

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1603

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement

par

Lise JÉNOT

le 04 octobre 2019

EMBOLIE PULMONAIRE DANS LES SUITES DE TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Analyse rétrospective d'une cohorte monocentrique

Directeur de thèse : Pr Alain DIDIER

JURY

Monsieur le Professeur Julien MAZIÈRES

Monsieur le Professeur Alain DIDIER

Monsieur le Professeur Laurent BROUCHET

Madame le Docteur Aurélie LE BORGNE-KRAMS

Madame le Docteur Marlène MURRIS

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Claudis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
 Professeur ALBAREDE Jean-Louis
 Professeur ARBUS Louis
 Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
 Professeur BOCCALON Henri
 Professeur BONEU Bernard
 Professeur CARATERO Claude
 Professeur CHAMONTIN Bernard
 Professeur CHAP Hugues
 Professeur CONTÉ Jean
 Professeur COSTAGLIOLA Michel
 Professeur DABERNAT Henri
 Professeur FRAYSSE Bernard
 Professeur DELISLE Marie-Bernadette
 Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
 Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis
 Professeur LAGARRIGUE Jacques
 Professeur LARENG Louis
 Professeur LAURENT Guy
 Professeur LAZORTHES Yves
 Professeur MAGNAVAL Jean-François
 Professeur MANELFE Claude
 Professeur MASSIP Patrice
 Professeur MAZIERES Bernard
 Professeur MOSCOVICI Jacques
 Professeur MURAT
 Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
 Professeur SALVAYRE Robert
 Professeur SARRAMON Jean-Pierre
 Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 ^{ère} classe		P.U. - P.H. 2 ^{ème} classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÔWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie	P.U. Médecine générale	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile	M. STILLMUNKES André	
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	Professeur Associé en Pédiatrie	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale	Mme CLAUDET Isabelle	
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		

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 ^{ère} classe		P.U. - P.H. 2 ^{ème} classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie		
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie		
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale		
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAVAUD 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. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
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. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
		P.U. Médecine générale	
		M. MESTHÉ Pierre	
		M. OUSTRIC Stéphane	
		Professeur Associé Médecine générale	
		M. ABITTEBOUL Yves	
		M. POUTRAIN Jean-Christophe	
		Professeur Associé en Neurologie	
		Mme PAVY-LE TRAON Anne	

EMBOLIE PULMONAIRE DANS LES SUITES DE TRANSPLANTATION PULMONAIRE
Analyse rétrospective d'une cohorte monocentrique

RESUME :

Introduction : L'embolie pulmonaire est une complication non exceptionnelle et potentiellement grave de la transplantation pulmonaire. L'objectif de cette étude était d'identifier les caractéristiques du patient, de la maladie et de la prise en charge associées à la survenue d'une embolie pulmonaire dans une cohorte de patients transplantés pulmonaires. **Méthodes** : Il s'agit d'une étude rétrospective, unicentrique, descriptive. Les données médicales des patients transplantés pulmonaires de 2006 à 2017 au CHU de Toulouse ont été analysées. **Résultats** : 22 patients (15,07%) ont présenté une embolie pulmonaire sur les 146 patients transplantés sur la période. Les patients transplantés ayant fait une embolie pulmonaire ont un risque instantané de décès à 1.83 (IC95%=[0,90 ;3,76]) fois plus élevé que les autres (p=0,095). Nous avons identifié le diabète comme facteur de risque indépendant d'EP dans notre cohorte avec 28% d'EP à 1 an (S(1) = 0,72) contre 11% pour les non diabétiques (S(1)=0,89) (p=0,03). Les patients ayant présenté une EP ont un VEMS à 6 mois après la transplantation plus bas que les patients sans EP (p=0.031). L'ECMO veino-veineuse, le temps d'ischémie froide élevé, et la présence d'une dysfonction primaire de greffon avaient également un impact sur la survie globale. Les patients transplantés pour mucoviscidose avaient une survie plus élevée que pour les autres indications. La prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'EP dans notre cohorte était très hétérogène. **Conclusions** : L'EP a une incidence importante chez les patients transplantés pulmonaires, et impacte le pronostic ainsi que le devenir fonctionnel respiratoire. Le diabète est un facteur de risque indépendant d'EP dans cette cohorte. Dans cette population particulière, une meilleure codification de la stratégie diagnostique et thérapeutique paraît souhaitable.

Pulmonary embolism after lung transplantation- Retrospective analysis of a monocentric cohort

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée en pneumologie

MOTS-CLÉS : Embolie pulmonaire - Transplantation pulmonaire - Maladie thromboembolique--
Facteurs de risque

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

Directeur de thèse : Alain DIDIER

REMERCIEMENTS :

À mon directeur de thèse,

À Monsieur le Professeur Alain Didier,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'avoir accepté de m'accompagner dans ce projet. Merci pour le soutien et la confiance que vous m'avez accordés pour cette étude et tout au long de mon internat, en particulier ces derniers mois. Je n'oublierai pas que c'est grâce à vous que ce travail a pu aboutir. Je garderai précieusement vos conseils et votre enseignement pour ma pratique de médecin. Je suis très heureuse et chanceuse de pouvoir travailler ces deux prochaines années au sein de votre équipe.

Aux membres du Jury,

À Monsieur le Professeur Julien Mazières, Président du Jury,

Merci pour ton encadrement au sein de notre belle spécialité qui nous permet de travailler avec grande rigueur et dans la bonne humeur. J'ai une chance inouïe d'avoir pu commencer ma formation au sein de ton équipe qui m'a fait beaucoup aimer l'oncologie que je pratiquerai avec grand plaisir et investissement. Je suis impatiente d'entamer mon post internat à Larrey. Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

À Madame le Docteur Aurélie Le borgne-Krams,

Merci Aurélie, merci pour tout. C'est grâce à toi que je soutiens cette thèse aujourd'hui. J'ai pris plaisir à travailler sur ce sujet. Ta place dans mon jury est pour moi particulière, car tu as été la porteuse de ce sujet, et je suis très heureuse que tu puisses aujourd'hui juger mon travail. Merci de m'avoir accompagnée dès mon tout premier jour d'internat. Merci pour ta grande disponibilité.

À Madame le Docteur Marlène Murriss,

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Tu es pour moi un exemple d'investissement auprès du patient. Merci de m'avoir accompagnée dès mes premiers jours et de m'avoir fait confiance et soutenue. J'aspire à être consciencieuse à la hauteur de ton modèle qui m'est cher.

À Monsieur le Professeur Laurent Brouchet,

Je vous remercie d'accepter de juger ce travail. Merci pour votre grande disponibilité durant mon internat. Vos conseils me sont précieux. Vous êtes l'un des maîtres d'œuvre de la très enviable coopération entre les équipes de chirurgie thoracique et de pneumologie toulousaines.

Docteur Colineaux, Federico Moretti et Marianne Lescouzeres, je vous remercie pour votre précieuse aide, sans quoi ce travail n'aurait pu aboutir de la sorte.

Aux médecins de Larrey, qui me font aimer la pneumologie chaque jours, Laurence, merci pour ta bienveillance et ton expérience ; Grégoire, ton expertise nous rend admiratifs ; à Marion, merci pour ta motivation sans faille ; à Gavin, Nicolas, Sandrine, M. Hermant, Audrey, Elise, Laurent, Marie Christine, Kamila. Un sincère merci à tous pour votre accompagnement et votre engagement pour sublimer la pneumologie toulousaine. Aux Chirurgiens, en particulier le Pr Dahan, aux anesthésistes Isabelle, Olivier.

Aux médecins d'ailleurs,

Merci à l'équipe d'Albi, M. Borrel, quelle chance d'avoir pu vous écouter, merci pour tous vos précieux conseils. Jean-Marie, Nadège.

Merci à l'équipe de réanimation de Montauban.

Merci à l'équipe d'oncologie médicale, et surtout à Madame Chevreau, un exemple de dévouement et de rigueur, un vrai modèle pour moi. Sarah, heureuse d'être ton amie.

Merci à Carole Massabeau pour ces six mois, une chance d'avoir abordé la radiothérapie avec toi.

A l'équipe de pneumologie de Montauban dont j'ai hâte de faire partie, Sarah, merci de m'avoir donné cette envie.

Aux équipes paramédicales, Aux infirmières, vous qui nous apprenez tout à nos débuts, dans les moments difficiles, « vous faites comment d'habitude » ? Rachou, Malo, Jenny, Pilar, Amandine, Blandine, Claire, Béa, Mumu, Lolo, Alex, Carine, Steph et toutes celles et ceux que j'ai croisés ou que je croise. Merci pour votre aide précieuse et cette belle collaboration. Aux aides soignants, aux kinés, aux secrétaires, sans vous l'hôpital serait bien incapable.

Merci à Marie-Christine pour nos discussions sans fin.

À mes co-internes, et chefs d'ici où d'ailleurs, Tiara (ahahah), Loulou, Simon, Caro, Laurent, Jbouille, mais aussi Laura, Mathilde, Valou, Guillaume, Romane, Samy E, Samy R, Sylvain, Benoit, Elise, Marion, Max, Merouane. Tous soudés, qu'est-ce que c'est agréable. Merci à Florian, Damien, Emilie, Fafa, Sihem.

Gauthier, Paulo, Vincent, Ludo, Charly, Gladys, Amina, quelle équipe !

Nico, pour moi tu n'es pas un co-interne mais un ami, merci pour ce binôme, quel bonheur de travailler et de ne pas travailler avec toi.

Myriam, ma maman du début, mon amie d'aujourd'hui.

Aux médecins de Tours que j'ai croisés, dont l'équipe du Pr Diot et du Dr Lemaire pour m'avoir donné l'envie de la pneumologie.

À ma famille,

Maman, les mots ne sont pas assez forts, et ma pudeur est trop grande, mais tout simplement MERCI, tu es mon pilier, mon modèle de femme. Merci de m'avoir fait faire mes dictées le soir et de m'avoir fait confiance. En toute objectivité, tu es la meilleure maman du monde.

Papa, rien ne se dira ici, mais tu sais ce qui peut me rendre la plus heureuse. Merci d'être si rêveur.

Agathe, en toute pudeur également, heureuse de t'avoir retrouvée. Je t'aime petite sœur. Nathan, profite de ton adolescence et de ces années superbes, sois mignon avec maman ;) Merci pour ton amour infailible, « grand frère ».

Merci à tout le reste de ma famille, mes grands parents qui me sont chers, Mamie, pour tes récits de vie que je ne voudrais voir cesser, et surtout Papi, c'est en parti grâce à toi tout cela, je sais que tu m'entends.

À mes amis,

Camille, toutes ces années après, je t'admire toujours autant. Merci pour ta fidélité. Pauline, ça suffit maintenant, reviens. Caro, Astrid, Raph, Flo, Claire et tout notre petit groupe de zouettes, ces années avec vous ont été telles qu'elles sont encore aujourd'hui, si belles. Merci les filles, merci pour ces fous rires.

Simon, tellement heureuse que tu sois là maintenant, tu comptes beaucoup pour moi, et tous les copains de Tours, Charles, Humphrey, Quentin, Agnard, merci pour tous ces moments à l'autre bout du monde et à l'exca.

Je pense également à Aurianne, Anastasie, Anouk, Mathilde, Chloé et Chloé, Clélia, Emin, Marie-Lou, Fafa, Quentin, Greg, Donald et Carole, Marie.

Les toulousains, Caro, Dédel, Raph, vous êtes incontournables pour moi ici. Gwillerm, Kéké, Max, Blandine, Quentin, Edouard, Thomas, Chloé, quelle chance d'avoir rencontré une bande pareille. Merci pour tous ces bons moments et ceux à venir. Lucile, Popo.

À Rémi, Merci pour ce bonheur, la vie à tes côtés est merveilleuse.

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	11
RÉSUMÉ EN FRANÇAIS	13
RÉSUMÉ EN ANGLAIS	14
1) INTRODUCTION	15
2) MATERIEL ET MÉTHODE	17
3) RÉSULTATS :	20
a. Population étudiée	20
b. La transplantation et l'hospitalisation immédiate post transplantation	22
c. Embolie pulmonaire et survie	24
d. Survie globale et caractéristiques des patients	27
e. Caractéristiques des patients avec EP et leur prise en charge	30
1. Le diagnostic d'embolie pulmonaire	30
2. Les explorations complémentaires	31
3. La prise en charge thérapeutique	31
4. La surveillance paraclinique	31
4) DISCUSSION	33
a. Incidence	33
b. Délai d'apparition de l'événement EP	33
c. Survie et impact de l'EP sur le devenir des patients transplantés	34
d. Facteurs influençant la survie sans l'évènement EP	35
e. Survie globale	36
f. Facteurs influençant la survie globale	36
g. Prise en charge de l'EP	37
1. Tableau clinique et méthode diagnostique	37
2. Explorations complémentaires	38
3. Traitement	39
4. Suivi	40
5. Aspect économique	40
h. Biais	40
i. Perspectives	41
5) CONCLUSION	42
BIBLIOGRAPHIE	43
ANNEXES	46

ABRÉVIATIONS :

EP : embolie pulmonaire

TEV : thromboembolie veineuse

ECMO : membrane d'oxygénation extra corporelle

AOD : anticoagulant direct

BPCO : broncho pneumopathie chronique obstructive

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

TVP : thrombose veineuse profonde

IC : intervalle de confiance

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

DLCO : capacité de diffusion du monoxyde de carbone

IMC : indice de masse corporelle

ET : écart type

TEP : tomographie par émission de positon

TDM : tomodensitométrie

HNF : héparine non fractionnée

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

ISLHLT : International Society for Heart and Lung Transplantation

Embolie pulmonaire dans les suites de transplantation pulmonaire

Analyse rétrospective d'une cohorte monocentrique

Lise JÉNOT ^a, Aurélie LEBORGNE ^a, Marlène MURRIS ^a, Marcel DAHAN ^b, Pierre RABINEL ^b,
Federico MORETTI ^{c,d}, Hélène COLINEAUX ^{c,d}, Laurent BROUCHET ^b, Alain DIDIER ^a,

^a *Service de pneumologie, Hôpital Larrey CHU de Toulouse 31059 Toulouse, France*

^b *Service de chirurgie thoracique, Hôpital Larrey CHU de Toulouse 31059 Toulouse, France*

^c *Epidemiology Department, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.*

^d *EQUITY Team, UMR1027, Toulouse University, UPS, Inserm, Toulouse, France, Toulouse, France.*

Embolie pulmonaire et transplantation

Auteur correspondant

Lise JÉNOT

3 rue Jules Chalande

31000 Toulouse

0686384276

lise.jenot37@gmail.com

RÉSUMÉ:

Introduction : L'embolie pulmonaire est une complication non exceptionnelle et potentiellement grave de la transplantation pulmonaire. L'objectif de cette étude était d'identifier les caractéristiques du patient, de la maladie et de la prise en charge associées à la survenue d'une embolie pulmonaire dans une cohorte de patients transplantés pulmonaires. **Méthodes** : Il s'agit d'une étude rétrospective, unicentrique, descriptive. Les données médicales des patients transplantés pulmonaires de 2006 à 2017 au CHU de Toulouse ont été analysées. **Résultats** : 22 patients (15,07%) ont présenté une embolie pulmonaire sur les 146 patients transplantés sur la période. Les patients transplantés ayant fait une embolie pulmonaire ont un risque instantané de décès 1,83 (IC95%=[0,90 - 3,76]) fois plus élevé que ceux n'ayant pas fait d'EP ($p=0,095$). Nous avons identifié le diabète comme facteur de risque indépendant d'EP dans notre cohorte avec 28% d'EP à 1 an ($S(1) = 0,72$) contre 11% pour les non diabétiques ($S(1)=0,89$) ($p=0,03$). Les patients ayant présenté une EP ont un VEMS à 6 mois après la transplantation plus bas que les patients sans EP ($p=0,031$). L'ECMO veino-veineuse, le temps d'ischémie froide élevé, et la présence d'une dysfonction primaire de greffon avaient également un impact sur la survie globale. Les patients transplantés pour mucoviscidose avaient une survie plus élevée que pour les autres indications. La prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'EP dans notre cohorte était très hétérogène. **Conclusions** : L'EP a une incidence importante chez les patients transplantés pulmonaires, et impacte le pronostic ainsi que le devenir fonctionnel respiratoire. Le diabète est un facteur de risque indépendant d'EP dans cette cohorte. Dans cette population particulière, une meilleure codification de la stratégie diagnostique et thérapeutique paraît souhaitable.

Mots-clés : Embolie pulmonaire - Transplantation pulmonaire - Maladie thrombo-embolique—
Facteurs de risque

Pulmonary embolism after lung transplantation

Retrospective analysis of a monocentric cohort

Abstract :

Introduction: Pulmonary embolism is a non-exceptional and potentially serious complication of lung transplantation. The objective of the study was to identify the patient's characteristics associated with the occurrence of pulmonary embolism in a cohort of lung transplant recipients.

Methods: This is a retrospective, monocentric, descriptive study. The medical data of lung transplant recipients from 2006 to 2017 at Toulouse University Hospital were analyzed. **Results:** 22 patients (15.07%) had pulmonary embolism out of 146 patients transplanted over the period. Transplanted patients with pulmonary embolism have an instant risk of death at 1.83 (95% CI=[0.90 ;3.76]) times higher than others ($p=0.095$). We identified diabetes as an independent risk factor for PE in our cohort with 28% PE at 1 year ($S(1) = 0.72$) compared to 11% for non-diabetics ($S(1)=0.89$) ($p=0.03$). Patients with PE have a FEV1 at 6 months after transplantation that is lower than patients without PE ($p=0.031$). Venous ECMO, high cold ischemia time, and the presence of primary graft dysfunction also had an impact on overall survival. Patients transplanted for cystic fibrosis had higher survival than for other indications. Diagnostic and therapeutic managements of PE in our cohort were very heterogeneous. **Conclusions :** PE has a significant incidence in pulmonary transplant recipients, and impacts prognosis and respiratory function. Diabetes is an independent risk factor for PE in this cohort. In this particular population, a better codification of the diagnostic and therapeutic strategy seems desirable.

Key words: Pulmonary embolism- Lung transplantation- Thromboembolism- Risk factors

1. INTRODUCTION :

L'embolie pulmonaire (EP) est une maladie potentiellement grave et fréquente. L'incidence exacte est méconnue mais plusieurs estimations retrouvent une incidence de 100 000 cas par an en France dont 10 000 à 20 000 cas mortels. [1]

Les facteurs de risques acquis ou congénitaux, réversibles ou permanents sont en partie identifiés ; le diagnostic, la surveillance et le traitement font l'objet de recommandations régulièrement actualisées.[2]

La transplantation pulmonaire représente un traitement de choix de certaines maladies pulmonaires évolutives sévères au stade terminal. Les principales indications sont la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec ou sans emphysème pulmonaire au stade d'insuffisance respiratoire chronique, la mucoviscidose, l'hypertension artérielle pulmonaire, et les pathologies interstitielles dont fait partie la fibrose pulmonaire idiopathique [3]. Ce traitement peut considérablement améliorer la qualité de vie et la survie de ces patients, mais ils sont exposés à de multiples complications liées au risque de rejet et aux traitements immunosuppresseurs.

Le nombre de transplantations pulmonaires augmente régulièrement en France passant de 64 patients en 1997 à 371 patients en 2016 [4]. La survie médiane des patients transplantés entre 1990 et 2015 est évaluée à 6 ans d'après les données de l'*ISHLT* [5].

Les principales complications de la transplantation pulmonaire sont chirurgicales (hémorragiques, mécaniques...), en lien avec une dysfonction primaire du greffon, infectieuses (colonisations et infections bactériennes, mycologiques, parasitaires et/ou virales), immunologiques (rejet aigu cellulaire et/ou humoral, dysfonction chronique du greffon), iatrogènes (diabète corticoinduit, hématotoxicité, insuffisance rénale...), néoplasiques par immunosuppression et enfin thromboemboliques (thromboses veineuses proximales et distales, embolies pulmonaires). L'EP est un événement de survenue non exceptionnelle en post

transplantation, tout organe confondu, et impactant sur la morbi-mortalité. La littérature retrouve un risque de décès à 1,10 (IC à 95%, 0,51 à 2,39) chez les patients présentant une EP post transplantation pulmonaire [6]. Plus globalement, une étude regroupant les événements thromboemboliques veineux (TEV) comprenant l'EP et la TVP chez le patient transplanté pulmonaire a retrouvé un impact significatif sur la survie : pour 278 patients, à 5 ans, les patients ayant présenté une TEV avaient une survie à 42.4% vs. 68.7% ($p=0.001$) pour les patients sans TEV. [7]

Cependant l'incidence de l'EP en post transplantation pulmonaire reste peu étudiée et très variable selon les séries. Une étude publiée en 2009 retrouve une incidence allant de 8 à 27% des receveurs. Dans une autre série, elle est évaluée à 7 sur 116 patients (6%) dont un décès attribué à l'EP [8][9]. Une série autopsique de patients transplantés pulmonaires a retrouvé une fréquence de 27% d'EP sur 126 patients. L'incidence semble plus élevée chez les transplantés pulmonaires que chez les transplantés cardio-pulmonaires. [10].

Il n'y a aujourd'hui pas de recommandation française sur le suivi du transplanté pulmonaire en matière de risque thromboembolique.

Nous nous sommes intéressés à la cohorte de patients transplantés pulmonaires au CHU de Toulouse. Nous avons cherché à caractériser l'EP dans cette population et à en décrire l'association avec les résultats cliniques.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES:

Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective unicentrique observationnelle sur l'ensemble des patients transplantés pulmonaires au CHU de Toulouse du 03 juillet 2006 au 3 août 2017.

Les patients ont été identifiés au sein du système informatique par le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ainsi qu'auprès du registre tenu par l'unité de transplantation. Les données des patients concernés ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients transplantés à partir du logiciel ORBIS et dans la base de données de l'agence de biomédecine CRYSTAL pour les données anonymisées des donneurs et des receveurs.

Les critères d'inclusions

Tous les patients opérés pour transplantation pulmonaire au CHU de Toulouse entre le 3 juillet 2006 et le 3 août 2017 ont été inclus. La transplantation pouvait être unilatérale ou bilatérale. Nous avons identifié deux sous populations: une population avec EP post transplantation et une population sans EP dans le suivi. Le suivi de la cohorte a été mené jusqu'au 01/02/2019.

Définition de l'embolie pulmonaire

La présence d'une EP était déterminée par la positivité de l'angioscanner thoracique ou de la scintigraphie de ventilation perfusion. Dans notre étude, ont été considérées les EP proximales et distales, bilatérales et unilatérales. L'EP était définie scannographiquement et/ou scintigraphiquement. L'examen était interprété et validé par un radiologue sénior pour le scanner ou par un médecin isotopiste confirmé pour la scintigraphie. Pour l'angioscanner multibarrettes l'examen était positif si un défaut endoluminal artériel pulmonaire était mis en évidence ou qu'un thrombus était visible sous forme d'une hypodensité intravasculaire totalement occlusive ou non. Une probabilité forte (>80%) d'EP scintigraphique était considérée si deux segments étaient

hypoperfusés et bien ventilés, ou s'il existait une discordance de ventilation/perfusion selon les critères de *Gottschalk* [11] [12].

Pour la sous population avec EP, l'événement devait être apparu dans les suites de la transplantation. Le diagnostic pouvait être lié à des symptômes cliniques ou de découverte fortuite dans le cadre des examens de suivi de la transplantation. Les patients ayant des antécédents d'EP avant la transplantation mais sans récurrence en post transplantation ont été inclus dans le sous groupe sans EP. Lorsque le diagnostic d'EP initialement porté était dédouané après relecture par le médecin radiologue, le patient était reclassé dans l'autre groupe (sans EP). Les patients présentant une thrombose veineuse pulmonaire post transplantation n'ont pas été inclus dans le sous groupe avec EP, la physiopathologie de cet événement étant différente de l'EP.

Les critères d'exclusion concernaient les patients décédés en per opératoire lors de la transplantation et les patients n'ayant pas donné leur consentement pour être inclus dans l'étude.

L'objectif principal de cette étude était d'identifier les caractéristiques des patients de la cohorte complète intégrant les patients ayant présenté une embolie pulmonaire.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'impact de l'EP sur la survie des patients, d'évaluer les facteurs associés à l'événement EP et ceux impactant la survie globale, de décrire les caractéristiques cliniques des EP (signes cliniques, gravité), les examens paracliniques ayant conduit au diagnostic, les modalités thérapeutiques entreprises et la surveillance de l'EP.

Aspects réglementaires et éthiques

Le protocole de l'étude a été approuvé par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) respectant la méthodologie de référence MR 004 et approuvée avec le numéro RnIPH 2019-33. Aucun patient n'a exprimé un refus au consentement.

Données recueillies

Les données recueillies étaient les antécédents médicaux du receveur et du donneur, l'indication de la transplantation, les conditions périopératoires, les circonstances cliniques et paracliniques du diagnostic de l'EP, les modalités de traitement entrepris et les explorations à la recherche de

facteurs prédisposants. Le critère de jugement principal était la survenue de l'embolie pulmonaire. Les critères de jugements secondaires étaient la survenue du décès, les caractéristiques cliniques des EP (signes cliniques, gravité), les examens paracliniques ayant conduit au diagnostic, les modalités thérapeutiques entreprises et de surveillance de l'EP.

Analyses statistiques

Avant toute analyse, nous avons vérifié qu'il n'existait aucune donnée manquante, aberrante ou incohérente sur la base de données. Les données ont été saisies et anonymisées dans une base Excel, puis gelées et l'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel STATA Version 14.2 (Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP). Les variables qualitatives ont été décrites par des effectifs (No.) et % (calculés sur l'effectif des données renseignées) ; les variables quantitatives par l'effectif des données renseignées (N), la moyenne (Mean), l'écart-type (SD), la médiane (Med), l'intervalle interquartile (P25-P75) et les extrêmes (Min et Max). Pour les deux critères de jugement suivant : survie globale et survie globale sans embolie pulmonaire, des courbes de Kaplan Meier ont été réalisées. Nous donnons également le taux de survie à un temps t pertinent (S(t)). Les résultats ont été exprimés pour la survie sans EP et sans décès en percentiles et la p-value a été établie par le test du Log-Rank.

3. RÉSULTATS :

a) Population étudiée

Du 03 juillet 2006 au 03 août 2017, 148 patients consécutifs ont bénéficié d'une transplantation uni ou bipulmonaire. Parmi les 148 patients, 2 (1,35%) ont présenté un arrêt cardio respiratoire per opératoire compliqué d'un décès et ont été exclus de l'analyse. La durée de suivi maximale était de 10 ans et 11 mois entre le premier patient transplanté et la fin de l'étude. Les données démographiques et les caractéristiques cliniques de la population sont présentées dans le *tableau 1* pour les receveurs et les donneurs. La description des variables quantitatives est présentée dans le *tableau 2*. Les patients transplantés étaient majoritairement des hommes, 86 (58,90%), ayant des antécédents de tabagisme sevré pour 110 patients (75,34%). L'âge médian était de 57 ans (ET:9,91). Les indications de la transplantation étaient l'emphysème pour 71 patients (48,63%), une pathologie fibrosante pour 59 patients (40,41%), la mucoviscidose pour 11 patients (7,53%), une lymphangioléomyomatose pour 4 patients (2,74%) et des bronchectasies étendues pour 3 patients (2,05%). Les facteurs de risques cardiovasculaires étaient représentés par l'hypertension artérielle pulmonaire pour 29 patients (19,86%), le diabète pour 28 patients (19,18%), une dyslipidémie pour 18 patients (12,33%) et une coronaropathie pour 20 patients (13,70%). 15 patients (10,27%) présentaient un antécédent thromboembolique avant la transplantation dont 10 (62,5%) avec EP.

Les donneurs étaient majoritairement des hommes : 94 (64,83%), d'âge médian de 48 ans (ET:17,03) et 94 (64,83%) étaient non tabagiques.

Tableau 1 Données démographiques et les caractéristiques cliniques des receveurs

	n	%
Sexe du receveur		
Femme	60	41.10
Homme	86	58.90
Total	146	
Statut tabagique du receveur		
Aucun tabagisme	36	24.66
Tabagisme sevré	110	75.34
Total	146	
Sexe du Donneur		
Femme	51	35.17
Homme	94	64.83
Total	145	
Statut tabagique du donneur		
Aucun tabagisme	94	64.83
Tabagisme actif ou sevré	51	35.17
Total	145	0
Indication de transplantation:		
Mucoviscidose		
Non	135	92.47
Oui	11	7.53
Total	146	
Lymphangioléomyomatose		
Non	142	97.26
Oui	4	2.74
Total	146	
Pneumopathie fibrosante		
Non	87	59.59
Oui	59	40.41
Total	146	
Bronchectasies		
Non	143	97.95
Oui	3	2.05
Total	146	
Emphysème		
Non	75	51.37
Oui	71	48.63
Total	146	
Facteurs de risques cardio vasculaire et antécédents		
Hypertension artérielle		
Non	117	80.14
Oui	29	19.86
Total	146	

	n	%
Diabète		
Non	118	80.82
Oui	28	19.18
Total	146	
Antécédent thromboembolique (EP+TV)		
Non	130	89.04
Oui	16	10.96
Total	146	
Dyslipidémie		
Non	128	87.67
Oui	18	12.33
Total	146	
Coronaropathie		
Non	126	86.30
Oui	20	13.70
Total	146	
Ostéoporose		
Non	134	91.78
Oui	12	8.22
Total	146	
Néoplasie pré-transplantation		
Non	135	92.47
Oui	11	7.53
Total	146	
Traitement hormonal pré-transplantation		
Aucun	143	98.62
Raloxifène	1	0.69
Tamoxifène	1	0.69
Total	145	
Prise d'antiagrégant plaquettaire		
Non	115	79,31
Oui	30	20,69
Total	145	
En post transplantation:		
Néoplasie post-transplantation		
Non	129	88.36
Oui	17	11.64
Total	146	
Survenue de Thrombose veineuse pulmonaire		
Non	142	97.26
Oui	4	2.74
Total	146	
Traitement hormonal pré-transplantation		
Aucun	143	98.62
Raloxifène	1	0.69
Tamoxifène	1	0.69
Total	145	

Tableau 2: Description des variables quantitatives

Variables	N	m	sd	p25	med	p75	min	max
Age du donneur (ans)	145	45.41	17.03	31.00	48.00	59.00	13.00	70.00
IMC du donneur (kg/m ²)	145	24.67	3.89	22.20	24.30	26.30	15.60	42.20
Durée de réanimation du donneur (jours)	143	2.14	1.63	1.00	2.00	2.00	0.00	11.00
Age du receveur (ans)	146	54.41	9.91	50.00	57.00	61.00	18.00	68.00
IMC du receveur (kg/m ²)	146	23.45	4.40	19.90	23.25	26.10	14.00	34.70
Liste d'attente de transplantation (jours)	144	107.12	129.71	25.00	62.50	135.50	0.00	921.00
VEMS pré transplantation (%)	143	37.20	19.83	23.00	32.00	45.00	11.00	110.00
DLCO pré transplantation (%)	113	29.79	13.00	20.00	27.40	37.90	8.00	80.00
PAPS pré transplantation (mmHg)	114	36.50	12.74	29.00	33.00	41.00	15.00	84.00
Temps opératoire (minutes)	144	332.84	97.43	260.00	317.50	385.00	140.00	600.00
Temps d'intubation du receveur (jours)	132	5.22	5.25	2.00	3.00	7.00	1.00	31.00
Durée totale de l'hospitalisation (jours)	146	46.46	28.77	32.00	40.00	56.00	1.00	179.00
Durée en réanimation et soins intensifs (jours)	146	23.22	16.64	13.00	19.00	27.00	1.00	116.00

b) La transplantation et l'hospitalisation immédiate post transplantation

La description des caractéristiques des données d'hospitalisation et de la transplantation sont présentées dans le *tableau 3*. 27 patients (18,49%) sont décédés pendant le séjour d'hospitalisation incluant la transplantation. La transplantation était bipulmonaire pour 91 patients (62,33%). 55 patients (37,67%) ont nécessité une ECMO veino-veineuse. 21 patients (14,38%) ont présenté une phlébite superficielle ou profonde dans les suites de la transplantation. 22 patients (15,07%) ont présenté une dysfonction primaire du greffon. Le temps opératoire médian était de 317,5 minutes (p25 à p75 : 260 à 385, ET 97,43). Le temps d'intubation du receveur était de 5,22 jours (p25 à p75 : 2 à 7, ET 5,25) et le temps médian d'hospitalisation était de 40 jours (p25 à p75 : 32 à 56, ET 28,77).

Tableau 3: Données d'hospitalisation et de la transplantation

	n	%
Réanimation		
Hospitalisés en réanimation pendant le séjour	100	68.49
Non hospitalisés en réanimation pendant le séjour	46	31.51
Total	146	
Décès pendant le séjour		
Non	119	81.51
Oui	27	18.49
Total	146	
Transplantation en super urgence		
Non	125	85.62
Oui	21	14.38
Total	146	
VNI pré-transplantation		
Non	93	63.70
Oui	53	36.30
Total	146	
Indication d'O2 pré-transplantation		
Non	5	3.42
Oui	141	96.58
Total	146	
Anticoagulation curative avant transplantation		
Non	137	94.48
Oui	8	5.52
Total	145	
Antiagrégant plaquettaire avant transplantation		
Non	115	79.31
Oui	30	20.69
Total	145	
Type de transplantation		
Mono-pulmonaire	55	37.67
Bi-pulmonaire	91	62.33
Total	146	

	n	%
Côté transplanté		
Bilatéral	91	62.33
Droite	30	20.55
Gauche	25	17.12
Total	146	
Utilisation ECMO veino artérielle		
Non	111	76.55
Oui	34	23.45
Total	145	
Utilisation d'ECMO veino veineuse		
Non	91	62.33
Oui	55	37.67
Total	146	
Trachéotomie au décours de la transplantation		
Non	130	89.04
Oui	16	10.96
Total	146	
ACFA per ou post opératoire		
Non	108	73.97
Oui	38	26.03
Total	146	
Phlébite après transplantation		
Non	125	85.62
Oui	21	14.38
Total	146	
Dysfonction primaire de greffon		
Non	124	84.93
Oui	22	15.07
Total	146	
Type de liquide de transport		
Celsior [®]	82	56.16
Eurocollins [®]	9	6.16
Perfadex [®]	55	37.67
Total	146	

c) Embolie pulmonaire et survie

Au cours du suivi, 22 patients (15,07%) ont présenté une embolie pulmonaire. Aucune donnée n'était manquante parmi les date d'EP ou les dates de décès. 5% de la population a présenté une embolie pulmonaire au bout de 36 jours et 10% au bout de 105 jours. À 5 ans de suivi, environ 19% de la population a présenté une embolie pulmonaire avec $S(5 \text{ ans}) = 80.7\%$ (IC95% = [0.7187 ; 0.8707]).

Les patients transplantés ayant fait une embolie pulmonaire ont un risque instantané de décès de 1,83 (IC95% = [0,90 ;3,76]) fois plus élevé que les autres ($p=0,095$).

L'analyse statistique nous a permis d'identifier un facteur de risque indépendant de l'EP dans notre population. L'incidence d'EP était significativement plus élevée chez les patients diabétiques comparativement aux patients non diabétiques : 28% d'EP à 1 an ($S(1) = 0,72$) contre 11% pour les non-diabétiques ($S(1)=0,89$) ($p=0,03$). Les données sont disponibles dans le *tableau 4*.

Les autres critères analysés sont non statistiquement significatifs, tel que l'urgence de la chirurgie ($p=0,18$), la présence d'une phlébite en post transplantation ($p=0,10$), le type de liquide de transport du greffon utilisé ($p=0,13$), l'IMC du donneur ($p=0,17$), la durée de la chirurgie ($p=0,13$ avec effet-dose) et le DLCO ($p=0,15$).

Les patients ayant présenté une EP ont un VEMS à 6 mois après la transplantation plus bas que les patients sans EP, de façon significative ($p=0.031$).

Figure 1 : Courbe de Kaplan Meier : survie sans EP

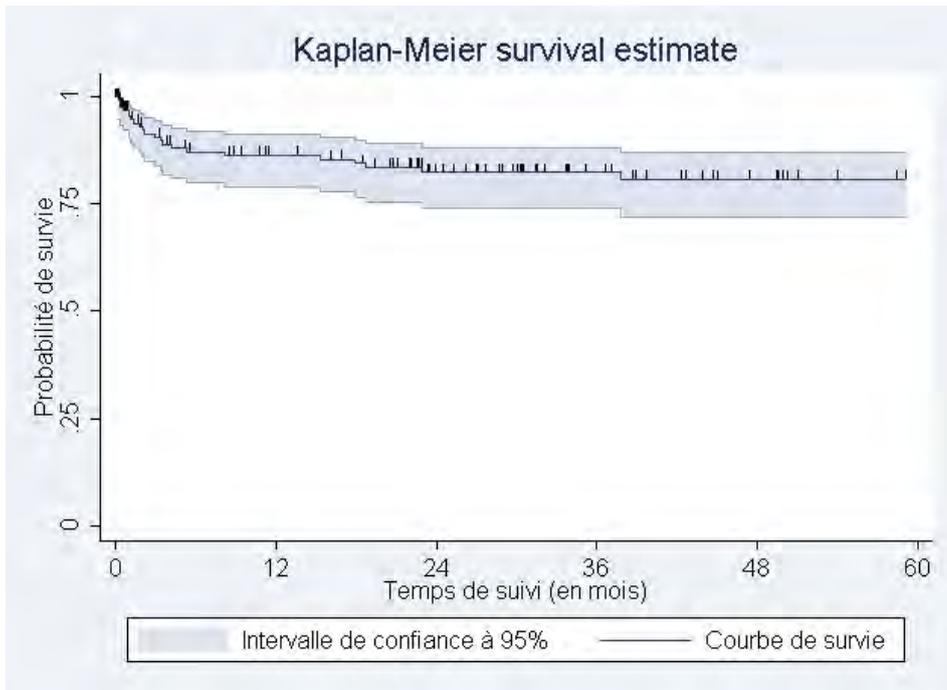


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier : Survie sans EP en fonction du statut diabétique

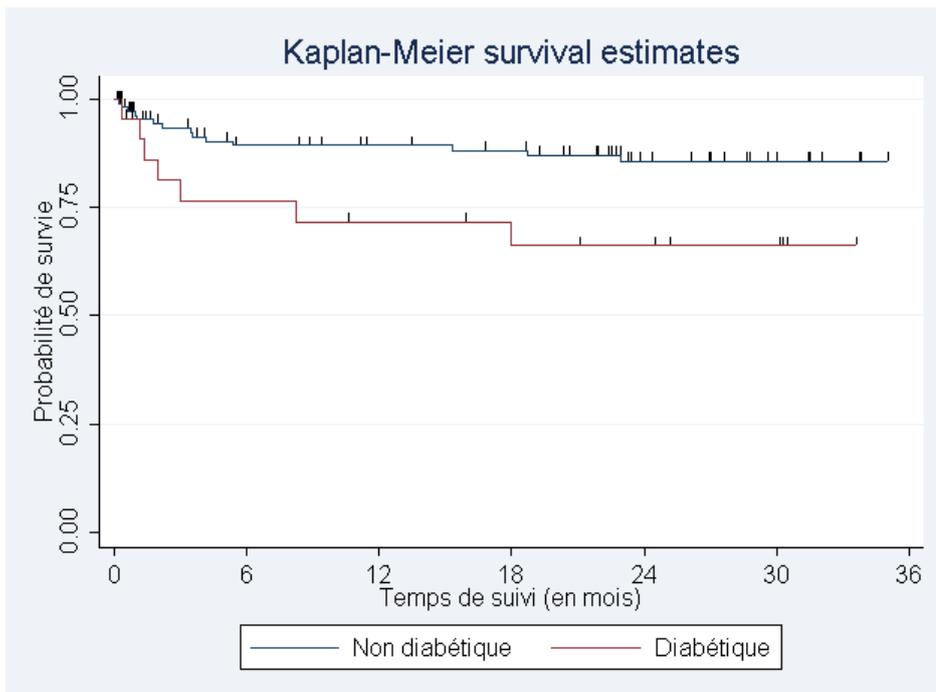


Tableau 4 : Données concernant l'analyse de survie sans EP

	N	n	P5(j)	P10(j)	S(1an)	p
Sexe du receveur						
Femme	60	11	30	66	0.8491	0.4580
Homme	86	11	42	127	0.8739	
Age du receveur						
1 ^{er} quartile	38	5	36	61	0.8479	0.5504
2 ^{ème} quartile	39	6	32	251	0.8810	
3 ^{ème} quartile	34	7	18	91	0.8113	
4 ^{ème} quartile	35	4	54	700	0.9077	
Statut tabagique du receveur						
Non	36	8	36	66	0.8197	0.3018
Oui	110	14	32	127	0.8800	
IMC du receveur						
1 ^{er} quartile	37	7	61	127	0.8847	0.9709
2 ^{ème} quartile	36	4	18	548	0.9037	
3 ^{ème} quartile	37	6	30	105	0.8035	
4 ^{ème} quartile	36	5	42	91	0.8709	
Mucoviscidose						
Non	135	19	42	127	0.8773	0.3354
Oui	11	3	36	61	0.7273	
Pneumopathie fibrosante						
Non	87	11	30	105	0.8639	0.7285
Oui	59	11	54	127	0.8656	
Emphysème						
Non	76	14	54	91	0.8538	0.6502
Oui	70	8	30	105	0.8796	
Prise d'antiagrégant plaquettaire						
Non	115	17	36	105	0.8560	0.9963
Oui	30	5	54	66	0.8923	
Hypertension artérielle						
Non	117	18	42	127	0.8732	0.7051
Oui	29	4	30	61	0.8196	
Diabète						
Non	118	15	54	164	0.8940	0.0329
Oui	28	7	36	42	0.7174	
Antécédent de phlébite						
Non	130	17	32	105	0.8821	0.2145
Oui	16	5	42	108	0.7500	
Dyslipidémie						
Non	128	20	32	108	0.8633	0.6274
Oui	18	2	66	105	0.8667	
Coronaropathie						
Non	126	19	36	105	0.8607	0.8501
Oui	20	3	11	54	0.8906	
Ostéoporose						
Non	134	20	42	105	0.8684	0.9678
Oui	12	2	36	251	0.8182	
Sexe du donneur						
Femme	51	8	42	91	0.8369	0.9261
Homme	94	14	32	127	0.8768	
Statut tabagique du donneur						
Non	94	13	32	66	0.8592	0.9385
Oui	51	9	54	108	0.8698	
Age du donneur						
1 ^{er} quartile	37	3	108	NA	0.9444	0.3898
2 ^{ème} quartile	38	6	42	127	0.8501	
3 ^{ème} quartile	34	6	30	54	0.8237	
4 ^{ème} quartile	36	7	32	61	0.8151	
IMC du donneur						
1 ^{er} quartile	37	3	10	NA	0.9050	0.1656
2 ^{ème} quartile	36	9	52	66	0.8077	
3 ^{ème} quartile	37	8	32	105	0.8122	
4 ^{ème} quartile	35	2	164	NA	0.9353	

	N	n	P5(j)	P10(j)	S(1an)	p
Durée de réanimation du donneur						
1 ^{er} tertile	62	10	32	105	0.8520	0.0900
2 ^{ème} tertile	46	7	61	91	0.8919	
3 ^{ème} tertile	35	5	18	108	0.8395	
Chirurgie en super urgence						
Non	125	17	32	251	0.8910	0.1758
Oui	21	5	54	61	0.6875	
VNI pré transplantation						
Non	93	12	54	127	0.8988	0.4157
Oui	53	10	32	61	0.8060	
Type de transplantation						
Mono pulmonaire	55	7	66	570	0.9358	0.5268
Bi pulmonaire	91	15	32	91	0.8216	
Côté de la transplantation						
Bilatéral	91	15	32	91	0.8216	0.5561
Droite	30	3	66	1151	0.9241	
Gauche	25	4	54	548	0.9500	
ECMO VA						
Non	111	17	32	105	0.8767	> 0.999
Oui	34	5	61	91	0.8214	
ECMO VV						
Non	91	14	36	66	0.8415	0.9133
Oui	55	8	108	467	0.9076	
Trachéotomie post transplantation						
Non	130	21	32	105	0.8576	0.3838
Oui	16	1	91	NA	0.9167	
ACFA per ou post opératoire						
Non	108	18	36	105	0.8587	0.5501
Oui	38	4	18	127	0.8798	
Phlébite post transplantation						
Non	125	16	42	127	0.8761	0.1046
Oui	21	6	30	32	0.8000	
Dysfonction primaire de greffon						
Non	124	20	42	108	0.8669	0.7109
Oui	22	2	10	36	0.8485	
ATCD néoplasie pré transplantation						
Non	135	19	36	105	0.8602	0.4889
Oui	11	3	66	66	0.9000	
Néoplasie post transplantation						
Non	129	17	42	105	0.8595	0.3441
Oui	17	5	7	30	0.8824	
Liquide de transport						
Celsior [®]	82	17	36	91	0.8187	0.1277
Eurocollins [®]	9	0	NA	NA	1.0000	
Perfadex [®]	55	5	18	700	0.9198	
Durée de la chirurgie						
1 ^{er} quartile	37	4	548	570	0.9688	0.1275
2 ^{ème} quartile	35	2	36	NA	0.9355	
3 ^{ème} quartile	36	7	18	61	0.8143	
4 ^{ème} quartile	36	7	42	91	0.7762	
VEMS pré transplantation						
1 ^{er} quartile	40	6	30	251	0.8806	0.6741
2 ^{ème} quartile	33	3	32	36	0.8933	
3 ^{ème} quartile	35	5	61	127	0.8739	
4 ^{ème} quartile	35	8	11	66	0.8125	
DLCO pré transplantation						
1 ^{er} quartile	33	8	30	32	0.7538	0.1511
2 ^{ème} quartile	24	1	NA	NA	0.9565	
3 ^{ème} quartile	28	2	164	NA	0.9205	
4 ^{ème} quartile	28	5	91	108	0.8754	

	N	n	P5(j)	P10(j)	S(1an)	p
PAPs pré transplantation						
1 ^{er} quartile	31	5	32	54	0.8554	0.9418
2 ^{ème} quartile	27	5	11	108	0.8454	
3 ^{ème} quartile	28	3	91	467	0.9023	
4 ^{ème} quartile	28	4	42	164	0.8765	
Nombre de jour d'intubation						
1 ^{er} quartile	53	7	36	467	0.9209	0.7162
2 ^{ème} quartile	15	4	11	127	0.8615	
3 ^{ème} quartile	34	7	32	61	0.7760	
4 ^{ème} quartile	30	4	54	105	0.8468	

	N	n	P5(j)	P10(j)	S(1an)	p
Ischémie froide						
1 ^{er} quartile	36	6	164	570	0.9365	0.8944
2 ^{ème} quartile	35	6	30	54	0.8068	
3 ^{ème} quartile	40	6	11	108	0.8609	
4 ^{ème} quartile	31	4	36	105	0.8912	
Ischémie totale						
1 ^{er} quartile	25	3	61	91	0.8846	0.5722
2 ^{ème} quartile	22	7	11	18	0.8053	
3 ^{ème} quartile	24	4	108	127	0.8247	
4 ^{ème} quartile	22	4	32	42	0.8118	

Avec : N, l'effectif de départ ; n, le nombre d'événements ; P5 et P10, les 5^{ème} et 10^{ème} percentiles de survie en jours (NA= non atteint) ; S(1an), le taux de survie à 1 an et p, la p-value donnée par le test du log-rang

d) Survie globale et caractéristiques des patients (tableau 5)

A la date de fin d'étude (01/02/2019), 75 décès ont été rapportés. À 5 ans, 50,5% de la population sont toujours en vie (IC95% = [0.4098 ; 0.5936]).

L'analyse des objectifs secondaires sur les caractéristiques associées à la survenue du décès a montré que les patients ayant pour indication de transplantation une mucoviscidose ont significativement une mortalité moins importante que les autres patients avec 0% de décès à 5ans (S(5ans)=1) contre 53% pour les autres (S(5ans)=0.47) (p=0,01). Les patients ayant fait l'objet d'une ECMO veino-veineuse ont une mortalité significativement (p=0,04) plus importante que les autres patients avec 59% de décès à 5 ans contre 44% pour les autres. Les patients ayant eu une dysfonction primaire du greffon ont une mortalité significativement (p<0.01) supérieure aux autres patients avec 73% de décès à 5 ans contre 46%. Enfin, le temps d'ischémie froide élevé avait un impact significatif (p=0,0475) dans notre cohorte sur la survie

17 patients (11,64%) ont présenté une néoplasie dans le suivi post transplantation dont 9 patients (52,94%) présentaient une atteinte de type cutanée. Les patients ayant eu une néoplasie post transplantation ont eu significativement (p=0,04) une mortalité moins importante que les autres patients avec 30% de décès à 5 ans contre 53% pour les autres. Les patients pour lesquels le liquide de transport du greffon était du Celsior® ont eu significativement (p=0,01) une mortalité

moins importante que les autres patients avec 35% de décès à 5 ans contre 67% (Eurocollins®) et 62% (Perfadex®).

On ne retrouve pas de différence significative de survie pour les autres critères, tel que l'emphysème comme indication de transplantation ($p=0,09$), le tabagisme chez le receveur ($p=0,06$), l'utilisation de la VNI en pré transplantation ($p=0,06$), les antécédents de coronaropathie ($p=0,09$), les antécédents d'ostéoporose ($p=0,12$), le sexe du patient donneur ($p=0,17$), le type de transplantation (bilatérale ou unilatérale) ($p=0,15$) et la PAPs au bilan pré transplantation ($p=0,14$).

Les figures concernant les expositions discriminantes sont disponibles en annexe.

Figure 3 : Courbe de Kaplan Meier : survie sans décès

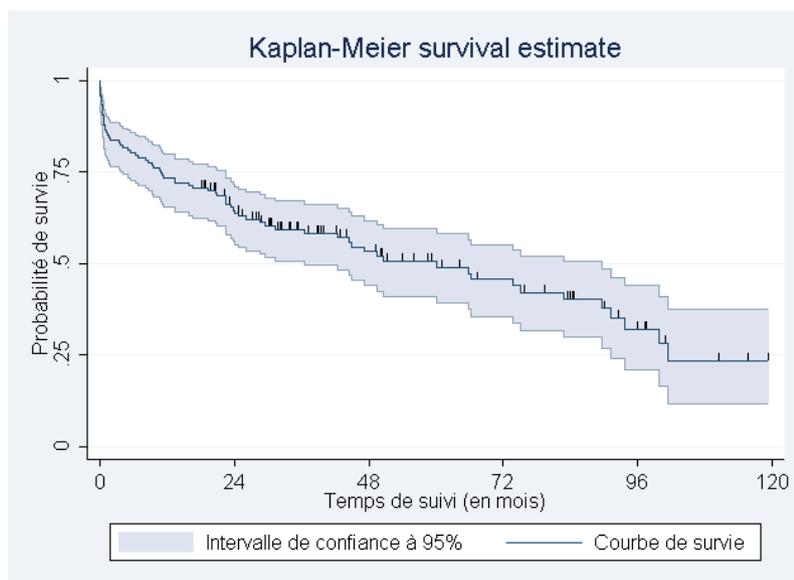


Tableau 5 : Données de survie globale

	N	n	P25 (m)	P50 (m)	S(5ans)	p
Sexe du receveur						
Femme	60	27	19.3	82.9	0.5624	0.3528
Homme	86	48	6.4	49.4	0.4553	
Age du receveur						
1 ^{er} quartile	38	17	16.7	101.5	0.5033	0.6231
2 ^{ème} quartile	39	18	11.0	75.1	0.5881	
3 ^{ème} quartile	34	20	0.8	49.4	0.4314	
4 ^{ème} quartile	35	20	15.9	44.5	0.4655	
Statut tabagique pré transplantation						
Non	36	13	29.5	91.3	0.6288	0.0647
Oui	110	62	8.3	44.8	0.4639	
IMC du receveur						
1 ^{er} quartile	37	17	23.7	73.6	0.6021	0.5216
2 ^{ème} quartile	36	16	1.9	NA	0.5717	
3 ^{ème} quartile	37	18	15.9	65.9	0.5714	
4 ^{ème} quartile	36	24	5.4	44.5	0.3096	
Mucoviscidose						
Non	135	75	9.3	49.4	0.4736	0.0121
Oui	11	0	NA	NA	1.0000	
Pneumopathie fibrosante						
Non	87	43	9.3	73.6	0.5432	0.8910
Oui	59	32	16.7	49.4	0.4391	
Emphysème						
Non	76	34	21.0	65.9	0.5221	0.0948
Oui	70	41	3.7	42.4	0.4744	
Prise d'antiagrégant plaquettaire						
Non	115	60	10.9	60.1	0.5149	0.7095
Oui	30	14	15.9	50.7	0.4700	
Hypertension artérielle						
Non	117	61	13.4	60.1	0.5005	0.5545
Oui	29	14	0.8	82.9	0.5374	
Diabète						
Non	118	61	11.3	60.1	0.5034	0.3171
Oui	28	14	0.8	75.1	0.5571	
Antécédent de phlébite						
Non	130	68	9.3	50.7	0.4940	0.4097
Oui	16	7	19.3	101.5	0.5909	
Dyslipidémie						
Non	128	67	10.9	49.4	0.4782	0.5284
Oui	18	8	6.8	73.6	0.7222	
Coronaropathie						
Non	126	62	11.3	66.2	0.5509	0.0936
Oui	20	13	3.7	21.0	0.1455	
Ostéoporose						
Non	134	71	9.5	50.7	0.4944	0.1242
Oui	12	4	10.9	NA	0.6429	
Sexe donneur						
Femme	51	21	11.3	89.6	0.6185	0.1782
Homme	94	53	10.9	44.8	0.4510	
Age donneur						
1 ^{er} quartile	37	19	21.0	50.7	0.4700	0.7530
2 ^{ème} quartile	38	21	13.4	75.1	0.5630	
3 ^{ème} quartile	34	16	11.0	44.5	0.4924	
4 ^{ème} quartile	36	18	0.7	66.2	0.5011	
Tabac donneur						
Non	94	46	9.3	66.2	0.5063	0.3189
Oui	51	28	13.4	49.4	0.4998	
IMC donneur						
1 ^{er} quartile	37	21	9.3	47.3	0.4420	0.5066
2 ^{ème} quartile	36	14	10.9	99.9	0.6114	
3 ^{ème} quartile	37	23	10.6	42.4	0.3622	
4 ^{ème} quartile	35	16	16.7	89.6	0.6485	
Durée de réa du donneur						
1 ^{er} tercile	62	33	13.4	50.6	0.4904	0.4639
2 ^{ème} tercile	46	28	8.7	31.3	0.4618	
3 ^{ème} tercile	35	13	11.3	NA	0.5971	
Séjour sans réanimation						
Non	100	41	9.5	60.1	0.5317	0.5360
Oui	46	34	11.3	47.3	0.4665	

	N	n	P25 (m)	P50 (m)	S(5ans)	p
Chirurgie en super urgence						
Non	125	65	11.0	60.1	0.5123	0.7112
Oui	21	10	6.4	49.4	0.4422	
VNI pré transplantation						
Non	93	54	8.3	44.5	0.4297	0.0567
Oui	53	21	24.1	99.9	0.6393	
Type de transplantation						
Mono pulmonaire	55	35	6.8	44.8	0.4248	0.1591
Bi pulmonaire	91	40	11.0	75.1	0.5643	
Côté de la transplantation						
Bilatéral	91	40	11.0	75.1	0.5643	0.5012
Droite	30	19	11.3	29.5	0.4443	
Gauche	25	16	5.4	44.8	0.4017	
ECMO VA						
Non	111	58	9.3	60.1	0.5049	0.8278
Oui	34	17	11.3	49.4	0.4713	
ECMO VV						
Non	91	39	13.4	82.9	0.5681	0.0458
Oui	55	36	1.9	29.5	0.4100	
Trachéotomie post transplantation						
Non	130	66	13.4	65.9	0.5239	0.2402
Oui	16	9	1.9	22.4	0.2500	
ACFA per ou post opératoire						
Non	108	55	11.3	60.1	0.5167	0.5817
Oui	38	20	5.4	47.3	0.4661	
Phlébite post transplantation						
Non	125	63	10.6	50.7	0.4982	0.7763
Oui	21	12	16.7	66.2	0.5495	
Dysfonction primaire de greffon						
Non	124	57	21.0	73.6	0.5467	<0.0001
Oui	22	18	0.3	1.3	0.2727	
ATCD de néoplasie						
Non	135	68	10.9	65.9	0.5181	0.4997
Oui	11	7	10.6	24.1	0.3273	
Néoplasie post transplantation						
Non	129	65	8.7	49.4	0.4746	0.0416
Oui	17	10	44.8	91.3	0.7010	
Liquide de transport						
Celsior [®]	82	28	23.3	93.6	0.6501	0.0128
Eurocollins [®]	9	8	0.6	23.7	0.3333	
Perfadex [®]	55	39	6.8	28.6	0.3818	
Durée de la chirurgie						
1 ^{er} quartile	37	21	13.4	13.6	0.5701	0.3504
2 ^{ème} quartile	35	19	21.0	49.4	0.4966	
3 ^{ème} quartile	36	14	13.4	NA	0.5847	
4 ^{ème} quartile	36	21	1.3	31.3	0.3565	
VEMS pré transplantation						
1 ^{er} quartile	40	22	9.3	75.1	0.5627	0.9553
2 ^{ème} quartile	33	17	1.9	49.4	0.4723	
3 ^{ème} quartile	35	16	16.7	44.8	0.4949	
4 ^{ème} quartile	35	18	21.0	51.0	0.4776	
DLCO pré transplantation						
1 ^{er} quartile	33	17	10.9	60.1	0.5466	0.8690
2 ^{ème} quartile	24	10	9.5	NA	0.5600	
3 ^{ème} quartile	28	15	11.0	66.2	0.5084	
4 ^{ème} quartile	28	12	22.5	89.3	0.6364	
PAPs pré transplantation						
1 ^{er} quartile	31	20	13.4	44.8	0.3894	0.1448
2 ^{ème} quartile	27	11	16.7	101.5	0.6944	
3 ^{ème} quartile	28	16	0.8	26.0	0.4353	
4 ^{ème} quartile	28	11	24.8	66.2	0.6780	
Temps d'intubation						
1 ^{er} quartile	53	23	20.6	89.6	0.6018	0.8623
2 ^{ème} quartile	15	9	23.7	66.2	0.5561	
3 ^{ème} quartile	34	16	21.0	36.5	0.3990	
4 ^{ème} quartile	30	15	10.6	82.9	0.5694	

	N	n	P25 (m)	P50 (m)	S(5ans)	p
Ischémie froide						
1 ^{er} quartile	36	16	16.7	50.6	0.4686	0.0475
2 ^{ème} quartile	35	17	20.6	75.1	0.5682	
3 ^{ème} quartile	40	25	13.4	101.5	0.6359	
4 ^{ème} quartile	31	12	0.8	22.4	0.4022	

	N	n	P25 (m)	P50 (m)	S(5ans)	p
Ischémie totale						
1er quartile	28	17	20.9	73.6	0.7483	0.2807
2ème quartile	29	16	22.4	NA	0.5149	
3ème quartile	28	10	6.4	28.6	0.3697	
4ème quartile	26	16	8.7	NA	0.6154	

Avec : N, l'effectif de départ ; n, le nombre d'événements ; P25 et P50, les 25^{ème} et 50^{ème} percentiles (=médiane) de survie en mois (NA= non atteint) ; S(5ans), le taux de survie à 5 ans et p, la p-value donnée par le test du log-rank

Les données de survie :

	N	n	P5 (j)	P10 (j)	P25 (m)	P50 (a)	P75 (a)	S(1a)	IC95%	S(5a)	IC95%
Survie sans décès	146	75	8	19	10.89	5.02	8.48	0.7329	[0.6532-0.7971]	0.5056	[0.4098-0.5936]
Survie sans EP	146	22	36	105	NA	NA	NA	0.8636	[0.7895-0.9131]	0.8074	[0.7187-0.8707]

Avec : N, l'effectif de départ ; n, le nombre d'événements ; Px, le x^{ème} percentile de survie dans l'unité de temps précisée (j=jours, m=mois, a=années, NA= non atteint) ; S(t), le taux de survie au temps t et IC95%, les intervalles de confiance à 95%

e) Caractéristiques des patients avec EP et leur prise en charge (tableau 6)

Les caractéristiques des patients ayant présenté une EP sont décrites dans le *tableau 6*, où sont détaillées l'examen diagnostique, les manifestations cliniques, les explorations complémentaires et les modalités thérapeutiques et de surveillance.

1. Le diagnostic d'embolie pulmonaire

Le diagnostic était scannographique pour 14 patients (63,64%), scintigraphique pour 7 patients (31,82%), et 1 patient (4,55%) a bénéficié d'un TO scanner (examen analysant le transit oesophagien) dans le cadre d'une surveillance de chirurgie digestive. L'EP était compliquée pour 9 des patients (40,91%). Les complications étaient caractérisées par des signes de décompensation cardiaque, respiratoire ou hémorragique. L'EP concernait l'allogreffe chez 20 patients (90,91%), qu'elle soit unilatérale ou bilatérale. La découverte était majoritairement fortuite pour 14 patients (63,64%), dans le cadre d'une surveillance classique scannographique ou scintigraphique ou d'une autre symptomatologie. 10 patients (45,45%) présentaient une co-infection aigüe dont 90% étaient respiratoires. L'embolie pulmonaire était proximale chez 3 patients (13,63%), ils étaient tous 3 symptomatiques.

2. Les explorations complémentaires

16 patients (72,73%) ont bénéficié d'une échographie veineuse doppler systématique, 4 patients (18,18%) présentaient une TVP. Le bilan complémentaire biologique réalisé (BNP, lactates, D-Dimères, troponinémie) était très hétérogène et peu réalisé. Sur les 14 gazométries (63,64%) réalisées, 9 (64,29%) retrouvaient une hypoxémie. Dans le cadre du bilan à la recherche de néoplasie sous jacente, 2 patientes (16,67% des femmes), ont bénéficié d'une mammographie, 1 patient (4,76%) a bénéficié d'un TEP scanner, 2 patients (9,52%) de marqueurs tumoraux biologique. La recherche de thrombophilie associée a concerné 5 patients (22,73%) dont 2 (11,37%) présentaient une hyperhomocystéinémie. 9 patients (40,91%) ont bénéficié d'une échographie cardiaque à la recherche de complications. 3 patients (13,64%) ont bénéficié d'un avis cardiologique.

3. La prise en charge thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont bénéficié d'une anticoagulation curative, et tous les donneurs de ces patients avaient reçu une héparinisation par voie générale de 300 UI/kg avant le prélèvement. L'anticoagulation était débutée chez 9 patients (40,91%) par de l'héparine non fractionnée (HNF). Plusieurs changements de molécules ont eu lieu dans le suivi. Au total, 21 patients (95,45%) ont reçu de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) et 13 patients (59,09%) un traitement par antivitamine K. 1 patient (4,55%) a bénéficié d'anticoagulant oral direct (AOD). 3 patients (13,63%) ont été mis sous anticoagulation curative au long court. La durée médiane d'anticoagulation des 19 autres patients (86,47%) était de 5 mois (min 1 jours- max 13 mois, ET 2,91). Le traitement a été compliqué pour 1 patient (4,55%) d'un hémithorax avec tamponnade nécessitant une prise en charge chirurgicale.

4. La surveillance paraclinique

La surveillance par l'imagerie n'était pas homogène, 9 patients (40,91%) ont bénéficié d'un contrôle scannographique et 5 patients (22,73%) d'un contrôle scintigraphique.

Tableau 6 : caractéristique des EP

	N	%
Complications de l'EP		
Non	13	59.09
Oui	9	40.91
Total	22	
Diagnostic de l'EP		
TDM	14	63.64
TO scan	1	4.55
Scintigraphie	7	31.82
Total	22	
Découverte fortuite de l'EP		
Non	8	36.36
Oui	14	63.64
Total	22	
Hypoxémie		
Non	14	63.64
Oui	8	36.36
Total	22	
Réalisation d'un échodoppler veineux		
Non	6	27.27
Oui	16	72.73
Total	22	
Examen positif (échodoppler veineux)		
Non	17	77.27
Oui	5	22.73
Total	22	
EP secondaire à une TVP		
Non	18	81.82
Oui	4	18.18
Total	22	
Traitement par HNF PSE		
Non	13	59.09
Oui	9	40.91
Total	22	
Traitement par HBPM		
Non	1	4.55
Oui	21	95.45
Total	22	
Traitement par AVK		
Non	9	40.91
Oui	13	59.09
Total	22	

Traitement par AOD		
Non	21	95.45
Oui	1	4.55
Total	22	
Réalisation d'une ETO		
Non	22	100.00
Oui	0	0.00
Total	22	
Réalisation d'une ETT		
Non	13	59.09

	N	%
Oui	9	40.91
Total	22	
Mammographie		
Non	20	90.91
Oui	2	9.09
Total	22	
Marqueurs tumoraux ou TEP		
Non fait	18	85.71
TEP scanner	1	4.76
Ca15.3	1	4.76
recherche de transcrit BCR-ABL et mutation JAK2	1	4.76
Total	21	
Bilan thrombophilie		
Non réalisé	17	77.27
Anticardiolipine, B2GP1, anticoagulant circulant, Antithrombine, Pc, Ps ,homocysteine, antiphospholipide	1	4.55
Anticardiolipine, B2GP1, anticoagulant circulant, Antithrombine, Pc, Ps	1	4.55
Anticardiolipine, B2GP1, Pc, Ps	1	4.55
facteur II , V, de Leiden, Pc, Ps, anti-thrombine III, anticoagulant circulant.	1	4.55
homocystéine	1	4.55
Total	22	
Prise d'un avis cardiologique		
Non	19	86.36
Oui	3	13.64
Total	22	
EP unilatérale chez patient transplanté bilatérale		
Non	15	68.18
Oui	7	31.82
Total	22	
Concordance entre côté EP et allogreffe		
Non	2	9.09
Oui	20	90.91
Total	22	
Coté EP		
Bilatéral	9	40.91
Gauche	4	18.18
Droite	9	40.91
Total	22	
Co-infection aiguë		
Non	12	54.55
Oui	10	45.45
Total	22	
Dosage lactates pendant EP		
Pas de dosage	19	86.36
Négatif	3	13.64
Total	22	

4. DISCUSSION:

a) Incidence

Cette étude permet de faire l'état des lieux dans un centre de transplantation pulmonaire sur la fréquence et la présentation de l'EP chez ces patients. Dans notre travail, la fréquence de l'EP est de 15,07% de la population globale soit 22 patients sur les 146 transplantés. Dans une revue de la littérature ayant repris 12 articles concernant la transplantation pulmonaire, il a été mis en évidence une incidence globale de 4% d'EP. [13] Dans une étude américaine sur 117 patients ayant reçu 123 greffons, 15% (n=17) des patients ont présenté une EP.[6] D'autres études ont retrouvé une incidence moindre, 1,1% (n=175) des patients dans une cohorte de 16318 patients, de 4,07% (n=33) chez 701 patients, de 5% (n=6) dans une cohorte de 121 patients, ou de 7% (n=11) dans une cohorte de 153 patients. [14][15][16][17]. L'incidence est donc tout à fait variable d'une cohorte à l'autre, et systématiquement décrite comme sous diagnostiquée. Cette variabilité d'incidence peut être expliquée par le fait qu'il s'agit de cohortes avec un nombre de patients très variables. De plus, dans notre série, la découverte fortuite de l'évènement EP représente 63,64% des cas. Dans la littérature, l'incidence de diagnostic fortuit n'est pas décrite.

b) Délai d'apparition de l'évènement EP

5% de la population totale a présenté une embolie pulmonaire au bout de 36 jours et 10% au bout de 105 jours. Au bout de 5 ans, environ 19% de la population a présenté une embolie pulmonaire avec S (5 ans) = 80.7% (IC95% = [0.7187 ; 0.8707]). Dans une revue de 12 publications sur la thromboembolie pulmonaire chez le patient transplanté pulmonaire, l'EP était rapportée à 4%, dont 38% diagnostiqués dans les 30 jours suivants la greffe. [13] Comparativement à notre étude, la moitié de notre population avec EP avait une survenue de l'évènement dans les 57,5 jours après la transplantation et 6 patients (27,27%) dans les 30 jours. Cette survenue précoce suggère que la proximité dans le temps avec l'évènement chirurgical lourd de la transplantation joue un rôle essentiel dans la survenue de cette complication. L'EP peut donc être considérée comme provoquée chez la plupart de nos patients, tout comme dans les données de la littérature.

c) Survie et impact de l'EP sur le devenir des patients transplantés

Un risque de décès instantané chez les patients présentant l'événement de 1.83 (IC95%= [0,90 ; 3,76]) fois plus élevé que les patients sans EP ($p=0,095$) est observé dans notre étude. Par contre nous n'avons pas observé d'impact sur la mortalité à long terme. La littérature retrouve un risque de décès à 1,10 (IC à 95%, 0,51 à 2,39) chez les patients présentant une EP post transplantation pulmonaire. [6] Une autre étude retrouve une survie après maladie thromboembolique chez les patients transplantés pulmonaires à 42.4% vs. 68.7% ($p=0.001$) à 5 ans. [7] Bien que dans notre étude, l'impact sur la mortalité à long terme ne soit pas significatif, les données sont homogènes dans la littérature et il s'agit probablement d'un manque de puissance au sein de notre cohorte, au vu de l'effectif restreint.

De façon significative, les patients présentant une EP ont une fonction respiratoire plus altérée à 6 mois : 68,8% de VEMS contre 84% de VEMS chez les patients n'ayant pas présenté d'EP ($p=0,031$). Cette donnée est peu analysée dans la littérature, mais la tendance à l'aggravation fonctionnelle respiratoire a été identifiée dans une étude [16]. Dans une autre étude concernant 6 patients atteints d'EP post transplantation, la fonction respiratoire n'est altérée que chez un patient mais les mesures n'ont été réalisées que le jour même ou dans un délai maximum de 15 jours après l'événement [18]. Une étude portant sur des patients hospitalisés pour embolie pulmonaire hors contexte de transplantation a montré une atteinte significative sur la fonction respiratoire, avec une diminution du VEMS [19]. Cette donnée peu décrite mérite une attention particulière dans une population de patients transplantés pulmonaires, à haut risque de dégrader leur fonction respiratoire de façon multi causale (syndrome restrictif, bronchiolite, surinfections récurrentes, transplantation uni-pulmonaire avec poumon natif atteint par la pathologie d'origine, etc.).

d) Facteurs influençant la survie sans l'événement EP

La survie sans EP est le fait d'observer les données de suivi en fonction de la survenue ou non de l'événement EP. Nous avons mis en évidence comme facteur prédisposant à l'EP le diabète chez le receveur ($p < 0,03$). Le diabète est présent chez 28 patients (19,18%) dont 7 (25%) ayant présenté secondairement une EP. Celui-ci était majoritairement cortico-induit. Chez ces 7 patients, aucun n'a présenté d'EP proximale, 5 sont sous segmentaires et 2 segmentaires. Il n'y a pas d'explication physiopathologique décrite sur une éventuelle atteinte vasculaire pulmonaire du diabète, mais l'atteinte secondaire par microangiopathie des membres inférieurs ou des coronaires est bien connue. Dans notre cohorte, il semblerait que les gros vaisseaux pulmonaires soient moins impactés que ceux de petites taille concernant les patients diabétiques. Nous pouvons considérer la thromboembolie, incluant l'EP, comme un continuum des facteurs de risques cardiovasculaires tel que le diabète. Deux études à grande échelle ont évalué l'incidence du diabète chez les patients hospitalisés pour une embolie pulmonaire [20][21]. Dans ces deux études, le diabète a une incidence significativement plus élevée chez les patients ayant présenté une EP. Une cohorte espagnole de 123872 patients hospitalisés pour EP a montré un taux de patients diabétiques à 2,00 (IC à 95%: 1,95 à 2,05) pour les hommes et de 2,50 (IC à 95%: 2,45 à 2,57) pour les femmes par rapport à la population globale. Dans une autre cohorte de 2011 patients, le diabète était associé de manière indépendante à l'EP ([OR], 1,27; IC à 95% : 1,19 à 1,35; $p < 0,001$). De plus, il a été montré que les patients diabétiques ont un risque de 1,45 (IC à 95%: 1,25-1,67) fois plus important de décès en cas d'EP [22]. L'incidence du diabète dans la population de transplantés pulmonaires est élevée, estimée à 24,3% à 1 an après la greffe et à 33,5% à 5 ans après la transplantation. Celui ci est favorisé par la corticothérapie et le tacrolimus. [23].

Les autres facteurs, non significatifs dans notre cohorte en raison du faible nombre de patients, mais pour lesquels il existe une tendance sont : la présence d'antécédent d'hypertension artérielle, de phlébite, une ostéoporose, la durée de réanimation du donneur, la transplantation

en super urgence, la transplantation bipulmonaire, le fait de présenter une phlébite en post transplantation et la durée de la chirurgie.

Les données de la littérature sur ce sujet sont présentées en annexe 1.

e) Survie globale

La survie globale dans notre cohorte est à 5 ans est de 50,5% (IC95% = [0.4098 ; 0.5936]). Le suivi médian au niveau international de l'ISLHT entre juin 1990 et juin 2015 comprenant 53396 patients est estimé à 6 ans alors que les données entre 1994 et 2006 retrouvaient un taux de survie à 51% à 5 ans [24] [25]. Dans une cohorte américaine de 701 patients, la durée de survie médiane était de 5,0 ans (IC à 95% de 3,90 à 6,04). Ainsi, la survie globale de notre population est tout à fait comparable avec celle de la littérature.

f) Facteurs influençant la survie globale

Dans la littérature, plusieurs facteurs ayant un impact sur la survie globale du patient transplanté pulmonaire ont été mis en évidence. La présence d'une TVP, la transplantation unipulmonaire, l'âge avancé du receveur et du donneur, le temps d'ischémie froide, la dysfonction primaire du greffon, les pathologies interstitielles et emphysemateuses, ainsi que le tabagisme et le diabète chez le donneur ont ainsi montré un impact [6][5][24][15]. Dans notre cohorte, nous avons mis en évidence comme facteur prédictif de moindre survie, la nécessité d'une ECMO veino-veineuse en périopératoire, ceci pouvant être expliqué par la gravité du tableau médical initial lors de la prise en charge pour la transplantation. Les autres facteurs prédictifs négatifs de survie de notre étude sont la dysfonction primaire de greffon, en cohérence avec la littérature. [24] Pour ce qui est de l'impact positif sur la survie, les patients transplantés pour mucoviscidose et ceux dont le greffon a été conservé dans du Celsior[®] ont une meilleure survie de façon significative dans notre cohorte. La mucoviscidose est décrite comme la pathologie associée aux meilleurs résultats ; en France, la survie est estimée à 56% à 5 ans. [24] Concernant le liquide de transport, ils ont été comparés sur

leur performance de reperfusion qui est similaire, mais une étude à plus grande échelle semblerait intéressante. Il n'y a pas de donnée concernant la mortalité [26][27]. Enfin, dans notre cohorte, les patients présentant une néoplasie post transplantation ont un taux de survie plus élevée ($p=0,0416$). Cette observation paradoxale est explicable par le fait que les patients survivant le plus longtemps sont les plus exposés aux risques néoplasiques secondaires, notamment au sur-risque cutané en lien avec l'évérolimus, ce qui ressort dans notre cohorte.

Dans notre étude, les autres facteurs semblant influencer négativement la survie, sans résultat statistiquement significatif, attribué à un manque de puissance et concordant avec la littérature sont l'emphysème et la pathologie fibrosante comme indication de transplantation, le tabagisme chez le receveur et le donneur, et la transplantation unipulmonaire.

La mortalité de notre étude dans le suivi est évaluée à 75 décès (51,37% des patients). Il a été montré que la mortalité après transplantation pulmonaire est plus élevée que pour les autres transplantations d'organes solides. La survie est estimée à 54% à 10 ans pour le cœur, 60% pour le foie et 61% pour le rein (donneurs décédés) [28].

g) Prise en charge de l'EP

1. Tableau clinique et méthode diagnostique

Il existe une grande hétérogénéité des tableaux clinique, et de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'EP chez les patients de notre cohorte.

Sur le plan de la symptomatologie, 14 patients (63,64%) se sont vus diagnostiquer l'EP fortuitement. Les patients symptomatiques présentaient des signes cliniques non spécifiques, intégrables aux tableaux cliniques communs des patients transplantés. Les douleurs thoraciques sont présentes dans les suites de la thoracotomie, la dyspnée peut être récurrente et multifactorielle, le fébricule accompagnant une surinfection, un épanchement pleural multifactoriel, etc. Cette absence de spécificité clinique est donc notable et peut mener à un retard diagnostique majeur. L'évocation de l'événement EP doit donc être systématique.

Pour ce qui est de l'hétérogénéité de prise en charge diagnostique, malgré l'absence de recommandation dans le suivi d'un transplanté pulmonaire, des bilans réguliers sont protocolisés dans chaque centre de transplantation. Au CHU de Toulouse, un TDM thoracique avec injection de produit de contraste au temps artériel systémique est prévu à J7, M1 M3 M12 et M18 de la transplantation puis tous les ans. Ces bilans sont systématiques, destinés à rechercher tout type de complications, comme une anomalie de suture, une anomalie parenchymateuse, pariétale ou médiastinale. Une scintigraphie de ventilation perfusion est prévue à 1 mois puis à 3 mois si la première est anormale, ainsi qu'à 6 mois d'une EP.

Ce dépistage systématique de l'EP semble nécessaire chez ces patients, à risque de développer une EP de par leur maladie pulmonaire chronique à un stade avancé, par leur sédentarité, leurs hospitalisations répétées, l'inflammation chronique, les surinfections et la dysfonction cardiaque droite impliquant une stase vasculaire.

Une étude sur les patients transplantés unipulmonaires retrouve une incidence de 12% de patient avec thromboembolie pulmonaire dont 92% du côté de l'allogreffe [13]. La concordance de l'événement était également cohérente avec le côté/les côtés transplanté(s) dans notre étude : cela concerne 20 patients (90,91%). L'allogreffe est pourvoyeuse d'inflammation locale majeure.

2. Explorations complémentaires

Une étude a montré que les EP post transplantation pulmonaire surviendraient en lien avec un état d'hypercoagulabilité, 6 des 70 patients de l'étude ayant une complication thromboembolique présentaient un état d'hypercoagulabilité. [29] Dans notre étude, 2 patients (9,1% de la population avec EP) présentaient une hyperhomocystéinémie, mais ceci n'est pas spécifique d'une thrombophilie vraie. Un bilan complémentaire doit être réalisé afin de ne pas méconnaître une cause secondaire (carence vitaminique, iatrogène)[30].

3. Traitement

Sur le plan thérapeutique, il n'y a eu aucune thrombolyse intraveineuse ni aucune prise en charge chirurgicale par endartériectomie dans notre série. L'indication de traitement thrombolytique ou chirurgical pour endartériectomie aurait été discutable chez les patients à risque intermédiaire-haut ce qui concernait 5 patients. Une revue de la littérature revient sur les éléments de controverses de ces 2 techniques et sur leur morbidité associée non négligeable, notamment par le risque hémorragique de la thrombolyse et le risque opératoire de l'endartériectomie. [31]

Dans notre cohorte, il a été mis en évidence en per-opératoire une EP au sein de l'allogreffe pour 1 des patients. Une thrombectomie a été réalisée. Il a au décours présenté une EP et celle-ci a été mise en évidence 108 jours après la transplantation.

Tous les patients ont bénéficié d'une anticoagulation préventive selon les recommandations en post opératoire d'une chirurgie lourde [32]. Concernant la prophylaxie, une étude concernant 69 patients en chirurgie cardiaque rapporte que l'utilisation concomitante de compressions veineuses pneumatiques en association à l'héparine sous cutanée est plus efficace que l'héparinothérapie seule avec une réduction de 62% d'EP postopératoires [33]. Cette pratique n'est pas utilisée dans notre centre à titre systématique.

En ce qui concerne la prise en charge médicamenteuse de l'EP, aucun patient n'a reçu un AOD (anticoagulant oral direct) au diagnostic. En effet, les AOD comme l'apixaban ont des interactions médicamenteuses connues avec les autres médicaments inhibiteurs du cytochrome P450. Ces derniers entreraient donc en compétition avec les azolés souvent utilisés dans notre population ce qui pourrait conduire à un fort risque de surdosage et donc secondairement d'accident hémorragique. Les patients ont été majoritairement pris en charge par HNF IVSE ou HBPM avec ou sans relais par AVK. 9 patients (40,91%) ont bénéficié d'une anticoagulation initiale par HNF IVSE, hors d'après les recommandations, il n'y a pas d'indication à l'HNF en dehors d'une stratégie de reperfusion primaire (concernant les patients choqués et/ou hypotendu) ou si le patient présente une obésité morbide ou une insuffisance rénale sévère avec une clairance

<30ml/min. Une étude a mis en évidence que cette stratégie thérapeutique permet de diminuer le risque d'événement thrombotique et hémorragique à la phase aiguë. Il paraît donc impératif d'harmoniser cette prise en charge dans notre population [34].

Concernant la durée d'anticoagulation curative, que l'EP soit symptomatique ou non, qu'elle soit segmentaire, proximale ou sous segmentaire, la durée de traitement dans notre cohorte reste très hétérogène. Les recommandations préconisent une durée d'anticoagulation de 3 mois si l'on considère que l'événement est provoqué (secondaire à un facteur de risque transitoire), ce qui correspond à la majorité des patients de notre cohorte.

4. Suivi de l'EP

Dans notre étude, il n'y a pas eu de cas de maladie thromboembolique chronique, ni d'hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique mise en évidence secondairement à l'événement thromboembolique veineux. La littérature ne fournit pas d'élément sur ce sujet.

5. Aspect économique

L'aspect économique n'a pas été abordé dans notre travail. Dans une cohorte de 16318 patients regroupant des patients américains transplantés pulmonaires de 2000 à 2011, 1029 patients (6,3%) ont présenté une TEV. Une étude économique a été réalisée et a montré, après ajustement tenant compte des facteurs de confusion, que le coût hospitalier total moyen des patients chez lesquels un diagnostic de TEV a été diagnostiqué était de 23% plus élevé (IC à 95%, de 16% à 30%; $p < 0,001$) que chez ceux sans TEV [14].

h) Biais

La limite principale de cette étude est le caractère rétrospectif. Par ailleurs, il existe un biais de sélection. Les patients chez qui la découverte fortuite de l'EP a été mise en évidence étaient sujets à des examens systématiques dans le cadre de la surveillance de la transplantation. Il est impossible de savoir si l'EP serait devenue secondairement symptomatique ou non, et donc si ces patients auraient présenté des complications de l'EP. La population atteinte d'EP n'est donc pas comparable avec les populations de patients analysés dans des cohortes d'EP dans d'autres

services de médecine ou de chirurgie ou la recherche d'EP est effectuée devant des symptômes. Il y avait peu de perdus de vue chez ces patients étant hospitalisés pour bilan à titre systématiques régulièrement.

i) Perspectives

La transplantation pulmonaire est un traitement lourd, de plus en plus pratiquée, ce qui conduit à une harmonisation progressive des pratiques. Néanmoins des guidelines spécifiques concernant la prise en charge de l'EP dans cette population fragile manquent, d'autant que des recommandations nationales sur ce sujet existent pour le suivi du patient transplanté rénal [35].

5) CONCLUSION :

L'embolie pulmonaire est un évènement qui survient chez 15% des patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire dans la cohorte suivie au CHU de Toulouse. Cet évènement a un impact sur le déclin de la fonction respiratoire observé dans le suivi et sur le pronostic immédiat du patient. Les patients transplantés présentant un diabète ont un risque plus élevé de présenter une EP post transplantation. La taille de cette cohorte monocentrique n'a pas permis d'identifier d'autre facteur de risque significatif du risque d'EP. Malgré le caractère monocentrique de l'étude, la prise en charge thérapeutique et le suivi post EP de ces patients se sont avérés être très hétérogènes. Ceci plaide pour la mise en place de recommandations, au minimum à l'échelle du centre, concernant le diagnostic et le traitement de cet évènement non exceptionnel aux conséquences potentiellement graves.

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*



Didier CARRIÉ

*Vu pour le Président du Jury
le 12/09/19*

Professeur Julien MAZIERES
Praticien Hospitalier - Professeur des Universités
RPPS 10002909926
Pôle des Voies Respiratoires
C.H.U Toulouse - Hôpital Larrey
24, chemin de Puyourville
TSA 30030 - 31059 TOULOUSE CEDEX 9

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lorut C. Embolies pulmonaires. *EMC-Cardiol-Angéiologie* 2005;2:531–41.
- [2] Delahaye F. Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur l'embolie pulmonaire. *Réal Cardiol* 2013:1–16.
- [3] Reynaud-Gaubert M, Pison C, Stern M, Haloun A, Velly JF, Jacquelinet C, et al. [Indications for lung and heart -lung transplantation in adults. SPLF-SCTCVLF-EFG-AFLM Lung Transplantation Group]. *Rev Mal Respir* 2000;17:1119–32.
- [4] Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016 n.d. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/04-coeur-poumon/synthese.htm> (accessed February 12, 2019).
- [5] Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1047–59. doi:10.1016/j.healun.2017.07.016.
- [6] Evans CF, Iacono AT, Sanchez PG, Goloubeva O, Kim J, Timofte I, et al. Venous Thromboembolic Complications of Lung Transplantation: A Contemporary Single-Institution Review. *Ann Thorac Surg* 2015;100:2033–9; discussion 2039–40. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.05.095.
- [7] Lingaraju R, Blumenthal NP, Mendez J, Hadjiliadis O, Lee JCY, Ahya VN, et al. Venous Thromboembolic Disease after Lung Transplantation : Special Focus on Sirolimus, 2010.
- [8] Dumonceaux M, Knoop C, Rondelet B, Estenne M. Complications de la transplantation pulmonaire : complications péri-opératoires, rejet aigu et chronique. *Rev Mal Respir* 2009;26:639–53. doi:10.1016/S0761-8425(09)74694-7.
- [9] Kroshus TJ, Kshetry VR, Hertz MI, Bolman RM. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:540–4. doi:10.1016/S0022-5223(95)70252-0.
- [10] Burns KEA, Iacono AT. Pulmonary embolism on postmortem examination: an under-recognized complication in lung-transplant recipients? *Transplantation* 2004;77:692–8.
- [11] la SFMN - La scintigraphie dans l'embolie pulmonaire n.d. <https://www.sfmn.org/index.php/public/69-societe/guides-des-procedures/examens-diagnostiques/200-la-scintigraphie-dans-l-embolie-pulmonaire?showall=1> (accessed February 13, 2019).
- [12] Robert-Ebadi H, Righini M. Diagnostic de l'embolie pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2011;28:790–9. doi:10.1016/j.rmr.2010.10.039.
- [13] Kristensen AW, Mortensen J, Berg RMG. Pulmonary thromboembolism as a complication of lung transplantation. *Clin Transplant* 2017;31. doi:10.1111/ctr.12922.
- [14] Aboagye JK, Hayanga JWA, Lau BD, Bush EL, Shaffer DL, Hobson DB, et al. Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized for Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg*

2018;105:1071–6. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.10.041.

[15] Ribeiro Neto ML, Budev M, Culver DA, Lane CR, Gomes M, Wang X-F, et al. Venous Thromboembolism After Adult Lung Transplantation: A Frequent Event Associated With Lower Survival. *Transplantation* 2018;102:681–7. doi:10.1097/TP.0000000000001977.

[16] Yegen HA, Lederer DJ, Barr RG, Wilt JS, Fang Y, Bagiella E, et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism After Lung Transplantation. *CHEST* 2007;132:547–53. doi:10.1378/chest.07-0035.

[17] Kahan ES, Petersen G, Gaughan JP, Criner GJ. High Incidence of Venous Thromboembolic Events in Lung Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:339–44. doi:10.1016/j.healun.2007.01.009.

[18] Nathan SD, Barnett SD, Urban BA, Nowalk C, Moran BR, Burton N. Pulmonary Embolism in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Transplant Recipients. *CHEST* 2003;123:1758–63. doi:10.1378/chest.123.5.1758.

[19] Danielsbacka JS, Olsén MF, Hansson P-O, Mannerkorpi K. Lung function, functional capacity, and respiratory symptoms at discharge from hospital in patients with acute pulmonary embolism: A cross-sectional study. *Physiother Theory Pract* 2018;34:194–201. doi:10.1080/09593985.2017.1377331.

[20] Movahed M-R, Hashemzadeh M, Jamal MM. The prevalence of pulmonary embolism and pulmonary hypertension in patients with type II diabetes mellitus. *Chest* 2005;128:3568–71. doi:10.1378/chest.128.5.3568.

[21] Miguel-Díez J de, Muñoz-Rivas N, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Monreal M, et al. Type 2 diabetes is associated with a higher incidence of hospitalization for pulmonary embolism in Spain: Analysis of hospital discharge data during 2004–2013. *Respirology* 2016;21:1277–84. doi:10.1111/resp.12847.

[22] de Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Lorenzo A, et al. Mortality after pulmonary embolism in patients with diabetes. Findings from the RIETE registry. *Eur J Intern Med* 2019;59:46–52. doi:10.1016/j.ejim.2018.08.001.

[23] Lyu DM, Zamora MR. Medical Complications of Lung Transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:101–7. doi:10.1513/pats.200808-077GO.

[24] Quétant S, RoCHAT T, Pison C. Résultats de la transplantation pulmonaire. *Rev Mal Respir* 2010;27:921–38. doi:10.1016/j.rmr.2010.08.001.

[25] 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 - The Journal of Heart and Lung Transplantation n.d. [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(17\)31907-1/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(17)31907-1/fulltext) (accessed February 13, 2019).

[26] Menezes AQ, Pêgo-Fernandes PM, Cardoso PFG, de Oliveira Braga KA, Nepomuceno NA, Pazetti R, et al. Comparison of Celsior and Perfadex lung preservation solutions in rat lungs subjected to 6 and 12 hours of ischemia using an ex-vivo lung perfusion system. *Clinics*

2012;67:1309–14. doi:10.6061/clinics/2012(11)15.

[27] Wittwer T, Wahlers T, Fehrenbach A, Elki S, Haverich A. Improvement of pulmonary preservation with Celsior and Perfadex: Impact of storage time on early post-ischemic lung function. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:1198–201. doi:10.1016/S1053-2498(99)00088-1.

[28] Yusen RD. Technology and Outcomes Assessment in Lung Transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:128–36. doi:10.1513/pats.200809-102GO.

[29] Izbicki G, Bairey O, Shitrit D, Lahav J, Kramer MR. Increased Thromboembolic Events After Lung Transplantation. *CHEST* 2006;129:412–6. doi:10.1378/chest.129.2.412.

[30] M. Stalder, P.-Y. Lovey, E. Dayer, Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion. Homocystéine et maladie thromboembolique. *Caduceus express*. 2007, Vol 9, Numéro 3

[31] Loyalka P, Ansari MZ, Cheema FH, Miller CC, Rajagopal S, Rajagopal K. Surgical pulmonary embolectomy and catheter-based therapies for acute pulmonary embolism: A contemporary systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156:2155–67. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.05.085.

[32] Agence de la Biomédecine : recommandations techniques concernant le donneur en état de mort encephalique. https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations-techniques-concernant-le-donneur-en-etat-de_mort-encephalique.pdf

[33] Ramos R, Salem BI, Pawlikowski MPD, Coordes C, Eisenberg S, Leidenfrost R. The Efficacy of Pneumatic Compression Stockings in the Prevention of Pulmonary Embolism After Cardiac Surgery. *CHEST* 1996;109:82–5. doi:10.1378/chest.109.1.82.

[34] Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD001100. doi:10.1002/14651858.CD001100.pub4.

[35] Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_argumentaire.pdf

[36] Fan L, Wu B, Wang HM, Yang H, Liu D, Zhang J, et al. [Incidence and influencing factors of venous thromboembolism after lung transplantation]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2019;99:1848–52. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.24.003.

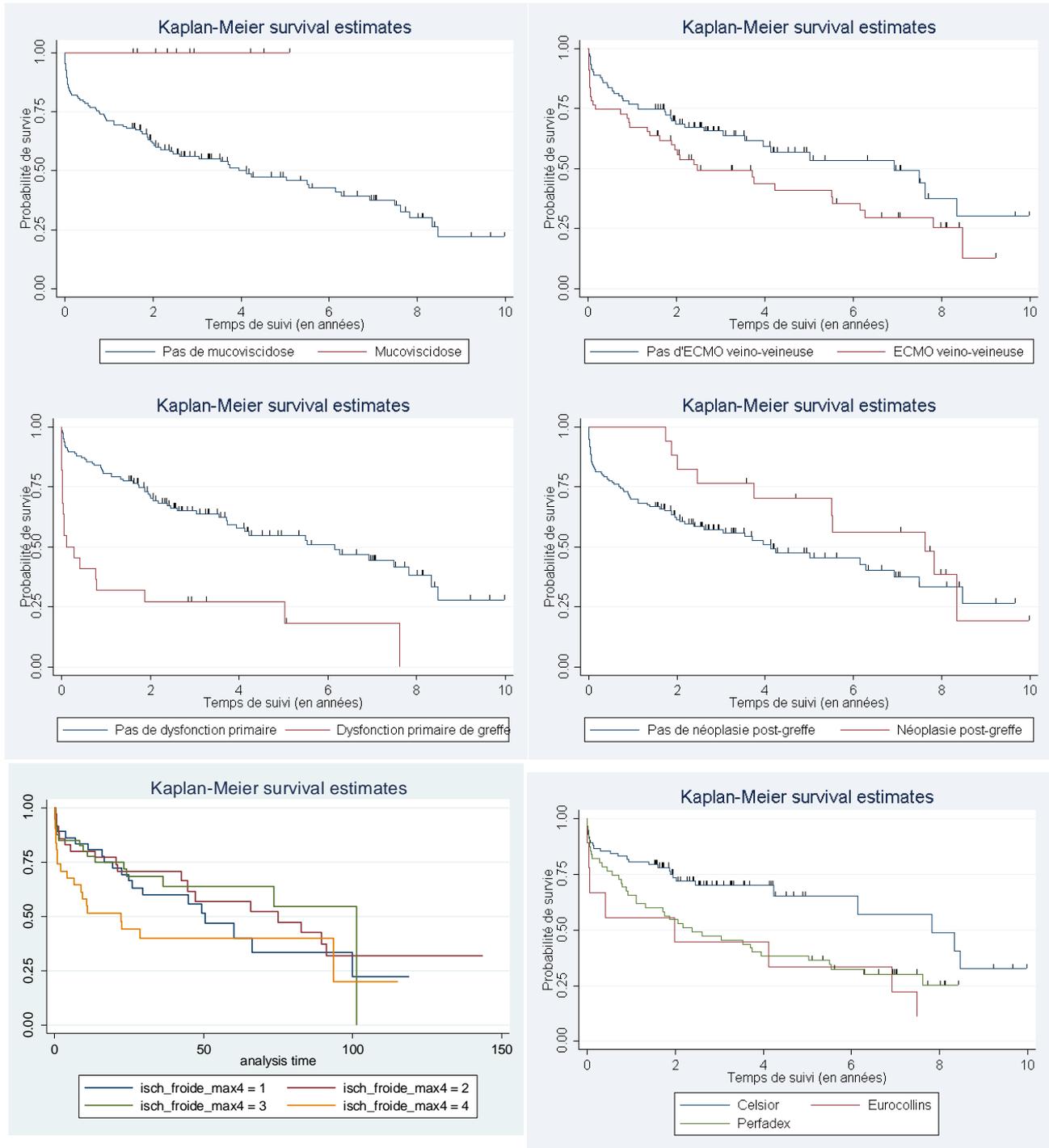
[37] García-Salcedo JA, de la Torre MM, Delgado M, Paradela M, Fieira EM, González D, et al. Complications During Clinical Evolution in Lung Transplantation: Pulmonary Embolism. *Transplant Proc* 2010;42:3220–1. doi:10.1016/j.transproceed.2010.05.063.

ANNEXES :

1. Les facteurs influençant la survie sans EP dans la littérature

La littérature décrit plusieurs autres facteurs de risque de TEV (thromboembolie veineuse incluant EP et TVP) chez le patient transplanté pulmonaire, comme le sexe masculin du receveur, la pathologie emphysémateuse ou fibrosante, la durée de ventilation mécanique de 96h ou plus en post transplantation, l'utilisation d'une ECMO, ou les antécédents de thrombose veineuse profonde et le nombre de jours d'hospitalisation en unité de soins intensifs [15]. Une autre étude retrouve comme facteur de risque de TEV l'âge avancé du patient et le fait d'avoir une pneumopathie infectieuse ; le diabète était associé à la TEV de façon significative en analyse multivariée.[16] Dans une cohorte de 72 patients, 6 patients des 23 présentant une FPI (27%) ont présenté une EP, aucun autres n'en ont eu ($p < 0,001$). [18] Sur 316 patients d'une cohorte de transplantés pulmonaires en Chine, l'âge avancé, la durée d'hospitalisation aux soins intensifs et le fait d'être transplantés bipulmonaire était significativement représenté dans la population avec TEV (19 patients soit 6%) [36]. Enfin, une autre étude rétrospective retrouve comme seul facteur à l'EP associé l'obésité [37].

Figures 6 : Courbe de Kaplan-Meier : Survie en fonction des expositions discriminante



- a. Mucoviscidose
- b. Utilisation d'ECMO veino-veineuse
- c. Dysfonction primaire de greffe
- d. Néoplasie post-greffe
- e. Temps ischémie max
- f. Liquide de transport

EMBOLIE PULMONAIRE DANS LES SUITES DE TRANSPLANTATION PULMONAIRE
Analyse rétrospective d'une cohorte monocentrique

RESUME :

Introduction : L'embolie pulmonaire est une complication non exceptionnelle et potentiellement grave de la transplantation pulmonaire. L'objectif de cette étude était d'identifier les caractéristiques du patient, de la maladie et de la prise en charge associées à la survenue d'une embolie pulmonaire dans une cohorte de patients transplantés pulmonaires. **Méthodes** : Il s'agit d'une étude rétrospective, unicentrique, descriptive. Les données médicales des patients transplantés pulmonaires de 2006 à 2017 au CHU de Toulouse ont été analysées. **Résultats** : 22 patients (15,07%) ont présenté une embolie pulmonaire sur les 146 patients transplantés sur la période. Les patients transplantés ayant fait une embolie pulmonaire ont un risque instantané de décès à 1.83 (IC95%=[0,90 ;3,76]) fois plus élevé que les autres (p=0,095). Nous avons identifié le diabète comme facteur de risque indépendant d'EP dans notre cohorte avec 28% d'EP à 1 an (S(1) = 0,72) contre 11% pour les non diabétiques (S(1)=0,89) (p=0,03). Les patients ayant présenté une EP ont un VEMS à 6 mois après la transplantation plus bas que les patients sans EP (p=0.031). L'ECMO veino-veineuse, le temps d'ischémie froide élevé, et la présence d'une dysfonction primaire de greffon avaient également un impact sur la survie globale. Les patients transplantés pour mucoviscidose avaient une survie plus élevée que pour les autres indications. La prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'EP dans notre cohorte était très hétérogène. **Conclusions** : L'EP a une incidence importante chez les patients transplantés pulmonaires, et impacte le pronostic ainsi que le devenir fonctionnel respiratoire. Le diabète est un facteur de risque indépendant d'EP dans cette cohorte. Dans cette population particulière, une meilleure codification de la stratégie diagnostique et thérapeutique paraît souhaitable.

Pulmonary embolism after lung transplantation- Retrospective analysis of a monocentric cohort

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée en pneumologie

MOTS-CLÉS : Embolie pulmonaire - Transplantation pulmonaire - Maladie thromboembolique--
Facteurs de risque

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

Directeur de thèse : Alain DIDIER