



HAL
open science

Épidémiologie des pneumonies à *Pseudomonas aeruginosa* dans les suites d'une greffe pulmonaire : analyse de la cohorte COLT

Charles De Pracontal

► **To cite this version:**

Charles De Pracontal. Épidémiologie des pneumonies à *Pseudomonas aeruginosa* dans les suites d'une greffe pulmonaire : analyse de la cohorte COLT. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04448379

HAL Id: dumas-04448379

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04448379v1>

Submitted on 9 Feb 2024

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 : 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Pneumologie

par

Charles DE PRACONTAL

Né le 10/05/1994

Présentée et soutenue publiquement le 30/10/2023

**Épidémiologie des pneumonies à *Pseudomonas aeruginosa*
dans les suites d'une greffe pulmonaire :
Analyse de la cohorte COLT**

Président : Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC

Membres du jury :

- Monsieur le Professeur David BOUTOILLE
- Monsieur le Professeur Jean-Christian ROUSSEL
- Monsieur le Docteur Adrien TISSOT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cédric BRETONNIÈRE

Remerciements

Aux membres du Jury

Monsieur le Professeur François- Xavier BLANC

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci encore pour votre accompagnement, votre soutien et vos enseignements au cours de ces années d'internat. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

Monsieur le Docteur Cédric BRETONNIERE

Merci de m'avoir accompagné et dirigé durant toute la réalisation de ce travail et de mon internat. Ton exigence et ta bienveillance ont été des moteurs fondamentaux tout au long de notre parcours. Cet apprentissage et initiation à la recherche à tes côtés sont des enseignements précieux.

Monsieur Le Professeur Jean-Christian ROUSSEL

Vous me faites l'honneur de juger ce travail ainsi que d'y apporter votre expertise. Soyez assurés de mon profond respect.

Monsieur le Professeur David BOUTOILLE

Merci de prendre part à ce jury, ainsi que d'apporter votre expérience à l'évaluation de ce travail. J'espère qu'il aura suscité votre intérêt.

Monsieur le Docteur Adrien TISSOT

Merci pour ton accompagnement, ton humanité et ta sympathie au cours de mon internat. J'espère que ce travail portant sur COLT saura t'intéresser.

A toutes les personnes ayant contribué à la création et au bon fonctionnement de la cohorte COLT.

A toutes les équipes médicales et paramédicales du CHU de Nantes et du CHD Vendée, qui m'ont donné toujours plus envie de devenir médecin au cours des dernières années.

Mention spéciale pour l'équipe de l'UTT, pour son soutien bienveillant durant les six derniers mois de préparation de ce travail

A tous les co-internes rencontrés au cours des 8 semestres passés

A notre équipe de néo-internes trop vite devenus vieux ! Angélique, Baptistine et Marie-Charlotte.

A Béré Pali et Moinard.

A Lucas, partenaire d'aventures désormais, parti en terre antillaise.

Aux bros Romain Sebastien et Arnaud pour leur humour et leur bêtise.

Aux copains de fac qui ont émaillé mon parcours étudiant de joyeux souvenirs.

Aux copains de surf notamment Guillaume Matthieu et Hugo pour toutes ces vagues partagées.

Une pensée pour les colocataires du 106, toujours si près de moi durant cet internat

A mes copains nantais Loïc, Alex, Adrien et Sammy.

A Maman, merci pour ta sagesse, ton soutien de toujours et tes conseils judicieux

A Béa, premier médecin de la fratrie, pour être à la fois mon meilleur public ainsi que mon meilleur mentor en médecine.

A Papa, merci pour ta présence attentionnée, et le recul que tu sais m'apporter.

A Papé et Mamé

A Anne, dont la présence, la gentillesse et l'humour ensoleillent mes journées.

Tables des matières

| | |
|---|----|
| Remerciements | 3 |
| Tables des matières | 5 |
| Liste des abréviations | 6 |
| 1. Introduction..... | 8 |
| 1.1 Généralités sur la transplantation pulmonaire | 8 |
| 1.2 Infections au décours d'une transplantation pulmonaire | 14 |
| 1.3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 25 |
| 1.4 Présentation de la cohorte COLT | 27 |
| 1.5 Objectifs de l'étude..... | 28 |
| 2 Matériel et méthodes | 29 |
| 2.1 Design de l'étude | 29 |
| 2.2 Population étudiée | 29 |
| 2.3 Variables étudiées..... | 30 |
| 2.4 Objectifs..... | 30 |
| 2.5 Analyses statistiques..... | 34 |
| 3 Résultats..... | 36 |
| 3.1 Population générale | 36 |
| 3.2 Données concernant les donneurs et la transplantation | 42 |
| 3.3 Devenir post greffe | 45 |
| 3.4 Complications infectieuses bactériennes respiratoires | 46 |
| 3.5 Etudes de facteurs associés à la survenue d'une pneumopathie infectieuse post-transplantation à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 51 |
| 4 Discussion | 60 |
| 4.1 Résumé des résultats..... | 60 |
| 4.2 Analyse et mise en perspective des résultats | 62 |
| 4.3 Apports et limites de l'étude..... | 68 |
| 5 Conclusion & Perspectives | 71 |
| Bibliographie..... | 73 |

Liste des abréviations

ABM : Agence de la Biomédecine

BO : bronchiolite oblitérante

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CEC : circulation extra-corporelle

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator

CG+ : Cocci Gram positif

CMV : *Cytomegalovirus*

COLT : Cohort On Lung Transplantation

DAAT : déficit en alpha-1-antitrypsine

DCGP : dysfonction chronique du greffon pulmonaire

DDB : dilatations des bronches

DPG : dysfonction Primaire du Greffon

EVLP : *ex-vivo* lung perfusion

HLA : Human Leukocyte Antigen (Complexe majeur d'histocompatibilité)

HTA : hypertension artérielle

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

HTP : hypertension pulmonaire

ISHLT : International Society for Heart and Lung Transplantation

LAM : lymphangioléiomyomatose

PA : *Pseudomonas aeruginosa*

PID : pneumopathie interstitielle diffuse

PTP : pneumopathie infectieuse suivant la transplantation pulmonaire

SA : *Staphylococcus aureus*

VEMS : volume maximal expiré en une seconde

1. Introduction

1.1 Généralités sur la transplantation pulmonaire

Brève histoire de la transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire est devenue un traitement efficace de l'insuffisance respiratoire terminale, causée par des formes sévères de maladies pulmonaires parenchymateuses, bronchiques, ou vasculaires. Elle permet d'améliorer la survie, la qualité de vie et le confort respiratoire des patients, mais reste un type de transplantation à risque élevé de complications chirurgicales, immunologiques et infectieuses.

Les premières expérimentations animales de transplantation pulmonaire ont lieu dès le début du vingtième siècle. Le premier essai est une transplantation cardiopulmonaire sur un chat par le Dr Carel en 1907, sans succès. Plusieurs essais expérimentaux sont menés au cours de la première moitié du XX^{ème} siècle. Le Dr Metras à Marseille obtient la première réussite en 1950. Notamment grâce à la confection d'une anastomose artérielle bronchique, non effectuée auparavant.

La première tentative clinique humaine, a lieu en 1963 aux Etats-Unis par l'équipe du Dr Hardy. L'indication de transplantation pulmonaire est posée dans un contexte de pneumonectomie pour néoplasie pulmonaire sans réserve respiratoire suffisante au décours du geste. Le décès survient suite à une infection respiratoire, 18 jours après la transplantation monopulmonaire [1].

L'évolution des pratiques au cours des deux décennies suivantes est marquée par des difficultés d'anastomoses bronchiques ou trachéales avec notamment des nécroses et déhiscences de sutures. Entre les années 1960 et 1980, une quarantaine de transplantations est effectuée, la durée de survie des patients n'excède pas trois semaines [1]. Ces difficultés sont attribuées à de l'ischémie au niveau anastomotique per et post-opératoire, ainsi qu'à du rejet de greffon, le régime en immunosuppresseurs étant alors conduit par corticoïdes et azathioprine.

C'est à partir des années 1980, avec l'évolution des pratiques chirurgicales, le développement de la circulation extracorporelle et la découverte des inhibiteurs de calcineurine, notamment la ciclosporine dans un premier temps, que le taux de décès post greffe diminue drastiquement et permet une généralisation de cette pratique.

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine, découverte par Jean Borel en 1977 et mise sur le marché aux États-Unis en 1983. Un autre inhibiteur de la calcineurine, le tacrolimus est découvert et utilisé depuis le début des années 1990 [2].

Suite à ces progrès, la première transplantation cardiopulmonaire réussie en termes de durée de survie est effectuée en 1981 aux États-Unis à Stanford chez une patiente de 45 ans présentant une hypertension artérielle pulmonaire. Les auteurs notent une nette progression de la survie et de la qualité de vie par rapport aux décennies antérieures, avec une sortie de l'hôpital à moins de trois mois et la réalisation d'épreuves d'effort normales à dix mois de l'intervention [3]. Les premiers succès en termes de durée de survie pour les transplantations monopulmonaires et bipulmonaires sont obtenus respectivement en 1983 et 1986 au Canada à Toronto [4].

A propos de la transplantation bipulmonaire, des complications chirurgicales persistent alors, notamment liées à des nécroses et lâchages de sutures au niveau de l'anastomose trachéale, ainsi qu'à la thoracosternotomie bilatérale (*clam-shell*), mise en cause dans des défauts de cicatrisation et des complications infectieuses notamment. La meilleure connaissance de la vascularisation bronchique et la modification des anastomoses au niveau des bronches souches et non plus de la trachée constituent une première avancée. Cela permet de garder une meilleure vascularisation au niveau des sutures et de diminuer les complications observées auparavant au niveau trachéal. La greffe séquentielle est progressivement mise en place. La procédure consiste en la réalisation de deux transplantations mono-pulmonaires, permettant de se passer de circulation extracorporelle dans certaines procédures.

Enfin, le remplacement progressif du *clam-shell* pour la thoracotomie antérolatérale bilatérale est associé à une diminution des complications infectieuses, ou de cicatrisation, post-opératoires [1,4]. On note plus récemment des avancées techniques comme le développement du reconditionnement par perfusion *ex-vivo* (*ex-vivo* lung perfusion, EVLP) du greffon pulmonaire, apparu au début des années 2000, afin d'optimiser certains greffons marginaux [5]. La transplantation bipulmonaire s'est progressivement imposée au détriment de la greffe monopulmonaire. Elle est devenue la procédure majoritaire en cas d'indication de greffe pulmonaire, avec plus de 80% des interventions en 2017 [6].

A propos des infections post-transplantation, notamment respiratoires, leur implication dans la mortalité des patients transplantés est étudiée dès les premiers essais cliniques de transplantation. Une connaissance accrue de ces infections puis la mise en place de prophylaxies adaptées permet également d'améliorer la durée de survie [7].

Epidémiologie de la transplantation pulmonaire à l'échelle internationale et française

Le nombre de transplantations augmente nettement passant de moins de 500 procédures annuelles à la fin des années 1990 jusqu'à plus de 4000 au début des années 2010. Il se stabilise ensuite. Ainsi, le rapport de l'ISHLT paru en 2019 (International Society for Heart and Lung Transplantation) documente 4452 transplantations pulmonaires effectuées dans le monde en 2017 [6].

En France, c'est en 1987 que la première greffe pulmonaire est réalisée. Six-mille trois cent cinquante-sept greffes pulmonaires (transplantations cardiopulmonaires comprises) ont été réalisées depuis la première procédure française jusqu'à 2021. On recense 2708 patients porteurs d'un greffon pulmonaire fonctionnel au 31 décembre 2021 [8].

Les principales indications de la transplantation pulmonaire sont actuellement l'emphysème post-tabagique, la fibrose pulmonaire, la mucoviscidose, et l'hypertension artérielle pulmonaire [6]. Cependant, l'évolution est marquée par une nette diminution de la mucoviscidose depuis le milieu des années 2010. Ceci est expliqué par la généralisation des traitements modulateurs du CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) [9]. La mucoviscidose représente 4% des indications de transplantation pulmonaire en France en 2021 [8] contre 29% en 2012 [10]. La diminution des mucoviscidoses dans les indications de greffe est associée à une majoration de la part de patients présentant une fibrose pulmonaire (35%) et une stabilité de la part de l'emphysème associé à la BPCO (26%) d'après le rapport de l'ABM de 2021 (Agence de la Biomédecine) [8]. Ceci entraîne une modification du profil du patient transplanté, avec une augmentation de la proportion de patients âgés de plus de 55 ans selon ce même rapport.

Survie et complications dans les suites d'une transplantation pulmonaire

Le rapport de l'ISHLT publié en 2019 fait état d'un taux de survie à un an d'environ 84% pour les patients transplantés de 2010 à 2017. La médiane de survie après une transplantation à l'échelle internationale est de 6,7 ans selon le même rapport [6]. Les principaux facteurs associés à une survie prolongée sont l'indication de transplantation, avec une durée de survie plus longue constatée chez les patients présentant une mucoviscidose que parmi les autres indications, l'âge du donneur inférieur à 18 ans, le sexe féminin du receveur et la transplantation bipulmonaire (en comparaison aux transplantations cardiopulmonaires et monopulmonaires) [6] [8].

En France, le taux de survie à un an d'une greffe bipulmonaire est de 82 % selon le rapport de l'ABM publié en 2021. Cette valeur est stable depuis 2005 et en amélioration par rapport aux débuts de la transplantation pulmonaire [8].

Les principales causes de décès retrouvées par l'ISHLT dans le mois suivant la transplantation sont la dysfonction du greffon dans 22% des cas, et les infections dans 17% des cas. Viennent ensuite les défaillances multiviscérales, et des décès d'origine cardiovasculaire notamment.

Puis jusqu'à un an, un tiers des décès sont attribués aux maladies infectieuses qui en représentent ainsi la première cause [6]. Après un an de transplantation, la dysfonction chronique du greffon pulmonaire (DCGP) est la principale cause des décès, principalement documentée sous la forme de syndrome de bronchiolite oblitérante dans les registres actuels [6]. On peut noter que, à 10 ans de la transplantation pulmonaire, deux tiers des patients survivant présentent un syndrome de bronchiolite oblitérante [6].

Détails sur les dysfonctions du greffon

La première cause de décès à un mois, étiquetée dysfonction du greffon, est une définition assez large. Elle regroupe la dysfonction primaire du greffon, et d'autres causes de décès associées à une hypoxémie d'origine non infectieuse. Cette dysfonction primaire du greffon correspond à un œdème pulmonaire lésionnel, associé à une hypoxémie et des lésions radiologiques évocatrices, dans les 72 heures suivant la reperfusion du dernier greffon. La mortalité associée augmente avec le degré d'hypoxémie. C'est un facteur de risque de dysfonction chronique du greffon et de mortalité à long terme [11].

Le rejet chronique ou dysfonction chronique du greffon pulmonaire (DCGP) est défini par un déclin significatif et persistant pendant plus de trois mois du VEMS (Volume Maximal Expiré en une Seconde). Cette baisse significative est supérieure ou égale à 20% par rapport au VEMS de référence du patient et ne doit pas être expliquée par une étiologie alternative [12]. Il existe deux principaux phénotypes de DCGP.

Le syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS), défini d'un point de vue fonctionnel par un trouble ventilatoire obstructif, et d'un point de vue anatomopathologique par une prolifération fibrosante au niveau de la lumière bronchiolaire [12].

Le syndrome restrictif du greffon est décrit plus récemment [13], moins reporté dans les registres récents et pourrait concerner jusqu'à un tiers des rejets chroniques [14]. Il est défini d'un point de vue fonctionnel par un trouble ventilatoire restrictif, possiblement secondaire à un stade avancé de fibrose parenchymateuse avec une atteinte pleurale dans certains cas [12].

Les facteurs de risque décrits de dysfonction chronique du greffon sont d'origine immunologique ou non. Ils comprennent notamment la survenue d'un rejet aigu et la multiplicité des épisodes suivants, ainsi que le développement d'anticorps anti HLA spécifiques du donneur [15].

Les colonisations et infections [15] [16] notamment à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) et *Staphylococcus aureus* (SA), les infections virales à CMV (*Cytomegalovirus*) et la colonisation fongique à *Aspergillus* sont potentiellement associés à la survenue de rejet chronique [17].

1.2 Infections au décours d'une transplantation pulmonaire

Les infections représentent la deuxième cause de décès à un mois puis la première cause de mortalité dans l'année suivant la transplantation. Elles sont probablement associées à la survenue d'une dysfonction chronique du greffon.

Généralités sur infections suivant la greffe d'organe solide

Le type d'infection varie selon le délai suivant la transplantation [18]. Comme le montre la Figure 1, on retrouve initialement des infections associées aux soins, du fait de l'hospitalisation suivant la transplantation, des dispositifs médicaux invasifs ou bien des infections opportunistes en lien avec l'immunosuppression. A partir de 6 à 12 mois, les patients développent principalement des infections communautaires avec la diminution de l'immunosuppression.

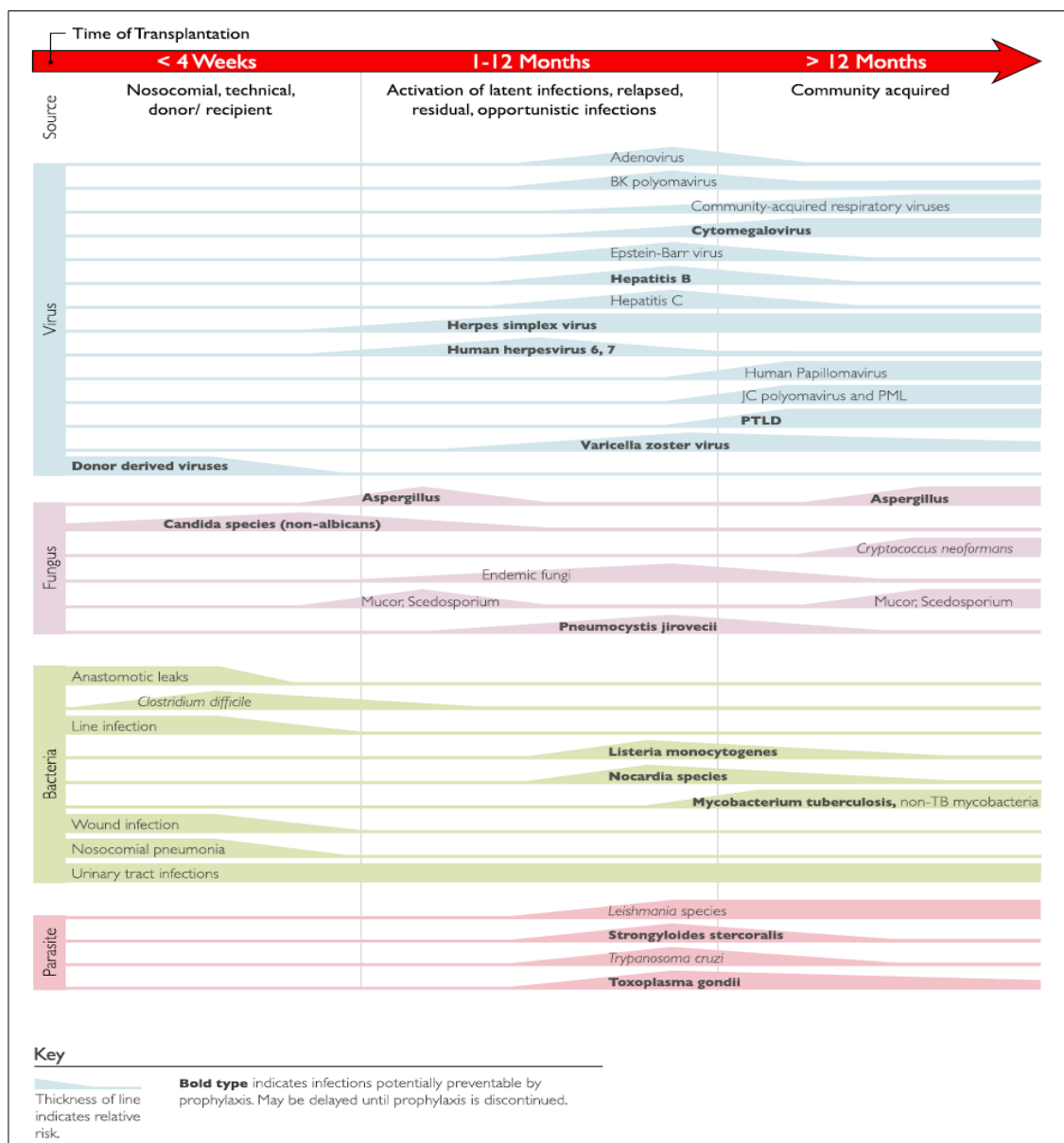


Figure 1. Principales infections chez les patients transplantés d'organe solide en fonction du délai post-transplantation. D'après *Fishman [18]*

Pneumopathies infectieuses suivant la transplantation pulmonaire

Les pneumopathies infectieuses sont la première cause d'infection bactérienne [19] suivant la transplantation pulmonaire [20]. Une pneumopathie infectieuse est définie selon l'ISHLT par une infection parenchymateuse pulmonaire par un ou plusieurs agents infectieux, avec au moins un signe parmi les suivants :

- une hyperthermie $>38^{\circ}\text{C}$ ou hypothermie $< 36,5^{\circ}\text{C}$,
- l'apparition d'expectorations purulentes ou d'une toux,
- un taux de leucocytes $> 15 \text{ G/L}$ ou $< 4\text{G/L}$.

Une modification radiologique doit être associée. En revanche, la présence d'une documentation n'est pas requise dans cette définition [21].

Dans une revue de la littérature de 344 articles à propos des infections suivant la transplantation pulmonaire, *Dettoni et al.* identifient les bactéries comme le premier type d'agent infectieux documenté, avec notamment *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* [20]. Parmi les virus, on retrouve le CMV et les virus respiratoires communautaires. Enfin, les infections fongiques invasives représentent un tiers des germes responsables de pneumonies dans l'année suivant la greffe. Les principaux champignons en cause sont *Aspergillus*, *Scedosporium* et *Fusarium*.

Nous avons recensé dans le Tableau 1, les études disponibles s'intéressant à la fréquence et aux principaux germes documentés des pneumopathies infectieuses suivant une transplantation pulmonaire dans le tableau suivant. Le principal germe documenté dans les pneumopathies post transplantation pulmonaire à un mois ou un an est *Pseudomonas aeruginosa*.

| Auteur principal [référence] | Année | Type d'étude | Nombre d'évènements/patient et délai post transplantation | Principaux agents infectieux |
|------------------------------|-------|------------------------------|---|--|
| Aguilar-Guisado [22] | 2007 | Prospective Multicentrique | 72 PTP/100 patients/an Effectif de 286 patients Suivi médian de 180 jours | 1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2. <i>Acinetobacter baumannii</i> 3. <i>Staphylococcus aureus</i> 4. <i>Aspergillus fumigatus</i> 5. <i>Cytomegalovirus</i> |
| He [23] | 2013 | Rétrospective Monocentrique | 192 PTP/100 patients/an Effectif de 28 patients Suivi médian de 257 jours Délai médian PTP 100 jours | 1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2. <i>Aspergillus fumigatus</i> 3. <i>Acinetobacter baumannii</i> et <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| Kim [24] | 2013 | Rétrospective Monocentrique | 36 PTP /48 patients à un an dont 28 PTP à 30 jours | 1. <i>Acinetobacter baumannii</i> 2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 3. <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Riera [25] | 2015 | Rétrospective Monocentrique | 24 PTP chez 170 patients PAVM en réanimation post-greffe | 1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2. <i>Staphylococcus aureus</i> 3. Entérobactéries |
| Tanaka [26] | 2018 | Rétrospective Monocentrique | 42 PTP chez 175 patients à 30 jours | 1. <i>Streptococcus</i> 2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et <i>Enterobacter spp</i> 3. <i>Staphylococcus aureus</i> |
| Gagliotti [27] | 2018 | Rétrospective Multicentrique | 32 PTP chez 113 patients à 180 jours | 1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 3. <i>S.aureus</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>E.coli</i> |
| Konishi [28] | 2019 | Rétrospective Monocentrique | 17 PTP chez 40 patients à 30 jours | 1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2. <i>Staphylococcus aureus</i> 3. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| Paglicci [29] | 2020 | Rétrospective Monocentrique | 33 PTP chez 94 patients à 30 jours | Non renseigné |
| Neira Gomez [30] | 2021 | Rétrospective Monocentrique | 75 PTP chez 76 patients à un an | 1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Kim [31] | 2022 | Rétrospective Monocentrique | 37 PTP chez 76 patients à 30 jours | Non renseigné |

Tableau 1. Principales études portant sur les pneumopathies suivant la transplantation pulmonaire

Le nombre de pneumopathies infectieuses suivant la transplantation pulmonaire (PTP) est renseigné pour le nombre de patients et avec le délai maximal de PTP étudié depuis la greffe.
PAVM : pneumonie associée à la ventilation mécanique

Globalement, la majorité des épisodes infectieux respiratoires survient durant le mois suivant la transplantation. Dans l'étude de *Kim* publiée en 2013 [24]; parmi 48 patients transplantés pulmonaires, 36 PTP sont recensées à un an, dont 28 à 30 jours. Dans une étude multicentrique prospective espagnole avec un suivi médian de 180 jours, *Aguilar-Guisado et al.* [22] montrent que 44 % des PTP surviennent dans le mois post greffe. Le délai de survenue est également détaillé par germe. Les auteurs retrouvent en premier lieu les bacilles Gram négatif, suivi par les champignons et les cocci Gram positif, puis plus tardivement les pneumonies d'origine virale.

Plus récemment, dans une étude multicentrique rétrospective italienne s'intéressant aux complications infectieuses dans les 180 jours post-transplantation pulmonaire et hépatique, *Gagliotti et al.*[27] montrent que 70% des complications infectieuses respiratoires recensées dans un délai de 180 jours post-transplantation pulmonaire surviennent très tôt c'est-à-dire dans le premier mois.

Facteurs associés aux pneumopathies infectieuses suivant la transplantation pulmonaire

Les facteurs associés aux PTP sont de plusieurs natures.

- D'une part, certaines caractéristiques du receveur peuvent être associées à un surrisque de PTP.

La colonisation infectieuse bactérienne respiratoire du receveur avant la transplantation joue manifestement un rôle. Elle est définie par la présence d'un germe dans les voies aériennes, à concentration suffisante pour être détectée par un prélèvement respiratoire, sans signe clinique, radiologique, ni bronchoscopique associé [21,32]. Dans l'étude de *Paglicci* [29] étudiant les PTP à un mois (post-transplantation), une colonisation bactérienne et une infection respiratoire (bronchite ou PTP) du receveur avant la greffe sont associées un surrisque significatif de PTP à germe multirésistant. D'après l'étude de *Kim* [31], la colonisation bactérienne du receveur, notamment à germes multi-résistants est associée à un risque majoré de PTP à 30 jours. Dans l'étude de *Konishi* [28], elle est également un facteur de risque. Les agents infectieux documentés dans les PTP à un mois post-greffe sont dans 72% des cas les mêmes que ceux identifiés comme colonisant en pré-greffe.

Outre les colonisations, la dénutrition et l'obésité constituent des facteurs de risque de PTP. Un indice de masse corporelle normal, voire un surpoids, entre 25 et 30 kg/m² pourrait constituer un facteur protecteur de PTP par rapport aux patients dénutris d'après *Paglicci* [29].

En termes de pathologie sous-jacente, d'après l'étude précédente, un antécédent de fibrose pulmonaire pourrait être associé à un surrisque de PTP. Ceci est possiblement expliqué par une immunosuppression déjà en place avant la greffe. La mucoviscidose pourrait également être associée à un surrisque de PTP du fait des colonisations respiratoires pré-greffe [33].

- On retrouve d'autre part des facteurs de risque de PTP associés au donneur.

Le tabagisme du donneur est décrit dans l'étude de *Konishi* [28]. Parmi les patients ayant présenté une PTP à 30 jours, 70% des donneurs étaient tabagiques contre 17,4% chez les autres patients.

Certaines études montrent qu'une positivité de prélèvements respiratoires du donneur peut être associée à la survenue de PTP. *Tanaka* montre en 2018 que, parmi 161 patients présentant une infection respiratoire bactérienne post greffe précoce, 21% des germes retrouvés correspondent aux colonisations du donneur, contre 40% correspondant aux colonisations du receveur antérieurs à la greffe [26].

Ruiz documente en 2006 des infections dérivées du donneur à un mois post greffe chez 15 patients parmi 210 transplantés pulmonaires (7,6%) [34]. Treize cas sur 15 sont des infections respiratoires (pneumopathie infectieuse ou bronchite). Parmi ces 13 cas, 11 sont liés à un prélèvement respiratoire du donneur, et 2 autres cas à une bactériémie du donneur.

Les trois études citées précédemment (*Konishi; Paglicci et Kim.*) ne retrouvent pas d'association significative entre la colonisation du donneur et le risque de PTP. Cependant on note également la généralisation d'antibioprophylaxie post-transplantation pouvant expliquer les résultats des trois études suscitées [34,35].

A propos du liquide de conservation du greffon, l'étude de *Tran-Dinh* met en évidence un surrisque de PTP à J0 chez les patients présentant une culture positive du liquide de conservation [36]. Les auteurs ne retrouvent pas de différence en termes de PTP à J30 selon la positivité du liquide ou non. A leur sens, le surrisque de PTP à J0 parmi les patients présentant un liquide positif, avec le même germe dans plus de la moitié des cas est le témoin d'une contamination du liquide de manière endogène, par un greffon déjà infecté.

- A propos de la prise en charge post-transplantation

Au-delà de l'immunosuppression, plusieurs facteurs de risque de pneumonie bactérienne post-transplantation sont décrits dans les suites de greffe.

Les dispositifs médicaux invasifs, la suppression du réflexe de toux par la dénervation du greffon, l'œdème pulmonaire associé au drainage lymphatique défectueux sont associés à un surrisque de colonisation du receveur post-transplantation et de pneumopathie infectieuse [20,29].

Il n'est pas mis en évidence d'impact du type de transplantation – mono, bi ou cardiopulmonaire – sur le risque de PTP à notre connaissance.

Des longues durées de ventilation invasive [28] et de séjour en réanimation [28,31] sont associées à un risque majoré de PTP. Une hospitalisation prolongée est également un facteur de risque de PTP[29]. Néanmoins, il est possible qu'une PTP soit également la cause d'une prolongation de séjour en réanimation ou d'hospitalisation.

La survenue d'une dysfonction primaire du greffon (DPG) n'est pas un facteur de risque consensuel. Les données de deux études récentes, *Paglicci* [29] et *Konishi* [28] sont discordantes. Dans la première, la DPG est un facteur associé à la survenue d'une PTP. Cette étude bénéficie d'une meilleure puissance statistique liée à son effectif deux fois plus grand (94 contre 40 patients).

Dans le travail de *Konishi* [28], la nécessité d'une circulation extracorporelle per-opératoire (CEC) est décrite comme un possible facteur associé à la survenue de PTP.

L'étude de *Riera* [25] s'intéresse aux PTP acquises sous ventilation mécanique lors du séjour en réanimation post-greffe. Les auteurs retrouvent entre autres facteurs associés plus de PTP de manière significative parmi les patients ayant présenté une gastroparésie.

L'ensemble de ces facteurs associés à la survenue d'une PTP est résumé dans la figure suivante (Figure 2).

| Antécédents infectieux | Facteurs associés au donneur et au receveur | Greffe et séjour post-greffe |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • DONNEUR • Positivité de la culture • Prélèvements respiratoires • Liquide de conservation • RECEVEUR • Colonisation ou pneumonie avant la greffe | <ul style="list-style-type: none"> • DONNEUR • Tabagisme • RECEVEUR • Motif de greffe • Mucoviscidose • Fibrose pulmonaire • État nutritionnel (dénutrition ou obésité) | <ul style="list-style-type: none"> • CEC per-opératoire • Ventilation invasive prolongée • Gastroparésie • Long séjour en réanimation et/ou en hospitalisation • Dysfonction chronique du greffon |

Figure 2. Résumé des facteurs associés à la survenue d'une pneumopathie infectieuse suivant une transplantation pulmonaire

CEC : circulation extracorporelle

Colonisation post greffe : facteurs associés

Il existe une littérature abondante traitant des colonisations infectieuses du receveur après la transplantation. Il est parfois difficile de faire la part entre colonisation respiratoire et PTP dans certaines études rétrospectives.

C'est pourquoi détailler certains facteurs associés à la colonisation suivant la transplantation, non rapportés dans les études traitant de PTP, nous semble important.

Des facteurs liés à la période pré-greffe sont décrits, notamment la présence d'une insuffisance rénale, d'un diabète [20] et d'une cardiopathie ischémique [29]. A propos de la greffe en elle-même, une durée d'ischémie froide prolongée est associée à un surrisque de positivité de prélèvements infectieux respiratoires dans le travail de *Piotrowska* [37]. Enfin, la présence d'un reflux gastroœsophagien après la greffe est également décrit comme un facteur de risque de colonisation post greffe [29].

Conséquences des pneumonies suivant la transplantation

- Les patients présentant une pneumonie dans le mois suivant la transplantation ont un risque accru de mortalité à un mois [31] et à un an [26,29].

Dans l'étude d'*Aguilar-Guisado* [22], étude prospective avec un suivi médian de 180 jours post-greffe, les patients ayant présenté au moins une PTP au cours de leur suivi ont un taux de survie à un an de 74% contre 99% chez les patients n'en ayant pas présenté. Une analyse multivariée est effectuée dans cette étude montrant qu'un épisode de PTP est un facteur associé au décès à un an. Dans l'étude de *Konishi* [28], la survie à long terme (dès un an et jusqu'à 10 ans de suivi) est moindre chez les patients avec au moins un antécédent de pneumonie à un mois de la greffe. Dans cette même étude, les durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation sont prolongées chez les patients ayant présenté au moins une PTP dans le mois post-greffe.

- Le lien entre PTP et rejet chronique est étudié dans l'étude précédente [28]. Il n'est pas retrouvé d'association statistiquement significative.

Le travail de *Valentine*. [38] étudiant les facteurs de risque de BOS chez 161 patients greffés pulmonaires montre une association significative entre la survenue de PTP jusqu'à un délai de 100 jours et un risque majoré de BOS. Il existe peu de données montrant une association entre la survenue d'une PTP et un risque majoré de DCGP. La plupart des études décrivent des associations entre colonisation infectieuse respiratoire post-greffe et DCGP.

Belperio et al. [17] décrivent dans une revue de la littérature les principaux mécanismes de rejet chronique associés aux colonisations bactériennes à PA et SA, aux infections virales à *Cytomégalovirus* et aux virus respiratoires communautaires ainsi qu'aux colonisations fongiques à *Aspergillus*.

Les mécanismes mis en avant sont la stimulation d'une inflammation locale et de la production de certaines cytokines par ces agents infectieux, en cause dans un afflux de polynucléaires neutrophiles, eux-mêmes impliqués dans l'altération du greffon et le maintien de cette inflammation.

Stratégies actuelles de prévention et de prise en charge

Une enquête de pratiques sur la gestion de l'antibiothérapie préventive d'une éventuelle infection, en post opératoire immédiate est publiée en 2020 par *Coiffard* [35]. Les réponses concernent des centres de transplantation pulmonaire de 24 pays différents. Deux tiers d'entre eux déclarent avoir un protocole local de gestion de l'antibiothérapie péri-opératoire. Les prises en charge antibiotiques sont hétérogènes. Mais les auteurs notent une cohérence des réponses sur l'adaptation d'une prophylaxie antibiotique post-opératoire aux colonisations du donneur notamment. Ainsi que l'usage répandu d'antibiothérapies à large spectre actives notamment sur PA, en présence ou non d'une colonisation connue du receveur.

Des recommandations sont publiées par l'AST (American Society of Transplantation) en 2019 [39] sur les pneumonies chez les patients greffés d'organes solides en général. La prise en charge antibiotique probabiliste préconisée doit notamment être basée sur les colonisations connues du patient ou du donneur puis adaptées selon une documentation infectieuse.

En résumé, la gestion du risque et la prise en charge des PTP sont donc variables selon les centres, mais basées sur la connaissance des colonisations connues et sur la fréquence attendue de PA notamment.

1.3 *Pseudomonas aeruginosa*

PA est un bacille GRAM négatif, non fermentant, vivant préférentiellement en milieu humide. résistant naturellement à plusieurs types d'antibiotiques, et responsable d'une grande partie des pneumopathies infectieuses associées aux soins en réanimation ou en soins conventionnels [40].

PA et réanimation

D'après le rapport de surveillance annuel Réa-Rézo de 2021 s'intéressant aux patients de 84 services de réanimation français, PA est le premier germe retrouvé et représente 19,6 % des documentations infectieuses pour les 4071 épisodes recensés de pneumopathies infectieuses [41].

PA et maladies respiratoires chroniques

La colonisation des voies aériennes à PA concerne 4 [42] à 40% [43] des patients présentant une BPCO et est associée à une gravité accentuée de la maladie. Jusqu'à 80% des patients présentant une mucoviscidose avant la découverte des traitements modulateurs du CFTR étaient colonisés à PA [44]. La colonisation bronchique des patients présentant une pneumopathie interstitielle ou une hypertension pulmonaire est peu décrite dans la littérature.

PA et transplantation pulmonaire

Comme vu précédemment, PA est le premier agent infectieux colonisant les voies aériennes des patients après la transplantation ainsi que le premier en cause dans les PTP.

Certaines données suggèrent que la durée de vie sans rejet chronique du greffon serait plus courte chez les patients colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* [45].

D'après *Botha* [46], dans un travail s'intéressant à 155 patients transplantés pulmonaires. Une colonisation persistante à PA, c'est-à-dire présente avant, puis après la greffe n'est pas associée à la survenue d'une DCGP. Par contre, le développement d'une colonisation

de novo c'est-à-dire après la greffe, sans antécédent de colonisation antérieure est associée à un risque significatif de développer un rejet chronique. Les auteurs mettent en avant une tolérance possible à PA chez les patients colonisés avant la greffe. Cela expliquerait une réponse immunitaire plus forte à la présence de PA chez les patients colonisés *de novo*, se traduisant par un surrisque de DCGP.

Plusieurs mécanismes seraient liés à la présence de PA comme la survenue d'épisodes infectieux respiratoires pouvant favoriser la production de certaines cytokines impliquées dans le rejet chronique dans l'étude de *Gregson* [47]. Ce travail, effectué chez 260 patients greffés pulmonaires met en évidence les rôles des interactions entre les infections respiratoires à PA et les cytokines ELR (Acide glutamique - Leucine - Arginine), vers le développement du rejet chronique, ainsi que dans le passage du rejet chronique vers le décès. Les auteurs mettent également en évidence lors de ce même travail une interaction possible entre PA et *Aspergillus fumigatus* favorisant le passage du rejet chronique vers le décès. Ces cytokines sont impliquées dans le développement de lésion de BOS notamment, via une stimulation de l'angiogénèse et de mécanisme pro-fibrosant. Leur taux pourrait être plus élevé en réponse à une infection à PA entre autres.

Une élévation du taux d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur, impliqués dans le rejet aigu humoral, est mise en avant dans le travail de *Kulkarni*. et serait associée à une colonisation à PA [48].

1.4 Présentation de la cohorte COLT

Le projet de la cohorte COLT (Cohort On Lung Transplantation ; <https://lungo2.fr/projet-colt/>) nait en 2007, sur la base d'un groupe de réflexion de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), de la Société Française de Chirurgie Thoracique et CardioVasculaire (SFCTCV) et de l'Établissement Français des Greffes (EfG dont les activités ont été reprises par l'Agence de la biomédecine à compter de 2005).

Le premier objectif est d'identifier des facteurs biologiques et cliniques de dysfonction chronique du greffon pulmonaire, via un travail multicentrique.

Les centres regroupent initialement des centres français (CHU de Nantes, Bordeaux, Grenoble, Hospices Civils de Lyon, CHU de Marseille, l'Hôpital Marie Lannelongue au Plessis Robinson, l'Hôpital Foch à Suresnes, l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris, l'Hôpital Bichat à Paris, le CHRU de Strasbourg, CHU de Toulouse), belges (Hôpital Erasme à Bruxelles) puis suisses (Genève, Lausanne) dans le cadre du projet SysCLAD.

SysCLAD est un projet franco-suisse ayant pour but, entre autres, de définir un modèle de DCGP via l'intégration des données cliniques, biologiques récoltées, ainsi que de requalifier les DCGP diagnostiquées au cours du suivi.

La première inclusion dans COLT est réalisée le 1^{er} septembre 2009. L'objectif initial était de suivre les patients sur une période de 10 ans, avec des prélèvements biologiques au cours des 5 premières années de suivi. Le suivi initial était pluriannuel, puis annuel à partir de la sixième année.

Dans les faits, COLT est la première cohorte dédiée à la greffe pulmonaire et associée à une biocollection. Les études issues de cette collaboration ont permis plusieurs découvertes, notamment les suivantes. D'une part, certains facteurs génétiques similaires entre les patients se retrouvant en situation d'insuffisance respiratoire terminale indiquant une greffe pulmonaire ont été mis en évidence. D'autre part, la découverte de facteurs génétiques associés à la survenue de BOS par rapport à des patients n'en présentant pas ont également pu être identifiés. Enfin, d'un point de vue infectiologique, l'impact du microbiote pulmonaire a été démontré dans le cadre projet SysCLAD avec le rôle mis en évidence de PA notamment sur la stimulation de gènes de l'immunité innée et de l'inflammation [49].

1.5 Objectifs de l'étude

Ainsi, *Pseudomonas aeruginosa* est réellement une bactérie prépondérante chez les patients greffés d'organe solide et notamment en transplantation pulmonaire. Elle est présente aussi bien comme germe colonisant en pré-greffe que comme bactérie en cause dans les colonisations et/ou les infections pulmonaires post-transplantation (PTP).

Au-delà du défi thérapeutique qu'elles constituent, les infections à PA semblent avoir un impact majeur sur la santé des patients greffés. Sur la survie sans doute mais probablement aussi du fait des intrications inflammation-immunologie induites par ces bactéries si particulières. Un lien avec les DCGP est, comme on l'a vu, suggéré par plusieurs travaux.

Tout clinicien sait que les patients greffés, notamment pulmonaires, sont à risque d'infection à PA. Pour autant, la revue de la littérature que nous avons effectuée ne retrouve pas tant de données épidémiologiques... Les études sont volontiers monocentriques, ne présentant que des effectifs modestes de quelques dizaines de patients. Pas simple en 2023 de répondre à cette question (pourtant simple apparemment) : « *quelle est la proportion de patients qui, au décours d'une greffe pulmonaire, va présenter une infection à PA ?* ».

Notre objectif est donc d'explorer la base COLT puis d'utiliser les données collectées prospectivement et de manière multicentrique pour :

- définir la fréquence des infections pulmonaires précoces à PA,
- les éventuels facteurs associés à la survenue d'une telle infection,
- éventuellement l'impact qu'elles pourraient avoir en termes de survie et/ou de DCGP.

2 Matériel et méthodes

2.1 Design de l'étude

Cette étude est descriptive, rétrospective, basée sur les données des centres français de la cohorte COLT.

L'utilisation des données de cette cohorte est validée après réunion avec le comité scientifique de celle-ci ayant eu lieu le 25 janvier 2023.

2.2 Population étudiée

2.2.1 Critères d'inclusion

Les patients de l'étude sont des patients inclus dans COLT, sur une période de 10 ans entre le 1^e septembre 2009 et le 31 août 2018.

Les patients inclus dans l'étude doivent être majeurs, et primo-transplantés, bipulmonaire, monopulmonaire ou cardiopulmonaire. Nous avons choisi ne pas inclure les patients transplantés à plusieurs reprises pour obtenir une population la moins hétérogène possible.

2.2.2 Critères de non inclusion

Les patients non inclus dans cette étude sont :

- Les patients ayant déjà un antécédent de transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire.
- Les patients inclus dans les centres étrangers à la France.
- Les patients ayant émis un refus de suivi explicite lors de leur suivi dans COLT.

2.3 Variables étudiées

Nous avons extrait les données suivantes de la cohorte, exprimés sous forme de variables qualitatives (oui/ non / DM « Données manquantes » / non renseigné) ou bien sous forme de variables quantitatives.

2.4 Objectifs

2.4.1 Objectif et critère de jugement principal

L'objectif principal de cette étude est d'étudier l'épidémiologie des pneumopathies infectieuses à *Pseudomonas aeruginosa* précoces c'est-à-dire au cours des six mois suivant la transplantation chez les patients greffés pulmonaires de la cohorte COLT.

Le critère de jugement principal est la proportion de patients ayant présenté au moins un épisode infectieux respiratoire documenté à PA au cours des six mois suivant la transplantation, par rapport à la population incluse.

2.4.2 Objectifs et critères de jugement secondaires

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de décrire les facteurs possiblement associés à la survenue de notre critère principal. Ainsi que de d'étudier l'existence ou non d'une association entre pneumopathie à PA précoce et la survenue d'un décès ou d'un rejet chronique après 180 jours;

Pour cela nous étudions les caractéristiques de la population avant la transplantation, notamment les indications de transplantation, les colonisations infectieuses avant la transplantation, les antécédents des receveurs et des donneurs. Les modalités des transplantations et le devenir des patients après la transplantation. Nous étudions également le nombre d'épisodes infectieux à PA chez les patients ayant présenté le critère de jugement primaire ;

Les infections bactériennes autres, à 180 jours sont également étudiées pour l'ensemble de la population.

Enfin, le devenir des patients est étudié, comprenant la survenue de rejet chronique, et la survie après 180 jours post-transplantation.

Détail des données étudiées

- Étude de données générales concernant la cohorte :

Nous étudions le nombre d'inclusions et de transplantations par année, ainsi que la période de suivi post-transplantation.

- Les données antérieures à la greffe sont les suivantes

Le type de maladie respiratoire sous-jacente indiquant la transplantation, ainsi que la présence d'une colonisation infectieuse bactérienne pré-greffe du receveur.

Les caractéristiques anthropomorphiques du receveur, poids taille et IMC, ainsi que son sexe et son âge lors de la transplantation.

L'évolution de l'âge des patients et des principales indications de transplantation.

Les antécédents médicaux des patients comprenant le diabète, l'hypertension artérielle, la présence d'un RGO, d'une hypertension pulmonaire secondaire, d'une ostéoporose, d'une dyslipidémie, d'un cancer, d'une hémoptysie avant la greffe, d'une maladie thromboembolique veineuse, d'une atteinte hépatique, d'une insuffisance cardiaque ou rénale.

Le statut sérologique CMV du receveur et la présence ou non d'un mismatch (sérologie du receveur négative et du donneur positive) sont étudiés.

- Données relatives au donneur et à la transplantation

A propos du donneur, nous étudions son âge, son sexe, et la présence ou non d'un tabagisme.

Nous étudions d'autre part des données concernant la transplantation.

Concernant la procédure chirurgicale, nous étudions le caractère urgent ou non de la procédure, le type de procédure chirurgicale, la nécessité d'une assistance circulatoire per-opératoire, la durée d'ischémie froide maximale des greffons, la présence d'adhérences pleurales ou non et la nécessité d'une réduction de volume pulmonaire.

La présence d'une hémorragie per-opératoire et la nécessité de transfusion qu'on caractérisera de massive (cinq culots globulaires ou concentrés plaquettaires) sont analysées.

Nous étudions aussi la proportion de patients nécessitant une reprise chirurgicale

Les complications suivant la transplantation sont présentées, notamment la survenue d'une dysfonction primaire du greffon, la nécessité d'une circulation extracorporelle en réanimation post-chirurgicale, la survenue d'un rejet aigu humoral durant cette période, ainsi que la survenue d'une paralysie diaphragmatique.

La proportion de patients présentant un rejet aigu humoral la durée de ventilation invasive en réanimation, la nécessité ou non d'une épuration extra rénale ou non et la durée de celle-ci.

La réalisation d'une induction en immunosuppresseurs ou non, et son type, et la description du premier traitement immunosuppresseur de maintenance sont également étudiées.

NB : le traitement d'induction est le premier traitement anti-rejet introduit, en peropératoire, et consiste à initier une immunosuppression « plus forte » pour les premiers jours suivant la transplantation, on lui associe le traitement immunosuppresseur d'entretien par la suite. Cette pratique n'est pas systématique mais en augmentation, dans 80% des cas selon le rapport de l'ISHLT de 2019, les principaux traitements employés sont la thymoglobuline ou sérum anti-lymphocytaire et le basiliximab, anticorps mono-clonal anti IL-2 [6].

Nous présenterons ces données pour l'ensemble de la cohorte, puis selon la présentation ou non du critère de jugement principal pour les données antérieures et afférentes à la transplantation. L'étude d'éventuels facteurs intervenant en post-greffe n'est pas réalisable du fait de la concomitance possible entre ces facteurs et la survenue du critère de jugement principal.

- Devenir des patients

Cette partie de l'étude consiste en l'étude de la survie et de la survenue d'une DCGP après 180 jours de suivi post-greffe.

Nous présentons l'évolution de la probabilité de survie, et de la probabilité de ne pas présenter de rejet chronique, pour les patients encore suivis et vivant après 180 jours, pour l'ensemble de la cohorte, et selon la présentation du critère de jugement principal ou non.

2.5 Analyses statistiques

Les variables qualitatives sont présentées selon les médianes et écarts interquartiles [IQR] ou selon la moyenne (\pm écart-type), les variables quantitatives selon les effectifs et pourcentages.

Un seuil de significativité statistique à 5% est retenu pour toutes les analyses.

Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel de statistiques IBM SPSS, version 28.0.0.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

Critère de jugement principal

On envisage initialement de décrire l'incidence des évènements respiratoires (nombre de nouveaux évènements/période/patients exposés) à PA dans les 180 jours qui suivent la greffe. Mais, chez ces patients, des complications précoces (dont le décès) sont fréquentes. D'autre part, une infection peut également survenir précocement. Dans l'absolu, elle peut même précéder la greffe. On choisit donc de décrire le pourcentage de patients qui vont expérimenter au moins une infection à PA avant le 180 ème jour post-greffe (un peu moins de 6 mois) par rapport au nombre de patients greffés inclus.

Comparaisons de sous-groupes

Analyses univariées

On analyse les variables selon le devenir des patients : ceux qui développent une pneumopathie

infectieuse post-transplantation à *Pseudomonas aeruginosa* (PTP à PA) et ceux qui n'en développent pas. Les données quantitatives sont comparées avec le test exact de Fisher (équivalent au test du χ^2 lorsque les effectifs sont importants). Les données continues sont comparées à l'aide du test de Student quand le critère de normalité est rempli (test de Kolmogorov-Smirnov), ou avec des tests non paramétriques le cas échéant. Les données manquantes sont exclues de l'analyse.

Analyse multivariée

Pour déterminer le lien entre différentes variables et la survenue d'une PTP à PA, plusieurs modèles de régression logistique binaire sont construits. Les variables avec une p -value $\leq 0,20$ en analyse univariée sont entrées dans les modèles (mode entrée).

On espère ainsi objectiver les facteurs présents à la greffe qui permettraient de cibler certains patients plus à risque. Les observations incomplètes sont exclues de l'analyse.

A chaque fois, plusieurs modèles sont testés, tenant compte des possibles interactions. Le modèle retenu est celui qui maximalise le rapport de vraisemblance.

Les Odds Ratio (OR) obtenus sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95% [IC 95%].

3 Résultats

3.1 Population générale

Nombre de patients

La cohorte COLT comprend 1878 patients transplantés bipulmonaires.

Conformément aux critères d'inclusion (patients majeurs inclus entre le 01/09/2009 et le 31/08/2018, primo-transplantés dans un des centres en France), notre étude porte sur 1388 patients.

Période de transplantation

Il y a nécessairement un délai entre l'inclusion dans la cohorte COLT et la greffe pulmonaire. D'ailleurs, certains patients inclus dans la cohorte n'ont jamais été greffés ; là où d'autres ont été greffés plusieurs fois. Notre étude ne porte que sur des patients inclus dans COLT **et** greffés.

On constate une diminution nette du taux d'inclusion (et de transplantation) à partir de 2015.

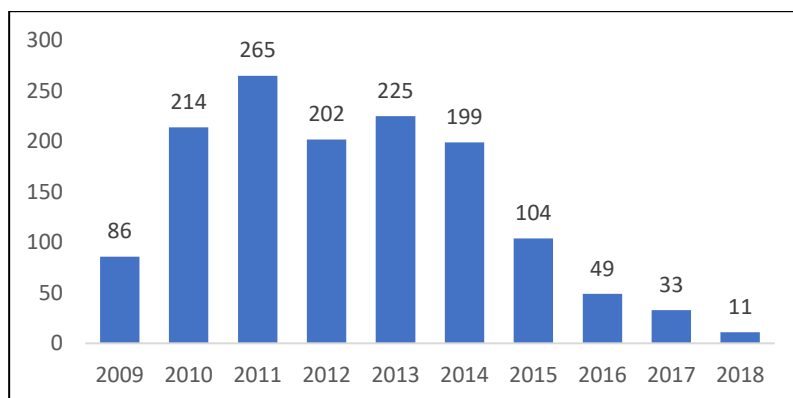


Figure 3. Évolution des inclusions (n=1388) dans COLT par année

Pour les 1388 patients inclus dans notre travail, le délai moyen (\pm écart-type) entre l'inclusion dans COLT et la greffe pulmonaire est de 191 (\pm 238) jours. Ainsi, pour ces

patients sélectionnés les greffes sont réalisées entre le 06/10/2009 pour la première et le 02/05/2019 pour la plus récente. Ces données sont présentées dans la Figure 3.

Indications de transplantation

- **Données générales**

Pour les 1388 patients inclus dans l'étude, les 4 principales pathologies respiratoires sous-jacentes qui ont conduit à poser l'indication d'une greffe sont, sans surprise, la BPCO ou l'emphysème post-tabagiques, la mucoviscidose, les pneumopathies interstitielles diffuses et l'hypertension artérielle pulmonaire.

Parmi les patients présentant une mucoviscidose, une précision est apportée pour 30 d'entre eux chez lesquels un antécédent de dilatations des bronches est signifié. En l'absence de précisions sur le mode de remplissage de ces variables dans COLT, il paraît difficile d'interpréter cette donnée. Au total, ce sont 159 patients qui ont des indications mixtes.

L'ensemble de ces motifs de greffe sont présentés dans le Tableau 2.

| Indication de transplantation | n* | (%) |
|--|-----------|-------------|
| BPCO | 530 | 38,2% |
| Mucoviscidose | 404 | 29,1% |
| <i>dont DDB associées à la mucoviscidose</i> | <i>30</i> | <i>2,1%</i> |
| Pneumopathie interstitielle diffuse | 277 | 20,0% |
| Hypertension artérielle pulmonaire primitive | 88 | 6,3% |
| DDB autres | 86 | 6,2% |
| Sarcoïdose | 33 | 2,3% |
| Connectivite | 27 | 1,9% |
| Hypertension pulmonaire autre | 22 | 1,6% |
| Histiocytose langerhansienne pulmonaire | 20 | 1,4% |
| Lymphangioléiomyomatose | 19 | 1,4% |
| Autres non précisés | 14 | 1,0% |
| Déficit en alpha1-antitrypsine | 5 | 0,4% |
| Bronchiolite oblitérante | 3 | 0,2% |
| Cancer | 3 | 0,2% |
| GVH pulmonaire | 2 | 0,1% |

Tableau 2. Indications de greffe chez les 1388 patients inclus

*La somme des indications est supérieure au nombre de patients. En effet, 159 patients ont des indications mixtes.

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

DDB : dilatations des bronches

GVH : maladie du greffon contre l'hôte (*graft versus host*)

- **Évolution des indications de transplantation**

L'évolution des 4 indications principales de greffe au cours de la période d'étude est présentée ci-dessous (Figure 4). On constate notamment une diminution marquée du motif « mucoviscidose », représentant 15% des indications de transplantations en 2018 contre 34% en 2010, ainsi qu'une majoration du motif « BPCO ».

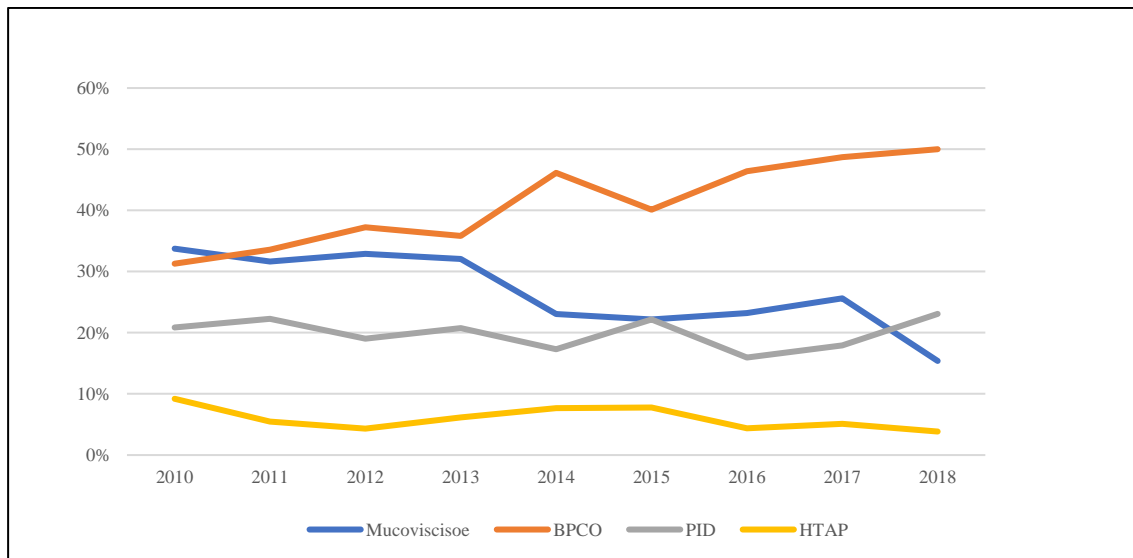


Figure 4. Évolution de la proportion des 4 principales indications de greffe de 2010 à 2018

Caractéristiques des receveurs

- **Âge, genre, IMC et antécédents médicaux**

La population est composée en majorité de patients masculins (54,9%). L'âge médian est de 50 ans, avec un intervalle interquartile entre 34 et 58 ans. La distribution (Figure 5) montre 2 pics différents qui sont en lien avec les pathologies sous-jacentes (patients «*mucoviscidose*» plus jeunes; patients «*PID*» ou «*BPCO*» plus âgés).

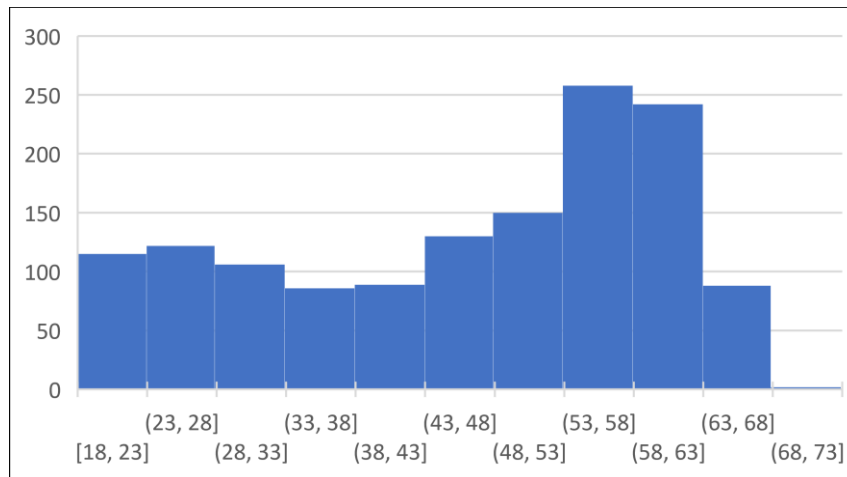


Figure 5. Distribution de l'âge des receveurs à la greffe (années)

On constate une augmentation de l'âge moyen des receveurs lors de la greffe, 42 ans en 2009 contre 54.4 en 2018 (Figure 6). Cette évolution est statistiquement significative (ANOVA; $p < 10^{-3}$).

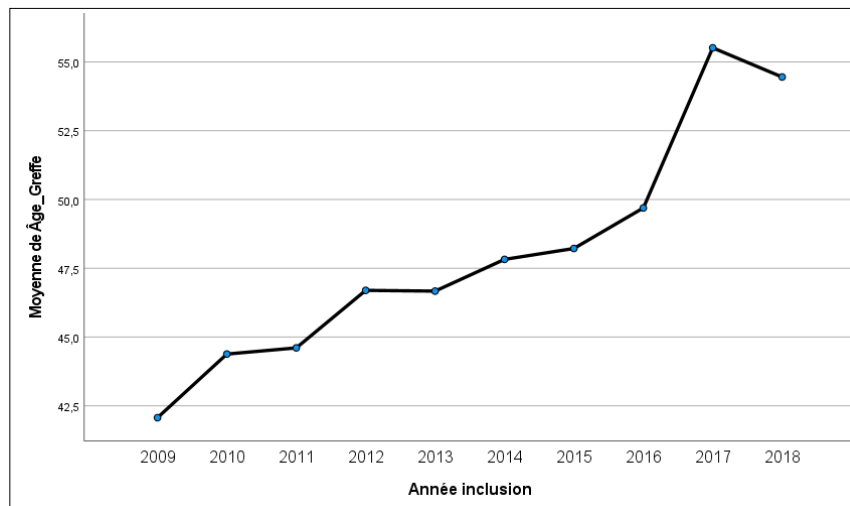


Figure 6. Âge moyen des receveurs lors de la greffe en fonction du temps

L'indice de masse corporel médian [interquartile] est de 20,5 [18,7 ; 24,7] kg/m².

Pour une population de patients insuffisants respiratoires terminaux, le poids des comorbidités apparaît finalement peu important ce qui est logique car les patients les plus comorbides sont contre indiqués à une transplantation. Les antécédents documentés dans la cohorte COLT sont présentés dans le Tableau 3.

| Antécédent | n | % |
|--|-----|-------|
| Diabète | 250 | 18,0% |
| <i>Diabète --> Si oui, insulinotraité ?</i> | 181 | 72,4% |
| HTA | 179 | 12,9% |
| Reflux gastroœsophagien | 168 | 12,1% |
| HTAP secondaire | 161 | 11,6% |
| Ostéoporose | 109 | 7,9% |
| Dyslipidémie | 92 | 6,6% |
| Cancer | 73 | 5,3% |
| Hémoptysies | 72 | 5,2% |
| Cardiopathie ischémique | 71 | 5,1% |
| Embolie pulmonaire / Thrombose veineuse profonde | 69 | 5,0% |
| Atteinte hépatique | 32 | 2,3% |
| Insuffisance cardiaque | 22 | 1,6% |
| Tuberculose | 11 | 0,8% |
| Insuffisance rénale | 4 | 0,3% |
| Dialyse | 0 | 0,0% |

Tableau 3. Antécédents des patients à l'inclusion (n=1388)

HTA : Hypertension artérielle

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire secondaire

• Colonisations respiratoires pré-greffe

Près d'un patient sur deux (46% de la population) présente au moins une colonisation bactérienne respiratoire antérieure à la transplantation. Parmi ces 641 patients :

- 364 sont colonisés par 1 bactérie,
- 203 par deux bactéries,
- 59 par trois bactéries,
- 13 patients par 4 bactéries
- et 2 patients par 5 bactéries.

Pseudomonas aeruginosa est le premier germe retrouvé. Il est documenté chez 439 patients, soit deux tiers des patients colonisés et un tiers de la population étudiée.

Parmi les patients colonisés à PA, 331 présentent une mucoviscidose, 62 une BPCO et 45 des DDB non liées à la mucoviscidose. Les colonisations respiratoires pré-greffe de la population étudiée sont présentées dans le Tableau 4.

| Type de colonisation | n | %* |
|---|-----|-------|
| Colonisation par au moins une bactérie | 640 | 46,1% |
| Colonisation par une des bactéries ci-dessous : | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 438 | 31,6% |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 211 | 15,2% |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 70 | 5% |
| Entérobactéries | 64 | 4,6% |
| CG+** | 48 | 3,5% |
| <i>Achromobacter</i> | 49 | 3,5% |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 30 | 2,2% |
| Autre | 23 | 1,7% |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | 18 | 1,3% |
| <i>Branhamella catarrhalis</i> | 14 | 1% |
| <i>Alcaligines</i> | 8 | 0,5% |
| <i>Clostridium</i> | 4 | 0,3% |
| Colonisation fongique | 485 | 35% |
| dont colonisation par champignon filamenteux | 224 | 16% |

Tableau 4. Colonisations respiratoires pré-greffe des receveurs

* Le pourcentage est exprimé par rapport à l'ensemble de la population. Ceci explique que la somme des pourcentages calculés par bactérie prise isolément est supérieure au pourcentage de patients colonisés par au moins une bactérie. Les receveurs colonisés par plusieurs bactéries en pré-greffe sont en effet fréquents.

** La catégorie CG+ (Cocci Gram positif) regroupe les staphylocoques autres que *S. aureus* et les streptocoques notamment.

- **Statut CMV des receveurs, et proportion de mismatches**

Plus de la moitié des patients (n=725 ; 52,4%) ont une sérologie CMV positive lors de la greffe, ainsi que la moitié des donneurs (n=682 ; 49,7%). Ce déséquilibre apparent est probablement en lien avec la différence d'âge des donneurs (plus jeunes) et des receveurs (plus âgés). Elle n'est pas statistiquement significative. Finalement, 282 patients (20% de la population) greffés présentent un mismatch D+/R- pour le CMV (sérologie du donneur positive et du receveur négative).

3.2 Données concernant les donneurs et la transplantation

Caractéristiques des donneurs

L'âge moyen (\pm écart-type) des donneurs est de 45,3 (\pm 13,3) ans. Les donneurs sont des hommes dans 54.7% des cas. Ce sont majoritairement des hommes (58%). Les causes du décès du donneur sont majoritairement vasculaires (53%), puis traumatiques (non AVP 15% et AVP 13%) et enfin anoxiques dans 13% des cas. La durée moyenne (\pm écart-type) de séjour en réanimation est courte : 2,8 (\pm 2,8) jours.

Chez les donneurs, on documente un tabagisme dans 40,2% des cas. La quantification en paquets-années est mal documentée (103/531=19,4%). Pour ces patients pour lesquels l'information est disponible, la moyenne (\pm écart-type) est à 17,9 (\pm 13,5) paquets-années.

La présence d'une infection respiratoire (bactérienne ou non) chez le donneur n'est pas exploitable car renseignée uniquement pour 151 patients (11% de la cohorte).

Type de transplantation

Près de 12% des transplantations sont réalisées avec des critères d'urgence.

Les transplantations sont :

- bipulmonaires chez 1141 patients, soit 82% de la population étudiée,
- monopolmonaires dans une moindre mesure avec 13% des patients (n=181),
- cardiopulmonaires pour 40 patients (<3%).

La voie d'abord est majoritairement une thoracotomie bilatérale (79% des cas). Un *clam-shell* est réalisé pour 222 patients (17%) et une sternotomie chez 54 patients (4%). Si on compare ces techniques sur la période de l'étude, il est difficile de mettre en évidence une modification des pratiques chirurgicales. On a l'impression que le *clam-shell* est progressivement plus souvent utilisé de 2010 (11/154=7%) à 2015 (33/157=21%). Toutefois, la moindre fréquence des inclusions (et donc des procédures) à partir de 2015 ne permet pas de produire d'analyse statistique pertinente (Figure 7).

La durée d'ischémie froide maximale (la plus longue des 2 en cas de greffe bipulmonaire) est en médiane [interquartile] de 350 minutes [295 ; 404].

Il existe des adhérences pleurales lors de la procédure chirurgicale dans 354 cas soit 28% des données renseignées.

Enfin, une réduction du volume du greffon est réalisée dans 15% des cas (145 lobectomies et 38 résections atypiques).

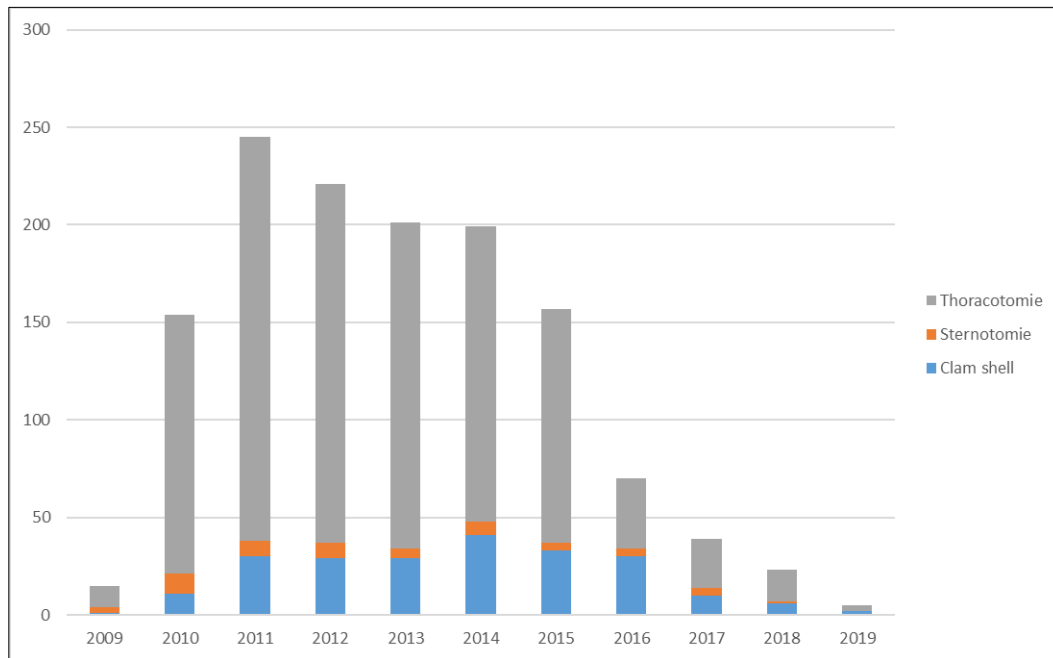


Figure 7. Répartition des techniques chirurgicales en fonction des années de greffe

Suivi post-greffe

Les durées brutes de suivi des patients sont nécessairement difficiles à interpréter car le décès peut malheureusement survenir rapidement après la greffe (parfois dès J0). Les données relatives aux décès sont détaillées plus loin.

Néanmoins, même en gardant à l'esprit ce point important, on montre que le suivi des patients dans COLT est remarquable puisqu'il est en moyenne (\pm écart-type) et en médiane [interquartile] respectivement de 1624 (\pm 1135) et 1789 [537 ;2531]. Certains patients (n=77) sont suivis plus de 10 ans !

Complications post-greffe immédiates

Au bloc opératoire, un patient sur deux nécessite une assistance circulatoire.

Un patient sur 3 présente une hémorragie peropératoire. Les données concernant la transfusion sont incomplètes, parmi les 890 patients avec des données renseignées, 57 % font l'objet d'une transfusion massive (Nous avons défini ce terme par une transfusion d'au moins 5 culots globulaires ou de poches de plasma frais congelé).

En réanimation, une assistance circulatoire est nécessaire pour 20% des patients.

La durée de séjour est nécessairement hétérogène compte-tenu des complications qui peuvent survenir ou non. Les repères suivants semblent néanmoins importants :

- 14% des patients doivent être repris au bloc pour hémostase ;
- seuls 30 patients (2%) présentent un rejet humoral aigu ;
- une dysfonction diaphragmatique est signalée pour 5 à 10% des patients.

L'information «dysfonction primaire du greffon» est mal documentée (17%) possiblement du fait de la difficulté de définition telle que nous l'avons discuté en introduction. En termes de ventilation invasive, la médiane [interquartile] est de 2 jours [1 ;10] seulement. Enfin, le recours à une épuration extra-rénale n'est nécessaire que pour 117 patients (9%).

Immunosuppression initiale

La majorité des patients (70%) reçoivent une induction. Les principaux traitements utilisés sont la thymoglobuline et la basiliximab respectivement dans 55 et 45 % des cas. A propos du traitement immunosuppresseur de maintenance, les anticalcineurines sont utilisés dans 97 % des cas (1285 sur 1331 patients ayant cette donnée renseignée). La ciclosporine et le tacrolimus sont respectivement employés dans 52 et 47% des cas. Les corticoïdes sont utilisés dans la quasi-totalité des cas, un traitement par antimétabolites est employé chez 992 patients, soit dans 93% des cas en prenant en compte des patients pour lesquels l'information est disponible (n=1070).

3.3 Devenir post greffe

Survie post-greffe

Point important : la réalisation de notre étude en 2023 nous permet d'avoir un recul (théorique) d'au moins cinq ans pour chacun des patients inclus puisque le dernier a été inclus en août 2018.

Parmi les 1388 patients inclus, 617 sont décédés au cours du suivi, les délais de décès vont jusqu'à la 12^e année qui suit la transplantation. Les probabilités de survie sont de :

- 93% à 30 jours,
- 85% à 6 mois,
- 82% à un an,
- 64% à 5 ans,
- et 33% à 10 ans.

Le délai moyen de décès est de 1003 jours après la greffe. Parmi les décès, la moitié survient avant 571 jours, dont un quart avant 80 jours. Soixante-quinze pourcent des décès sont datés avant 4 ans et demi (troisième quartile à 1594 jours). Ces informations sont présentées dans la courbe de survie ci-dessous (Figure 8).

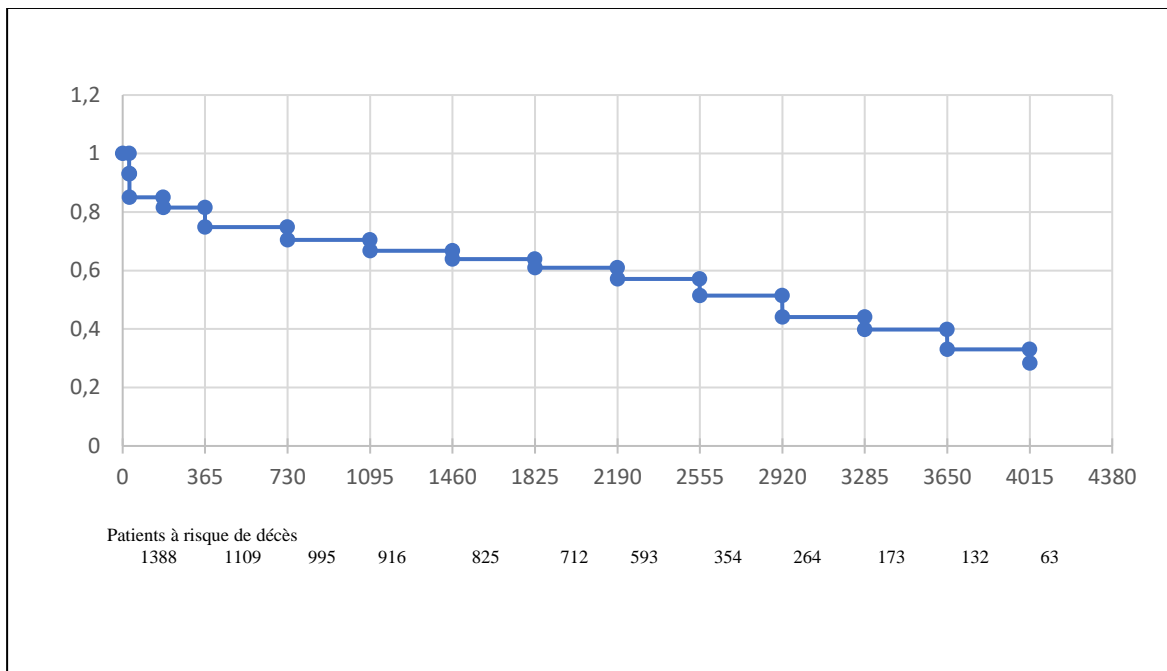


Figure 8. Probabilité de survie en fonction du délai suivant la transplantation

Rejet chronique

La DCGP ainsi que le rejet aigu humoral et cellulaire sont étudiées dans la cohorte COLT. Du fait de données manquantes trop nombreuses, seule la DCGP est étudiée dans ce travail.

Sur les 1388 patients, nous disposons de données à propos de la survenue d'une DCGP pour 1231 patients. Parmi ces derniers, 270 ont une DCGP déclarée au cours de leur suivi, dont 264 surviennent après 180 jours. Le délai moyen (\pm écart-type) est de 32,2 (\pm 17,5) mois. On calcule chez les patients survivants une probabilité de ne pas présenter de DCGP de 79% à 5 ans.

3.4 Complications infectieuses bactériennes respiratoires

3.4.1 Évènements respiratoires bactériens au cours de l'ensemble du suivi

Données générales

Pour l'ensemble de la population, c'est-à-dire les 1388 patients inclus dans l'étude, 3676 évènements respiratoires bactériens sont recensés. Certains patients n'en présentent aucun ; notamment lorsque le décès survient précocement après la greffe. Une telle complication infectieuse bactérienne pulmonaire est répertoriée chez 1130 patients, soit 81% des patients inclus.

Ces infections respiratoires bactériennes peuvent survenir tout au long du suivi. A titre d'illustration, 281 infections sont rapportées avec des délais de survenue de plus de 5 ans (>1826 jours). Pour autant, la Figure 9 permet de mesurer combien l'immense majorité des complications rapportées surviennent précocement :

- 1425 épisodes (39%) avant 100 jours post-greffe,
- 1730 (47%) dans les 6 premiers mois,
- 2149 (59%) avant 1 an.

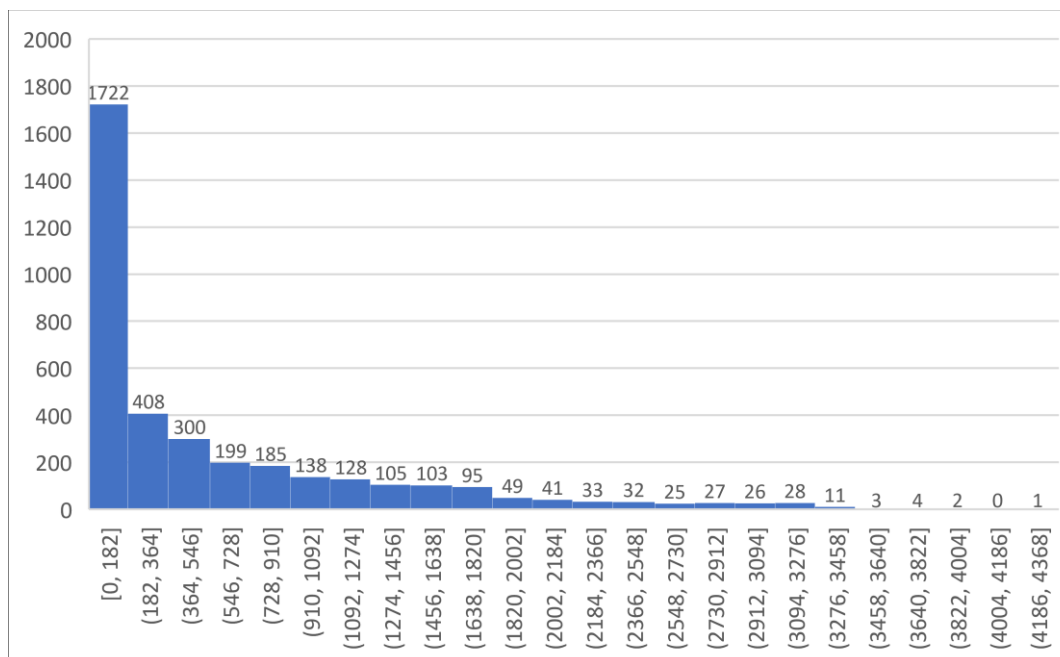


Figure 9. Délai de survenue des évènements infections bactériens pulmonaires

Le nombre d'épisodes présentés (n=3665) est inférieur au nombre rapporté dans le texte ci-dessus (n=3676). Ceci s'explique d'une part parce que certains délais ne sont pas renseignés et d'autre part parce que les données négatives (début de l'infection antérieur à la greffe) sont censurées.

Bactéries documentées

Dans 2700 cas, l'infection est causée par un seul type de bactérie, soit 73% des évènements bactériens pulmonaires. En revanche, 2 agents sont en cause dans 791 cas. On retrouve 3 agents infectieux ou plus dans un peu moins de 200 cas. Les bactéries impliquées sont présentées dans le Tableau 5. Ces informations sont présentées graphiquement dans la Figure 10.

Pseudomonas aeruginosa est la bactérie la plus fréquemment impliquée : en cause dans 1535 épisodes concernant 674 patients.

Le délai médian de la première infection respiratoire à PA pour chaque patient est de 33 jours avec un intervalle interquartile compris entre 2 et 222 jours.

| Type de bactérie | Nombre d'événements infectieux | Nombre de patients | Nombre d'épisodes par patient |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1535 | 674 | 2,28 |
| Entérobactéries | 850 | 527 | 1,61 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 808 | 455 | 1,78 |
| CG+ | 664 | 462 | 1,44 |
| Autres | 244 | 186 | 1,31 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 233 | 165 | 1,41 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 159 | 131 | 1,21 |
| Corynebactéries | 111 | 69 | 1,61 |
| <i>Achromobacter</i> | 108 | 66 | 1,64 |
| <i>Clostridium</i> | 51 | 48 | 1,06 |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | 31 | 17 | 1,82 |
| <i>Branhamella catarrhalis</i> | 31 | 31 | 1,00 |
| <i>Actinomyces</i> | 25 | 23 | 1,09 |
| <i>Acinetobacter</i> | 20 | 16 | 1,25 |
| <i>Alcaligines</i> | 13 | 12 | 1,08 |

Tableau 5. Évènements infectieux bactériens respiratoires au cours du suivi par bactérie

CG+ : cocci GRAM positif (Staphylocoques autres que dorés, Streptocoques...)

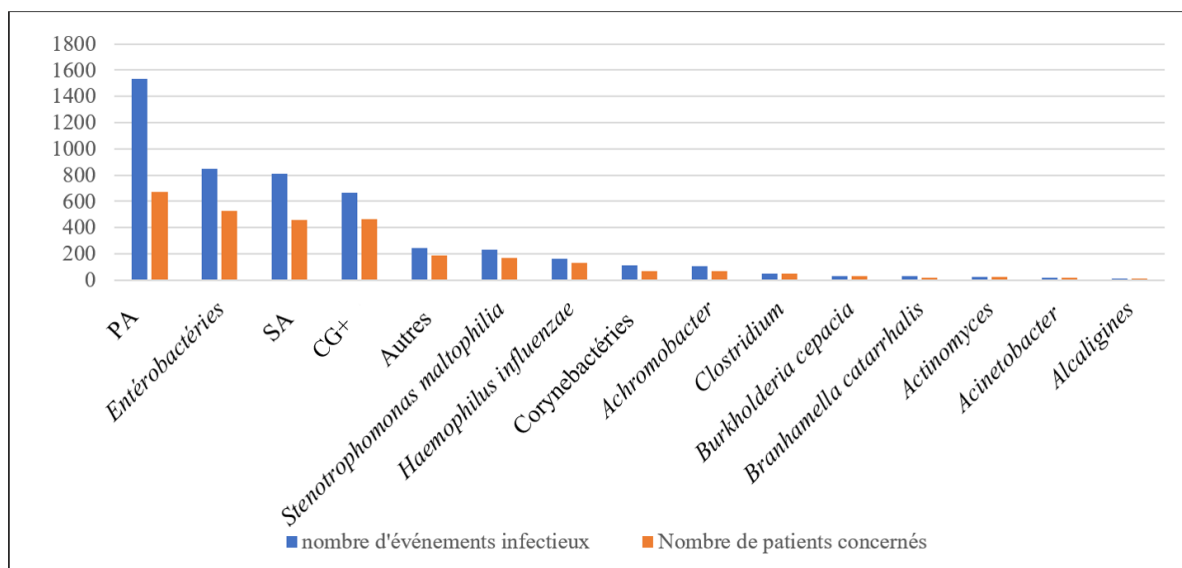


Figure 10. Nombre d'épisodes infectieux et de patients concernés en fonction des bactéries documentées

3.4.2 Évènements infectieux respiratoires bactériens à 180 jours

Données générales

Sont rapportés 1714 infections bactériennes pulmonaires, soit 47% des évènements bactériens respiratoires documentés, dans les 180 premiers jours au décours de la greffe (jusqu'à 180 jours inclus). Ces épisodes concernent 1007 patients, soit 73% de la cohorte. Sans surprise, les bactéries en cause sont :

- avant tout *Pseudomonas aeruginosa*,
- suivi comme précédemment rapporté pour l'ensemble du suivi, par les entérobactéries, puis *Staphylococcus aureus* et les autres cocci Gram positif.

Concernant Pseudomonas aeruginosa

On documente 677 épisodes infectieux respiratoires à PA pour 484 patients. Parmi ces 677 infections, la majorité sont liées à PA uniquement (n=377, soit 56%). Dans 300 cas (44%), au moins un autre de type de bactérie est impliquée : co-infections avec *Pseudomonas*. Le plus souvent, il s'agit de co-infections avec des CG+, des entérobactéries ou des *Staphylococcus aureus*.

Critère de jugement principal : proportion de patients présentant au moins une infection respiratoire à PA à 180 jours

On vient de décrire 677 épisodes d'infections à PA, chez 484 patients, survenant dans les 180 jours post-greffe. Si on se focalise sur les premiers épisodes uniquement, on en dénombre (logiquement !) 484.

Ainsi, on recense 484 patients présentant **au moins une infection à PA à 180 jours, soit 35% de la population.**

Le délai médian [interquartile] de cette première infection respiratoire est de 20 jours [4 ;45]. On note cependant que ces infections sont très précoces puisque 308 (64%) d'entre elles surviennent dans les 30 jours post-greffe (Figure 6).

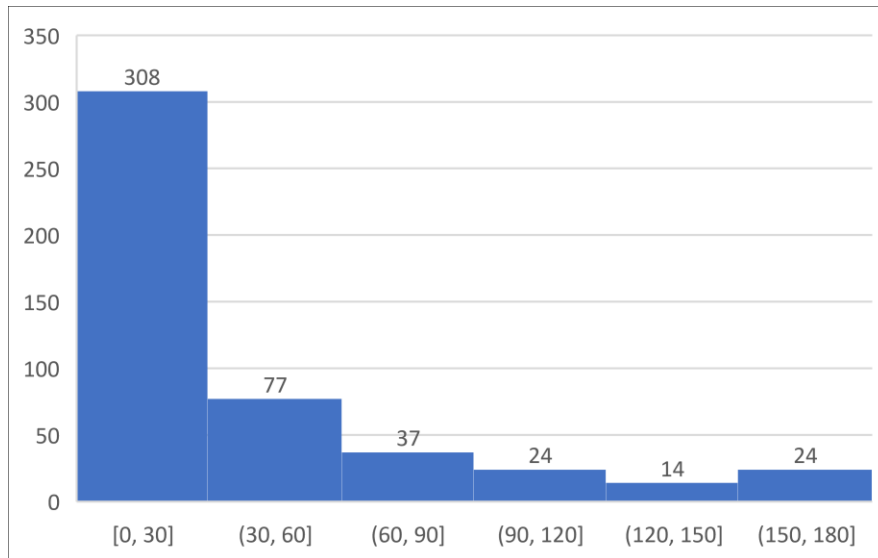


Figure 11. Délai de survenue de la première infection précoce (≤ 180 jours) à *Pseudomonas aeruginosa* (n=484)

3.5 Etudes de facteurs associés à la survenue d'une pneumopathie infectieuse post-transplantation à *Pseudomonas aeruginosa*

3.5.1 Analyse univariée

Présentation des résultats

Pour les tableaux, nous faisons le choix de présenter les résultats de la manière suivante. Nous indiquons la proportion de patients ayant présenté une PTP à PA ou non pour une caractéristique donnée (exemple : antécédent de BPCO) par rapport à la population totale de patients ayant cette caractéristique ou non. Ce choix est justifié par la présence de données manquantes pour plusieurs variables étudiées.

Indications de transplantation

Parmi les motifs de transplantation, plusieurs pathologies sous-jacentes sont associées à la survenue d'une infection respiratoire à PA dans les 180 jours post-greffe (Tableau 6). On retrouve principalement la mucoviscidose et la BPCO. On retrouve moins de PTP à PA en analyse univariée chez les patients présentant un antécédent de PID.

| Motif greffe | | Effectif total | PTP à PA (≤180j) OUI | | PTP à PA (≤180j) NON | | p* |
|-------------------------------------|---|----------------|----------------------|-------|----------------------|--------|-------------------|
| BPCO/Emphysème | 1 | 530 | 147 | (28%) | 383 | (72%) | <10 ⁻³ |
| | 0 | 858 | 337 | (39%) | 521 | (61%) | |
| Mucoviscidose | 1 | 404 | 206 | (51%) | 198 | (49%) | <10 ⁻³ |
| | 0 | 984 | 278 | (28%) | 706 | (72%) | |
| Pneumopathie interstitielle diffuse | 1 | 277 | 78 | (28%) | 199 | (72%) | <10 ⁻² |
| | 0 | 1111 | 406 | (37%) | 705 | (63%) | |
| Dilatation des bronches | 1 | 116 | 51 | (44%) | 65 | (56%) | 0,022 |
| | 0 | 1272 | 433 | (34%) | 839 | (66%) | |
| Hypertension artérielle primitive | 1 | 88 | 21 | (24%) | 67 | (76%) | 0,015 |
| | 0 | 1300 | 463 | (36%) | 837 | (64%) | |
| Sarcoïdose | 1 | 33 | 10 | (30%) | 23 | (70%) | 0,361 |
| | 0 | 1355 | 474 | (35%) | 881 | (65%) | |
| Autres | 1 | 30 | 7 | (23%) | 23 | (77%) | 0,124 |
| | 0 | 1358 | 477 | (35%) | 881 | (65%) | |
| Connectivite | 1 | 27 | 9 | (33%) | 18 | (67%) | 0,522 |
| | 0 | 1361 | 475 | (35%) | 886 | (65%) | |
| Histiocytose X | 1 | 20 | 6 | (30%) | 14 | (70%) | 0,421 |
| | 0 | 1368 | 478 | (35%) | 890 | (65%) | |
| Lymphangioléiomyomatose | 1 | 19 | 8 | (42%) | 11 | (58%) | 0,33 |
| | 0 | 1369 | 476 | (35%) | 893 | (65%) | |
| GVH | 1 | 2 | 0 | (0%) | 2 | (100%) | 0,42 |
| | 0 | 1386 | 484 | (35%) | 902 | (65%) | |

Tableau 6. Survenue (ou non) d'une pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* selon le motif de greffe

PTP : pneumopathie infectieuse post-transplantation, PA : *Pseudomonas aeruginosa*

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, GVH : maladie du greffon contre l'hôte (*graft versus host*)

*Test exact de Fischer

NB : pour ce tableau, la colonne indiquant le pourcentage de données renseignées n'est pas présentée car 100% des données sont disponibles pour chacune des variables

Caractéristiques anthropomorphiques et antécédents médicaux des receveurs

Les patients présentant le critère de jugement principal sont significativement plus jeunes et ont un IMC plus bas. On ne retrouve pas d'association avec le sexe du receveur. Les principaux antécédents associés à la survenue d'au moins une PTP à PA dans les 180 jours sont la dyslipidémie, le reflux gastroœsophagien, un antécédent d'hémoptysie avant la transplantation, et une hypertension pulmonaire secondaire. Ces données sont présentées dans le Tableau 7.

Statut CMV des receveurs, et proportion de mismatches

Une sérologie du receveur positive pour le CMV, mais également chez le donneur, semble constituer un facteur protecteur de PTP à PA. Ainsi, parmi les patients receveurs avec une sérologie positive pour le CMV, 31% présentent le critère principal contre 38 % des patient avec une sérologie négative ($p < 0.01$). On ne retrouve pas d'association entre la présence d'un mismatch des sérologies CMV (D+/R-) et la survenue de PTP à PA post-transplantation.

Caractéristiques des donneurs

Le sexe des donneurs est renseigné dans 99% des cas, sans association significative retrouvée avec la survenue d'une PTP à PA. On ne retrouve pas non plus de lien significatif entre le tabagisme du donneur et la survenue du critère de jugement principal. La présence d'une infection respiratoire bactérienne chez le donneur n'est renseignée que dans 11% des cas et n'est ainsi pas exploitable.

Colonisations respiratoires du receveur avant la transplantation

On met en évidence un lien statistique fort entre le fait de développer une PTP à PA et la colonisation respiratoire pré-greffe.

Du point de vue bactérien, on peut résumer l'information de la façon suivante : patients colonisés par au moins une bactérie (n=640) *versus* ceux colonisés par aucune (n=748). On montre un lien entre cette colonisation et la survenue d'une PTP à PA. Mais ce lien est surtout expliqué par la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*. Ainsi, parmi les 438 patients colonisés

à PA en prégreffe, 52% vont développer une PTP à PA contre seulement 27% des patients non colonisés au préalable ($p < 10^{-18}$!).

Du point de vue fongique, il existe aussi un lien statistique entre la colonisation fongique « tout-venant » (*ie* levures incluses) et la survenue d'une infection à PA dans les 180 jours post-greffe. Ce lien est majeur concernant la colonisation avec au moins un filamenteux ($p < 10^{-3}$).

Concernant les mycobactéries en revanche, on ne montre aucune association statistique mais il faut souligner que, contrairement aux colonisations bactériennes ou fongiques, il manque de très nombreuses données (complétude 26%).

Type de transplantation

Réaliser une transplantation avec des critères de super-urgence n'est pas associé significativement à la survenue d'une PTP à PA. Il en est de même du type de transplantation (bipulmonaire ou non) et de la durée d'ischémie maximale d'ischémie froide du greffon.

La thoracotomie (n=1053) pourrait constituer un facteur protecteur de PTP à PA par rapports aux autres procédures (sternotomie et *clam-shell* ; Cf 3.2 *Type de transplantation*). Ainsi, parmi les patients transplantés par thoracotomie, 32% présentent une PTP à PA contre 45% des patients transplantés selon les autres procédures ($p < 10^{-3}$). Nous ne mettons pas en évidence d'association avec la présence d'adhérences pleurales, ni avec la nécessité d'une réduction de volume pulmonaire lors de la procédure de transplantation.

Il existe en revanche une association entre le type de liquide de conservation et le critère de jugement principal. L'utilisation de liquide Celsior® est associée à la survenue de PTP à PA par rapport au liquide Perfadex® ($p < 0,05$). Parmi les patients transplantés avec Celsior (n=210), 38% présentent une PTP à PA contre 31% des patients greffés avec un autre liquide ; l'autre type de liquide principalement renseigné étant Perfadex.

Conditions et complications per-opératoires

La nécessité d'une assistance circulatoire lors de la procédure de transplantation, n'est pas associée au développement d'une pneumonie à PA.

Nous ne retrouvons pas non plus d'association avec la survenue d'une hémorragie per-opératoire, ni avec la nécessité d'une transfusion massive.

Immunosuppression initiale

A propos de l'induction de l'immunosuppression, il n'y a pas d'association significative entre la réalisation d'une induction ou non, ou bien le type de traitement utilisé, et la survenue d'une PTP à PA.

Il existe par contre une association significative avec le premier traitement immunosuppresseur d'entretien utilisé. L'usage de ciclosporine est clairement associé à la survenue d'une PTP à PA. Pour rappel (Cf 3.2 *Immunosuppression initiale*) 1285 patients reçoivent un traitement par anticalcineurine dont 52% par ciclosporine et 47% par tacrolimus. Près de 39% des patients traités par ciclosporine présentent une PTP à PA contre 32% des autres patients ($p < 0,02$). En revanche, on n'observe pas d'association significative entre l'usage de tacrolimus et la survenue d'une PTP à PA.

Survie post-greffe

Nous ne retrouvons pas d'association significative entre la survenue d'au moins une pneumonie à PA dans les 180 jours suivant la transplantation et la probabilité de survie après 180 jours. La Figure 7 présente la courbe de survie Kaplan-Meier selon la survenue d'une PTP ou non. Le test du log rank (Mantel-Cox) ne montre pas d'association ($p > 0,05$).

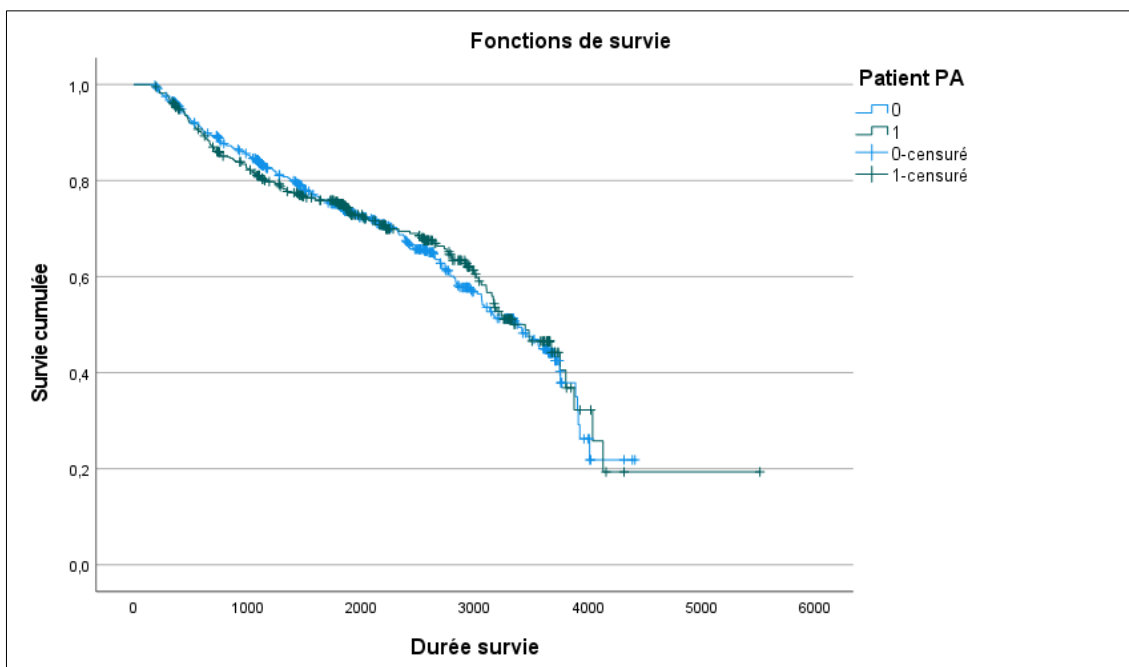


Figure 12. Courbe de survie selon la survenue ou non d'une pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* dans les 180 jours post-greffe

Courbes effectuées en ne prenant en compte que les 1172 patients qui ont survécu au-delà de 180 jours
PA : *Pseudomonas aeruginosa*
Log Rank test : pas de différence significative

DCGP

Nous retrouvons une probabilité de non survenue de DCGP de 79 % à 5 ans (*Cf 3.3 Rejet chronique*). Cette valeur nous paraît basse par rapports aux données disponibles dans la littérature. Pour rappel, le rapport de l'ISHLT de 2019 cité en introduction montre qu'à 5 ans post-transplantation près de la moitié des patients ont présenté une DCGP.

Il est possible qu'on soit face à une sous-déclaration des DCGP lors du recueil de la cohorte. Nous avons donc pris le parti de ne pas étudier les patients présentant une DCGP par rapport au reste de la population, et plutôt, de chercher, parmi les patients présentant une DCGP après 180 jours, quel impact pouvait avoir eu le fait d'avoir présenté une infection précoce à PA.

Ainsi, parmi les 264 patients présentant une DCGP après 180 jours, 99 ont présenté au moins une PTP à PA. Les délais moyens \pm écart-type de survenue de DCGP sont respectivement de 33,6 \pm 16,9 mois chez ces derniers contre 32,6 \pm 17,3 mois chez les patients qui n'ont pas présenté de PTP à PA. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p > 0,05$).

| | Total | PTP à PA (≤180j) OUI | | PTP à PA (≤180j) NON | | Données renseignées | | p* |
|---|-------------|----------------------|--|----------------------|--|---------------------|------|-------------------|
| | | | | | | n | (%) | |
| Âge du receveur, moyenne ± écart-type (années) | 46,3 ± 14,1 | 43,9 ±14,6 | | 47,6 ±13,7 | | 1159 | 100% | <10 ⁻³ |
| Sexe féminin du receveur | 626 | 212 (34%) | | 414 (66%) | | 1159 | 100% | 0,466 |
| IMC du receveur, moyenne ±écart-type (kg/m ²) | 21,7 ±4,5 | 21,2 ±4,4 | | 22 ±4,5 | | 1159 | 99% | 0,002 |
| Cardiopathie ischémique | 1 71 | 23 (32,4%) | | 48 (67,6%) | | 1159 | 84% | 0,702 |
| | 0 1088 | 380 (34,9%) | | 708 (65,1%) | | 1159 | 84% | 0,060 |
| HTA | 1 179 | 51 (28,5%) | | 128 (71,5%) | | 1159 | 84% | 0,060 |
| | 0 980 | 352 (35,9%) | | 628 (64,1%) | | 1159 | 84% | 0,041 |
| Dyslipidémie | 1 92 | 23 (25%) | | 69 (75%) | | 1159 | 84% | 0,041 |
| | 0 1067 | 380 (35,6%) | | 687 (64,4%) | | 1159 | 84% | <10 ⁻³ |
| Diabète | 1 250 | 109 (43,6%) | | 141 (56,4%) | | 1159 | 84% | <10 ⁻³ |
| | 0 909 | 294 (32,3%) | | 615 (67,7%) | | 1159 | 84% | 0,366 |
| Insuffisance cardiaque | 1 22 | 10 (45,5%) | | 12 (54,5%) | | 1159 | 84% | 0,366 |
| | 0 1137 | 393 (34,6%) | | 744 (65,4%) | | 1159 | 84% | 0,437 |
| Embolie pulmonaire / Thrombose veineuse profonde | 1 69 | 27 (39,1%) | | 42 (60,9%) | | 1159 | 84% | 0,437 |
| | 0 1090 | 376 (34,5%) | | 714 (65,5%) | | 1159 | 84% | 0,090 |
| HTP secondaire | 1 161 | 46 (28,6%) | | 115 (71,4%) | | 1159 | 84% | 0,090 |
| | 0 998 | 357 (35,8%) | | 641 (64,2%) | | 1159 | 84% | 0,089 |
| Atteinte hépatique | 1 32 | 16 (50%) | | 16 (50%) | | 1159 | 84% | 0,089 |
| | 0 1127 | 387 (34,3%) | | 740 (65,7%) | | 1159 | 84% | <10 ⁻³ |
| Reflux gastroœsophagien | 1 168 | 81 (48,2%) | | 87 (51,8%) | | 1159 | 84% | <10 ⁻³ |
| | 0 991 | 322 (32,5%) | | 669 (67,5%) | | 1159 | 84% | 0,614 |
| Insuffisance rénale | 1 4 | 2 (50%) | | 2 (50%) | | 1159 | 84% | 0,614 |
| | 0 1155 | 401 (34,7%) | | 754 (65,3%) | | 1159 | 84% | 0,598 |
| Dialyse | 1 0 | 0 (0%) | | 0 (0%) | | 1159 | 84% | 0,598 |
| | 0 1159 | 403 (34,8%) | | 756 (65,2%) | | 1159 | 84% | 0,310 |
| Ostéoporose | 1 109 | 35 (32,1%) | | 74 (67,9%) | | 1159 | 84% | 0,310 |
| | 0 1050 | 368 (35%) | | 682 (65%) | | 1159 | 84% | <10 ⁻² |
| Cancer | 1 73 | 21 (28,8%) | | 52 (71,2%) | | 1159 | 84% | <10 ⁻² |
| | 0 1086 | 382 (35,2%) | | 704 (64,8%) | | 1159 | 84% | 1,000 |
| Hémoptysie | 1 72 | 36 (50%) | | 36 (50%) | | 1159 | 84% | 1,000 |
| | 0 1087 | 367 (33,8%) | | 720 (66,2%) | | 1159 | 84% | |
| Tuberculose | 1 11 | 4 (36,4%) | | 7 (63,6%) | | 1159 | 84% | |
| | 0 1148 | 399 (34,8%) | | 749 (65,2%) | | 1159 | 84% | |

Tableau 7. Survenue (ou non) d'une pneumonie à PA selon les caractéristiques anthropomorphiques et les antécédents médicaux des receveurs

IMC : Indice de Masse Corporelle ; HTA : Hypertension artérielle ; HTP : Hypertension Pulmonaire

*Tests statistiques : test de Student pour les variables continues, test exact de Fischer pour les variables qualitatives

3.5.2 Analyse multivariée

Conformément à ce qui était planifié, on construit un modèle de régression logistique binaire à partir des variables retenues comme ayant un lien statistique potentiel ($p < 0,20$) avec la survenue d'une infection à PA dans les 180 jours post-greffe. On n'entre pas dans le modèle deux variables qui apporteraient sensiblement la même information et/ou qui seraient trop liées entre elles. Par exemple, les variables 'colonisation bactérienne' et 'colonisation à *Pseudomonas*' sont très proches.

On teste différents modèles. Le modèle finalement retenu est présenté dans le Tableau 8.

| | Odd ratio | Intervalle de confiance à 95% | p |
|---|------------|-------------------------------|----------------------------|
| Colonisation à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2,9 | [1,9 ; 4,7] | <10⁻⁵ |
| Utilisation précoce de ciclosporine | 2,2 | [1,5 ; 3,2] | <10⁻⁴ |
| Liquide de conservation = Celsior® | 1,8 | [1,2 ; 2,8] | 0,005 |
| Tabagisme chez le donneur | 0,8 | [0,5 ; 1,1] | 0,106 |
| CMV+ | 0,8 | [0,5 ; 1,1] | 0,129 |
| Reflux gastroœsophagien | 1,4 | [0,9 ; 2,3] | 0,133 |
| Voie d'abord chirurgicale = Thoracotomie | 0,7 | [0,5 ; 1,1] | 0,154 |
| Âge supérieur à 50 ans | 1,3 | [0,9 ; 2] | 0,207 |
| Mucoviscidose | 1,4 | [0,8 ; 2,5] | 0,236 |
| IMC supérieur à 20,5 | 1,1 | [0,8 ; 1,7] | 0,515 |
| Sexe féminin | 0,9 | [0,7 ; 1,3] | 0,645 |
| Constante | 0,224 | | 0,000 |

Tableau 8. Paramètres associés à la survenue d'une pneumopathie infectieuse à *Pseudomonas aeruginosa* dans les 180 jours post-greffe

Régression logistique binaire portant sur les 753 observations complètes
R² de Nagelkerke=0,157

Les résultats sont également présentés dans la Figure 8.

Parmi les variables étudiées, trois facteurs sont associés de manière indépendante à la survenue d'une pneumopathie à PA :

- la colonisation pré-greffe du receveur à PA,
- l'usage de Celsior® comme liquide de conservation du greffon
- et l'usage de ciclosporine en premier traitement immunosuppresseur de maintenance.

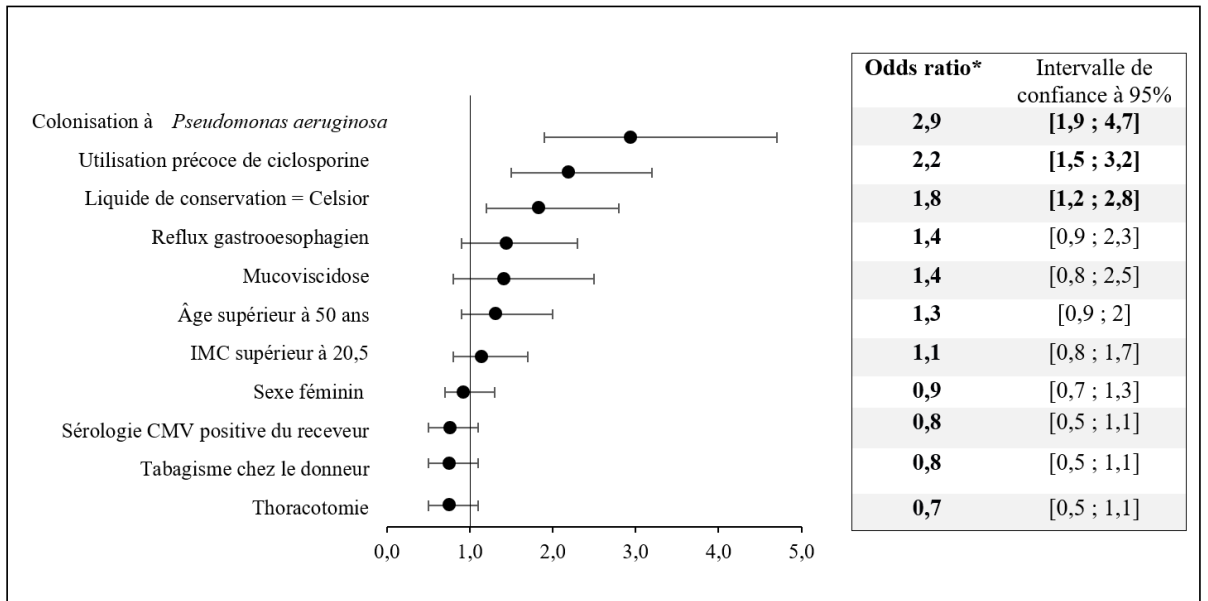


Figure 13. Représentation graphique des Odds ratio des facteurs étudiés en analyse multivariée

(Régression logistique binaire)

4 Discussion

4.1 Résumé des résultats

Du point de vue épidémiologique

Sur la période d'intérêt (inclusion COLT entre septembre 2009 et août 2018), parmi les 1388 patients, tous « primo » greffés pulmonaires, inclus dans notre étude, 35% (n=484) ont présenté au moins un épisode infectieux à PA au cours des 6 mois suivant la transplantation.

Ces infections bactériennes sont extrêmement fréquentes. Sur l'ensemble du suivi (qui peut atteindre plus de 10 ans chez certains patients), on documente 3676 infections respiratoires. Celles-ci concernent 1130 patients sur 1388. Certains patients décèdent très rapidement, si bien qu'on peut considérer qu'au cours du suivi, quasiment tous les patients feront l'expérience d'au moins une infection bactérienne respiratoire. Les épisodes décrits sont volontiers proches de la greffe puisque près de la moitié (n=1829, soit 50%) surviennent avant le 180^{ème} jour post-greffe. Ces cas d'infections avant 180 jours concernent 1049 patients différents.

PA est clairement la première bactérie en cause dans les infections respiratoires post-greffe pulmonaire, à 180 jours comme tout au long du suivi (1535 épisodes). Pour ce qui est de l'ensemble de la cohorte, les autres bactéries rencontrées sont par ordre de fréquence décroissant : les entérobactéries (850 épisodes), SA et les cocci GRAM positif autres (respectivement 808 et 665 épisodes), dans une moindre mesure *Stenotrophomonas maltophilia* (233 épisodes).

Si on se focalise sur les infections bactériennes précoces (<180 jours) à PA, on dénombre 677 épisodes. Ces infections sont en majorité mono-microbiennes. Dans un tiers des cas, elles impliquent d'autres bactéries que PA. Les bactéries les plus fréquemment associées à PA sont les cocci Gram positif dont SA et les entérobactéries. Le délai médian de la première infection respiratoire à PA dans les 180 jours post-greffe est de 20 jours.

Facteurs associés à la survenue d'une PTP à PA

Les **analyses univariées** mettent en évidence une association statistiquement significative entre la survenue d'une PTP à PA dans les 180 jours post-greffe et différentes variables. C'est le cas des caractéristiques suivantes du receveur :

- le fait de présenter une mucoviscidose comme motif de transplantation,
- les colonisations respiratoires pré-greffe chez le receveur :
 - o bactérienne à PA,
 - o fongiques notamment à champignons filamenteux ;
- l'âge du receveur plus jeune et un IMC plus bas,
- les antécédents pré-greffe de dyslipidémie, de diabète, d'hypertension pulmonaire secondaire, de reflux gastroœsophagien ainsi que d'hémoptysie.

Chez le donneur, ni le sexe, ni l'âge, ni la présence d'un tabagisme ne sont associés à la survenue d'une PTP à PA.

Concernant la transplantation, l'utilisation d'un liquide de conservation de type Celsior® semble associée à la survenue du critère principal. En revanche, le type de transplantation et la durée d'ischémie froide du greffon ne semblent pas avoir d'impact. La réalisation d'une thoracotomie par rapport à une sternotomie ou un *clam-shell* semble constituer un facteur protecteur de PTP à PA.

A propos de l'immunosuppression, la réalisation d'une induction ne semble pas avoir d'impact. Par contre, le traitement d'entretien par ciclosporine est associé à un surrisque de PTP à PA par rapport à l'utilisation de tacrolimus (ou l'absence de CNI).

Le **modèle de régression** , dont il convient de souligner qu'il ne porte que sur 753 observations complètes (54% des patients inclus), montre que 3 facteurs semblent fortement associés à la survenue d'une PTP à PA :

- la colonisation pré-greffe à PA,
- l'utilisation du Celsior® comme liquide de conservation,
- l'usage précoce de la ciclosporine.

Quel impact d'une PTP à PA ?

Le fait de développer une infection respiratoire à PA dans les 180 jours post-greffe n'a pas d'impact sur la mortalité chez les patients qui survivent au-delà de 180 jours.

Concernant la survenue de DCGP au-delà du 180^{ème} jour, on ne trouve pas de délai de survenue plus ou moins précoce selon que les patients aient présenté ou pas une infection à PA avant 180 jours.

4.2 Analyse et mise en perspective des résultats

4.2.1 Population

Cohérence avec les populations de greffés pulmonaires à l'échelle internationale

La population décrite ici se rapproche de la population décrite dans le rapport de l'ISHLT 2019 [6]. On retrouve dans notre étude une augmentation de la BPCO comme indication de transplantation au cours du temps, ainsi qu'une diminution de la mucoviscidose, ceci se traduisant par une augmentation de l'âge moyen des patients transplantés pulmonaires. La pneumopathie interstitielle diffuse reste une indication stable au cours des années 2009 à 2018 pour les patients de notre étude, alors qu'elle tend à augmenter dans le registre de l'ISHLT, voire de devenir le premier motif de transplantation si on considère les fibroses pulmonaires idiopathiques et de cause connue comme une même indication. Néanmoins, on constate qu'à fin de la période (2017-2018), la proportion de greffes pour pneumopathie interstitielle tend à augmenter dans notre étude. Le rapport 2021 de l'ABM [8] sur la greffe pulmonaire en France fait également état d'une majoration de la fibrose pulmonaire comme indication de 2017 à 2021. On peut supposer que les indications de greffe en France tendent à rejoindre les données internationales. Ces différences sont possiblement liées au fait que 90% des transplantations de notre population sont effectuées entre 2010 et 2015.

Inclusions dans la cohorte au cours du temps

La majorité des patients de notre étude ont été inclus dans la cohorte COLT jusqu'en 2015, 90% des transplantations ont été réalisées de 2010 à 2015. La nette diminution du nombre d'inclusions et de transplantations après 2015 est expliquée par des défauts de financement de la cohorte après cette année.

Survie

La probabilité de survie à un an de la greffe est de 82 % dans notre étude, soit une valeur similaire au rapport de l'ISHLT de 2019 et de l'agence de la Biomédecine de 2022.

Colonisation respiratoire bactérienne pré-greffe du receveur

La moitié des patients inclus dans l'étude présentent une colonisation bactérienne respiratoire avant la transplantation. Les principales bactéries rencontrées sont PA, SA, *Stenotrophomonas maltophilia* et les entérobactéries.

Les données disponibles dans la littérature sont assez variées, la proportion de receveurs colonisés avant la transplantation par au moins une bactérie peut aller de 13% [29] à la moitié des patients [28]. Les bactéries documentées peuvent varier selon la région, globalement, PA reste le premier germe retrouvé dans les voies aériennes des receveurs avant la transplantation [26].

4.2.2 Caractéristiques des PTP: agents infectieux, délai, nombres d'épisodes

Agents infectieux bactériens

Dans la littérature comme dans notre étude, les principaux agents infectieux documentés sont :

- PA comme première bactérie documentée (*Cf Introduction* Tableau 1),
- puis les entérobactéries et SA,
- et enfin d'autres BGN non fermentaires (*Acinetobacter baumannii* ou *Stenotrophomonas maltophilia*).

Délai de survenue

Nous observons un délai de survenue parfaitement cohérent avec les données de la littérature : infections volontiers précoces c'est-à-dire dans le mois suivant la transplantation pulmonaire chez le tiers à la moitié des patients [22,24,27].

Nombre d'épisodes infectieux respiratoires bactériens par patient

Parmi les patients ayant présenté le critère de jugement principal, on retrouve 1,4 épisodes d'infection respiratoire à PA par patient. Ce résultat nous paraît relativement bas à 180 jours.

L'étude de *De Muynck* [45] s'intéressant à l'éradication de PA chez les patients colonisés en post-greffe pulmonaire, fait état d'un nombre médian de 4 à 7 prélèvements respiratoires positifs par patients au cours d'un suivi de 5 ans.

Une autre étude réalisée par *Tranh-Dinh* [50] s'intéressant à la problématique des infections à PA récidivantes post-greffe fait état d'un taux de récurrence d'au moins un nouvel épisode infectieux à PA chez 7% des patients. En fait, les récurrences des infections à PA sont fréquentes mais c'est probablement le cas aussi avec les autres bactéries (Tableau 5).

4.2.3 Facteurs associés à la survenue d'une PTP à PA

Colonisations pré greffe et pathologies sous-jacentes conduisant à la transplantation

Des colonisations respiratoires pré-greffe à PA et à champignons filamenteux sont associées de manière significative au développement d'une PTP à PA.

Ce type d'association n'est pas retrouvé que pour PA, mais pour d'autres agents infectieux dans d'autres études notamment [26,28,29].

On constate également que le fait d'être transplanté pour une mucoviscidose, ou des dilatations bronchiques autres sont associés à la survenue d'infection respiratoire post-greffe à PA. Les données sur les colonisations respiratoires pré-greffe indiquent que les patients atteints de mucoviscidose et de DDB sont souvent colonisés à PA, et présentent par conséquent plus d'infections post-greffe à PA [33]. Ainsi, une étude de *Bonvillain* [51] met évidence une plus grande fréquence d'infections respiratoires post-greffe à PA chez les patients transplantés pulmonaires pour une mucoviscidose, D'autre part, le travail de *Holm et al.* sur 50 patients greffés pulmonaires pour une mucoviscidose [52] met en évidence une recolonisation à PA (c'est-à-dire une colonisation respiratoire post-greffe identique à pré-greffe) dans près de la moitié des cas de recolonisation post-greffe. Le lien entre colonisation à PA pré-greffe et infection (ou colonisation) post-greffe pourrait s'expliquer par une colonisation persistante au niveau des voies aériennes supérieures notamment des sinus [53,54].

De ces hypothèses naissent des prises en charge non consensuelles notamment de chirurgie sinusienne chez les patients colonisés à PA, mais les effets sur la colonisation bactérienne notamment à PA, sur la survie globale et sur la survie sans rejet sont discordants selon les études [55,56].

Au vu de l'évolution de la population de transplantés pulmonaires [8], il est possible que le nombre de patients colonisés à PA en pré-greffe diminue au cours des prochaines années, et donc que l'incidence des PTP à PA diminue secondairement à cela. De plus, la généralisation

des protocoles d'antibioprophylaxie post-opératoire basés sur les colonisations respiratoires pré greffe du receveur et du donneur notamment pourraient diminuer la survenue de PTP post greffe.

A propos des infections des donneurs

La présence d'une infection respiratoire bactérienne du donneur avant la greffe ; ou diagnostiquée lors de la greffe est peu renseignée, parmi les données documentées, les patients transplantés avec un greffon infecté par une bactérie présentent plus souvent une PTP à PA [26].

Antécédents des receveurs et des donneurs

Un âge plus jeune ainsi qu'un IMC plus bas sont retrouvés chez les patients avec le critère de jugement principal, cependant ceci est possiblement expliqué par la proportion plus marquée de patients PA à 180 jours avec un antécédent de mucoviscidose.

Un antécédent de reflux gastroœsophagien avant la transplantation est associé ici à la survenue de PTP à PA. Les principales données disponibles sur RGO et transplantation documentent un lien entre RGO post-greffe et dysfonction chronique du greffon pulmonaire [57] parfois à l'origine de fundoplicature pré-greffe, effectuées de manière non consensuelle. Une étude de *Zhang et al.* met en avant un déséquilibre du microbiote pulmonaire secondaire au reflux gastroœsophagien. Enfin, nous retrouvons dans l'étude de *Paglicci* [29] un lien entre RGO et colonisation post-greffe toutes bactéries confondues, le travail de *Vos* publié en 2008 met lui en évidence un lien entre RGO avec présence de liquide biliaire documenté à PA et colonisation respiratoire post- greffe à PA[58].

Des hémoptysies en pré-greffe pourraient être le témoin d'une gravité, ou bien d'une infection bactérienne respiratoire pré-greffe, expliquant un taux majoré de patients présentant une PTP à PA parmi ceux ayant un antécédent d'hémoptysie

Un antécédent de tabagisme chez le donneur n'est pas associé au critère de jugement principal et semble en constituer un facteur protecteur. L'étude évoquée dans l'introduction [28] documentant le tabagisme du donneur comme un facteur de risque de PTP ne comprend pas de patients atteints de mucoviscidose. On peut supposer que les patients greffés dans notre étude, et présentant le critère principal PA, sont en grande partie atteints de mucoviscidose (206 patients sur 484) et ont moins tendance à fumer que dans les autres indications de greffe, notamment les patients présentant une BPCO ou une fibrose pulmonaire.

A propos de la transplantation

Nous ne trouvons pas de référence étayant le lien entre ciclosporine et survenue de PTP à PA. Bien sûr, l'usage d'un traitement immunosuppresseur va diminuer la capacité du patient à se défendre contre les infections. Mais en quoi, cette immunosuppression est-elle différente de l'effet du tacrolimus par exemple ? Pourtant, les analyses univariées, comme multivariées semblent montrer un lien entre l'utilisation précoce de la ciclosporine (versus tacrolimus ou plus rarement 'pas de CNI') et la survenue d'au moins une complication respiratoire à PA. Le fait est que l'effet du traitement immunosuppresseur est toujours regardé vis-à-vis du risque du rejet aigu ou chronique, éventuellement des effets secondaires (insuffisance rénale, diabète...) mais jamais du point de vue infectieux [59]. C'est peut-être en cela que nos données sont dignes d'intérêt.

Il en est exactement de même pour le liquide de conservation du greffon dont on s'attend à ce qu'il donne le moins de toxicité en aigu, qu'il soit le moins associé aux rejets aigus ou chroniques mais qu'on n'analyse jamais en termes de survenue d'épisodes infectieux post-greffe [60].

4.2.4 PTP et devenir après 180 jours post-greffe

Survie après 180 jours

Nous avons analysé le devenir des patients encore suivis et vivants et à 180 jours.

Nous ne retrouvons pas d'association entre le fait de présenter au moins une PTP à PA ou non dans les six premiers mois et la survie après 180 jours.

Ces données discordent avec les études suivantes retrouvant une association entre PTP toutes bactéries confondues, à un mois ou dans l'année post-greffe et la survie diminuée à un an (Cf Tableau 1).

L'étude de *Gregson* [47] s'intéresse spécifiquement aux infections respiratoires à PA après la transplantation pulmonaire, et précise un effet des infections aiguës plus que de la colonisation à PA sur le risque de décès.

Notre étude ne semble pas manquer de puissance statistique pour ne pas mettre en évidence une différence de survie si elle existait. Il est possible que les épisodes infectieux renseignés dans la cohorte ne soient pas tous des infections aiguës comme des bronchites ou des pneumopathies mais simplement des colonisations.

Une autre hypothèse ferait écho au travail de *Botha* [46] mentionnant que les patients colonisés à PA en pré-greffe développent moins de rejet associé à PA en post-greffe du fait d'une tolérance immunitaire. Dans notre étude, 47% des patients présentant une PTP à PA sont colonisés à PA en pré-greffe. Il est possible que nos patients étant colonisés PA, ceux-ci présentent moins de rejet et donc moins de décès au décours.

DCGP

Du fait d'une possible sous-déclaration des DCGP, nous n'avons pas été en mesure d'analyse de comparer les patients ayant présenté une DCGP par rapport au reste de la population.

Nous avons comparé le délai d'apparition de la DCGP selon la présentation d'une PTP à PA à 180 jours ou non en référence au travail de *Gregson* [47]. Nous ne retrouvons pas d'impact de PA sur la vitesse d'apparition de la DCGP, cependant ces calculs statistiques ont été faits avec un effectif relativement faible et peuvent manquer de puissance.

4.3 Apports et limites de l'étude

4.3.1 Apports de l'étude

Champs de recherche et effectif

A notre connaissance, il existe peu d'étude multicentrique étudiant les pneumopathies infectieuses bactériennes post-transplantation pulmonaire, et encore moins spécifiquement à PA. Ce travail constitue une des premières études multicentriques s'intéressant aux PTP à PA ainsi qu'à ses facteurs associés et ses conséquences.

La majorité des études étudiant les PTP regroupe de 50 à 100 patients, avec un suivi de 10 ans sur les centres français de COLT, nous avons pu analyser les données de 1388 patients.

Cohérence externe de la population retrouvée

Les caractéristiques des patients de la cohorte sont globalement cohérentes avec les données internationales pour la même période en termes d'âge et d'indication de transplantation.

Episodes infectieux respiratoires

Nous retrouvons une cohérence avec les études disponibles en termes de bactéries documentées, de certains facteurs associés notamment les antécédents de mucoviscidose, les infections dérivées du receveur et du donneur, ainsi qu'à propos des délais des infections post-greffe.

Ce travail permet donc d'apporter des informations en termes de patients et de population infectieuse cohérentes avec les études précédentes portant sur les PTP, ceci avec un effectif plus important issu de plusieurs centres de greffe.

4.3.2 Limites de l'étude

Période d'inclusions et de transplantations

La majorité (90%) des transplantations sont réalisées entre 2010 et 2015, notre population est plus le reflet de ces six années que de la décennie voulue lors de la naissance de travail.

Ceci a un impact notamment sur les indications de greffe, même si on observe une diminution de la mucoviscidose, elle reste très présente dans les indications, avec comme conséquence une obsolescence immédiate de nos données.

Définition de PTP dans notre étude

Nous avons pris le parti de définir comme PTP ce qui est collecté dans la cohorte comme une « Complication infectieuse respiratoire ». Nous disposons de cette mention, ainsi que d'une documentation microbiologique, sans détail clinique ni radiologique associé. Ainsi notre définition de PTP peut en fait correspondre à une bronchite ou bien une colonisation sans impact clinique immédiat. Ceci pourrait expliquer l'absence de lien retrouvé entre PTP à PA et survie après 180 jours.

Quoi qu'il en soit, d'un point de vue microbiologique, certains travaux publiés précédemment retrouvent des similarités de populations d'agents infectieux entre bronchites et PTP [26].

Exploitation de la cohorte

L'étude la cohorte et l'extraction des données présentées dans ce travail ont présenté plusieurs difficultés.

La compréhension du fonctionnement de la cohorte avec son système de visites, générant de nombreuses informations par patient, ainsi que des erreurs de remplissage de dates de visites, ou d'évènements infectieux ont constitué un premier écueil. Nous avons pris le parti de corriger certaines données nous paraissant aberrantes, en ne corrigeant pas les données erronées dont la correction laisserait une part arbitraire à leur modification.

L'étude de la DCGP nous paraît fondamentale, tant la littérature abonde de données sur infections post-greffe et DCGP[17], et surtout du lien entre PA et DCGP [61]. Cependant, nous n'avons pu analyser cela que sur une portion minoritaire des patients inclus.

L'étude de la survenue de rejets aigus au cours du suivi, ainsi que le suivi des anticorps anti-HLA spécifiques du donneur n'est pas non plus réalisable du fait d'un nombre trop important de données manquantes.

Non réalisation de l'étude des phénotypes de sensibilité des souches de PA

Un objectif initial était de décrire les phénotypes de sensibilité des souches de PA isolées. Nous avons essayé au CHU de Nantes, et avons été confrontés à deux difficultés, d'une part l'inexactitude de la date de l'évènement infectieux par rapport à la parution de l'antibiogramme sur notre logiciel hospitalier (plus ou moins 10 jours) et la récupération difficile de données avant 2012, année d'informatisation du CHU. Ceci nous a paru non transposable aux autres centres.

Absence d'étude des infections fongiques et virales à 180 jours

Ces difficultés ont eu un impact négatif sur une ambition supplémentaire initiale de ce travail, l'étude des infections non bactériennes.

Nous n'avons pas été en mesure d'étudier les infections respiratoires fongiques ou virales dans les 180 jours et leur association ou non à PA, alors que certains travaux retrouvent une association entre PA, *Aspergillus fumigatus*, et le risque de DCGP et de décès [47].

5 Conclusion & Perspectives

De ces conclusions et de ces difficultés naissent plusieurs perspectives

Travaux de recherche supplémentaires

Le projet de recherche sur les antibiogrammes n'est pas abandonné à l'heure actuelle, et fera l'objet d'un travail ultérieur

L'étude des complications infectieuses non bactériennes à 180 jours et la recherche d'association avec PA ou non est également un projet à compléter.

A propos des DCGP, des données sont manquantes du fait de phénotypage encore en cours des patients ayant présenté une DCGP, nous pourrions effectuer une nouvelle analyse une fois ces données complètes.

Concernant la population de patients transplantés en 2023, une nouvelle analyse, avec les données complétées ci-dessus par ailleurs, et excluant les patients présentant une mucoviscidose pourrait apporter des informations sur PTP à PA chez une population se rapprochant de la population actuelle de greffés en France.

Réflexion sur les pratiques sur les prises en charge antibiotiques pré ou post-greffe immédiates

Une réflexion sur une éradication de PA avant la transplantation, du fait de sa persistance en post-greffe est nécessaire, et fait déjà l'objet de questionnements [45,50].

A propos d'une éradication de PA post-greffe, des protocoles d'antibiothérapie adaptés aux colonisations pré-greffe [35] existent déjà ainsi que des études publiées pour prévenir le risque d'infection, de colonisation ou d'infections récurrentes à PA.

Néanmoins on note des données récentes montrant un lien entre PTP et colonisations liées au receveur plus qu'au donneur [28]. Ceci soulève des questions sur l'efficacité des antibiothérapies post-greffe systématiques actuelles pour prévenir une PTP liée à une colonisation du receveur ainsi que la nécessité d'études prospectives évaluant l'intérêt d'une éradication de PA en pré ou post-greffe.

Partage d'un document de travail sur la cohorte

La cohorte COLT est riche en informations, notamment infectieuses malgré le fait que ce ne soit pas son dessein initial, un document de travail pour appréhender rapidement la cohorte et en extraire facilement les diverses complications ainsi que les trier sera partagé pour les prochaines personnes souhaitant y travailler.

Bibliographie

1. Venuta F, Van Raemdonck D. History of lung transplantation. *J Thorac Dis.* déc 2017;9(12):5458-71.
2. Linden PK. History of solid organ transplantation and organ donation. *Crit Care Clin.* janv 2009;25(1):165-84, ix.
3. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, *et al.* Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med.* 11 mars 1982;306(10):557-64.
4. Mal H. Transplantation pulmonaire. *EMC - Médecine.* déc 2004;1(6):547-54.
5. Haam S. Ex Vivo Lung Perfusion in Lung Transplantation. *J Chest Surg.* 5 août 2022;55(4):288-92.
6. 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.* oct 2019;38(10):1042-55.
7. Hill RB, Dahrling BE, Starzl TE, Rifkind D. Death after transplantation; an analysis of sixty cases. *Am J Med.* mars 1967;42(3):327-34.
8. Bulletin de l'Agence de la biomédecine pour la transplantation pulmonaire et cardiopulmonaire, 2021 [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-cardio-pulmonaire-et-pulmonaire-0>
9. Dave K, Gerovasili V, Simmonds NJ, Carby M, Reed A. The Changing Face of Lung Transplant Waiting Lists in the Era of CFTR Modulators. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 1 avr 2021;40(4, Supplement):S368.
10. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. [cité 22 août 2023]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2012/donnees/organes/04-coeur-poumon/synthese.htm#t2>
11. Rosenheck J, Pietras C, Cantu E. Early Graft Dysfunction after Lung Transplantation. *Curr Pulmonol Rep.* déc 2018;7(4):176-87.
12. 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. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 1 mai 2019;38(5):493-503.
13. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, *et al.* Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant.* juill 2011;30(7):735-42.

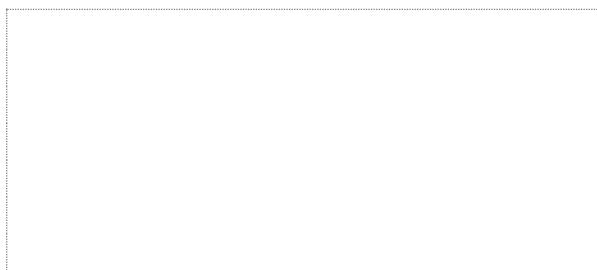
14. Verleden GM, Vos R, Verleden SE, De Wever W, De Vleeschouwer SI, Willems-Widyastuti A, *et al.* Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation*. 27 sept 2011;92(6):703-8.
15. Verleden SE, Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Chronic lung allograft dysfunction phenotypes and treatment. *J Thorac Dis*. août 2017;9(8):2650-9.
16. Gregson AL. Infectious Triggers of Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Curr Infect Dis Rep*. 24 mai 2016;18(7):21.
17. Belperio J, Palmer SM, Weigt SS. Host-Pathogen Interactions and Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Ann Am Thorac Soc*. sept 2017;14(Supplement_3):S242-6.
18. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. avr 2017;17(4):856-79.
19. Zeyneloğlu P. Respiratory complications after solid-organ transplantation. *Exp Clin Transplant*. avr 2015;13(2):115-25.
20. Dettori M, Riccardi N, Canetti D, Antonello RM, Piana AF, Palmieri A, *et al.* Infections in lung transplanted patients: A review. *Pulmonology*. 13 juin 2022;S2531-0437(22)00118-0.
21. Husain S, Mooney ML, Danziger-Isakov L, Mattner F, Singh N, Avery R, *et al.* A 2010 working formulation for the standardization of definitions of infections in cardiothoracic transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. avr 2011;30(4):361-74.
22. Aguilar-Guisado M, Givaldá J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, *et al.* Pneumonia After Lung Transplantation in the Resitra Cohort: A Multicenter Prospective Study. *Am J Transplant*. août 2007;7(8):1989-96.
23. He X, Dai HP, Chen QR, Miao JB, Sun B, Bao N, *et al.* Pneumonia relevant to lung transplantation and pathogen distribution. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(17):3209-14.
24. Kim SY, Shin JA, Cho EN, Byun MK, Kim HJ, Ahn CM, *et al.* Late respiratory infection after lung transplantation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. févr 2013;74(2):63-9.
25. Riera J, Caralt B, López I, Augustin S, Roman A, Gavalda J, *et al.* Ventilator-associated respiratory infection following lung transplantation. *Eur Respir J*. mars 2015;45(3):726-37.
26. Tanaka S, Geneve C, Tebano G, Grall N, Piednoir P, Bronchard R, *et al.* Morbidity and mortality related to pneumonia and TRACHEOBRONCHITIS in ICU after lung transplantation. *BMC Pulm Med*. 5 mars 2018;18(1):43.
27. Gagliotti C, Morsillo F, Moro ML, Masiero L, Procaccio F, Vespasiano F, *et al.* Infections in liver and lung transplant recipients: a national prospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. mars 2018;37(3):399-407.
28. Konishi Y, Miyoshi K, Kurosaki T, Otani S, Sugimoto S, Yamane M, *et al.* Airway bacteria of the recipient but not the donor are relevant to post-lung transplant pneumonia. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. août 2020;68(8):833-40.

29. Paglicci L, Borgo V, Lanzarone N, Fabbiani M, Cassol C, Cusi MG, *et al.* Incidence and risk factors for respiratory tract bacterial colonization and infection in lung transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(6):1271-82.
30. Gomez JPN, Naranjo LC, Gomez EO, Ortiz DG, Perez YA, Villamil GER. Incidence of Infection during the First Year after Lung Transplant in a Colombian Center between 2007 and 2019. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 1 avr 2021;40(4):S339.
31. Kim T, Yeo HJ, Jang JH, Kim D, Jeon D, Kim YS, *et al.* Prognostic impact of preoperative respiratory colonization on early-onset pneumonia after lung transplantation. *J Thorac Dis.* juin 2022;14(6):1900-8.
32. Robinson J. Colonization and infection of the respiratory tract: What do we know? *Paediatr Child Health.* janv 2004;9(1):21-4.
33. Chaparro C, Keshavjee S. Lung transplantation for cystic fibrosis: an update. *Expert Review of Respiratory Medicine.* 1 déc 2016;10(12):1269-80.
34. Ruiz I, Gavaldà J, Monforte V, Len O, Román A, Bravo C, *et al.* Donor-To-Host Transmission of Bacterial and Fungal Infections in Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation.* 1 janv 2006;6(1):178-82.
35. Coiffard B, Prud'Homme E, Hraiech S, Cassir N, Le Pavec J, Kessler R, *et al.* Worldwide clinical practices in perioperative antibiotic therapy for lung transplantation. *BMC Pulmonary Medicine.* 29 avr 2020;20(1):109.
36. Tran-Dinh A, Tir I, Tanaka S, Atchade E, Lortat-Jacob B, Jean-Baptiste S, *et al.* Impact of Culture-Positive Preservation Fluid on Early Morbidity and Mortality After Lung Transplantation. *Transpl Int.* 8 févr 2023;36:10826.
37. Piotrowska M, Wojtyś ME, Kielbowski K, Bielewicz M, Wasilewski P, Safranow K, *et al.* Analysis of Donor to Recipient Pathogen Transmission in Relation to Cold Ischemic Time and Other Selected Aspects of Lung Transplantation—Single Center Experience. *Pathogens.* 12 févr 2023;12(2):306.
38. Valentine VG, Gupta MR, Walker JE, Seoane L, Bonvillain RW, Lombard GA, *et al.* Effect of etiology and timing of respiratory tract infections on development of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant.* févr 2009;28(2):163-9.
39. Dulek DE, Mueller NJ. Pneumonia in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* sept 2019;33(9):e13545.
40. Remold SK, Brown CK, Farris JE, Hundley TC, Perpich JA, Purdy ME. Differential habitat use and niche partitioning by *Pseudomonas* species in human homes. *Microb Ecol.* oct 2011;62(3):505-17.
41. Lepape DA, Savey DA, Machut A. Infections associées aux soins en réanimation adulte. 2021;
42. Eklöf J, Sørensen R, Ingebrigtsen TS, Sivapalan P, Achir I, Boel JB, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* and risk of death and exacerbations in patients with chronic obstructive

- pulmonary disease: an observational cohort study of 22 053 patients. *Clin Microbiol Infect.* févr 2020;26(2):227-34.
43. Jacobs DM, Ochs-Balcom HM, Noyes K, Zhao J, Leung WY, Pu CY, *et al.* Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Isolation on Mortality and Outcomes in an Outpatient Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort. *Open Forum Infect Dis.* janv 2020;7(1):ofz546.
 44. Bhagirath AY, Li Y, Somayajula D, Dadashi M, Badr S, Duan K. Cystic fibrosis lung environment and *Pseudomonas aeruginosa* infection. *BMC Pulm Med.* 5 déc 2016;16(1):174.
 45. De Muynck B, Van Herck A, Sacreas A, Heigl T, Kaes J, Vanstapel A, *et al.* Successful *Pseudomonas aeruginosa* eradication improves outcomes after lung transplantation: a retrospective cohort analysis. *Eur Respir J.* oct 2020;56(4):2001720.
 46. Botha P, Archer L, Anderson RL, Lordan J, Dark JH, Corris PA, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation.* 15 mars 2008;85(5):771-4.
 47. Gregson AL, Wang X, Weigt SS, Palchevskiy V, Lynch JP, Ross DJ, *et al.* Interaction between *Pseudomonas* and CXC chemokines increases risk of bronchiolitis obliterans syndrome and death in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 2013;187(5):518-26.
 48. Kulkarni HS, Tsui K, Sunder S, Ganninger A, Tague LK, Witt CA, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* and acute rejection independently increase the risk of donor-specific antibodies after lung transplantation. *Am J Transplant.* avr 2020;20(4):1028-38.
 49. Tissot A, Foureau A, Brosseau C, Danger R, Roux A, Bernasconi E, *et al.* [COLT: Ten years of research in lung transplantation, results and perspectives]. *Rev Mal Respir.* sept 2018;35(7):699-705.
 50. Tran-Dinh A, Slassi L, De Tymowski C, Assadi M, Tanaka S, Zappella N, *et al.* Secondary Prophylaxis With Inhaled Colistin to Prevent Recurrence of *Pseudomonas aeruginosa* and Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales Pneumonia in ICU After Lung Transplantation: A Before-and-after Retrospective Cohort Analysis. *Transplantation.* nov 2022;106(11):2232-40.
 51. Bonvillain RW, Valentine VG, Lombard G, LaPlace S, Dhillon G, Wang G. Post-operative infections in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* sept 2007;26(9):890-7.
 52. Holm AE, Schultz HHL, Johansen HK, Pressler T, Lund TK, Iversen M, *et al.* Bacterial Re-Colonization Occurs Early after Lung Transplantation in Cystic Fibrosis Patients. *J Clin Med.* 19 mars 2021;10(6):1275.
 53. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Käding M, Schiller I, Mayr S, *et al.* Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax.* juin 2009;64(6):535-40.

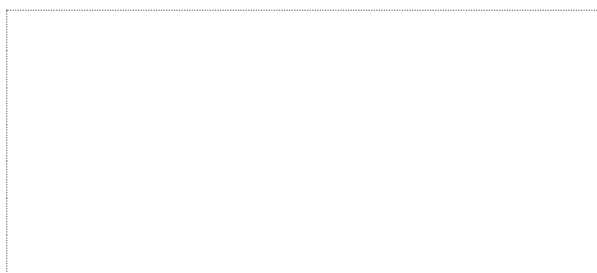
54. Johansen HK, Aanaes K, Pressler T, Nielsen KG, Fisker J, Skov M, *et al.* Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J Cyst Fibros.* déc 2012;11(6):525-31.
55. Vital D, Hofer M, Benden C, Holzmann D, Boehler A. Impact of sinus surgery on pseudomonal airway colonization, bronchiolitis obliterans syndrome and survival in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Respiration.* 2013;86(1):25-31.
56. Meier M, Schuurmans MM, Vital D, Inci I, Holzman D, Soyka MB. Impact of extended sinus surgery on allograft infection, allograft function and overall survival in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1 oct 2023;280(10):4501-7.
57. Hathorn KE, Chan WW, Lo WK. Role of gastroesophageal reflux disease in lung transplantation. *World J Transplant.* 24 avr 2017;7(2):103-16.
58. Vos R, Blondeau K, Vanaudenaerde BM, Mertens V, Van Raemdonck DE, Sifrim D, *et al.* Airway colonization and gastric aspiration after lung transplantation: do birds of a feather flock together? *J Heart Lung Transplant.* août 2008;27(8):843-9.
59. Penninga L, Penninga EI, Møller CH, Iversen M, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 mai 2013;(5):CD008817.
60. O'Callaghan JM, Knight SR, Morgan RD, Morris PJ. Preservation solutions for static cold storage of kidney allografts: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* avr 2012;12(4):896-906.
61. Glanville AR. *Pseudomonas* and risk factor mitigation for chronic lung allograft dysfunction. *Eur Respir J.* oct 2020;56(4):2001968.

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



Professeur François- Xavier BLANC

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



Docteur Cédric BRETONNIERE

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : DE PRACONTAL

PRENOM : Charles

Titre de Thèse : Épidémiologie des pneumonies à *Pseudomonas aeruginosa* dans les suites d'une greffe pulmonaire : Analyse de la cohorte COLT

RESUME (10 lignes)

Introduction

La transplantation pulmonaire est le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique terminale. Cette prise en charge est grevée d'une mortalité importante (20% à 1 an) et de rejets chroniques (50% des patients survivants à 5 ans). Les infections respiratoires suivant la transplantation pulmonaire notamment à *Pseudomonas aeruginosa* (PA) pourraient être associées au développement de rejet chronique et à une mortalité augmentée.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique, basée sur les centres français de la cohorte COLT. Son objectif principal est de quantifier la proportion de patients présentant au moins une pneumopathie infectieuse à PA dans les 180 jours suivant la greffe pulmonaire.

Les objectifs secondaires sont de décrire les éventuels facteurs associées à la survenue d'une telle infection, parmi les antécédents des patients receveurs et des donneurs, les modalités et les complications per-opératoires.

Le devenir des patients (survie, survenue de rejet chronique) après 180 jours est également analysé en fonction de la survenue d'une pneumopathie à PA ou non.

Résultats

Parmi les patients inclus dans COLT ; 1388 patients majeurs primotransplantés dans un centre français de la cohorte, pulmonaires (bi, mono ou cardiopulmonaires) sont inclus dans notre étude. Parmi eux, 484 (35%) présentent au moins une PTP (pneumopathie suivant la transplantation pulmonaire) à PA dans les 180 jours.

Les principaux facteurs associés à la survenue d'une telle infection sont la présence d'une colonisation respiratoire du receveur avant la greffe à PA, l'utilisation de liquide de conservation de type Celsior® et l'utilisation de ciclosporine comme premier traitement immunosuppresseur d'entretien.

Nous ne retrouvons pas d'impact d'une PTP précoce à PA sur la survie après 180 jours, ni la vitesse d'apparition d'une dysfonction chronique du greffon pulmonaire.

Conclusion

PA représente le premier agent infectieux bactérien pourvoyeur de PTP, dont la survenue est principalement associée à une colonisation respiratoire pré-greffe.

MOTS-CLES

TRANSPLANTATION PULMONAIRE, PNEUMOPATHIE POST-TRANSPLANTATION, PSEUDOMONAS AERUGINOSA