Impact de la différence d'âge entre donneur et receveur sur la fonctionnalité du greffon en transplantation pulmonaire

SOMMAIRE

I-INTRODUCTION 2

II- PATIENTS ET MÉTHODES 3

1) Population analysée 4
2) Critères de jugement 5
3) Définitions des diagnostics 6
4) Analyse statistique 7
5) Éthique 8

III-RÉSULTATS 8

1) Population étudiée 10
2) Impact de la différence d'âge donneur-receveur sur les complications précoces et tardives de la transplantation pulmonaire 13
3) Analyse de survie : DA et délai de survenue de CLAD 16
4) Facteurs de risque de CLAD à 3 ans 17

IV-DISCUSSION 22

V-CONCLUSION 25

VI-BIBLIOGRAPHIE 26

VII-LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES 29

I-INTRODUCTION

La transplantation pulmonaire (TP) est une thérapeutique reconnue chez des patients sélectionnés qui présentent une insuffisance respiratoire au stade terminal quand leur risque de décès imputable à leur maladie respiratoire est élevé (>50% à 1 an), si leur probabilité de survie à 90 jours après la greffe est supérieure à 80% et que leur espérance de vie à 5 ans en post-greffe compte tenu de leur état général est grande (1).

Quatre pathologies dominent les indications de TP : la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et particulièrement l'emphysème, la pathologie interstitielle dont la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), la mucoviscidose et l'hypertension artérielle pulmonaire primitive ou secondaire (2).

La survie du receveur en post transplantation pulmonaire dépend de plusieurs facteurs identifiés dont la maladie pulmonaire initiale, le type de procédure (greffe mono-pulmonaire ou bi-pulmonaire), du volume d'activité du centre de TP et des caractéristiques du donneur et du receveur. Ainsi, des critères de donneur « idéal » ont été proposés, définis par un âge inférieur à 55 ans, une compatibilité du groupe sanguin ABO, une radiographie thoracique sans anomalie, un rapport PaO2/FiO2 supérieur à 300 avec une FiO2 à 1 et une PEP (pression expiratoire positive) à 5 cmH2O réglée sur le respirateur, un tabagisme inférieur à 20 paquets-années, l'absence de traumatisme thoracique grave, l'absence d'infection bronchique avérée avec des sécrétions bronchiques purulentes, et l'absence de chirurgie cardio-pulmonaire antérieure (3,4).

Compte tenu des difficultés d'accessibilité à la TP pour des candidats toujours plus nombreux, et de plus en plus âgés, et eu égard à l'inadéquation entre le nombre de greffons proposés et le nombre de candidats potentiels avec une mortalité toujours trop élevée sur liste d'attente (2006: 271 décès pour 1000 patients années (5)), des mesures correctives ont été prises. Ainsi, les critères d'acceptabilité des greffons ont été progressivement élargis, introduisant le terme de « greffon marginal » (3), et parmi lesquels l'âge limite des donneurs a été repoussé au-delà de 65 ans

Ainsi, l'âge des donneurs a régulièrement augmenté au cours des deux dernières décennies. En effet, sur la période de janvier 2005 à juin 2012 comparée à celle de de 1995-2004, la proportion de donneurs supérieure à 50 ans et supérieure à 65 ans a augmenté, alors que la proportion de donneurs plus jeunes, entre 18 et 39 ans, a diminué (6). Ainsi en Europe, sur le premier semestre 2017, 12,6% des donneurs avaient 65 ans et plus et 36,5% entre 50-64 ans alors que l'on comptait moins de 5% de plus de 66 ans en 2008 et moins de 20% de 50-65 ans à la même époque (7,8). Parallèlement, l'âge des receveurs a également augmenté. Ainsi, sur la période de 2006 à 2012, 10% des bénéficiaires avaient un âge supérieur à 65 ans et 3% un âge supérieur à 70 ans (6) alors qu'en 2017, 24% des receveurs avaient 65 ans et plus (9). Néanmoins, si le vieillissement est global, la distribution des greffons n'est pas homogène.

En effet, si dans la pratique, les greffons des donneurs les plus âgés tendent à être alloués aux patients les plus âgés, le degré d'urgence et la compatibilité peuvent amener à de grandes différences d'âge entre le donneur et le receveur. Ainsi, selon les données du rapport annuel de

2016 de l'agence de la biomédecine, au moins 21% des greffons attribués à des receveurs de moins de 30 ans avaient au moins 10 ans de plus que le receveur et environ 35% des greffons alloués à des receveurs de plus de 60 ans provenaient de donneurs plus jeunes d'au moins 10 ans (10).

Ainsi, les équipes de TP ont été confrontées à l'acceptation de greffons issus de donneurs ayant une différence d'âge importante avec les receveurs avec un impact mal connu sur la fonctionnalité ultérieure du greffon à moyen et long termes.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact de la différence d'âge entre le donneur et le receveur (DA) sur la survenue de la dysfonction chronique de l'allogreffe pulmonaire (Chronic Lung Allograft Dysfunction, CLAD) à 3 ans.

Les objectifs secondaires étaient de préciser si la DA impactait la survenue de complications post -greffe précoces et plus tardives à 1 an et 3 ans.

II- PATIENTS ET MÉTHODES

Cohort in Lung Transplantation (COLT) constitue le suivi d'une cohorte prospective nationale, multicentrique, française de transplantés pulmonaires, débuté en 2009, dont l'objectif était d'identifier des facteurs de risque de CLAD. Cette cohorte est déclarée dans ClinicalTrial (Identifiant: NCT00980967).

Notre étude a sélectionné tous les patients transplantés pulmonaires de 9 des 11 centres de transplantation pulmonaire habilités sur le territoire français et inclus dans la cohorte COLT entre octobre 2009 et décembre 2013 (**Figure 1**). Les deux autres centres n'ont pas été retenus du fait de données manquantes trop importantes.

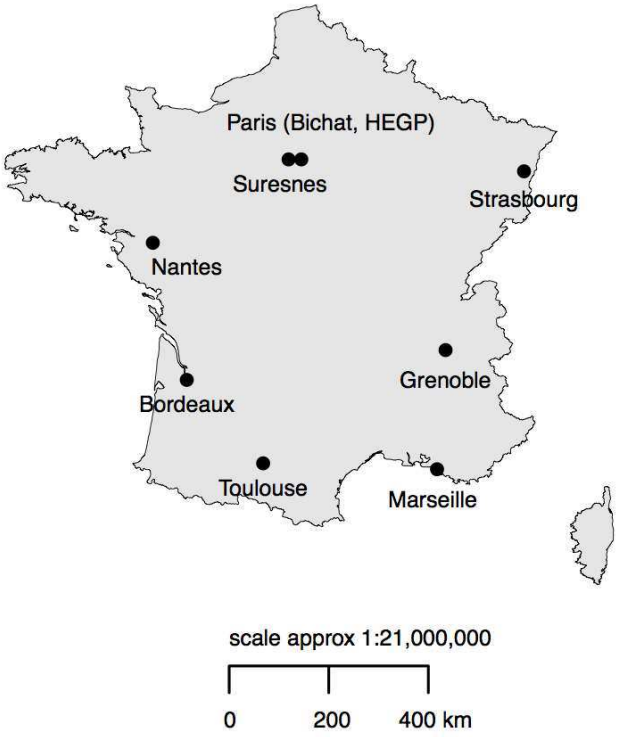


Figure 1 : Centres français de transplantation pulmonaire ayant participé à cette étude

1) Population analysée

Seuls les receveurs ayant eu un « statut CLAD » ou « stable » après la TP validé par un comité d'adjudication ont été inclus. Le comité d'adjudication était formé de spécialistes nationaux en transplantation pulmonaire qui participaient au projet COLT. Le « statut CLAD » ou « patient stable » était établi de façon systématique par le comité à 3 ans post-greffe ou avant si le diagnostic de CLAD était suspecté.

Ont été exclus de notre étude :

- les patients transplantés pulmonaires dans un contexte de priorité nationale (Super-Urgence),

- ceux décédés à moins de 3 ans post greffe, et n'ayant pas présenté les critères de CLAD

- les patients ayant eu une re-transplantation
- ceux pour lesquels les données n'ont pas été renseignées.

Pour chaque receveur inclus, les caractéristiques démographiques, le diagnostic de la maladie pulmonaire initiale, la sévérité de l'atteinte respiratoire pré-greffe et les comorbidités ont été recueillis. Les données donneurs collectées concernaient les caractéristiques démographiques, le statut tabagique et la cause du décès. Le type de procédure de TP et les complications immédiates et tardives ont été également recueillis. Les données ont été collectées avant la greffe, le jour de la transplantation puis au cours du suivi à 1 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans.

La population a été divisée en trois groupes selon la différence d'âge entre le donneur et le receveur (DA) ; la DA correspondant à l'âge du donneur moins celui du receveur. Cette définition a permis de constituer :

- un groupe dans lequel le donneur était plus jeune que le receveur de plus de 10 ans (DA< -10).
- un groupe dans lequel l'âge du donneur correspondait à +/- 10 ans l'âge du receveur (DA(-10;+10)).
- un groupe dans lequel les donneurs avaient plus de 10 ans que les receveurs (DA> +10).

Le choix des seuils -10 ans et +10 ans découle de la distribution des différences d'âge (DA) de notre cohorte (cf. résultats).

2) Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survenue d'une CLAD en fonction de la DA. Le délai de survenue du CLAD a été calculé à partir de la date de la TP jusqu'à la date du diagnostic de CLAD, limité à 3 ans.

Les objectifs secondaires étaient de préciser si la DA impactait la survenue de complications post opératoires (dysfonction primaire du greffon, durée de ventilation mécanique post-opératoire, recours à une trachéotomie de sevrage ventilatoire, recours à une épuration extra-rénale en post-greffe immédiat) et les complications tardives à 1 an (infections bactériennes et fongiques, rejet

aigu cellulaire et humoral) et 3 ans (HTA, diabète, insuffisance rénale chronique, cancer, fonction respiratoire).

3) Définitions des diagnostics

La dysfonction primaire du greffon (DPG) correspond à un œdème pulmonaire qui se définit par une hypoxémie (rapport PaO2/FiO2 < 300) et l'apparition d'opacités radiologiques dans les 72h qui suivent la transplantation après avoir éliminé toute autre cause de dysfonction aiguë du greffon (cardiaque, infectieuse, sténose d'une anastomose vasculaire, rejet suraigu) (11,12). Le rapport PaO2/FiO2 permet de déterminer sa sévérité. Dans notre étude, nous avons relevé uniquement les DPG de grade 3 (rapport PaO2/FiO2 < 100) qui ont nécessité une assistance respiratoire extracorporelle (ECMO).

Le diagnostic de rejet aigu cellulaire était porté selon les critères standardisés internationaux histologiques (biopsies pulmonaires) suivant les recommandations de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), retenant le diagnostic de rejet aigu cellulaire bronchiolaire ou vasculaire (13).
Le diagnostic de rejet humoral était basé lui aussi sur les recommandations internationales d'après la combinaison de 3 arguments : une dégradation fonctionnelle respiratoire (sans cause évidente autre, infectieuse ou vasculaire), l'existence (apparition, persistance ou augmentation du titre) des anticorps dirigés contre le greffon (DSA, Donor Specific Anibody) et la présence de lésions histopathologiques, dont le dépôt endothélial de la fraction 4d du complément (C4d), marqueur de l'activation du complément dans les capillaires alvéolaires (14).

Les critères de CLAD étaient ceux habituellement reconnus par l'ISHLT, en y reconnaissant les 2 entités différentes : le syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS, bronchiolitis obliterans syndrome) et le syndrome restrictif de l'allogreffe (RAS, restrictif allograft syndrome). Le BOS répondait à un déclin persistant (2 mesures à au moins 3 semaines d'intervalle) d'au moins 20% du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) par rapport à sa meilleure valeur obtenue en post greffe (best VEMS) associé à un trouble ventilatoire obstructif (rapport VEMS/CVF inférieur à 0.7), sans déclin de la capacité pulmonaire totale et sans cause évidente autre retrouvée (rejet aigu, infection…)

Le RAS répondait à un déclin persistant (2 mesures à 3 semaines d'intervalle) de la capacité pulmonaire totale (CPT) de 10%, ou à défaut de 20% de la capacité vitale forcée (CVF), accompagné d'une baisse du VEMS d'au moins 20% sans diminution du rapport VEMS/CVF et sans cause évidente autre retrouvée (15).

4) Analyse statistique

Les données des patients inclus dans COLT (cliniques et biologiques) ont été recueillies grâce à DIVAT Pneumo qui est un outil de recherche clinique national validé en transplantation rénale. La population d'étude a été identifiée à partir du logiciel de statistique rattaché à la base de données DIVAT. Les caractéristiques des donneurs, des receveurs et les critères d'évaluation ont été sélectionnés puis extraits sous forme de fichier Excel avant analyse avec le recours à l'équipe de méthodologie de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) (coordinateur, P. AUQUIER).

Une analyse descriptive a été effectuée. Les variables continues ont été exprimées en médianes et interquartiles ou moyennes et écarts-types selon la distribution (test de Shapiro-Wilk) et les variables qualitatives exprimées en nombres et pourcentages.
Les caractéristiques des patients selon la DA ont été comparées entre les 3 groupes ainsi définis (DA> +10), (DA< -10), et (DA (-10 ; +10)). Les paramètres qualitatifs ont été comparés à l'aide des tests Chi-2 ou Fisher-exact selon les conditions d'application. Les paramètres quantitatifs ont été comparés en utilisant l'ANOVA ou le test de Kruskal et Wallis non paramétrique.
L'analyse de survie a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier, et les comparaisons de groupe réalisées par le test de Log-Rank. Un modèle de régression de Cox a été utilisé pour estimer les rapports de risque (HR, hazard ratio) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC à 95%).
Une analyse univariée a été effectuée pour identifier les facteurs pronostiques. Un modèle pas à pas descendant a été construit avec les covariables qui pouvaient être associées à une CLAD ou aux complications précoces et tardives
Tous les modèles multivariés ont été systématiquement ajustés sur la DA. Tous les tests étaient bilatéraux. Une valeur p <0,05 a été considérée comme significative.
L'analyse a été effectuée en utilisant la version 3.5.1 du logiciel de R (R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.) (16).

5) Éthique

La base de données DIVAT a été déclarée à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté). Toutes les équipes participant à COLT se sont engagées à respecter les impératifs des procédures qui pourraient être imposées par la CNIL.
Le consentement éclairé écrit a été obtenu par tous les patients inclus dans COLT.
Les données du dossier médical du patient ont été rendues anonymes dès qu'elles ont été insérées dans le réseau de base de données DIVAT.
Un accord du Comité de Protection des Personnes de Nantes a été obtenu ainsi qu'un accord global pour COLT et les projets connexes (CIL/AP-HM 2018-56) (COLT : CPP n°2009-R4 le 24/02/2009, Afsapps B90121-60 ; CNIL 911142).

Un accord favorable du comité scientifique de COLT a été obtenu pour l'utilisation des données cliniques en vue de la réalisation de ce projet spécifiquement.

III-RÉSULTATS

Au cours de la période d'étude (octobre 2009 à décembre 2013), 815 patients ayant eu une TP ont été inclus dans la cohorte COLT et étaient éligibles à notre étude ; parmi eux, 372 receveurs avaient bénéficié d'une évaluation de leur statut respiratoire par le comité d'adjudication et ont répondu aux critères d'inclusion, 443 patients ont été non inclus car ne répondant pas aux critères d'inclusion. Au total, seuls 331 patients ont été inclus dans l'étude (**Figure 2**) : 248 patients n'ont pas développé de CLAD au terme des 3 ans et 83 en présentaient un ; 41 patients n'ont pu être classés du fait de pathologies intercurrentes (sténoses bronchiques, infections, etc…) et ont été exclus.

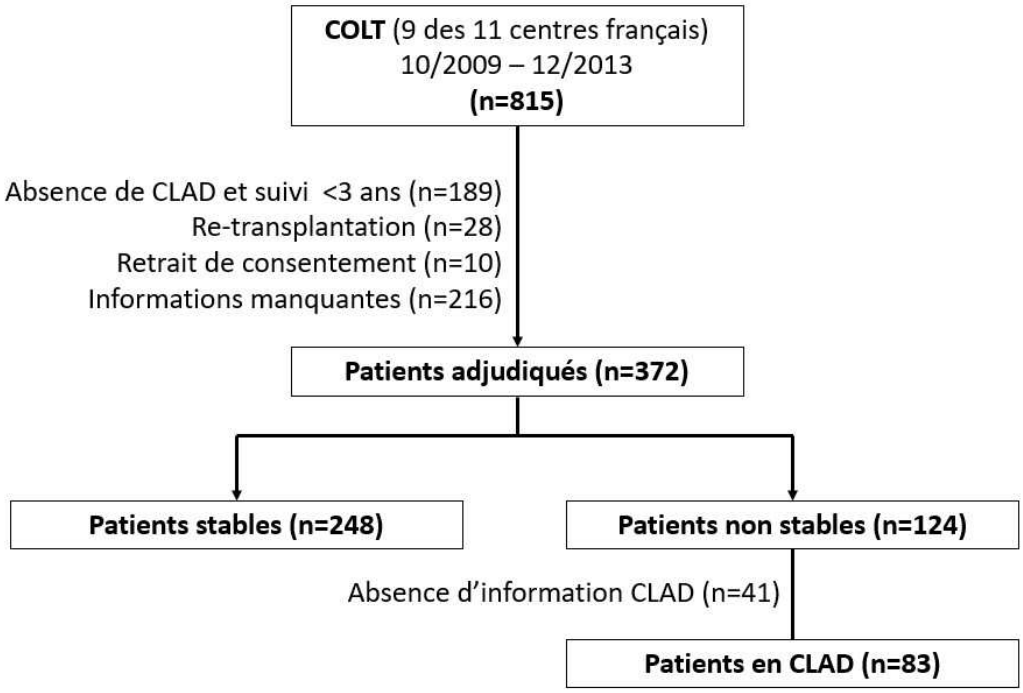


Figure 2 : Diagramme de flux de l'étude.

CLAD : dysfonction chronique de l'allogreffe pulmonaire ; COLT : COhort in Lung Transplantation.

1) Population étudiée

La distribution des DA dans la cohorte totale était la suivante : médiane à -2 ans avec interquartiles à [-15 ; +14,5] (**Figure 3**).

Dans cette cohorte, 117 patients ont bénéficié d'une allogreffe pulmonaire de donneurs plus jeunes de plus de 10 ans formant le groupe DA< -10 ans, 101 patients ont été transplantés à partir d'un donneur plus âgé de plus de 10 ans (DA> +10ans) et 113 patients se sont vus allouer des greffons de donneurs dont l'âge était à +/- 10 ans leur âge (DA (-10 ; +10)).

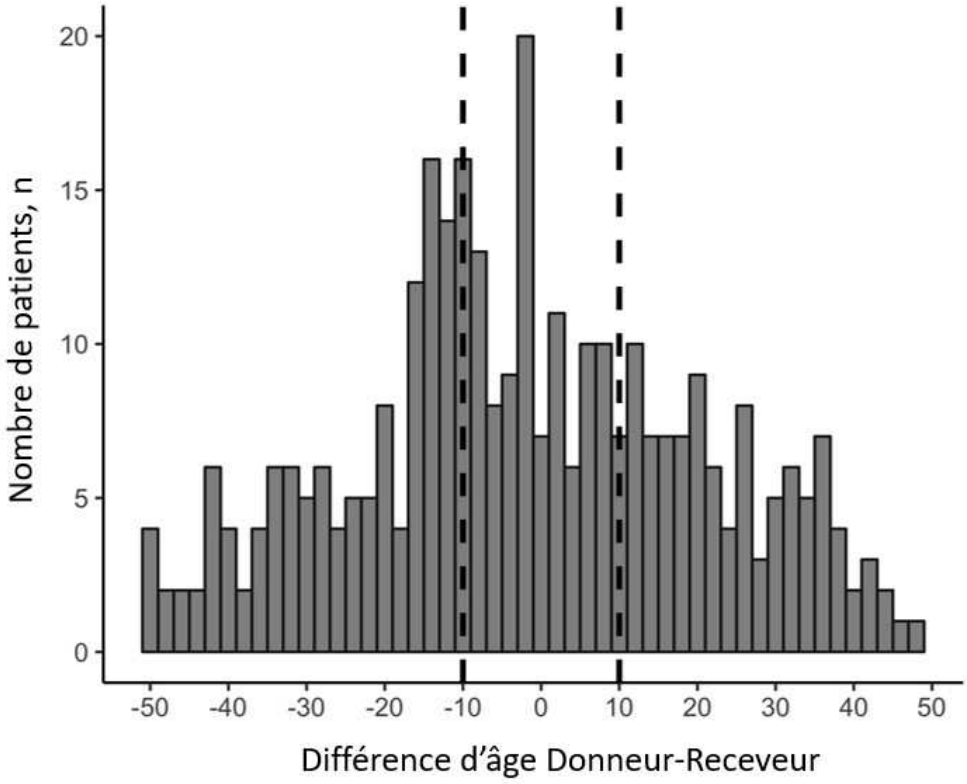


Figure 3 : Histogramme représentant la distribution des différences d'âge donneurs – receveurs de la cohorte totale.

Le **tableau 1** résume les caractéristiques des patients de l'étude.

L'âge médian des receveurs était de 47 ans (interquartiles (iqr) [30 ; 58]) avec des patients plus âgés dans le groupe DA< -10 ans (58 ans avec un iqr [51 ; 62]) que dans le groupe DA> +10 ans (28 ans, iqr [23 ; 36], p<0,001). 51% des receveurs étaient des hommes et les indications de greffe n'étaient pas différentes entre les 3 groupes.

Chez les donneurs, le sex ratio était équilibré entre les groupes avec 51% d'hommes. L'âge médian était de 45 ans iqr [31 ; 56] avec une médiane de 30 ans iqr [19 ; 41] dans le groupe DA< -10 ans, une médiane de 47 ans avec iqr [33 ; 56] dans le groupe DA (-10 ; +10) et une médiane de 57 ans avec iqr [50 ; 63] dans le groupe DA> +10 ans, p<0,001. Le statut tabagique ne différait pas entre les groupes. Les décès liés à un traumatisme crânien étaient plus nombreux et ceux imputables à une cause vasculaire étaient moins nombreux dans le groupe DA< -10 ans par rapport aux 2 autres groupes (p<0,001). L'hématose était meilleure (rapports PaO2/FiO2 supérieurs) dans le groupe des plus jeunes donneurs, (DA< -10 ans).

Près de 80% des receveurs ont eu une transplantation bi-pulmonaire. Il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant la durée d'ischémie froide, l'appariement sur le CMV et les protocoles d'immunosuppression d'induction et de maintenance.

		Cohorte n=331	DA< -10 ans n=117	DA (-10 ; +10) ans n=113	DA> +10 ans n =101	Valeur p
CARACTÉRISTIQUES DONNEUR						
Sexe (*homme)*		168 (51%)	68 (59%)	50 (45%)	50 (51%)	0,10
Âge (années)		45 [31 ; 56]	30 [19 ; 41]	47 [33 ; 56]	57 [50 ; 63]	**<0,001**
Tabac		127 (39%)	49 (42%)	47 (42%)	31 (31%)	0,18
PaO2/FiO2		404 ± 88	417 ±93	408 ± 83	385 ± 84	**0,01**
Groupe Sanguin	*A*	127 (39%)	40 (34%)	51 (45%)	36 (37%)	
	B	39 (12%)	16 (14%)	8 (7%)	15 (15%)	
	AB	11 (3%)	6 (5%)	2 (2%)	3 (3%)	0,28
	O	150 (46%)	54 (47%)	52 (46%)	44 (45%)	
Cause du décès						
	Traumatisme crânien	81 (25%)	47 (41%)	17 (15%)	17 (18%)	
	Cause vasculaire	167 (51%)	40 (35%)	63 (56%)	64 (66%)	
	Autolyse	16 (5%)	8 (7%)	6 (5%)	2 (2%)	**<0,001**
	AVP sans traumatisme crânien	49 (15%)	16 (14%)	22 (20%)	11 (11%)	
	Autres	12 (4%)	4 (3%)	5 (4%)	3 (3%)	
CARACTÉRISTIQUES RECEVEUR						
Sexe (h*omme)*		168 (51%)	69 (59%)	49 (44%)	50 (51%)	0,06
Âge (années)		47 [30 ; 58]	58 [51 ; 62]	48 [33 ; 57]	28 [23 ; 36]	**< 0,001**
Taille (cm)		165 [159 ; 173]	166 [160 ; 174]	166 [159 ; 173]	164 [157 ; 170]	0,17
IMC (kg/m²)		20 [18 ; 23]	20 [18 ; 22]	20 [18 ; 24]	20 [18 ; 23]	0,34
Pathologie						
	Mucoviscidose	130 (40%)	48 (42%)	47 (42%)	35 (35%)	
	BPCO	114 (35%)	36 (31%)	43 (38%)	35 (35%)	0,70
	Fibrose	56 (17%)	20 (17%)	17 (15%)	19 (20%)	
	Autres	27 (8%)	11 (10%)	6 (5%)	10 (10%)	
HTP pré-capillaire		35 (11%)	10 (8%)	10 (9%)	15 (15%)	0,24
Diabète		75 (31%)	35 (39%)	23 (26%)	17 (25%)	0,09
Colonisation bactérienne		182 (56%)	66 (57%)	59 (52%)	57 (58%)	0,66
Colonisation fongique		159 (49%)	54 (47%)	58 (51%)	47 (47%)	0,77
VEMS (% théo)		23 [18 ; 32]	25 [19 ; 36]	22 [18 ; 30]	23 [18 ; 31]	0,28
CPT (% théo)		112 [79 ; 135]	110 [86 ; 134]	114 [79 ; 138]	107 [73 ; 137]	0,75
Groupe sanguin	*A*	110 (38%)	36 (36%)	42 (42%)	32 (37%)	
	B	36 (13%)	15 (15%)	5 (5%)	16 (18%)	
	AB	15 (5%)	8 (8%)	3 (3%)	4 (5%)	0,05
	O	126 (44%)	40 (41%)	51 (50%)	35 (40%)	
Anticorps préformés DSA		98 (36%)	25 (29%)	37 (40%)	36 (39%)	0,23
Anticorps préformés non DSA		30 (68%)	8 (53%)	13 (76%)	9 (75%)	0,36
CARACTÉRISTIQUES DE LA PROCÉDURE						
Type de transplantation						
	Lobaire	6 (2%)	4 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	
	Mono pulmonaire	56 (17%)	23 (20%)	17 (15%)	16 (16%)	0,53
	Bi-pulmonaire	263 (80%)	87 (75%)	94 (83%)	82 (83%)	
	Cœur poumons	3 (1%)	2 (2%)	1 (1%)	0 (0%)	
Temps d'ischémie froide (min)		347 [294 ; 400]	340 [289 ; 401]	340 [282 ; 400]	350 [305 ; 400]	0,19
Mismatch sexe						
	Femme dans homme	1 (0,3%)	1 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0,73
	Homme dans Femme	3 (0,9%)	1 (0,9%)	2 (2%)	0 (0%)	
Mismatch CMV						
	D+/R+	80 (25%)	26 (22%)	32 (29%)	22 (22%)	
	D-/R+	72 (22%)	24 (21%)	26 (24%)	22 (22%)	0,14
	D-/R-	92 (28%)	41 (35%)	29 (27%)	22 (22%)	
	D+/R-	80 (25%)	25 (22%)	22 (20%)	33 (34%)	
Mismatch groupe sanguin						
	Groupe compatible	17 (6%)	7 (7%)	3 (3%)	7 (8%)	0,28
	Isogroupe	261 (94%)	88 (93%)	95 (97%)	78 (92%)	
TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR D'INDUCTION ET DE MAINTENANCE						
Thymoglobulines		239 (73%)	82 (72%)	83 (73%)	74 (74%)	0,90
Corticoïdes		305 (94%)	109 (95%)	103 (92%)	93 (94%)	0,68
Tacrolimus		184 (56%)	67 (58%)	58 (52%)	59 (60%)	0,46

<u>Tableau 1 :</u> Caractéristiques des donneurs, receveurs et de la procédure au moment de la transplantation pulmonaire.

% théo : pourcentage de la moyenne théorique par rapport à une population de référence ; AVP : accident de la voie publique ; CMV : Cytomégalovirus ; CPT : capacité pulmonaire totale ; D- : donneur avec sérologie CMV négative ; D+ : donneur avec sérologie CMV positive ; DA : différence d'âge entre le donneur et le receveur ; DSA : anticorps anti-HLA spécifiques du greffon ; IMC : indice de masse corporelle ; non DSA : anticorps anti-HLA non spécifiques du greffon ; HTP : hypertension pulmonaire ; PaO2/FiO2 : pression partielle d'oxygène dans le sang artériel par rapport à la fraction inspirée en oxygène réglée sur le respirateur ; R- : receveur avec sérologie CMV négative ; R+ : receveur avec sérologie CMV positive ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde.

.

2) Impact de la différence d'âge donneur-receveur sur les complications précoces et tardives de la transplantation pulmonaire

En analyse univariée, aucune association n'a été retrouvée entre les groupes concernant les complications précoces en post-greffe (**Tableau 2**).

Il n'a pas été observé de différence significative entre les 3 groupes en fonction du développement de CLAD à 3 ans : diagnostiquée chez 30% des patients du groupe DA< -10 ans, 23% du groupe DA (-10 ; +10) et 21% du groupe DA> +10 ans, p=0, 28.

Cependant, la DPG de stade 3 était plus fréquente chez les receveurs ayant des donneurs plus âgés, 14% dans le groupe DA> +10 ans contre 7% dans le groupe DA< -10ans et 5% chez les DA (-10 ; +10), mais cela n'était pas statistiquement différent (p= 0,06).

Le rejet aigu était plus fréquent chez les receveurs ayant des donneurs plus jeunes mais ils n'étaient pas statistiquement significatifs entre les groupes (p= 0,28).

Les tests fonctionnels n'ont révélé aucune différence entre les groupes, sauf pour la CPT à 1 an après la transplantation qui était plus faible chez les receveurs avec des donneurs plus âgés (CPT à 94% ± 19% (%de la théorique moyenne) dans le groupe DA> +10 ans contre 96% ± 17% chez les DA (-10 ; +10 ans) et 101% ± 14% dans le groupe DA <-10 ans, p = 0,04 (**Tableau 2 et Figure 4**).

Le diabète et l'insuffisance rénale chronique étaient plus fréquents chez les receveurs avec donneurs plus âgés mais de façon non statistiquement significative (p=0,13 et p=0,12 respectivement).

L'analyse multivariée n'a pas identifié d'association ajustée entre la DA et les complications précoces ou tardives de la TP (analyse avec covariables ayant en univariée une valeur p<0,02 : DPG stade 3, rejet aigu cellulaire, insuffisance rénale chronique, diabète) (**Tableau 3**).

	Cohorte n=331	**DA< -10 ans n=117**	**DA (-10 ; +10) ans n=113**	**DA> +10 ans n =101**	**Valeur p**
Complications post-opératoires immédiates					
DPG 3	28 (9%)	8 (7%)	6 (5 %)	14 (14%)	0,06
Trachéotomie de sevrage	53 (16%)	13 (11%)	22 (19%)	18 (18%)	0,20
Durée VM (jours)	1 [1 ; 6]	2 [1 ; 6]	1 [1 ; 5]	1 [1 ; 6]	0,68
EER	9 (3%)	4 (4%)	3 (3%)	2 (2%)	0,91
Complications à 1 ans					
Colonisations bronchiques					
Bactérienne	263 (80%)	92 (79%)	93 (82%)	78 (78%)	0,69
Fongique	157 (50%)	55 (49%)	51 (49%)	51 (54%)	0,66
Rejet aigu cellulaire	90 (33%)	23 (26%)	34 (36%)	33 (34%)	0,18
Anticorps HLA					
DSA	7 (27%)	3 (43%)	2 (13%)	2 (29%)	0,47
Non DSA	12 (46%)	4 (57%)	5 (42%)	3 (43%)	0,88
CLAD à 3 ans	83 (25%)	35 (30%)	27 (23%)	21 (21%)	0,28
Générales à 3 ans					
HTA	154 (47%)	53 (46%)	53 (47%)	48 (48%)	0,94
Diabète	179 (54%)	55 (47%)	63 (56%)	61 (61%)	0,13
IRC	186 (56%)	57 (49%)	66 (58%)	63 (62%)	0,12
Néoplasie	14 (4%)	7 (6%)	2 (2%)	5 (5%)	0,25
EFR					
Meilleur VEMS (L)	2,7 [2,2 ; 3,2]	2,5[2,1 ; 3,3]	2,7 [2,3 ; 3,1]	2,8 [2,2 ; 3,4]	0,18
Délai meilleur VEMS (jours)	504 [176 ; 1056]	657 [240 ; 1083]	459 [146 ; 971]	478,5 [157 ; 909]	0,31
VEMS à 1 an (% théo)	77 [63 ; 92]	79 [65 ; 93]	77 [61 ; 92]	77 [66 ; 87]	0,64
VEMS à 3 ans (% théo)	74 ± 26	71± 27	80 ± 27	72± 21	0,73
CPT à 1 an (% théo)	97 ± 17	101±14	96 ± 17	94 ± 19	0,04
CPT à 3 ans (% théo)	99 ± 21	94 ± 22	104 ± 17	99 ± 22	0,13
CV à 1 an (% théo)	85 ± 19	82 ± 9	86 ± 20	87 ± 18	0,14
CV à 3 ans (% théo)	85 [71 ; 100]	82 [69 ; 96]	91 [75 ; 101]	84 [72 ; 101]	0,16

Tableau 2 : Analyse univariée de l'étude des associations entre la différence âge donneur-receveur et les complications précoces et à distance de la transplantation pulmonaire.

% théo : pourcentage de la moyenne théorique par rapport à une population de référence ; CPT : capacité pulmonaire totale ; CV : capacité vitale ; DA : différence d'âge entre le donneur et le receveur ; DPG3 : dysfonction primaire du greffon de stade 3 ; DSA : anticorps anti-HLA spécifiques du greffon ; EER : épuration extra-rénale ; EFR : explorations fonctionnelles respiratoires ; HTA : hypertension artérielle ; HLA : Human leukocyte Antigen ; IRC : insuffisance rénale chronique ; non DSA : anticorps anti-HLA non spécifiques du greffon ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde ; VM : ventilation mécanique.

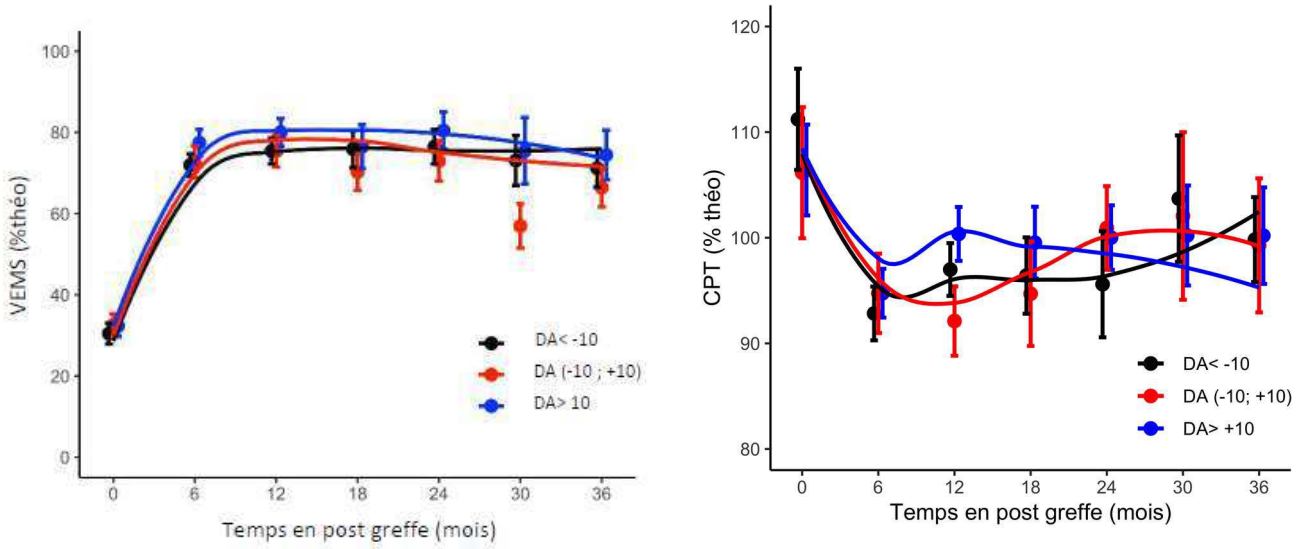
	DA (-10 ; +10)	DA< -10 ans			DA> +10 ans		
		OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
DPG 3*		1,22	[0,39 ; 3,86]	0,73	2,88	[1,02 ; 8,14]	0,05
Rejet aigu 1 an*		1,43	[0,67 ; 3,06]	0,36	1,03	[0,48 ; 2,20]	0,93
IRC à 3 ans*	Référence	0,64	[0,33 ; 1,21]	0,17	1,80	[0,88 ; 3,66]	0,10
Diabète à 3 ans**		1,50	[0,70 ; 3,22]	0,30	1,64	[0,71 ; 3,77]	0,25

<u>Tableau 3 :</u> Analyse multivariée : effet de delta âge sur la dysfonction primaire du greffon, le rejet aigu à 1 an, l'apparition d'une insuffisance rénale chronique à 3 ans, d'un diabète à 3 ans

*ajustement fait sur : sexe du donneur, tabagisme du donneur, rapport PaO2/FiO2 du donneur, sexe receveur, âge du receveur, diabète en pré-transplantation, temps d'ischémie, mismatch CMV

**ajustement sur les facteurs précédents et rejet aigu à 1 an

DA : différence d'âge entre le donneur et le receveur ; DPG 3 : dysfonction primaire du greffon du greffon de stade 3 ; IC 95% : intervalles de confiance à 95% ; IRC : insuffisance rénale chronique ; OR : odds ratio ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde.



<u>Figure 4</u> : Evolution du VEMS et de la CPT en post greffe en fonction de la DA

% théo : pourcentage de la moyenne théorique par rapport à une population de référence ; CVF : Capacité vitale forcée ; DA : Différence d'âge entre donneur et receveur ; VEMS : Volume expiratoire maximal seconde. 0 : EFR pré-transplantation.

3) Analyse de survie : DA et délai de survenue de CLAD

Les estimations de Kaplan-Meier sur la survenue de la CLAD dans les 3 ans en post-transplantation pulmonaire ont été tracées séparément pour chaque groupe. Aucune différence significative n'a été retrouvée selon la DA, p=0,33 (**Figure 5**).

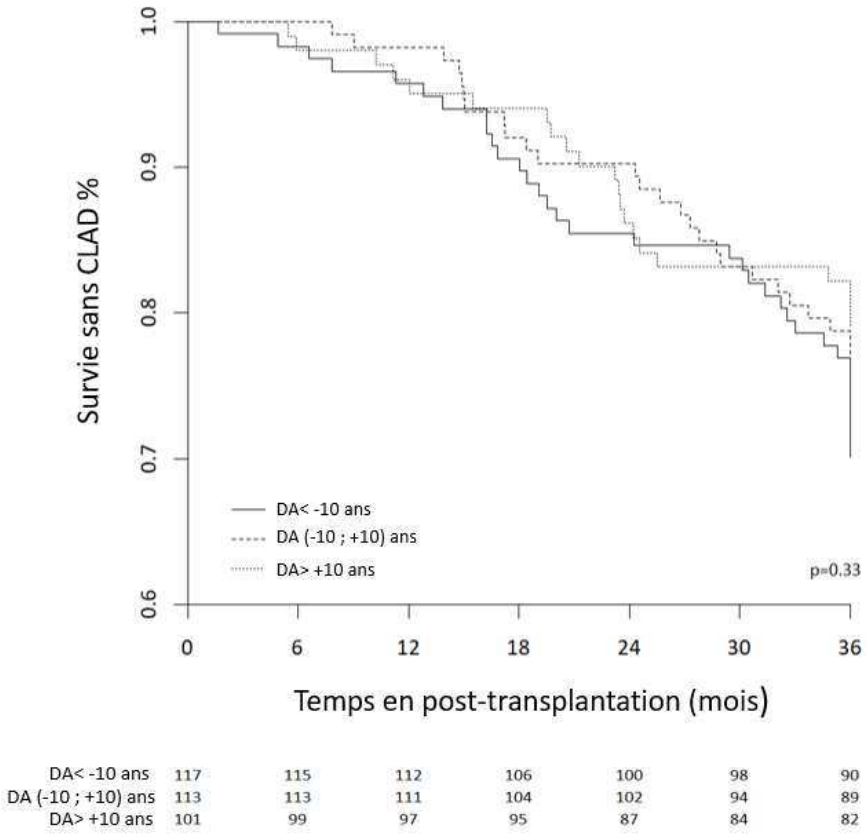


Figure 5 : Courbes de survie représentant l'apparition d'une CLAD dans les 3 ans post-transplantation en fonction de la DA

Courbes de Kaplan-Meier.

Les nombres indiquent le nombre de receveurs de transplantation pulmonaire sans CLAD à chaque point temporel.

CLAD : dysfonction chronique de l'allogreffe pulmonaire ; DA : différence d'âge entre le donneur et le receveur.

4) Facteurs de risque de CLAD à 3 ans

Le **tableau 4** montre les analyses de survie univariées reliant le développement d'une CLAD dans les 3 ans et la DA mais également d'autres variables sélectionnées spécifiques du donneur, du receveur, de la procédure chirurgicale et des complications à 1 an et 3 ans post TP.

L'analyse univariée par régression de Cox n'a retrouvé aucune caractéristique du donneur, du receveur y compris la DA, de la procédure chirurgicale et de l'immunosuppression immédiate comme facteur de risque de survenue de CLAD dans les 3 ans. Il en est de même pour les complications immédiates et à distance **(Tableau 4).**

La DA, en tant que variable continue, n'est pas apparue en analyse multivariée comme un facteur de risque d'apparition de CLAD dans les 3 ans (HR 1,01, IC 95% [0,99 ; 1,04] ; p=0,88). La **Figure 6** montre la relation entre la DA en continue et le risque relatif de CLAD dans les 3 ans suivant la transplantation pulmonaire.

Néanmoins, l'analyse exploratoire a mis en évidence une tendance de l'âge du receveur à être associé à un risque accru de CLAD à 3 ans (HR 1,01 et IC à 95% [1,00 ;1,03], p=0,07). Une seconde analyse a tenté d'identifier l'âge du receveur comme un facteur de risque de survenue de CLAD à 3 ans. Dans ce but, la population de receveurs a été divisée en trois groupes : celui des receveurs de < 35 ans, le groupe des receveurs des 35-55 ans et celui des > 55 ans (**Tableau 5**). L'analyse univariée par régression de Cox a fait observer un lien entre CLAD et âge du receveur, un âge supérieur à 55 ans augmentant la survenue de CLAD à 3 ans d'un facteur 1,62 par rapport au receveur de 35-55 ans (HR 1,62, IC95% [0,98 ; 2,69], p = 0,04) (**Figure 7)**. Cette association n'était plus démontrée par l'analyse multivariée (p=0,48).

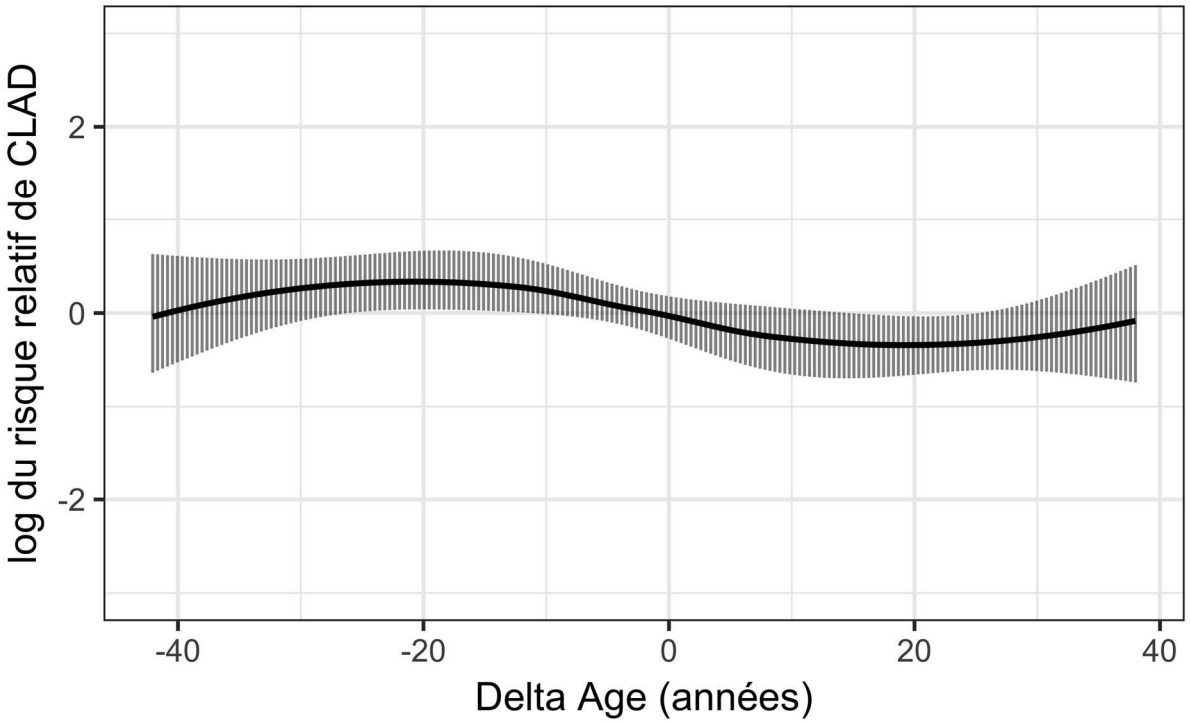
VARIABLES	HR [IC 95%]	p
DA	0,99 [0,98 ; 1,00]	0,15
CARACTÉRISTIQUES DU DONNEUR		
Sexe (Femme)	0,69 [0,44 ; 1,08]	0,10
Âge	1.00 [0,98 ; 1,01]	0,73
Cause du décès		
Traumatisme crânien	Référence	
Accident vasculaire	1,30 [0,75 ; 2,28]	
Autolyse	0,83 [0,24 ; 2,83]	0,85
AVP sans traumatisme crânien	1,16 [0,55 ; 2,42]	
Autres	1,23 [0,36 ; 4,19]	
Groupe sanguin		
A	Référence	
B	0,65 [0,29 ; 1,47]	0,19
AB	2,26 [0,94 ; 5,40]	
O	0,90 [0,56 ; 1,46]	
Tabagisme	0,76 [0,48 ; 1,20]	0,23
PaO2/FiO2	1.00 [1,00 ; 1,00]	0,98
CARACTÉRISTIQUES DU RECEVEUR		
Sexe (Femme)	0,82 [0,53 ; 1,27]	0,37
Âge	1,01 [1.00 ; 1,03]	0,07
Taille	1.00 [0,97 ; 1,02]	0,88
IMC	1,02 [0,97 ; 1,08]	0,40
Groupe sanguin		
A	Référence	
B	0,76 [0,33 ; 1,75]	0,33
AB	2,02 [0,87 ; 4,65]	
O	1,12 [0,67 ; 1,86]	
Pathologie		
Mucoviscidose	Référence	
BPCO	1,15 [0,68 ; 1,92]	
Fibrose pulmonaire	1,30 [0,71 ; 2,40]	0,85
Autres	1,19 [0,52 ; 2,72]	
Hypertension pulmonaire	0,63 [0,28 ; 1,46]	0,28
Diabète pré-transplantation	1,37 [0,80 ; 2,34]	0,25
Colonisation bactérienne	1,24 [0,80 ; 1,93]	0,34
Colonisation fongique	0,99 [0,64 ; 1,53]	0,96
Anticorps HLA (pré-transplantation)		
Anticorps DSA	1,18 [0,72 ; 1,93]	0,52
Anticorps non DSA	0,74 [0,18 ; 3,09]	0,68
VEMS (%)	1.00 [0,99 ; 1,01]	0,65
CPT (%)	1.00 [0,99 ; 1,01]	0,77
CARACTÉRISTIQUES DE LA PROCÉDURE		
Mismatch CMV		
D-/R-	Référence	
D-/R+	0,69 [0,35 ; 1,35]	
D+/R-	0,92 [0,51 ; 1,69]	0,52
D+/R+	1,13 [0,64 ; 2,00]	
Type de transplantation		
Lobaire	Référence	
Mono-pulmonaire	0,34 [0,11 ; 1,02]	0,23
Bi-pulmonaire	0,29 [0,11 ; 0,81]	
Cœur-poumons	0,47 [0,05 ; 4,24]	
IMMUNOSUPPRESSION IMMÉDIATE		
Thymoglobulines	0,65 [0,41 ; 1,03]	0,07
Tacrolimus	1,10 [0,71 ; 1,71]	0,67

Corticoïdes	1,36 [0,50 ; 3,73]	0,54
COMPLICATIONS IMMÉDIATES		
Trachéotomie de sevrage ventilatoire	0,46 [0,21 ; 0,99]	0,05
DPG stade 3	0,52 [0,19 ; 1,41]	0,20
COMPLICATIONS À 1 AN		
Infections		
Bactérienne	1,57 [0,85 ; 2,90]	0,15
Fongique	1,10 [0,71 ; 1,71]	0,66
Rejet aigu cellulaire	1,22 [0,71 ; 2,09]	0,46
Anticorps anti-HLA		
Anticorps DSA	2,67 [0,54 ; 13,23]	0,23
Anticorps non DSA	1,04 [0,21 ; 5,15]	0,96
COMPLICATIONS GÉNÉRALES À 3 ANS		
HTA	0,95 [0,61 ; 1,47]	0,81
Diabète	0,97 [0,63 ; 1,50]	0,88
IRC	1,03 [0,67 ; 1,59]	0,90

<u>Tableau 4 :</u> Facteurs de risque de développer une CLAD dans les 3 ans en post transplantation.

Analyse univariée de survie par régression de Cox dont les résultats sont présentés en HR (hazards ratio) avec leurs intervalles de confiance à 95% [IC 95%].

AVP : accident de la voie publique ; BPCO : broncho pneumopathie chronique obstructive ; CMV : cytomégalovirus ; CPT : capacité pulmonaire totale ; D- : donneur avec sérologie CMV négative, D+ ; donneur avec sérologie CMV positive; DA : différence d'âge entre le donneur et le receveur; DPG : dysfonction primaire du greffon ; DSA : anticorps anti-HLA spécifiques du greffon; HLA : Human leukocyte antigen ; HTA : hypertension artérielle ; IMC : indice de masse corporelle ; IRC : insuffisance rénale chronique ; non DSA : anticorps anti-HLA non spécifiques du greffon ; PaO2/FiO2 : pression partielle d'oxygène dans le sang artériel par rapport à la fraction inspirée en oxygène réglée sur le respirateur ; R- : receveur avec sérologie CMV négative, R+ : receveur avec sérologie CMV positive ; VEMS : volume expiratoire maximal seconde.



<u>Figure 6 :</u> Modèle de régression de Cox : association de la différence d'âge entre le donneur et le receveur en continue et le risque relatif en Log d'une CLAD dans les 3 ans en post-transplantation.

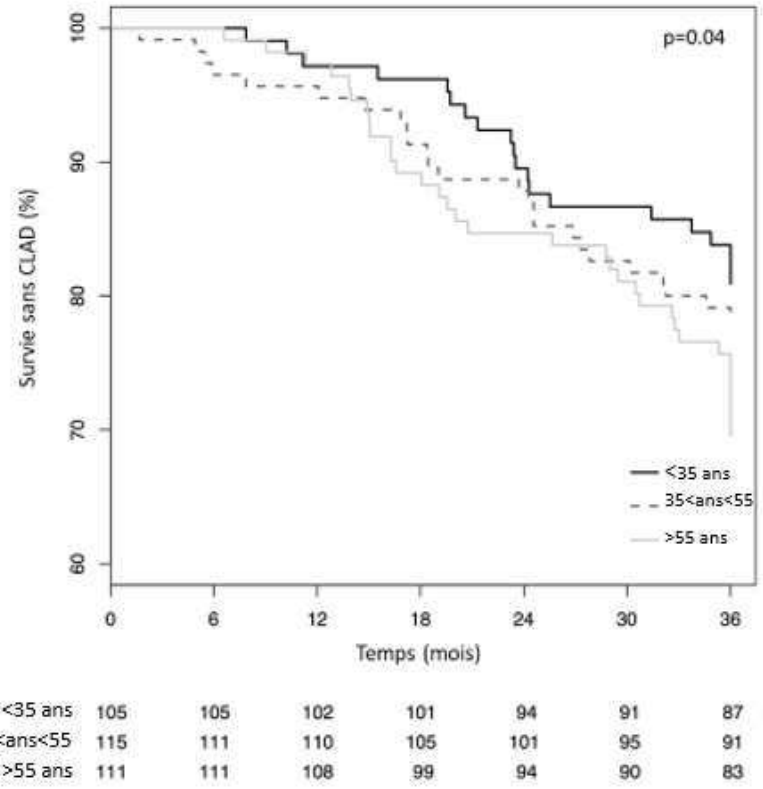
La courbe noire représente les estimations du modèle et les barres grises les intervalles de confiance à 95%.

Variables	Nombre d'évènements (%)	Analyse univariée		Analyse multivariée*	
		HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p
Âge receveur					
Moins de 35 ans (n=105)	20 (19%)	0,84 [0.47 ; 1,52]		0,88 [0,38 ; 2,03]	
35-55 ans (n=115)	25 (22%)	Référence	**0,04**	Référence	0,48
Supérieur à 55 ans (n=111)	38 (34%)	1,62 [0,98 ; 2,69]		1,40 [0,66 ; 3.00]	

<u>Tableau 5 :</u> Analyse de survie avec âge du receveur en tant que facteur pronostic de CLAD à 3 ans.

Analyse de survie par régression de Cox dont les résultats sont présentés en HR (hazards ratio) avec leurs intervalles de confiance à 95% [IC 95%].

*ajustement sur la DA, sexe du donneur, dysfonction primaire du greffon, trachéotomie de sevrage ventilatoire.



<u>Figure 7 :</u> Analyse de survie étudiant l'âge du receveur en tant que facteur de risque de CLAD dans les 3 ans en post transplantation. Courbes de Kaplan-Meier. Comparaison de groupe par test de Log-Rank.

Les nombres indiquent le nombre de receveurs de transplantation pulmonaire sans CLAD à chaque point temporel. CLAD : dysfonction chronique de l'allogreffe pulmonaire ; DA : différence d'âge entre le donneur et le receveur.

IV-DISCUSSION

Dans le contexte actuel de critères « élargis » d'acceptabilité des greffons pulmonaires avec acceptation d'âges plus avancés pour les donneurs mais aussi pour les receveurs sur liste d'attente, notre étude s'est intéressée à l'impact de la DA, sur l'évolution post greffe initiale, à distance et en particulier sur la survenue de CLAD dans les 3 ans suivant la procédure.

Nous avons eu l'opportunité d'étudier de nombreuses données sur des patients transplantés pulmonaires ayant un suivi prolongé, données enregistrées à partir de la large cohorte multicentrique française COLT. Ainsi, nous constations que 25% de notre population d' étude présentait une CLAD à 3 ans, soit une incidence assez proche des données publiées dans la littérature et les registres internationaux (30%) (17).

De façon intéressante, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre la DA et l'apparition de CLAD dans les 3 ans post-greffe. A notre connaissance, il s'agit de la première étude publiée sur une large cohorte permettant de conclure à l'absence d'impact de la DA sur la fonctionnalité à distance de l'allogreffe. Dans le même sens, notre équipe avait participé à un travail collaboratif multicentrique sur cohorte européenne (SysCLAD) et dans lequel un modèle de prédiction de CLAD n'a pas trouvé la DA comme un facteur d'intérêt (18).

Notre étude se base sur les données des grands centres français de transplantation pulmonaire avec un suivi à trois ans ce qui permet d'extrapoler nos résultats à nos populations. Néanmoins, elle est limitée par la collecte des données qui proviennent d'une grande base qui peut ne pas inclure des variables confusionnelles.

Si nous ne mettons pas en exergue d'association entre DA et CLAD, il semblerait que la DA pourrait avoir un impact sur la survie. Les données de la littérature dans ce sens sont controversées.

Demir et al. (19), ont réalisé une étude sur la survie ne retrouvant pas d'impact de la non-inadéquation entre l'âge du donneur et du receveur comme un facteur de surmortalité. De même, il n'a pas été retrouvé d'impact négatif sur la survie selon la DA dans la greffe rénale (20).

Toutefois, plusieurs études retrouvent une diminution de la survie chez des receveurs jeunes ayant reçu un greffon de donneur âgé.

Hayes et al. (21), ont retrouvé sur 23905 transplantés pulmonaires une augmentation des décès chez les jeunes receveurs (< 60 ans) ayant eu un donneur âgé (>50 ans) contrairement à l'absence d'effet négatif de donneurs âgés (≥ 50 ans) chez les receveurs âgés (≥60 ans).

Whited et al. (22), ont démontré une tendance à une survie moindre à 1 an et 5 ans en cas de transplantation à partir de donneurs âgés (>60 ans) à des receveurs plus jeunes (< 50 ans) par rapport à des patients jeunes recevant des greffons pulmonaires de donneurs plus jeunes. Dans cette étude, chez le jeune receveur, le risque de diminution de survie était quasi normalisé par la greffe bi-pulmonaire versus mono-pulmonaire et le risque de surmortalité lors de l'attribution d'un greffon âgé à un receveur âgé était équivalant à l'utilisation d'un greffon marginal comme celui d'un donneur diabétique par exemple.

La diminution de la survie liée à l'âge supérieur à 65 ans des donneurs est expliquée par les auteurs par la senescence pulmonaire qui est notamment à l'origine de l'emphysème sénile mais provoque également une susceptibilité accrue au stress oxydatif qui conduit à une cicatrisation altérée (23). Indépendamment de l'impact du vieillissement cellulaire, les allogreffes de donneurs âgés ont subi plus d'agressions extérieures dues à des expositions environnementales comme la fumée de tabac, la pollution atmosphérique (21,24–26); ces expositions ont pu altérer leur fonctionnalité mais peuvent également stimuler des processus inflammatoires chez des receveurs jeunes au système immunitaire réactif. Cela pourrait expliquer la variabilité et les résultats moins bons de greffe chez un sujet jeune avec donneur âgé (plus de 65 ans) par rapport à des donneurs plus jeunes.

Cependant, si l'on avance les hypothèses précédemment citées pour expliquer ces échecs de greffe pulmonaire lors de l'attribution de greffons âgés à des receveurs plus jeunes, la littérature reste controversée quant aux effets de l'âge du donneur, pris isolément, sur la réussite de la transplantation pulmonaire à long terme. Katsnelson et al. (27) ne retrouvaient pas d'impact négatif sur la survie en fonction de l'âge du donneur tout comme Hayes et al. (28) qui n'ont pas mis en évidence d'effet sur la survie d'un donneur d'âge adulte chez un receveur pédiatrique. Fischer et al. en 2005, Sommer et al. la même année et Hecker en 2017 n'ont pas retrouvé de surmortalité à court et long termes lors de l'attribution de greffons âgés y compris jusqu'à 70 ans (29–31). Mais dans ces dernières publications, il est à noter une sélection stricte des

donneurs (moins de tabagisme, pas d'exposition toxique connue, pas d'anomalie endoscopique…).

Shigemura et al. (32), ont montré une mortalité précoce similaire chez les receveurs transplantés à partir de donneurs âgés >55 ans comparés à ceux de donneurs plus jeunes ; néanmoins, les auteurs ont trouvé une surmortalité chez les receveurs les plus fragiles : présence d'une hypertension pulmonaire, d'un pontage cardiaque.

Ces résultats suggèrent que, plus que le vieillissement physiologique lié à l'âge, les comorbidités du donneur sont associées à une diminution de la survie post greffe. Cette diminution de survie ne serait pas expliquée par la survenue d'une CLAD (33).

Concernant l'âge des receveurs, les données publiées sont également contradictoires. Certaines études suggèrent une survie similaire aux greffés plus jeune tandis que d'autres démontrent des risques de décès plus élevés (11,34,35). Notre étude montre une tendance d'association entre l'âge des receveurs et l'apparition d'une CLAD à 3 ans ; mais l'analyse multivariée efface ce lien. Ainsi, l'apparition du CLAD est probablement liée à d'autres facteurs inhérents au receveur, indépendamment de son âge, et pour l'heure mal connus.

La littérature tend à montrer une augmentation de la mortalité lors de l'attribution de greffons plus âgés à des patients plus jeunes sans lien avec l'apparition d'une CLAD ; néanmoins, les âges seuls des donneurs et des receveurs ne semblent pas pouvoir expliquer cette différence.

Des facteurs confondants semblent présents et mal maîtrisés. Pour autant, certains peuvent être contrebalancés pour améliorer la survie : s'il y a bien une diminution de la survie chez les receveurs jeunes avec donneurs âgés, elle serait corrigée par une transplantation bi-pulmonaire (22). Par ailleurs, cette augmentation de la mortalité est faible et au vu de la gravité de la maladie sous-jacente, ce risque semble acceptable.

Par ailleurs, l'effet de l'allocation d'un greffon d'un adulte jeune à un adulte plus âgé sur la survie n'a pas été complétement analysé; mais elle pourrait s'associer à une diminution de la survie (23). Cela est probablement en lien avec le système immunitaire réactif du greffon pulmonaire jeune.

L'âge est à la fois une entité chronologique et un concept biologique ; la valeur numérique est insuffisante pour rendre compte d'un état de santé général et l'âge biologique ne peut être déterminé aisément. Il est nécessaire de s'attacher à compléter la valeur numérique par des

critères « d'âge fonctionnel » afin de déterminer si le receveur est un bon candidat à la greffe et le donneur un bon candidat pour un receveur donné (36).

Nous avons démontré l'absence d'impact de la DA sur la CLAD et des complications précoces et tardives jusqu'à 3 ans post greffe.

A la lumière de nos résultats, un appariement donneur-receveur sur l'âge ne devrait pas être actuellement privilégié en transplantation pulmonaire et plus raisonnablement adapté à l'échelon individuel, en fonction de la fragilité et du statut clinique du donneur et du receveur.

De nouvelles études seraient souhaitables afin de confirmer ces résultats pour optimiser au mieux la répartition des greffons pulmonaires.

V-CONCLUSION

Les équipes de TP sont confrontées à l'acceptation de greffons issus de donneurs ayant une différence d'âge importante avec les receveurs, notre étude n'a pas démontré de lien entre la DA et l'apparition d'une CLAD dans les 3 ans mais également avec les complications précoces ou tardives.

Néanmoins, les données publiées vont dans le sens d'une surmortalité en cas de différence d'âge avec donneur plus âgé notamment quand il s'agit d'allouer un greffon âgé à un jeune receveur. *In fine*, la différence d'âge ne serait en fait que le reflet des comorbidités qui impacte le devenir de la transplantation pulmonaire.

Des études ultérieures sont nécessaires afin d'optimiser au mieux l'allocation des greffons pulmonaires.

VI-BIBLIOGRAPHIE

1. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant.2015;34(1):1-15.

2. Morisse Pradier H, Sénéchal A, Philit F, Tronc F, Maury J-M, Grima R, et al. Indications de la transplantation pulmonaire : sélection des candidats, critères d'inscription en liste d'attente, choix du type d'intervention. Rev Pneumol Clin.2016;72(1):87-94.

3. Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. J Heart Lung Transplant.2003;22(11):1183-200.

4. Bhorade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, Garrity ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. J Heart Lung Transplant.2000 ;19(12):1199-204.

5. Pessione F, Cantrelle C, Savoye E, Aubin F, Loty B. Activité de prélèvement et de greffe d'organes en France en 2006.Med Sci (Paris).2007;23(8-9):761-4.

6. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2013; Focus Theme: Age. J Heart Lung Transplant.2013;32(10):965-78.

7. ISHLT: La Société internationale pour la transplantation cardiaque et pulmonaire [Internet]. [cité 9 févr 2018]. Disponible sur: https://ishltregistries.org/registries/quarterlyDataReportResults.asp?organ=LU&rptType=donor_demo&continent=3

8. ISHLT: La Société internationale pour la transplantation cardiaque et pulmonaire [Internet]. [cité 30 déc 2017]. Disponible sur: https://ishltregistries.org/registries/slides.asp.

9. ISHLT: La Société internationale pour la transplantation cardiaque et pulmonaire [Internet]. [cité 9 févr 2018]. Disponible sur: https://ishltregistries.org/registries/quarterlyDataReportResults.asp?organ=LU&rptType=tx_demo&continent=3

10. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016 [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/04-coeur-poumon/telechargement/TPCP13b.gif

11. Christie JD, Van Raemdonck D, de Perrot M, Barr M, Keshavjee S, Arcasoy S, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part I: introduction and methods. J Heart Lung Transplant.2005;24(10):1451-3.

12. Dumonceaux M, Knoop C, Rondelet B, Estenne M. Complications de la transplantation pulmonaire : complications péri-opératoires, rejet aigu et chronique. Rev Mal Res. 2009;26(6) :639-653

13. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. J Heart Lung Transplant.2007;26(12):1229-42.

14. Ngo C, Duong-Quy S. The diagnostic chalenges of humoral reject in lung transplantation. J Fran Viet Pneumo.2015; 19(6):1-73.

15. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.2014;33(2):127-33.

16. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

17. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.2011;30(7):735-42

18. Koutsokera A, Royer PJ, Antonietti JP, Fritz A, Benden C, Aubert JD, et al. Development of a Multivariate Prediction Model for Early-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Restrictive Allograft Syndrome in Lung Transplantation. Front Med.2017 ;4 :109

19. Demir A, Coosemans W, Decaluwé H, De Leyn P, Nafteux P, Van Veer H, et al. Donor–recipient matching in lung transplantation: which variables are important? Eur J Cardiothorac Surg.2015;47(6):974-83.

20. Kute VB, Vanikar AV, Shah PR, Gumber MR, Patel HV, Engineer DP, et al. Does donor-recipient age difference matter in outcome of kidney transplantation? Implications for kidney paired donation. Ren Fail.2014;36(3):378-83.

21. Hayes D, Black SM, Tobias JD, Higgins RS, Whitson BA. Influence of donor and recipient age in lung transplantation. J Heart Lung Transplant.2015;34(1):43-9.

22. Whited WM, Henley P, Schumer EM, Trivedi JR, van Berkel VH, Fox MP. Does Donor Age and Double Versus Single Lung Transplant Affect Survival of Young Recipients? Ann Thorac Surg.2018;105(1):235-41.

23. Baldwin MR, Peterson ER, Easthausen I, Quintanilla I, Colago E, Sonett JR, et al. Donor Age and Early Graft Failure After Lung Transplantation: A Cohort Study. Am J Transplant.2013;13(10):2685-95.

24. Lepeule J, Litonjua AA, Coull B, Koutrakis P, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Long-term effects of traffic particles on lung function decline in the elderly. Am J Respir Crit Care Med.2014;190(5):542-8.

25. Young MT, Sandler DP, DeRoo LA, Vedal S, Kaufman JD, London SJ. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. Am J Respir Crit Care Med.2014;190(8):914-21.

26. Benmerad M, Slama R, Botturi K, Claustre J, Roux A, Sage E, et al. Chronic effects of air pollution on lung function after lung transplantation in the Systems prediction of Chronic Lung Allograft Dysfunction (SysCLAD) study. Eur Respir J. 2017;49(1).

27. Katsnelson J, Whitson BA, Tumin D, Ravi Y, Kilic A, Tobias JD, et al. Lung transplantation with lungs from older donors: an analysis of survival in elderly recipients. J Surg Res.2017;214:109-16.

28. Hayes D, McConnell PI, Galantowicz M, Whitson BA, Tobias JD, Black SM. Outcomes in pediatric lung transplant recipients receiving adult allografts. Ann Thorac Surg. 2015;99(4):1184-91.

29. Sommer W, Ius F, Salman J, Avsar M, Tudorache I, Kühn C, et al. Survival and spirometry outcomes after lung transplantation from donors aged 70 years and older. J Heart Lung Transplant.2015;34(10):1325-33.

30. Hecker M, Hecker A, Kramm T, Askevold I, Kuhnert S, Reichert M, et al. Use of very old donors for lung transplantation: a dual-centre retrospective analysis. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.2017;52(6):1049-54.

31. Fischer S, Gohrbandt B, Struckmeier P, Niedermeyer J, Simon A, Hagl C, et al. Lung transplantation with lungs from donors fifty years of age and older. J Thorac Cardiovasc 2005;129(4):919-25.

32. Shigemura N, Horai T, Bhama JK, D'Cunha J, Zaldonis D, Toyoda Y, et al. Lung transplantation with lungs from older donors: recipient and surgical factors affect outcomes. Transplantation.2014;98(8):903-8.

33. Bittle GJ, Sanchez PG, Kon ZN, Claire Watkins A, Rajagopal K, Pierson RN, et al. The use of lung donors older than 55 years: a review of the United Network of Organ Sharing database. J Heart Lung Transplant.2013;32(8):760-8.

34. Hook JL, Lederer DJ. Selecting lung transplant candidates: where do current guidelines fall short? Expert Rev Respir Med.2012;6(1):51-61.

35. Gutierrez C, Al-Faifi S, Chaparro C, Waddell T, Hadjiliadis D, Singer L, et al. The effect of recipient's age on lung transplant outcome. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.2007;7(5):1271-7.

36. Wigfield CH, Buie V, Onsager D. "Age" in lung transplantation: factors related to outcomes and other considerations. Curr Pulmonol Rep.2016;5:152-8.

VII-LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

% théo : pourcentage de la moyenne théorique par rapport à une population de référence

AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

AVP : Accident de la voie publique

BEST VEMS : Meilleur VEMS obtenu en post-transplantation

BOS : Syndrome de bronchiolite oblitérante

BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CLAD : Dysfonction chronique de l'allogreffe pulmonaire

CMV: Cytomégalovirus

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COLT: COhort in Lung Transplantation

CPT : Capacité pulmonaire totale

CV : Capacité vitale

CVF : capacité vitale forcée

DA : Différence d'âge entre le donneur et le receveur

DA (-10 ; +10) : groupe dans lequel l'âge du donneur correspondait à +/- 10 ans l'âge du receveur

DA< -10 : groupe dans lequel le donneur était plus jeune que le receveur de plus de 10 ans

DA> +10 : groupe dans lequel les donneurs avaient plus de 10 ans que les receveurs

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

DPG : Dysfonction primaire du greffon

DSA : Anticorps anti-HLA spécifiques du greffon / Donor Specific Antibody

ECMO : Oxygénation par membrane extra-corporelle

EEP : Epuration extra-rénale

EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique

HLA : Human leukocyte antigen

HR : Hazard ratio

HTA : Hypertension artérielle

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IMC : Indice de masse corporel

Iqr : Interquartile

IRC : Insuffisance rénale chronique

ISHLT: International Society of Heart and Lung Transplantation

Non DSA : Anticorps anti-HLA non spécifiques du greffon

OR : Odds ratio

PaO2 : Pression partielle d'oxygène dans le sang

PaO2/FiO2 : Pression partielle d'oxygène dans le sang artériel par rapport à la fraction inspirée en oxygène réglée sur le respirateur

PEP : Pression expiratoire positive

RAS : Syndrome restrictif de l'allogreffe pulmonaire

TP : Transplantation pulmonaire

VEMS : Volume expiratoire maximal seconde

VM : Ventilation mécanique

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Impact de la différence d'âge entre donneur et receveur sur la fonctionnalité du greffon en transplantation pulmonaire : étude sur une cohorte nationale multicentrique COLT (Cohort in Lung Transplantation).

RÉSUMÉ

Contexte : La transplantation pulmonaire (TP) est une thérapeutique reconnue pour des patients sélectionnés ayant une insuffisance respiratoire au stade terminal. Compte tenu des difficultés d'accessibilité à la TP pour des candidats toujours plus nombreux, et de plus en plus âgés, et eu égard à l'inadéquation entre le nombre de donneurs et de receveurs sur liste d'attente, des mesures correctives ont été prises. Ainsi, les critères d'acceptabilité des greffons ont été progressivement élargis, parmi lesquels l'âge limite des donneurs a été repoussé au-delà de 65 ans. Les équipes de TP ont été ainsi confrontées à l'acceptation de greffons issus de donneurs (D) ayant une différence d'âge importante avec le receveur (R), avec un impact mal connu sur la fonctionnalité du greffon à moyen et long termes. Le suivi de la cohorte nationale COLT (COhort in Lung Transplantation) offrait l'opportunité de répondre à cette question fondamentale.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective sur cohorte rétrospective portant sur des receveurs ayant eu une TP dans 9 centres français de TP habilités entre 2009 et 2013, inclus dans la cohorte longitudinale COLT. Etaient exclus les TP faites en Super-Urgence (SU), les R décédés dans les 3 ans post TP sans dysfonction chronique du greffon (CLAD) et les re-transplantations. Les patients étaient répartis en trois groupes selon la différence d'âge D-R (DA) définie par l'âge du D moins celui du R. 3 groupes ont été constitués : groupe (DA< -10) dans lequel le D était plus jeune de plus de 10 ans que le R ; groupe (DA> +10) dans lequel le D était plus âgé que le R de plus de 10 ans ; groupe (DA -10 ; +10) soit un D dont l'âge correspondait à celui de R à +/- 10 ans. Le critère de jugement principal était la survenue de CLAD dans les 3 ans post-TP en fonction de la DA. Les objectifs secondaires étaient de préciser si la DA impactait la survenue de complications post opératoires précoces (dysfonction primaire du greffon, durée de ventilation mécanique post-opératoire, recours à une trachéotomie de sevrage ventilatoire, recours à une épuration extra-rénale,) et tardives à 1 an (infections bactériennes et mycotiques, rejet aigu cellulaire et humoral) et 3 ans (HTA, diabète, insuffisance rénale, cancer).

Résultats : 331 patients ont été inclus, 117 dans le groupe (DA< -10), 113 dans le groupe (DA (-10 ; +10) et 101 dans le groupe (DA> +10). L'âge médian des R était de 47 ans iqr [30 ; 58] et celui des D était de 45 ans iqr[31 ; 56]. Une CLAD à 3 ans a été observée chez 30% des patients du groupe (DA< -10), 24% du groupe (DA (-10 ; +10)) et 21% du groupe (DA> +10). Il n'a pas été trouvé d'impact significatif de la DA entre D et R sur la survenue de CLAD à 3 ans (p=0.28), ni sur le délai de d'apparition des critères de CLAD (p=0.33). La DA n'a pas été retrouvée comme un facteur de risque accru de complications précoces ou tardives.

Conclusion : Notre étude, sur une large cohorte de patients transplantés pulmonaires, réalisée en France sur 3 ans n'a pas montré d'impact négatif à court et long termes de la DA sur la fonctionnalité du greffon après une TP.

Ces résultats confortent le fait que la seule DA n'est pas un facteur péjoratif du résultat ultérieur de la TP.

Mots Clés : transplantation pulmonaire, différence d'âge donneur-receveur.