

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1511

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement

par

Maxime GARNIER

le 27 février 2020

FACTEURS PREDICTIFS D'EXTUBATION PRECOCE APRES UNE
TRANSPLANTATION UNI OU BI-PULMONAIRE :
Étude monocentrique rétrospective

Directeur de thèse : Dr Hamina BENHAOUA

JURY

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE
Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE
Monsieur le Professeur Marcel DAHAN
Madame le Docteur Hamina BENHAOUA
Madame le Docteur Laure CROGNIER

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

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. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
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. MONROZES 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. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	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. RAULHAC 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. ROOHE 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. SJC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABRE Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZJK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RICHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ADOUE Daniel (C.E.)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E.)	Thérapeutique
M. ATTAI Michel (C.E.)	Hématologie
M. AVEY-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E.)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E.)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick (C.E.)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E.)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E.)	Neurologie
M. DAHAN Marcot (C.E.)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt. Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E.)	Oto-rhino-laryngologie
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. L'ANGIN Dominique (C.E.)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E.)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E.)	immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E.)	Maladies Infectieuses
M. MAZERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E.)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E.)	Génétiste
M. OSWALD Eric (C.E.)	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 Cécile	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 (C.E.)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E.)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E.)	Physiologie
M. SALES DE GAUZÉ 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 Nohart (C.E.)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E.)	Hépatogastro-entérologie

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphaël	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E.)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRACON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAVAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. AUSSEL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie infantile	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. ALRIQ Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique et des brûlés
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme FARUOH-BILFELD Marie	Radiologie et imagerie Médicale
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. FAGLER Stanislas	Néphrologie
Mme BURAS-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. FRANCHETTO Nicolas	Addictologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugenia	Géronte et biologie du vieillissement
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie		
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire		
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique		
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie		
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prév.	P.U. Médecine générale	
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. BOYER Pierre	
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	M. STILLMUNKES André	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. OTAL Philippe	Radiologie		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Géronte		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hane (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emanuel	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. VAYSSIÈRE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Géronte		

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOÏL Pol André	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSANG Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GUSEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENCOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Sabouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie
M. L'HOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurone	Hématologie - Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatre
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatre
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie, Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Manelle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Lela
Dr. BOUSSIER Nathalie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Merci de votre accueil au sein du pôle d'anesthésie-réanimation toulousain. Merci pour votre enseignement. Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE

Je te remercie de participer au jury de cette thèse. Merci pour ton accessibilité et ta décontraction au cours du semestre passé à l'ILM. Merci de ton implication dans la formation des internes toulousains. Avec ma reconnaissance et mon respect.

A Monsieur le Professeur Marcel DAHAN

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail. Merci pour les moments passés ensemble au bloc opératoire, toujours riche d'enseignements. Merci pour votre implication dans ce travail qui n'aurait pas pu voir le jour sans vous. Soyez assuré de mon profond respect et de mon admiration.

A Madame le Docteur Hamina BENHAOUA

Merci de m'avoir proposé ce travail lors de mon premier passage à Larrey. Tu es un des médecins qui m'a le plus marqué lors de mon parcours. Travailler à tes côtés a été une expérience très instructive. Merci pour ta rigueur, ta franchise et tes connaissances qui sont, pour moi, un exemple. Sois assurée de ma profonde estime.

A Madame le Docteur Laure CROGNIER

Je te remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Merci pour ton enseignement d'une réanimation rigoureuse et humaine. Les moments passés avec toi en réanimation auront été parmi les plus forts de mon internat. Sois assurée de mon admiration.

A Monsieur le Docteur Jean-Marie CONIL

Je vous remercie de votre aide si précieuse dans la réalisation de ce travail et plus particulièrement pour l'analyse statistique des données. Soyez assuré de mon gratitude.

A mes grands-parents, puissent-ils un jour être à moitié aussi fiers de moi que je le suis d'eux aujourd'hui.

A mes parents, pour leur soutien et leur amour, que je sais indéfectibles.

A mes sœurs, pour les moments déjà partagés et ceux à venir.

A ma famille, pour sa présence dans les bons et les mauvais moments.

A ma future belle-famille, pour leur accueil et leur bienveillance.

A mes amis, qui se reconnaîtront, sachez que je suis fier de pouvoir vous appeler ainsi.

A mes co-internes, grâce à qui les journées et les gardes sont passées bien plus vite.

A mes chefs, internes séniorisés et aux médecins rencontrés durant ces 5 ans qui, chacun à leur façon, m'ont tant appris.

A mes premiers internes et à toute l'équipe de Larrey, pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas de séniorisé.

Aux soignants, pour votre dévouement auprès de nos patients et vos enseignements.

A Mathilde. Je ne te remercierais jamais assez pour le bonheur que les instants partagés ensemble m'apportent. Merci pour ton soutien, ton amour, ta compréhension et ton sacré caractère. Je te promets que je développerais un peu plus au mois de juin.

SOMMAIRE

Résumé	10
Abréviations	12
Thèse-article	13
Introduction	13
Matériels et Méthodes	15
Type d'étude et Population	15
Objectifs et Critères de jugement	15
Recueil des données	16
Analyse statistique	17
Résultats	18
Taux d'extubation précoce et modalités de ventilation	18
Analyse des résultats des donneurs	18
Analyse univariée des caractéristiques des deux groupes de patients	19
Analyse multivariée des facteurs de risque d'extubation au-delà de la 48 ^{ème} heure	20
Analyse de la durée de séjour et du taux de survie des patients extubés précocement par rapport aux patients extubés tardivement	20
Discussion	22
Taux d'extubation précoce	22
ECMO et délai d'extubation	23
Caractéristiques du donneur	24
BMI et délai d'extubation	24
Mucoviscidose et délai d'extubation	26
Durée de séjour	27
Survie des patients	28
Biais	29
Conclusion	30
Bibliographie	31
Annexes	34
Serment d'Hippocrate	37

RESUME

Introduction

La transplantation pulmonaire reste le seul traitement curatif de l'insuffisance respiratoire chronique terminale. La lourde morbi-mortalité péri-opératoire (1) est principalement liée aux dysfonctions primaires du greffon et aux infections en partie induites par la ventilation mécanique prolongée (2,3). Bien que la faisabilité d'une extubation précoce (EP) soit démontrée, il n'existe que très peu de données sur le sujet en transplantation pulmonaire. Le but de cette étude était donc d'identifier les facteurs prédictifs d'EP chez le transplanté uni ou bi-pulmonaire quelle que soit l'indication de cette transplantation.

Matériel et méthodes

L'EP était définie par un délai d'extubation de moins de 48 heures. Après accord de la CNIL, notre étude rétrospective monocentrique a étudié 130 transplantés pulmonaires consécutifs pris en charge entre 2006 et 2016, 49 dans le groupe EP et 81 dans le groupe « extubation tardive » (ET), c'est-à-dire après la 48^{ème} heure de ventilation. Une analyse multi variée de type régression logistique a été utilisée ($p \leq 0.05$).

Résultats & Discussion

En analyse univariée, les facteurs préopératoires prédictifs de succès d'EP étaient la mucoviscidose, le stade de dyspnée, l'indice de performance OMS, le stade ASA, le BMI et le poids du receveur. La nécessité d'une ECMO en post-opératoire ainsi que la présence d'un saignement extériorisé dans les 24 premières heures postopératoires étaient associés à une ET.

En analyse multivariée, seule la mucoviscidose apparaît comme facteur prédictif d'EP tandis que le stade OMS du receveur, le ratio BMI donneur/BMI receveur < 1.06 et le saignement post-opératoire ressortent comme facteurs prédictifs d'ET. De plus, l'évolution

postopératoire a été plus favorable dans le groupe EP, avec une durée moyenne de séjour en réanimation de 14.5 jours contre 19 jours dans le groupe ET ($p= 0.018$). Les taux de survie à un an étaient de 81.6% dans le groupe EP et de 63% dans le groupe ET ($p=0.029$).

Conclusion

Dans les suites de notre étude, l'équipe médico-chirurgicale pratique une EP des patients atteints de mucoviscidose et sont sensibilisés à une inscription sur liste plus précoce des patients et au choix du donneur. Toutefois, une étude randomisée prospective sera nécessaire pour confirmer nos résultats.

ABBREVIATIONS

EP : extubation précoce

ET : extubation tardive

BMI: Body mass index

ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation

Rapport P/F : rapport PaO₂/FiO₂

CNIL : Commission national de l'informatique et des libertés

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

VNI : Ventilation non invasive

INTRODUCTION

La transplantation pulmonaire reste encore le seul traitement curatif de l'insuffisance respiratoire chronique terminale. Malgré des progrès considérables, cette chirurgie reste grevée d'une lourde morbi-mortalité péri-opératoire (1) . L'une des causes de cette morbi-mortalité est probablement la ventilation mécanique prolongée du fait du facteur de risque d'infections et de dysfonctions primaires du greffon qu'elle constitue (2) (3). Réduire la durée de la ventilation mécanique en extubant les patients le plus précocement possible permettrait alors de réduire la fréquence de survenue de ces complications.

En effet, l'extubation précoce prend une place particulièrement importante dans les protocoles de réhabilitation précoce permettant ainsi la réduction des complications péri-opératoires (4,5).

La faisabilité et les bénéfices d'une extubation précoce, voire immédiate, ont déjà été prouvés en chirurgie lourde comme l'oesophagectomie (6), en transplantation hépatique (9,10) mais aussi en chirurgie cardio-thoracique avec les pontages aorto-coronariens (7) (8) .

En transplantation uni et bi-pulmonaire, bien que la faisabilité d'une extubation ait été démontrée à plusieurs reprises (11,12), un débat persiste sur la stratégie ventilatoire à mettre en œuvre après une transplantation pulmonaire (13,14) et ce du fait qu' il n'existe que très peu de données concernant les facteurs prédictifs d'extubation précoce et les conséquences de cette extubation précoce.

En 2012, Fischler et son équipe réalisaient une étude sur l'extubation de transplantés pulmonaires dans le cadres d'une mucoviscidose (15,17). Cette dernière rapportait que la qualité du rapport P/F en fin d'intervention, l'absence de difficultés de ventilation uni et bi-pulmonaire, l'absence de complications aux déclampages des vaisseaux bronchiques et l'absence de transfusion plaquettaire étaient les facteurs de succès prédictifs retrouvés. Cette

étude ne s'intéressait qu'aux patients transplantés dans le cadre d'une mucoviscidose et l'étude des critères prédictifs d'une extubation précoce était un des objectifs secondaires.

L'objectif principal de notre étude est donc d'identifier les facteurs prédictifs d'extubation précoce chez le transplanté pulmonaire et ce, quelle que soit l'indication de cette transplantation.

MATERIELS ET METHODES

Type d'étude et Population

Notre étude monocentrique a analysé une cohorte rétrospective de patients ayant bénéficié d'une transplantation uni- ou bi-pulmonaire, quelle qu'en soit l'indication (emphysème, mucoviscidose, fibrose), au Centre Hospitalier Universitaire de Rangueil-Larrey à Toulouse, du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2016. Il n'existait pas de critères de non-inclusion. Etaient exclus les patients pour lesquels les données sur la durée de ventilation étaient manquantes. La CNIL avait été sollicitée et avait donné son autorisation pour traiter des données médicales dans le cadre d'une étude scientifique.

Objectif principal et Critères de Jugement

Notre objectif principal était d'identifier les facteurs prédictifs de succès d'extubation précoce chez le transplanté pulmonaire, toutes indications confondues.

Nous avons défini l'extubation précoce du transplanté pulmonaire, en accord avec les données de la littérature comme une extubation après moins de 48h de ventilation mécanique.

Nous avons également étudié le rapport entre le délai d'extubation et la durée de séjour en réanimation, la durée du séjour hospitalier, la mortalité (à 1 mois, à 3 mois et à 1 an), la survenue de complications pulmonaires et la survenue de complications extra-pulmonaires.

Les données péri-opératoires des donneurs et des receveurs ont donc été relevées à partir des dossiers papiers et informatisés des patients.

Recueil des données

A propos du donneur, les données suivantes ont été collectées grâce au dossier CRISTAL de l'agence de Biomédecine : âge, sexe, tabagisme, BMI, pneumopathie et autres lésions pulmonaires, durée de ventilation mécanique et de réanimation, P/F à FiO₂ 100%, dose de catécholamines, durée d'ischémie totale ainsi que les causes du décès.

Au sujet des receveurs, nous avons recueilli les données du bilan pré-greffe : étiologie de l'insuffisance respiratoire chronique, âge, sexe, BMI, tabagisme, ASA, encombrement et colonisation, O₂ et VNI à domicile. Les données péri-opératoires (remplissage, transfusion et auto-transfusion, catécholamines, utilisation de NO, rapport P/F à la sortie du bloc opératoire, utilisation d'une ECMO et sevrage de l'ECMO en sortie de bloc opératoire.) ont été retrouvées sur les feuilles d'anesthésie. Le recueil des données post-opératoires a permis de collecter les données sur la durée de ventilation mécanique, le délai d'extubation, la nécessité de mise en place d'une VNI, d'une réintubation ou d'une trachéotomie. Nous avons également réuni de multiples informations sur le saignement extériorisé par les drains dans les 24 premières heures, les embolies pulmonaires, les pneumopathies, les épanchements pleuraux, les pneumothorax, l'insuffisance rénale aigue, les fistules et sténoses bronchiques, la dysfonction primaire de greffon, le rejet aigu, les hernies pulmonaires. Il faut noter qu'en ce qui concerne l'étude des complications pulmonaires et extra-pulmonaires de la greffe, nous ne prenons en compte que les données sur l'hospitalisation du post-opératoire initial, c'est-à-dire de la greffe à la première sortie hors de l'hôpital du patient.

Analyse statistique

Les résultats sont rapportés sous forme de nombres et pourcentages pour les variables qualitatives, et de médiane et intervalle de confiance pour les variables quantitatives. Après vérification de la normalité de la distribution des variables, une analyse univariée a été réalisée sur toutes les données recueillies du péri-opératoire afin de comparer les groupes de variables qualitatives ou quantitatives. Les variables significativement associées au délai d'extubation en analyse univariée ($p < 0.05$) ont été entrées dans un modèle multivarié analysé selon une régression logistique pas à pas. Pour être considéré comme significatif, le p associé à la variable d'intérêt devait être inférieur à 0.05. Pour évaluer l'association d'une variable quantitative avec délai d'extubation et définir un seuil avec une bonne valeur prédictive négative et positive, une courbe ROC a été construite et l'aire sous la courbe évaluée.

RESULTATS

Du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2016, 136 patients ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire à Toulouse. 6 patients ont été exclus de l'étude du fait de l'absence d'information sur le délai de ventilation mécanique. 130 patients ont donc été analysés pour cette étude (figure 1).

Taux d'extubation précoce et modalités de ventilation. (Tableau 1).

Sur les 130 patients analysés, 49 (37. 7%) ont été extubés avant la 48^{ème} heure et 81 (62.3%) après la 48^{ème} heure.

La durée de ventilation moyenne était de 1.75 [1-2] jours dans le groupe EP et de 6 jours [4-7] dans le groupe ET).

Le rapport PaO₂/FiO₂ à la sortie du bloc opératoire n'était pas significativement plus élevé dans le groupe EP que dans le groupe ET (253, IC 95% [170-412] vs 154 IC 95% [131-200] ; p=0.057).

L'impossibilité de sevrage de l'ECMO à la fin du bloc opératoire était significativement plus élevée, en analyse univariée, dans le groupe ET que dans le groupe EP (20% vs 0%, p = 0.00048).

Analyse des résultats des donneurs.

Notre étude ne retrouvait pas de différence significative sur les différentes données analysées (tableau 2) des deux groupes.

L'âge du donneur était sensiblement le même dans le groupe EP et ET (46 ans IC95% [42-53] vs 48 ans IC95% [40.3-52] ; $p=0.9276$).

De même le BMI du donneur était similaire dans les deux groupes (24.6 IC95% [23.8-26.3] vs 24.5 IC95% [22.9-24.8] ; $p=0.1734$).

La moyenne du rapport P/F du donneur dans le groupe EP était de 393 (IC 95% [380-420]), non significativement différente de celle du groupe ET qui était de 385 (IC95% [358-409]) ; $p=0.39$.

La proportion de donneurs décédés par pendaison n'était pas plus élevée dans le groupe ET (28.6%) que dans le groupe EP (26.1%) ; $p=0.84$.

Analyse univariée des caractéristiques des deux groupes de patients

Certaines caractéristiques des deux populations étudiées différaient significativement (tableau 1).

Au sujet des caractéristiques propres de la population, les patients ayant un BMI moins élevé étaient extubés plus précocement (21.9 Vs 24.7, $p=0,0002$).

La mucoviscidose était associée à une extubation plus précoce comparée aux maladies fibrosantes, emphysémateuses ou post-tabagiques.

Nous retiendrons également que plus le stade de dyspnée du receveur était avancé, plus le stade ASA était élevé et plus l'indice de performance OMS était défavorable, plus la tendance à une extubation au-delà de la 48^{ème} heure était importante.

Le VEMS pré-transplantation ne différait pas entre les deux groupes.

Analyse multivariée des facteurs de risque d'extubation au-delà de la 48^{ème} heure

Notre analyse multivariée a montré plusieurs facteurs prédictifs d'extubation au-delà de la 48^{ème} heure (tableau 4).

Les malades atteints de la Mucoviscidose avaient moins de risques d'être extubés tardivement que les malades atteints de fibrose, d'emphysème ou de BPCO post-tabagique. (OR=0.07 ; p=0.0226).

Nous avons mis en évidence lors de notre analyse multivariée l'association entre un indice de performance OMS élevé et une extubation tardive; en effet un patient OMS 4 avait 2.76 fois plus de risque d'être extubé tardivement qu'un patient OMS 1 (p=0.0162).

La présence d'un saignement précoce imposant une reprise chirurgicale était fortement associée à un risque d'extubation tardive (OR 13.39, p=0.0047).

La dernière donnée significativement associée à un risque d'extubation au-delà de la 48^{ème} heure était le ratio BMI donneur/ BMI receveur inférieur à 1.06. En effet les patients dont le ratio BMI donneur/BMI receveur était inférieur à 1.06 avaient un risque d'extubation tardive multiplié par 6.31 (p=0.003) en comparaison avec les patients dont le ratio BMI donneur/BMI receveur était supérieur à 1.06. Ce seuil, calculé à l'aide d'une courbe ROC (figure 2), a une sensibilité de 64.6% et une spécificité de 71%.

Analyse de la durée de séjour et du taux de survie des patients extubés précocement par rapport aux patients extubés tardivement.

Nous avons également étudié l'impact du délai d'extubation sur les durées de séjour en réanimation et en soins intensifs, sur la durée de séjour total ainsi que sur la mortalité à un mois, trois mois et un an (tableau 3).

Les patients extubés précocement passaient moins de temps en unité de soins intensifs que les patients extubés tardivement (14.5 jours Vs 19 jours ; $p=0.018$). En revanche la durée d'hospitalisation était sensiblement équivalente entre les deux groupes.

La survie des patients extubés précocement était meilleure à un mois (93.9% dans le groupe EP contre 78.5% dans le groupe ET, $p=0.024$), à 3 mois (93.9% dans le groupe EP contre 73.4% dans le groupe ET, $p=0.0045$) et à un an (81.6% dans le groupe EP contre 63% dans le groupe ET, $p=0.029$). La survie globale était de 70% à 1 an.

DISCUSSION

Taux d'extubation précoce

Nos résultats ont mis en évidence un taux d'extubation précoce de 37%. Il est difficile d'apprécier ce taux compte tenu du peu de données disponibles dans la littérature. En 2018, le Foch Lung Transplantation Group a publié deux études s'intéressant à l'extubation précoce des transplantés pulmonaires atteints d'emphysème et de mucoviscidose. Les taux d'extubation immédiate étaient respectivement de 55% (16) et de 45%(17). Si notre taux d'extubation précoce semble bas, cette tendance est à pondérer à certaines données. Tout d'abord notre étude s'intéresse à une période de temps plus longue, les premiers patients inclus ont été transplantés en 2006. Durant cette période, les pratiques médico-chirurgicales ont nécessité une courbe d'apprentissage et l'extubation précoce n'était pas l'un des objectifs principaux de la prise en charge du transplanté. Ensuite notre étude a inclus tous les patients transplantés à Toulouse quelle que soit l'indication de la transplantation. La comparaison avec les autres études est donc difficile. Nous pouvons également ajouter un facteur local à l'explication de ce taux. Avant 2012, en postopératoire immédiat, les patients étaient pris en charge par l'équipe de pneumologie en soins intensifs avec l'appui des anesthésistes. Par la suite les patients étaient greffés à l'hôpital de Larrey puis transférés en réanimation polyvalente au CHU de Rangueil impliquant ainsi des délais de transport incompressibles. A partir de 2015, les patients ont été greffés directement au CHU de Rangueil par l'équipe médico-chirurgicale de chirurgie thoracique puis étaient accueillis directement en réanimation polyvalente.

ECMO et délai d'extubation

La nécessité d'une ECMO à la sortie du bloc opératoire était fortement associée à un retard d'extubation chez les patients transplantés. Cette tendance avait déjà été notée dans les études précédemment citées (16,17). Un des arguments avancés par Le Foch Lung Transplant Group était que la nécessité d'une ECMO en post-opératoire traduisait souvent une instabilité hémodynamique ou respiratoire qui ne permettait pas une extubation précoce. La stratégie réanimatoire s'appliquait alors dans un premier temps à sevrer le patient de l'assistance extracorporelle.

Ces mêmes études mettaient, tout comme nous, en évidence l'association forte entre un saignement précoce et une extubation tardive. Cette association s'explique logiquement par la nécessité d'une reprise chirurgicale et une instabilité hémodynamique associée. Une autre hypothèse consiste à associer le saignement à la dysfonction primaire de greffon. En effet si le saignement per et postopératoire immédiat en lui-même n'a jamais été associé à une dysfonction primaire de greffon, des conséquences directes ou indirectes du saignement l'ont été, telles que la transfusion en culots globulaires (18), le remplissage vasculaire(19) ou l'instabilité hémodynamique. Le saignement, responsable d'instabilité hémodynamique et donc de lésions d'ischémie-reperfusion, pourrait donc être un des facteurs de risque de dysfonction primaire de greffon et être ainsi associé à un retard d'extubation.

Il nous est également difficile de ne pas vouloir associer ce saignement avec l'utilisation d'une ECMO. Le saignement précoce pouvait être la conséquence de la mise en place d'une ECMO du fait de la nécessité d'une anticoagulation. En effet, les complications hémorragiques sont fréquentes lors de l'utilisation d'ECMO(20).

Caractéristiques du donneur

Après recueil des données par l'intermédiaire du serveur Cristal en respectant les règles déontologiques, il s'est avéré qu'il n'y avait pas de différence significative sur les caractéristiques des donneurs (Tableau 2). Ces résultats se retrouvent dans d'autres études. L'explication la plus plausible est la méthode de sélection des donneurs. En effet, dans notre centre, les greffons sont sélectionnés par la même équipe avec les mêmes critères stricts de sélection, ce qui aboutit à un groupe très homogène de greffons.

Il est tout de même intéressant de souligner que notre étude ne retrouve pas d'association entre le délai d'extubation et les greffons provenant d'un donneur décédé par pendaison. En effet, du fait de l'œdème pulmonaire, du barotraumatisme et de l'hypoxie associés à la pendaison, les poumons de donneurs pendus ont longtemps été considérés comme de mauvais greffons bien qu'il n'y ait pas de données dans la littérature le prouvant. Récemment, d'autres études n'ont pas mis en évidence de différence dans les résultats à court et moyen termes de la transplantation pulmonaire selon qu'elle utilise ou non des poumons issus de donneur décédés par pendaison (21,22).

BMI et délai d'extubation

Un des principaux résultats de notre étude concerne l'association entre le BMI du patient transplanté et le délai d'extubation. En effet nous avons mis en évidence dans l'analyse univariée un BMI sensiblement plus faible chez les patients extubés précocement. Ce résultat est confirmé par l'analyse multivariée du rapport BMI donneur/ BMI receveur. Cette association semble assez logique du fait du travail respiratoire accru résultant des effets mécaniques du surpoids (compliance thoraco-pulmonaire réduite, augmentation du volume de fermeture alvéolaire et diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle) dont on pourrait

penser qu'il influe sur la durée de ventilation mécanique. Or la relation entre un BMI élevé et un sevrage ventilatoire difficile n'est pas si évidente. Dans une analyse secondaire des données de l'ARDS Network (23), la durée de ventilation mécanique était similaire pour les patients en surpoids ou obèses et pour les patients ayant un BMI situé entre 18.5 et 24.9 kg/m². Ces données sont confirmées par une étude analysant plus de 4500 patients (24) ne retrouvant pas de relation entre la difficulté de sevrage ventilatoire et le BMI d'un patient . Une hypothèse concernant la relation entre le BMI et le délai d'extubation retrouvé dans notre étude pourrait être celle de la relation entre BMI et dysfonction primaire de greffon. En effet, en 2013, Diamond et al (25) ont montré qu'un BMI élevé chez le receveur était un facteur de risque de dysfonction primaire de greffon. Cette donnée a depuis été confirmée par d'autres auteurs (26,27). La relation entre dysfonction primaire du greffon après transplantation pulmonaire et un retard d'extubation est prouvée par des études précédemment citées (16,17) , ce qui nous permet d'expliquer cette relation de cause à effet.

Nous complétons cette réflexion sur la relation entre le BMI et le délai d'extubation par un commentaire sur le résultat reliant le ratio BMI donneur/BMI receveur au délai de l'extubation. Nos analyses statistiques, et notamment de la courbe ROC concernant cette donnée, mettent en évidence qu'un ratio inférieur à 1.06 représenterait un facteur de risque d'extubation tardive. On peut faire de cette donnée un critère morphologique qui nous permettrait une meilleure sélection des donneurs. Une analyse simplifiée de ce critère nous amènerait à admettre qu'un patient dont le BMI est supérieur au BMI de son donneur à un risque d'extubation tardive multiplié par plus de 6. Toutefois la pauvreté de la littérature à ce sujet rend l'analyse de ce critère compliqué. Il existe en effet peu d'étude concernant la sélection d'un greffon pour la transplantation pulmonaire. Il faut noter qu'Oto et son équipe ont rapporté en 2007 les critères de sélection du greffon mais que cet article ne fait pas référence au BMI du donneur (28).

Mucoviscidose et délai d'extubation

Notre travail a également mis en évidence la forte association entre la mucoviscidose et le délai d'extubation. En effet, un patient transplanté suite à une mucoviscidose avait beaucoup moins de risques d'être extubé tardivement que les autres. La plupart des études s'intéressant à l'outcome de la transplantation pulmonaire incluent les patients en fonction de leurs pathologies initiales, ce implique que peu d'études comparent les différents outcomes en fonction de l'indication de la transplantation. A notre connaissance, cette donnée n'a jamais été retrouvée ou étudiée auparavant. Toutefois certaines études ayant pour sujet la transplantation pulmonaire dans le cadre de la mucoviscidose nous permettent d'émettre quelques hypothèses pour expliquer cette tendance (1,18,29).

Une des premières hypothèses est le jeune âge des patients qui pourrait s'avérer être un facteur protecteur de sevrage ventilatoire difficile, et donc d'extubation tardive. En plus de l'âge, les patients atteints de mucoviscidose ont moins de comorbidités cardiovasculaires que les patients atteints de fibrose ou d'emphysème.

Nous pouvons également émettre l'hypothèse de la préparation des patients avant la greffe. Les patients atteints de mucoviscidose, du fait de leur maladie à tropisme digestif, bénéficient probablement d'une préparation nutritionnelle plus attentive que les autres malades, or la dénutrition est un facteur de risque de sevrage ventilatoire prolongé.

Enfin, il nous est impossible de ne pas évoquer un facteur local à cette tendance. Au CHU de Toulouse, les patients atteints de mucoviscidose ont commencé à bénéficier de greffe pulmonaire en 2014. Ces patients ont donc bénéficié de l'expérience acquise par l'équipe médico-chirurgicale. Des analyses secondaires et de nouvelles études seraient nécessaires pour étayer ces hypothèses.

Durée de séjour

Nos résultats ont également montré la forte association entre le délai d'extubation et la durée de séjour en réanimation et soins intensifs. En effet, les patients extubés précocement passaient en moyenne 4,5 jours de moins en réanimation que les patients extubés tardivement. Cette association semble logique et est également retrouvée dans la revue de la littérature, que ce soit en chirurgie lourde comme en chirurgie cardiaque(8), ou en transplantation pulmonaire. La diminution du temps de séjour permet de diminuer les complications liées à la ventilation mécanique, la durée de sédation et à l'immobilisation du patient. Il est important d'insister sur l'EP et sur la diminution du temps de séjour car elle reste un des piliers de la réhabilitation du patient.

Il faut tout même garder à l'esprit que les patients extubés précocement sont également ceux qui évolueront beaucoup plus simplement. Il est donc logique que leur durée de séjour en réanimation soit plus courte.

Notre étude ne nous permet pas d'affirmer que seule l'extubation précoce des patients transplantés pulmonaires réduit la durée de séjour. Cette diminution est probablement multifactorielle.

Nous n'avons pas étudié l'association entre le délai d'extubation et l'utilisation des ressources hospitalières. On peut toutefois penser que si la durée de séjour en réanimation est diminuée dans le groupe des patients extubés précocement, l'utilisation des ressources hospitalières l'est également. Une étude médico-économique permettrait d'étudier cette association.

Survie des patients

A propos de la survie des patients, notre étude retrouve un taux de survie globale à un an de 70%. Ce taux est plus faible que celui retrouvé dans les études contemporaines. En effet, en 2006, Diso retrouvait un taux de survie à un an de 85% (1) chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire pour une mucoviscidose. En 2016 et 2018, le Foch Lung Transplant Group retrouvait des taux de survie à un an aux alentours de 95% chez les patients atteints de mucoviscidose(17) et de 83% chez les patients atteint d'emphysème. Même s'il est indéniable que notre taux de survie est moins élevé que celui retrouvé dans les autres études, il est nécessaire de l'interpréter avec prudence. En effet, cette étude inclut des patients atteints de mucoviscidose, d'emphysème et maladie fibrosante dont les survies sont certainement différentes. De plus les premiers patients inclus ont été transplantés en 2006 et les derniers en 2016. Sur cette période, de nombreuses avancées techniques (médicales ou chirurgicales) ont permis l'amélioration du pronostic des transplantations pulmonaires comme le recours à la VNI ou l'utilisation de plus en plus précoce en peropératoire d'une ECMO(30). Au cours des années, la survie des patients a probablement augmenté.

De nouvelles analyses en sous-groupe en tenant compte de la période et de l'indication de la transplantation permettraient une interprétation plus fine de ce taux de survie.

On constate cependant que les patients extubés précocement ont une meilleure survie que les patients extubés tardivement et on retrouve cette association dans les études précédemment citées. A ce sujet, notre réflexion est la même que celle concernant la durée de séjour en réanimation, c'est-à-dire que les patients extubés précocement sont moins graves que ceux extubés tardivement et ont donc une meilleure survie. Mais la précocité de l'extubation est probablement un des facteurs de la baisse de mortalité des patients.

Biais

Notre étude est limitée par quelques biais.

Une partie des données a été recueillie à partir de dossiers non informatisés introduisant ainsi un biais dans le recueil d'information qui n'a pas pu être aussi exhaustif que nous l'aurions souhaité.

La période d'inclusion des patients a pu introduire un biais lié à l'apprentissage des équipes et aux avancées techniques.

Pour finir notre étude était monocentrique et on remarque de nombreuses similitudes sur les caractéristiques des deux groupes de receveurs et de donneurs. Nous ne pouvons pas éliminer de potentiels facteurs de confusion.

CONCLUSION

Notre étude a donc identifié plusieurs facteurs prédictifs d'une extubation précoce chez les transplantés pulmonaires comme le BMI du receveur ou encore la mucoviscidose.

L'étude plus poussée du ratio BMI donneur/BMI receveur et de sa relation avec le délai d'extubation semble être une piste intéressante concernant le choix du greffon.

Toujours concernant le choix du greffon, les poumons de donneurs pendus ne doivent plus être systématiquement considérés comme de mauvais greffons.

L'association entre le risque de dysfonction primaire de greffon et le BMI du receveur doit être pris en compte lors du sevrage ventilatoire du patient transplanté pulmonaire.

Enfin, de nouvelles techniques comme le reconditionnement ex vivo des greffons pulmonaires viendront certainement impacter le pronostic des greffés pulmonaires. Il sera alors intéressant d'en étudier l'impact sur le délai de leur extubation.

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


Didier CARRIÉ



Bon jour impression,
le 07/02/20
O. Fourcade


Professeur Olivier FOURCADE
Chef de Pôle
Département Anesthésie & Réanimation
Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. : 05-61-77-74-43 / 05-61-77-92-67

BIBLIOGRAPHIE

1. Diso D, Anile M, Patella M, Pecoraro Y, Rendina EA, Carillo C, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis: outcome of 101 single-center consecutive patients. *Transplant Proc.* 2013 Feb;45(1):346–8.
2. Dumonceaux M, Knoop C, Estenne M. Complications de la transplantation pulmonaire : complications péri-opératoires, rejet aigu et chronique. *Rev Mal Respir.* 2009 Juin;26(6):639–53.
3. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jiménez P, González J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis.* 1990 Sep;142(3):523–8.
4. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002 Jun;183(6):630–41.
5. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg.* 2008 Aug;248(2):189–98.
6. Chandrashekar MV, Irving M, Wayman J, Raimes SA, Linsley A. Immediate extubation and epidural analgesia allow safe management in a high-dependency unit after two-stage oesophagectomy. Results of eight years of experience in a specialized upper gastrointestinal unit in a district general hospital. *Br J Anaesth.* 2003 Apr;90(4):474–9.
7. Cheng DC, Karski J, Peniston C, Raveendran G, Asokumar B, Carroll J, et al. Early tracheal extubation after coronary artery bypass graft surgery reduces costs and improves resource use. A prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesiology.* 1996 Dec;85(6):1300–10.
8. Wong W-T, Lai VK, Chee YE, Lee A. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Sep 12;9:CD003587.
9. Taner CB, Willingham DL, Bulatao IG, Shine TS, Peiris P, Torp KD, et al. Is a mandatory intensive care unit stay needed after liver transplantation? Feasibility of fast-tracking to the surgical ward after liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2012 Mar;18(3):361–9.
10. Wu J, Rastogi V, Zheng S-S. Clinical practice of early extubation after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT.* 2012 Dec 15;11(6):577–85.
11. Hansen LN, Ravn JB, Yndgaard S. Early extubation after single-lung transplantation: analysis of the first 106 cases. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003 Feb;17(1):36–9.
12. Rocca GD, Coccia C, Costa GM, Pompei L, Di Marco P, Pierconti F, et al. Is very early extubation after lung transplantation feasible? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003 Feb;17(1):29–35.
13. Beer A, Reed RM, Bölükbas S, Budev M, Chaux G, Zamora MR, et al. Mechanical ventilation after lung transplantation. An international survey of practices and preferences. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 May;11(4):546–53.

14. Lucangelo U, Del Sorbo L, Boffini M, Ranieri VM. Protective ventilation for lung transplantation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012 Apr;25(2):170–4.
15. Le Guen M, Felten M-L, Moyer J-D, Sage E, Chapelier A, Fischler M. Facteurs prédictifs d'extubation précoce au bloc opératoire dans les suites d'une transplantation pulmonaire bilatérale séquentielle pour mucoviscidose : étude observationnelle monocentrique. *Anesth Réanimation*. 2015 Sep;1:A103–4.
16. Assenzo V, Assenzo C, Filippo R, Le Guen M, Sage E, Roux A, et al. The feasibility of extubation in the operating room after bilateral lung transplantation in adult emphysema patients: an observational retrospective study. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2018 Dec 1;54(6):1128–33.
17. Felten M-L, Moyer J-D, Dreyfus J-F, Marandon J-Y, Sage E, Roux A, et al. Immediate postoperative extubation in bilateral lung transplantation: predictive factors and outcomes †. *BJA Br J Anaesth*. 2016 Jun 1;116(6):847–54.
18. Felten M-L, Sinaceur M, Treilhaud M, Roze H, Mornex J-F, Pottecher J, et al. Factors associated with early graft dysfunction in cystic fibrosis patients receiving primary bilateral lung transplantation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2012 Mar;41(3):686–90.
19. Geube MA, Perez-Protto SE, McGrath TL, Yang D, Sessler DI, Budev MM, et al. Increased Intraoperative Fluid Administration Is Associated with Severe Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation. *Anesth Analg*. 2016 Apr;122(4):1081–8.
20. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2017 Feb;63(1):60–7.
21. Ananiadou O, Schmack B, Zych B, Sabashnikov A, Garcia-Saez D, Mohite P, et al. Suicidal hanging donors for lung transplantation: Is this chapter still closed? Midterm experience from a single center in United Kingdom. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(14):e0064.
22. Renard R, Le Houerou T, Puyo P, Bonnette P, Glorion M, Abou Taam S, et al. Does Hanging Donors Be Really Marginal for Lung Transplantation? *J Heart Lung Transplant*. 2016 Apr;35(4):S368.
23. O'Brien JM, Welsh CH, Fish RH, Ancukiewicz M, Kramer AM, National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Excess body weight is not independently associated with outcome in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Ann Intern Med*. 2004 Mar 2;140(5):338–45.
24. Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, Bensalami N, Marks D, Raymondos K, et al. Influence of body mass index on outcome of the mechanically ventilated patients. *Thorax*. 2011 Jan;66(1):66–73.
25. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Mar 1;187(5):527–34.
26. Sabatino M, Vitale G, Manfredini V, Masetti M, Borgese L, Maria Raffa G, et al. Clinical relevance of the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus classification of

primary graft dysfunction after heart transplantation: Epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2017 Nov;36(11):1217–25.

27. Porteous MK, Lee JC, Lederer DJ, Palmer SM, Cantu E, Shah RJ, et al. Clinical Risk Factors and Prognostic Model for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation in Patients with Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Oct;14(10):1514–22.

28. Oto T, Levvey BJ, Whitford H, Griffiths AP, Kotsimbos T, Williams TJ, et al. Feasibility and utility of a lung donor score: correlation with early post-transplant outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jan;83(1):257–63.

29. Lynch J, Sayah D, Belperio J, Weigt S. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis: Results, Indications, Complications, and Controversies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Mar 31;36(2):299–320.

30. Oto T, Rosenfeldt F, Rowland M, Pick A, Rabinov M, Prevolos A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation after lung transplantation: evolving technique improves outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2004 Oct;78(4):1230–5.

ANNEXES

Tableau 1. Analyse univariée des caractéristiques qualitatives et quantitatives des patients extubés précocement par rapport aux patients extubés tardivement.

	Extubation précoce (n=49)	Extubation tardive (n=81)	P
Caractéristiques de la population			
Sexe féminin	40.8%	38.3%	0.85
Age	57 [52.7-60]	56 [53-58.8]	0.718
BMI	21.9 [20.1-22,9]	24.7 [23.4-26.1]	0.0002
BMI _d /BMI _r	1.11 [1.08-1.2]	0.97 [0.94-1.06]	0.0006
Antécédents			
fibrose	30.6%	44,4%	0.14
Emphysème	51.0%	50,6%	0.99
Mucoviscidose	16.3%	1,2%	0.0018
Tabac	77.1%	78,4%	0.99
Super Urgence	10.2%	17,3%	0.315
Stade de dyspnée			
3	10.2%	3,7%	
4	53.1%	40,7%	0.0209
5	36.7%	55,6%	
Stade ASA			
2	41%	1,2%	
3	34.7%	17,3%	
4	61.2%	79,0%	0.0069
5	0.0%	2,5%	
Stade OMS			
1	4.1%	0	
2	30.6%	22.2%	
3	61.2%	59.3%	0.0288
4	4.1%	18.5%	
VEMS (% de la normale)	27 [24-34.7]	34 [27.9-39]	0.3551
Données per-opératoires			
CGR	3 [1.2-4]	4 [3-5]	0.0952
PFC	2 [0-3]	3.5 [3-6]	0.022
Remplissage vasculaire			
ml/kg	44.6 [31.8-58.7]	40.8 [31.5-50]	0.2364
ml/kg/h	9.8 [7.6-12.8]	7.5 [6-8.8]	0.0414
Durée de chirurgie(min)	300 [269-311]	330 [300-360]	0.0149
ECMO à la sortie du bloc	0	20%	0 .00047
Données post-opératoires			
Atélectasies	19.1%	16.5%	0.809
Saignement	8.2%	38.7%	<0.0001
Epanchement pleural	6.4%	15.2%	0.165

Les données sont présentées en médianes pour les variables continues [IC 95], et en pourcentage pour les variables qualitatives

Tableau 2. Analyse univariée des caractéristiques qualitatives et quantitatives des donneurs

	Extubation précoce (n=49)	Extubation tardive (n=81)	P
Caractéristiques des donneurs			
Age	46 [42-53]	48 [40.3-52]	0.93
Poids (kg)	77 [70-80]	70.4 [68-75]	0.20
Taille (cm)	173 [168-174]	172 [170-175]	0.63
BMI	24.6 [23.8-26.3]	24.5 [23.4-26.1]	0.17
Pendu	26.1%	28.6%	0.84
P/F	393 [380-420]	385 [358-409]	0.40
Transfusion	15.2%	16.2%	0.99

Les données sont présentées en médianes pour les variables continues [IC 95], et en pourcentage pour les variables qualitatives.

Tableau 3. Analyse de la durée de séjour et du taux de survie des patients extubés précocement par rapport aux patients extubés tardivement.

	Extubation précoce (n=49)	Extubation tardive (n=81)	P
Durée de séjour (jours)			
En Réanimation et SI	14.5 [13-17]	19 [16-23]	0.0184
Hospitalisation	34 [31-36]	39.5 [32-43]	0.222
Survie			
à 1 mois	93.9%	78.5%	0.024
à 3 mois	93.9%	73.4%	0.0045
à un an	81.6%	63.0%	0.029

Les données sont présentées en médianes pour les variables continues [IC 95], et en pourcentage pour les variables qualitatives.

Tableau 4. Analyse multivariée des facteurs prédictifs d'extubation au-delà de la 48^{ème} heure.

	OR	IC 95%	P
BMI _d /BMI _r <1.06	6.31	2.37-16.97	0.0003
Stade OMS	2.76	1.21-6.33	0.0162
Durée de Chirurgie	1.005	0.999-1.01	0.0881
Saignement précoce	13.39	2.21-80.87	0.0047
Mucoviscidose	0.07	0.006-0.68	0.0226

Figure 1. Flow chart

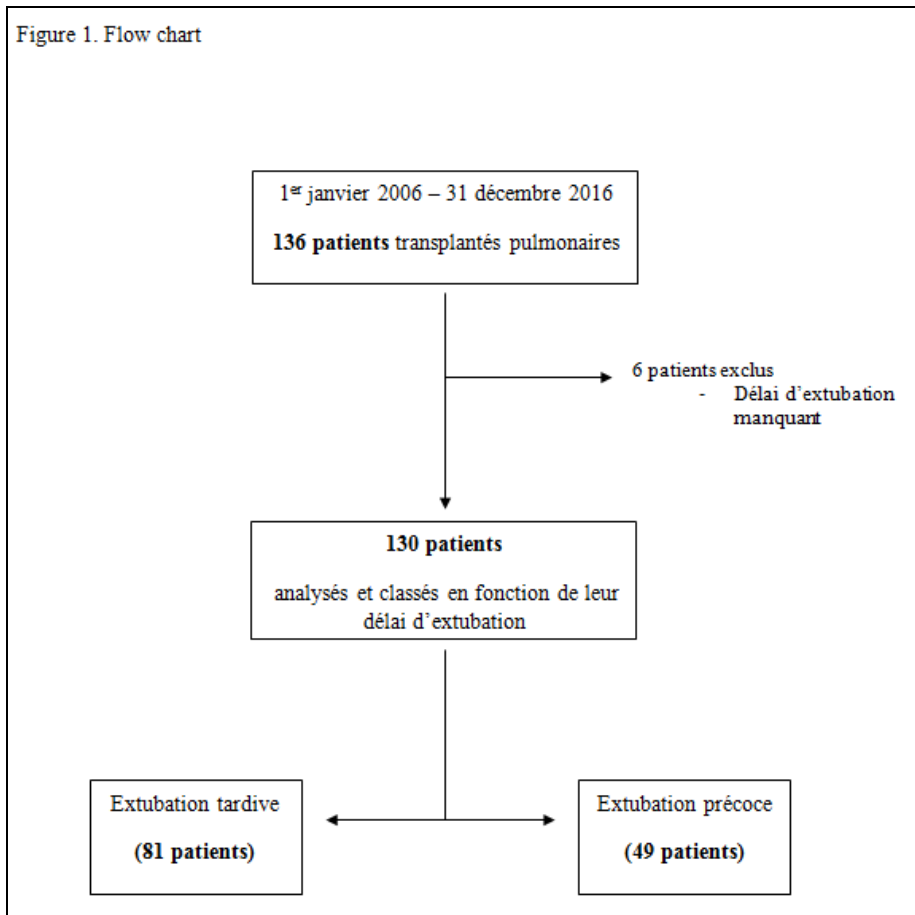
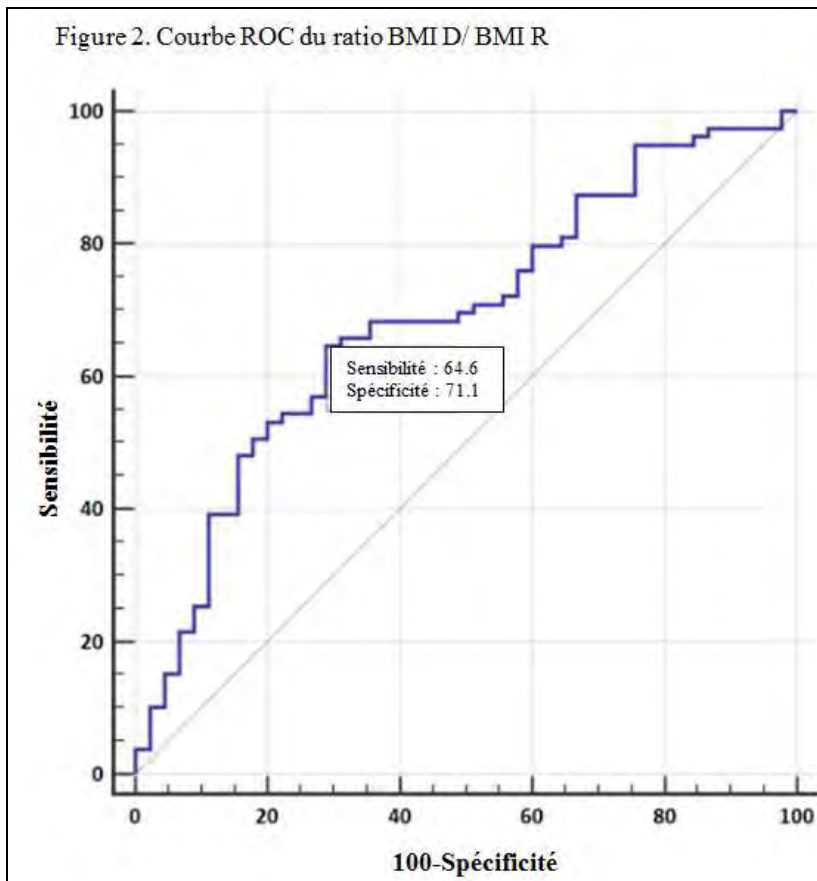


Figure 2. Courbe ROC du ratio BMID/ BMI R



SERMENT D'HIPPOCRATE (texte revu par le conseil national de l'Ordre des médecins en 2012)

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

**FACTEURS PREDICTIFS D'EXTUBATION PRECOCE APRES UNE
TRANSPLANTATION UNI OU BI-PULMONAIRE :
étude monocentrique rétrospective**

Introduction: La transplantation pulmonaire reste le traitement curatif de l'insuffisance respiratoire chronique terminale. Bien que la faisabilité d'une extubation précoce (EP) soit démontrée, il n'existe que très peu de données sur le sujet en transplantation pulmonaire. Le but de cette étude était donc d'identifier les facteurs prédictifs d'EP chez le transplanté uni ou bi pulmonaire et ce quelle que soit l'indication de cette transplantation.

Matériels et Méthodes: L'EP était définie par un délai d'extubation de moins de 48 heures. Notre étude rétrospective mono centrique a étudié 130 transplantés pulmonaires consécutifs pris en charge entre 2006 et 2016, 49 dans le groupe EP et 81 dans le groupe «extubation tardive » (ET), c'est-à-dire > 48H. Une analyse multi variée de type régression logistique a été utilisée ($p \leq 0.05$).

Résultats: En analyse multivariée, seule la mucoviscidose apparaît comme facteur prédictif d'EP tandis que le stade OMS du receveur, le ratio BMI donneur/BMI receveur <1.06 et le saignement post-opératoire ressortent comme facteurs prédictifs d'ET.

Conclusion: Cette étude a donc permis l'identification de facteurs associés à une extubation précoce. Toutefois, une étude randomisée prospective sera nécessaire pour confirmer nos résultats.

TITRE EN ANGLAIS: Early postoperative extubation in bilateral lung transplantation: predictive factors and outcomes

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : transplantation pulmonaire, anesthésie-réanimation, extubation, sevrage ventilatoire

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr Hamina BENHAOUA