

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1610

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Guillaume FAVIEZ

le 11 octobre 2018

**Effet du cyclophosphamide intraveineux utilisé en pathologies
infiltrantes diffuses sur le pronostic
post-transplantation pulmonaire**

Directeur de thèse : Dr Aurélie LE BORGNE

JURY

Monsieur le Professeur Alain DIDIER

Président

Monsieur le Professeur Marcel DAHAN

Assesseur

Madame le Docteur Magali COLOMBAT

Assesseur

Madame le Docteur Aurélie LE BORGNE

Assesseur

Madame le Docteur Marlène MURRIS

Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

| | | | |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Doyen Honoraire | M. ROUGE Daniel | Professeur Honoraire | M. VIRENQUE Christian |
| Doyen Honoraire | M. LAZORTHES Yves | Professeur Honoraire | M. CARLES Pierre |
| Doyen Honoraire | M. CHAP Hugues | Professeur Honoraire | M. BONAFÉ Jean-Louis |
| Doyen Honoraire | M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | Professeur Honoraire | M. VAYSSE Philippe |
| Professeur Honoraire | M. PUEL Pierre | Professeur Honoraire | M. ESQUERRE J.P. |
| Professeur Honoraire | M. ESCHAPASSE Henri | Professeur Honoraire | M. GUITARD Jacques |
| Professeur Honoraire | M. GEDEON André | Professeur Honoraire | M. LAZORTHES Franck |
| Professeur Honoraire | M. PASQUIE M. | Professeur Honoraire | M. ROQUE-LATRILLE Christian |
| Professeur Honoraire | M. RIBAUT Louis | Professeur Honoraire | M. CERENE Alain |
| Professeur Honoraire | M. ARLET Jacques | Professeur Honoraire | M. FOURNIAL Gérard |
| Professeur Honoraire | M. RIBET André | Professeur Honoraire | M. HOFF Jean |
| Professeur Honoraire | M. MONROZIES M. | Professeur Honoraire | M. REME Jean-Michel |
| Professeur Honoraire | M. DALOUS Antoine | Professeur Honoraire | M. FAUVEL Jean-Marie |
| Professeur Honoraire | M. DUPRE M. | Professeur Honoraire | M. FREXINOS Jacques |
| Professeur Honoraire | M. FABRE Jean | Professeur Honoraire | M. CARRIERE Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | M. DUCOS Jean | Professeur Honoraire | M. MANSAT Michel |
| Professeur Honoraire | M. LACOMME Yves | Professeur Honoraire | M. BARRET André |
| Professeur Honoraire | M. COTONAT Jean | Professeur Honoraire | M. ROLLAND |
| Professeur Honoraire | M. DAVID Jean-Frédéric | Professeur Honoraire | M. THOUVENOT Jean-Paul |
| Professeur Honoraire | Mme DIDIER Jacqueline | Professeur Honoraire | M. CAHUZAC Jean-Philippe |
| Professeur Honoraire | Mme LARENG Marie-Blanche | Professeur Honoraire | M. DELSOL Georges |
| Professeur Honoraire | M. BERNADET | Professeur Honoraire | M. ABBAL Michel |
| Professeur Honoraire | M. REGNIER Claude | Professeur Honoraire | M. DURAND Dominique |
| Professeur Honoraire | M. COMBELLES | Professeur Honoraire | M. DALY-SCHWEITZER Nicolas |
| Professeur Honoraire | M. REGIS Henri | Professeur Honoraire | M. RAILHAC |
| Professeur Honoraire | M. ARBUS Louis | Professeur Honoraire | M. POURRAT Jacques |
| Professeur Honoraire | M. PUJOL Michel | Professeur Honoraire | M. QUERLEU Denis |
| Professeur Honoraire | M. ROCHICCIOLI Pierre | Professeur Honoraire | M. ARNE Jean-Louis |
| Professeur Honoraire | M. RUMEAU Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. ESCOURROU Jean |
| Professeur Honoraire | M. BESOMBES Jean-Paul | Professeur Honoraire | M. FOURTANIER Gilles |
| Professeur Honoraire | M. SUC Jean-Michel | Professeur Honoraire | M. LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur Honoraire | M. VALDIGUIE Pierre | Professeur Honoraire | M. PESSEY Jean-Jacques |
| Professeur Honoraire | M. BOUNHOURE Jean-Paul | Professeur Honoraire | M. CHAVOIN Jean-Pierre |
| Professeur Honoraire | M. CARTON Michel | Professeur Honoraire | M. GERAUD Gilles |
| Professeur Honoraire | Mme PUEL Jacqueline | Professeur Honoraire | M. PLANTE Pierre |
| Professeur Honoraire | M. GOUZI Jean-Louis | Professeur Honoraire | M. MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur Honoraire associé | M. DUTAU Guy | Professeur Honoraire | M. MONROZIES Xavier |
| Professeur Honoraire | M. PASCAL J.P. | Professeur Honoraire | M. MOSCOVICI Jacques |
| Professeur Honoraire | M. SALVADOR Michel | Professeur Honoraire | Mme GENESTAL Michèle |
| Professeur Honoraire | M. BAYARD Francis | Professeur Honoraire | M. CHAMONTIN Bernard |
| Professeur Honoraire | M. LEOPHONTE Paul | Professeur Honoraire | M. SALVAYRE Robert |
| Professeur Honoraire | M. FABIÉ Michel | Professeur Honoraire | M. FRAYSSE Bernard |
| Professeur Honoraire | M. BARTHE Philippe | Professeur Honoraire | M. BUGAT Roland |
| Professeur Honoraire | M. CABARROT Etienne | Professeur Honoraire | M. PRADERE Bernard |
| Professeur Honoraire | M. DUFFAUT Michel | Professeur Honoraire | M. CHAP Hugues |
| Professeur Honoraire | M. ESCANDE Michel | Professeur Honoraire | M. LAURENT Guy |
| Professeur Honoraire | M. PRIS Jacques | Professeur Honoraire | M. ARLET Philippe |
| Professeur Honoraire | M. CATHALA Bernard | Professeur Honoraire | Mme MARTY Nicole |
| Professeur Honoraire | M. BAZEX Jacques | Professeur Honoraire | M. MASSIP Patrice |
| | | Professeur Honoraire | M. CLANET Michel |

Professeurs Émérites

| | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Professeur ALBAREDE Jean-Louis | Professeur MAZIERES Bernard |
| Professeur CONTÉ Jean | Professeur ARLET-GUAY Elisabeth |
| Professeur MURAT | Professeur SIMON Jacques |
| Professeur MANELFE Claude | Professeur FRAYSSE Bernard |
| Professeur LOUVET P. | Professeur ARBUS Louis |
| Professeur SARRAMON Jean-Pierre | Professeur CHAMONTIN Bernard |
| Professeur CARATERO Claude | Professeur SALVAYRE Robert |
| Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard | Professeur MAGNAVAL Jean-François |
| Professeur COSTAGLIOLA Michel | Professeur ROQUES-LATRILLE Christian |
| Professeur ADER Jean-Louis | Professeur MOSCOVICI Jacques |
| Professeur LAZORTHES Yves | Professeur LAGARRIGUE Jacques |
| Professeur LARENG Louis | Professeur CHAP Hugues |
| Professeur JOFFRE Francis | Professeur LAURENT Guy |
| Professeur BONEU Bernard | Professeur MASSIP Patrice |
| Professeur DABERNAT Henri | |
| Professeur BOCCALON Henri | |

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

| P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe | | P.U. - P.H. 2ème classe | |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|
| M. ADOUE Daniel (C.E) | Médecine Interne, Gériatrie | Mme BONGARD Vanina | Epidémiologie |
| M. AMAR Jacques | Thérapeutique | M. BONNEVILLE Nicolas | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| M. ATTAL Michel (C.E) | Hématologie | M. BUREAU Christophe | Hépatogastro-entéro |
| M. AVET-LOISEAU Hervé | Hématologie, transfusion | M. CALVAS Patrick | Génétique |
| Mme BEYNE-RAUZY Odile | Médecine Interne | M. CARRERE Nicolas | Chirurgie Générale |
| M. BIRMES Philippe | Psychiatrie | Mme CASPER Charlotte | Pédiatrie |
| M. BLANCHER Antoine | Immunologie (option Biologique) | M. CHAIX Yves | Pédiatrie |
| M. BONNEVILLE Paul | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie. | Mme CHARPENTIER Sandrine | Thérapeutique, méd. d'urgence, addict |
| M. BOSSAVY Jean-Pierre | Chirurgie Vasculaire | M. COGNARD Christophe | Neuroradiologie |
| M. BRASSAT David | Neurologie | M. FOURNIE Bernard | Rhumatologie |
| M. BROUCHET Laurent | Chirurgie thoracique et cardio-vascul | M. FOURNIE Pierre | Ophthalmologie |
| M. BROUSSET Pierre (C.E) | Anatomie pathologique | M. GAME Xavier | Urologie |
| M. CARRIE Didier (C.E) | Cardiologie | M. LAROCHE Michel | Rhumatologie |
| M. CHAUVEAU Dominique | Néphrologie | M. LEBON Bertrand | Chirurgie Thoracique et Cardiaque |
| M. CHOLLET François (C.E) | Neurologie | M. LOPEZ Raphael | Anatomie |
| M. DAHAN Marcel (C.E) | Chirurgie Thoracique et Cardiaque | M. MARX Mathieu | Oto-rhino-laryngologie |
| M. DE BOISSEZON Xavier | Médecine Physique et Réadapt Fonct. | M. MAS Emmanuel | Pédiatrie |
| M. DEGUNE Olivier | Oto-rhino-laryngologie | M. OLIVOT Jean-Marc | Neurologie |
| M. DUCOMMUN Bernard | Cancérologie | M. PARANT Olivier | Gynécologie Obstétrique |
| M. FERRIERES Jean | Epidémiologie, Santé Publique | M. PAYRASTRE Bernard | Hématologie |
| M. FOURCADE Olivier | Anesthésiologie | M. PERON Jean-Marie | Hépatogastro-entérologie |
| M. GEERAERTS Thomas | Anesthésiologie et réanimation | M. PORTIER Guillaume | Chirurgie Digestive |
| M. IZOPET Jacques (C.E) | Bactériologie-Virologie | M. RONCALLI Jérôme | Cardiologie |
| Mme LAMANT Laurence | Anatomie Pathologique | Mme SAVAGNER Frédérique | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. LANG Thierry (C.E) | Biostatistiques et Informatique Médicale | M. SOL Jean-Christophe | Neurochirurgie |
| M. LANGIN Dominique | Nutrition | | |
| M. LAUQUE Dominique (C.E) | Médecine Interne | | |
| M. LAUWERS Frédéric | Anatomie | | |
| M. LIBLAU Roland (C.E) | Immunologie | | |
| M. MALAVALD Bernard | Urologie | | |
| M. MANSAT Pierre | Chirurgie Orthopédique | | |
| M. MARCHOU Bruno (C.E) | Maladies Infectieuses | | |
| M. MAZIERES Julien | Pneumologie | | |
| M. MOLINIER Laurent | Epidémiologie, Santé Publique | | |
| M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) | Pharmacologie | | |
| Mme MOYAL Elisabeth | Cancérologie | | |
| Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) | Gériatrie | | |
| M. OLIVES Jean-Pierre (C.E) | Pédiatrie | | |
| M. OSWALD Eric | Bactériologie-Virologie | | |
| M. PARIENTE Jérémie | Neurologie | | |
| M. PARINAUD Jean (C.E) | Biol. Du Dévelop. et de la Reprod. | | |
| M. PAUL Carle | Dermatologie | | |
| M. PAYOUX Pierre | Biophysique | | |
| M. PERRET Bertrand (C.E) | Biochimie | | |
| M. RASCOL Olivier (C.E) | Pharmacologie | | |
| M. RECHER Christian | Hématologie | | |
| M. RISCHMANN Pascal | Urologie | | |
| M. RIVIERE Daniel (C.E) | Physiologie | | |
| M. SALES DE GAUZY Jérôme | Chirurgie Infantile | | |
| M. SALLES Jean-Pierre | Pédiatrie | | |
| M. SANS Nicolas | Radiologie | | |
| Mme SELVES Jenick | Anatomie et cytologie pathologiques | | |
| M. SERRE Guy (C.E) | Biologie Cellulaire | | |
| M. TELMON Norbert | Médecine Légale | | |
| M. VINEL Jean-Pierre (C.E) | Hépatogastro-entérologie | | |
| P.U. Médecine générale | | P.U. Médecine générale | |
| M. OUSTRIC Stéphane | Médecine Générale | M. MESTHE Pierre | Médecine Générale |
| | | P.A Médecine générale | |
| | | POUTRAIN Jean-Christophe | Médecine Générale |

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

| | |
|------------------------------------|-----------------------------------------------|
| M. ACAR Philippe | Pédiatrie |
| M. ALRIC Laurent | Médecine Interne |
| Mme ANDRIEU Sandrine | Epidémiologie |
| M. ARNAL Jean-François | Physiologie |
| Mme BERRY Isabelle (C.E) | Biophysique |
| M. BOUTAULT Franck (C.E) | Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie |
| M. BUJAN Louis (C. E) | Urologie-Andrologie |
| Mme BURA-RIVIERE Alessandra | Médecine Vasculaire |
| M. BUSCAIL Louis (C.E) | Hépatogastro-Entérologie |
| M. CANTAGREL Alain (C.E) | Rhumatologie |
| M. CARON Philippe (C.E) | Endocrinologie |
| M. CHIRON Philippe (C.E) | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie |
| M. CONSTANTIN Arnaud | Rhumatologie |
| M. COURBON Frédéric | Biophysique |
| Mme COURTADE SAIDI Monique | Histologie Embryologie |
| M. DAMBRIN Camille | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire |
| M. DELABESSE Eric | Hématologie |
| Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E) | Anatomie Pathologique |
| M. DELORD Jean-Pierre | Cancérologie |
| M. DIDIER Alain (C.E) | Pneumologie |
| Mme DULY-BOUHANICK Béatrice | Thérapeutique |
| M. ELBAZ Meyer | Cardiologie |
| M. GALINIER Michel | Cardiologie |
| M. GALINIER Philippe | Chirurgie Infantile |
| M. GLOCK Yves (C.E) | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| M. GOURDY Pierre | Endocrinologie |
| M. GRAND Alain (C.E) | Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention |
| M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis | Chirurgie plastique |
| Mme GUMBAUD Rosine | Cancérologie |
| Mme HANAIRE Hélène (C.E) | Endocrinologie |
| M. KAMAR Nassim | Néphrologie |
| M. LARRUE Vincent | Neurologie |
| M. LEVADE Thierry (C.E) | Biochimie |
| M. MALECAZE François (C.E) | Ophthalmologie |
| M. MARQUE Philippe | Médecine Physique et Réadaptation |
| Mme MAZEREEUW Juliette | Dermatologie |
| M. MINVILLE Vincent | Anesthésiologie Réanimation |
| M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) | Psychiatrie Infantile |
| M. RITZ Patrick | Nutrition |
| M. ROCHE Henri (C.E) | Cancérologie |
| M. ROLLAND Yves (C.E) | Gériatrie |
| M. ROUGE Daniel (C.E) | Médecine Légale |
| M. ROUSSEAU Hervé (C.E) | Radiologie |
| M. ROUX Franck-Emmanuel | Neurochirurgie |
| M. SAILLER Laurent | Médecine Interne |
| M. SCHMITT Laurent (C.E) | Psychiatrie |
| M. SENARD Jean-Michel (C.E) | Pharmacologie |
| M. SERRANO Elie (C.E) | Oto-rhino-laryngologie |
| M. SOULAT Jean-Marc | Médecine du Travail |
| M. SOULIE Michel (C.E) | Urologie |
| M. SUC Bertrand | Chirurgie Digestive |
| Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E) | Pédiatrie |
| Mme URO-COSTE Emmanuelle | Anatomie Pathologique |
| M. VAYSSIERE Christophe | Gynécologie Obstétrique |
| M. VELLAS Bruno (C.E) | Gériatrie |

| | |
|--------------------------------|------------------------------------------|
| M. ACCADBLED Franck | Chirurgie Infantile |
| M. ARBUS Christophe | Psychiatrie |
| M. BERRY Antoine | Parasitologie |
| M. BONNEVILLE Fabrice | Radiologie |
| M. BOUNES Vincent | Médecine d'urgence |
| Mme BOURNET Barbara | Gastro-entérologie |
| M. CHAUFOUR Xavier | Chirurgie Vasculaire |
| M. CHAYNES Patrick | Anatomie |
| Mme DALENC Florence | Cancérologie |
| M. DECRAMER Stéphane | Pédiatrie |
| M. DELOBEL Pierre | Maladies Infectieuses |
| M. FRANCHITTO Nicolas | Addictologie |
| M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio | Chirurgie Plastique |
| Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel | Anatomie Pathologique |
| M. HUYGHE Eric | Urologie |
| Mme LAPRIE Anne | Radiothérapie |
| M. MARCHEIX Bertrand | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| M. MAURY Jean-Philippe | Cardiologie |
| M. MEYER Nicolas | Dermatologie |
| M. MUSCARI Fabrice | Chirurgie Digestive |
| M. OTAL Philippe | Radiologie |
| M. SOLER Vincent | Ophthalmologie |
| Mme SOTO-MARTIN Marie-Eugénie | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| M. TACK Ivan | Physiologie |
| M. VERGEZ Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| M. YSEBAERT Loic | Hématologie |

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.

| | |
|----------------------------|-----------------------------------------|
| M. ABBO Olivier | Chirurgie infantile |
| M. APOIL Poi Andre | Immunologie |
| Mme ARNAUD Catherine | Epidémiologie |
| M. BIETH Eric | Génétiq |
| Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie | Nutrition |
| Mme CASSAING Sophie | Parasitologie |
| M. CAVAJNAC Etienne | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| M. CONGY Nicolas | Immunologie |
| Mme COURBON Christine | Pharmacologie |
| Mme DAMASE Christine | Pharmacologie |
| Mme de GLIBZENSKY Isabelle | Physiologie |
| Mme DE MAS Vérorique | Hématologie |
| Mme DELMAS Catherine | Bactériologie Virologie Hygiène |
| M. DUBOIS Damien | Bactériologie Virologie Hygiène |
| M. DUPUI Philippe | Physiologie |
| M. FAGUER Stanislas | Néphrologie |
| Mme FILLAUX Judith | Parasitologie |
| M. GANTET Pierre | Biophysique |
| Mme GENNERO Isabelle | Biochimie |
| Mme GENOUX Annelise | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. HAMDJ Saouane | Biochimie |
| Mme HITZEL Anne | Biophysique |
| M. IRIART Xavier | Parasitologie et mycologie |
| Mme JONCA Nathalie | Biologie cellulaire |
| M. KRZIN Sylvain | Chirurgie générale |
| Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse | Pharmacologie |
| M. LAURENT Camille | Anatomie Pathologique |
| M. LHERMUSIER Thibaut | Cardiologie |
| M. LHOMME Sébastien | Bactériologie-virologie |
| Mme MONTASTIER Emilie | Nutrition |
| Mme MOREAU Marion | Physiologie |
| Mme NOGUEIRA M.L. | Biologie Cellulaire |
| M. PILLARD Fabien | Physiologie |
| Mme PUISSANT Bénédicte | Immunologie |
| Mme RAYMOND Stéphanie | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme SABOURDY Frédérique | Biochimie |
| Mme SAUNE Karine | Bactériologie Virologie |
| M. SILVA SIFONTES Stein | Réanimation |
| M. TAFANI Jean-André | Biophysique |
| M. TREINER Emmanuel | Immunologie |
| Mme TREMOLLIÈRES Florence | Biologie du développement |
| Mme VAYSSE Charlotte | Cancérologie |
| M. VIDAL Fabien | Gynécologie obstétrique |

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

| | |
|-----------------------------|------------------------------------------|
| Mme ABRAVANEL Florence | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme BASSET Céline | Cytologie et histologie |
| Mme CAMARE Caroline | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. CMBUS Jean-Pierre | Hématologie |
| Mme CANTERO Anne-Valérie | Biochimie |
| Mme CARFAGNA Luana | Pédiatrie |
| Mme CASSOL Emmanuelle | Biophysique |
| Mme CAUSSE Elizabeth | Biochimie |
| M. CHAPUT Benoit | Chirurgie plastique et des brûlés |
| M. CHASSAING Nicolas | Génétiq |
| M. CLAVEL Cyril | Biologie Cellulaire |
| Mme COLLIN Laetitia | Cytologie |
| Mme COLOMBAT Magali | Anatomie et cytologie pathologiques |
| M. CORRE Jiri | Hématologie |
| M. DE BONNECAZE Guillaume | Anatomie |
| M. DEDOUIT Fabrice | Médecine Légale |
| M. DELPLA Pierre-André | Médecine Légale |
| M. DESPAS Fabien | Pharmacologie |
| M. EDOUARD Thomas | Pédiatrie |
| Mme ESQUIROL Yolande | Médecine du travail |
| Mme EVRARD Solène | Histologie, embryologie et cytologie |
| Mme GALNIER Anne | Nutrition |
| Mme GARDETTE Virginie | Epidémiologie |
| M. GASQ David | Physiologie |
| Mme GRARE Marion | Bactériologie Virologie Hygiène |
| Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline | Anatomie Pathologique |
| M. GUILLEMINAULT Laurent | Pneumologie |
| Mme GUYONNET Sophie | Nutrition |
| M. HERIN Fabrice | Médecine et santé au travail |
| Mme INGUENEAU Cécile | Biochimie |
| M. LAIREZ Olivier | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. LEANDRI Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| M. LEPAGE Benoit | Biostatistiques et Informatique médicale |
| Mme MAUPAS Françoise | Biochimie |
| M. MIEUSSET Roger | Biologie du dével. et de la reproduction |
| Mme NASR Nathalie | Neurologie |
| Mme PRADDAUDE Françoise | Physiologie |
| M. RIMAILHO Jacques | Anatomie et Chirurgie Générale |
| M. RONGIERES Michel | Anatomie - Chirurgie orthopédique |
| Mme SOMMET Agnès | Pharmacologie |
| Mme VALLET Marion | Physiologie |
| M. VERGEZ François | Hématologie |
| Mme VEZZOSI Delphine | Endocrinologie |

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOUJAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Lella

Remerciements

Monsieur le Professeur Alain DIDIER

Professeur des universités – praticien hospitalier en Pneumologie

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Merci pour votre encadrement bienveillant tout au long de notre formation et votre patience à nous enseigner la médecine.

Soyez assuré, cher maître, de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Marcel DAHAN

Professeur des universités – praticien hospitalier en Chirurgie thoracique

Merci d’avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse et de me faire l’honneur de juger ce travail.

Merci pour votre bienveillance et votre accessibilité.

Soyez assuré, cher maître, de ma profonde considération.

Madame le Docteur Magali COLOMBAT

Maître de conférences des universités – praticien hospitalier en Anato-mo-pathologie

Merci d’avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse et de me faire l’honneur de juger ce travail.

Merci pour votre écoute et votre accessibilité dans la réalisation de ce travail.

Soyez assurée, chère maître, de ma profonde considération.

Madame le Docteur Aurélie LE BORGNE

Praticien hospitalier en Pneumologie

Cher directeur de thèse, merci pour ton écoute, ton soutien et ta patience. Merci pour tous tes conseils avisés. C’est un plaisir et un honneur de pouvoir continuer de travailler avec toi.

J’espère que tu m’apprendras encore beaucoup.

Madame le Docteur Marlène MURRIS

Praticien hospitalier en Pneumologie

Merci d’avoir accepté de siéger à mon jury et de me faire l’honneur de juger ce travail.

Merci pour ta patience.

C’est un plaisir et un honneur de pouvoir travailler avec toi et d’apprendre à tes côtés.

A ma famille,

A ma grand-mère, Marie-Thérèse, partie cet été pendant l'écriture de ces pages.

A l'amour infini que tu nous as toujours témoigné.

Merci à mes parents, merci à ma mère et à mon père. Merci pour votre soutien indéfectible tout au long de ces études. Merci pour le reste...

Je suis, évidemment, tout avec vous dans ces heures difficiles.

Merci à ma sœur, Carole. Merci pour ta présence et ton regard. Je te souhaite plein de bonheur pour la suite et cette nouvelle aventure qui se présente toi.

A mon grand-père, Raymond. Je n'imagine pas ta douleur. Merci d'avoir toujours été là pour nous et de nous avoir témoigné de tout ce que tu avais vu.

Sois assuré de mon profond respect de mon profond attachement.

Au reste de ma famille, à ma tante Geneviève et à Gilles, je suis tout avec vous.

A mes grands-parents partis trop tôt, Léon et Nicole.

A mes amis,

Aux Parisiens :

Et aux Soiséens, amis de la première heure. Bastien, Maxime et Simon. Pour toutes les heures passées avec vous et toutes les soirées intelligentes.

C'est toujours un plaisir de vous voir, malgré la distance. Mariage, voyages, enfants, vous prenez tous une direction audacieuse et c'est toujours aussi enrichissant de vous connaître.

Florian, pour le tour d'Europe, le tour des biblio et les soirées à St-Mich. Bastien, ça me fait hyper plaisir que tu avances comme ça. Yassine, faut que je vienne visiter Hawaï !

Aux KBsiens, Adrien, Jordan et Jérôme, pour les bus de nuit en Bolivie, et tous les craquages à la BU. Aux autres, malgré la distance, Norman, Mathilde. Cécile, Clara, c'était super de vous revoir à Lyon. Chloé, pour ton regard sur la vie.

Alan, pour les cata, le dépaysement de ton monde extra-médical, et les week-end dans des châteaux de l'aristocratie anglaise... gros souvenir.

Aux Toulousains :

Clémence, ma colocatrice actuelle préférée, bon voyage à l'autre bout du monde !

Merci à Numa, pour la relecture en moins de 24 heures, et pour les voyages mémorables.

Alia, pour ta verve et ta détermination, Paris c'est fini !

A la première collocation : Camo, pour ton goût des canapés et le soutien mutuel ces derniers mois. Sophie, pour tous les souvenirs à manger du fromage debout en sortant de stage à 21h. Mélanie, pour les CD du collège dans la 206 flambant neuve.

A tous les Ranguillois, team 2014. Thibault, pour les discussions de géo-politique... et de chasse. Eline, pour les chants de soutien à Ducuing. Amaury pour ton goût du Whisky et ta connaissance des champignons. Marie, juste, pour toi. Pierrot, pour la faire courte, à toi et à l'Aveyron. A la colloc du Capitole, Camille Eych, Clothilde et Laurie. Camille poupou, Oriane,

Gilles et tous les autres... Thomas, t'es presque un Ranguillois aussi, dans le bon souvenir de nos sorties nocturnes.

Aux KBsiens exilés à Toulouse, Adrien et Chloé. Pour votre vaillance... Adrien, pour la colloq qu'on n'a jamais faite ! Dans le cœur.

A l'équipe de la rue de Metz... Pour toutes les soirées, Clémentine, pour les voyages en hélicoptère, Cédric et Florian, la team Fontaine, pour votre touche du Nord-Est, Alice, Jean-Bapt, Seb, Jérôme et les autres...

Bassam, Parisien ou Francilien exilé, pour ce semestre mémorable.

Aux Pulmologues et à la Médecine,

A tous mes Co-internes

à la bonne ambiance qui règne en pneumologie. A ma promo : Laurent, Samy, Raphaëlle. A la promo du dessous, Loulou, Caro ma dernière co-interne qui m'a supporté pendant cet été... Lise, Nico, Simon. A tous les autres, déjà Docteur ou néo-interne, Emilie, Tiara, Louis, Sylvain, Myriam, Elise, Chloé, Valentin pour les mails tendancieux... et gênant ! Laura, Thomas, Victor, Jean, Mathilde, Jean-baptiste, Anthony...

A Xavier Darde, un de mes derniers co-internes et de mes derniers chefs également, merci pour le soutien !

A tous mes anciens chefs Pneumologues et non Pneumologues :

Sara Zahi, la première de mes chefs, déférence éternelle, et Nicolas Guibert.

A Monsieur Domergue pour votre soutien, à Isabelle Huet et Abdel Ghazi au CHIVA.

Aux Smitologues, Lucie Lelièvre pour ton soutien et ta sympathie.

A Fabien Gayda pour ce semestre mythique en 3B.

Elise Noel-Savina, pour tout ton apprentissage, ton soutien et tes conseils précieux, aux soins-intensifs et après. Sandrine Pontier, pour ton apprentissage également.

A l'équipe de Ducuing, Martin Michaud pour ta sympathie, et le congrès à Lyon ! A Florian Catros et Sophie Ancellin.

Grégoire Prévot, pour ton enseignement permanent, ta rigueur et tes conseils.

Marion Dupuis et Florian Laborde pour toute votre sympathie.

Laurent Guilleminault, pour ton enseignement et ton accessibilité.

Julien Mazières, pour ton enseignement et ton accessibilité également.

A toutes les équipes,

A toute l'équipe de la 3B, Pilar, Amendine, Marie, Blandine, Claire, Alexandra, Myriam et toutes les autres... Vous êtes trop nombreuses !

A l'équipe de la 3A, France, Aurélie, Pascale, Sophie, Constance.

A l'équipe des SI grâce à qui les choses roulent.

TABLE DES MATIERES

| | |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| ABREVIATIONS | 15 |
| I. INTRODUCTION | 16 |
| A. Pneumopathies interstitielles diffuses | 16 |
| 1. Généralités | 16 |
| 2. Epidémiologie | 20 |
| 3. Classification étiologique des PID | 20 |
| 4. Démarche étiologique..... | 25 |
| 5. PIC idiopathique : Fibrose pulmonaire idiopathique..... | 27 |
| 6. PINS secondaires : Connectivites et sclérodermie systémique | 29 |
| 7. Autres et PID inclassables | 32 |
| B. Cyclophosphamide | 34 |
| 1. Généralités | 34 |
| 2. Toxicités | 35 |
| 3. Utilisation | 37 |
| 4. Utilisation dans les PID : revue de la littérature | 38 |
| C. Transplantation pulmonaire..... | 47 |
| 1. Généralités | 47 |
| 2. Transplantation sur PID fibrosantes | 48 |
| 3. Principales Complications de la transplantation pulmonaire..... | 54 |
| 4. Traitement anti rejet | 61 |
| II. HYPOTHESE DE TRAVAIL | 62 |
| III. MATERIELS ET METHODES | 63 |
| A. Objectifs de l'étude | 63 |
| 1. Objectif principal..... | 63 |
| 2. Objectifs secondaires..... | 63 |
| B. Critères d'inclusion et exclusion | 63 |
| 1. Critères d'inclusion | 63 |
| 2. Critères d'exclusion..... | 64 |
| 3. Formation des groupes de patients | 64 |
| C. Outils d'évaluation | 65 |
| 1. Critère de jugement principal | 65 |
| 2. Critères de jugements secondaires..... | 65 |
| 3. Définitions et justifications..... | 66 |
| D. Traitement des données et analyses statistiques | 67 |
| 1. Recueil des données | 67 |

| | | |
|-------|---------------------------------------------------------|----|
| 2. | Caractéristiques des patients..... | 68 |
| 3. | Critères de jugement..... | 68 |
| 4. | Autres données post-transplantation..... | 68 |
| 5. | Appariement et ajustement | 69 |
| IV. | RESULTATS | 70 |
| A. | Caractéristiques des patients..... | 70 |
| 1. | Données générales | 70 |
| 2. | Caractéristiques des patients pré-transplantation | 71 |
| 3. | Caractéristiques étiologiques..... | 74 |
| 4. | Traitements médicamenteux pré-greffe..... | 77 |
| B. | Critère de jugement principal | 78 |
| C. | Critères de jugement secondaires | 80 |
| D. | Caractéristiques de la procédure chirurgicale..... | 82 |
| E. | Complications post-opératoires | 83 |
| F. | Complications immunologiques..... | 85 |
| V. | DISCUSSION | 88 |
| A. | Homogénéité des groupes..... | 88 |
| B. | Résultats principaux | 90 |
| 1. | Mortalité à 1 an..... | 90 |
| 2. | Effets secondaires à 1 an | 92 |
| 3. | Complications immunologiques..... | 93 |
| C. | Avantages et limites de l'étude..... | 94 |
| 1. | Avantages | 94 |
| 2. | Limites..... | 95 |
| VI. | CONCLUSION | 96 |
| VII. | ANNEXES | 97 |
| VIII. | BIBLIOGRAPHIE : | 99 |

Effet du cyclophosphamide intraveineux utilisé en pathologies infiltrantes diffuses sur le pronostic post-transplantation pulmonaire

ABREVIATIONS

AVC : Accident Vasculaire Cérébral
ABM: Agence de la BioMédecine
ATS: *American Thoracic Society*
BOS: *Bronchiolitis Obliterans Syndrome*
BPCO: Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CLAD: *Chronic Lung Allograft Dysfunction*
CMV : Cytomégalovirus
CVF : Capacité Vitale Forcée
CPT : Capacité Pulmonaire Totale
CYC : Cyclophosphamide
DLCO: *Diffusing Capacity of the Lung for CO*
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
EBV : Epstein-Barr virus
EFR : Epreuve Fonctionnelle Respiratoire
ERS : European Respiratory Society
EULAR: *European League Against Rheumatism*
HE: Hématoxyline Eosine
FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique
HTP : Hypertension Pulmonaire
IMC: Indice de Masse Corporelle
IPAF: *Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features*
ISHLT: *International Society for Heart and Lung Transplantation*
LS: Lupus Systémique
MMRC: *Modified Medical Research Council*
NYHA: *New York Heart Association*
PIC : Pneumopathie Interstitielle Commune
PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse
PINS : Pneumopathie Interstitielle Non Spécifique
PHS : Pneumopathie d'Hypersensibilité
PR : Polyarthrite Rhumatoïde
RAS : *Restrictive Allograft Syndrome*
Syndrome de GSJ : syndrome de Gougerot-Sjögren

I. INTRODUCTION

A. Pneumopathies interstitielles diffuses

1. Généralités

Les pneumopathies interstitielles appartiennent à une famille de pathologies pulmonaires, large et hétérogène, définie par une atteinte de l'interstitium pulmonaire.

Anatomiquement, il s'agit de l'espace entre l'épithélium alvéolaire et l'endothélium capillaire (Figure 1 et 2).

L'atteinte primitive concerne cette zone interstitielle, mais il y est fréquemment associé une atteinte des voies aériennes distales, des espaces alvéolaires et des vaisseaux, qu'ils soient artériels, veineux ou lymphatiques (1,2).

De nombreux types histologiques de pathologies interstitielles sont décrits, et la corrélation clinico-histologique n'est pas toujours établie.

Deux grands *patterns* sont décrits ci-dessous.

Les figures 3 et 4 montrent une PID de type PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique. Celle-ci est caractérisée par une atteinte diffuse, d'âge homogène, respectant l'architecture pulmonaire.

Les figures 5 et 6 montrent une PID de type PIC : pneumopathie interstitielle commune. A l'opposé, la PIC réalise une fibrose destructrice, extensive, en provenance de la région sous pleurale, de distribution hétérogène : il persiste des zones préservées. Il existe des lésions d'âges différents : le rayon de miel, correspondant à une lésion de fibrose évoluée, et le foyer myofibroblastique correspondant à un tissu fibroblastique œdémateux, en rapport avec un dommage récent (3).

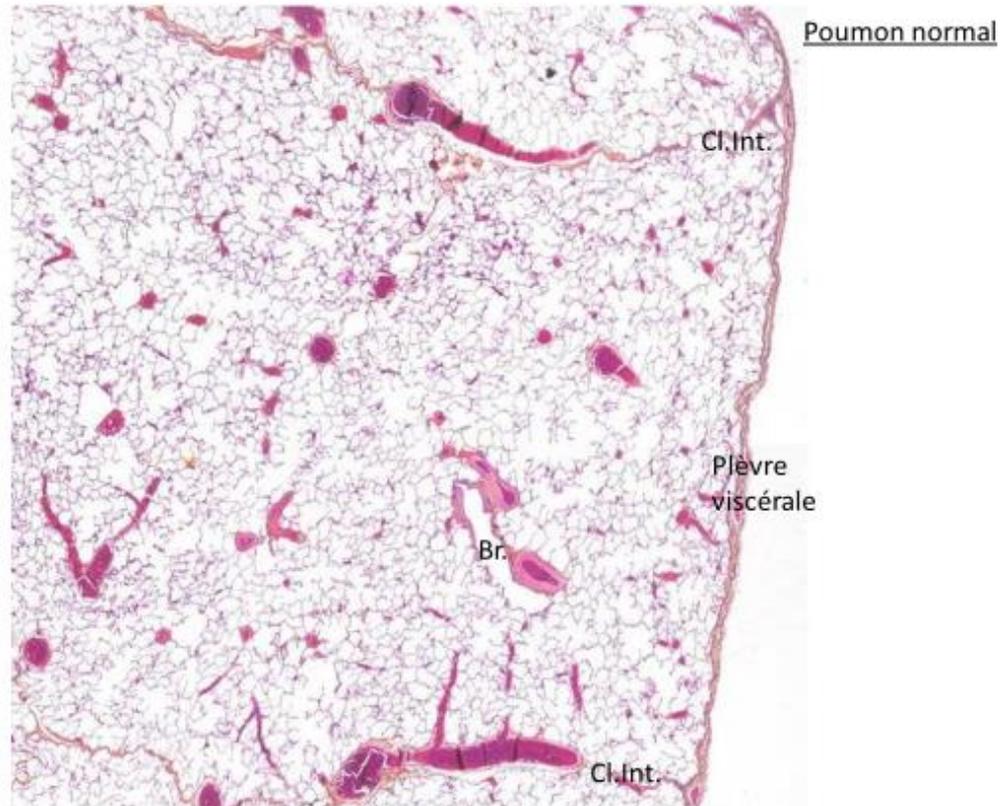


Figure 1 : Poumon normal. Faible grossissement. Coloration HE
 Légende : Br. : bronchiole ; Cl.Int. : cloison inter-lobulaire.

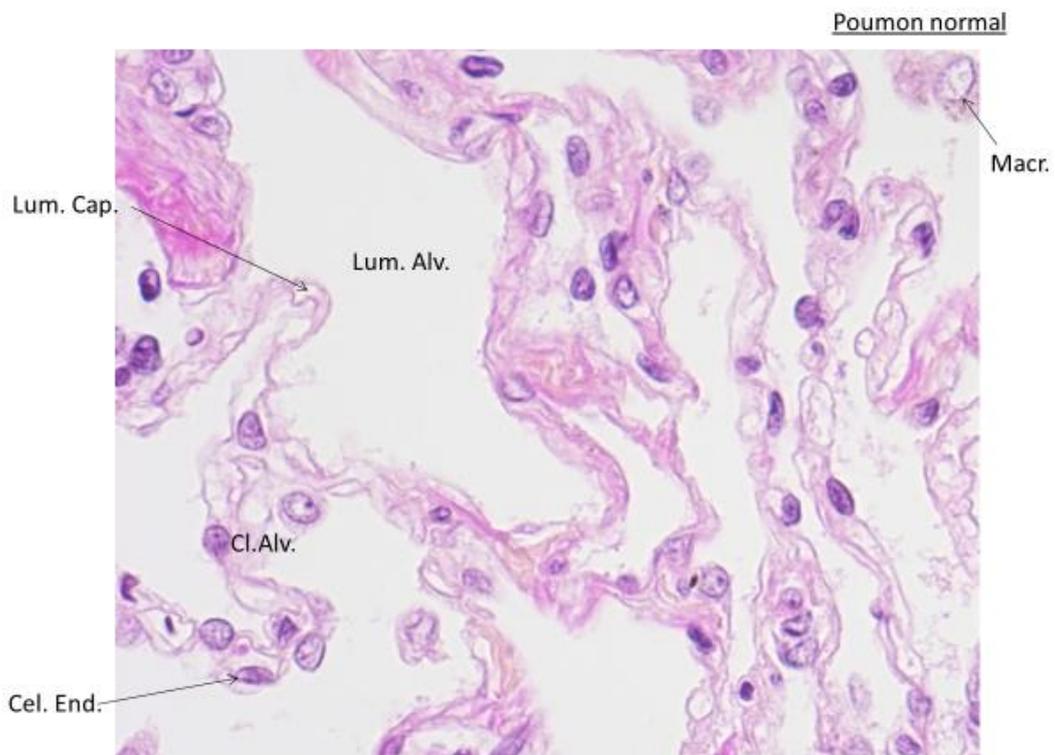


Figure 2 : Poumon normal. Fort grossissement, coloration HE.
 Légende : Br. : bronchiole ; Cl.Alv. : cloison alvéolaire ; Lum.Cap. : lumière capillaire ; Lum. Alv. :
 lumière alvéolaire ; Macr. : macrophage ; Cel.End. : cellule endothéliale.

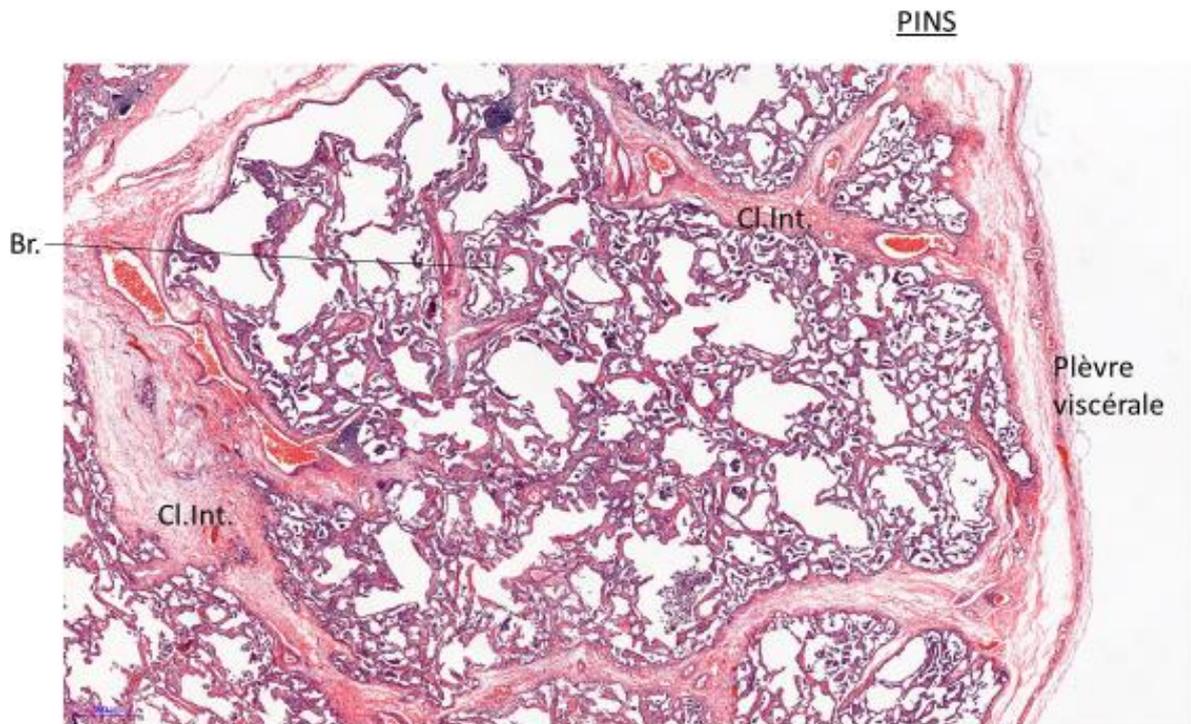


Figure 3 : Poumon pathologique, fibrose de type PINS. Faible grossissement, coloration HE.
 Fibrose diffuse d'âge homogène, d'architecture conservée.
 Légende : Br. : bronchiole ; Cl.Int. : cloison inter-lobulaire.

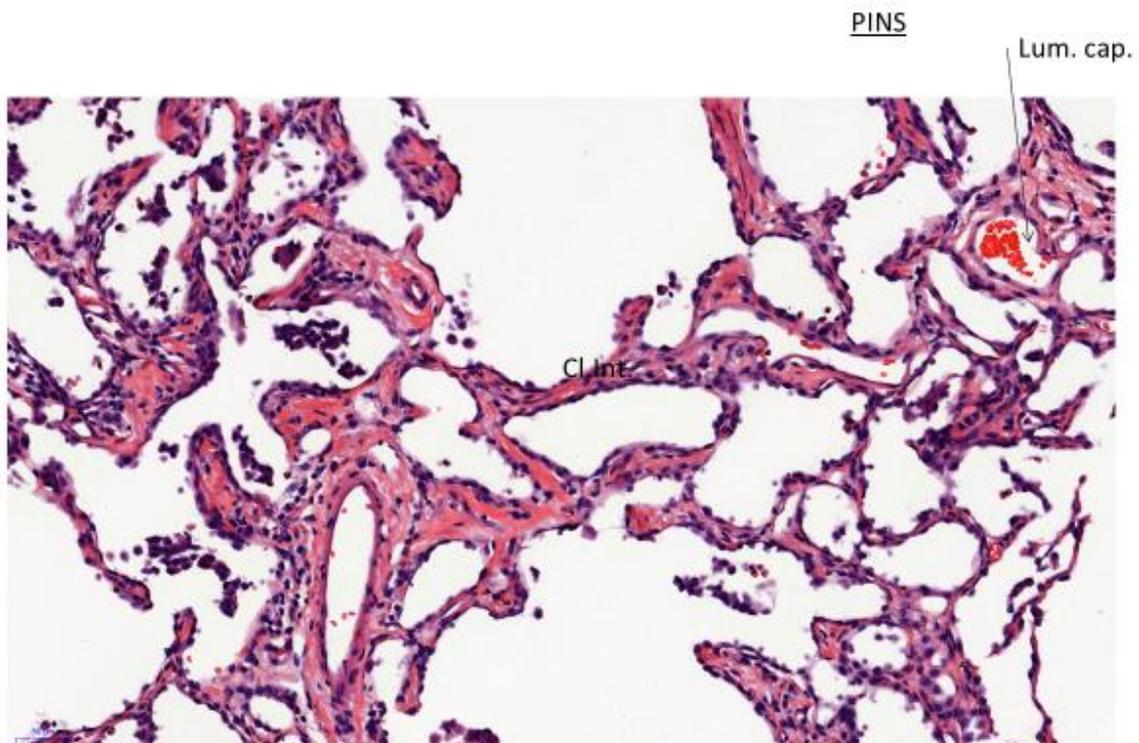


Figure 4 : Poumon pathologique, fibrose type PINS. Fort grossissement, coloration HE.
 Epaissement fibreux des cloisons interlobulaires.
 Légende : Cl.Int. : cloison inter-lobulaire ; Lum.cap. : lumière capillaire

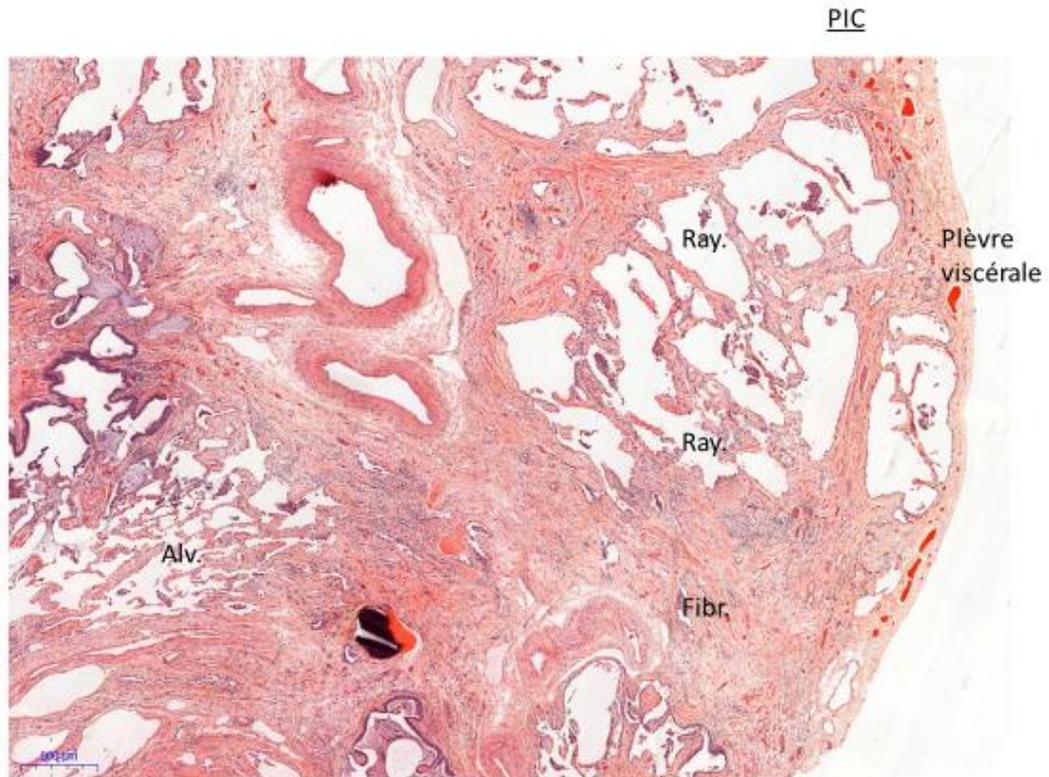


Figure 5 : Poumon pathologique, fibrose type PIC. Faible grossissement, coloration HE. Fibrose extensive, destructrice, distribution hétérogène. Fibrose évoluée : rayon de miel.
Légende : Ray. : rayon de miel, Fibr. : Fibrose extensive, Alv. : alvéoles.

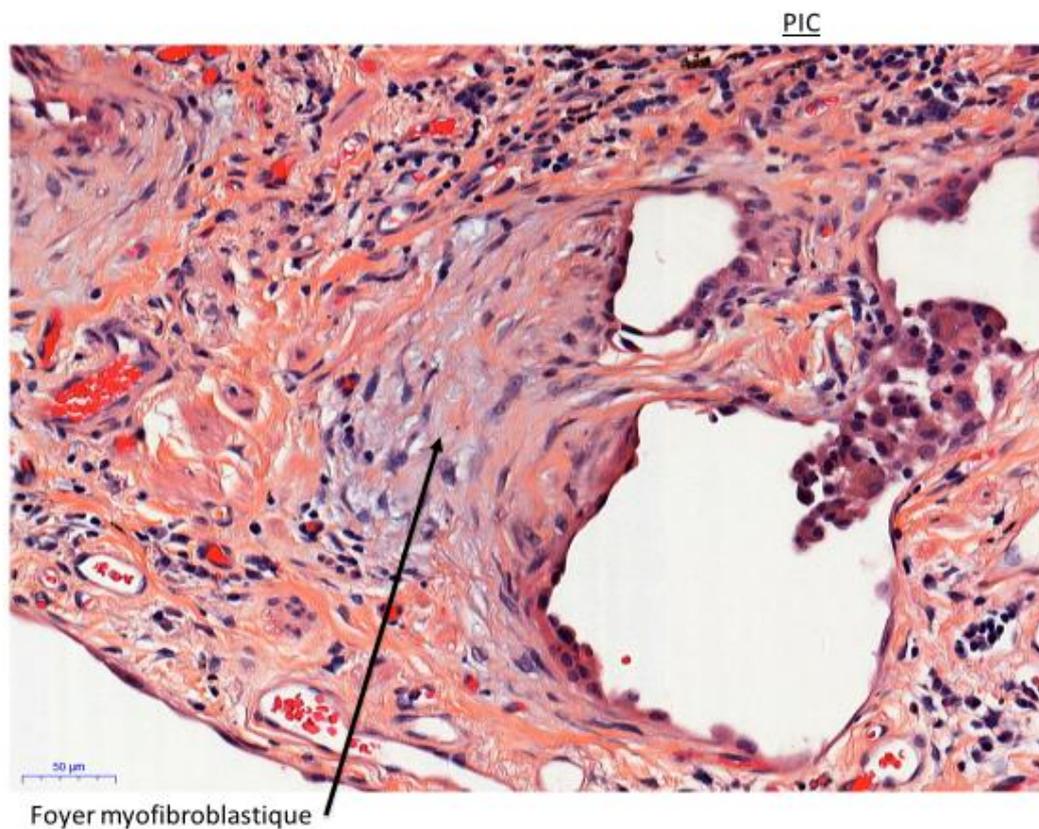


Figure 6 : Poumon pathologique, fibrose type PIC. Fort grossissement, coloration HE. Lésion d'âge jeune : foyer myofibroblastique.

2. Epidémiologie

Dans les études évaluant la prévalence et l'incidence des PID, sont exclues les PID secondaires aux infections, aux néoplasies et aux insuffisances cardiaques.

Dans une étude épidémiologique française parue en 2017(4) réalisée dans le département de la Seine-Saint-Denis, la prévalence globale des pneumopathies interstitielles diffuses est de 97,9/100000 habitants, et l'incidence de 19,4/100000 habitants/ an. Les principales pathologies retrouvées et leurs prévalences respectives étaient :

- La sarcoïdose, avec une prévalence de 30,2/100000 habitants. On note que la fréquence de cette maladie varie en fonction de l'origine géographique et de l'ethnie : elle est plus fréquente dans le nord de l'Europe (5) et chez les sujets Noirs (6),
- Les pneumopathies interstitielles diffuses associées aux connectivites avec une prévalence de 12,1/100000 habitants,
- La fibrose pulmonaire idiopathique avec une prévalence de 8,2/100000 habitants.

Dans une étude épidémiologique historique, réalisée entre 1988 et 1990 aux Etats-Unis dans l'état du Nouveau-Mexique, la prévalence des PID était comparable, avec une différence selon le sexe : 80,9/100000 habitants chez les hommes et 67,2/100000 habitants chez la femme, les incidences respectives étaient de 31,5/100000 habitants/an chez les hommes et 26,1/100000 habitants/an chez les femmes (7).

La FPI est la deuxième PID la plus fréquente après la sarcoïdose, et la première des PID idiopathiques en considérant les PID sur connectivites comme un groupe rassemblant plusieurs étiologies différentes.

A l'opposé, la prévalence des PID les plus rares n'est pas estimable, et certaines ne comptent que quelques cas rapportés dans la littérature, comme la pneumopathie interstitielle lymphoïde idiopathique ou la fibro-élastose pleuro-parenchymateuse (8).

3. Classification étiologique des PID

Le tableau n°1 décrit la classification étiologique des pneumopathies interstitielles diffuses, telles que définie dans les publications ATS/ERS de 2002 et mise à jour en 2013, à propos des PID idiopathiques (2,8).

On distingue 4 grandes catégories :

- Les PID de causes connues ou associées à une pathologie,
- Les PID sur granulomatose,
- Les PID liées à une entité clinico-pathologique à part,
- Les PID idiopathiques.

a) Les PID de causes connues ou associées à une pathologie :

Trois groupes sont en général traités à part :

- Les PID associées aux néoplasies,
- Les PID secondaires d'origine infectieuses,
- Les PID secondaires à une insuffisance cardiaque.

En effet, la prise en charge thérapeutique et le pronostic de ces atteintes reposent essentiellement sur celle de la maladie sous-jacente.

Trois autres catégories reposent sur une exposition à un produit, directement toxique ou responsable d'une réaction allergique. Il s'agit :

- Des PID médicamenteuses,
- Des pneumoconioses pour lesquelles l'exposition à un agent inorganique inhalé est responsable des lésions pulmonaires, souvent dans un contexte professionnel,
- Des pneumopathies d'hypersensibilités, pour lesquelles le mécanisme repose sur l'inhalation répétée d'agents organiques ou chimiques, responsables d'une réaction de mécanisme allergique.

Enfin, on retrouve dans ce groupe de causes connues les PID associées aux connectivites, parmi lesquelles :

- La sclérodermie systémique,
- La polyarthrite rhumatoïde,
- Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif,
- Les myopathies inflammatoires idiopathiques (dermatomyosite, polymyosite),
- La connectivite mixte ou syndrome de Sharp,
- Rarement le Lupus érythémateux disséminé,
- Les connectivites indifférenciées.

b) Les PID sur granulomatoses

La plus fréquente de ces PID est la sarcoïdose.

Mais il existe d'autres pathologies responsables d'une atteinte granulomateuse pulmonaire, de pronostic et de traitement différents, parmi lesquelles (9) :

- Les infections mycobactériennes (dont la tuberculose), les infections fongiques (dont l'histoplasmosis) et parasitaires,
- Les granulomatoses liées à des exposants, tel que le talc,
- Les déficits immunitaires, tels que le déficit immunitaire commun variable ou la granulomatose septique chronique,
- La granulomatose avec polyangéite et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite,
- La granulomatose broncho-centrique.

c) Les PID liées à une entité clinico-pathologique à part

On retrouve dans cette catégorie :

- L'histiocytose Langerhansienne,
- La lymphangioliomyomatose,
- Les pneumopathies à éosinophiles,
- La protéinose alvéolaire.

d) Les PID idiopathiques

La plus fréquente des PID idiopathiques est la FPI.

De nombreux autres *patterns* existent, et peuvent être classés selon l'argument de fréquence, selon l'exposition tabagique et selon le mode de présentation (8).

Ainsi, on retrouve :

Des PID fibrosantes chroniques :

- Fibrose pulmonaire idiopathique,
- Pneumopathie interstitielle non spécifique.

Des PID idiopathiques du fumeur :

- Bronchiolite respiratoire avec PID (*respiratory bronchiolitis with interstitial lung disease*),
- Pneumopathie interstitielle desquamative.

Des PID aiguës ou subaiguës :

- Pneumopathie organisée,
- Pneumopathie interstitielle aigue.

Des PID rares :

- Pneumopathie interstitielle lymphoïde,
- Fibro-élastose pleuro-parenchymateuse.

Des PID considérées comme inclassables.

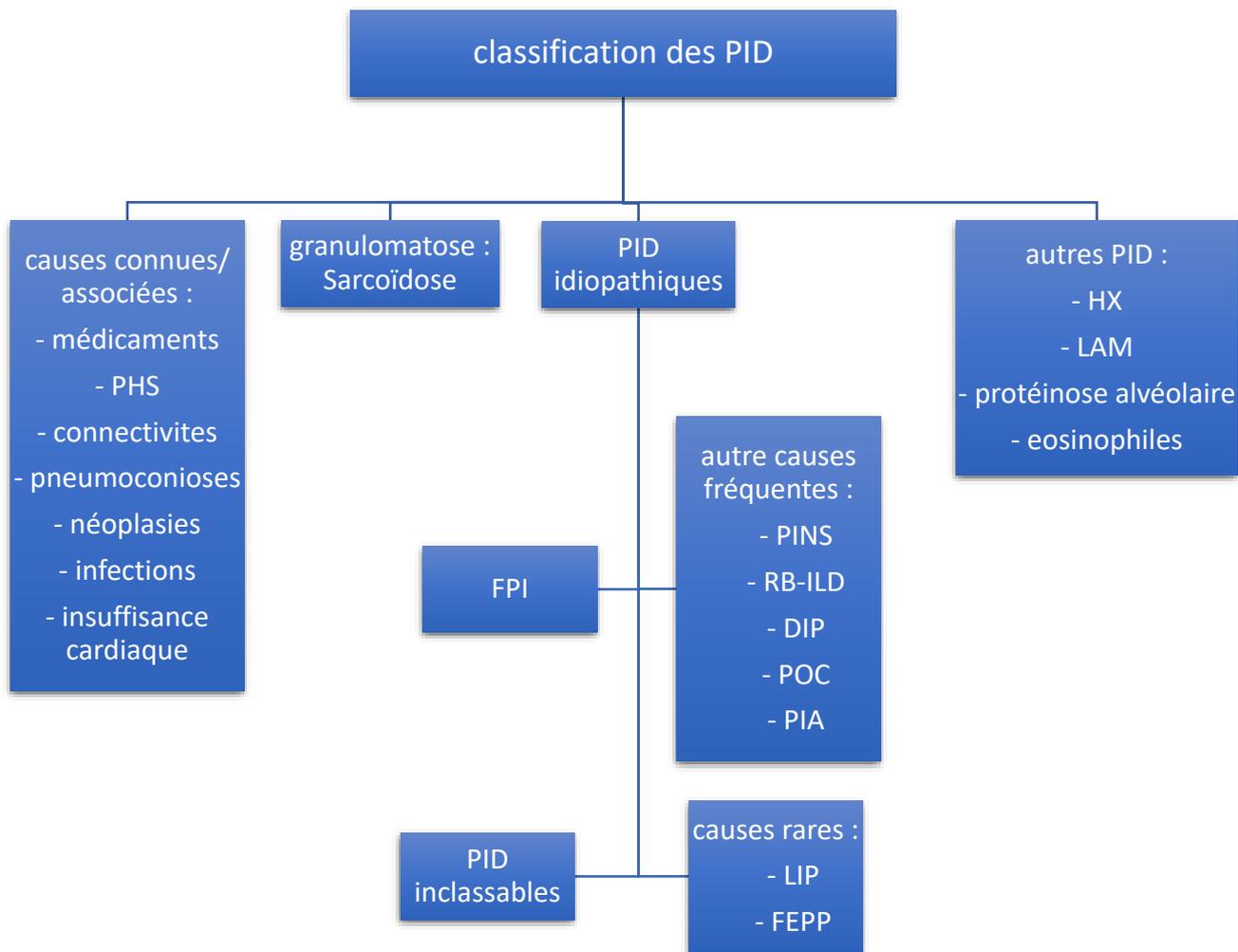


Tableau 1 : classification des PID, issue de (2,8)

Légende : PHS : pneumopathie d'hypersensibilité, HX : histiocytose Langerhansienne, LAM : lymphangioléiomyomatose, FPI : fibrose pulmonaire idiopathique, PINS : pneumopathie interstitielle non spécifique, RB-ILD : bronchiolite respiratoire associée à une pneumopathie interstitielle, DIP : pneumopathie interstitielle desquamative, POC : pneumopathie organisée cryptogénique, PIA : pneumopathie interstitielle aiguë, LIP : pneumopathie interstitielle lymphoïde, FEPP : fibro-élastose pleuro-parenchymateuse.

4. Démarche étiologique

La démarche étiologique devant une PID est basée sur un ensemble d'arguments cliniques, scanographiques et anatomo-pathologiques (2,8) (tableau 2).

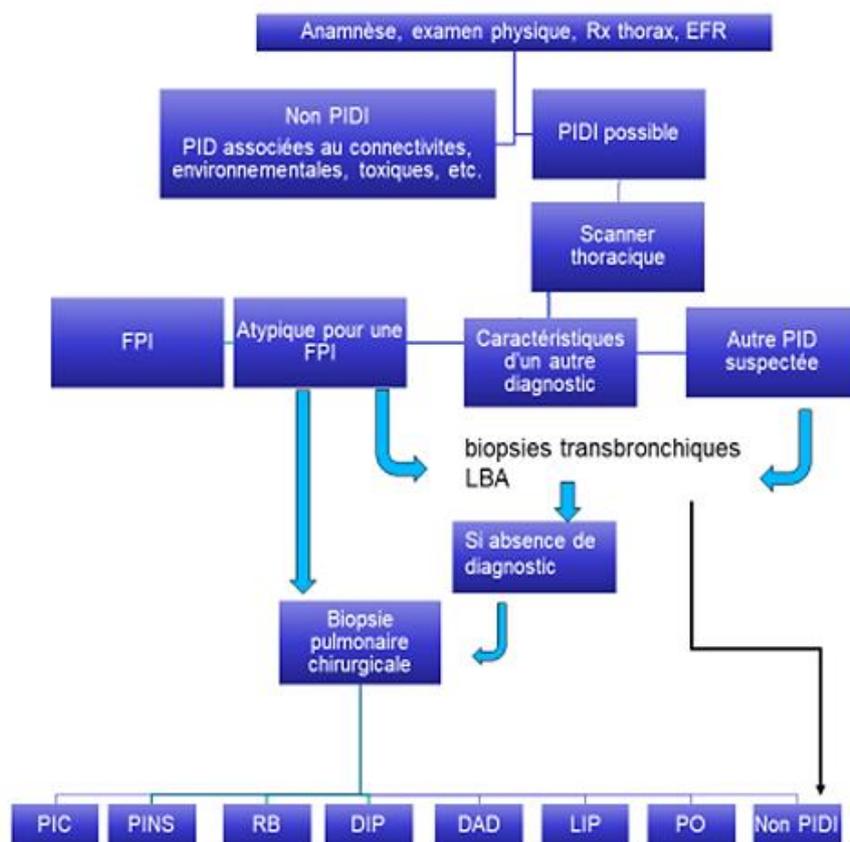


Tableau 2 : procédure diagnostique dans les PID. Issu de (2).

Légende : *PIDI* : PID idiopathique ; *RB* : respiratory bronchiolitis ; *DIP* : desquamative interstitial pneumonia ; *DAD* : dommage alvéolaire diffus ; *LIP* : pneumopathie interstitielle lymphoïde ; *PO* : pneumopathie organisée.

L'intérêt de réaliser une enquête et de proposer un cadre étiologique est de rechercher une pathologie sous-jacente, ce qui peut avoir un impact sur le pronostic et le traitement.

En effet, le pronostic varie largement selon le diagnostic étiologique.

Pour comparaison, la survie à 5 ans des PID sur sclérodémie est estimée à 82-90% (10), contre une médiane de survie de 2-3ans en contexte de FPI (3). Il n'y a pas de médiane de survie dans la littérature depuis l'instauration des traitements antifibrosants dans la FPI.

Cette différence pronostique dépend non seulement de l'étiologie mais également du *pattern* scanographique et histologique dans le cadre des PID idiopathiques (2). En effet, dans ce groupe de PID, la mortalité est plus importante chez les patients présentant une PIC certaine

scanographique ou histologique que ceux présentant un *pattern* scanographique ou histologique de PINS (11).

Il y a alors un intérêt à une biopsie pulmonaire chirurgicale chez les patients n'ayant pas une présentation scanographique de type PIC certaine, pour différencier histologiquement les PINS des PIC (11), compte tenu de l'impact pronostique et donc thérapeutique.

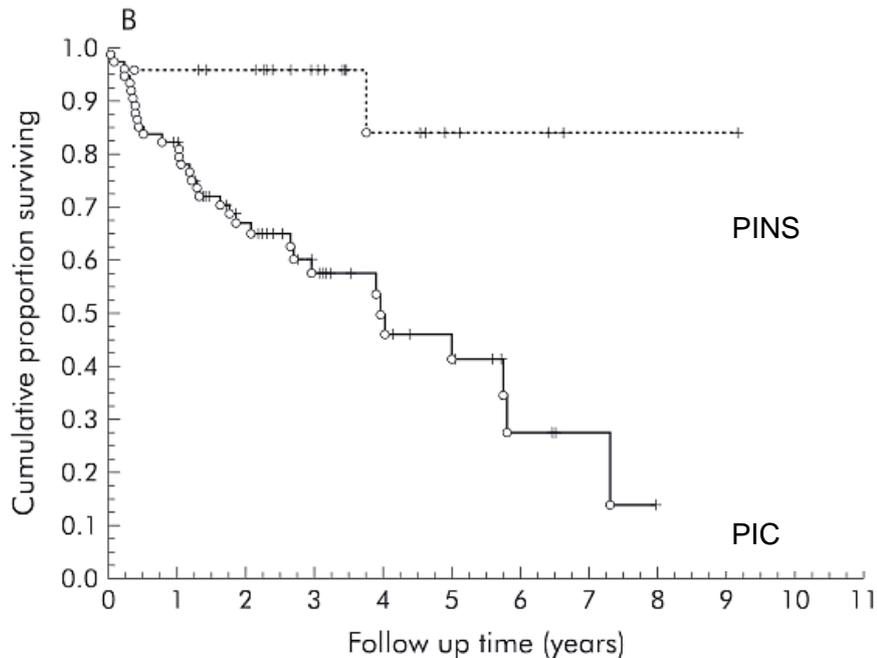


Figure 7 : courbe de survie de Kaplan-Meier. Patients présentant un *pattern* histologique de PIC ou de PINS. Issu de (11).

En dehors des PID idiopathiques, les *patterns* scanographiques et histologiques peuvent influencer également sur le pronostic des PID associées aux connectivites. La circonstance principale pour laquelle le *pattern* scanographique confère un mauvais pronostic en contexte de PID sur connectivite est celui d'une PIC sur polyarthrite rhumatoïde : la survie dans ce groupe de patient est alors superposable à celle en contexte de FPI, soit une survie médiane de 3,2 ans contre 6,6 ans sur une série de 82 patients présentant une PID non PIC sur polyarthrite rhumatoïde. La survie est donc plus élevée dans le groupe de patient ayant un *pattern* de PINS ou présentant une autre PID non PIC sur PR (12) (figure 8).

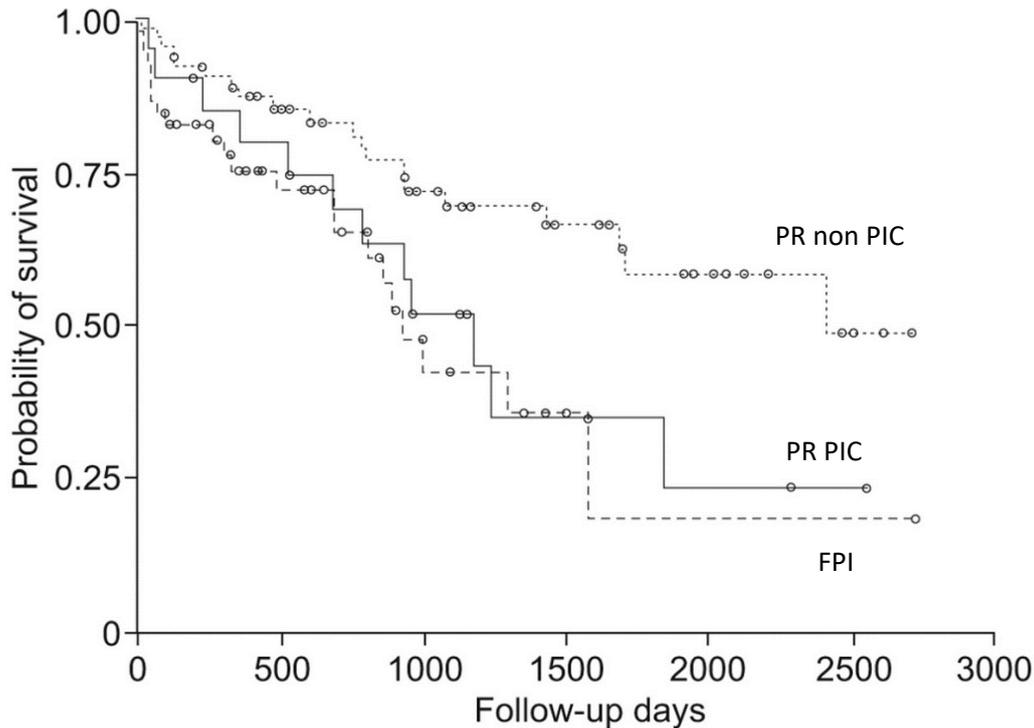


Figure 8 : courbe de survie de Kaplan-Meier chez des patients présentant un *pattern* scanographique de PIC sur PR, non PIC sur PR, ou une FPI. Issu de (12).

Ci-dessous sont détaillés deux types évolutifs de PID fibrosantes : la FPI, correspondant au *pattern* scanographique et/ou histologique de PIC, et la PID sur sclérodémie systémique correspondant dans la majorité des cas au *pattern* de PINS.

5. PIC idiopathique : Fibrose pulmonaire idiopathique

La FPI est la PID idiopathique la plus fréquente. Son incidence augmente avec l'âge et apparaît typiquement entre la sixième et septième décennie. Il y a une prédominance masculine, et la majorité des patients ont un passé de tabagisme (3).

La FPI consiste en une fibrose interstitielle, chronique et progressive, limitée au poumon et caractérisée par un aspect scanographique et histologique de PIC.

Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, notamment des autres PID idiopathiques, des PID associées à une exposition environnementale ou médicamenteuse, et des PID associées aux connectivites qui peuvent donner un *pattern* de PIC (3).

La FPI doit être évoquée cliniquement devant le développement d'une dyspnée chronique, associée à une toux, de crépitations auscultatoires bilatéraux bi-basaux secs dit « velcros », d'un hippocratisme digital.

L'évolution de la maladie est généralement celle d'un déclin lent et progressif, jusqu'à l'insuffisance respiratoire terminale ou la survenue d'une complication aiguë. Cependant, il existe plusieurs histoires naturelles de la maladie et il est difficile de prédire l'évolution pour un patient au diagnostic (3) (figure 9).

La médiane de survie au diagnostic varie selon les études entre 2 et 3 ans (11,13).

Des comorbidités peuvent aggraver la sévérité de la maladie, comme l'association à un emphysème ou l'hypertension pulmonaire. Les principales causes de mortalité sont la progression de la pathologie pulmonaire, les coronaropathies, l'embolie pulmonaire, et le cancer du poumon (3).

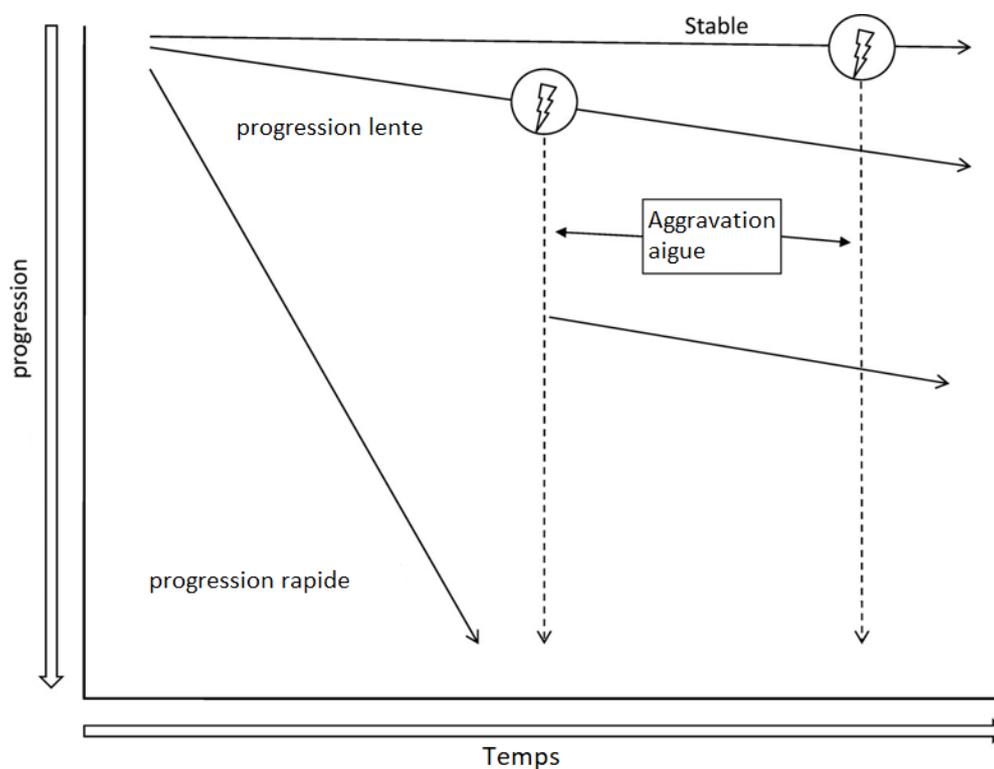


Figure 9 : histoire évolutive de la FPI. Différents profils évolutifs : progressif lent, rapide et évolution émaillée d'épisodes de dégradation aiguë (éclairs). Issu de (3).

Il n'y a pas de traitement curatif de la maladie. Il existe des traitements médicamenteux permettant de ralentir le déclin de la maladie sur le plan fonctionnel, sur la CVF, le test de marche de six minutes, mais également de diminuer le risque d'exacerbation aiguë et on retrouve une tendance à la diminution de la mortalité sans atteindre la significativité pour cette dernière.

Ces médicaments, la pirfenidone (14) et le nintedanib (15) ont été évalués chez les patients présentant une maladie de gravité légère à modérée, définie par une CVF > 50% et une DLCO > 30%.

Il n'y a donc pas de thérapeutique médicamenteuse validée pour les patients présentant une maladie à un stade sévère.

On note qu'il n'y pas d'indication retenue à un traitement par corticostéroïdes, ni par immunosuppresseur, type azathioprine ou cyclophosphamide (3,16).

L'évolution de la maladie peut être grevée par la survenue d'une d'aggravation aiguë, déclenchée par une cause extra parenchymateuse : pneumothorax, épanchement pleural, embolie pulmonaire, ou par une exacerbation aiguë de la maladie. Celle-ci est définie par une détérioration respiratoire significative, d'une durée inférieure à 1 mois associée à l'apparition d'infiltrats alvéolaires bilatéraux au scanner thoracique non expliqués par une surcharge d'origine vasculaire (17).

L'exacerbation aiguë est dite idiopathique, ou déclenchée par la survenue d'une pneumopathie infectieuse, d'une toxicité médicamenteuse, d'une inhalation ou après une intervention chirurgicale ou endoscopique. La mortalité intra-hospitalière est de plus de 50% et la médiane de survie après un épisode de 3 à 4 mois selon les études (17).

Cette définition est utilisée par extension pour les exacerbations survenant sur les autres étiologies de PID fibrosantes.

Une exacerbation aiguë a plus de risque de survenir lorsque la maladie est à un stade avancé, que les paramètres fonctionnels sont bas (CVF, DLCO, test de marche de 6 minutes), lorsqu'il existe une hypertension pulmonaire, une hypoxémie importante, ou en cas de majoration de la dyspnée ou de déclin récent de la CVF (17).

De même, il n'y a pas de traitement validé des exacerbations aiguës. La prise en charge consiste généralement en des soins non spécifiques : oxygénothérapie, antibiothérapie en cas de pneumopathie associée, et en la perfusion de fortes doses de corticostéroïdes intraveineux, 1000mg/j de méthylprednisolone pendant 3 jours. Il n'y a pas d'étude contrôlée faisant la preuve de leur efficacité (17). Parfois, l'utilisation de corticoïdes est associée à la perfusion d'immunosuppresseurs, tel que le cyclophosphamide, dont aucun n'a fait la preuve objective de son efficacité à ce jour.

6. PINS secondaires : Connectivites et sclérodémie systémique

De nombreuses connectivites peuvent se compliquer d'une atteinte pulmonaire et notamment d'une PID (18) :

La sclérodermie systémique, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, les myopathies inflammatoires idiopathiques (dermatomyosite et polymyosite), la connectivite mixte.

D'autres cas se développent dans un contexte dysimmunitaire sans remplir les critères diagnostiques d'une connectivite en particulier. On parle alors de connectivite indifférenciée et c'est dans ce sens qu'ont été développés les critères d'IPAF (19).

Enfin, de rares cas sont décrits sur lupus systémique.

Le tableau 3 synthétise les atteintes possibles et leurs fréquences.

| | SSc | PM/DM | Sd GSj | PR | LS | Mixte |
|------|------|-------|--------|----|----|-------|
| PIC | ++ | ++ | + | ++ | + | + |
| PINS | ++++ | ++++ | + | + | ++ | ++ |
| PO | + | ++ | + | + | + | - |
| DAD | + | ++ | + | + | ++ | - |
| LIP | - | - | +++ | - | - | - |

Tableau 3 : types de PID en contexte de connectivite. Issu de (20)

Légende : ++++ : fréquence maximale, + : fréquence minimale, - : atteinte rare. SSc : sclérodermie systémique, PM : polymyosite, DM : dermatomyosite, Sd GSj : Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, PR : polyarthrite rhumatoïde, LES : lupus systémique, mixte : connectivite mixte.

DAD : dommage alvéolaire diffus ; *LIP* : pneumopathie interstitielle lymphoïde ;

PO : pneumopathie organisée. Issu de (20).

Le développement d'une PID sur sclérodermie est la plus étudiée dans la littérature.

La sclérodermie systémique est une pathologie systémique auto-immune caractérisée par le développement d'une fibrose extensive, d'une vasculopathie et par la présence d'auto-anticorps contre plusieurs antigènes cellulaires. Sa prévalence varie selon les études de 5 à 300 cas /1000000 habitants et son incidence de 2,3 à 22,8 cas/1000000 habitants, avec une prédominance féminine. Elle est catégorisée cliniquement selon l'extension de la sclérose cutanée en sclérodermie systémique cutanée limitée ou diffuse (21).

L'atteinte pulmonaire est fréquente et peut être responsable de PID, d'hypertension pulmonaire, ou de manifestations pleurales.

Selon les séries, la mise en évidence d'une pneumopathie interstitielle au scanner thoracique est retrouvée dans 91% des cas (22), et dans 57 % à 86 % des cas selon la présentation limitée ou diffuse de la maladie (23).

Une ancienne série autopsique retrouvait dans 74 % des cas la présence d'une pneumopathie interstitielle (24).

Enfin, une atteinte fonctionnelle respiratoire représentée par un syndrome restrictif est retrouvée selon les séries dans 40 % dans cas, définie par une CVF < 75% de la théorique, à 66 % des cas (25). Elle se présente dans 13% des cas avec une atteinte sévère, définie par une CVF < 50% de la théorique (26).

L'atteinte pulmonaire par fibrose est devenue la première cause de mortalité, depuis la prescription d'inhibiteur d'enzyme de conversion dans la prise en charge de la crise rénale sclérodermique (27).

Le *pattern* scanographique le plus fréquent semble être celui de PINS, et on note un chevauchement fréquent avec le *pattern* de PIC par la présence de rayons de miel (28).

Le *pattern* histologique le plus fréquent est également la PINS (77,5 % des cas sur une étude de 2002 sur 80 patients) et il n'y a pas de différence de survie entre les *patterns* de PINS et de PIC contrairement à ce qui est décrit dans la polyarthrite rhumatoïde (10).

Enfin, le pronostic des PID sur connectivite est meilleur que celui des PID idiopathiques. Ceci est dû d'une part à la prévalence plus importante du *pattern* de PINS en contexte de connectivite par rapport à la PIC, et également au meilleur pronostic des patients ayant un *pattern* de PIC en contexte de connectivite par rapport aux patients ayant une PIC idiopathique, c'est-à-dire une FPI (29) (figure 10).

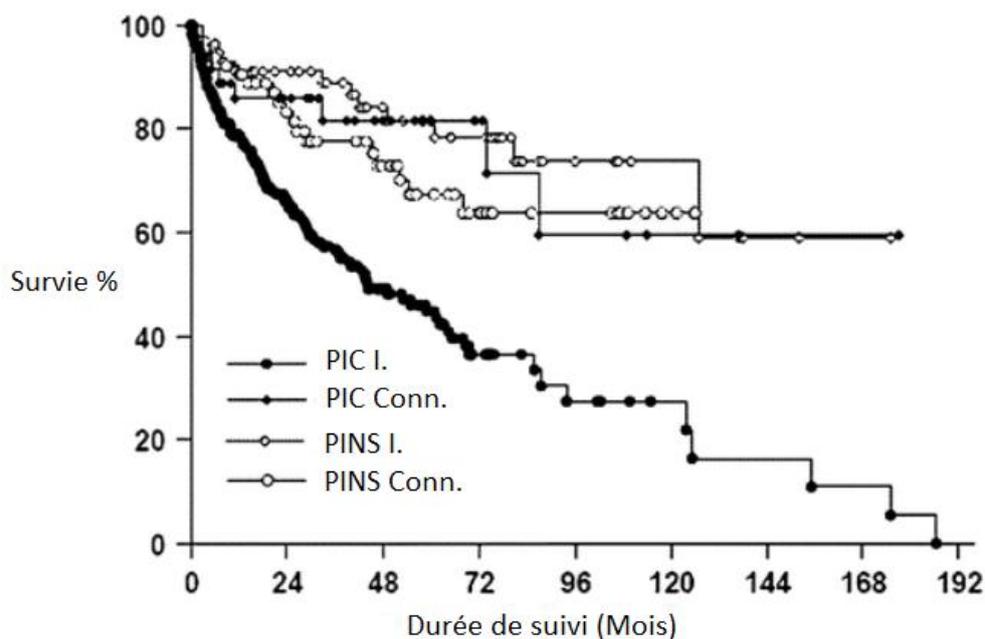


Figure 10 : Courbe de survie en fonction du *pattern* histologique et de l'étiologie. PIC I : PID idiopathique, PIC Conn. : PIC sur connectivite, PINS I. : PINS Idiopathique, PINS Conn. : PINS sur connectivite. Issu de (29).

La prise en charge repose sur l'évaluation de l'ensemble des complications et atteintes d'organes liées à la sclérodermie, la prévention vaccinale liée à la prescription d'immunosuppresseurs, l'entretien par kinésithérapie d'assouplissement et ergothérapie.

Les recommandations de l'EULAR de 2017 (30) évaluent les thérapeutiques médicamenteuses selon les atteintes d'organes liées à la sclérodermie, les principales étant la prise en charge du phénomène de Raynaud, des ulcères digitaux, de la sclérose cutanée, de l'atteinte interstitielle pulmonaire, de l'hypertension artérielle pulmonaire, de l'atteinte digestive et de la crise rénale sclérodermique.

Les recommandations concernant l'atteinte interstitielle pulmonaire font état de la prescription de cyclophosphamide dans les atteintes interstitielles évolutives liées à la sclérodermie ou de la réalisation de greffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients ayant une forme rapidement progressive de sclérodermie avec un risque de d'insuffisance d'organe.

Par ailleurs, le mycophénolate mofétil est également utilisé en raison d'une efficacité équivalente sur la stabilité de la fonction respiratoire à 2 ans de traitement dans une étude comparative en aveugle de 2016, contrôlée par du cyclophosphamide oral. On retrouvait par ailleurs moins de cytopénie dans le groupe traité par mycophénolate mofétil (31).

7. Autres et PID inclassables

Dans les recommandations relatives à la classification des PID idiopathiques de 2002 (2) puis de 2013 (8), la notion de PID inclassable apparaît, reflétant les situations pour lesquelles un diagnostic ne peut être réalisé en raison d'une incohérence des différents examens ou de l'impossibilité de poursuivre les explorations. Les situations définies sont les suivantes :

- Données cliniques, radiologiques ou histologiques en inadéquation, dues par exemple à un mauvais prélèvement.
- Discordance majeure entre les résultats cliniques, radiologiques et histologiques :
 - Modification des résultats scanographiques ou histologiques après un traitement, par exemple une corticothérapie,
 - Nouvelle entité peu ou mal définie,
 - *Patterns* scanographiques ou histologiques multiples chez un même patient (par exemple PIC et pneumonie à éosinophiles).

Dans ces situations, il est conseillé de proposer un traitement basé sur le diagnostic le plus probable après une discussion multidisciplinaire entre clinicien, radiologue et anatomo-pathologiste.

Dans la littérature, la proportion de PID inclassable est estimée de 10% (32) à 24% (33). La mortalité semble être intermédiaire entre celle observée dans la FPI et celle dans un groupe de PID autre que FPI (connectivite, PINS idiopathique, PHS) (32).

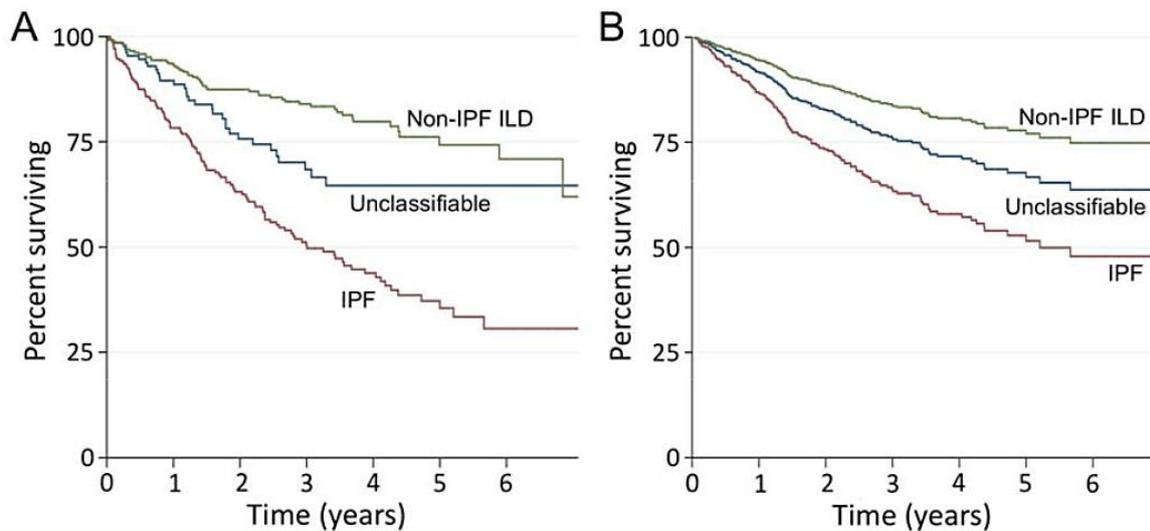


Figure 11 : Courbe de survie de Kaplan-Meier comparant FPI, PID inclassables et PID non FPI (connectivite, PINS idiopathique, PHS). A : analyse non ajustée. B : ajustement selon l'âge, le sexe, la CVF et la DLCO. Issu de (32)

Enfin, la notion d'IPAF (*Interstitial Pneumonia with Auto-immune Features*) a été définie en 2015 pour homogénéiser les critères de classification des PID survenant dans un contexte dysimmunitaire sans remplir les critères diagnostiques d'une connectivite en particulier, après exclusion des autres diagnostics de PID, afin de préciser l'étiologie entre PID idiopathiques et secondaires, pour qui le pronostic est différent.

Au moins 2 caractéristiques sur 3 doivent être retenues, parmi lesquelles (19) :

- Domaine clinique : mains de mécaniciens, ulcération digitale, phénomène de Raynaud, arthrite inflammatoire, télangiectasies...
- Domaine biologique : Anticorps antinucléaires homogènes > 1/320 ou type nucléolaire ou centromère, anticorps anti-CCP, anti-SSA, anti-SSB...
- Domaine morphologique : *pattern* histologique ou scanographique de PINS, PO, LIP, PINS+PO...

B. Cyclophosphamide

1. Généralités

Le cyclophosphamide a été développé dans les années 1950 par un laboratoire Allemand, dans le cadre de la recherche contre le cancer.

Il s'agit d'un dérivé des moutardes azotées de la classe des oxazaphosphorines. L'idée de son développement repose sur le phénomène de « latention » : une molécule rendue pharmacologiquement inactive sous une forme de transport, et secondairement activée par des procédés enzymatiques dans l'organe cible.

Le métabolisme du cyclophosphamide suit trois étapes : activation, toxification, désactivation. L'activation se produit par l'action du cytochrome P-450 dans le foie et mène à la formation d'hydroxy-cyclophosphamide, suivi d'une toxification par l'élimination spontanée d'acroléine par voie urinaire et de dérivés d'acide phosphorique diamide, agent directement alkylant, par l'action d'enzymes particulièrement actives dans les cellules cancéreuses.

Cette libération survient principalement dans le secteur intracellulaire par action enzymatique et résulte en l'inhibition de l'ADN polymérase impliquée dans la synthèse de l'ADN et en la fixation du radical alkyl sur l'ADN, bloquant le cycle cellulaire en phase G2.

Ces phénomènes permettent un gain d'une relative sélectivité anti-cancéreuse.

Enfin, la désactivation entraîne l'élimination en composés inactifs : kéto-cyclophosphamide et carboxyphosphamide (34).

L'acroléine est éliminée par voie urinaire avec une toxicité concentration-dépendante pour les reins et la vessie. Cette toxicité directe entraîne des effets secondaires précoces et tardifs : la cystite hémorragique et le cancer de vessie respectivement.

L'administration concomitante intraveineuse ou par voie orale de Mesna permet une limitation de cette toxicité. Le Mesna est éliminé par voie urinaire, activé dans les cellules tubulaires rénales en un composé thiol et permet une détoxification locale, dose-dépendante, de l'acroléine notamment (34).

Le blocage du cycle cellulaire en phase G2 par inhibition de la transcription et de la traduction de l'ADN, en réalisant une liaison covalente par un radical alkyl, est responsable de l'effet cytotoxique du cyclophosphamide (34).

Cette action cytotoxique entraîne une immunodépression, dose dépendante, induite par la diminution du nombre de lymphocytes T et B (35). Cette déplétion lymphocytaire reste prolongée uniquement pour les lymphocytes T, le nombre de lymphocytes B se normalisant à 6 mois (36). Cependant, la sécrétion d'immunoglobulines par les lymphocytes B périphériques

reste diminuée (37) et la formation d'auto-anticorps pathogènes est diminuée pendant une période plus prolongée également (36).

Le cyclophosphamide entraîne également une déplétion des autres lignées cellulaires au niveau médullaire, responsable de la toxicité hématologique. La déplétion maximale des polynucléaires neutrophiles circulants survient entre 10 à 14 jours après une dose unique, et entre 7 à 10 jours pour les lymphocytes (36).

2. Toxicités

Le cyclophosphamide est responsable de nombreux effets secondaires aigus, liés soit à l'action cytotoxique du traitement soit à l'élimination des métabolites par voie urinaire. Il existe également des effets secondaires tardifs.

On note que le profil de toxicité est différent entre la perfusion de cyclophosphamide intraveineuse mensuelle et la prise orale quotidienne. Ceci est expliqué notamment par une plus faible dose totale cumulée pour la même durée de traitement en perfusion. La fréquence de cystite hémorragique et de cancer de vessie est ainsi plus élevée avec la prescription orale quotidienne (35).

Le tableau 4 résume les différentes toxicités du cyclophosphamide.

| | Cancer | Médullaire | Gonad. | Terat. | Pulm. | Hep. | Intestinal |
|----------|--------|------------|--------|--------|-------|------|------------|
| CYC oral | +++++ | ++ | +++++ | +++++ | ++ | + | + |
| CYC IV | +++ | +++ | +++ | +++++ | + | + | +++ |

Tableau 4 : toxicités du cyclophosphamide (CYC) en utilisation orale ou intra-veineuse. Gonad. : toxicité gonadique, Terat. : tératogénicité, Pulm. Toxicité pulmonaire, Hep. : hépatique. Issu de (35)

Effets secondaires principaux :

*Aigus :

- Cytopénies : leuco-neutropénie-lymphopénie, anémie, thrombopénie,
- Infections,
- Troubles digestifs : nausées-vomissements,
- Cystite hémorragique,
- Tératogénicité,
- Rarement : hépatite aigue et pneumopathie.

*Tardifs :

- Dysfonction ovarienne et azoospermie,
- Cancers : vessie et cutané non mélanique,
- Myélodysplasie et leucémie.

Plusieurs études font état des complications liées à l'utilisation du CYC per os et intra-veineux dans les pathologies dysimmunitaires :

- Dans une étude parue en 1996 concernant 100 patients traités par du CYC associé à une corticothérapie pour lupus systémique (LS), 45% développaient une infection. Le taux montait à 68% des patients lorsqu'il était utilisé une thérapie séquentielle par CYC intra-veineux suivi de CYC per os (38). Par ailleurs, les patients traités par CYC associé à une corticothérapie présentaient plus d'infection que ceux traités par corticoïdes seuls (45% contre 12%). Les facteurs de risques indépendants de développer une infection dans l'étude étaient un taux de globules blanc inférieur à 3000/ml et un traitement séquentiel par CYC intra-veineux puis per os.
- Dans une série de 75 patients traités par CYC intra-veineux en bolus mensuel à posologie moyenne de 764mg pour une indication de LS ou de vascularite, le taux d'infections était de 28%, dont 1,8% d'infections sévères. Il n'y avait pas de développement de cystite hémorragique lorsque le traitement était associé au Mesna de manière systématique. Il n'était retrouvé qu'un seul cas de neutropénie (39).
- Dans une autre série de 65 patients traités par bolus de CYC intra-veineux en contexte de sclérodermie systémique, LS ou de vascularite, 60% des patients présentaient des effets secondaires (40) :
 - o 37% d'infections,
 - o 29% de nausées,
 - o 17% de vomissements,
 - o 11% de douleur abdominales,
 - o Et un cas de pancytopénie.

L'utilisation du CYC entraîne également un surrisque de pathologies néoplasiques à long terme. Dans une étude parue en 2014, sur 293 patients traités par CYC intraveineux dans le cadre de granulomatoses avec polyangéite et suivis pendant une durée médiane de 9,7 ans, le risque relatif de développer une maladie néoplasique comparée à la population générale était (41) :

- Pour le cancer de vessie : de 5,3 (entre 5-9 ans suivant le diagnostic) à 14,4 (10-14 ans). Le risque restait élevé au long cours (risque relatif de 10,5 entre 15 et 19 ans suivant le diagnostic).
- Pour le cancer cutané non mélanique : de 7 à partir de 2 ans après le diagnostic.
- Pour la leucémie : de 23,9 (entre 5 et 9 ans après le diagnostic).

L'incidence des cancers (cutané non mélanique, vessie, leucémie) augmentait au-delà d'une dose totale cumulée de 36g de CYC.

Par ailleurs, de rares cas d'hépatites aiguës ont été décrits (42).

De même, de très rares cas de toxicités pulmonaires ont été décrits. Une série américaine a identifié 6 cas de pneumopathie induite par le CYC en 20 ans, avec deux présentations différentes : une forme précoce répondant à l'arrêt du traitement et à la mise en route d'une corticothérapie et une forme tardive associée à des épaissements pleuraux bilatéraux évoluant vers l'insuffisance respiratoire terminale (43).

Enfin, le CYC entraîne une toxicité gonadique. En exemple, dans une étude de 1996, 54% des femmes traitées par CYC intraveineux dans le cadre d'un LS présentaient une dysfonction ovarienne et 41% une ménopause précoce (avant 40 ans). La dysfonction ovarienne était associée avec la durée du traitement par CYC et un début tardif du traitement. Le CYC était responsable également d'azoospermie chez les hommes (44).

On note que le CYC est un puissant agent tératogène, et qu'une contraception est indiquée pendant toute la durée du traitement (45).

3. Utilisation

En France, l'autorisation de mise sur le marché du cyclophosphamide est la suivante :
« Commission de la transparence de l'HAS du 21 octobre 2015 pour l'utilisation du cyclophosphamide 500 mg ou 1000mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion :

Le cyclophosphamide est indiqué pour le traitement de :

- leucémie lymphocytaire chronique ;
- leucémie lymphocytaire aiguë ;
- pour le conditionnement avant une greffe de moelle osseuse, dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë, de la leucémie myélogène chronique et de la leucémie myélogène aiguë ; en association avec une irradiation totale du corps ou le busulphan ;
- lymphome de Hodgkin, lymphome non Hodgkinien et myélome multiple ;

- cancer métastatique de l’ovaire et du sein ;
- sarcome d’Ewing ;
- cancer bronchique à petites cellules ;
- neuroblastome avancé ou métastatiques ;
- maladies auto-immunes engageant le pronostic vital, comme les formes progressives sévères de néphrite lupique et la granulomatose de Wegener. »

L’utilisation du cyclophosphamide en pneumologie est donc basée sur des arguments bibliographiques et non sur l’AMM.

4. Utilisation dans les PID : revue de la littérature

En pneumologie, le cyclophosphamide est parfois utilisé dans le cadre des pneumopathies interstitielles diffuses. Il est employé dans les PID associées aux connectivites à visée d’épargne cortisonique ou en cas d’atteinte sévère, et notamment dans la sclérodermie systémique. Son utilisation est décrite également dans les PID associées aux myosites.

Par ailleurs, il est parfois utilisé dans les exacerbations aiguës de fibrose pulmonaire idiopathique et d’autres PID, en association à des bolus de corticoïdes intra veineux.

D’autres utilisations ont été décrites dans la littérature sur la base de cas cliniques.

Revue de la littérature à propos de l’utilisation du cyclophosphamide dans les PID :

a) FPI

Plusieurs études rétrospectives ont évalué l’utilisation du cyclophosphamide dans la FPI :

- Une étude de 2004, réalisée chez 164 patients, ne retrouvait pas de différence en terme de mortalité dans l’évaluation du cyclophosphamide per os associé à une corticothérapie orale, comparativement à un groupe contrôle sans traitement (46).
- Une étude de 2006 a comparé l’utilisation de différents agents cytotoxiques (azathioprine oral ou CYC oral), en plus d’une corticothérapie orale, de manière rétrospective sur 82 patients, avec une médiane de traitement de 12 mois. Il n’y avait pas de sous-groupe évaluant un immunosuppresseur plutôt qu’un autre de manière indépendante. La survie médiane était supérieure dans le groupe traité par immunosuppresseur (45 mois contre 25 mois dans le groupe contrôle). En ajustant à la CVF, cet effet persistait uniquement dans le

groupe de patient ayant une CVF supérieur à 70 %, correspondant aux formes les moins sévères. Il y avait davantage d'effets secondaires infectieux dans le groupe traité par immunosuppresseur (47).

- Une étude randomisée contrôlée plus ancienne de 1989 évaluait déjà l'utilisation du CYC *per os* en plus d'une corticothérapie orale, chez 43 patients. Il n'y avait pas de différence en termes de survie globale à 3 ans, mais une durée de traitement sans événement (échec du traitement défini par l'aggravation de critères fonctionnels ou décès) significativement plus longue dans le groupe traité par CYC. Cette différence est en partie expliquée par de plus gros volumes pulmonaires à l'admission dans le groupe traité par CYC, et cet avantage n'était pas retrouvé dans le groupe de patients ayant une CPT < 60 % (48). Enfin, les critères diagnostiques de la fibrose pulmonaire idiopathique de l'époque étaient différents.

En synthèse, compte tenu des résultats disparates selon les études, et du risque d'effets secondaires notamment infectieux, il n'est pas recommandé d'utiliser un agent immunosuppresseur, cyclophosphamide ou azathioprine, dans le traitement de la FPI, selon les recommandations sur le diagnostic et traitement de la FPI (3,16). L'étude Panther (49), montrant une surmortalité dans un groupe de patient traité par l'association de N-acétylcystéine, prednisone et azathioprine contre placebo a modifié les pratiques, en défaveur de l'utilisation d'un immunosuppresseur dans la FPI.

b) Connectivites

Sclérodemie systémique :

L'utilisation du CYC dans les PID associées aux connectivites a été évaluée par deux études randomisées contrôlées, dans le cadre de la sclérodemie systémique.

La première étude datant de 2006 évaluait chez 145 patients la prise de CYC oral quotidienne contre placebo (50). L'étude était positive sur son critère de jugement principal, l'évolution de la CVF à 12 mois de traitement (+ 2,53 % (IC 95%, [0,28 – 4,79], $p < 0,03$)) avec une différence significative comparativement au groupe traité par placebo. On retrouvait également une différence sur la CPT et l'évaluation d'un score de dyspnée, mais pas sur la DLCO. Cependant, il était retrouvé plus d'effets secondaires dans le groupe traité par CYC : leucopénie, neutropénie, hématurie. Il n'y avait pas de différences concernant la survenue d'effets secondaires considérés comme sévères.

La deuxième étude parue également en 2006 évaluait chez 45 patients la CVF et la DLCO à 1 an d'un protocole associant 1 perfusion mensuelle intraveineuse de cyclophosphamide pendant

6 mois, puis un traitement par azathioprine oral, associés à une faible dose de cortisone (51). Il n'y avait pas de différence significative sur la DLCO à 1 an. Il y avait par contre une différence de 4,19 % sur la CVF par rapport au groupe contrôle, à la limite de la significativité (IC 95% [0,57 – 8,95] p = 0,08). On ne retrouvait pas de différence sur les autres critères évaluant la dyspnée et un score scanographique.

Enfin, une méta-analyse parue en 2018 a évalué l'utilisation intra-veineuse du CYC en contexte de PID sur sclérodémie systémique *versus* placebo et *versus* le mycophénolate mofétil par voie orale. Cette méta-analyse rassemblait un total de 495 patients : 195 dans l'évaluation du cyclophosphamide contre placebo (2 essais), et 300 dans l'évaluation contre le mycophénolate (2 essais) (52). Les critères principaux étaient l'évolution de la fonction respiratoire (CVF et DLCO) à 1 an, le développement d'effets secondaires, la qualité de vie. Les critères secondaires étaient la mortalité, l'évolution de la dyspnée, de la toux, et des capacités à l'effort. Une différence isolée sur la CVF était retrouvée contre le placebo de + 2,83% à un an (IC 95% [0,80 – 4,87], p = 0,006) mais pas sur la DLCO (-1,68%, IC 95% [-4,37 à 1,02], p = 0,22). Il n'y avait pas de différence comparativement au mycophénolate mofétil. Par ailleurs, cette méta-analyse mettait également en évidence une augmentation du nombre d'effets secondaires en termes de cytopénies et de nausées chez les patients traités par CYC contre placebo. De même, il y avait plus de cytopénies que dans le groupe traité par mycophénolate mofétil (leucopénie et thrombopénie). Enfin, on notait une amélioration du score de qualité de vie et une diminution d'un score de dyspnée contre placebo sans impact sur la mortalité. Il n'était pas retrouvé de différence contre le mycophénolate mofétil. Une analyse en sous-groupes montrait une efficacité plus importante du cyclophosphamide sur les fonctions plus sévères sur l'évaluation de la CVF à 1 an.

En synthèse, dans les recommandations de l'EULAR 2017 sur la prise en charge de la PID sur sclérodémie, il est indiqué que le CYC devrait être considéré pour le traitement des PID sur sclérodémie, en particulier chez les patients ayant une pathologie évolutive. La dose et la durée du traitement doivent cependant être évaluées individuellement selon l'état clinique et la réponse au traitement (30).

Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif :

Il n'y a pas d'étude contrôlée ni randomisée évaluant l'utilisation du CYC dans les PID liées au syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Certaines études évoquent l'utilisation et

l'efficacité de différents immunosuppresseurs associés à une corticothérapie sur les formes sévères ou évolutives de PID, dont le cyclophosphamide (53,54).

Polyarthrite rhumatoïde :

Il n'y a pas d'étude contrôlée évaluant l'efficacité du cyclophosphamide dans les PID en contexte de polyarthrite rhumatoïde.

Une étude relate l'utilisation du CYC en bolus intra veineux dans un contexte d'exacerbation de PID associées à la polyarthrite rhumatoïde (55), sans pouvoir juger de son efficacité.

Un autre étude rétrospective (56) a évalué l'utilisation du CYC en bolus intraveineux dans un groupe hétérogène de patients avec PID fibrosante comprenant des FPI, des PINS idiopathiques et PID associées à une polyarthrite rhumatoïde. L'étude a montré une diminution globale toutes étiologies confondues du déclin de la CPT entre l'année précédant le traitement et l'année suivant le traitement de -11,4% par an à +1,8% par an ($p = 0,07$), et une tendance n'atteignant pas la significativité pour la CVF. Les résultats sont cependant peu exploitables en raison de l'hétérogénéité de la population étudiée. Il n'y avait en effet pas de résultats détaillés dans le groupe de patients ayant une polyarthrite rhumatoïde.

Myopathies inflammatoires idiopathiques (myosites auto-immunes) :

Il n'y a pas d'étude contrôlée randomisée évaluant l'utilisation du cyclophosphamide dans les PID sur myopathies inflammatoires.

Plusieurs études rétrospectives font état cependant de son efficacité dans cette indication :

- Une étude de 2003 (57) a évalué de manière prospective et ouverte la prise en charge de 20 PID sur myopathies inflammatoires. 10 patients présentaient une PID rapidement évolutive et traités par 6 cycles de CYC intraveineux toutes les 3 semaines associé à une corticothérapie systémique et réévalués à 12 mois. Le traitement a permis une prévention de l'aggravation pour les 10 patients, et une amélioration en terme fonctionnel sur la CVF et la DLCO pour 9 et 8 patients respectivement, la dyspnée, et les capacités à l'exercice. On note que les 10 autres patients présentant une pathologie cliniquement stable sont traités par azathioprine, méthotrexate ou ciclosporine.
- En 2007, Yamasaki *et al.* rapportait une série de 17 patients traités par bolus de cyclophosphamide toutes les 4 semaines pendant 6 mois (58). Il était décrit une amélioration de la CVF à 10 mois pour 14 patients, avec un gain de 15 % en moyenne, une amélioration du score scanographique de fibrose, et une évolution favorable de la dyspnée pour 11 patients.

- En 2011, Marie et al ont étudié une cohorte de 107 patients pris en charge pour une PID sur myopathie inflammatoire (59). 25 patients étaient traités par bolus intraveineux de cyclophosphamide toutes les 4 semaines pour 3 à 6 cycles au total. Il a été mis en évidence une normalisation des paramètres EFR (CVF et DLCO) dans 24% des cas et une amélioration dans 40% des cas à 6 mois.
- Une étude parue en 2013 (60) a évalué l'utilisation de CYC *per os* chez 24 patients résistants aux corticoïdes, permettant une stabilisation des paramètres EFR (CVF et DLCO) à 6 et 12 mois, une diminution globale de la dyspnée et une diminution de la posologie de la corticothérapie associée. Il n'y avait pas de différence par rapport aux deux autres groupes traités par azathioprine ou mycophénolate mofétil sur ces paramètres mais un nombre d'effets secondaires plus important.

Enfin, une méta-analyse de 2015 (61) sur 59 patients traités par CYC intraveineux ou *per os* en contexte de PID sur myosite auto-immune montraient chez 34 patients une amélioration significative de la CVF de plus de 10 % à 6 ou 12 mois, soit environ 57 % des cas. Chez 27 patients sur 42 il était décrit une amélioration de la DLCO, soit 64 % des cas.

En synthèse, plusieurs études rétrospectives et une étude prospective ouverte de petit effectif semblent montrer une efficacité du CYC dans le traitement des PID sur myopathies inflammatoires, en termes d'amélioration de la fonction respiratoire. Le traitement semble indiqué dans les PID sévère, réfractaire aux corticoïdes. Aucune étude ne montre un gain sur la mortalité.

Connectivite mixte

Il n'y a pas d'étude dans la littérature évaluant l'utilisation du CYC en contexte de PID sur connectivite mixte.

c) IPAF

Une étude rétrospective de 2018 a évalué la perfusion de CYC en bolus intraveineux mensuels pendant 6 mois dans un groupe de 23 patients ayant une PID inclassable (62). Le groupe se composait de 10 patients inclassables selon la classification de PID idiopathiques, et de 13 patients remplissant rétrospectivement les critères d'IPAF. On retrouvait une modification significative de la CVF passant d'un déclin moyen de -14,8 % en moyenne dans les 6 mois précédant le traitement à une augmentation moyenne de +2,7 %

($p=0,002$) dans les 6 mois suivant. Cette variation était plus significative dans le groupe de 13 patients remplissant les critères d'IPAF, avec une variation de la CVF passant de -12.3% avant le traitement à +9,4% après ($p=0,002$), suggérant une efficacité du CYC dans ce groupe de patients.

d) PINS idiopathique

L'utilisation du cyclophosphamide a été décrite dans les PINS idiopathiques :

- Un cas clinique (63) rapporte une normalisation clinique, fonctionnelle et scanographique après perfusion de CYC intraveineux dans le cadre d'une PINS idiopathique prouvée en biopsie pulmonaire chirurgicale réfractaire à un traitement par bolus de corticoïdes.
- Une cohorte rétrospective publiée en 2009 (64) à propos de 54 patients présentant une PINS scanographique a évalué un traitement par bolus mensuel de CYC à 600mg/m², pendant 6 mois. Dans 7 cas, la PINS était prouvée par une biopsie pulmonaire chirurgicale. 9 patients avaient une connectivite (polyarthrite rhumatoïde, dermatomyosite ou connectivite mixte). Les patients ayant une sclérodémie systémique étaient exclus de l'étude. Il était retrouvé une stabilisation globale de la DLCO et de la CVF à 6 mois, et une tendance à l'amélioration dans le groupe de patients ayant des condensations parenchymateuses au scanner en faveur d'un *pattern* de pneumopathie organisée associée. L'étude rapportait 11 % d'infections.
 - Enfin, une étude prospective, ouverte, de 2005 (65) a évalué la perfusion de bolus de méthylprednisolone suivis d'un traitement par CYC oral pendant 1 an, dans un groupe de patients comprenant 27 fibroses pulmonaires idiopathiques et 12 PINS fibrosantes idiopathiques, prouvées en biopsie pulmonaire chirurgicale. On retrouvait une amélioration significative d'environ 20% de la CVF à 1 an dans le groupe PINS, 4 améliorations fonctionnelles et 8 stabilisations. A l'opposé, il n'y avait qu'une amélioration dans le groupe FPI, 14 stabilisations et 9 aggravations, pour une absence d'amélioration globale de la CVF. La survie à 4 ans était de 100% contre 40% dans les groupes PINS et FPI respectivement. On notait 21% d'effets secondaires attribuables au CYC (infections, cytopénies, cystite hémorragique, myélodysplasie).

e) Pneumopathie organisée

Quelques cas cliniques publiés rapportent l'utilisation de manière efficace du CYC associé à une corticothérapie dans le traitement d'une pneumopathie organisée. Il s'agit d'une

pneumopathie organisée associée à des lésions de fibrose sur une biopsie pulmonaire chirurgicale en contexte de polyarthrite rhumatoïde sous sel d'or (66) et d'une pneumopathie organisée sévère et réfractaire aux corticoïdes, prouvée sur une biopsie trans-bronchique, dans un contexte possiblement médicamenteux (67).

f) Sarcoïdose

Le cyclophosphamide a été utilisé dans certains cas de sarcoïdoses pulmonaires réfractaires (6). Son utilisation est également décrite dans des atteintes myocardiques (68) ou du système nerveux central (69). Cependant, depuis le développement d'autres traitements, notamment par Infliximab, le CYC n'a plus sa place dans la sarcoïdose pulmonaire réfractaire aux corticoïdes (70).

g) PHS chroniques fibrosantes

Il n'y a pas d'étude évaluant l'efficacité du CYC dans le traitement des PHS chroniques fibrosantes. Un cas clinique rapporte son utilisation dans le traitement d'une PHS sévère réfractaire à la corticothérapie, suivie de l'instauration de Rituximab permettant une évolution favorable (71).

h) Exacerbations de PID

Le CYC a été évalué en traitement de fond de nombreuses PID tel que décrit plus haut, mais il a aussi été utilisé dans le traitement des exacerbations aiguës de PID.

La définition d'une exacerbation aiguë de PID fibrosante est basée sur celle utilisée dans le cadre de la FPI, qui reste la plus étudiée.

Concernant les exacerbations aiguës de FPI, il n'y a pas de traitement médicamenteux validé. La prise en charge consiste généralement en des soins non spécifiques : oxygénothérapie, antibiothérapie en cas de pneumopathie infectieuse associée, et en la perfusion de fortes doses de corticostéroïdes intraveineux, associée parfois à la perfusion d'immunosuppresseurs, dont aucun n'a fait la preuve objective de son efficacité dans des études contrôlées.

Certaines études rétrospectives ont évalué l'utilisation du CYC dans cette indication :

- En 2011, Morawiec *et al.* décrivent une série de 17 patients (72). 10 étaient pris en charge pour exacerbation aiguë de FPI, et 7 pour exacerbation subaiguë, traités par bolus de corticoïdes intraveineux à la dose de 1000 mg de méthylprednisolone pendant 3 jours et par cyclophosphamide à la dose de 500mg intraveineux tous les 15 jours, en augmentation progressive, pour une dose maximale cumulée de 1500mg. La mortalité globale était de 28 % à 3 mois, 44 % à 6 mois, 67 % à 1 an. Elle était de 45 % à 3 mois et environ 70 % à un an pour le groupe de patients ayant une exacerbation aiguë (c'est à dire ayant une présentation clinique inférieure à 1 mois).
- En 2016, dans une cohorte de 11 patients présentant une exacerbation aiguë de FPI traités par bolus intra veineux de méthylprednisolone suivi de perfusions mensuelles de CYC pendant 6 mois, la mortalité était de 27% à 3 mois, 37% à 6 mois et 45% à 1 an (73).

A l'opposé, en 2015, une étude a évalué l'arrêt de toute corticothérapie et/ou traitement immunosuppresseur sur 24 patients présentant une exacerbation aiguë de FPI. Les auteurs ont mis en place également une antibiothérapie large spectre (74). La mortalité globale à 3 mois était de 55% et de 60% à un an. Il était retrouvé une surmortalité dans le groupe de patients ayant déjà été traités par corticoïde ou immunosuppresseur : 78% à 3 mois et 83% à 6 et 12 mois, contre 35 % à 3 et 12 mois dans le groupe n'en ayant jamais reçu. Cependant, il n'y a pas de détail sur les traitements immunosuppresseurs administrés par le passé, les molécules utilisées, leurs durées, posologies ou indications précises.

En comparaison, dans une cohorte de 163 patients présentant une dégradation respiratoire inférieure à 30 jours sur FPI, correspondant à une exacerbation aiguë d'origine infectieuse ou idiopathique dans la majorité des cas (86% des cas), la mortalité à 3 mois était de 60% et environ 75% à un an, tout traitement confondu : antibiothérapie, corticothérapie et/ou immunosuppresseur (75).

Par ailleurs, certaines études rétrospectives ont évalué l'utilisation du CYC en bolus intra-veineux dans la prise en charge d'autres types de PID fibrosantes :

- Une étude rétrospective de 2012 a évalué la mortalité après exacerbation aiguë dans un groupe de 62 patients en contexte de PID : 13 présentaient une FPI, 34 une PID idiopathique autre et 15 une PID associée à une connectivite. La mortalité à 3 mois était de 33% dans le groupe ayant une connectivite, 34% dans le groupe ayant une PID idiopathique autre que FPI et 69% dans le groupe FPI. La plupart des patients recevaient un traitement par forte

dose de corticoïdes et cyclophosphamide (60% des patients ayant une connectivite et 53% des autres) (76). Il n'y avait pas de sous-groupe évaluant l'impact du CYC.

- Une étude parue en 2009 (77) a évalué le taux d'exacerbations aiguës dans un groupe de 83 patients présentant une PID associée à une connectivite. 6 patients soit 7,2% des cas développaient une exacerbation aiguë (incidence 1,25%/an). Tous les patients étaient traités par bolus de corticoïdes intra veineux et 4 par perfusion de CYC. Tous les patients ont nécessité une ventilation mécanique et 5 patients sur 6 sont décédés. Le facteur de risque associé au développement d'une exacerbation était l'âge des patients.

En synthèse, la mortalité dans l'année suivant une exacerbation aiguë en contexte de FPI est très élevée et les différentes études rétrospectives évaluant un traitement par CYC ne montrent pas d'amélioration majeure de la mortalité. Ces résultats disparates, notamment en comparaison à la cohorte de *Papiris et al* (74) dans laquelle tout traitement immunosuppresseur est stoppé, rendent l'utilisation du cyclophosphamide très aléatoire.

Les quelques données disponibles sur les exacerbations aiguës en contexte de PID sur connectivites semblent montrer une mortalité plus faible à un an, sans pouvoir préjuger de l'impact du CYC dans ce contexte, en l'absence d'étude randomisée et contrôlée.

i) Hémorragie intra-alvéolaire

L'hémorragie intra-alvéolaire d'origine dysimmunitaire est une affection sévère et suraiguë, secondaire dans 80% des cas à une vascularite des petits vaisseaux associée aux ANCA. Le CYC est utilisé dans cette indication depuis de nombreuses années, décrit sur des séries historiques (78), associé aux corticoïdes intra-veineux et aux échanges plasmatiques dans les cas les plus graves (79).

Le pronostic de ces maladies est lié également à l'atteinte systémique et notamment rénale, et leurs prises en charge sortent du cadre de l'étude actuelle.

| | Etudes randomisées, contrôlées | Cohortes prospectives ouvertes | Cohortes rétrospectives | Cas clinique |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------|
| FPI | + | + | + | + |
| Sclérodémie systémique | + | + | + | + |
| Polyarthrite rhumatoïde | - | - | + | - |
| Syndrome de GSJ primitif | - | - | + | + |
| Myopathies inflammatoires | - | + | + | + |
| IPAF | - | - | + | - |
| PINS idiopathique | - | + | + | + |
| Pneumopathie organisée | - | - | - | + |
| PHS | - | - | - | + |
| Sarcoïdose | - | - | - | + |
| Exacerbation aiguë | - | - | + | + |
| Hémorragie intra-alvéolaire | - | - | + | + |

Tableau 5 : études réalisées à propos de l'utilisation du cyclophosphamide intra-veineux ou per os dans les PID.

C. Transplantation pulmonaire

1. Généralités

La première transplantation pulmonaire a été réalisée en 1963 par le Dr Hardy et son équipe aux Etats-Unis. Les suites opératoires immédiates ont été simples mais le patient est décédé au 18ème jour d'une insuffisance rénale terminale en décompensation, préexistante à la greffe (80).

Depuis, la transplantation pulmonaire s'est largement développée. Ainsi selon le 34^{ème} registre de l'*International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*, plus de 60 000

transplantations pulmonaires chez des adultes ont été réalisées entre 1995 et 2016 dans 170 centres différents dans le monde (81).

Le rationnel sur lequel repose le recours à la transplantation pulmonaire dans le cadre d'une pathologie respiratoire chronique et sévère est le suivant (82):

Pathologie pulmonaire chronique et terminale remplissant les critères suivants :

1. Haut risque de mortalité (>50 %) due à la pathologie pulmonaire dans les deux ans en l'absence de transplantation.
2. Haute probabilité de survie (>80 %) au moins 90 jours après transplantation pulmonaire.
3. Haute probabilité de survie (>80 %) à 5 ans post transplantation, dans le cadre d'une fonction conservée du greffon (c'est-à-dire en excluant le développement d'une dysfonction chronique du greffon).

Selon les données de l'ABM de 2016, les premières causes de transplantation pulmonaire en France sont l'emphysème-BPCO dans 32 % des cas, la mucoviscidose dans 25 % des cas et des fibroses pulmonaires pour 19 % des cas. Dans le monde en 2017, il s'agit de l'emphysème-BPCO dans 31 % des cas, des fibroses pulmonaires dans 30% des cas et de la mucoviscidose dans 16% des cas (81).

2. Transplantation sur PID fibrosantes

L'évolution défavorable des PID fibrosantes peut mener à la réalisation d'une transplantation uni- ou bi-pulmonaire.

La première transplantation uni-pulmonaire sur fibrose est rapportée en 1986 (83). Il s'agit d'un traitement validé dans le cadre des PID (3).

Plusieurs études montrent un gain en termes de survie, de qualité de vie évaluée par des échelles à la fois physiques et psychologiques, et sur l'amélioration des capacités fonctionnelles au repos et à l'exercice après transplantation pulmonaire dans ces indications (84–86).

Les recommandations ATS/ERS de 2015 concernant la prise en charge de la FPI indiquent la nécessité d'adresser à un centre de transplantation pulmonaire ce qui n'était pas le cas dans le précédent consensus de 2011.

a) *Indications et inscriptions sur liste*

Le consensus publié par l'ISHLT en 2014 apporte des recommandations concernant la sélection des patients pour transplantation pulmonaire dans le cadre des PID fibrosantes (82).

Il est nécessaire de référer les patients à un centre de transplantation pulmonaire en cas de :

- Mise en évidence en anatomopathologie ou en imagerie d'une pneumopathie interstitielle commune ou d'une pneumopathie interstitielle non spécifique fibrosante, indépendamment de la fonction respiratoire. C'est-à-dire, concernant la FPI qui correspond à un *pattern* scanographique et/ou histologique de PIC, dès le diagnostic,
- Dès que la fonction respiratoire est anormale (CVF < 80 % ou DLCO < 40%),
- Dyspnée ou limitation fonctionnelle dues à la pathologie pulmonaire,
- Nécessité d'une oxygénothérapie, de repos ou uniquement à l'exercice,
- En cas de pathologies interstitielles dans un contexte dysimmunitaire (« inflammatoires »), et même en l'absence de dégradation dans le suivi, l'absence d'amélioration de la dyspnée, de l'oxygène-requérance, et/ou de la fonction respiratoire après prise en charge médicale constitue une réponse thérapeutique insuffisante et une indication à référer au centre de transplantation pulmonaire.

L'inscription sur liste de transplantation pulmonaire se justifie dès lors qu'il existe (un seul critère suffisant) :

- Un déclin de la CVF $\geq 10\%$ à 6 mois de suivi,
- Et/ou un déclin de la DLCO $\geq 15\%$ à 6 mois de suivi,
- Et/ou une désaturation <88% ou une distance <250 m au test de marche de 6 minutes, ou un déclin >50m sur une période de 6mois,
- Et/ou une hypertension pulmonaire sur cathétérisme cardiaque droit ou échocardiographie trans-thoracique,
- Et/ou une hospitalisation liée à la survenue d'une aggravation respiratoire, d'un pneumothorax, ou d'une exacerbation aigue.

b) Contre-indications

D'après le document de l'ISHLT 2014 (82), les contre-indications absolues à la transplantation pulmonaire sont les suivantes :

- Pathologie maligne récente ou évolutive, avec un délai > 2 ans pour les cancers cutanés non mélaniques (hors carcinome baso-cellulaire) et > 5 ans pour les autres cancers ou hémopathies malignes,
- Dysfonction d'organe non traitable (cardiaque, hépatique, rénale, cérébrale), en l'absence de transplantation combinée réalisable,
- Athérosclérose évoluée ou terminale associée à une dysfonction d'organe et/ou coronaropathie non accessible à une revascularisation,
- Pathologie médicale aiguë instable, incluant notamment : sepsis, infarctus du myocarde, insuffisance hépatique,
- Coagulopathie non accessible à un traitement,
- Infection chronique non contrôlée pré-transplantation,
- Infection active à *Mycobacterium tuberculosis*,
- Déformation thoracique ou spinale sévère, menant à un syndrome restrictif sévère post transplantation,
- Obésité (IMC ≥ 35.0 kg/m²),
- Non adhérence thérapeutique, avec augmentation du risque de non adhérence post transplantation,
- Pathologie psychiatrique ou psychologique associée à l'incapacité de coopérer avec l'équipe médicale et/ou d'adhérer à une prise en charge médicale complexe,
- Isolement social,
- Déconditionnement sévère avec faible potentiel de réhabilitation,
- Addiction ou dépendance.

c) Facteurs pronostiques

Les résultats de la transplantation pulmonaire varient selon l'étiologie de la pathologie respiratoire chronique sous-jacente. Ainsi selon les données de l'ABM de 2016, les taux de survie (1993-2015) selon la pathologie sont les suivants (figure 12) :

- Fibrose pulmonaire : 63 % à 1 an, 37,9% à 5 ans,
- Mucoviscidose : 81,7 % à 1an, 62,5% à 5 ans,
- Emphysème-BPCO : 74,4 % à 1an, 61,1% à 5ans,

- HTAP : 74,2% à 1 an, 59 % à 5 ans.

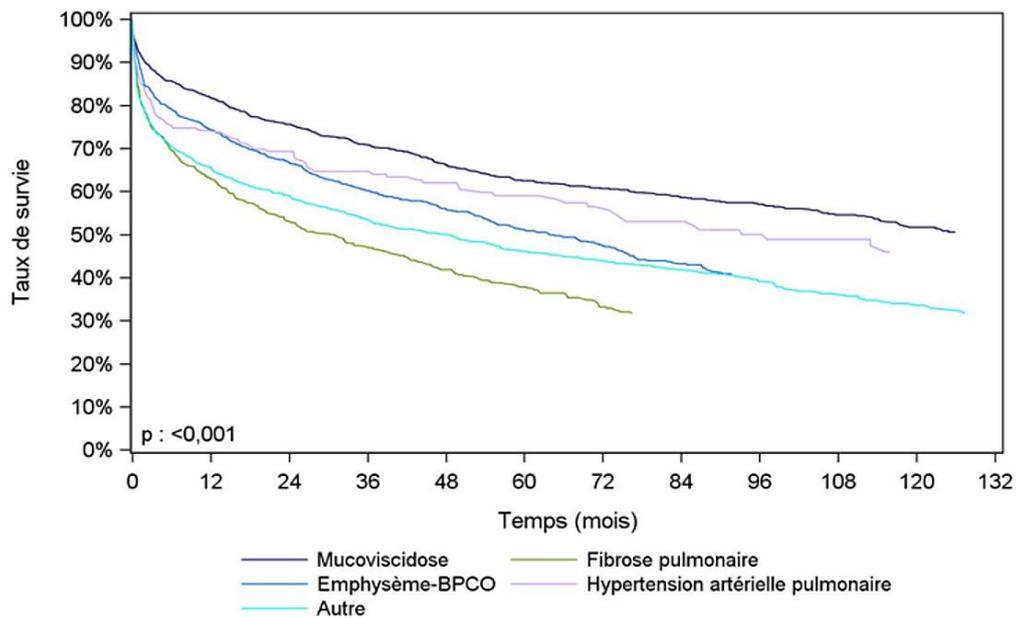


Figure 12 : courbe de survie du receveur après greffe pulmonaire ou cardio-pulmonaire selon la pathologie (1993-2015) (d'après données ABM 2016).

On constate que le groupe de patient transplanté dans un contexte de fibrose pulmonaire présente le plus mauvais pronostic à 1 et 5 ans.

Mais il faut prendre en compte de possibles facteurs confondants dans ces résultats puisque d'autres paramètres étudiés entraînent une variation importante du taux de survie post transplantation selon les données de l'ABM de 2016.

Les taux de survie (1993-2015) selon le type de greffe uni- ou bi-pulmonaire sont listés ci-dessous :

- uni-pulmonaire : 66,9 % à 1 an, 41,3 % à 5 ans,
- bi-pulmonaire : 76,1 % à 1 an, 53,9% à 5 ans.

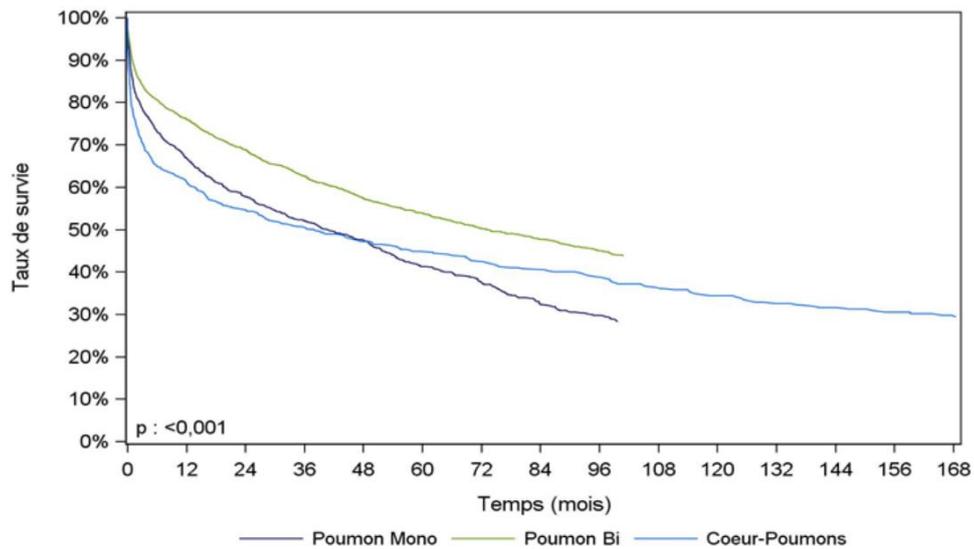


Figure 13 : Courbe de survie selon le type de greffe mono/bi-pulmonaire (1993-2015) (d'après données ABM 2016).

Par ailleurs, la survie du receveur pulmonaire varie selon la priorité (2007- 2015) selon laquelle s'est faite la transplantation pulmonaire :

- Non super-urgence : 79,8 % à 1an, 57,6 % à 5ans,
- Super-urgence : 66,8 % à 1an, 47 % à 5ans.

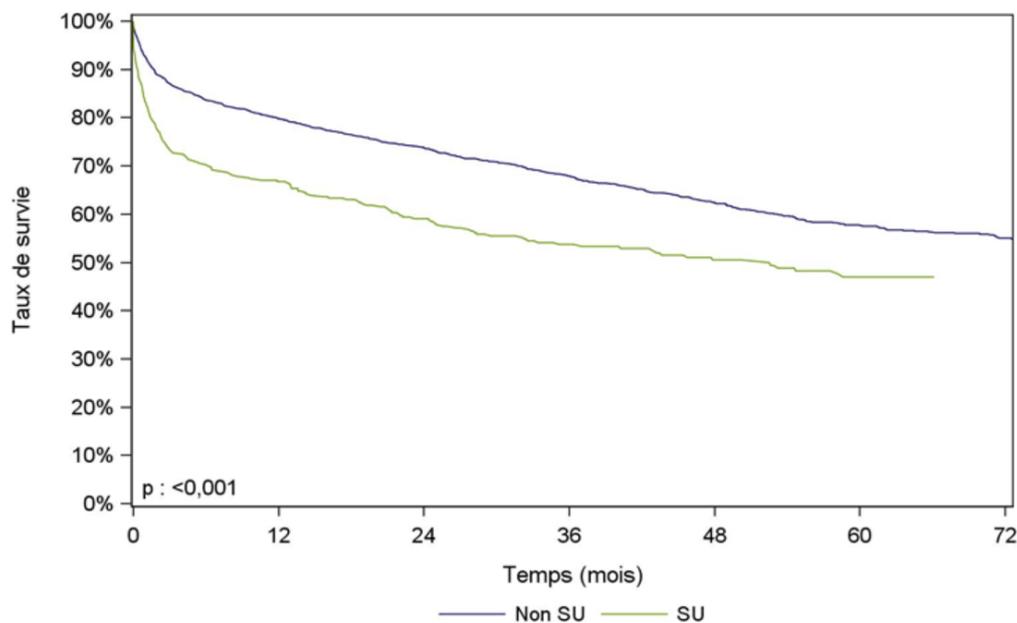


Figure 14 : Courbe de survie du receveur pulmonaire selon la priorité, SU : super-urgence (2007-2015) (d'après données ABM 2016).

La procédure de super urgence nationale a été créée en 2007 suite aux décès sur liste de transplantation pulmonaire en augmentation croissante dans le cadre de certaines pathologies, dont les PID fibrosantes.

Selon la survie du receveur pulmonaire selon l'âge du donneur :

- 0-17 ans : 67,7 % à 1 an, 45,4 % à 5 ans,
- 18-60 ans : 75,4 % à 1 an, 54,3 % à 5 ans,
- >60 ans : 72,1 % à 1 an, 45,1 % à 5 ans.

Selon la survie dépendant de la période de greffe :

- 2008-2010 : 77,1 % à 1 an,
- 2011-2013 : 78,1 % à 1 an,
- 2014-2015 : 77 % à 1 an.

Il n'y a pas de recommandation claire actuelle concernant l'indication de réaliser une transplantation soit uni- soit bi-pulmonaire dans le contexte de fibrose pulmonaire.

En effet, une étude observationnelle de 2009 (87) a évalué la mortalité après transplantation mono ou bi-pulmonaire dans le cas de la FPI. Provenant du registre américain de transplantation pulmonaire, entre 1987 et 2009, l'étude concernait 3327 patients. 64,5 % des patients bénéficiaient d'une transplantation bi-pulmonaire, pour 34,5 % d'uni-pulmonaire et la survie moyenne était plus longue pour le premier groupe. Cependant cette différence disparaissait après ajustement selon les caractéristiques du donneur, du receveur et de la procédure chirurgicale (notamment l'âge du receveur et l'année de transplantation). Par ailleurs, l'étude semble avoir retrouvé une augmentation du nombre de décès par dysfonction primaire du greffon dans le groupe bi-pulmonaire et une augmentation du nombre de décès par cancer dans le groupe mono-pulmonaire.

A l'inverse une étude rétrospective de 2015 (88) a été menée sur une cohorte de plus de 4000 patients transplantés sur FPI depuis 2005 à l'instauration aux Etats-Unis du *Lung Allocation Score* (LAS), un score d'attribution du greffon pulmonaire. La survie après transplantation bi-pulmonaire était meilleure que celle après transplantation uni-pulmonaire (65 contre 50 mois en médiane), après ajustement selon les caractéristiques du receveur, donneur et de la procédure chirurgicale.

Cette discordance est expliquée par les auteurs notamment par l'instauration du LAS depuis 2005. On note que ce résultat n'est pas retrouvé chez les patients transplantés sur BPCO-emphysème. Ce score attribue davantage de points aux patients présentant une PID fibrosante.

De ce fait, il est probable que la durée d'attente a été diminuée pour ces patients ce qui a pu améliorer les conditions dans lesquelles ont été réalisées les transplantations.

Par ailleurs, de nombreux autres paramètres influencent sur la survie dans cette étude : âge du receveur, IMC anormal (<18 ou >35 kg/m²), classe fonctionnelle NYHA, mauvais test de marche de six minutes, âge du donneur, *mismatch* HLA.

Les auteurs évoquent deux hypothèses à ce bénéfice dans le groupe de patients transplantés bi-pulmonaires : l'augmentation des capacités fonctionnelles respiratoires après transplantation bi-pulmonaire ; l'absence de complications liées au poumon natif persistantes dans les transplantations uni-pulmonaires (infections, cancer, pneumothorax, progression de l'hypertension pulmonaire).

3. Principales Complications de la transplantation pulmonaire

Les complications survenant après une transplantation pulmonaire peuvent être classées selon un ordre chronologique, et nosologique.

Ainsi, on retrouve :

- Les complications per et post-opératoires immédiates, parmi lesquelles le caillotage pleural nécessitant une reprise chirurgicale,
- La dysfonction primaire du greffon,
- Les complications immunologiques, que sont les rejets aigus cellulaires et humoraux,
- Les complications des voies aériennes et des sutures bronchiques, sténoses et déhiscences,
- Les complications infectieuses, précoces ou tardives,
- La dysfonction chronique du greffon (*Chronic Lung Allograft dysfunction : CLAD*),
- Rarement, la récurrence de la PID, situation décrite en cas de sclérodémie systémique, de sarcoïdose, d'histiocytose langerhansienne,
- Les complications néoplasiques tardives : cancers solides, notamment cutanés, et hémopathies malignes.

La figure 15 résume les principales complications post-transplantation pulmonaire et leurs délais d'apparition.

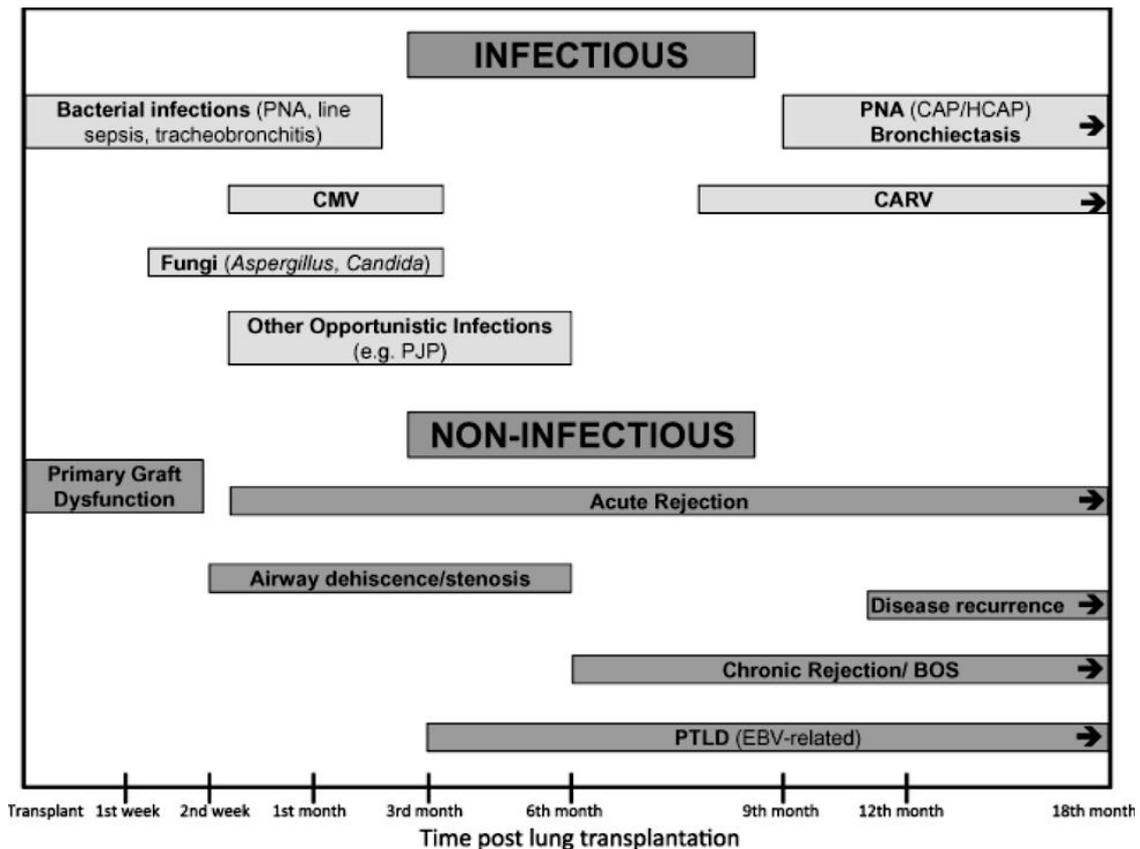


Figure 15 : principales complications post-transplantation pulmonaire, issu de (89).
 PNA : pneumonie aigue, CMV : Cytomégalovirus, PJP : pneumocystose pulmonaire,
 CAP : pneumonie communautaire, HCAP : pneumonie associée aux soins,
 PTLD : posttransplant lymphoproliferative disease.

a) Rejets aigus

Les rejets aigus se distinguent en différentes catégories :

- Le rejet aigu cellulaire, associé parfois à la bronchiolite lymphocytaire,
- Le rejet aigu humoral.

Le rejet aigu cellulaire a une définition histologique. Dans les critères de définition revus en 2007 (90), il faut distinguer plusieurs grades de sévérité du rejet aigu cellulaire, dépendant de l'importance de l'infiltrat lymphocytaire périvasculaire, classé de A0 à A4. L'infiltration lymphocytaire autour des voies aériennes distales est son penchant bronchiolaire et définit la bronchiolite lymphocytaire, classé de B0 à B2. Le diagnostic est histologique, par la réalisation de biopsies transbronchiques en bronchoscopie souple.

Le traitement consiste en une perfusion de corticoïdes intraveineux sur 3 jours à la posologie de 10-15 mg/kg de méthylprednisolone. Le traitement est indiqué à partir d'un grade > A1 et/ou ≥ B1. Il est discuté en cas de grade A1 isolé.

Il est préférable de contrôler les biopsies transbronchiques à 4 semaines afin de dédouaner un rejet aigu cellulaire persistant malgré le traitement (91).

Dans le registre de l'ISHLT 2017, 28 % des patients présentaient un rejet aigu cellulaire nécessitant un traitement (81). Le rejet aigu cellulaire est un facteur de risque indépendant de développer une dysfonction chronique du greffon, de type BOS (92).

Le rejet humoral peut se présenter comme un rejet hyperaigu survenant en post greffe immédiat lié à la réaction d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA : *donor specific antigen*) préformés contre l'HLA du receveur. Ce type de rejet est devenu très rare depuis le développement des nouvelles techniques de détection d'anticorps anti-HLA pré-transplantation et les protocoles d'induction d'immunosuppression dès le bloc opératoire.

Il existe par ailleurs le rejet aigu à médiation humorale, dont la définition est mixte et répond à plusieurs critères (93) :

- Clinique : dégradation de la fonction respiratoire,
- Biologique : mise en évidence d'anticorps anti-HLA DSA circulant,
- Histologique : mise en évidence de signes évocateurs tels que la capillarite neutrophile, et dépôts capillaires de la fraction du complément C4d,
- Absence de diagnostic différentiel.

Le rejet aigu humoral est décrit dans environ 5 % des transplantations et a un pronostic sévère (91). Son traitement repose sur la réalisation d'immunoglobulines intraveineuses, d'échanges plasmatiques et de rituximab, un anti-CD20. Il est un facteur de risque de dysfonction chronique du greffon.

b) Complications infectieuses

Les complications infectieuses sont fréquentes dans les suites d'une transplantation pulmonaire (94) et le site le plus touché est le tractus respiratoire, dont la première manifestation est la pneumonie bactérienne (89).

Durant le premier mois post transplantation, la majorité des infections sont nosocomiales. Par la suite, les infections opportunistes deviennent plus fréquentes, jusqu'à environ 6 mois. Celles-ci sont représentées principalement par les infections à CMV et à d'autres germes opportunistes comme la pneumocystose.

Après 6 mois – 1 an post transplantation, les infections sont surtout de nature communautaire bactérienne ou virale, associées à la persistance des infections liées aux soins.

Dans une cohorte de 51 patients (94) transplantés pulmonaires, 71 épisodes infectieux ont pu être décomptés, dont 75 % des cas durant la première année post-transplantation. L'infection était pulmonaire dans 60 % des cas, dont 48 % d'origine bactérienne et 35 % d'origine virale. Les infections fongiques et mycobactériennes représentaient 13% et 4% des cas respectivement. Dans une cohorte prospective de 2007, l'incidence des infections pulmonaires était de 72 pour 100 patients / année, dont la majorité d'origine bactérienne (82,7%). Les infections virales survenaient plus tardivement que les infections à bacilles gram négatifs (95).

De nombreux facteurs inhérents à la transplantation pulmonaire expliquent la fréquence élevée des infections respiratoires, parmi lesquels des facteurs anatomiques :

- Interruption de la circulation artérielle bronchique,
- Dénervation du greffon pulmonaire,
- Interruption du drainage lymphatique,
- Complications de l'anastomose bronchique par ischémie bronchique.

Il faut considérer aussi la colonisation microbiologique du greffon et des voies aériennes du receveur et particulièrement si le poumon controlatéral natif est conservé dans le cadre d'une transplantation uni-pulmonaire. L'immunosuppression induite par le traitement antirejet intervient également.

Dans le registre de l'ISHLT de 2009, la première cause de mortalité durant la première année post greffe était la survenue d'infection non à CMV, responsable de 35% de la mortalité. Le développement d'une bronchiolite de type BOS, le phénotype le plus fréquent de dysfonction chronique du greffon, représentait 4,6% des cas. A partir d'un an post transplantation, le développement d'un BOS devient la première cause de mortalité, représentant 25,3 % entre 1 et 3 ans, 28,9 % entre 3 et 5 ans et 24,7 % entre 5 et 10 ans, contemporain d'une baisse progressive des infections responsable de décès, de 23,1 % entre 1 et 3 ans à 17,9 % entre 5 et 10 ans (96).

c) Dysfonction chronique du greffon : CLAD

En 2014, Verleden *et al* définissent le terme CLAD (dysfonction chronique du greffon), comme un déclin de la fonction respiratoire de plus de 10% du VEMS et/ou de la CVF par rapport à la valeur basale post transplantation, persistant pendant plus de 3 semaines, et le plus souvent inexplicable (97).

La figure 16 explique la démarche diagnostique suivant l'apparition d'une dysfonction respiratoire après transplantation pulmonaire :

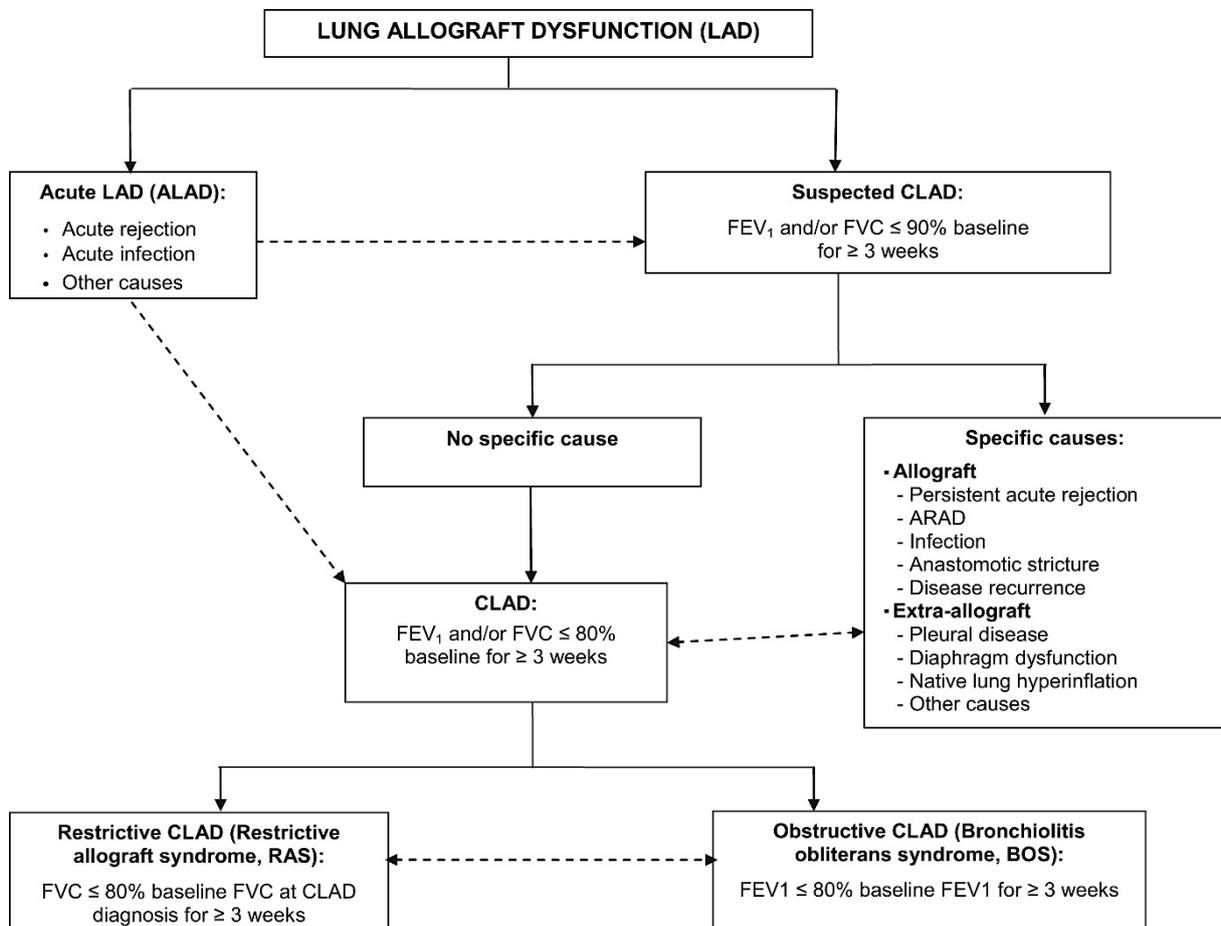


Figure 16 : Définition et arbre diagnostique du CLAD : RAS et BOS selon (97)

Après avoir éliminé une cause aiguë représentée par une infection ou un rejet aigu, il est nécessaire pour le diagnostic de CLAD de rechercher et d'infirmer les diagnostics différentiels, que sont par exemple la persistance d'un rejet aigu résistant au traitement, une complication anastomotique, la récurrence de la pathologie respiratoire ou une autre complication diaphragmatique ou pleurale. Un certain nombre d'examen complémentaires sont réalisés dans ce but (92), en commençant par un scanner thoracique coupes fines et une endoscopie bronchique souple avec enquête microbiologique et biopsies transbronchiques.

A l'issue de cette démarche diagnostique, en l'absence d'autres explications à la dégradation fonctionnelle respiratoire, le terme de CLAD est utilisé, dont 2 phénotypes principaux sont décrits :

- Le BOS : *Bronchiolitis Obliterans Syndrome*, correspondant au phénotype obstructif,

- Le RAS : *Restrictive Allograft Syndrome*, correspondant au phénotype restrictif.

Syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) (92):

Le BOS correspondant à une obstruction des voies aériennes distales associée à un déclin persistant du VEMS. Il est défini par une valeur de VEMS $<$ ou égal à 80% de la valeur basale de référence post transplantation, baisse persistante sur 3 semaines, et après un intervalle de 3 mois après l'intervention. Il s'y associe un profil obstructif sur la spirométrie voire une hyperclarté radiologique. La classification BOS est donc spirométrique :

| | |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| BOS 0 | VEMS $>$ 90% de la valeur basale et DEMM ₂₅₋₇₅ $>$ 75% de la valeur basale |
| BOS 0-p | VEMS 81% à 90% de la valeur basale et/ou DEMM ₂₅₋₇₅ \leq 75% de la valeur basale |
| BOS 1 | VEMS 66% à 80% de la valeur basale |
| BOS 2 | VEMS 51% à 65% de la valeur basale |
| BOS 3 | VEMS \leq 50% de la valeur basale |

Tableau 6 : classification spirométrique des BOS selon (98)

Légende : Valeur basale : moyenne des deux meilleures valeurs post transplantation obtenue à au moins 3 semaines d'intervalles, en l'absence de bronchodilatateur.

La baisse du VEMS est un marqueur reproductible et sensible du développement d'un rejet chronique de type bronchiolite oblitérante, dont le diagnostic direct est histologique. Cette définition clinique est adoptée depuis 1993, en raison du diagnostic histologique difficile de bronchiolite oblitérante par biopsie pulmonaire chirurgicale (99).

Le développement d'un BOS concerne environ 50 % des patients après 5 ans de transplantation pulmonaire et il s'agit de la première cause de mortalité après la première année post transplantation (100). Selon HENG D *et al*, sur une cohorte de 230 patients transplantés pulmonaires entre 1984 et 1995, la probabilité actuarielle de développer un BOS à 5 ans était de 64%. Après le début du BOS, la survie moyenne était de 51% à 3 ans. Enfin, le surrisque de mortalité était à près de 6 après le diagnostic de BOS (HR 5,96, IC95% [3,61 – 9,83]) (101).

Les facteurs de risques reconnus de développer un BOS sont les suivants (92) :

- Dysfonction primaire du greffon,
- Rejet aigu cellulaire $>$ A1,

- Bronchiolite lymphocytaire > B0,
- Rejet humoral,
- Reflux gastro-oesophagien,
- Pneumonie à CMV,
- Infection virale respiratoire,
- Colonisation /infection à *Pseudomonas aeruginosa*,
- Colonisation aspergillaire, infection fongique,
- Auto immunité anti-collagen V,
- LBA neutrophilique.

La prise en charge de la dysfonction chronique du greffon de type BOS repose sur des recommandations de faibles évidences, en raison de l'absence d'études randomisées, contrôlées.

Elle débute par la gestion des facteurs de risque (92):

- Traitement des infections virales, fongiques et bactériennes, et notamment des infections et colonisations à *Pseudomonas aeruginosa*, particulièrement associées au risque de développer un BOS,
- Prise en charge des rejets aigus cellulaires par bolus intraveineux pendant 3 jours de corticoïdes à la dose de 1000 mg (10-15 mg/kg) de méthylprednisolone, en cas de rejet de stade > A1 et/ou supérieur ou égal à B1,
- Majoration de l'immunosuppression à 30 mg par jour d'équivalent prednisone per os en cas de rejet aigu cellulaire A1 et symptomatique (dyspnée, toux ou asthénie),
- Prise en charge du reflux gastro-oesophagien, et recommandation à une fundoplicature chirurgicale par les techniques de Nissen ou Toupet en cas de RGO associé à un déclin de la fonction respiratoire contemporain du début d'un BOS.

Les thérapeutiques spécifiques recommandées après le début d'un BOS sont peu nombreuses (92) :

- Mise en route d'un traitement par azithromycine, 250mg trois fois par semaine. En effet, dans plusieurs études observationnelles ce traitement était associé à une amélioration de la fonction respiratoire après le début d'un BOS, et particulièrement dans le groupe des patients ayant un LBA neutrophilique,
- Modification de l'immunosuppression de la ciclosporine au tacrolimus,
- Discuter la re-transplantation, en cas de BOS évolutif réfractaire.

D'autres thérapeutiques sont décrites, telles que la réalisation de photo-chimiothérapie extra-corporelle, l'utilisation d'inhibiteur de mTOR (sirolimus), d'alemtuzumab ou de thymoglobulines. Mais d'autres études sont nécessaires pour préciser leurs places, préventives ou après l'apparition d'un BOS.

RAS : restrictif allograft syndrome (102)

Le RAS est défini comme un déclin persistant du VEMS à moins de 80% de la valeur basale post-transplantation, associé à un déclin de la CPT à moins de 90% de la valeur basale, sur 3 semaines minimum. Il s'agit d'un phénotype de CLAD, et il semble avoir un moins bon pronostic que le CLAD de type BOS. Il est associé à la présence d'infiltrats pulmonaires scanographiques, prédominant aux lobes supérieurs.

Dans la cohorte de Sato *et al.* (102), sur les 156 CLAD décrits, 30% des patients présentaient ce phénotype. La survie était significativement moins bonne que celle des patients considérés comme BOS.

4. Traitement anti rejet

Le traitement anti rejet utilisé dans la transplantation pulmonaire repose sur l'association de trois molécules :

- Une corticothérapie à forte dose initialement, en décroissance progressive pour atteindre 20 mg d'équivalent prednisone à 3 mois,
- Un anti-calcineurine, traitement inhibiteur du premier signal : ciclosporine puis éventuellement *switch* pour le tacrolimus,
- Un anti-proliférant de type inhibiteur des bases puriques, le plus souvent mycophénolate mofétil.

Ce traitement suit le plus souvent une induction réalisée pendant la procédure chirurgicale, consistant en de fortes doses de corticoïdes par voie injectable, associées à un inhibiteur d'action de cytokines : le basiliximab, un anti IL2-R. L'IL-2 est la principale cytokine induisant la cascade immunitaire par stimulation des lymphocytes T.

Avant le développement du basiliximab, des anticorps lymphopéniants produits chez le lapin (antithymocytes globulines, ATG) étaient utilisés. Ils sont encore utilisés chez des patients hyperimmunisés.

L'ensemble de ces traitements, par définition, entraînent une immunosuppression augmentant le risque d'infections, et notamment opportunistes.

II. HYPOTHESE DE TRAVAIL

Les patients transplantés pulmonaires reçoivent un traitement immunosuppresseur lourd, comprenant le plus souvent l'association d'un anti-calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus), d'un inhibiteur de la synthèse purique (mycophénolate mofétil) et d'une corticothérapie, faisant suite le plus souvent à un protocole d'induction variant selon le statut immunitaire du patient (basiliximab ou antithymocytes globulines). Ce traitement induit une immunosuppression touchant surtout l'immunité adaptative et notamment cellulaire. Il peut se compliquer d'infections, de myélo-suppression, de cancers.

Les patients traités par cyclophosphamide intraveineux en pré-greffe dans le cadre d'une pneumopathie interstitielle diffuse s'exposent à une thérapeutique immunosuppressive supplémentaire. Ce traitement n'a pas fait la preuve objective de son efficacité dans le cadre d'études thérapeutiques, contrôlées, en aveugle dans la majorité des circonstances.

Par ailleurs, il s'agit d'un groupe de patients ayant une pathologie sévère, parfois associée à des comorbidités.

L'hypothèse de cette l'étude est que les patients traités par perfusion intraveineuse de cyclophosphamide pour une pathologie interstitielle diffuse ont plus de complications au décours d'une transplantation pulmonaire. A l'inverse, une des hypothèses secondaires est que la majoration de l'immunosuppression cellulaire induite par cette thérapeutique pourrait réduire la survenue des CLAD.

III. MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude comparative, rétrospective, monocentrique évaluant l'impact du cyclophosphamide intraveineux dans le cadre de pneumopathies interstitielles diffuses sur le pronostic post transplantation pulmonaire.

A. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'effet de la perfusion de cyclophosphamide intraveineux en traitement de pneumopathies interstitielles diffuses sur la mortalité après transplantation pulmonaire.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont d'évaluer les complications post transplantation pulmonaire liées à la perfusion de cyclophosphamide intraveineux, dans le traitement pré-transplantation d'une pneumopathie interstitielle diffuse.

Les complications évaluées sont de plusieurs ordres :

- Cliniques : survenue d'infection pulmonaire et de cancer.
- Clinico-fonctionnelles : survenue d'un rejet chronique (CLAD).
- Biologiques : myélo-suppression et insuffisance rénale.

B. Critères d'inclusion et exclusion

1. Critères d'inclusion

Tous les patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire sur PID fibrosante, au centre hospitalo-universitaire de Toulouse, entre janvier 2010 et août 2017, ont été inclus dans l'étude, de manière rétrospective.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Age \geq 18 ans,
- Patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse,
- Et transplantés en procédure uni- ou bi-pulmonaire.

Le recueil a débuté en 2010 en raison de l'augmentation du nombre de transplantés pulmonaires à partir de cette année dans le centre Toulousain. Il se termine en août 2017 afin de permettre un recueil sur une durée minimale d'un an pour l'ensemble des patients.

2. Critères d'exclusion

Après réalisation du *screening* pour l'éligibilité des patients, certaines situations ont entraîné une exclusion de l'étude :

- Les patients participant à un protocole thérapeutique en aveugle évaluant l'effet du CYC dans le cadre des exacerbations de FPI, en raison de l'impossibilité de lever l'*insu* (protocole EXAFIP),
- Les patients présentant certaines PID :
 - o Lymphangioliomyomatose,
 - o Histiocytose Langerhansienne

En effet, ces pathologies, bien que représentées dans la classification des PID du consensus ATS/ERS de 2002, peuvent être associées à une atteinte extra-thoraciques et sortent du cadre des PID fibrosantes, en termes de pronostic et de prise en charge, et le cyclophosphamide intraveineux n'est pas utilisé dans la littérature en cas d'aggravation de la maladie. Une exception concerne certains cas d'Histiocytose Langerhansienne systémique de l'adulte, pour lesquels le recours à des protocoles de chimiothérapies est décrit, comprenant du cyclophosphamide associé à d'autres molécules cytotoxiques, de type alcaloïde, vinblastine ou vindésine (103). Ce cas de figure sort du cadre de l'étude actuelle.

3. Formation des groupes de patients

Deux groupes de patients ont été formés :

- Le premier groupe (groupe CYC) rassemble les patients ayant reçu du CYC intraveineux, avant transplantation, pour indication liée à la pathologie pulmonaire.

Il n'a pas été choisi de délai maximal entre les perfusions de cyclophosphamide et la transplantation pulmonaire. Les patients ayant reçu du CYC ont été sélectionnés en analysant les informations disponibles dans le service référant le suivi des patients transplantés pulmonaires à Toulouse, conjointement avec les données du service de pharmacie hospitalière délivrant le produit.

- Le deuxième groupe (groupe non CYC) rassemble les patients n'ayant pas reçu de CYC et ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire sur PID fibrosante selon les critères d'inclusion.

C. Outils d'évaluation

1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est défini par la mortalité à 1 an, toutes causes confondues, post transplantation pulmonaire, exprimée en valeur absolue et en pourcentage.

2. Critères de jugements secondaires

Les critères de jugements secondaires sont définis par le développement de complications post transplantation pulmonaire, d'ordre clinique, fonctionnel ou biologique :

- La survenue d'infections pulmonaires à 1 an, exprimée en valeur absolue et en pourcentage,
- La survenue d'une dysfonction chronique du greffon à 1 an, exprimée en valeur absolue et en pourcentage :
 - BOS (*bronchiolitis obliterans syndrome*) défini par un déclin spirométrique avec trouble ventilatoire obstructif,
 - Et/ou RAS (*restrictive allograft syndrome*) défini par un déclin spirométrique avec trouble ventilatoire restrictif,
- La survenue d'une myélo-suppression à 1 an, critère composite défini par la présence de cytopénies, exprimées en valeur absolue et en pourcentage :
 - Anémie, définie par un taux d'hémoglobine sanguin $< 10\text{g/dL}$,
 - Et/ou thrombopénie définie par un nombre de plaquettes sanguines $< 75000\text{ G/L}$,
 - Et/ou leucopénie définie par un nombre de leucocytes sanguins $< 3000\text{ G/L}$,

- Et/ou lymphopénie définie par un nombre de lymphocytes sanguins < 800 G/L,
- La survenue d'une insuffisance rénale à 1 an, définie par un DFG < 60ml/min/1,73m² estimée par la formule CKD-EPI, exprimée en valeur absolue et en pourcentage,
- La survenue de cancer dans les 5 ans, exprimée en valeur absolue et en pourcentage.

3. Définitions et justifications

Nous avons fait le choix dans cette étude d'utiliser comme critère de jugement principal la mortalité à 1 an afin de mettre en évidence un évènement ayant un impact fort.

La survenue d'une infection pulmonaire est définie selon les recommandations de l'ATS de 2005, déclinant 3 situations (104) :

- Pneumonie nosocomiale : pneumonie se développant après 48 heures d'hospitalisation, et n'étant pas en incubation à l'admission,
- Pneumonie acquise sous ventilation mécanique : pneumonie se développant au moins 48-72 heures après une intubation endo-trachéale,
- Pneumonie associée aux soins : pneumonie se développant chez un patient hospitalisé pendant plus de 2 jours dans les 90 derniers jours, chez un résident d'une structure de long séjour, chez un patient traité par une antibiothérapie intraveineuse, chimiothérapie ou soin de plaie dans les 30 jours précédant l'infection, chez un patient en cours de dialyse.

Ces 3 situations regroupent la plupart des cas de pneumonies suivant une transplantation pulmonaire au cours de la première année. Dans les autres cas de figures, la définition d'une infection pulmonaire n'est pas différente de celle habituellement utilisée :

- Température corporelle > 38,5°C,
- Symptômes respiratoires : dyspnée, toux, expectorations, foyer de crépitants auscultatoire,
- Foyer infectieux radiologique,
- Documentation bactériologique, fongique, virale compatible.

La survenue d'une dysfonction chronique de type obstructif (BOS) est définie selon les critères de l'ISHLT en 2002 (98) et repris dans la publication de 2014 dans le *Journal of Heart and Lung Transplantation* (97), définissant également la dysfonction de type RAS.

La définition d'une myélo-suppression est un critère composite prenant en compte la présence d'une cytopénie à un an post transplantation, sur l'une des trois lignées hématopoïétiques, et/ou sur la présence d'une lymphopénie. Les valeurs limites définissant une cytopénie correspondent aux grades II du référentiel CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)(105).

La définition d'une insuffisance rénale significative est basée sur la présence d'un débit de filtration glomérulaire $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, estimée par la formule CKD-EPI, correspondant à une insuffisance rénale modérée de stade III (106) tel que recommandé par l'HAS.

Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique

| Stade | DFG (mL/min/1,73 m ²) | Définition |
|-------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1 | ≥ 90 | Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté |
| 2 | Entre 60 et 89 | Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué |
| 3A | Entre 45 et 59 | Insuffisance rénale chronique modérée |
| 3B | Entre 30 et 44 | |
| 4 | Entre 15 et 29 | Insuffisance rénale chronique sévère |
| 5 | < 15 | Insuffisance rénale chronique terminale |

* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs).

Tableau 7 : stade d'insuffisance rénale chronique, issu des recommandations de l'HAS en juillet 2012 relatives au diagnostic de l'insuffisance rénale chronique.

D. Traitement des données et analyses statistiques

1. Recueil des données

Les données ont été collectées sous la forme d'un questionnaire. Une base de données anonymisée a été constituée. Les sujets participant à l'étude ont été codés par la première lettre de leur nom et la deuxième lettre de leur prénom.

Les données ont été collectées sur une durée de suivi maximale de 5 ans, et la conservation des données médicales dans le fichier anonymisé est autorisée pendant une durée de 1 an.

Une déclaration à la CNIL, relative à la conservation des données personnelles et médicales a été réalisée. Numéro de DECLARATION : 2181565 v 0.

2. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques fonctionnelles pré-transplantation sélectionnées étaient celles disponibles sur le rapport de la réunion de concertation pluridisciplinaire réalisée pour inscription sur liste de transplantation. En cas de donnée manquante, la valeur prise était la dernière valeur disponible dans l'année précédant la transplantation.

Les caractéristiques des patients ont été comparées dans les deux groupes.

Les variables qualitatives ont été comparées en réalisant un test de CHI2 à un degré de liberté, bilatéral avec un risque alpha de 5%, l'effectif de chaque groupe étant supérieur à 5.

Concernant les variables quantitatives, certaines conditions ont été évaluées afin d'identifier s'il était possible de réaliser un test paramétrique : Les mesures étaient indépendantes. L'absence d'inégalité significative des variances pour chaque variable a été vérifiée par un test de Fisher. La distribution normale pour chaque variable a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk.

Les variables quantitatives qui remplissaient ces trois conditions ont été comparées en réalisant un test t de Student, bilatéral, avec un risque alpha de 5%. Les variables quantitatives qui ne remplissaient pas ces trois conditions ont été comparées avec le test non paramétrique de Mann-Whitney, bilatéral, avec un risque alpha de 5%.

3. Critères de jugement

Le critère principal de l'étude a été comparé dans les 2 groupes par la réalisation d'un test statistique de CHI2 à un degré de liberté, pour une variable qualitative, unilatéral par la droite avec un risque alpha de 5%.

Les critères secondaires ont été comparés également par un test de CHI2 à un degré de liberté, pour une variable qualitative, unilatéral par la droite avec un risque alpha de 5%.

4. Autres données post-transplantation

Les caractéristiques liées à la procédure chirurgicale ainsi que les caractéristiques post-opératoires ont également été comparées entre les 2 groupes, selon les mêmes conditions que les caractéristiques pré-opératoires des patients :

Les variables qualitatives ont été comparées en réalisant un test de CHI2 à un degré de liberté, bilatéral avec un risque alpha de 5%.

Les variables quantitatives ont été comparées selon certaines conditions (mesures indépendantes, absence d'inégalité significative des variances pour chaque variable vérifiée par un test de Fisher, distribution normale pour chaque variable par le test de Shapiro-Wilk) par un test paramétrique t de Student, bilatéral, avec un risque alpha de 5%, en cas de réponse favorable aux 3 conditions.

Les variables quantitatives qui ne remplissaient pas ces conditions ont été comparées avec le test non paramétrique de Mann-Whitney, bilatéral, avec un risque alpha de 5%.

5. Appariement et ajustement

Il n'a pas été réalisé d'appariement ni d'ajustement en fonction des critères de mauvais pronostic après transplantation pulmonaire, tels que décrits dans la littérature, en raison de l'effectif trop faible dans les 2 groupes.

L'étude a été réalisée en suivant les critères de qualité du *STROBE statement* pour les études cas-témoins (107).

IV. RESULTATS

A. Caractéristiques des patients

1. Données générales

Entre janvier 2010 et août 2017, 126 transplantations pulmonaires ont été réalisées au CHU de Toulouse, dont 55 en contexte de pneumopathie interstitielle diffuse.

7 patients ont été exclus de l'étude : 5 présentaient une lymphangioléiomyomatose, 1 une histiocytose Langerhansienne, et 1 était inclus dans un protocole national en aveugle évaluant l'utilisation du cyclophosphamide contre placebo dans le cadre des FPI en exacerbation (protocole EXAFIP).

Sur les 48 patients inclus dans l'étude, 18 patients ont reçu du cyclophosphamide intraveineux avant transplantation pulmonaire, formant le groupe CYC. 30 patients n'ont pas reçu de cyclophosphamide intraveineux pré-transplantation, formant le groupe Non CYC (figure 17).

Aucun patient n'a été perdu de vue à 1 an post-transplantation.

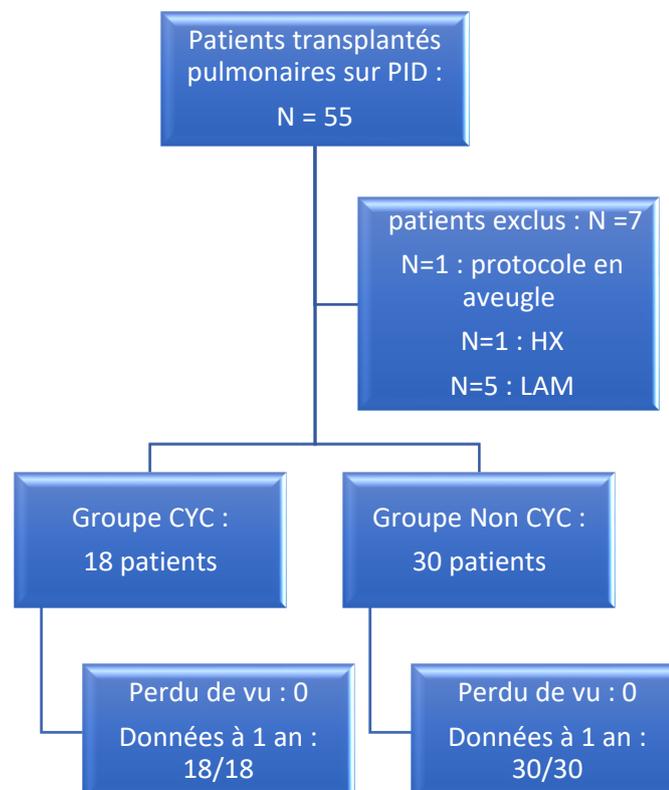


Figure 17 : flow chart. Légende : HX : histiocytose Langerhansienne ; LAM : Lymphangioléiomyomatose.

2. Caractéristiques des patients pré-transplantation

a) *Caractéristiques démographiques*

Les caractéristiques démographiques des patients sont décrites dans le tableau 8.

La moyenne d'âge des patients receveurs est de près de 58 ans chez les patients ayant reçu du cyclophosphamide et 56 ans dans l'autre groupe. Les patients sont majoritairement des hommes, dans 80 % des cas. Plus de la moitié ont un tabagisme sévère, soit 56,6 % des patients traités par CYC et 70% des autres. Ce tabagisme est important, à 35 paquets-années et à près de 28 paquets-années, respectivement.

50 % des patients du groupe CYC ont un niveau de risque cardio-vasculaire considéré comme élevé ou très élevé, et 40% des patients dans l'autre groupe. Il n'y a pas de différence significative entre ces deux groupes ($p = 0,707$). Le risque cardio-vasculaire est estimé par le score cardio-vasculaire SCORE (108) tel que recommandé par l'HAS (*Recommandation de bonnes pratiques : Évaluation du risque cardio-vasculaire Février 2017 HAS*), évaluant le risque de décès cardiovasculaire à 10 ans prenant en compte l'âge, le sexe, le statut tabagique, la pression artérielle systolique et la concentration en cholestérol total. Le niveau de risque cardiovasculaire global est classé en 4 groupes de faible à très élevé en prenant également en compte la présence d'un diabète et d'un antécédent cardio-vasculaire.

Par ailleurs, un seul patient présentait au bilan pré transplantation une dysfonction rénale significative.

L'existence d'un reflux gastro-œsophagien est retrouvée chez 16,7 % et 20 % des patients respectivement, sans différence significative.

100% des patients ont un statut sérologique positif en IgG pour l'EBV.

Concernant le statut sérologique CMV, 61,1% des patients ayant reçu du CYC et 73,3% des patients n'en ayant pas reçu ont déjà été exposés au CMV, et présentent des IgG positifs. Il n'y a pas de différence significative concernant les *mismatch* CMV dans les 2 groupes : 22,2% des patients traités par CYC ne sont pas immunisés contre le CMV et ont reçu un greffon issu d'un donneur immunisé, et 13,3% dans l'autre groupe ($p = 0,702$).

L'âge moyen des donneurs est de 46 ans environ dans les 2 groupes, dont environ 40% de fumeurs. Plus de la moitié des donneurs étaient des hommes, mais la discordance entre les sexes des donneurs et des receveurs est de près de 50% dans les 2 groupes : 46,7% chez les patients ayant reçu du groupe CYC et 47,1% dans l'autre groupe.

| | NON CYC | CYC | Significativité |
|-----------------------------------------|--------------|--------------|-----------------|
| - <u>Donneur :</u> | | | |
| o Age (ans) | 46 +/-15,1 | 46,7 +/-16,2 | p = 1 |
| o Tabac (%) | 13 (43,3) | 7 (38,9) | p = 1 |
| o PA | 14,75 | 25,5 | |
| o Mismatch sexe (%) | 14 (46,7) | 8 (47,1) | p = 1 |
| - <u>Mismatch CMV</u> | | | |
| o D-/R- (%) | 3 (13,3) | 3 (16,7) | p = 1 |
| o D+/R- (%) | 4 (13,3) | 4 (22,2) | p = 0,702 |
| o D+ou-/R+ (%) | 22 (73,3) | 11 (61,1) | p = 0,58 |
| - <u>Receveur :</u> | | | |
| o Age (écart type) | 56,1 +/-10,6 | 57,9 +/-6,6 | p = 0,814 |
| o Sexe Masculin (%) | 24 (80) | 14 (77,8) | p = 0,796 |
| o Groupe sanguin B (%) | 0 | 2 (11,1) | p = 0,355 |
| o Tabac (%) | 21 (70) | 10 (55,6) | p = 0,487 |
| o PA | 27,8 | 35,3 | |
| o SCORE>modéré (%) | 12 (40) | 9 (50) | p = 0,707 |
| o RGO (%) | 6 (20) | 3 (16,7) | p = 1 |
| o DFG < 60ml/min/1,73m ² (%) | 1 (3,3) | 0 | p = 1 |
| o Statut EBV + (%) | 30 (100) | 18 (100) | p = 1 |
| Total (N patients) | 30 | 18 | |

Tableau 8 : caractéristiques démographiques des patients. Légendes : PA : paquets-années ; D : donneur ; R : receveur ; RGO : reflux gastro-oesophagien.

b) Caractéristiques cliniques et fonctionnelles

Les caractéristiques cliniques et fonctionnelles des patients sont décrites dans le tableau 9.

100% des patients issus de 2 groupes présentent une dyspnée de classe fonctionnelle 3 ou 4 de l'échelle MMRC avant la greffe.

La CVF moyenne est 2,26 Litres soit 53,6% de la théorique dans le groupe Non CYC, et 1,87 Litres soit 50,3 % de la théorique dans le groupe en ayant reçu. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ($p = 0,374$ et $p = 0,517$ respectivement). La CPT moyenne est de 4,04 Litres soit 59,3% de la théorique dans le groupe Non CYC et de 3,21 Litres soit 52,8 % de la théorique dans le groupe CYC. Il n'y a pas de différence significative concernant le pourcentage de CPT théorique ($p = 0,114$) entre les deux groupes. Cependant, on retrouve une différence significative concernant la CPT en valeur absolue ($p = 0,011$). La DLCO est de 29,3 % de la théorique et de 26,3 % de la théorique dans les groupes Non CYC et CYC respectivement, sans différence significative ($p = 0,416$). La distance totale parcourue au test de marche de 6 minutes est de 320 m et 307 mètres en moyenne, respectivement ($p = 0,99$).

29 patients, soit 96,7 % des cas, avaient une oxygénothérapie de repos dans le groupe NON CYC contre 16 patients dans l'autre groupe, soit 88,9 % des cas.

4 patients avaient une hypertension pulmonaire sévère prouvée au cathétérisme cardiaque droit (définie par une PAPm < 40 mmHg et/ou un index cardiaque < 2 L/min/m²) soit 13,3 % des cas, et 2 patients, soit 11,1 % des cas dans les groupes Non CYC et CYC respectivement.

3 patients, soit 10% des cas du groupe Non CYC, avaient une ventilation invasive avant la transplantation et 7 procédures se sont déroulées en super-urgence, soit 23,3 % de cas. Dans l'autre groupe, 1 patient (5,6 % des cas) avait une ventilation invasive pré transplantation, et 5 procédures se sont déroulées en super-urgence (27,8 % des cas), sans différence significative.

7 patients étaient hospitalisés en unité de soins intensifs ou en réanimation avant l'intervention chirurgicale dans le groupe Non CYC, soit 23,3 % des cas ; et 5 patients dans l'autre groupe, soit 27,8 % des cas.

| | NON CYC | CYC | Significativité |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------------|
| - Dyspnée : MMRC > 2 (%) | 30 (100) | 18 (100) | 1 |
| - EFR : | | | |
| o CVF (L) | 2,26 | 1,87 | 0,374 |
| o CVF (%th) | 53,6 | 50,3 | 0,517 |
| o CPT (L) | 4,04 | 3,21 | 0,011 |
| o CPT (%th) | 59,3 | 52,6 | 0,114 |
| o DLCO (%th) | 29,3 | 26,3 | 0,416 |
| - TM6 (m) | 320 | 307 | 0,99 |
| - HTP sévère (%) | 4 (13,3) | 2 (11,1) | 1 |
| - Oxygénothérapie de repos (%) | 29 (96,7) | 16 (88,9) | 0,681 |
| - SuperUrgence (%) | 7 (23,3) | 5 (27,8) | 1 |
| - Ventilation invasive (%) | 3 (10) | 1 (5,6) | 1 |
| Total (N patient) | 30 | 18 | |

Tableau 9 : caractéristiques cliniques et fonctionnelles. Légendes : PO : per os ; TM6 : test de marche de 6 minutes.

3. Caractéristiques étiologiques

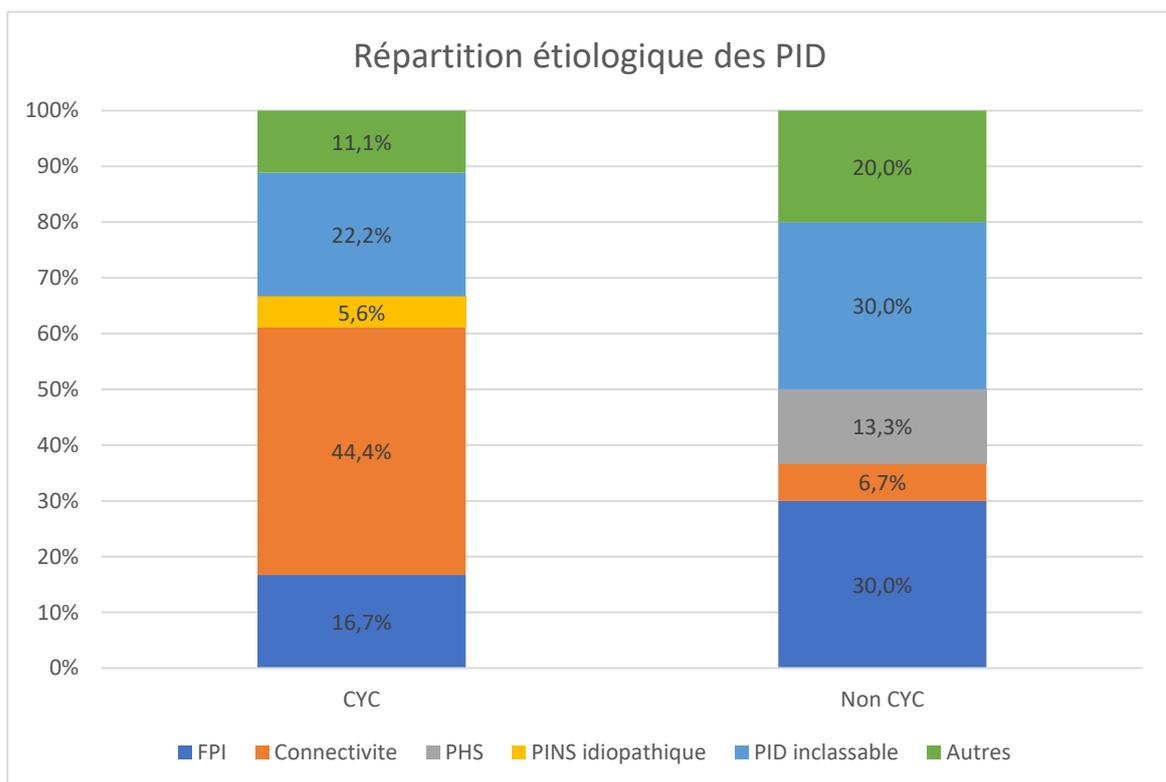
Les étiologies des PID sont définies selon la classification consensuelle des pneumopathies interstitielles diffuses (9).

Dans le groupe Non CYC, on retrouve 9 FPI, soit 30 % des cas, dont une forme génétique chez qui a été mis en évidence une mutation du gène TERT ; 4 pneumopathies d'hypersensibilité, soit 13,3 %, dont une aux canaris, une au bois, une PHS du vigneron et une PHS des éleveurs d'oiseaux ; 2 fibroses dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde ; l'absence de PINS idiopathique et 15 patients, soit 50% des cas, d'origine diverses : 9 PID inclassables (30% des cas), 3 syndromes emphysème-fibrose, 1 sarcoïdose, 1 protéinose alvéolaire, et une fibrose survenant sur un terrain de polyarthrite rhumatoïde ancienne non évolutive.

Dans le groupe CYC, on retrouve 3 FPI, soit 16,7 % des cas ; 8 connectivites, soit 44,4 % des cas, dont 5 sclérodermies, un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif, une connectivite indifférenciée et un syndrome des anti-synthétases. On note que 4 des 5 patients présentant une sclérodermie systémique avaient des auto-anticorps anti-SCL70 positifs. Le patient présentant une connectivite indifférenciée entre *a posteriori* dans les critères d'IPAF, décrit en 2015 (19) : il présentait un rhumatisme inflammatoire périphérique responsable d'arthrite et d'arthralgies avec dérouillage matinal significatif et un *pattern* scanographique de PINS, prouvé également en biopsie pulmonaire chirurgicale.

Enfin, on retrouve 1 PINS idiopathique et 6 patients, soit 33,3% des cas d'origines diverses : 4 PID inclassables, soit 22,2% des cas, 1 asbestose et une sarcoïdose.

Il y a une différence significative concernant la répartition des PID associées aux connectivites entre les 2 groupes, au profit du groupe CYC ($p = 0,008$).



Histogramme 1 : répartition étiologique des PID dans les 2 groupes

On retrouve une différence significative concernant la réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale entre les deux groupes, au profit du groupe Non CYC ($p = 0,035$).

Deux biopsies pulmonaires chirurgicales ont été pratiquées dans le groupe CYC, soit 11,1% des cas : dans un cas, l'analyse anatomo-pathologique retrouvait des lésions de PINS fibrosante s'inscrivant dans un contexte de connectivite indifférenciée, et dans l'autre cas des lésions de PIC associées à un scanner thoracique peu compatible, entrant dans un tableau de FPI possible.

12 biopsies pulmonaires chirurgicales ont été pratiquées dans l'autre groupe, soit 40% des cas : 6 biopsies retrouvaient des lésions de PIC, 1 était en faveur d'une pneumopathie d'hypersensibilité associée à des lésions de PIC et 2 retrouvaient des lésions de protéinose alvéolaire. Parmi celles-ci, une précédait de 30 ans la transplantation pulmonaire et a été considérée comme une PID inclassable. Enfin, deux autres montraient des lésions de fibrose inclassable.

| | NON CYC | CYC | Significativité |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------------|
| - Etiologie PID : | | | |
| o FPI (%) | 9 (30) | 3 (16,7) | 0,464 |
| o PHS (%) | 4 (13,3) | 1 (5,6) | 0,685 |
| o PINS idiopathique (%) | 0 | 1 (5,6) | 0,837 |
| o Connectivite (%) | 2 (6,7) | 8 (44,4) | 0,008 |
| o Autre (%) | 15 (50) | 5 (27,8) | 0,203 |
| - Présence d'emphysème TDM (%) | 6 (20) | 2 (11,8) | 0,669 |
| - Biopsie pulmonaire chirurgicale (%) | 12 (40) | 2 (11,1) | 0,035 |
| - Traitement de la PID | | | |
| o Antifibrosant (%) | 8 (26,7) | 1 (5,6) | 0,086 |
| o Corticoïdes PO / bolus (%) | 23 (76,7) | 18 (100) | 0,014 |
| o Antiprolifératifs (%) | 10 (33,3) | 10 (55,6) | 0,221 |
| Total (N patient) | 30 | 18 | |

Tableau 10 : caractéristiques étiologiques et thérapeutiques. Légende : PO : per os ;
TDM : tomodensitométrie.

4. Traitements médicamenteux pré-greffe

18 patients ont reçu un traitement par CYC avant transplantation pulmonaire.

Le protocole utilisé est dans la majorité des cas une perfusion de CYC intraveineuse toutes les 3 semaines, à la posologie de 600 mg/m² (78% des cas). Pour 2 patients, les données posologiques sont manquantes, et deux autres patients ont reçu une dose de 700 et 750 mg/m².

Le nombre de cycles par patient est de 4 en moyenne et varie de 1 à 6. Le délai entre la dernière injection et la transplantation est de 140 jours en moyenne, et varie de 0 jour à 393 jours.

Parmi ces patients, 100% ont reçu une corticothérapie orale dans l'année précédant la greffe, et 11 patients, soit 61,1% des cas, ont été traités en association par des bolus de corticoïdes intraveineux, à la posologie de 500 mg à 1000 mg par jour de méthylprednisolone, sur 1 à 3 jours.

On retrouve une différence significative concernant l'utilisation d'une corticothérapie orale ou par bolus, au profit du groupe CYC ($p = 0,014$).

Dix patients, soit 55,6 % des cas, ont également reçu un traitement anti-prolifératif par voie orale, dans l'année précédant la greffe dans le groupe CYC. Il s'agit d'azathioprine dans 50 % des cas, et de mycophénolate mofétil dans les 50% autres.

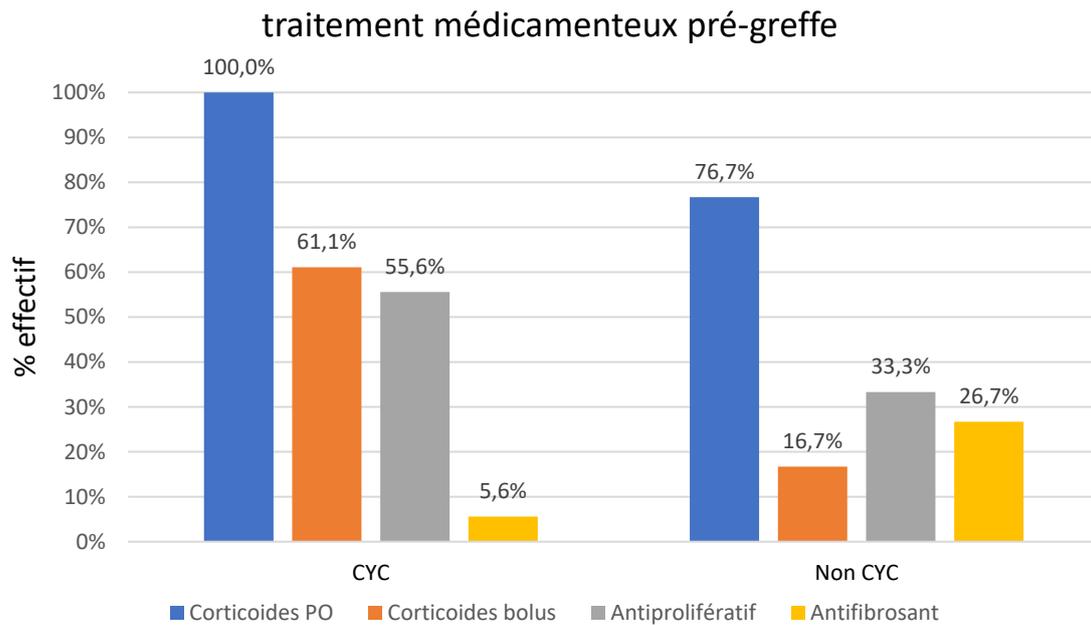
Un patient a reçu un traitement par antifibrosant par pirfenidone.

Il n'y avait pas différence significative concernant l'utilisation d'antiprolifératif ($p = 0,221$) ou d'antifibrosant ($p = 0,086$).

Dans le groupe Non CYC, 23 patients ont été traités par une corticothérapie orale dans l'année précédant la greffe, soit 76,7 % des cas, et 11 ont reçu des bolus de corticoïdes intraveineux en association (16,7 %).

Dix patients également, soit un tiers des cas, ont reçu un traitement par anti-prolifératif : 7 par azathioprine, 2 par acide mycophénolique ou mycophénolate mofétil, 2 par hydroxychloroquine.

Enfin, 8 patients ont été traités par antifibrosant, soit 26,7 % des cas. Ces traitements ont été instaurés à partir de 2013. Il s'agit de pirfénidone pour 7 patients, et de nindétanib pour 2 patients. Un patient a reçu les 2 traitements, en débutant par la pirfénidone.



Histogramme 2 : traitement médicamenteux pré-greffe

B. Critère de jugement principal

Il n'y a pas de différence significative concernant la mortalité à 1 an entre les 2 groupes. Les taux de mortalités semblent en revanche montrer une tendance puisqu'il y a 4 décès dans le groupe sans traitement (13,3% des patients) contre 5 dans le groupe traité par CYC (soit 27,8% des patients) : 13,3% IC 95 % [1,17-25,5 %] contre 27,8 % IC 95% [7,09-48,5%], $p = 0,207$ (figure 18).

Les intervalles de confiance à 95 % témoignent de l'absence de significativité, et leurs tailles sont liées à l'effectif de l'étude.

La surmortalité estimée dans le groupe de patients traités par cyclophosphamide pré transplantation est de + 14,5% IC 95% [2,34 %-26,6 %] (figure 19).

Mortalité à 1 an

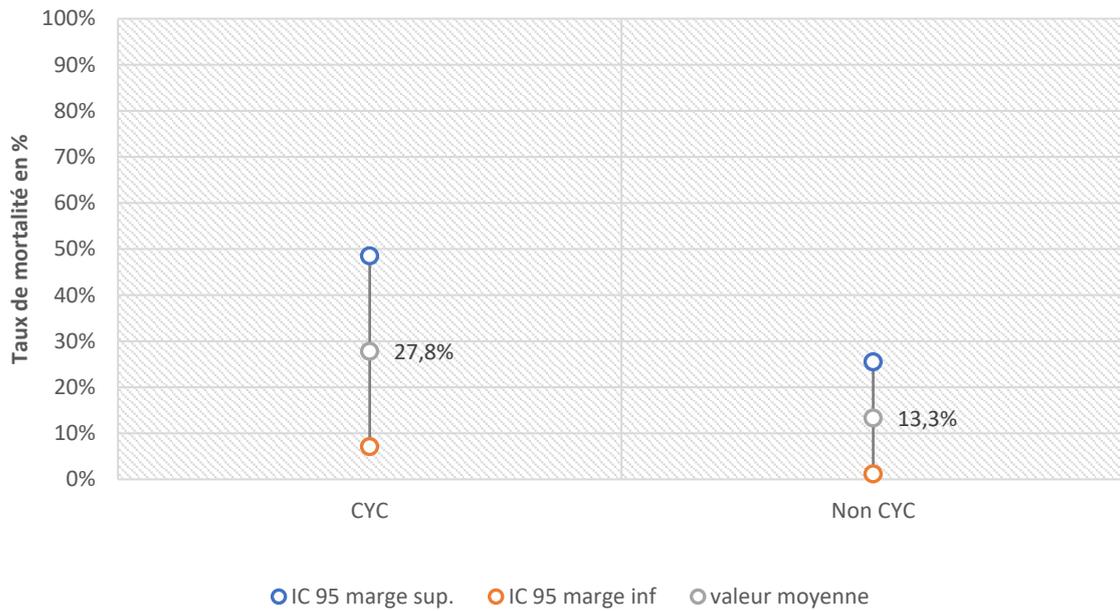


Figure 18 : mortalité à 1 an avec IC 95%.

Sur-risque de mortalité à 1 an

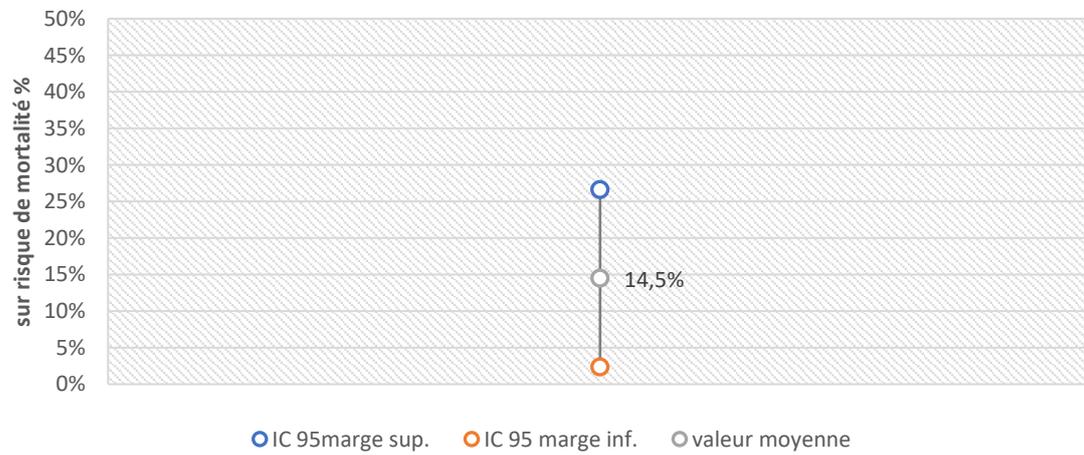


Figure 19 : surrisque de mortalité à 1 an avec IC 95 dans le groupe CYC par rapport au groupe non CYC.

La figure 20 montre les courbes de survie cumulées à 1 an dans les 2 groupes.

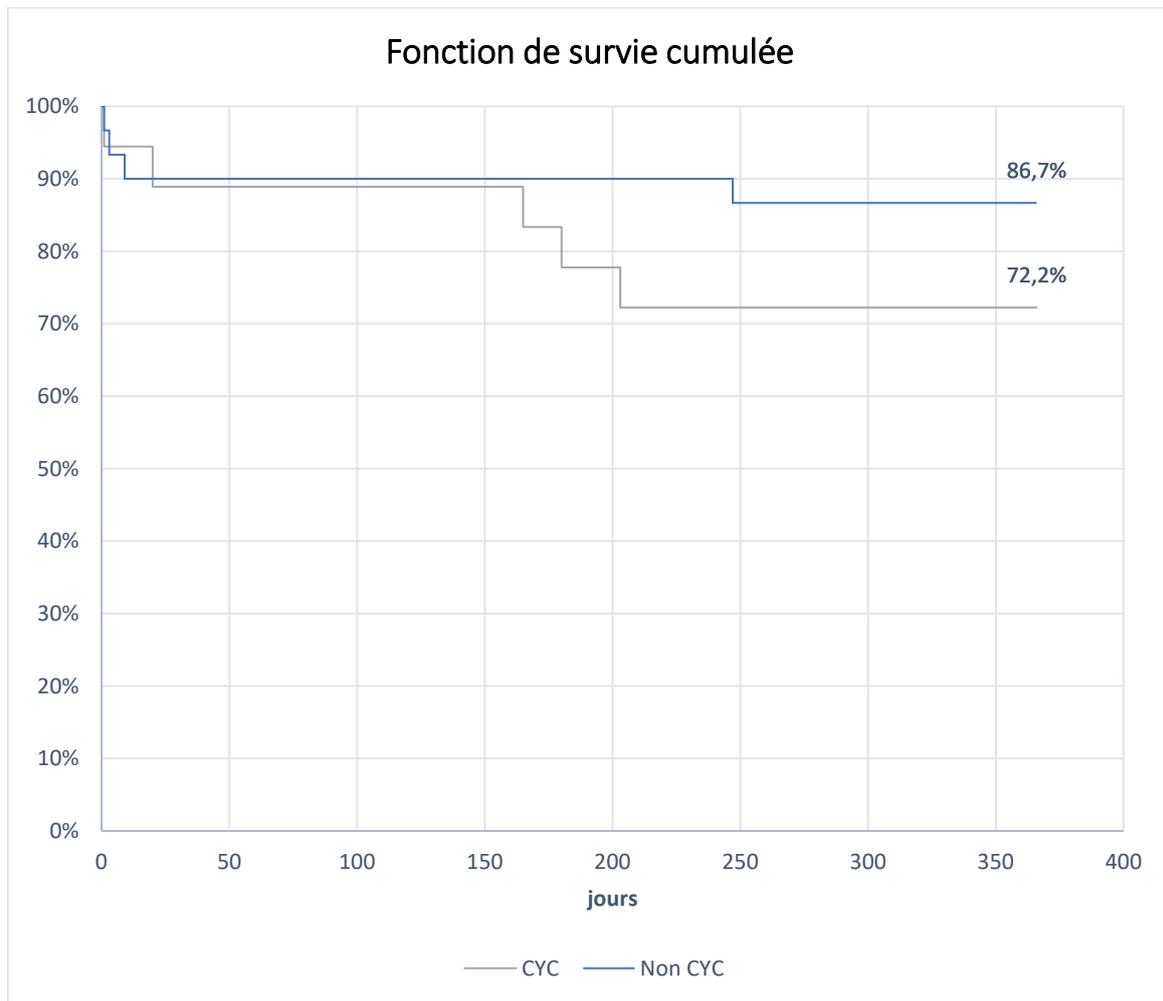


Figure 20 : analyse de Kaplan-Meier dans les 2 groupes à 1 an.

C. Critères de jugement secondaires

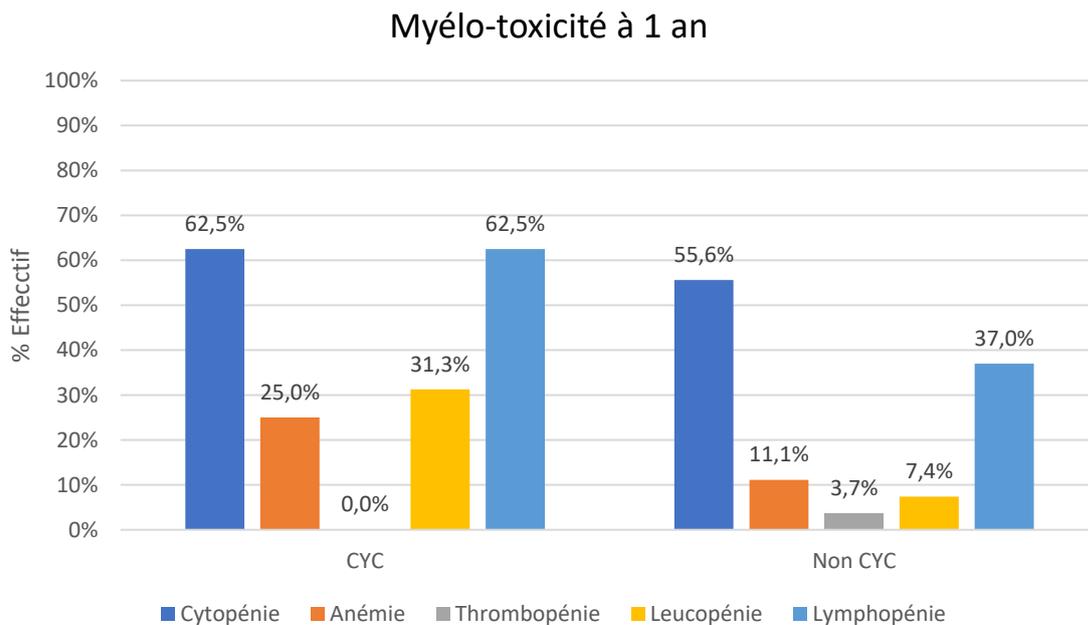
Une infection pulmonaire survient dans 83,3 % des cas dans les 2 groupes de patients à un an, correspondant à 25 patients du groupe Non CYC et 15 patients du groupe CYC.

16 patients, parmi ceux ayant survécu après 1 mois, développent une insuffisance rénale à 1 an dans le groupe Non CYC soit 59,3 % des cas, contre 10 dans le groupe CYC, soit 43,75 % cas, sans différence significative ($p = 0,75$).

Une toxicité médullaire à 1 an survient dans 62,5 % des cas dans le groupe CYC contre 55,6 % dans le groupe Non CYC, soit 10 et 15 patients respectivement, sans différence significative ($p = 0,449$), parmi les patients ayant survécu après 1 mois.

La cytopénie la plus fréquemment mise en évidence est la lymphopénie, soit 10 patients dans chaque groupe, correspondant à 62,5% des cas du groupe CYC et 37% du groupe Non CYC. Cette différence s’approche de la significativité sans l’atteindre, $p = 0,09$.

Le taux de leucopénie est de 31,25% des patients (5 patients) du groupe CYC contre 7,4% du groupe Non CYC (2 patients). Cette différence s’approche également de la significativité sans l’atteindre ($p = 0,068$).



Histogramme 3 : Myélo-toxicité à 1 an.

A l’issue de la première année post transplantation, un patient développe une dysfonction chronique de type BOS 1 dans le groupe CYC, et 2 patients dans le groupe Non CYC reçu, dont un BOS 1 et un BOS 2, soit 6,25% et 7,4% respectivement ($p = 0,5$).

Sur l’ensemble des patients, 6 vont présenter le développement d’un cancer ou d’une hémopathie maligne, dont 1 dans le groupe CYC et 5 dans le groupe Non CYC, soit respectivement 5,6% et 16,7% des cas, sans différence significative ($p = 0,443$).

On retrouve un cancer épidermoïde cutané dans le groupe CYC. Dans le groupe Non CYC, on retrouve : deux carcinomes épidermoïdes cutanés, dont un associé à une leucémie à LGL, un carcinome papillaire de la thyroïde, un carcinome épidermoïde pulmonaire et un CUP syndrome (*carcinoma with unknown primary tumor*).

Le délai de survenue varie de 1 an et 6 mois à 3 ans et 6 mois post transplantation. Aucun patient ne présente de lymphoprolifération maligne, notamment lié au virus EBV, à un suivi maximum de 5ans.

Le tableau 11 résume les résultats des critères de jugement principal et secondaires.

| | NON CYC | CYC | significativité |
|---------------------------------|--------------|--------------|-----------------|
| Mortalité à 1 an (%) | 4 (13,3) | 5 (27,8) | 0,207 |
| IC95% | [1,17-25,5%] | [7,09-48,5%] | |
| Total (N patients) | 30 | 18 | |
| Infection pulmonaire à 1 an (%) | 25 (83,3) | 15 (83,3) | 1 |
| Myélo-suppression à 1 an (%) | 15 (55,6) | 10 (62,5) | 0,449 |
| o anémie (%) | 3 (11,1) | 4 (25) | 0,236 |
| o thrombopénie (%) | 1 (3,7) | 0 | 1 |
| o leucopénie (%) | 2 (7,4) | 5 (31,25) | 0,068 |
| o lymphopénie (%) | 10 (37) | 10 (62,5) | 0,09 |
| Insuffisance rénale à 1 an (%) | 16 (59,3) | 7 (43,75) | 0,75 |
| CLAD à 1 an (%) | 2 (7,4) | 1 (6,25) | 0,5 |
| Total (N patients) | 27 | 16 | |
| Cancer à 5 ans (%) | 5 (16,7) | 1 (5,6) | 0,779 |
| Total (N patients) | 30 | 18 | |

Tableau 11 : critères de jugement principal et secondaires.

D. Caractéristiques de la procédure chirurgicale

Il n'y a pas de différence significative entre les caractéristiques de la procédure chirurgicale. Le tableau 12 résumant ces caractéristiques.

Dans les 2 groupes, environ un tiers des transplantations sont bi-pulmonaires et deux tiers uni-pulmonaires : 19 uni-pulmonaires et 11 bi-pulmonaires soit 63,3% et 36,7% dans le groupe Non CYC ; 12 uni-pulmonaires et 6 bi-pulmonaires, soit 2 tiers et un tiers des cas dans le groupe CYC.

Deux tiers environ des procédures ont nécessité l'utilisation d'une oxygénation par circulation extra-corporelle (ECMO) : 19 patients dans le groupe Non CYC, soit 65,5% des cas, et 12 patients de l'autre groupe, soit deux tiers.

Le temps d'ischémie moyen est de 316,7 minutes et 325 minutes respectivement.

Une induction a été réalisée dans la majorité de cas : 28 des patients du groupe Non CYC, et 16 patients du groupe CYC, soit 93,3 % et 88,9 % des cas respectivement.

Cette induction a reposé sur des immunoglobulines anti-thymocytes ou sur du basiliximab, anticorps anti IL2-R, à proportion égale dans le groupe Non CYC ; dans 56% et 44% de cas respectivement dans le groupe CYC.

Une désensibilisation a été réalisée dans 2 cas de chaque groupe, soit 6,7% et 11,1% des cas respectivement, par l'utilisation conjointe de Rituximab et de plasmaphérèse dans tous les cas, associées à des immunoglobulines polyvalentes intra-veineuse chez un patient.

| | NON CYC | CYC | significativité |
|---------------------------------|------------|-----------|-----------------|
| - Type | | | |
| o Uni-pulmonaire (%) | 19 (63,3) | 12 (66,7) | 1 |
| o Bi-pulmonaire (%) | 11 (36,7) | 6 (33,3) | 1 |
| - ECMO (%) | 19 (65,5) | 12 (66,7) | 1 |
| - Temps d'ischémie totale (min) | 317 | 325 | 0,858 |
| - <i>Crossmatch</i> (%) | 1/18 (5,6) | 0/12 | 1 |
| - Induction (%) | 28 (93,3) | 16 (88,9) | 1 |
| o ATG (%) | 14 | 9 (56) | |
| o Basiliximab (%) | 14 | 7 (44) | |
| - Désensibilisation (%) | 2 (6,7) | 2 (11,1) | 1 |
| Total (N patients) | 30 | 18 | |

Tableau 12 : caractéristiques des procédures chirurgicales. Légende : ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation; ATG: anti-thymocyte globulin.

E. Complications post-opératoires

La mortalité à 1 mois est de 2 patients soit 11,1 %, dans le groupe CYC. Il s'agit d'une défaillance multiviscérale à J1, et d'un lâcher de suture dans un contexte de pneumopathie infectieuse à J20.

Dans l'autre groupe, la mortalité à 1 mois est de 3 patients, soit 10% des cas, correspondant à une asystolie suivie d'une mydriase bilatérale à l'induction, à une hémorragie intra-cérébrale à J3 et à une défaillance multi-viscérale faisant suite à une dysfonction primaire du greffon à J9. Il n'y a pas de différence en termes de mortalité à 1 mois ($p = 1$).

On retrouve 2 cas de dysfonction primaire du greffon de grade 3 à 72 heures post transplantation dans chaque groupe, correspondant à 11,1 % des patients du groupe CYC et 6,7 % des patients du groupe Non CYC.

Une dysfonction primaire du greffon est définie par l'apparition d'une hypoxémie sévère représentée par un rapport $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$ et par l'existence d'infiltrats pulmonaires bilatéraux à la radiographie thoracique (109).

Il y a eu 2 trachéotomies dans le groupe de patients Non CYC, et 3 dans le groupe CYC. Les trachéotomies ont été réalisées pour difficulté de sevrage ventilatoire. La durée de ventilation mécanique post opératoire varie de 1 à 107 jours pour une moyenne de 11,5 jours, et de 1 à 84 jours pour une moyenne de 11,9 jours respectivement.

L'ECMO n'a pas pu être sevrée immédiatement à la sortie du bloc opératoire pour 5 patients et 2 patients respectivement dans les groupes non CYC et CYC, soit 16,7 % et 11,1 % des cas.

Deux patients du groupe Non CYC ont nécessité une reprise chirurgicale pour hémorragie post opératoire, par décaillotage pleural et 4 patients dans l'autre groupe, soit 6,7% et 18% des cas respectivement ($p = 0,304$).

Il y a eu 2 recours à l'épuration extra-rénale transitoire dans chaque groupe, soit 6,7% et 11,1% des cas respectivement dans les groupes Non CYC et CYC.

Vingt-deux patients ont présenté une pneumopathie infectieuse à l'issue du premier mois dans le groupe Non CYC, et 12 patients dans le groupe CYC, soit 73,3% et 66,7% des cas respectivement ($p = 0,871$).

Neuf patients ont présenté un rejet aigu cellulaire dans le premier mois dans le groupe Non CYC, soit 30% des cas, dont 7 de grade supérieur à A1 et/ou supérieur ou égale à B1. 4 ont été traités par bolus de corticoïdes intraveineux sur 3 jours. Six patients ont eu l'apparition d'anticorps anti-HLA soit 20% des cas, dont 4 DSA, soit 13,3% des cas. 3 de ces patients ont reçu un traitement : 2 par plasmaphérèse et un par rituximab.

Dans le groupe CYC, 5 ont présenté un rejet aigu cellulaire à 1 mois, soit 27,8 % des cas, dont 3 de grade supérieur à A1 et/ou supérieur ou égale à B1. 2 ont été traités par bolus de corticoïdes. 2 patients ont eu l'apparition d'anticorps anti-HLA. On ne décompte pas de DSA et il n'y a pas eu de traitement spécifique.

| | NON CYC | CYC | significativité |
|-----------------------------------------|-----------|-----------|-----------------|
| - Mortalité à 1 mois (%) | 3 (10) | 2 (11,1) | 1 |
| - DPG (%) | 2 (6,7) | 2 (11,1) | 1 |
| - Trachéotomie (%) | 2 (6,7) | 3 (16,7) | 0,574 |
| - Durée de ventilation invasive (jours) | 11,5 | 11,9 | |
| - Reprise chirurgicale (%) | 2 (6,7) | 4 (18) | 0,304 |
| - Dialyse (%) | 2 (6,7) | 2 (11,1) | 1 |
| - Pneumopathie infectieuse (%) | 22 (73,3) | 12 (66,7) | 0,871 |
| - Rejet | | | |
| o Humoral : ac-anti HLA(%) | 6 (20) | 2 (11,1) | 0,669 |
| o DSA (%) | 4 (13,3) | 0 | 0,152 |
| o Traitement (%) | 3 (10) | 0 | |
| o Cellulaire (%) | 9 (30) | 5 (27,8) | 1 |
| o Traitement (%) | 4 (13,3) | 2 (11,1) | |
| Total (N patients) | 30 | 18 | |

Tableau 13 : complications post-opératoire J0 – M1. Légende : DPG : dysfonction primaire du greffon ; DSA : donor specific antibody.

F. Complications immunologiques

A 1 an, 40,7 % des patients du groupe Non CYC ayant survécu après 1 mois présentent un rejet aigu cellulaire contre 50 % des patients du groupe CYC. Par ailleurs, 22,2 % des patients du groupe Non CYC ayant survécu après 1 mois présentent l'apparition d'anticorps anti-HLA à 1 an, contre 31,25% des patients du groupe CYC, sans différence significative ($p = 0,774$). On retrouve 2 rejets aigus humoraux DSA positifs contre 3 respectivement.

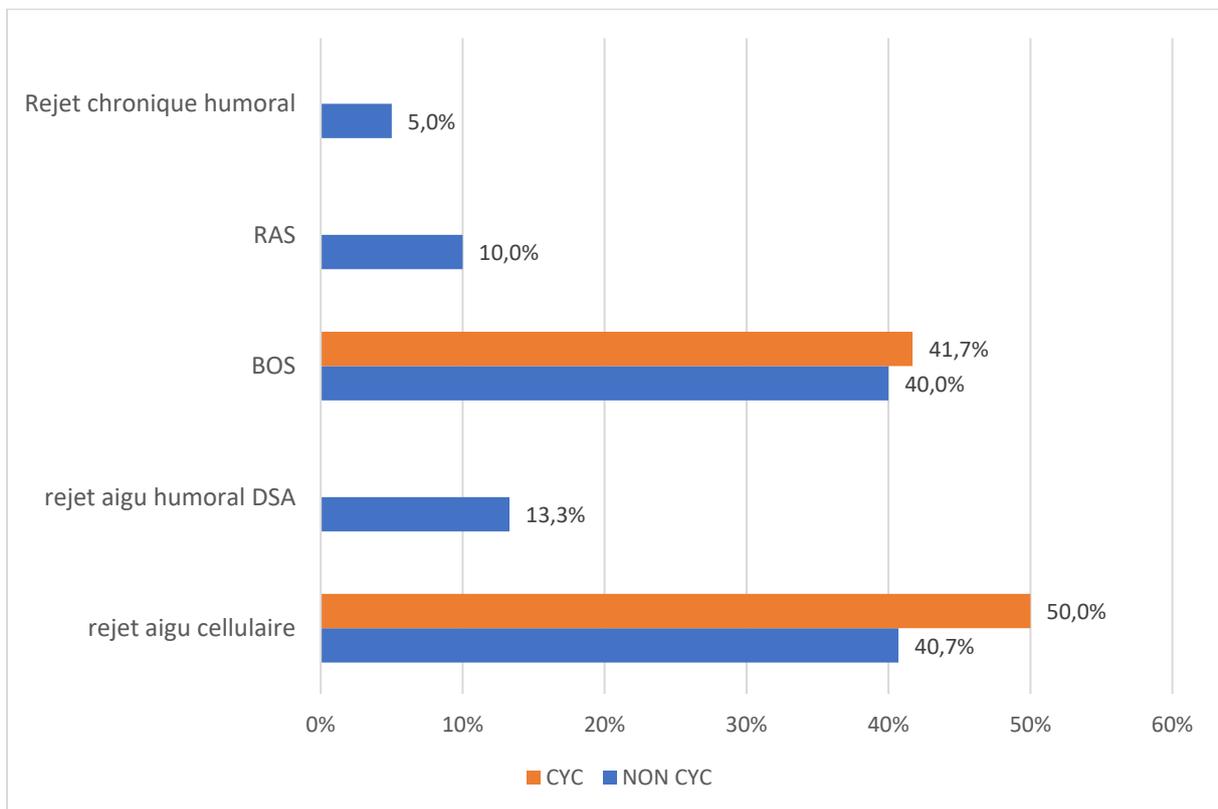
Dans le groupe de patients Non CYC, 8 patients présentent une dysfonction chronique de type BOS à l'issu du suivi, à 5 ans. Cela correspond à 40 % des patients ayant survécu après 1 an, et suivis après la première année. On retrouve 3 BOS de stade 3, 1 de stade 2, 1 de stade 1 et 3 au stade de BOS Op. 2 patients présentent un rejet chronique mixte associant un RAS. Ces 2 patients ont un stade de BOS 3.

Un patient présente un rejet chronique humoral.

Cinq patients issus du groupe CYC présentent une dysfonction chronique de type BOS, soit 41,7% des patients suivis après un an. Il s'agit de 1 cas de BOS 3, 1 cas de BOS 2, 2 cas de BOS 1, et 1 BOS Op. 1 patient a présenté un tableau pouvant être compatible avec un RAS,

mais associé à un épisode de décompensation cardiaque et d'épanchement pleural. Son décès prématuré n'a pas rendu possible les explorations complémentaires. Il n'y a pas eu de rejet médié humoral.

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes.



Histogramme 4 : rejets aigus à 1 an et chroniques à 5 ans.

Le tableau 14 résume les données relatives aux complications immunologiques à 1 mois, à 1 an chez les patients ayant survécu après 1 mois et entre 1 an et 5 ans chez les patients ayant survécu après 1 an, et suivis après la première année.

| | NON CYC | CYC | significativité |
|------------------------------|-----------|-------------|-----------------|
| <u>Rejet aigu cellulaire</u> | | | |
| - à 1 mois (%) | 9 (30) | 5 (27,8) | 1 |
| ○ >A1 et/ou \geq B1 | 7 (23,3) | 3 (16,7) | 0,849 |
| ○ Traités | 4 | 2 | |
| - M1 à 1 an (%) | 11 (40,7) | 8 (50) | 0,785 |
| ○ >A1 et/ou \geq B1 | 7 (25,9) | 6 (37,5) | 0,655 |
| ○ Traités | 7 | 6 | |
| <u>Rejet aigu humoral</u> | | | |
| - à 1 mois, ac anti HLA (%) | 6 (20) | 2 (11,1) | 0,669 |
| ○ DSA (%) | 4 (13,3) | 0 | 0,152 |
| ○ Traités | 3 | 0 | |
| - M1 à 1 an, ac anti HLA (%) | 6 (22 ,2) | 5 (31,25) | 0,774 |
| ○ DSA | 2 (7,4) | 3 (18,75) | 0,562 |
| ○ Traités | 0 | 3 | |
| <u>Dysfonction chronique</u> | | | |
| - à 1 an | | | |
| ○ BOS (%) | 2 (7,4) | 1 (6,25) | 1 |
| ▪ BOS 1 | 1 | 1 | |
| ▪ BOS 2 | 1 | 0 | |
| ▪ BOS 3 | 0 | 0 | |
| ○ RAS | 0 | 0 | |
| - > 1an – 5 ans | | | |
| ○ BOS (%) | 8/20 (40) | 5/12 (41,7) | 1 |
| ▪ BOS 1 | 1 | 2 | |
| ▪ BOS 2 | 1 | 1 | |
| ▪ BOS 3 | 3 | 1 | |
| ○ RAS (%) | 2 (10) | +/- | 0,619 |
| ○ Humoral (%) | 1 (5) | 0 | 1 |

Tableau 14 : complications immunologiques aiguës et chroniques.

V. DISCUSSION

A. Homogénéité des groupes

Concernant les caractéristiques démographiques, les 2 groupes étaient comparables : absence de différence significative en termes d'âge moyen du receveur et du donneur, de sexe ratio, de statut tabagique, du terrain cardio-vasculaire sous-jacent et du *mismatch* CMV.

Tous les paramètres fonctionnels per-opératoires étaient comparables également entre les 2 groupes, exceptée la valeur moyenne de la CPT, exprimée en litres. Ce paramètre montre une CPT significativement plus faible dans le groupe traité par cyclophosphamide, à 3,21 L contre 4,04 L ($p = 0,011$). Les pourcentages de CPT théorique, en revanche, ne montraient pas de différences significatives (59,3% contre 52,6% dans le groupe CYC, $p = 0,114$).

Cette absence de corrélation dans la comparaison des 2 variables peut être expliquée par la présence de données manquantes dans le recueil des caractéristiques pré-interventionnelles, celles-ci ne concernant pas systématiquement les mêmes patients. En effet, pour exemple, 24 mesures de la CPT en litres étaient disponibles chez les 30 patients du groupe Non CYC, pour 26 mesures de la CPT en % de la théorique.

C'est pour cette raison que nous avons choisi d'exprimer les mesures des tests fonctionnels dans chaque groupe, par deux paramètres différents (mesure absolue et % de la théorique).

Plus probablement, l'absence de différence significative dans la variable CPT en % de la théorique peut être expliquée par le manque d'effectif dans les deux groupes.

Pour comparaison, il n'y a pas de différence significative entre les CVF des 2 groupes, en mesure absolue et en % de la théorique. On retrouve cependant une tendance suivant la même direction que la CPT : la CVF dans le groupe CYC est à 1,87 L contre 2,26 L dans le groupe Non CYC ($p = 0,374$), et 50,3% contre 53,6% de la théorique respectivement.

Cette absence de significativité peut être expliquée également par un effectif trop petit.

Le groupe CYC présente ainsi des valeurs fonctionnelles plus basses en termes de CPT, et une tendance en termes de CVF, pouvant être en faveur de pathologies plus sévères dans ce groupe.

La comparaison des autres paramètres fonctionnels ne montre en revanche pas de différence significative : DLCO, test de marche de 6 minutes, ainsi que pour les paramètres pouvant faire

juger de la sévérité de la pathologie : le score de dyspnée MMRC et la prescription d'oxygénothérapie au long cours sont comparables dans les deux groupes.

De même il n'y a pas de différence concernant les comorbidités pré-opératoires, que sont l'hypertension pulmonaire (11,1% du groupe CYC soit 2 patients contre 13,3% soit 4 patients du groupe non CYC ($p = 1$)) et la présence d'emphysème scanographique (11,1% des patients CYC contre 20% du groupe non CYC, $p = 0,669$).

Il n'y a pas de différence concernant les paramètres de la procédure chirurgicale influant sur la survie : le nombre d'intervention en super-urgence est comparable (27,8% du groupe CYC contre 23,3%, $p = 1$), ainsi que la répartition des greffes uni- ou bi-pulmonaires.

On note que le taux de super-urgence dans ce groupe de patients transplantés sur fibrose pulmonaire est un peu plus élevé que le taux national en 2016 selon les chiffres de l'ABM : 67 super-urgence sur 371 greffes pulmonaires toutes pathologies confondues en 2016 (18,5% contre 16 % au niveau national).

Les caractéristiques étiologiques ne sont pas comparables : il y a significativement plus de PID sur connectivite dans le groupe traité par cyclophosphamide (44,4 % contre 6,7 %, $p = 0,08$). Ceci est cohérent avec les indications reconnues du cyclophosphamide dans les PID. Il n'y a pas de différence concernant la répartition des autres étiologies.

Il y a plus de biopsies pulmonaires chirurgicales réalisées dans le groupe Non CYC (40 % des patients contre 11,1 %, $p = 0,035$). Ces situations dans le groupe Non CYC reposent sur l'exploration d'une PID inclassable en terme cliniques, biologiques et scanographiques, et pour lesquelles l'analyse histologique retrouve des lésions de PIC dans la plupart des cas (7 sur 12 biopsies). Ces biopsies étant réalisées dans beaucoup de situations hors du centre de l'étude, et non disponibles, il n'a pas été toujours possible de poser le diagnostic final de FPI. Dans ces situations de *pattern* de PIC incompatible au scanner associée au *pattern* de PIC histologique sans précision à la biopsie, la PID a été définie comme inclassable. Ceci explique en partie le faible pourcentage de FPI dans le groupe non CYC (30%).

Les autres cas correspondent à 2 PID inclassables, une PHS, 2 protéinoses alvéolaires.

Ces données sont disponibles dans le tableau 16 en annexe.

Il y a significativement plus de patients traités par corticoïdes *per os* dans le groupe CYC (100 % des patients contre 76,7 %, $p = 0,014$) et également significativement plus de patients ayant reçu des bolus de corticoïdes intraveineux à forte dose (61,1% contre 16,7%, $p = 0,003$).

Cette caractéristique est également cohérente avec la prescription de cyclophosphamide. La perfusion de fortes doses de corticoïdes, systématiquement suivie d'une corticothérapie per os, accompagne souvent l'utilisation d'immunosuppresseur dans les situations de « sauvetages » que sont les exacerbations de PID fibrosantes. L'inhomogénéité concernant la prescription de corticoïdes est un biais de confusion possible concernant le développement de complications infectieuses et de lymphopénies post transplantation. La corticothérapie entraîne en effet une immunosuppression pouvant être responsable de complications infectieuses.

B. Résultats principaux

1. Mortalité à 1 an

Dans cette étude rétrospective, monocentrique, nous avons comparé le taux de mortalité à 1 an d'une transplantation pulmonaire, entre un groupe de patients traités par bolus de cyclophosphamide avant la greffe, pour indication de PID et un groupe n'en ayant pas reçu.

Il n'y a pas de différence significative concernant la mortalité à 1 an : 27,8 % de mortalité dans le groupe CYC contre 13,3 %, correspondant à une surmortalité de 14,5 % à 1 an, non significative, $p = 0,207$. Cette surmortalité est cliniquement pertinente et l'absence de significativité statistique peut être expliquée par le faible nombre de patient.

En effet, il est admis qu'un échantillon d'au moins 30 patients est nécessaire pour mener une étude pilote décrivant un phénomène pour la première fois, afin de mettre en évidence la survenue d'un évènement : ici la mortalité à 1 an (110). Le groupe de patient traité par cyclophosphamide a donc un effectif trop petit.

Le taux de mortalité passant du simple au double entre les 2 groupes de patients montre une tendance qui pourrait éventuellement être confirmée par une étude de plus large effectif.

Par ailleurs, le groupe de patient traité par cyclophosphamide rassemble plusieurs situations :

- Des patients traités dans le cadre d'une PID sur connectivite ou d'une PINS idiopathique, souvent en dégradation progressive, par bolus mensuels pendant 3 à 6 mois,
- Des patients traités par un ou deux bolus, pour exacerbation de PID fibrosante ou dégradation aigue (2 FPI, une sarcoïdose, une PID inclassable et un syndrome des anti-synthétases) et transplantés en super-urgence (3 sur 5 patients).

Ces 2 situations concernent des patients et des pathologies différentes. On a vu en effet que le cyclophosphamide était indiqué dans le cadre du traitement des PID sur connectivite, montrant dans 2 études randomisées une stabilisation de la CVF en contexte de sclérodermie, et dans des études rétrospectives de bons résultats sur la CVF également en contexte de PID sur myosite auto-immune, ou en contexte de PINS idiopathique.

A l'opposé, les résultats du cyclophosphamide en contexte d'exacerbations aiguës de FPI ou d'autres PID fibrosantes sont très disparates, reposant exclusivement sur des études rétrospectives non contrôlées, et son utilisation n'est pas indiquée actuellement, notamment dans les recommandations de l'ATS/ERS relatives à la prise en charge de la FPI en 2015. Cette utilisation est le plus souvent réalisée dans une attitude de « sauvetage », compte tenu du pronostic effroyable des exacerbations aiguës et de l'absence de thérapeutiques validées disponibles.

Nous avons choisi d'inclure dans l'étude l'ensemble des patients traités par cyclophosphamide compte tenu de la rareté de cette situation sur un centre.

Cependant, l'objectif sous-jacent de l'étude était de montrer une surmortalité induite par l'utilisation du cyclophosphamide dans les situations aiguës, pour lesquelles les événements suivent le schéma chronologique suivant : dégradation aiguë d'une PID fibrosante → prescription d'un traitement immunosuppresseur de sauvetage → transplantation pulmonaire. Ainsi, chez les 5 patients ayant reçu 1 ou 2 perfusions de cyclophosphamide, 3 transplantations ont eu lieu en super-urgence, 2 sont décédés dans le premier mois, et un a présenté un AVC multiple post-opératoire sur un bas débit.

Par ailleurs, la première cause de mortalité entre 1 mois et 1 an est infectieuse, ce qui est cohérent avec la littérature (81). C'est dans cette période qu'apparaît un écart de mortalité entre les 2 groupes, sans atteindre la significativité. Dans le groupe CYC, 3 patients décèdent entre 1 mois et 1 an de complications infectieuses se cumulant parfois : une colite à *Clostridium difficile*, deux infections médullaires à CMV, une cryptococcose disséminée. Dans le groupe Non CYC, un patient décède entre 1 mois et 1 an d'un choc septique en contexte d'angiocholite.

Une étude de plus large effectif pourrait montrer un écart significatif concernant la mortalité sur cette période.

Enfin, la mortalité globale à 1 an dans notre étude est comparable à celle décrite dans le registre de l'ISHLT de 2016 (100) : environ 20 % de mortalité à 1 an dans le groupe de patient

transplanté sur PID fibrosante, pour 18,75% de mortalité cumulée dans les 2 groupes (9 patients sur 48) dans notre étude.

On note que ce chiffre est éloigné de celui de l'ABM cumulant les taux de mortalité à 1 an en contexte de transplantation sur PID de 1993 à 2015 : 37 % de mortalité à 1an.

Ceci reflète l'amélioration des résultats de la transplantation pulmonaire dans ce groupe de patients depuis 2 décennies.

2. Effets secondaires à 1 an

Le taux d'insuffisance rénale est de 43,75 % et 59,3 % chez les patients traités par cyclophosphamide et non traités respectivement sans différence significative ($p = 0,499$). Ce chiffre témoigne du développement d'une dysfonction rénale modérée et contraste avec les caractéristiques des patients pré-transplantation : 0 et 3,3 % soit un patient, respectivement.

Le développement d'une dysfonction rénale sévère à 1 an (définie par un DFG estimé $< 30\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$) est superposable dans les 2 groupes, à 12,5 % et 11,1 % respectivement. Ce taux témoigne d'une toxicité rénale importante à 1 an post transplantation et est plus élevé que les chiffres décrits dans les cohortes de gros effectifs : en 2009 (96) la dysfonction rénale y était de 25 % à 1 an, et 7,6 % avaient une dysfonction rénale sévère, définie par une créatininémie supérieure à 221 $\mu\text{mol/ml}$. Dans le registre de 2017, les chiffres sont de 20 % à 1 an et 3,4% de dysfonction sévère.

Il n'y a pas de différence significative concernant la toxicité médullaire à 1 an. Cependant, les taux de leucopénie et de lymphopénie se rapprochent de la significativité sans l'atteindre, en raison du manque d'effectif.

On retrouve ainsi 62,5 % de lymphopénie à 1 an dans le groupe CYC contre 37 % dans le groupe Non CYC, $p = 0,09$ et 31,25 % de leucopénie à 1 an dans le groupe CYC contre 7,4 % dans l'autre groupe, $p = 0,068$.

Ce résultat est cohérent avec les nombreuses études faisant état de la toxicité médullaire du cyclophosphamide.

Le taux d'infection pulmonaire à 1 an est superposable dans les deux groupes, à 83,3 %. Ce taux élevé témoigne de l'immunosuppression sévère induite par le traitement antirejet encadrant la transplantation. Il est un peu plus élevé que celui retrouvé dans la littérature, de 72 % par an dans l'étude prospective de Aguilar-Guisado *et al.* de 2007 (95).

Le taux d'infection CMV à 1 an est de 16,7 % dans le groupe CYC et 10 % dans le groupe non CYC, soit 3 patients dans chaque groupe, sans différence significative.

On note que parmi les patients ayant présenté une infection à CMV dans le groupe non CYC, 2 développent un BOS après la première année, et le troisième décède de défaillance respiratoire à 2 ans de la transplantation.

Dans le groupe CYC, 2 des patients décèdent de défaillance multiviscérale dans les 6 premiers mois dans un contexte de maladie à CMV médullaire.

Il n'y a pas de différence concernant le développement de BOS à 1 an entre les 2 groupes.

3. Complications immunologiques

Il n'y a pas de différence significative concernant le développement de rejets aigus entre les deux groupes.

7 patients du groupe Non CYC présentent un rejet aigu cellulaire significatif à 1 mois, de grade >A1 et/ou \geq B1, soit 23,3 % des patients contre 16,7 % du groupe CYC, sans différence significative. Cet écart se perd à 1 an, puisqu'on retrouve 25,9 % de rejets aigus cellulaires dans le groupe non CYC contre 37,5 % dans le groupe CYC, sans différence significative.

Concernant les rejets aigus humoraux, 6 patients présentent le développement d'anticorps anti-HLA à 1 mois, dont 4 sont DSA, dans le groupe Non CYC, contre 2 patients dans le groupe CYC, dont aucun DSA.

Il semble y avoir moins de rejet aigu humoral à 1 mois dans le groupe traité par cyclophosphamide pré-greffe. Cette tendance, 13,3 % des patients présentant un rejet humoral de type DSA dans le groupe Non CYC contre 0, n'atteint pas la significativité ($p = 0,152$), en raison possiblement du manque de patients.

Ceci est potentiellement un effet de l'immunosuppression notamment humorale prolongée induite par le cyclophosphamide. Cet écart se perd en revanche à 1 an.

On note qu'il n'y a pas de différence concernant le nombre de désensibilisation encadrant le greffe entre les 2 groupes.

Le taux de dysfonction chronique du greffon, de type BOS dans la majorité des cas, est superposable dans les 2 groupes : 40 % des patients ayant survécu après 1 an sur un suivi maximal de 5 ans dans le groupe Non CYC et 41,7 % dans le groupe CYC. Le suivi médian est de 24 mois dans le groupe Non CYC et 29 mois dans le groupe CYC.

Ce taux est cohérent avec celui retrouvé dans littérature : 50 % des patients dans les 5 ans dans le registre de l'ISHLT de 2016, et 41,5 % des patients ayant survécu et suivis à 5 ans.

Deux patients développent un RAS, systématiquement associé à un BOS de type 3, dans le groupe Non CYC, aucun dans l'autre groupe. Cette différence est peu interprétable compte tenu de la rareté de l'évènement.

De même, on ne note qu'un seul rejet chronique humoral dans le groupe non CYC.

Il ne semble pas y avoir d'effet préventif concernant le développement d'un BOS par le cyclophosphamide dans notre étude. Le cyclophosphamide a été utilisé dans le traitement de BOS réfractaires, sur 7 patients dans une étude parue en 1999. Les résultats étaient mitigés, montrant une stabilisation globale du VEMS à 3 et 6 mois (111).

Il n'y a actuellement pas d'indication à traiter les BOS réfractaires par ce type d'immunosuppresseur.

C. Avantages et limites de l'étude

1. Avantages

Il n'y a pas d'étude dans la littérature, à notre connaissance, évaluant l'impact post transplantation pulmonaire du cyclophosphamide utilisé en contexte de pneumopathie interstitielle diffuse.

Un PHRC national en cours évalue dans une étude randomisée, en aveugle, l'efficacité du cyclophosphamide en contexte de fibrose pulmonaire idiopathique (EXAFIP), mais aucune étude publiée à notre connaissance n'évalue les complications de son utilisation, chez les patients ayant par la suite bénéficié d'une transplantation.

Notre étude montre une tendance en faveur d'un surrisque de mortalité à 1 an dans le groupe traité par cyclophosphamide, par augmentation des décès de cause infectieuse, entre 1 mois et 1 an, période pendant laquelle les infections sont la première cause de mortalité.

Par ailleurs, les rares cas d'infections opportunistes durant la première année se sont développés plus fréquemment dans le groupe traité par cyclophosphamide : deux maladies à CMV, et une cryptococcose disséminée.

Dans le même sens, elle montre une augmentation du taux de leucopénie et de lymphopénie à 1 an, à la limite de la significativité, dans le groupe traité par cyclophosphamide.

Ces résultats pourraient être confirmés par une étude de plus grand effectif.

Ceci, associé aux indications du cyclophosphamide, parfois par défaut d'autres thérapeutiques disponibles, pourrait limiter son utilisation dans les situations dites de sauvetage : en contexte de dégradation ou exacerbation aiguë de PID, la prescription de cyclophosphamide

intraveineux, suivie d'une transplantation pulmonaire, *a fortiori* en cas de super-urgence pourrait mener à une surmortalité d'origine infectieuse, faisant pencher la balance bénéfice-risque en défaveur de son utilisation.

Par ailleurs, dans les situations de PID sur connectivite, notamment en contexte de sclérodemie systémique ou de myosite auto-immune, de nouvelles thérapeutiques sont utilisées ou en cours de validation, et responsables de moins d'effets secondaires.

C'est le cas du mycophénolate mofétil, qui a prouvé une efficacité comparable au cyclophosphamide sur la CVF à 2 ans de traitement, en contexte de PID sur sclérodemie, avec un gain discret de 2 % en moyenne, et une diminution du nombre d'effets secondaires, notamment de leucopénie (31).

Une autre étude a prouvé récemment l'efficacité du rituximab, un anticorps monoclonal anti CD-20, dans cette indication, comparé au cyclophosphamide, en terme de fonction respiratoire mesurée par la CVF à 6 mois, et un taux moins important d'effets secondaires (112).

2. Limites

La principale limite de notre étude est son faible effectif. Ceci est responsable du manque de puissance ne permettant pas de conclure quant au surrisque de mortalité ou aux taux plus importants d'effets secondaires de type leucopénie ou lymphopénie dans le groupe traité par cyclophosphamide.

De même, il n'a pas été possible d'ajuster les 2 groupes de patients en fonction de la sévérité de la pathologie respiratoire, et notamment de la CPT pré-transplantation, qui est la seule caractéristique fonctionnelle significativement plus basse dans le groupe traité par cyclophosphamide. L'inhomogénéité des groupes sur ce critère peut entraîner un biais de confusion, sans qu'aucun ajustement, ni appariement ne soit possible. Il n'a également pas été possible d'ajuster les 2 groupes de patients en fonction de la prescription d'une corticothérapie pré-transplantation. Dans le cadre d'une étude multicentrique de plus large effectif, il serait intéressant de réaliser une analyse multivariée concernant notamment les paramètres fonctionnels pré transplantation (CVF et CPT).

L'autre limite importante de notre étude est son caractère rétrospectif.

Il n'y a pas de biais de mesure significatif dans cette étude, aucun patient n'ayant été perdu de vue à 1 an.

Enfin, il existe des biais de sélection, le premier desquels étant le caractère monocentrique de l'étude.

VI. CONCLUSION

Il n'y a aucune d'étude, à notre connaissance, évaluant l'impact du cyclophosphamide utilisé dans le traitement d'une pneumopathie interstitielle diffuse sur le pronostic post transplantation pulmonaire.

Cet immunosuppresseur est utilisé dans différentes situations en contexte de PID, situations divergentes en termes de niveau de preuve scientifique sur les bénéfices attendus. Il permet de stabiliser la fonction respiratoire dans les PID sur connectivites, principalement dans la sclérodermie systémique et notamment dans les formes sévères. En revanche, il n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les exacerbations aiguës de PID, qui gardent un pronostic effroyable.

Nous avons donc mené une étude pilote, rétrospective, comparative, afin de mettre en évidence une surmortalité ou un taux d'effets secondaires plus élevé induit par ce traitement.

En raison de l'effectif restreint, dû à la rareté de cette situation, nous n'avons pas pu conclure à une augmentation significative de la mortalité.

Cependant, certains résultats sont en faveur d'une tendance à une surmortalité à 1 an, principalement de cause infectieuse, et à une augmentation du taux de toxicité médullaire, représentée par la leucopénie et la lymphopénie.

Ainsi, dans les situations d'exacerbations aiguës de PID, en cas de projet de transplantation pulmonaire, si ces tendances sont confirmées à un niveau multicentrique, il pourrait être proposé de ne pas réaliser de bolus de cyclophosphamide, en raison de la balance bénéfice-risque en défaveur du traitement.

Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de différence quant aux développements des complications immunologiques, et notamment de dysfonction chronique du greffon de type BOS. En effet, nous aurions pu nous attendre à une diminution de ces événements dans le groupe traité par cyclophosphamide par renforcement de l'immunosuppression.

La limite principale de cette étude est son petit effectif, entraînant par là un manque de puissance. D'autres études rétrospectives plus larges pourraient être menées afin de conclure, ou non, à une augmentation des complications post transplantation.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil
A.09.18
E. SERRANO

Vu le Président de Thèse
A. DIDIER
Professeur Alain DIDIER
Chef de Service - RPPS : 10002858453
Pôle des Voies Respiratoires
C.H.U. Toulouse - Hôpital Larrey
24, chemin de Pottourville
TSA 30030 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

VII. ANNEXES

| <u>Mortalité</u> | NON CYC | CYC |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| A 1 mois | 3 (10%) | 2 (18,8%) |
| | *J1 : asystolie à l'induction | *J1 : défaillance multi viscérale |
| | *J3 : hémorragie intracérébrale | *J20 : SDRA, lâchage suture |
| | *J9 : défaillance multiviscérale post DPG | |
| A 1 an | 4 (13,3%) | 5 (27,8%) |
| | *8 mois 7 jours : choc septique | *5 mois 15 j : défaillance rénale et respiratoire, infection CMV, complication anastomotique |
| | | *6 mois : défaillance multiviscérale, colite <i>Clostridium difficile</i> , infection CMV |
| | | *6mois 23j : défaillance multiviscérale sur cryptococcose |
| A 5 ans | 12 (40%) | 9 (50%) |
| | *1 an 9 mois : défaillance respiratoire, pneumopathie infectieuse, fibrose récidivante | *1 an 6 mois : trouble de la conscience, indéterminé |
| | *1 an 10 mois : défaillance respiratoire, œdème aigu pulmonaire sur IgIV | *1 an 7 mois : défaillance multi viscérale, choc septique |
| | *1 an 11 mois : défaillance respiratoire, CLAD | *3 ans 9 mois : DRA contexte infectieux, CLAD + sténose bronchique |
| | *2 ans 1 mois : défaillance respiratoire | *4 ans 2 mois : DRA hypercapnique, CLAD |
| | *2 ans 2 mois : pneumonectomie G sur pneumothorax, pneumopathie, AVC | |
| | *2 ans 5 mois : mort encéphalique, ischémie + œdème cérébral | |
| | *2 ans 7 mois : défaillance respiratoire, infection, CLAD | |
| | *3 ans 9 mois : cancer métastatique, insuffisance rénale, infection pulmonaire | |
| | + 2 perdus de vue | |

Tableau 15 : mortalité et causes de mortalité à 1 mois, 1 an et 5 ans. SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu, DRA ; détresse respiratoire aigu, IgIV : Immunoglobulines intraveineuses.

| | NON CYC | CYC |
|-----------------------------|----------------|-----------------|
| <u>BPC</u> | 12 (40) | 2 (11,1) |
| ○ PIC (%) | 7 (58,3) | 1 (50) |
| ○ PINS fibrosante (%) | 0 | 1 (50) |
| ○ Protéinose alvéolaire (%) | 2 (16,7) | 0 |
| ○ PHS (%) | 1 (8,3) | 0 |
| ○ Inclassable (%) | 2 (16,7) | 0 |

Détails :

| | | |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| - 1 | Protéinose alvéolaire | PINS fibrosante |
| - 2 | PIC | PIC |
| - 3 | Protéinose alvéolaire | |
| - 4 | PIC | |
| - 5 | PIC | |
| - 6 | PIC | |
| - 7 | PHS + PIC | |
| | Inclassable : hémosidérose + cellules géantes + fibrose cloisons + granulome | |
| - 8 | péribronchiole | |
| - 9 | NC | |
| | Inclassable : organisation alvéolaire, fibrose, granulomes, hétérogène | |
| - 10 | | |
| - 11 | PIC | |
| - 12 | PIC | |

Tableau 16 : biopsies pulmonaires chirurgicales (BPC) et résultats principaux.

VIII. BIBLIOGRAPHIE :

1. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. Introduction. *Thorax*. avr 1999;54 Suppl 1:S1-14.
2. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 janv 2002;165(2):277-304.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, *et al*. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 20 déc 2012.
4. Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet P-Y, Brauner M, *et al*. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J*. août 2017;50(2).
5. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S, Eklund A, Askling J. Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J*. 2016;48(6):1690-9.
6. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, Dayton C, Floerchinger C, Helmers R, *et al*. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. avr 1994;149(4 Pt 1):893-8.
7. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. oct 1994;150(4):967-72.
8. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, *et al*. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2013;188(6):733-48.
9. Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls: Number 4 in the Series « Pathology for the clinician » Edited by Peter Dorfmueller and Alberto Cavazza. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 30 sept 2017;26(145).
10. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, *et al*. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2002;165(12):1581-6.
11. Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, *et al*. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax*. févr 2003;58(2):143-8.

12. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, *et al.* Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J.* juin 2010;35(6):1322-8.
13. King TE, Schwarz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldron JA, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2001;164(6):1025-32.
14. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, *et al.* A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 29 mai 2014;370(22):2083-92.
15. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, *et al.* Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 29 mai 2014;370(22):2071-82.
16. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, *et al.* An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2015;192(2):e3-19.
17. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, *et al.* Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2016;194(3):265-75.
18. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet Lond Engl.* 18 août 2012;380(9842):689-98.
19. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, *et al.* An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* oct 2015;46(4):976-87.
20. Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J.* 1 janv 2008;31(1):11-20.
21. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 7 mai 2009;360(19):1989-2003.
22. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölzleitner D, Burghuber OC, *et al.* Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology.* sept 1990;176(3):755-9.
23. Dévényi K, Czirják L. High resolution computed tomography for the evaluation of lung involvement in 101 patients with scleroderma. *Clin Rheumatol.* nov 1995;14(6):633-40.
24. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med.* mars 1969;46(3):428-40.
25. Steen VD, Owens GR, Fino GJ, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* juill 1985;28(7):759-67.

26. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* sept 1994;37(9):1283-9.
27. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* juill 2007;66(7):940-4.
28. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, *et al.* High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest.* août 2008;134(2):358-67.
29. Park JH, Kim DS, Park I-N, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, *et al.* Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 avr 2007;175(7):705-11.
30. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, *et al.* Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* août 2017;76(8):1327-39.
31. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, *et al.* Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):708-19.
32. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, *et al.* Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J.* sept 2013;42(3):750-7.
33. Hylgaard C, Bendstrup E, Wells AU, Hilberg O. Unclassifiable interstitial lung diseases: Clinical characteristics and survival. *Respirol Carlton Vic.* 2017;22(3):494-500.
34. Brock N. Oxazaphosphorine cytostatics: past-present-future. Seventh Cain Memorial Award lecture. *Cancer Res.* 1 janv 1989;49(1):1-7.
35. Lynch JP, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* févr 1997;155(2):395-420.
36. McCune WJ, Golbus J, Zeldes W, Bohlke P, Dunne R, Fox DA. Clinical and immunologic effects of monthly administration of intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2 juin 1988;318(22):1423-31.
37. Cupps TR, Edgar LC, Fauci AS. Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. *J Immunol Baltim Md* 1950. juin 1982;128(6):2453-7.
38. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* sept 1996;39(9):1475-82.
39. Martin F, Lauwerys B, Lefèbvre C, Devogelaer JP, Houssiau FA. Side-effects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus.* 1997;6(3):254-7.

40. Woytala PJ, Morgiel E, Łuczak A, Czesak-Woytala K, Wiland P. The Safety of Intravenous Cyclophosphamide in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* juin 2016;25(3):479-84.
41. Faurischou M, Mellekjær L, Voss A, Keller KK, Hansen IT, Baslund B. Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2015;54(8):1345-50.
42. Snyder LS, Heigh RI, Anderson ML. Cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in a patient with Wegener's granulomatosis. *Mayo Clin Proc.* déc 1993;68(12):1203-4.
43. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med.* déc 1996;154(6 Pt 1):1851-6.
44. Hoorweg-Nijman JJ, Delemarre-van de Waal HA, de Waal FC, Behrendt H. Cyclophosphamide-induced disturbance of gonadotropin secretion manifesting testicular damage. *Acta Endocrinol (Copenh).* févr 1992;126(2):143-8.
45. Bermas BL, Hill JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum.* déc 1995;38(12):1722-32.
46. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, Schwarz MI, Curran-Everett D, King TE, *et al.* Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* juin 2004;125(6):2169-74.
47. Pereira CAC, Malheiros T, Coletta EM, Ferreira RG, Rubin AS, Otta JS, *et al.* Survival in idiopathic pulmonary fibrosis-cytotoxic agents compared to corticosteroids. *Respir Med.* févr 2006;100(2):340-7.
48. Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* avr 1989;44(4):280-8.
49. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 24 mai 2012;366(21):1968-77.
50. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, *et al.* Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 22 juin 2006;354(25):2655-66.
51. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, *et al.* A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* déc 2006;54(12):3962-70.
52. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 3 janv 2018;1:CD010908.

53. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest*. nov 2006;130(5):1489-95.
54. Roca F, Dominique S, Schmidt J, Smail A, Duhaut P, Lévesque H, *et al.* Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. janv 2017;16(1):48-54.
55. Ota M, Iwasaki Y, Harada H, Sasaki O, Nagafuchi Y, Nakachi S, *et al.* Efficacy of intensive immunosuppression in exacerbated rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. janv 2017;27(1):22-8.
56. Schupp JC, Köhler T, Müller-Quernheim J. Usefulness of Cyclophosphamide Pulse Therapy in Interstitial Lung Diseases. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2016;91(4):296-301.
57. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum*. avr 2003;32(5):273-84.
58. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, *et al.* Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatol Oxf Engl*. janv 2007;46(1):124-30.
59. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard J-F. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum*. nov 2011;63(11):3439-47.
60. Mira-Avendano IC, Parambil JG, Yadav R, Arrossi V, Xu M, Chapman JT, *et al.* A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. *Respir Med*. juin 2013;107(6):890-6.
61. Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clin Rheumatol*. janv 2015;34(1):99-105.
62. Wiertz IA, van Moorsel CHM, Vorselaars ADM, Quanjel MJR, Grutters JC. Cyclophosphamide in steroid refractory unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia and interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). *Eur Respir J*. avr 2018;51(4).
63. Nanki N, Fujita J, Yamaji Y, Maeda H, Kurose T, Kaji M, *et al.* Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis completely recovered by adding cyclophosphamide to corticosteroids. *Intern Med Tokyo Jpn*. oct 2002;41(10):867-70.
64. Corte TJ, Ellis R, Renzoni EA, Hansell DM, Nicholson AG, du Bois RM, *et al.* Use of intravenous cyclophosphamide in known or suspected, advanced non-specific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG*. juill 2009;26(2):132-8.
65. Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T, Nishiyama O, Ohishi T, Kato T, *et al.* Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J*. mars 2005;25(3):528-33.

66. Fort JG, Scovern H, Abruzzo JL. Intravenous cyclophosphamide and methylprednisolone for the treatment of bronchiolitis obliterans and interstitial fibrosis associated with cryotherapy. *J Rheumatol.* 1988;15(5):850-4.
67. Purcell IF, Bourke SJ, Marshall SM. Cyclophosphamide in severe steroid-resistant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Respir Med.* mars 1997;91(3):175-7.
68. Demeter SL. Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. *Chest.* juill 1988;94(1):202-3.
69. Agbogbu BN, Stern BJ, Sewell C, Yang G. Therapeutic Considerations in Patients With Refractory Neurosarcoidosis. *Arch Neurol.* 1 sept 1995;52(9):875-9.
70. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet Lond Engl.* 29 mars 2014;383(9923):1155-67.
71. Lota HK, Keir GJ, Hansell DM, Nicholson AG, Maher TM, Wells AU, *et al.* Novel use of rituximab in hypersensitivity pneumonitis refractory to conventional treatment. *Thorax.* août 2013;68(8):780-1.
72. Morawiec E, Tillie-Leblond I, Pansini V, Salleron J, Remy-Jardin M, Wallaert B. Exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis treated with corticosteroids and cyclophosphamide pulses. *Eur Respir J.* 1 déc 2011;38(6):1487-9.
73. Novelli L, Ruggiero R, De Giacomi F, Biffi A, Faverio P, Bilucaglia L, *et al.* Corticosteroid and cyclophosphamide in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a single center experience and literature review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis Off J WASOG.* 23 déc 2016;33(4):385-91.
74. Papis SA, Kagouridis K, Kolilekas L, Papaioannou AI, Roussou A, Triantafillidou C, *et al.* Survival in Idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations: the non-steroid approach. *BMC Pulm Med.* 14 déc 2015;15:162.
75. Song JW, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* févr 2011;37(2):356-63.
76. Tachikawa R, Tomii K, Ueda H, Nagata K, Nanjo S, Sakurai A, *et al.* Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2012;83(1):20-7.
77. Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, Enomoto N, Fujisawa T, Imokawa S, *et al.* Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med.* juin 2009;103(6):846-53.
78. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 29 avr 1971;284(17):938-42.

79. Casian A, Jayne D. Management of alveolar hemorrhage in lung vasculitides. *Semin Respir Crit Care Med.* juin 2011;32(3):335-45.
80. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. LUNG HOMOTRANSPLANTATION IN MAN. *JAMA.* 21 déc 1963;186:1065-74.
81. Chambers DC, Yusef RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 1 oct 2017;36(10):1047-59.
82. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, *et al.* A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1 janv 2015;34(1):1-15.
83. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 01 1986;314(18):1140-5.
84. Thabut G, Mal H. Outcomes after lung transplantation. *J Thorac Dis.* août 2017;9(8):2684-91.
85. Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, Whitford H, Westall G, Williams T, *et al.* Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc.* févr 2009;41(1):289-91.
86. Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med.* 16 août 2014;14:139.
87. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, *et al.* Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 1 déc 2009;151(11):767-74.
88. Schaffer JM, Singh SK, Reitz BA, Zamanian RT, Mallidi HR. Single- vs double-lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis since the implementation of lung allocation based on medical need. *JAMA.* 3 mars 2015;313(9):936-48.
89. Burguete SR, Maselli DJ, Fernandez JF, Levine SM. Lung transplant infection. *Respirol Carlton Vic.* janv 2013;18(1):22-38.
90. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, *et al.* Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* déc 2007;26(12):1229-42.
91. Hachem RR. Acute Rejection and Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation. *Clin Chest Med.* déc 2017;38(4):667-75.

92. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, *et al.* An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J.* 1 déc 2014;44(6):1479-503.
93. Levine DJ, Glanville AR, Aboyou C, Belperio J, Benden C, Berry GJ, *et al.* Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* avr 2016;35(4):397-406.
94. Parada MT, Alba A, Sepúlveda C. Early and late infections in lung transplantation patients. *Transplant Proc.* févr 2010;42(1):333-5.
95. 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2007;7(8):1989-96.
96. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* oct 2009;28(10):1031-49.
97. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* févr 2014;33(2):127-33.
98. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, *et al.* Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* mars 2002;21(3):297-310.
99. Cooper JD, Billingham M, Egan T, Hertz MI, Higenbottam T, Lynch J, *et al.* A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* oct 1993;12(5):713-6.
100. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2016;35(10):1170-84.
101. Heng D, Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wreghitt T, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* déc 1998;17(12):1255-63.
102. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, *et al.* Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* juill 2011;30(7):735-42.

103. Duan M-H, Han X, Li J, Zhang W, Zhu T-N, Han B, *et al.* Comparison of vindesine and prednisone and cyclophosphamide, etoposide, vindesine, and prednisone as first-line treatment for adult Langerhans cell histiocytosis: A single-center retrospective study. *Leuk Res.* mars 2016;42:43-6.
104. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2005;171(4):388-416.
105. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP.
106. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 5 mai 2009;150(9):604-12.
107. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet Lond Engl.* 20 oct 2007;370(9596):1453-7.
108. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 01 2016;37(29):2315-81.
109. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D, *et al.* Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* oct 2005;24(10):1454-9.
110. Lancaster GA, Dodd S, Williamson PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. *J Eval Clin Pract.* 1 mai 2004;10(2):307-12.
111. Verleden GM, Buyse B, Delcroix M, Fabri R, Vanhaecke J, Van Raemdonck D, *et al.* Cyclophosphamide rescue therapy for chronic rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* nov 1999;18(11):1139-42.
112. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatol Oxf Engl.* 26 juill 2018;

Effet du cyclophosphamide intraveineux utilisé en pathologies infiltrantes diffuses sur le pronostic post-transplantation pulmonaire

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : L'utilisation du cyclophosphamide (CYC) en contexte de pneumopathies interstitielles diffuses (PID) n'est pas consensuelle selon les étiologies. Le CYC est responsable d'effets secondaires, et pourrait entraîner des complications chez les patients menés à une transplantation pulmonaire. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'effet sur le pronostic post-transplantation de la perfusion de CYC en contexte de PID. **Matériel et Méthodes :** Dans cette étude rétrospective, comparative menée au CHU de Toulouse entre 2010 et 2017, nous avons évalué la mortalité à 1 an de la transplantation en fonction de l'utilisation de CYC en pré-greffe. **Résultats :** la mortalité à 1 an était de 13,3% chez les 30 patients n'ayant pas reçu de CYC et de 27,8% dans le groupe de 18 patients traités par CYC, sans différence significative. On observait une augmentation du taux de leucopénie et de lymphopénie à 1 an qui s'approchait de la significativité dans le groupe CYC. Il n'y avait pas de différence quant au développement de dysfonction chronique du greffon. **Conclusion :** Nous avons retrouvé une tendance non significative à une surmortalité à 1 an dans le groupe traité par CYC avant transplantation pulmonaire, en raison possiblement du manque d'effectif. D'autres études multicentriques seraient nécessaires pour confirmer ce résultat.

TITRE EN ANGLAIS: Effect of use of intravenous cyclophosphamide in interstitial lung diseases on the prognosis after lung transplantation.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Pneumopathie interstitielle diffuse, transplantation pulmonaire, immunosuppresseur, cyclophosphamide.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Aurélie LE BORGNE