffons issus de donneurs âgés de 30 à 39 ans, le groupe contrôle.

D'autres travaux basés également sur le registre de l'UNOS mettent en évidence un effet négatif de l'âge du donneur sur la survie post-transplantation. Dans une étude rétrospective portant sur 11 835 patients transplantés de 2005 à 2013, Mulvihill *et al.* retrouvaient une survie moindre chez les receveurs de greffons de plus de 50 ans par rapport aux receveurs de greffons issus de donneurs plus jeunes (57). La limite d'âge est repoussée pour l'équipe de Bittle, qui ne retrouvait pas de risque accru de mortalité pour les receveurs de greffons issus de donneurs âgés de 55 à 64 ans, mais mettait en évidence une moins bonne survie à 1 an et à 3 ans pour les receveurs de greffons de plus de 65 ans en comparaison des receveurs de greffons plus jeunes (76).

La comparaison de ces données avec notre travail doit se faire sous réserve d'un système d'allocation des organes différent, le *lung allocation score* étant utilisé aux Etats-Unis depuis 2005. D'autre part, la population de la base de données de l'UNOS se distingue de celle de notre travail par plusieurs points. Très peu de patients ont été transplantés pour mucoviscidose ou HTAP (contre respectivement 33% et 5% dans notre analyse) et on constate une part plus importante de patients greffés pour PID. De plus, les transplantations monopulmonaires représentent 34% à 43% de l'ensemble des transplantations dans ces travaux basés sur le registre de l'UNOS, alors que nous avons décidé de les exclure de notre analyse afin de minimiser les biais de confusion.

De Perrot *et al.* ont étudié les données de 467 patients ayant reçu une transplantation pulmonaire de 1997 à 2005 (59). Leur objectif était de comparer les résultats post-transplantation à court terme et à long terme de receveurs de greffons issus de donneurs de plus de 60 ans (12,8% de la population) par rapport à des receveurs de greffons plus jeunes. Ils mettaient en évidence une tendance à une moins bonne survie à 10 ans (respectivement 39% vs. 16%, $p = 0,07$), ainsi qu'une augmentation du risque de DCGP pour les receveurs de greffons âgés. Vu ces résultats, il semble exister un effet de l'âge du donneur sur la survie post-transplantation, puisqu'un âge du donneur de plus de 60 ans divise par deux le taux de survie à 10 ans ; l'absence de significativité des différences de survie peut être attribuée au faible effectif de patients. Plus de 90% des patients inclus dans cette étude ont reçu une transplantation bi-pulmonaire, et la

répartition des diagnostics ayant mené à la greffe est superposable à nos résultats. On note cependant un écart chronologique important entre les périodes d'inclusion de cette étude et celle de COLT. Il est donc délicat de comparer nos résultats avec ceux de cette étude compte tenu des progrès notables réalisés depuis deux décennies concernant la sélection des donneurs et receveurs, et la prise en charge globale des transplantés pulmonaires.

A l'inverse, d'autres travaux récents s'opposent à ces résultats, ne retrouvant pas de différence significative de survie entre les receveurs de greffons issus de donneurs âgés et de donneurs plus jeunes. L'équipe de transplantation pulmonaire de l'Hôpital Bichat a récemment publié une étude prospective portant sur 241 patients greffés dans leur centre de 2014 à 2019, visant à analyser l'impact d'un âge du donneur supérieur à 65 ans sur la survie du receveur (77). Parmi cette population, 18% des donneurs avaient plus de 65 ans, ce qui correspond approximativement aux données de l'ABM (3). Il est notable que la population décrite dans cette étude ne comprenait aucun patient transplanté pour HTAP, et seulement 8 patients transplantés pour mucoviscidose, la plupart des patients inclus ayant pour indication de greffe une BPCO ou une PID. De plus, la moyenne d'âge des receveurs était de 57 ans, plus élevée par rapport aux données du registre national de l'ABM (moyenne d'âge des receveurs transplantés en 2020 : 42,8 ans) (3). L'étude mettait en évidence une sélection plus stricte des greffons issus de donneurs de plus de 65 ans, ceux-ci présentant moins fréquemment d'autres critères élargis tels qu'un antécédent de tabagisme, des sécrétions bronchiques anormales en endoscopie, une radiographie thoracique anormale. La survie à 1 an était de 67% dans le groupe des greffons âgés et de 77% dans le groupe contrôle, sans atteindre de différence significative ($p = 0,41$). En analyse multivariée, un âge du donneur supérieur à 65 ans n'avait pas d'effet significatif sur la survie (*hazard ratio* 1,53, IC 95% [0,83 – 2,78], $p = 0,16$). Les auteurs concluaient à l'absence d'effet néfaste sur la survie d'un âge du donneur supérieur à 65 ans. Néanmoins, nous pouvons noter le manque de puissance de cette analyse dû au faible effectif de patients inclus, le profil particulier des receveurs et le caractère monocentrique de cette étude.

Auråen *et al.* ont mené un travail multicentrique sur 5 centres scandinaves (64). Un total de 913 patients transplantés bi-pulmonaires de 2000 à 2013 ont été inclus dans leur étude ; il a été décidé d'exclure les patients retransplantés, ou ayant reçu une transplantation mono-

pulmonaire. Il n'était pas retrouvé de différence significative concernant la survie à 90 jours ($p = 0,139$), 1 an ($p = 0,451$) et 5 ans ($p = 0,278$) entre les receveurs de greffons issus de donneurs de plus de 55 ans et ceux issus de donneurs plus jeunes. Ces résultats étaient confirmés en analyse multivariée.

Les auteurs d'une étude monocentrique allemande publiée en 2010 rapportent une survie à 5 ans équivalente entre les receveurs de greffons de plus de 55 ans et les receveurs de greffons plus jeunes (respectivement 52,4% et 50,9%) (65). Les greffons de plus de 55 ans présentaient les mêmes caractéristiques que les greffons plus jeunes (tabagisme, sécrétions bronchiques purulentes, radiographie thoracique anormale, ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, cause de décès). De même, il ne semblait pas exister de différence entre les deux groupes concernant l'étiologie ayant mené à la greffe ou la gravité clinique pré-transplantation. Néanmoins, ces résultats sont peu robustes sur le plan statistique.

Sénescence pulmonaire

Les poumons subissent physiologiquement des modifications structurelles au fil du temps. Il existe une altération progressive du réseau des fibres de collagène avec l'âge, se traduisant par une augmentation de la taille des alvéoles, sans destruction des parois alvéolaires (figure 12). De ce fait, les propriétés physiques intrinsèques du parenchyme pulmonaire sont modifiées, avec une diminution de la force de rétraction élastique et une augmentation de la compliance (78,79). Sur le plan fonctionnel, ces modifications des qualités physiques pulmonaires se traduisent par une baisse progressive du VEMS et de la capacité vitale forcée (CVF). Il est estimé qu'un adulte non-fumeur perd environ 30 ml de VEMS par an à partir de ses 30 ans (78). Ce déclin semble s'accélérer au-delà de 65 ans, se traduisant également par une baisse progressive du ratio VEMS/CVF (80). De plus, il est observé une fermeture prématurée des voies aériennes distales lors de l'expiration liée à la diminution de la force de rétraction élastique du parenchyme pulmonaire. Ce phénomène serait responsable de la majoration progressive de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et du volume résiduel (VR) (figure 13).

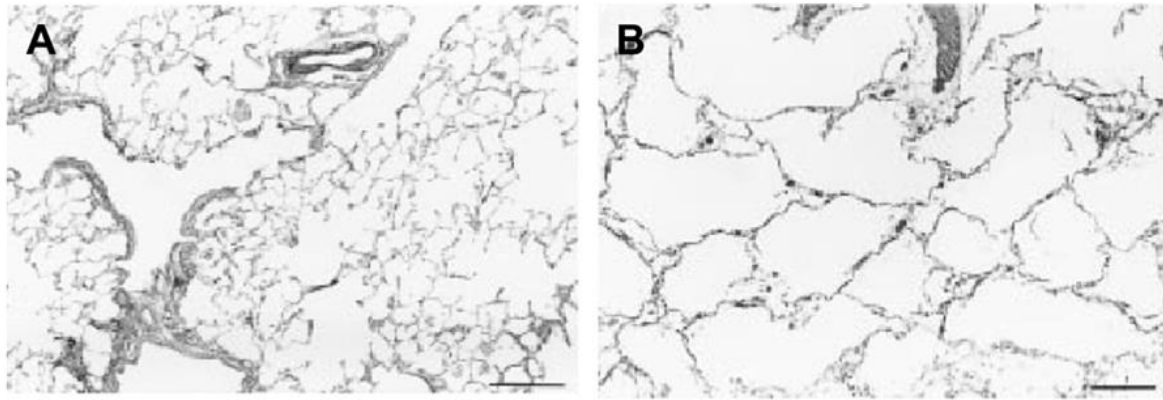


Figure 12. Parenchyme pulmonaire d'un adulte non-fumeur de 29 ans (A) comparé à un adulte non-fumeur de 100 ans (B). Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, barre d'échelle = 250 μm . *Janssens et al., ERJ, 1999.*

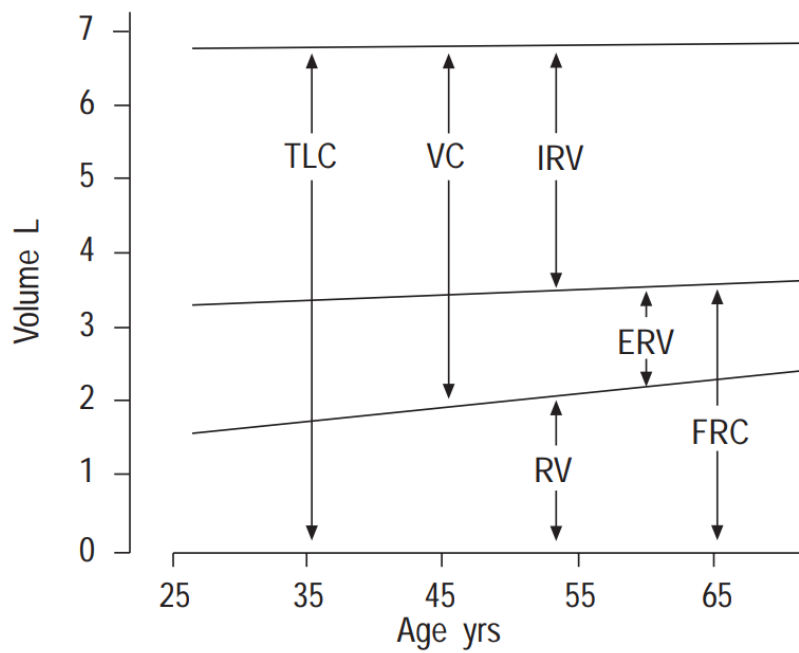


Figure 13. Evolution des volumes et capacités pulmonaires avec l'âge. TLC : total lung capacity; VC : vital capacity; IRV : inspiratory reserve volume; ERV : expiratory reserve volume; FRC : functional residual capacity; RV : residual volume. *Skloot et al., Clin Geriatr Med, 2017.*

Néanmoins, ces modifications physiologiques du parenchyme pulmonaire liées à l'âge n'expliquent probablement pas à eux seuls la plus faible survie post-transplantation des receveurs de greffons de plus 60 ans observée dans notre étude. D'autres facteurs inhérents au vieillissement pulmonaire et à la sénescence cellulaire pourraient aussi avoir un rôle. La sénescence cellulaire est un phénomène lié à l'âge, secondaire au raccourcissement des télomères et au stress génotoxique. Les cellules sénescents perdent leur capacité à se répliquer et subissent des modifications moléculaires spécifiques.

Un travail de Shivshankar *et al.* basé sur un modèle murin a montré que les pneumocytes sénescents surexpriment certaines protéines membranaires permettant l'adhésion bactérienne, favorisant ainsi le développement de pneumopathies à *Streptococcus pneumoniae* (81). D'autre part, le vieillissement est associé à une inflammation chronique de bas grade, multifactorielle (expositions environnementales, dysrégulation des cellules sénescents, augmentation du tissu adipeux, diminution des hormones stéroïdiennes), aussi appelée « *inflamm-aging* » (82,83). Les poumons sont également concernés par ce phénomène. La concentration de marqueurs inflammatoires comme l'interleukine 8 est significativement plus élevée dans le lavage broncho-alvéolaire de sujets sains âgés par rapport à des sujets jeunes (84). Il a été montré chez la souris que le phénomène d'*inflamm-aging* associé à une dysrégulation des *Toll-like receptors* liée à l'âge altérerait la capacité de réponse immunitaire aux pneumopathies bactériennes (83). Néanmoins, il n'est pas retrouvé dans la littérature de données permettant d'affirmer que les receveurs de greffons issus de donneurs âgés soient davantage sujets aux pneumopathies bactériennes post-transplantation.

Pour rappel, la DCGP est la première cause de mortalité post-transplantation pulmonaire après la première année qui suit la greffe (2). Plusieurs travaux mettent en évidence que les receveurs de greffons issus de donneurs âgés développent plus fréquemment et plus précocement une DCGP (38,59). Il est à ce jour bien établi que les infections respiratoires post-transplantation sont un facteur de risque de développement d'une DCGP (85) mais l'influence de l'âge du donneur sur l'augmentation de leur incidence reste à prouver. D'autre part, la sénescence cellulaire pulmonaire conduit à une cicatrisation inappropriée face aux agressions extérieures, en lien avec l'altération des mécanismes de réparation cellulaires, une baisse du nombre de précurseurs cellulaires et une dérégulation des fibroblastes (82). Ces mécanismes pourraient

participer au développement accru de DCGP chez les receveurs de poumons issus de donneurs âgés. Il n'y avait cependant pas de différence significative sur la survenue d'une DCGP en fonction de l'âge du greffon dans notre analyse.

Notre travail montre que les greffons issus de donneurs âgés sont plus rigoureusement sélectionnés sur d'autres critères élargis tels que le tabagisme. Ces résultats sont concordants avec d'autres études (59,67,77). Cependant, les poumons issus de donneurs âgés ont subi une exposition prolongée à la pollution atmosphérique et aux microparticules. Un travail de Benmerad *et al.* publié en 2017, s'appuyant sur la base de données COLT, a mis en évidence une association significative entre un taux élevé de microparticules et de dioxyde d'azote dans l'environnement de patients transplantés pulmonaires et la baisse de leur fonction respiratoire sur 12 mois (86).

Donneur âgé en transplantation d'organes solides

En transplantation cardiaque, les données concernant les conséquences de l'âge du donneur sur la survie post-transplantation sont plus homogènes. A l'instar de la transplantation pulmonaire, le rapport de l'ISHLT de 2020 souligne l'augmentation de l'âge moyen des donneurs, passant de 31 ans pour la période 1992-2000 à 45 ans pour la période 2010-2018 en Europe (87). Dans ce rapport, un âge avancé du donneur était associé à une augmentation de la mortalité post-transplantation à 1 an, à 5 ans, et du risque de rejet vasculaire chronique, ou vasculopathie du greffon, *a fortiori* si l'âge du donneur était supérieur à 50 ans (figure 14). Cette entité est la principale cause de mortalité à long terme post-transplantation cardiaque. De même, dans une étude publiée par Roig *et al.* en 2015, un âge du donneur supérieur à 50 ans était associé à une majoration du risque de rejet vasculaire chronique (88). D'autres travaux retrouvent un effet négatif de l'âge du donneur sur la survie à long terme dès 40 ans (89,90).

Concernant la transplantation hépatique, un âge du donneur supérieur à 65 ans est considéré en Europe comme un critère élargi (91). Bien que les connaissances sur la sénescence hépatique restent parcellaires, il semble que le vieillissement du foie soit associé à une baisse du volume hépatique, à une régression de la capacité de régénération hépatique et à un déclin de la fonction hépato-biliaire (92). Les données de la littérature sont divergentes concernant l'effet de l'âge

du donneur sur la survie post-transplantation hépatique. De plus, la limite d'âge étudiée diffère fréquemment entre les études. Plusieurs travaux mettent en évidence une mortalité post-transplantation plus élevée pour les receveurs de greffons issus de donneurs âgés (93–95). En revanche, dans une étude publiée par Halazun *et al.* en 2017 s'appuyant sur la base de données de l'UNOS, l'attribution d'un greffon hépatique de plus de 70 ans n'était pas associé à un risque plus élevé de mortalité en cas d'appariement optimal avec un receveur ne présentant aucun autre facteur de risque de défaillance du greffon (96). Une étude de Cescon *et al.* suggère que l'utilisation de greffons de plus de 80 ans rigoureusement sélectionnés serait associée à une survie équivalente par rapport à des greffons plus jeunes (97).

En transplantation rénale, il est bien établi qu'un âge avancé du donneur décédé est associé à une moins bonne survie du greffon (98,99). La sélection des greffons, issus de donneurs âgés décédés, par une évaluation histologique sur des biopsies rénales permettrait d'obtenir de bons résultats post-transplantation (100). Ces données soulignent les limites de l'évaluation de la qualité d'un organe par l'âge civil du donneur. L'effet de l'âge du donneur sur la survie du greffon est moins évident pour les donneurs vivants, pour lesquels il n'est pas établi de limite d'âge selon les recommandations européennes et les recommandations internationales Kidney Disease - Improving Global Outcomes (KDIGO) (101).

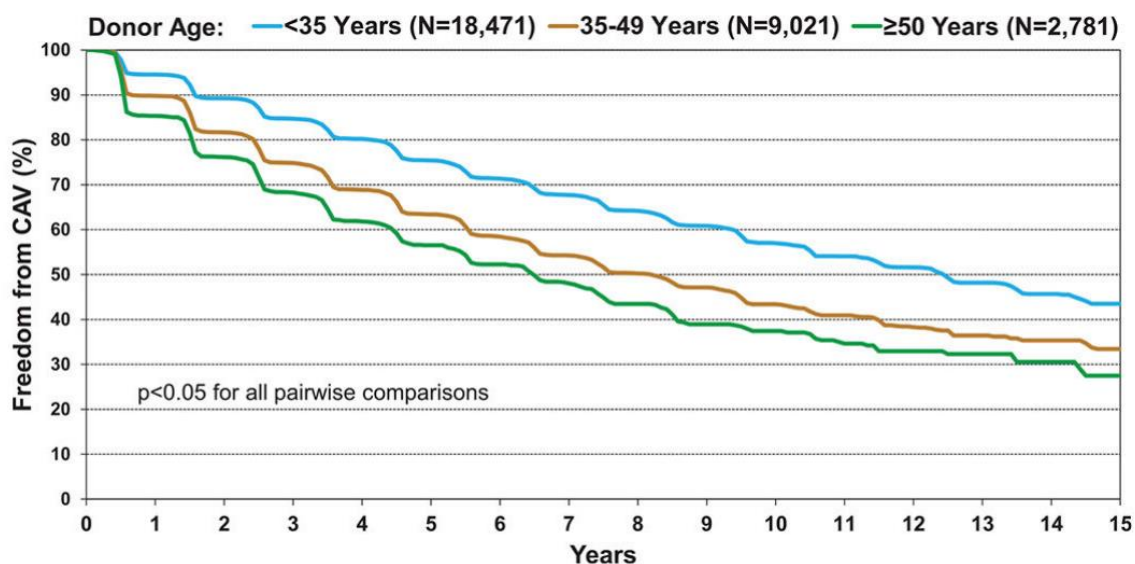


Figure 14. Survie sans vasculopathie du greffon (*cardiac allograft vasculopathy*, CAV) en fonction de l'âge du donneur, selon l'estimateur de Kaplan-Meier. [Khush *et al.*, J Heart Lung Transplant, 2020.](#)

4.2.2 Attribution des greffons issus de donneurs âgés

Comparaison avec les données de la littérature

Dans notre analyse, nous mettons en évidence une attribution des greffons issus de donneurs de plus de 60 ans préférentiellement à des receveurs plus âgés, avec dans 44% des cas un appariement de l'âge du receveur et du donneur avec une différence d'âge de moins de 10 ans. Dans la mesure où le système d'allocation des organes en France repose principalement sur les décisions des équipes de greffe, il a donc été fait le choix d'allouer ces greffons âgés à ce profil de patients.

Une partie de ces résultats est concordante avec les données de la littérature. Plusieurs études mettent en évidence une moyenne d'âge significativement plus élevée chez les receveurs de greffons âgés. Ce sont également plus fréquemment des femmes (59–62,64,76). Ceci peut être expliqué par un appariement de la taille du receveur et du donneur. En effet, les donneurs âgés sont plus souvent de sexe féminin, et leurs causes de décès sont majoritairement des accidents vasculaires cérébraux. A l'inverse il existe une part plus importante d'individus de sexe masculin chez les donneurs jeunes, pour lesquels les décès par traumatisme crânien sont majoritaires (102).

Il n'est pas retrouvé dans la littérature d'élément permettant d'affirmer que les receveurs de greffons âgés aient une gravité pré-transplantation plus importante. En effet, il n'est pas mis en évidence de différence concernant le *lung allocation score* ou le recours à l'ECMO en *bridge to transplant* dans les études basées sur les données de l'UNOS (61,76). Ceci concorde avec nos résultats.

Parmi les études décisives influençant les pratiques actuelles, on peut citer le travail de Hayes *et al.* publié en 2015, s'appuyant sur la base de données de l'UNOS, et incluant 23 704 patients ayant reçu une transplantation pulmonaire entre 1987 et 2013. Cette étude montre que les receveurs de moins de 65 ans se voyant allouer des greffons issus de donneurs âgés de 50 ans ou plus avaient une moins bonne survie. A l'inverse, il n'était pas observé d'augmentation du risque de mortalité pour les receveurs âgés recevant des greffons issus de donneurs âgés (103).

Auråen *et al.* rapportent une durée de séjour en réanimation plus longue et une moindre survie à 1 et à 5 ans ($p = 0,014$) pour les patients transplantés pour mucoviscidose ayant reçu un greffon issu d'un donneur âgé de plus de 55 ans (figure 15) (64). Les auteurs émettaient l'hypothèse que la différence d'âge entre le donneur et le receveur pourrait expliquer ce résultat, mais celle-ci tend à être contredite dans la littérature (104). Baldwin *et al.* rapportent un taux de défaillance du greffon à 1 an plus élevé pour les receveurs de greffons de plus de 55 ans qui présentaient une maladie respiratoire plus sévère avant la transplantation (*lung allocation score* plus élevé ou recours à la ventilation mécanique avant la greffe) (60). De même, Mulligan et ses collaborateurs retrouvaient une augmentation du risque de mortalité pour les receveurs les plus fragiles avant la transplantation se voyant allouer un greffon âgé (105). Par ailleurs, Shigemura *et al.* ont mis en évidence un risque accru de mortalité post-transplantation pour les receveurs de greffons de plus de 55 ans transplantés pour hypertension pulmonaire ou pour lesquels une circulation extra-corporelle peropératoire prolongée avait été nécessaire (62).

Ces données incitent à éviter l'allocation de greffons âgés de plus de 60 ans à des receveurs jeunes, ou présentant en pré-greffe une gravité critique. D'autres études seront nécessaires afin de confirmer s'il existe une augmentation du risque de mortalité pour les receveurs de greffons âgés transplantés pour HTAP ou mucoviscidose.

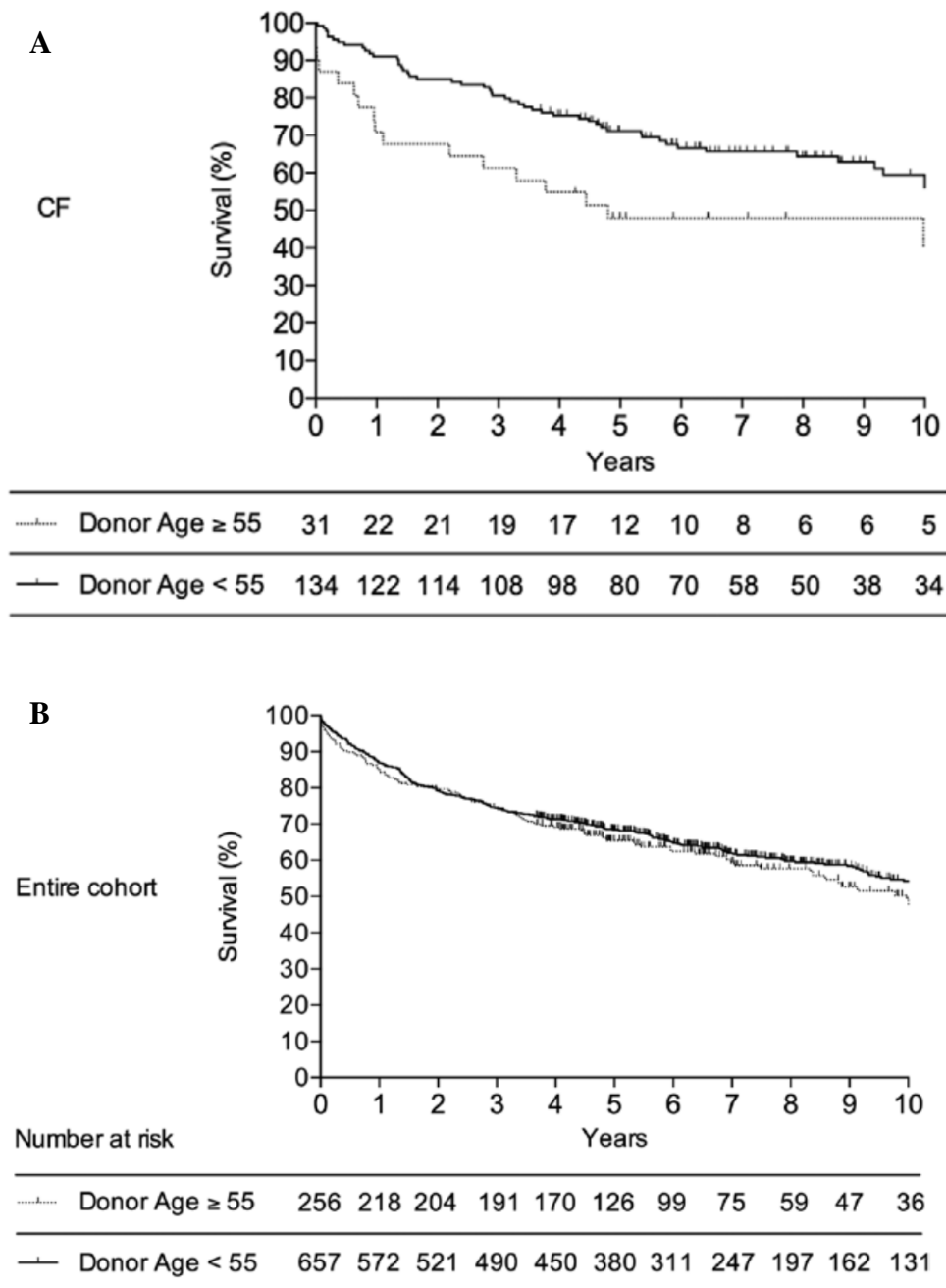


Figure 15. Survie post-transplantation des receveurs d'une première transplantation bi-pulmonaire, stratifiée en fonction de l'âge du donneur ≥ 55 ans ou < 55 ans. (A) cohorte entière, (B) receveurs transplantés pour mucoviscidose. [Auråen et al., Transplantation, 2019.](#)

Considérations éthiques

Nos résultats montrent qu'il existe une moins bonne survie pour les receveurs de greffons de plus de 60 ans, indépendamment de l'âge du receveur. La décision d'attribution des greffons repose en France sur les équipes médicales des centres de transplantation. L'acceptation de greffons à critères élargis s'entend à l'échelle collective, avec pour objectif de faire bénéficier d'une transplantation le plus grand nombre. Ce raisonnement peut être difficilement acceptable pour l'individu concerné, insinuant pour lui une augmentation du risque de mortalité post-transplantation. Dans ce débat, la volonté des patients n'est pas prise en considération à ce jour. Les personnes inscrites sur liste de transplantation pulmonaire souhaiteraient-elles être concertées quant à ce choix ? Actuellement, il n'existe pas d'étude disponible dans la littérature s'intéressant à cette question en transplantation pulmonaire. Néanmoins, un travail publié en 2011 documente la volonté des patients à recevoir ou non un greffon hépatique à critères élargis. Les receveurs potentiels les plus à risque de mortalité étaient plus susceptibles d'accepter ces greffons (106). Les auteurs soulignent que la majorité des patients souhaiteraient recevoir des informations et pouvoir exprimer leur volonté à ce sujet. De plus, une autre étude met en évidence qu'une composante essentielle de l'acceptation d'un greffon à critères élargis par le patient est la manière dont les informations lui ont été communiquées (107). Ces travaux ouvrent la voie d'un dialogue entre les équipes de transplantation et les patients, dont les modalités et la temporalité sont à définir.

4.3 Limites et forces de l'étude

A notre connaissance, il n'existe pas de travail sur une cohorte nationale française s'intéressant à l'impact de l'âge du donneur sur la survie post transplantation pulmonaire. Les données des larges études américaines citées ci-dessus sont difficilement extrapolables aux pratiques françaises compte tenu d'un système d'allocation des organes différent, le *lung allocation score* étant utilisé aux Etats-Unis depuis 2005. De plus, la base de données COLT offre un nombre important de variables, de patients, eux-mêmes suivis sur une longue période, permettant d'obtenir des résultats fiables, avec un important recul.

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif, inhérent à la base de données COLT. De plus, certaines données sont peu implémentées dans la base, limitant la fiabilité de certains de nos résultats. La DCGP est particulièrement difficile à analyser ; d'une part environ 20% des patients de la cohorte ne sont pas encore passés en comité d'adjudication. De plus, les causes de décès sont peu renseignées, et l'absence de standardisation de cet item dans COLT rend leur analyse difficile.

D'autres analyses auraient été pertinentes afin de définir quels receveurs pourraient tirer le meilleur bénéfice des greffons issus de donneurs de plus de 60 ans. Une analyse en sous-groupe par étiologie aurait pu apporter des éléments supplémentaires à cette réflexion.

4. Conclusion

Cette étude rétrospective portant sur la base de données COLT analyse l'impact de différents facteurs inhérents au receveur et au donneur sur la survie à long terme post-transplantation pulmonaire. Nous mettons en évidence une augmentation du risque de mortalité pour les receveurs de greffons de plus de 60 ans. Ces greffons sont préférentiellement attribués à des receveurs plus âgés, d'une part du fait d'une tendance à un appariement de l'âge du donneur et du receveur, d'autre part sur la base de certaines données de la littérature objectivant une moins bonne survie pour les receveurs jeunes de greffons pulmonaires âgés. Il apparaît que les receveurs de greffons âgés sont plus fréquemment transplantés pour une BPCO ; or cette sous-population de patients est plus âgée que pour d'autres étiologies, telles que la mucoviscidose ou l'HTAP primitive. Nous mettons également en évidence que les receveurs de greffons pulmonaires âgés sont plus fréquemment des femmes, probablement en raison de l'appariement de la taille du donneur et du receveur, et d'une surreprésentation des femmes dans les donneurs âgés en lien avec une fréquence accrue de décès par accident vasculaire cérébral.

De manière intéressante, les autres critères élargis tels que le tabagisme du donneur, le ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, la présence de sécrétions bronchiques purulentes n'apparaissent pas comme des facteurs de risque de mortalité en analyse multivariée. D'autres variables associées à la survie, inhérentes au receveur, sont mises en évidence dans ce travail : le sexe féminin et la mucoviscidose sont liés à une meilleure survie, alors que l'antécédent de cardiopathie ischémique constitue un facteur de risque de mortalité.

Références bibliographiques

1. Linden PK. History of Solid Organ Transplantation and Organ Donation. *Crit Care Clin.* janv 2009;25(1):165-84.
2. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart–lung transplantation Report—2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 1 oct 2019;38(10):1042-55.
3. Agence de la biomédecine [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-cardio-pulmonaire-et-pulmonaire-0>
4. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* janv 2015;34(1):1-15.
5. Seiler A, Klaghofer R, Ture M, Komossa K, Martin-Soelch C, Jenewein J. A systematic review of health-related quality of life and psychological outcomes after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1 févr 2016;35(2):195-202.
6. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2021;204(1):64-73.
7. Noirclerc M, Metras D, Vaillant A, Dumon J, Zimmermann J, Caamano A, et al. Bilateral bronchial anastomosis in double lung and heart-lung transplantations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1990;4(6):314-7.
8. Esmore DS, Brown R, Buckland M, Briganti EM, Fetherston GJ, Rabinov M, et al. Techniques and results in bilateral sequential single lung transplantation. The National Heart & Lung Replacement Service. *J Card Surg.* janv 1994;9(1):1-14.
9. Mohite PN, Sabashnikov A, Patil NP, Garcia-Saez D, Zych B, Zeriuoh M, et al. The role of cardiopulmonary bypass in lung transplantation. *Clin Transplant.* mars 2016;30(3):202-9.
10. Venuta F. Bilateral sequential lung transplantation without sternal division. *Eur J Cardiothorac Surg.* juin 2003;23(6):894-7.
11. Meyers BF, Sundaresan RS, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA. Bilateral sequential lung transplantation without sternal division eliminates posttransplantation sternal complications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* févr 1999;117(2):358-64.
12. Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM, Gaynor JW, Davis RD, Tapson VF. Rabbit Antithymocyte Globulin Decreases Acute Rejection After Lung Transplantation. *Chest.* juill 1999;116(1):127-33.

13. Hartwig MG, Snyder LD, Appel JZ, Cantu E, Lin SS, Palmer SM, et al. Rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy does not prolong survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mai 2008;27(5):547-53.
14. Clinckart F, Bulpa P, Jamart J, Eucher P, Delaunois L, Evrard P. Basiliximab as an Alternative to Antithymocyte Globulin for Early Immunosuppression in Lung Transplantation. *Transplant Proc*. mars 2009;41(2):607-9.
15. Treede H, Glanville AR, Klepetko W, Aboyoum C, Vettorazzi E, Lama R, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: Results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1 août 2012;31(8):797-804.
16. Lafarge M, Mordant P, Thabut G, Brouchet L, Falcoz PE, Haloun A, et al. Experience of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation in France. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. sept 2013;32(9):905-13.
17. Biscotti M, Gannon WD, Agerstrand C, Abrams D, Sonett J, Brodie D, et al. Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation as Bridge to Lung Transplantation: A 9-Year Experience. *Ann Thorac Surg*. août 2017;104(2):412-9.
18. Gottlieb J, Greer M. Recent advances in extracorporeal life support as a bridge to lung transplantation. *Expert Rev Respir Med*. 4 mars 2018;12(3):217-25.
19. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, Fisher AJ, Calabrese F, Corris PA, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mai 2019;38(5):493-503.
20. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/04-coeur-poumon/synthese.htm>
21. Egan TM, Murray S, Bustami RT, Shearon TH, McCullough KP, Edwards LB, et al. Development of the New Lung Allocation System in the United States: **The New Lung Allocation System**. *Am J Transplant*. mai 2006;6(5p2):1212-27.
22. Gottlieb J, Greer M, Sommerwerck U, Deuse T, Witt C, Schramm R, et al. Introduction of the Lung Allocation Score in Germany. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1318-27.
23. Smits JM, Nossent G, Evrard P, Lang G, Knoop C, Kwakkel-van Erp JM, et al. Lung allocation score: the Eurotransplant model versus the revised US model – a cross-sectional study. *Transpl Int*. 2018;31(8):930-7.
24. Boussaud V, Mal H, Trinquart L, Thabut G, Danner-Boucher I, Dromer C, et al. One-Year Experience With High-Emergency Lung Transplantation in France. *Transplantation*. 27 mai 2012;93(10):1058-63.
25. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0299 du 23/12/1976 (accès protégé) [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/securePrint?token=cgkCpW6Am\\$ewxS37G5jQ](https://www.legifrance.gouv.fr/download/securePrint?token=cgkCpW6Am$ewxS37G5jQ)

26. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden GM, Dupont L, Coosemans W, Decaluwe H, et al. Lung Donor Selection and Management. *Proc Am Thorac Soc.* 15 janv 2009;6(1):28-38.
27. Cantu E, Courtwright A. Evaluation and Management of the Potential Lung Donor. *Clin Chest Med.* déc 2017;38(4):751-9.
28. Orens JB, Boehler A, Perrot M de, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant.* nov 2003;22(11):1183-200.
29. Cypel M, Anraku M, Sato M, Madonik M, Hutcheon M, Yasufuku K, et al. Normothermic Ex Vivo Lung Perfusion in Clinical Lung Transplantation. *N Engl J Med.* 2011;10.
30. Sundaresan S, Trachiotis GD, Aoe M, Patterson GA, Cooper JD. Donor lung procurement: Assessment and operative technique. *Ann Thorac Surg.* déc 1993;56(6):1409-13.
31. Kron IL, Tribble CG, Kern JA, Daniel TM, Rose CE, Truwit JD, et al. Successful transplantation of marginally acceptable thoracic organs. *Ann Surg.* mai 1993;217(5):518-24.
32. Bhorade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, Garrity ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* déc 2000;19(12):1199-204.
33. Sundaresan S, Semenkovich J, Ochoa L, Richardson G, Trulock EP, Cooper JD, et al. Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juin 1995;109(6):1075-80.
34. Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Lung Transplantation: A Decade of Experience. *Ann Surg.* sept 1999;230(3):362.
35. Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon MA, Waddell TK, Keshavjee SH. Marginal donor lungs: A reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 mars 2002;123(3):421-8.
36. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the international society for heart and lung transplantation: eighteenth official report—2001. *J Heart Lung Transplant.* 1 août 2001;20(8):805-15.
37. Sage E, Mussot S, Trebbia G, Puyo P, Stern M, Darteville P, et al. Lung transplantation from initially rejected donors after ex vivo lung reconditioning: the French experience†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 nov 2014;46(5):794-9.
38. Schultz HH, Møller CH, Zemtsovski M, Ravn J, Perch M, Martinussen T, et al. Donor Smoking and Older Age Increases Morbidity and Mortality After Lung Transplantation. *Transplant Proc.* 1 nov 2017;49(9):2161-8.
39. Liu J, Jackson K, Weinkauff J, Kapasi A, Hirji A, Meyer S, et al. Baseline lung allograft dysfunction is associated with impaired survival after double-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* juill 2018;37(7):895-902.

40. Diamond JM, Arcasoy S, Kennedy CC, Eberlein M, Singer JP, Patterson GM, et al. Report of the International Society for Heart and Lung Transplantation Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part II: Epidemiology, risk factors, and outcomes—A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. oct 2017;36(10):1104-13.
41. Taghavi S, Jayarajan S, Komaroff E, Horai T, Brann S, Cordova F, et al. Double-Lung Transplantation Can Be Safely Performed Using Donors With Heavy Smoking History. *Ann Thorac Surg*. juin 2013;95(6):1912-8.
42. Smits JM, Gottlieb J, Verschuuren E, Evrard P, Hoek R, Knoop C, et al. Impact of donor lung quality on post-transplant recipient outcome in the Lung Allocation Score era in Eurotransplant – a historical prospective study. *Transpl Int*. mai 2020;33(5):544-54.
43. Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, Smith JM, Uccellini K, Lehman R, et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant*. 2019;19(S2):404-84.
44. Harjula A, Baldwin JC, Starnes VA, Stinson EB, Oyer PE, Jamieson SW, et al. Proper donor selection for heart-lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. déc 1987;94(6):874-80.
45. Whitford H, Kure CE, Henriksen A, Hobson J, Snell GI, Levvey BJ, et al. A donor PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg does not determine graft function or survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. janv 2020;39(1):53-61.
46. Gabbay E, Williams TJ, Griffiths AP, Macfarlane LM, Kotsimbos TC, Esmore DS, et al. Maximizing the Utilization of Donor Organs Offered for Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. juill 1999;160(1):265-71.
47. Bozovic G, Adlercreutz C, Björkman-Burtscher IM, Reinstrup P, Ingemansson R, Skansebo E, et al. Impact of donor chest radiography on clinical outcome after lung transplantation. *Acta Radiol Open*. 14 juin 2018;7(6):2058460118781419.
48. Verleden SE, Martens A, Ordies S, Heigl T, Bellon H, Vandermeulen E, et al. Radiological Analysis of Unused Donor Lungs: A Tool to Improve Donor Acceptance for Transplantation? *Am J Transplant*. 2017;17(7):1912-21.
49. Mojtabaee M, Shahryari S, Sadegh Beigee F. Reasons for Donor Lungs Unsuitability After Radiographic Selection. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. janv 2019;17(Suppl 1):120-2.
50. Ahmad O, Shafii AE, Mannino DM, Choate R, Baz MA. Impact of donor lung pathogenic bacteria on patient outcomes in the immediate post-transplant period. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(6):e12986.
51. Howell CK, Paciullo CA, Lyon GM, Neujahr D, Lyu P, Cotsonis G, et al. Effect of positive perioperative donor and recipient respiratory bacterial cultures on early post-transplant outcomes in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(6):e12760.

52. Bonde P, Patel N, Borja M, Allan S, Barreiro C, Williams J, et al. Impact of Donor Lung Organisms on Post–Lung Transplant Pneumonia. *J Heart Lung Transplant*. janv 2006;25(1):99-105.
53. Chaney J, Suzuki Y, Iii EC, Berkel V van. Lung donor selection criteria. *J Thorac Dis* [Internet]. août 2014 [cité 9 juill 2022];6(8). Disponible sur: <https://jtd.amegroups.com/article/view/2270>
54. Mendogni P, Pieropan S, Rosso L, Tosi D, Carrinola R, Righi I, et al. Impact of Cold Ischemic Time on Airway Complications After Lung Transplantation: A Single-center Cohort Study. *Transplant Proc*. nov 2019;51(9):2981-5.
55. Thabut G, Mal H, Cerrina J, Dartevelle P, Dromer C, Velly JF, et al. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation: a multicenter analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 avr 2005;171(7):786-91.
56. 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*. oct 2017;36(10):1047-59.
57. Mulvihill MS, Gulack BC, Ganapathi AM, Speicher PJ, Englum BR, Hirji SA, et al. The association of donor age and survival is independent of ischemic time following deceased donor lung transplantation. *Clin Transplant*. 2017;31(7):e12993.
58. Fiser SM, Kron IL, Long SM, Kaza AK, Kern JA, Cassada DC, et al. Influence of graft ischemic time on outcomes following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. déc 2001;20(12):1291-6.
59. De Perrot M, Waddell TK, Shargall Y, Pierre AF, Fadel E, Uy K, et al. Impact of donors aged 60 years or more on outcome after lung transplantation: Results of an 11-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. févr 2007;133(2):525-31.
60. Baldwin MR, Peterson ER, Easthausen I, Quintanilla I, Colago E, Sonett JR, et al. Donor age and early graft failure after lung transplantation: a cohort study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. oct 2013;13(10):2685-95.
61. Hall DJ, Jeng EI, Gregg JA, Pelaez A, Emtiazjoo AM, Chandrashekar S, et al. The Impact of Donor and Recipient Age: Older Lung Transplant Recipients Do Not Require Younger Lungs. *Ann Thorac Surg*. mars 2019;107(3):868-76.
62. Shigemura N, Horai T, Bhama JK, D’Cunha J, Zaldonis D, Toyoda Y, et al. Lung Transplantation With Lungs From Older Donors: Recipient and Surgical Factors Affect Outcomes. *Transplantation*. 27 oct 2014;98(8):903-8.
63. Holley CT, Kelly RF, Shumway SJ, Brown RZ, Hertz MI, Rudser KD, et al. Clinical implications of donor age: A single-institution analysis spanning 3 decades. *J Thorac Cardiovasc Surg*. déc 2017;154(6):2126-2133.e2.

64. Auråen H, Durheim MT, Dellgren G, Hämmäinen P, Larsson H, Geiran O, et al. Effect of Donor Age on Outcome of Lung Transplantation Stratified by Recipient Diagnosis: A Nordic Multicenter Study. *Transplantation*. avr 2019;103(4):807-14.
65. Pizanis N, Heckmann J, Tsagakis K, Tossios P, Massoudy P, Wendt D, et al. Lung transplantation using donors 55 years and older: is it safe or just a way out of organ shortage?☆. *Eur J Cardiothorac Surg*. août 2010;38(2):192-7.
66. Sommer W, Ius F, Salman J, Avsar M, Tudorache I, Kühn C, et al. Survival and spirometry outcomes after lung transplantation from donors aged 70 years and older. *J Heart Lung Transplant*. oct 2015;34(10):1325-33.
67. Hecker M, Hecker A, Kramm T, Askevold I, Kuhnert S, Reichert M, et al. Use of very old donors for lung transplantation: a dual-centre retrospective analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 déc 2017;52(6):1049-54.
68. Novick R. Influence of graft ischemic time and donor age on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. mai 1999;18(5):425-31.
69. V P, Ga P, Bf M. Single versus bilateral lung transplantation: do guidelines exist? *Thorac Surg Clin* [Internet]. 2015 [cité 30 mai 2022];25(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/25430429/>
70. Kawut SM, Lederer DJ, Keshavjee S, Wilt JS, Daly T, D'Ovidio F, et al. Outcomes after Lung Retransplantation in the Modern Era. *Am J Respir Crit Care Med*. janv 2008;177(1):114-20.
71. Leard LE, Holm AM, Valapour M, Glanville AR, Attawar S, Aversa M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. nov 2021;40(11):1349-79.
72. Dajczman E, Wardini R, Kasymjanova G, Préfontaine D, Baltzan MA, Wolkove N. Six minute walk distance is a predictor of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Can Respir J J Can Thorac Soc*. 2015;22(4):225-9.
73. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 14 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291>
74. Kowal P, Dowd J. Definition of an older person. Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project. 2001.
75. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation - TTX Registry Slides [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://ishlt.org/research-data/registries/ttx-registry/ttx-registry-slides>
76. Bittle GJ, Sanchez PG, Kon ZN, Claire Watkins A, Rajagopal K, Pierson RN, et al. The use of lung donors older than 55 years: A review of the United Network of Organ Sharing database. *J Heart Lung Transplant*. août 2013;32(8):760-8.

77. Renard R, Girault A, Avramenko-Bouvier A, Roussel A, Cerceau P, Pellenc Q, et al. Outcome of Lung Transplantation Using Grafts From Donors Over 65 Years of Age. *Ann Thorac Surg.* oct 2021;112(4):1142-9.
78. Skloot GS. The Effects of Aging on Lung Structure and Function. *Clin Geriatr Med.* nov 2017;33(4):447-57.
79. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. :9.
80. Sorino C, Battaglia S, Scichilone N, Pedone C, Antonelli-Incalzi R, Sherrill D, et al. Diagnosis of airway obstruction in the elderly: contribution of the SARA study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:389-95.
81. Shivshankar P, Boyd AR, Le Saux CJ, Yeh IT, Orihuela CJ. Cellular senescence increases expression of bacterial ligands in the lungs and is positively correlated with increased susceptibility to pneumococcal pneumonia. *Aging Cell.* oct 2011;10(5):798-806.
82. Bowdish DME. The Aging Lung. *Chest.* févr 2019;155(2):391-400.
83. Hinojosa E, Boyd AR, Orihuela CJ. Age-associated inflammation and Toll-like receptor dysfunction prime the lungs for pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis.* 15 août 2009;200(4):546-54.
84. Meyer KC, Rosenthal NS, Soergel P, Peterson K. Neutrophils and low-grade inflammation in the seemingly normal aging human lung. *Mech Ageing Dev.* 14 août 1998;104(2):169-81.
85. Royer PJ, Olivera-Botello G, Koutsokera A, Aubert JD, Bernasconi E, Tissot A, et al. Chronic Lung Allograft Dysfunction: A Systematic Review of Mechanisms. 2016;100(9):12.
86. Benmerad M, Slama R, Botturi K, Claustre J, Roux A, Sage E, et al. Chronic effects of air pollution on lung function after lung transplantation in the Systems prediction of Chronic Lung Allograft Dysfunction (SysCLAD) study. *Eur Respir J [Internet].* 1 janv 2017 [cité 18 août 2022];49(1). Disponible sur: <https://erj-ersjournals-com.proxy.insermbiblio.inist.fr/content/49/1/1600206>
87. Khush KK, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult heart transplantation report—2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* oct 2020;39(10):1003-15.
88. Roig E, Almenar L, Crespo-Leiro M, Segovia J, Mirabet S, Delgado J, et al. Heart transplantation using allografts from older donors: Multicenter study results. *J Heart Lung Transplant.* juin 2015;34(6):790-6.
89. Topkara VK, Cheema FH, Kesavaramanujam S, Mercado ML, Forster CS, Argenziano M, et al. Effect of Donor Age on Long-Term Survival Following Cardiac Transplantation. *J Card Surg.* 2006;21(2):125-9.

90. Weber DJ, Wang I wen, Gracon ASA, Hellman YM, Hormuth DA, Wozniak TC, et al. The Impact of Donor Age on Survival After Heart Transplantation: An Analysis of the United Network for Organ Sharing (UNOS) Registry. *J Card Surg.* 2014;29(5):723-8.
91. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* févr 2016;64(2):433-85.
92. Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* mai 2017;21(2):289-301.
93. Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Calne RY, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *The Lancet.* août 2000;356(9230):621-7.
94. Lake JR, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Wiesner RH. Differential Effects of Donor Age in Liver Transplant Recipients Infected With Hepatitis B, Hepatitis C and Without Viral Hepatitis. *Am J Transplant.* 2005;5(3):549-57.
95. Feng S, Goodrich N p., Bragg-Gresham J l., Dykstra D m., Punch J d., DebRoy M a., et al. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *Am J Transplant.* 2006;6(4):783-90.
96. Halazun KJ, Rana AA, Fortune B, Quillin III RC, Verna EC, Samstein B, et al. No country for old livers? Examining and optimizing the utilization of elderly liver grafts. *Am J Transplant.* 2018;18(3):669-78.
97. Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A, Ravaioli M, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Improving the outcome of liver transplantation with very old donors with updated selection and management criteria. *Liver Transpl.* 2008;14(5):672-9.
98. Moreso F. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1 avr 1999;14(4):930-5.
99. Laging M, Kal-van Gestel JA, van de Wetering J, Ijzermans JNM, Weimar W, Roodnat JJ. The relative importance of donor age in deceased and living donor kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* nov 2012;25(11):1150-7.
100. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, et al. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med.* 26 janv 2006;354(4):343-52.
101. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation.* août 2017;101(8S):S7.
102. Singhal AK, Sheng X, Drakos SG, Stehlik J. Impact of Donor Cause of Death on Transplant Outcomes: UNOS Registry Analysis. *Transplant Proc.* 1 nov 2009;41(9):3539-44.
103. Hayes D, Black SM, Tobias JD, Higgins RS, Whitson BA. Influence of donor and recipient age in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* janv 2015;34(1):43-9.

104. Demir A, Coosemans W, Decaluwé H, De Leyn P, Nafteux P, Van Veer H, et al. Donor–recipient matching in lung transplantation: which variables are important?†. *Eur J Cardiothorac Surg.* juin 2015;47(6):974-83.
105. Mulligan MJ, Sanchez PG, Evans CF, Wang Y, Kon ZN, Rajagopal K, et al. The use of extended criteria donors decreases one-year survival in high-risk lung recipients: A review of the United Network of Organ Sharing Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* sept 2016;152(3):891-898.e2.
106. Rodrigue JR, Hanto DW, Curry MP. Patients’ willingness to accept expanded criteria donor liver transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2011;11(8):1705-11.
107. Volk ML, Tocco RS, Pelletier SJ, Zikmund-Fisher BJ, Lok ASF. Patient Decision Making about Organ Quality in Liver Transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* déc 2011;17(12):1387-93.

Annexes

Annexe 1 : La cohorte COLT

Description de COLT

La cohorte COLT (NCT00980967) a été créée en 2007 dans l'objectif d'identifier des biomarqueurs prédictifs de la DCGP, et à terme de définir de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles. L'initiation de ce projet s'est faite sous l'impulsion d'un groupe de travail issu de la Société de pneumologie de langue française, de l'Établissement français des greffes et de la Société française de chirurgie thoracique et cardiovasculaire sur la transplantation pulmonaire.

L'objectif initial était la mise en place d'une étude de recherche biomédicale multicentrique incluant 500 patients transplantés pulmonaires suivis pendant 5 ans, associée à la création d'une base de données et d'une biocollection. Les objectifs d'inclusion ont été atteints en mars 2011. Il a alors été décidé en 2012 de requalifier le projet en tant que « recherche non interventionnelle », sous la forme d'une cohorte et d'une biocollection, afin de ne pas être limité dans la durée du recrutement, ni sur le nombre de patients inclus. Il s'agit à ce jour de la plus large cohorte européenne en transplantation pulmonaire couplée à une biocollection.

Inclusion et consentement des patients dans COLT

Les inclusions se sont déroulées de septembre 2009 à novembre 2018, au sein des 11 centres français de transplantation thoracique : le CHU de Nantes, le CHU de Bordeaux, le CHU de Grenoble, les Hospices Civils de Lyon, le CHU Nord de Marseille, l'Hôpital Marie Lannelongue au Plessis Robinson, l'Hôpital Foch à Suresnes, l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris, l'Hôpital Bichat, le CHRU de Strasbourg et le CHU de Toulouse. L'étude s'est élargie au niveau européen en 2012, avec la participation de l'hôpital Erasme à Bruxelles.

Les patients ont reçu les informations concernant COLT soit au cours de leur bilan pré-greffe, soit lors de la consultation médicale préalable à l'inscription sur liste de greffe. Leur consentement écrit a été recueilli en vue de la collecte de leurs données médicales et de leur

participation à la biocollection. Lorsque le patient n'était pas apte à donner son consentement, notamment dans les situations d'urgence, celui de sa personne de confiance ou de l'un de ses proches était recherché. Si le consentement du patient n'était pas obtenu a posteriori, celui-ci était sorti de la cohorte et les prélèvements réalisés au préalable étaient détruits. Toute personne incluse dans COLT pouvait décider de sa sortie de la cohorte à tout moment.

L'inclusion des patients dans COLT a été réalisée lors de l'inscription sur liste de transplantation. Les critères d'inclusion requis étaient l'affiliation à un régime de sécurité sociale, le projet de transplantation mono-pulmonaire, bi-pulmonaire ou cardio-pulmonaire, le recueil du consentement éclairé du patient. Les critères d'exclusion étaient la grossesse ou l'allaitement, l'existence concomitante d'une maladie inflammatoire (autre que toute forme de rejet ou d'infection), l'incapacité à consentir à l'étude ou à suivre le protocole.

Suivi et recueil des données dans COLT

Les patients inclus dans COLT ont été suivis régulièrement en consultation par l'équipe de transplantation, au décours de leur transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire. A chaque visite étaient recueillis des données cliniques, paracliniques, fonctionnelles et des prélèvements biologiques alimentant la biocollection. La base de données a été implémentée par les attachés de recherche clinique des centres de transplantation, via l'eCRF (*electronic Case Report Form* ou cahier d'observation électronique), développé par la société IDBC.

La durée maximale de suivi clinique est de 10 ans post-transplantation (soit 17 visites au total). Les échantillons biologiques sont recueillis jusqu'à la cinquième année qui suit la transplantation. Les 500 premiers patients transplantés dans le cadre de la recherche biomédicale COLT, ont été suivis tous les 6 mois avec recueil des données cliniques et échantillons biologiques. A partir du 501^{ème} et jusqu'au 1200^{ème} patient transplanté dans le cadre de la recherche non interventionnelle COLT, les suivis sont annuels. A partir du 1201^{ème} patient et pour les patients ayant atteints les 5 ans de suivis, le suivi clinique est annuel jusqu'à 10 ans post-transplantation.

Cadre légal de COLT

La cohorte COLT en tant que recherche biomédicale de 2009 à 2012 a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Région Centre-Ouest 1 le 24/02/2009, l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé le 05/02/2009, l'avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) le 10/02/2011 et l'avis favorable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) le 16/09/2011. En tant que recherche non interventionnelle depuis 2012, la cohorte COLT a reçu l'avis du Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS) le 15/05/2012 et l'avis favorable de la CNIL le 11/10/2013.

Annexe 2 : CRISTAL

CRISTAL est une application en ligne développée par l'Agence de la Biomédecine, mise à disposition des professionnels de santé impliqués dans le prélèvement et la transplantation d'organes solides. Cet outil regroupe des données anonymisées sur le donneur et le receveur, et permet d'assurer la répartition des organes, la traçabilité, la transparence et la sécurité sanitaire. A ce jour, la base de données CRISTAL répertorie avec exhaustivité l'intégralité des transplantations pulmonaires réalisées en France. A des fins de recherche, les données sont accessibles sur demande évaluée par des experts extérieurs et par le Comité médical scientifique.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



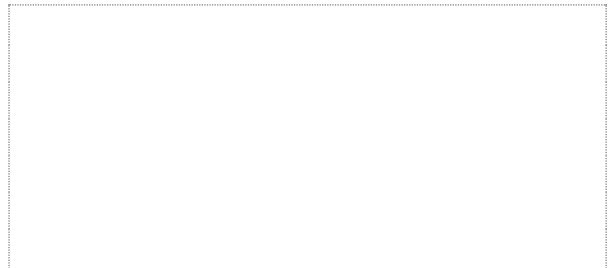
Professeur François-Xavier BLANC

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Adrien TISSOT

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : REUCHERAND

PRENOM : Bérénice

Titre de Thèse : Effet de l'âge du donneur sur la survie en transplantation pulmonaire : étude rétrospective multicentrique à partir de la base de données COLT.

RESUME (10 lignes)

Introduction

La pénurie relative de donneurs d'organes impose aux équipes de transplantation de considérer des donneurs plus âgés. Les conséquences de l'âge du donneur en transplantation pulmonaire ne sont pas clairement établies et aucune étude française d'ampleur nationale n'a été réalisée sur le sujet.

Matériel et méthodes

A partir de la cohorte COLT et de la base Cristal, les données de 1191 patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire en France ont été analysées pour déterminer une corrélation entre l'âge du donneur et la survie post-greffe.

Résultats

Les donneurs de plus de 60 ans sont plus souvent de sexe féminin et présentent moins fréquemment un antécédent de tabagisme. Les greffons de plus de 60 ans sont majoritairement attribués à des receveurs plus âgés, plus souvent de sexe féminin, greffés pour bronchopathie chronique obstructive et/ou porteurs de comorbidités cardio-vasculaires. La survie à 5 ans des receveurs de greffons de plus de 60 ans est inférieure à celle des receveurs de greffons plus jeunes (respectivement 62,1% contre 69,3%, $p < 0,001$). En analyse multivariée, un âge du donneur supérieur à 60 ans est un facteur de risque de mortalité (HR = 1,28, IC 95% [1,01 – 1,63], $p = 0,039$). Les autres facteurs associés à la survie en analyse multivariée sont le sexe féminin du receveur, la mucoviscidose comme étiologie de greffe et un antécédent de cardiopathie ischémique chez le receveur.

Conclusion

Un âge du donneur supérieur à 60 ans est un facteur de risque indépendant lié à la survie après transplantation. Le critère d'âge doit être pris en compte dans la décision d'acceptation d'un greffon pulmonaire.

MOTS-CLES

TRANSPLANTATION PULMONAIRE, AGE, DONNEUR, DONNEUR AGE