

Mémoire de Maitrise en médecine No 1431

« Implication des facteurs respectifs du donneur et du receveur dans l'évolution à court (30 jours) et à moyen termes (1 an) de la transplantation pulmonaire.

Etude rétrospective de 2004-2011 »

Etudiante

Khrystyna Schmid

Tuteur

Prof. John-David Aubert

Service de pneumologie et Centre de transplantation d'organes, CHUV

Expert

Dr. Jean-Pierre Revelly,

PD & MER, Médecin adjoint

Service de médecine intensive adulte, CHUV

Lausanne, Novembre 2013

RESUME

Contexte: La transplantation pulmonaire est maintenant un traitement établi pour les patients au stade terminal de maladies pulmonaires chroniques. La disponibilité des poumons de donneurs appropriés est la cause d'un rationnement explicite limitant le nombre de transplantations possibles chez les patients au stade terminal des maladies pulmonaires et la liste d'attente des patients en attente de greffe s'allonge. C'est pourquoi, dans de nombreux centres de transplantation, l'utilisation des poumons marginaux est de plus en plus considérée. Le but de ce travail de maîtrise était d'analyser l'implication des facteurs respectifs du donneur et du receveur dans l'évolution à court (30 jours) et à moyen termes (1 an) de la transplantation pulmonaire et d'identifier quelques paramètres cliniques pertinents impliqués dans l'évolution des 30 premiers jours et 1 année après une transplantation pulmonaire.

Méthodes : Le travail représente l'étude rétrospective de 119 patients qui ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire au CHUV dans le centre universitaire romand de transplantation durant la période du 18 Juin 2004 au 26 Décembre 2011. Les paramètres suivants ont été choisis comme critères principaux d'évaluation : la survie à court terme (30 jours), la survie à moyen terme (1 année), la durée de séjour aux soins intensifs, la durée d'hospitalisation totale ainsi que la nécessité de thérapie de remplacement rénal (hémodialyse ou hémofiltration) pendant les premiers 30 jours après la transplantation pulmonaire. Les variables suggérées significatives par l'analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié de régression logistique. Une valeur p de $\leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats : La survie à 30 jours était de 93.2% et de 86.4% à 1 année. La TRR a été utilisée chez 11.2% de patients transplantés durant les 30 premiers jours après l'intervention. Le recours à la CEC peropératoire a été identifié comme un prédicteur indépendant pour la survie à 30 jours (95%CI (-5.05)-(-0.5) ; SE=1.14), pour la durée de séjour aux soins intensifs (95% CI 0.64-2.77; SE=0.54), ainsi que pour la nécessité de thérapie de remplacement rénale durant le premier mois (95% CI 0.73-3.5 ; SE=0.72). Pour la survie à moyen terme (1 an), le temps d'ischémie maximale du poumon (95%CI (-0.02)-(-0.006) ; SE=0.005) a été identifié comme le facteur prédictif indépendant. Concernant la durée totale de l'hospitalisation, 4 facteurs prédictifs indépendants ont été identifiés, à savoir la présence d'une CEC (95% CI, 0.1-2.51 ; SE=0.61), la valeur de PaO₂/FiO₂ 24 heures après la transplantation (95% CI (-0.41)-(-0.03) ; SE=0.09), le BMI du receveur (95% CI, 3.37-16.93; SE=3.45) ainsi que la présence d'une Rx du thorax sans lésions chez le donneur (95% CI (-2.38)—0.18) ; SE=0.56).

Conclusion : Dans notre étude rétrospective monocentrique de 118 transplantations pulmonaires, nous avons identifié que le recours à la circulation extracorporelle (CEC) en peropératoire, le temps d'ischémie prolongé, le BMI du receveur et le rapport PaO₂/FiO₂ à 24 heures après l'intervention étaient tous corrélés avec des outcomes défavorables, soit en termes de mortalité ou de morbidité. Ces paramètres sont concordants avec ceux décrits dans la littérature, et sont probablement des marqueurs de la sévérité de l'atteinte du receveur. A relever qu'aucun paramètre concernant le donneur n'est corrélé avec la survie post opératoire.

Mots-clés : transplantation pulmonaire, facteur de risque, survie, donneur, receveur.

REMERCIEMENTS

- ▶ Prof. John-David Aubert
- ▶ Dr. Samir Lahzami
- ▶ Dr. Carine Berutto
- ▶ Dr. Angela Koutsokera
- ▶ Dr. Paola Gasche (HUG)
- ▶ Prof. Michael Tamm (B^ole)
- ▶ Dr. Peter Grendelmeier (B^ole)
- ▶ Marie-France Derkenne
- ▶ Prof. Philippe Jolliet
- ▶ Brigitte Therriault

Table de matières

1. Introduction.....	4
2. Patients et Méthodes.....	8
3. Résultats.....	11
4. Discussion.....	18
5. Conclusion.....	21
6. Liste de Références.....	22

INTRODUCTION

Après la première transplantation pulmonaire effectuée chez l'homme en 1963, ce domaine a beaucoup évolué durant les 30 dernières années et la transplantation pulmonaire est considérée maintenant comme un traitement établi pour les patients sélectionnés au stade terminal de maladies pulmonaires chroniques [1, 2]. En Suisse, la première greffe cœur-poumon a été réalisée à Genève en 1987 et la première greffe isolée de poumon à Zurich en 1992.

Le Registre de la Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire (ISHLT) contient à fin 2012 des données provenant de 43 428 receveurs adultes ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire (y compris retransplantations) [3]. De nombreuses pathologies chroniques progressives des poumons sont à l'origine d'insuffisance respiratoire terminale et peuvent faire discuter de la nécessité d'une transplantation pulmonaire. Les plus courantes parmi eux sont la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la mucoviscidose, la fibrose pulmonaire interstitielle et l'hypertension artérielle pulmonaire.

Le but premier de la transplantation pulmonaire est de prolonger l'espérance de vie des patients au stade terminal d'insuffisance respiratoire et aussi d'améliorer la qualité de vie après l'intervention.

Idéalement, le patient doit être inscrit sur une liste d'attente de transplantation lorsque l'espérance de vie est considérablement réduite, mais néanmoins supérieure au temps d'attente prévisible pour un organe approprié. La transplantation doit être effectuée lorsque l'espérance de vie après la transplantation dépasse l'espérance de vie sans la procédure [4-6].

En réalité, le nombre de poumons disponibles pour la transplantation est beaucoup moins important que le nombre de patients qui pourraient potentiellement bénéficier de cette intervention. Dans le cas de la pénurie liée aux poumons la situation est encore plus problématique que pour les autres organes en raison de l'absence de moyens artificiels de substituer la fonction pulmonaire de façon prolongée en dehors d'un environnement de soins intensifs.

En effet, le poumon est un organe extrêmement sensible aux agressions aiguës et au phénomène d'ischémie-reperfusion. Seulement 20% de poumons de donneurs sont considérés comme adéquats pour la transplantation. Cependant, il est possible qu'un grand nombre de poumons rejetés de donneurs soient finalement utilisables, après avoir été victimes d'un dysfonctionnement seulement transitoire. Des procédures d'évaluation ex vivo sont en cours d'approbation dans plusieurs centres et une réussite dans ce domaine d'investigation pourrait considérablement élargir le nombre de poumons disponible [7, 8].

La disponibilité des poumons de donneurs appropriés reste la cause d'un rationnement explicite limitant le nombre de transplantations possibles chez les patients au stade terminal des maladies pulmonaires et la liste des patients en attente de greffe est systématiquement plus grande que le nombre de transplantations effectuées (Tableau 1).

Tableau 1. Données de l'OFSP sur la transplantation des organes solides.

N	Organe transplanté	Nombre de Tx en 2012	Patients sur la liste d'attente en 2012	Durée d'attente (jour) en 2009
1	Rein	251	1207	700
2	Foie	100	282	294
3	Poumon	52	122	254
4	Cœur	35	102	179

OFSP : office fédéral de la santé publique. www.bag.ch

C'est pourquoi, dans de nombreux centres de transplantation, l'utilisation des poumons marginaux est de plus en plus considérée [9]. La transgression de certains critères (Tableau 2) de poumon idéal est probablement assez fréquente, mais plusieurs publications indiquent qu'elle ne semble pas compromettre significativement la survie après la transplantation pulmonaire [10-12].

Tableau 2. Les critères actuels d'un donneur du poumon idéal [1,10].

ABO compatible Age < 55 ans Tabac < 20 UPA Radiographie du thorax normale PaO ₂ FiO ₂ > 300 mm Hg Absence de trauma du thorax Pas d'évidence d'aspiration/sepsis Pas de chirurgie cardiothoracique antérieure Pas de sécrétion purulente visible à la bronchoscopie

Beaucoup d'efforts sont faits pour identifier les facteurs les plus importants qui influencent la survie des patients après une greffe de poumons.

Des progrès considérables ont été accomplis dans les techniques chirurgicales, les techniques de préservation des poumons, la gestion des lésions d'ischémie-reperfusion et également dans le traitement immunosuppresseur, ainsi que dans la prophylaxie et le traitement d'infections. Grâce à cela, la survie après une transplantation pulmonaire et la qualité de vie des patients transplantés se sont améliorées progressivement [3].

Néanmoins, la survie après la transplantation pulmonaire reste nettement inférieure à celle d'autres organes solides. En 2007 la probabilité moyenne de survie des receveurs de greffe de poumons était de 76.5% après une année (OFSP). Les chiffres pour la transplantation du foie et du rein sont plus élevés : 84% et 91% respectivement.

La survie médiane se situe à 5,6 ans pour la période 1994-2011 avec un pourcentage de survie non ajustés de 88% à 3 mois, 79% à 1 an, 64% à 3 ans, 53% à 5 ans et de 31% à 10 ans [3].

Les facteurs qui compromettent la survie à court et moyen terme sont la dysfonction primaire du greffon (PGD) et le risque accru de complications infectieuses [13]. A long terme s'y ajoute le problème du rejet chronique du greffon se manifestant par le syndrome de bronchiolite oblitérante. Il s'agit d'une complication fréquente de la transplantation pulmonaire et constitue un obstacle majeur à la survie à long terme [14-16].

Dans ce contexte, au vue de la multiplicité des facteurs qui influencent la survie après une greffe pulmonaire, ce travail de maitrise a pour but d'analyser la relation entre des facteurs respectifs du donneur et du receveur et l'évolution à court terme (30 jours) et à moyen terme (1 an) de la transplantation pulmonaire et d'identifier quelques paramètres cliniques pertinents impliqués dans l'évolution des 30 premiers jours et 1 année après une transplantation pulmonaire. Le travail représente l'étude rétrospective de 119 patients qui ont reçu une transplantation pulmonaire au CHUV, dans le cadre du Centre Universitaire Romand de Transplantation, durant la période de 2004-2011.

Les variables pertinentes des receveurs comprennent ce qui suit : les facteurs démographiques (âge, sexe, BMI), facteurs liés à la maladie pulmonaire de base (diagnostic, besoin en oxygène, PaO₂/FiO₂ à 24 heures après la transplantation). Les variables peropératoires sont également prises en compte : types de transplantations, temps d'ischémie, recours à une circulation extra-corporelle (CEC). Les facteurs pertinents des donneurs sont également analysés : âge, sexe, tabagisme, présence de diabète, valeurs de PaO₂/FiO₂ lors du prélèvement, caractéristique des radiographies du thorax. Les paramètres cibles de résultats comportent : la survie à 30 jours et à un an, la durée d'hospitalisation en soins intensifs et générale, ainsi que le recours à un moyen d'épuration rénale. Ces résultats sont comparés à ceux publiés dans la littérature.

Cette analyse rétrospective effectuée sur des paramètres sélectionnés chez le donneur et le receveur a pour but d'identifier par une analyse de régression logistique multiple, les critères les plus importants garant du succès de la transplantation.

PATIENTS ET METHODES.

Ce travail représente l'étude rétrospective de 119 patients qui ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire au CHUV dans le centre universitaire romand de transplantation durant la période du 18 Juin 2004 au 26 Décembre 2011. Les données des receveurs, des donneurs et du suivi ont été obtenues à partir des bases de données du CHUV (dossiers informatisés des patients (Archimed), base de données de l'unité de transplantation pulmonaire du CHUV, le système d'information clinique du Service de Médecine Intensive Adulte (SMIA)) et du Centre de transplantation d'organes (CTO).

L'analyse statistique a été faite sur la base de 118 patients (100 patients avec transplantation bi-pulmonaire, 17 patients avec transplantation uni-pulmonaire et 1 patient avec transplantation rein-poumons). Une patiente, qui a reçu une transplantation cœur-poumon n'a pas été incluse dans l'analyse.

Collection de données

Pour les donneurs, les variables suivantes ont été collectées : âge, sexe, valeurs de PaO₂/FiO₂ lors du prélèvement, caractéristiques de radiographie du thorax, histoire de tabagisme, présence de diabète, cause du décès.

Parmi les variables peropératoires le type de transplantation (uni, bi-pulmonaire, rein-poumons), la disparité de sexe donneur receveur, la nécessité d'une circulation extra-corporelle (CEC) et le temps d'ischémie maximale du poumon ont été pris en compte.

Pour les receveurs les variables suivantes ont été analysées : les facteurs démographiques (âge, sexe), les facteurs liés à la maladie de base (le diagnostic de base, le statut de super urgence, le BMI) ainsi que les valeurs de PaO₂/FiO₂ 24 heures après transplantation et l'antibiothérapie à J0.

Le statut de super urgence est attribué aux patients hospitalisés aux soins intensifs avant transplantation sous ventilation mécanique invasive.

Critères principaux d'évaluation

Les paramètres suivants ont été choisis comme critères principaux d'évaluation : la survie à court terme (30 jours), la survie à moyen terme (1 année), la durée de séjour aux soins intensifs, la durée d'hospitalisation totale ainsi que la nécessité de thérapie de remplacement rénal (hémodialyse ou hémofiltration) pendant les premiers 30 jours après la transplantation pulmonaire.

Statistique

Les variables continues sont présentées par la moyenne +/- écart-type ou la médiane. Les variables catégoriques sont exprimées en nombres et proportions, avec des intervalles de confiance à 95% (IC à 95).

Les variables continues ont été initialement évaluées pour leur normalité en utilisant le Shapiro-Wilk test. Dans le cas de distribution anormale une transformation logarithmique a été effectuée. Les variables continues de la durée totale d'hospitalisation et de la durée de séjour aux soins intensifs ont été transformées en variables catégoriques. Pour la durée de séjour aux soins intensifs, les patients ont été divisés en deux groupes : ceux qui étaient

hospitalisés aux SI 15 jours ou moins et ceux qui sont restés aux SI plus que 15 jours ou sont décédés aux SI. Pour la durée totale d'hospitalisation également deux groupes ont également été formés : les patients qui étaient hospitalisés 40 jours ou moins et ceux qui sont restés à l'hôpital plus que 40 jours ou sont décédés pendant l'hospitalisation.

En fonction de la distribution finale, l'analyse de corrélation univariée a été effectuée en utilisant les tests de Pearson (r) ou Spearman (rs). Toutes les variables significatives dans l'analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié de régression logistique. Une valeur p de $\leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique a été réalisée avec Analyse-it v.3.20.2 (Leeds, UK) et Microsoft Excel for Windows.

Tableau 3. Les caractéristiques de base de receveurs et de donneurs.

CARACTERISTIQUES	NOMBRE analysable	N(%) ou Moyenne +/- ET	Médiane	Quartiles
Receveur				
<i>Démographie</i>				
Sexe (féminin)	118	69(58.4)		
Age (ans)	118	48 +/-13	53	39-58
BMI (kg/m ²)	118	22.52+/-4.83	21.7	18.6-26
<i>Diagnostic de base</i>				
BPCO	118	55(46.6)		
FC	118	18(15.3)		
FPI	118	17(14.4)		
SBO	118	9(7.6)		
HTAP	118	4(3.4)		
Sarcoïdose	118	4(3.4)		
Autres	118	11(9.3)		
<i>Statut pré/ intra/postopératoire</i>				
SU (oui)	118	14(11.8)		
CEC (oui)	118	37(31.3)		
PaO ₂ /FiO ₂ (24h après Tx)	116	303 +/-120	289	218-357
A/B J0 (Kefzol+Zinacef+Cefuroxime)	118	45(38.1)		
<i>Opération</i>				
Tx bi-pulmonaire	118	100(84.74)		
Tx uni-pulmonaire	118	17(14.4)		
Tx uni-pulmonaire gauche	118	7(5.93)		
Tx uni-pulmonaire droite	118	10(8.47)		
Tx rein-poumon	118	1(0.85)		
Donneur				
Sexe (féminin)	118	59(50)		
Age (ans)	118	48.6+/-15.1	51.5	37-61
Tabac (oui)	109	52(47.7)		
Diabète (oui)	115	6(5.2)		
PaO ₂ /FiO ₂ lors du prélèvement	118	360 +/-120	375	295-442
Ischémie maximale du poumon (min)	118	311 +/-77	302	261-360
Rx du thorax sans lésions	118	63(53.3)		
Cause du décès				
Traumatisme crânien	118	26(22)		
Hémorragie cérébrale	118	72(61)		
Encéphalopathie anoxique	118	16(13.6)		
Autre	118	4(3.4)		
Donneur-Receveur : disparité de sexe	118	34(28.8)		

BMI: body mass index; BPCO: broncho-pneumopathie chronique obstructive; FC: fibrose cystique; SBO: syndrome de bronchiolitis obliterante; HTAP:hypertension artérielle pulmonaire;SU:super urgence; CEC:circulation extra-corporelle; A/B:antibiotique; Tx:transplantation; Rx : radiographie

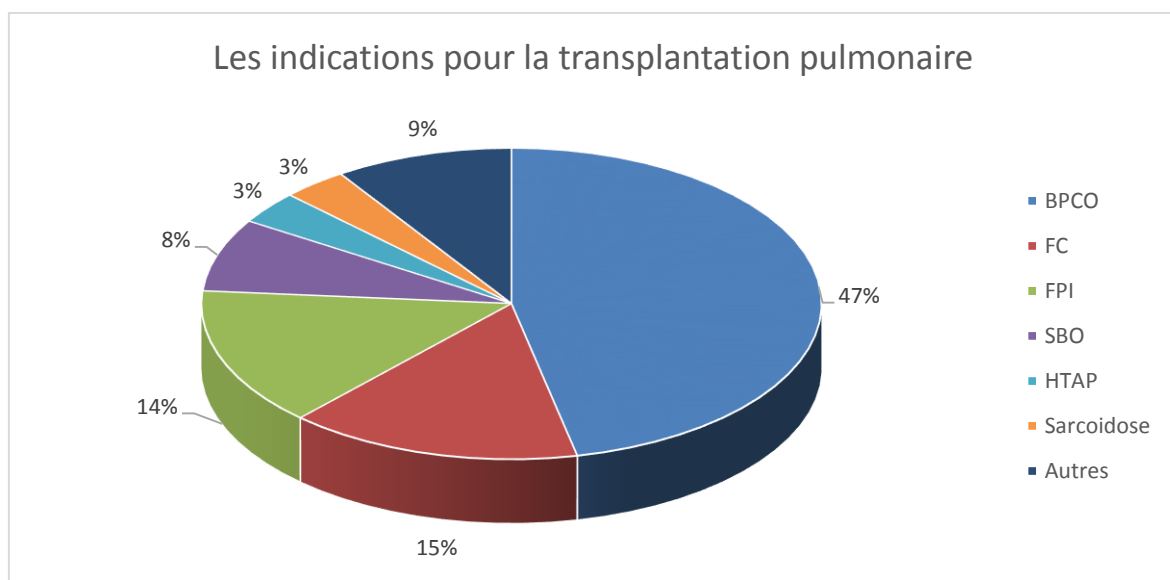
RESULTATS

La population étudiée

119 transplantations pulmonaires ont été effectuées au CHUV dans le centre universitaire romand de transplantation durant la période du 18 Juin 2004 au 26 Décembre 2011. 118 cas ont été retenus pour l'analyse finale (Tableau 3). Une patiente, qui a reçu une transplantation cœur-poumon n'a pas été incluse dans l'analyse. Parmi ces 118 transplantations, il y avait 100 transplantations bi-pulmonaires (84.8%), 17 transplantations uni-pulmonaires (14.4%) et 1 transplantation rein-poumons (0.8%).

Il faut préciser, que pendant la période indiquée, 4 patients ont dû recevoir une retransplantation. Au total, il y a eu donc 118 transplantations pulmonaires chez 114 patients transplantés.

Les indications pour la transplantation pulmonaire étaient les suivantes : BPCO chez 55 patients (46.6%), CF chez 18 patients (15.3%), FPI chez 17 patients (14.4%), BOS chez 9 patients (7.6%), HTAP chez 4 patients (3.4%), sarcoïdose chez 4 patients (3.4%) et 11 patients (9.3%) avec d'autres maladies respiratoires (Figure 1).



L'âge moyen des receveurs était de 48 +/-13 ans (14-66). Il y avait 69 (58.4%) femmes et 49 (41.6%) hommes. Le BMI moyen était 22.5+/-4.8 kg/m² (15-34.6). Il y avait 14 (11.8%) patients qui ont été opérés avec un statut de super urgence et 37 (31.3%) patients pour lesquels un recours à une circulation extracorporelle a été nécessaire pendant l'opération. Les valeurs moyennes de PaO₂/FiO₂ 24 heures après la transplantation étaient de 303+/-120 mm Hg (55-750). Chez 45 patients (38.1%) une céphalosporine de seconde génération a été prescrite dès J0 comme prophylaxie peropératoire. Les autres patients ont reçu une antibiothérapie adaptée aux germes identifiés en pré transplantation.

L'âge moyen des donneurs était de 49 +/-15 ans (14-77). 38% des donneurs avaient plus que 55 ans. Il y avait 59 (50%) femmes et 59 (50%) hommes. Les causes du décès étaient les suivantes : 72 (61%) cas d'hémorragie cérébrale, 26 (22%) cas de traumatisme crânien, 16 (13.6%) cas d'encéphalopathie anoxique et 4 (3.3%) autres raisons. Dans près de la moitié des cas (47.7%) une notion de tabagisme, actif ou ancien, était présente à

l'anamnèse. Chez 46.7% des donneurs la radiographie du thorax était décrite comme pathologique. Chez 6 (5.2%) donneurs parmi les 115 analysés, un diabète était documenté. Les valeurs moyennes de PaO₂/FiO₂ lors du prélèvement étaient 360+/-120 mm Hg (57-590) mm Hg. Des poumons avec des valeurs de PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg au moment du prélèvement ont été considérés acceptables pour la transplantation dans 25% des cas. L'ischémie maximale du poumon transplanté était de 311+/-77 min (130-530). 54 donneurs (45.7%) correspondaient aux critères des 'donneurs marginaux', c'est à dire des donneurs avec la présence d'au moins deux paramètres suivants : l'âge plus que 55 ans, une radiographie du thorax pathologique, un rapport de PaO₂/FiO₂<300 mm Hg ou une notion du tabagisme dans l'anamnèse.

Une disparité de sexe entre donneur et receveur a été constatée sur 34(28.8%) transplantations.

Les paramètres d'évaluation principaux de l'étude.

La survie.

La survie à 30 jours était de 94%. Les causes principales des décès pendant les premiers 30 jours étaient : la défaillance d'organes multiples (3 patients), la défaillance cardiaque ou l'arrêt cardiorespiratoire (3 patients), l'hémorragie peropératoire (1 patient).

La survie à 1 année était de 86.4% (102/118 patients). Les causes des décès pendant la période entre 30 jours et 1 an étaient : la défaillance primaire du greffon (2 patients), le rejet chronique du greffon (2 patients), la défaillance d'organes multiples (2 patients), la défaillance cardiaque ou l'arrêt cardiorespiratoire (3 patients).

La thérapie de remplacement rénale

Pendant les premiers 30 jours après la transplantation la thérapie de remplacement rénale (hémofiltration ou hémodialyse) a été utilisée chez 13 (11.2%) patients parmi 116 transplantation analysées. 2 patients décédés à J0 ont été exclus de cette analyse.

La durée du séjour aux soins intensifs.

La durée du séjour aux soins intensifs était très hétérogène pour les patients analysés avec une durée minimale de 1 jour et durée maximale de 375 jours. Pour simplifier l'analyse les patients ont été divisés en deux groupes : ceux qui étaient hospitalisés aux SI 15 jours ou moins (n=65, 55%) et ceux qui sont restés aux SI plus que 15 jours ou sont décédés aux SI (n=53, 45%).

La durée d'hospitalisation.

Comme pour la durée du séjour aux SI, la durée d'hospitalisation a varié beaucoup d'un patient à l'autre avec une valeur minimale de 12 jours et une valeur maximale de 440 jours. Pour simplifier l'analyse les patients ont été divisés en deux groupes : ceux qui étaient hospitalisés 40 jours ou moins (n=64, 54%) et ceux qui sont restés hospitalisés plus que 40 jours ou sont décédés durant l'hospitalisation (n=54, 46%).

Tableau 4. Les paramètres cliniques d'évaluation.

	PARAMETRE PRINCIPAL	NOMBRE évaluable	Nombre(%)
1	SURVIE à 30 jours	118	111 (94)
2	SURVIE à 1 année	118	102 (86.4)
3	TRR pendant les premiers 30 jours	116	13 (11)
4	Durée du séjour aux SI		
	Séjour < ou = 15 jours	118	65 (55)
	Séjour > 15 jours ou décédé aux SI	118	53 (45)
5	Durée d'hospitalisation		
	Séjour < ou = 40 jours	118	64 (54)
	Séjour > 40 jours ou décédé durant le séjour	118	54 (46)

TRR : thérapie de remplacement rénale ; SI : soins intensifs

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans les tableaux 5 et 6.

**Tableau 5. Corrélations entre les facteurs du donneur et les paramètres principaux
(Analyse univariée)**

N	Paramètre	Survie 30 jours	Survie 1 an	TRR	Durée SI	Durée totale
1	Age	rs = 0.16 p = 0.08	rs = 0.035 p = 0.71	rs = 0.033 p = 0.72	rs = - 0.026 p = 0.77	rs = 0.061 p = 0.51
2	Sexe	rs = -0.036 p = 0.69	rs = 0 p = 1.0	rs = -0.076 p = 0.41	rs = 0.051 p = 0.58	rs = 0.034 p = 0.71
3	Tabac	rs = -0.124 p = 0.19	rs = -0.123 p = 0.2	rs = 0.076 p = 0.43	rs = - 0.088 p = 0.36	rs = 0.025 p = 0.79
4	Diabète	rs = 0.06 p = 0.52	rs = 0.094 p = 0.31	rs = -0.085 p = 0.36	rs = - 0.052 p = 0.58	rs = 0.018 p = 0.84
5	PaO2/FiO2	rs = -0.045 p = 0.62	rs = 0.007 p = 0.94	rs = -0.026 p = 0.78	rs = 0.04 p = 0.66	rs = 0.016 p = 0.86
6	Cause du décès	rs = -0.08 p = 0.92	rs = 0.126 p = 0.17	rs = -0.035 p = 0.7	rs = - 0.098 p = 0.29	rs = - 0.099 p = 0.28
7	Rx du thorax	rs = 0.074 p = 0.42	rs = -0.004 p = 0.96	rs = -0.039 p = 0.67	rs = - 0.1 p = 0.28	rs = - 0.183 p = 0.046

TRR : thérapie de remplacement rénale ; SI : soins intensifs ; CEC : circulation extracorporelle ; BMI: body mass index ; Tx : transplantation ; Rx : radiographie ; r : coefficient de corrélation de Pearson ; rs : coefficient de corrélation de Spearman ;

Tableau 6. Corrélations entre les facteurs du receveur et les paramètres principaux

(Analyse univariée)

N	Paramètre	Survie 30 jours	Survie 1 an	TRR	Durée SI	Durée totale
1	Age	rs= 0.051 p = 0.58	rs= -0.033 p = 0.72	rs= -0.067 p = 0.47	rs= - 0.141 p = 0.12	rs= - 0.042 p = 0.65
2	Sexe	rs= 0.08 p = 0.39	rs= 0.169 p = 0.068	rs= 0.015 p = 0.87	rs= 0.104 p = 0.26	rs= 0.084 p = 0.36
3	SU	rs= -0.13 p = 0.16	rs= -0.084 p = 0.36	rs= 0.12 p = 0.19	rs= 0.301 p = 0.0009	rs= 0.356 p <0.0001
4	Diagnostic	rs= -0.118 p = 0.2	rs= -0.115 p = 0.21	rs= 0.16 p = 0.08	rs= 0.395 p <0.0001	rs= 0.301 p <0.0001
5	BMI	r= -0.061 p = 0.51	r= -0.186 p = 0.044	r= 0.159 p = 0.08	r= 0.159 p = 0.08	r= 0.242 p = 0.0084
6	PaO2/FiO2 24 h	r= 0.069 p = 0.46	r= 0.207 p = 0.026	r= -0.224 p = 0.016	r= - 0.265 p = 0.0043	r= - 0.33 p = 0.0003
7	A/B J0	rs= -0.123 p = 0.18	rs= -0.056 p = 0.54	rs= -0.11 p = 0.24	rs= - 0.168 p = 0.069	rs= - 0.084 p = 0.36
8	Type Tx uni/bi	rs= -0.001 p = 0.99	rs= -0.022 p = 0.81	rs= 0.142 p = 0.12	rs= 0.225 p = 0.0143	rs= 0.135 p = 0.14
9	CEC	rs= -0.294 p = 0.0012	rs= -0.213 p = 0.02	rs= 0.362 p <0.0001	rs= 0.491 p <0.0001	rs= 0.406 p <0.0001
10	Temps d'ischémie	r= -0.195 p = 0.034	r= -0.284 p = 0.0019	r= 0.19 p = 0.042	r= 0.258 p = 0.005	r= 0.219 p = 0.0175

TRR : thérapie de remplacement rénale ; SI : soins intensifs ; CEC : circulation extracorporelle ; BMI: body mass index ; Tx : transplantation ; Rx : radiographie ; SU : super urgence ; A/B : antibiotique ; r : coefficient de corrélation de Pearson ; rs : coefficient de corrélation de Spearman

L'analyse univariée a montré une corrélation significative entre la survie à 30 jours et le temps d'ischémie maximale du poumon ($r=-0.195$, $p=0.034$), ainsi que l'utilisation d'une CEC peropératoire ($rs=-0.294$, $p=0.0012$). Pour la survie à 1 année, les 4 facteurs suivants se sont révélés significatifs : le temps d'ischémie maximale du poumon ($r=-0.284$, $p=0.0019$), la CEC peropératoire ($rs=-0.213$, $p=0.02$), le BMI du receveur ($r=-0.186$, $p=0.044$) et le rapport PaO2/FiO2 à 24 h ($r=0.207$, $p=0.026$). La thérapie de remplacement rénale pendant les 30 premiers jours était associée avec le temps d'ischémie maximale du poumon ($r=0.19$, $p=0.042$), la CEC ($rs=0.362$, $p<0.0001$) ainsi que avec le rapport PaO2/FiO2 à 24 h ($r=-0.224$, $p=0.016$). La durée du séjour aux soins intensifs était corrélée avec le temps d'ischémie maximale du poumon ($r=0.258$, $p=0.005$), la CEC ($rs=0.491$, $p<0.0001$), le statut de super urgence ($rs=0.301$, $p=0.0009$), le diagnostic de base ($rs=0.395$, $p<0.0001$), le PaO2/FiO2 24 h ($r= -0.265$, $p=0.0043$) ainsi que avec le type de transplantation ($rs=0.225$, $p=0.0143$). Il y a également une corrélation entre la durée d'hospitalisation et le temps d'ischémie maximale du poumon ($r=0.219$, $p=0.0175$), la radiographie du thorax du donneur ($rs=-0.183$, $p=0.046$), la CEC ($rs=0.406$, $p<0.0001$), le statut de super urgence ($rs=0.356$, $p<0.0001$), le diagnostic de base ($rs=0.301$, $p<0.0001$), le BMI ($r=0.242$, $p=0.0084$) et le PaO2/FiO2 24 h ($r= -0.33$, $p=0.0003$).

Pour déterminer quels étaient les facteurs prédictifs indépendants des paramètres étudiés, une analyse multivariée (régression logistique) des variables significatives dans l'analyse univariée, a été effectuée. Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7. Corrélations entre les facteurs du donneur/receveur et les paramètres cliniques d'évaluation

N	Paramètre clinique	Facteurs	EC	95% CI
1	Survie à 30 jours	• CEC	-2.8	(-5.05)-(-0.56)
2	Survie à 1 année	• Temps d'ischémie	-0.01	(-0.02)-(-0.006)
3	TRR, les premiers 30 jours	• CEC	2.16	(0.73)-(3.58)
4	Durée de séjour aux SI	• CEC	1.7	(0.64)-(2.77)
5	Durée totale d'hospitalisation	• CEC	1.3	(0.10)-(2.51)
		• PaO ₂ /FiO ₂ 24h après Tx	-0.22	(-0.41)-(-0.03)
		• Rx du thorax (donneur)	-1.28	(-2.38)-(-0.18)
		• BMI	10.15	(3.37)-(16.93)

TRR : thérapie de remplacement rénale ; SI : soins intensifs ; CEC : circulation extracorporelle ; BMI: body mass index ; Tx : transplantation ; Rx : radiographie ; CI : intervalle de confiance (confidence interval) ; EC : estimation de corrélation.

L'analyse multivariée a montré que seulement la CEC (95%CI (-5.05)-(-0.5) ; SE=1.14), parmi les facteurs évalués, était un prédicteur indépendant pour la survie à 30 jours. En effet, la survie à 30 jours était moins bonne chez les patients avec CEC que chez les patients sans CEC (84% et 99% respectivement, figure 2). Pour la survie à moyen terme (1 an), le temps d'ischémie maximale du poumon (95%CI (-0.02)-(-0.006) ; SE=0.005) s'est révélé comme le prédicteur indépendant. La survie à 1 année était nettement inférieure (69%) chez les patients transplantés des poumons avec le temps d'ischémie prolongée (>360 min) par rapport aux autres patients (92%, figure 3). Le recours à une CEC peropératoire apparaît également comme un prédicteur indépendant d'une nécessité thérapie de remplacement rénale pendant les premiers 30 jours (95% CI 0.73-3.58 ; SE=0.72) et pour une durée prolongée du séjour aux soins intensifs (95% CI 0.64-2.77 ; SE=0.54). 27% des patients avec CEC ont nécessité soit une hémodialyse ou une hémofiltration au cours du premier mois après la transplantation contre seulement 4 % pour les patients sans CEC (figure 4). La durée du séjour aux soins intensifs était beaucoup plus élevée pour les patients avec CEC par rapport aux patients sans CEC. Seulement 19% patients avec CEC ont été hospitalisés moins de 15 jours aux SI vs 72% patients qui n'ont pas reçu la CEC peropératoire (figure 5). Concernant la durée totale de l'hospitalisation, 4 facteurs prédictifs indépendants ont pu être identifiés, à savoir la présence d'une CEC (95% CI, 0.10-2.51 ; SE=0.61), la valeur de PaO₂/FiO₂ 24 heures après la transplantation (95% CI (-0.41)-(-0.03) ; SE=0.09), le BMI du receveur (95% CI, 3.37-16.93 ; SE=3.45) ainsi que la Rx du thorax sans lésions chez le donneur (95% CI (2.38)-(-0.18) ; SE=0.56). Seulement un quart de patients avec CEC a séjourné dans l'hôpital moins que 40 jours par rapport à deux tiers de patients sans CEC (figure 6). 71% de patients qui ont présenté un rapport PaO₂/FiO₂ > 300 mm Hg à 24 heures après la transplantation sont restés hospitalisés moins de 40 jours versus 42% des patients avec des valeurs de PaO₂/FiO₂ 24 h < 300 mm Hg (figure 7). Les patients avec un surpoids (BMI>25 kg/m²) ou

les patients obèses ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) sont restés hospitalisés plus longtemps que les patients avec le $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$. En effet, seulement 31% de patients avec un $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ont séjourné à l'hôpital moins que 40 jours versus 64% de patients avec un $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ (figure 8).

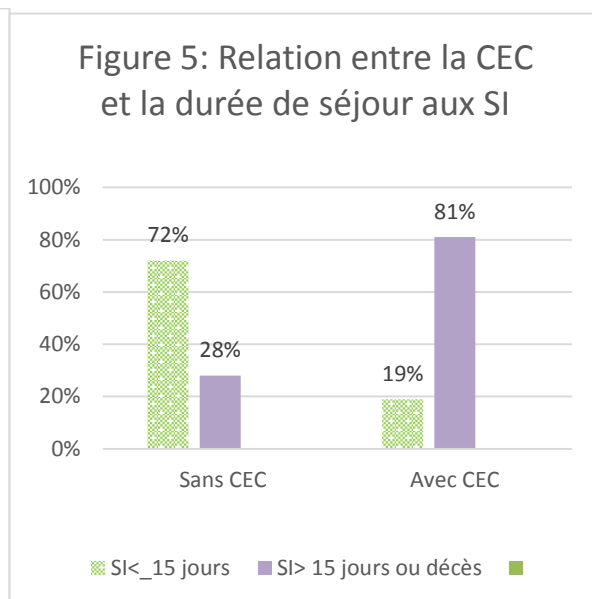
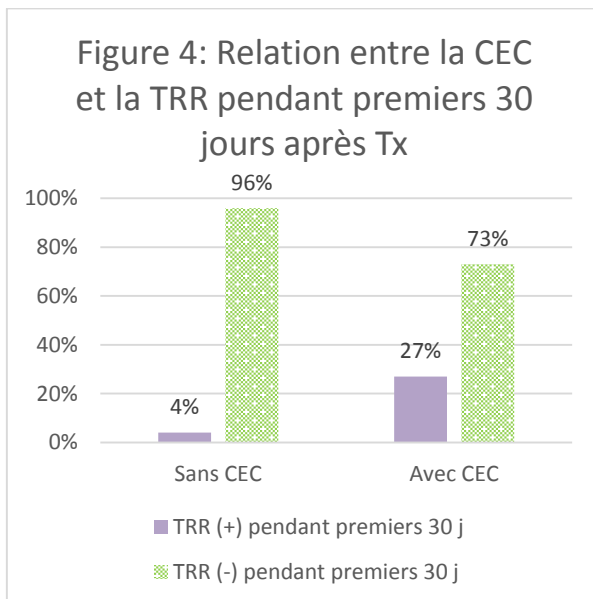
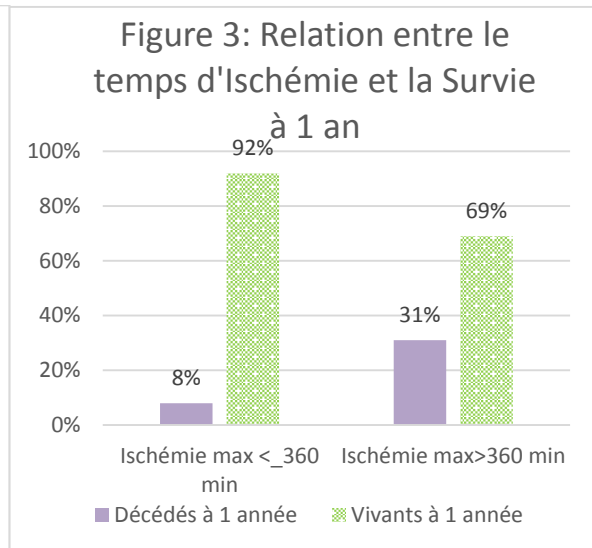
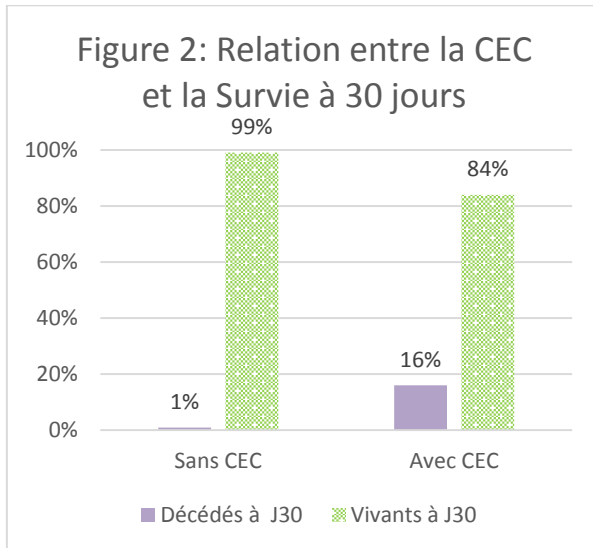


Figure 6: Relation entre la CEC et la durée d'hospitalisation

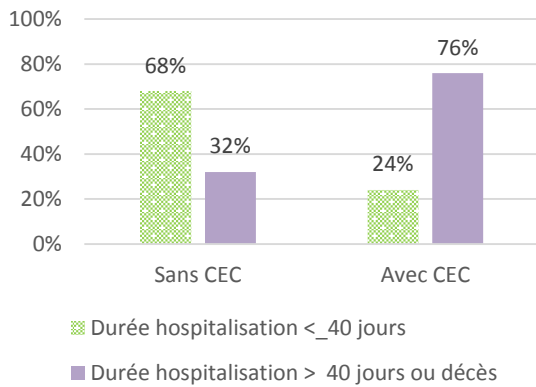


Figure 7: Relation entre le rapport de PaO2/FiO2 24 h et la durée d'hospitalisation

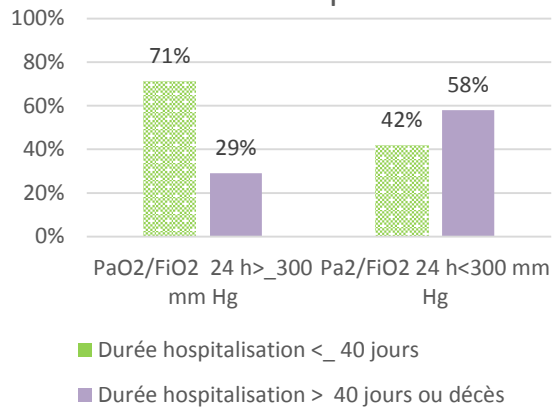
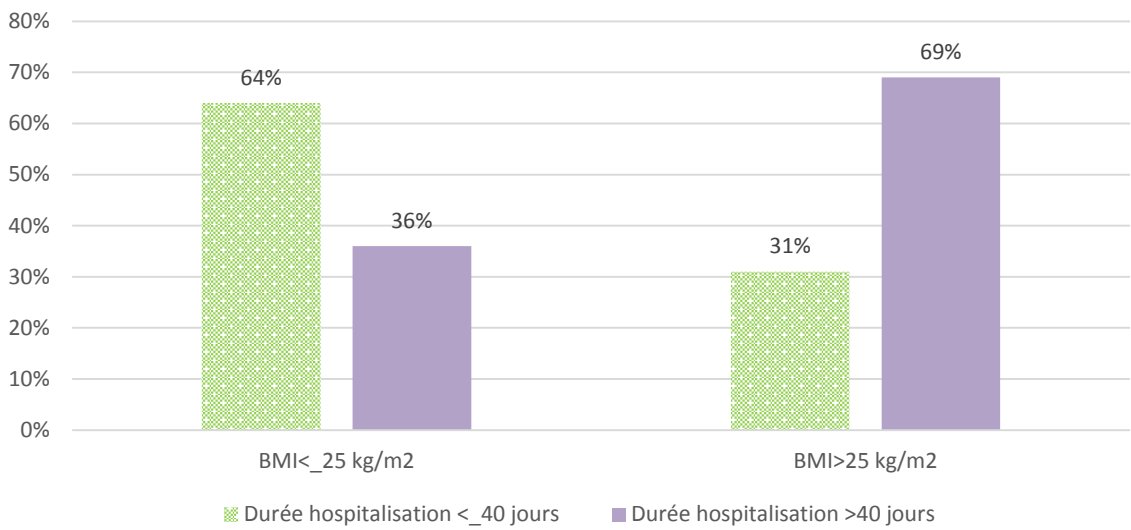


Figure 8: Relation entre le BMI du receveur et la durée d'hospitalisation



DISCUSSION

Le succès d'une transplantation pulmonaire repose sur l'interaction complexe de multiples facteurs. Le but de ce travail était d'identifier quelques paramètres cliniques pertinents impliqués dans l'évolution des 30 premiers jours et jusqu'à 1 année après une transplantation pulmonaire.

Dans notre étude nous avons constaté que la circulation extra-corporelle (CEC) en peropératoire chez les patients transplantés est un facteur de risque significatif de mortalité dans les 30 premiers jours, de séjours prolongés en réanimation et en hospitalier, ainsi que de la nécessité de thérapie de remplacement rénale durant le premier mois.

Depuis plusieurs années, l'assistance circulatoire en transplantation pulmonaire fait partie des outils à disposition mais son utilisation diffère selon les centres. Elle est systématiquement utilisée pendant la greffe chez les patients avec HTAP sévère et est indiquée de manière générale en cas de défaillance hémodynamique, d'hypercapnie ou d'hypoxémie sévère, d'œdème de reperfusion majeur ou de difficultés techniques.

L'influence de l'assistance circulatoire sur le taux de survie après la greffe reste un sujet très débattu [17]. Dans notre étude, l'utilisation de CEC était associée à une diminution de la survie à 30 jours. Dans le groupe de patients avec assistance circulatoire 31 patients (84%) étaient en vie 1 mois après l'opération versus 80 patients (99%) dans le groupe sans assistance.

Plusieurs publications confirment que la morbidité post-transplantation dans le groupe de patients avec l'assistance circulatoire est importante. Ces patients-là sont également plus enclins à devoir être prise en charge par TRR durant les premiers 30 jours après l'opération [18].

Dans notre étude, 10 patients (27%) du groupe avec CEC ont été hémodiafiltrés versus 3 patients (4%) dans le groupe sans CEC. L'insuffisance rénale après une circulation extracorporelle est une complication bien décrite dans la littérature elle-même à l'origine d'un pronostic moins favorable. Une des causes serait liée à la perfusion non pulsatile délivrée par l'assistance. Dans le cas de la transplantation, l'effet néphrotoxique des immunosuppresseurs péjore ce phénomène de même que l'utilisation d'une ECMO en postopératoire.

Nous avons observé également une corrélation entre la CEC et la durée de séjour aux soins intensifs, ainsi que la durée d'hospitalisation totale. 30/37 patients (81%) avec CEC ont été hospitalisés aux SI plus de 15 jours dont 8 patients sont décédés durant leur séjour en réanimation. Parmi les patients sans CEC, seuls 23/81 patients (28%) sont restés en réanimation plus de 15 jours dont 3 patients sont décédés durant leur séjour aux SI. La même tendance est observée pour la durée hospitalière. 28/37 patients (76%) avec CEC sont restés hospitalisés plus de 40 jours. Parmi les patients sans CEC, 26/81 patients (32%) sont restés hospitalisés plus de 40 jours dont 1 patiente est décédée durant le séjour.

L'utilisation de CEC peropératoire est donc dans notre collectif un marqueur prédictif d'évolution défavorable à court terme et d'hospitalisation prolongée. Il n'existe malheureusement pas de test préopératoire fiable qui permette de prédire le besoin de CEC chez le candidat à une transplantation pulmonaire en dehors des cas d'hypertension

pulmonaire sévère avec une pression moyenne supérieure à 40 mmHg et des très rares cas de patients préalablement pneumonectomisés. Il serait par ailleurs probablement erroné de croire qu'une utilisation plus restrictive de cette technique de réanimation diminue la mortalité et les complications post-opératoires.

Dans notre travail nous avons identifié que le temps d'ischémie du poumon est un facteur prédictif indépendant de survie à 1 année, mais avec une différence de risque relativement faible. En effet, les patients avec un temps d'ischémie prolongé (> 360 min) ont montré une mortalité plus élevée par rapport aux patients avec l'ischémie au-dessous de 6 heures. A une année 9/29 patients (31%) avec un temps d'ischémie plus que 6 heures étaient décédés versus 7/89 patients (8%) chez lesquels l'ischémie était inférieure à 6 heures. Il est intéressant de noter que ce paramètre ne joue pas de rôle dans la mortalité précoce où les complications liées à la CEC prédominent.

Les poumons étant extrêmement sensibles aux lésions liées à l'ischémie-reperfusion, il n'est pas surprenant que la sévérité du syndrome de reperfusion soit proportionnelle à la durée d'ischémie des poumons du donneur. Le temps d'ischémie maximal acceptable est de 6-8 heures (22).

La défaillance primaire du greffon (PGD) représente une complication précoce majeure de la transplantation pulmonaire. Elle est responsable d'une morbidité et d'une mortalité significative après l'intervention [10-12]. Les altérations cellulaires et moléculaires associées à l'ischémie-reperfusion ont un impact important sur la mortalité et sur la morbidité post-greffe et sont considérées comme une limitation majeure au succès de la transplantation pulmonaire. Il est établi que les mécanismes responsables pour les lésions dues à l'ischémie-reperfusion, notamment le stress oxydatif et l'inflammation sont à l'origine du développement de défaillance primaire du greffon pulmonaire, ainsi que du rejet aigu et chronique. Le degré de sévérité de PGD est évalué par le score à 3 niveaux établi par l'ISHLT (la Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire) basé sur le rapport de PaO₂/FiO₂ ainsi que sur la radiographie pulmonaire. Le seuil de 300 mm Hg est utilisé pour définir l'existence d'une lésion pulmonaire aiguë comme premier signe du PGD. Même si l'évaluation de la durée de la PGD ne faisait pas partie de notre travail, les données d'un rapport PaO₂/FiO₂ à 24 heures après une transplantation pulmonaire ont été systématiquement récoltées chez les patients transplantés.

Nos résultats montrent que, le rapport PaO₂/FiO₂ mm Hg abaissé à 24 heures après transplantation, un BMI du receveur élevé, l'utilisation d'une CEC ainsi qu'une radiographie du donneur sans lésions sont 4 facteurs de risque significatifs d'une durée prolongée d'hospitalisation. En effet, 58% de patients qui ont présenté un rapport PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg à 24 heures après la transplantation sont restés hospitalisés plus de 40 jours versus 29% des patients avec des valeurs de PaO₂/FiO₂ > 300 mm Hg.

Comme mentionné ci-dessus, le BMI du receveur a eu un impact important sur la durée de séjour à l'hôpital après la transplantation. Les patients obèses (BMI>30 kg/m²), ainsi que les patients avec un surpoids (BMI>25 kg/m²) sont restés hospitalisés plus longtemps que les patients avec un poids normal (BMI entre 18.5-25 kg/m²) ou même inférieur à la norme (BMI<18.5 kg/m²). Parmi les 35 patients avec le BMI>_25 kg/m², 24 patients (69%) ont été hospitalisés plus que 40 jours ou sont décédés durant le séjour (6). Alors que pour les

patients avec un BMI < 25 kg/m² seulement 36% (30/83 patients) sont restés hospitalisés au-delà 40 jours ou sont décédés durant le séjour (3).

L'obésité est considérée comme une contre-indication relative pour la transplantation pulmonaire. On retrouve dans la littérature des données significatives démontrant que l'obésité est un facteur de risque indépendant de mortalité à court et moyen terme [19]. Ces études ont montré que le taux de mortalité ajustée chez les patients avec un surpoids était 15% plus haut que chez les patients avec un poids normal. Pour les patients obèses ce chiffre monte jusqu'à 22 % [20]. Les données récentes confirment donc que l'obésité est un nouveau facteur de risque de lésions pulmonaires aiguës et est corrélée au développement d'une défaillance primaire du greffon (PGD) après la transplantation [21].

Dans notre étude nous avons également observé un lien entre le BMI et le rapport PaO₂/FiO₂ à 24 heures après la greffe. Parmi les patients avec un BMI > 25 kg/m², 24/34 patients (70%) avaient un rapport de PaO₂/FiO₂ à 24 heures au-dessous de 300 mm Hg versus 40/82 patients (49%) avec le BMI < 25 kg/m².

Même si le mécanisme principal de développement de PGD est associé aux lésions locales d'ischémie-reperfusion, l'inflammation systémique joue également un rôle critique dans ce processus. Chez les patients obèses la balance entre les cytokines proinflammatoires et antiinflammatoires, produites par le tissu adipeux, est perturbée et une inflammation systémique chronique peut-être mesurée. Par ailleurs, l'obésité en soi, peut rendre l'opération techniquement plus compliquée avec un temps d'ischémie prolongé et une utilisation plus fréquente de l'assistance circulatoire, ce qui augmente le risque de PGD. En outre, l'obésité abdominale réduit la compliance du système respiratoire, qui contribue au risque plus élevé d'atélectasie postopératoire, de pneumonie et de défaillance respiratoire. Nos résultats confirment la nécessité d'inclure le surpoids et l'obésité dans l'évaluation du rapport bénéfices versus risques de transplantation. La prévention de l'obésité et l'encouragement de normaliser le poids chez les patients avec les maladies respiratoires chroniques, tout en maintenant une masse maigre adéquate, devrait faire partie des objectifs des médecins en charge de patients candidats à une transplantation pulmonaire.

La présence d'une radiographie du thorax du donneur décrite comme pathologique est corrélée dans notre analyse à une meilleure évolution en termes de durée d'hospitalisation. Cela va contre la logique clinique et nous n'avons pas d'explication raisonnable qui permette d'expliquer un avantage à l'utilisation de poumons marginaux, au moins sur le plan de l'imagerie. Il faut cependant rappeler ici que les informations sur la RX du thorax du donneur nous sont transmises exclusivement sous forme de commentaire par Swisstransplant, sans possibilité de visualiser les images. Une analyse plus approfondie de ce paramètre devrait obligatoirement passer par une relecture des clichés.

Si les impacts négatifs d'une CEC peropératoire, d'une PGD à 24 heures ainsi que d'une obésité du receveur font sens cliniquement, il faut également relever l'absence de corrélation avec certains paramètres qui intuitivement auraient pu être impliqués. En particulier nous n'observons pas d'effet délétère lié à l'âge du donneur : la survie à 1 an des patients qui ont reçu des poumons de donneurs âgés plus de 60 ans (32 patients) n'est pas différente de ceux qui ont bénéficié d'organes de donneurs plus jeunes (86 patients) : 87% versus 86% respectivement.

Cela ne signifie pas à notre avis que les caractéristiques des donneurs soient négligeables, mais reflète plutôt le plus grand effet des paramètres liés à l'intervention elle-même (CEC) ou au receveur (BMI) qui priment dans le contexte de la taille de notre collectif.

Limitations de l'étude

L'étude est rétrospective avec un nombre de patients limité. La puissance statistique n'est par conséquent pas forcément suffisante pour identifier certaines corrélations (erreur beta) qui ressortent notamment dans les données du registre de l'ISHLT [3]. La description des radiographies du donneur n'est pas standardisée et sujette à caution. Enfin il faut relever que les paramètres identifiés sont corrélés à une évolution défavorable, sans qu'un rapport de causalité directe puisse être établi. En d'autres termes, il n'est pas certain que de restreindre le recours à une CEC peropératoire, ou de faire maigrir drastiquement les patients en liste d'attente par exemple, soit suivi d'une amélioration des résultats. Il est possible que les paramètres identifiés soient le reflet d'une morbidité autre, mal identifiée, qui elle aurait un rôle causal.

CONCLUSION

Dans notre étude rétrospective monocentrique de 118 transplantations pulmonaires, nous avons identifié que le recours à la circulation extra-corporelle (CEC) en peropératoire est un facteur de risque significatif de mortalité dans les 30 premiers jours, des séjours prolongés en réanimation et en hospitalier, ainsi que de la nécessité de thérapie de remplacement rénale durant le premier mois. Pour la survie à moyen terme (1an), un temps d'ischémie du poumon prolongé (>360 min) a été identifié comme seul facteur prédictif négatif. Enfin, un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg à 24 heures après l'intervention ainsi qu'un $\text{BMI} > 25$ kg/m^2 sont corrélés avec une plus longue hospitalisation. Ces résultats, en accord avec les données existantes de la littérature, pourront permettre une meilleure appréciation du rapport bénéfice-risque lors de l'inscription sur la liste des receveurs et lors de la prise de décision en cas d'offre d'organes.

REFERENCES

1. Kotloff, R.M. and G. Thabut, *Lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(2): p. 159-71.
2. Orens, J.B. and E.R. Garrity, Jr., *General overview of lung transplantation and review of organ allocation*. Proc Am Thorac Soc, 2009. **6**(1): p. 13-9.
3. Yusen, R.D., 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): p. 965-78.
4. Orens, J.B., et al., *International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2006. **25**(7): p. 745-55.
5. Meyer, K.C., *Lung transplantation*. F1000Prime Rep, 2013. **5**: p. 16.
6. Corris, P.A. and J.D. Christie, *Update in transplantation 2007*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(10): p. 1062-7.
7. Cypel, M., et al., *Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation*. N Engl J Med, 2011. **364**(15): p. 1431-40.
8. Krueger, T., C. Berutto, and J.D. Aubert, *Challenges in lung transplantation*. Swiss Med Wkly, 2011. **141**: p. w13292.
9. Attaran, S., A. Chukwuemeka, and J.R. Anderson, *Can lungs be taken for transplantation from donors with a significant smoking history?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013. **17**(1): p. 163-5.
10. Reyes, K.G., et al., *Guidelines for donor lung selection: time for revision?* Ann Thorac Surg, 2010. **89**(6): p. 1756-64; discussion 1764-5.
11. Schiavon, M., et al., *Does the use of extended criteria donors influence early and long-term results of lung transplantation?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2012. **14**(2): p. 183-7.
12. Hook, J.L. and D.J. Lederer, *Selecting lung transplant candidates: where do current guidelines fall short?* Expert Rev Respir Med, 2012. **6**(1): p. 51-61.
13. Burguete, S.R., et al., *Lung transplant infection*. Respirology, 2013. **18**(1): p. 22-38.
14. Hayes, D., Jr., *A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies*. J Cardiothorac Surg, 2011. **6**: p. 92.
15. Diamond, J.M., et al., *Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(5): p. 527-34.
16. Christie, J.D., et al., *The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(11): p. 1312-6.
17. Nagendran, M., M. Maruthappu, and K. Sugand, *Should double lung transplant be performed with or without cardiopulmonary bypass?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011. **12**(5): p. 799-804.
18. George, T.J., et al., *Acute kidney injury increases mortality after lung transplantation*. Ann Thorac Surg, 2012. **94**(1): p. 185-92.
19. Allen, J.G., et al., *The impact of recipient body mass index on survival after lung transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2010. **29**(9): p. 1026-33.
20. Lederer, D.J., et al., *Obesity and underweight are associated with an increased risk of death after lung transplantation*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **180**(9): p. 887-95.
21. Lederer, D.J., et al., *Obesity and primary graft dysfunction after lung transplantation: the Lung Transplant Outcomes Group Obesity Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **184**(9): p. 1055-61.
22. Hengst W. et al. *Lung ischemia-reperfusion injury : a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process*. Am J Physiol Heart Circ Physiol Nov 2010 ; Vol 299 : 1283-99.

23. Orsini B. et al. *Assistance circulatoire et d'oxygénation de nécessité en transplantation pulmonaire : circonstances, facteurs de risque et résultats à court et moyen termes.* Chirurgie thoracique cardio-vasculaire 2011 ; 15(2) :70-75.
24. Alvarez A. et al. *Influence of donor-receipient gender mismatch on graft function and survival following lung transplantation.* Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013 ; 16:426-436.
25. Oliveira N. et al. *Lung transplant for interstitial lung disease :outcomes for single versus bilateral transplantation.* Interact Cardiovasc Thorac Surg 2012; 14 :263-267.
26. George T. et al. *Outcomes and temporal trends among high-risk patients after lung transplantation in the United States.* J Heart Lung Transplant Nov 2012;31(11) :1182-91.
27. Singer J.et al. *The impact of pretransplant mechanical ventilation on short and long-term survival after lung transplantation.* American Journal of Transplantation 2011 ; 11 :2197-2204
28. Lodhi S. et al. *Solid organ allograft survival improvement in the United States : the long-term does not mirror the dramatic short-term success.* American Journal of Transplantation 2011 ; 11 : 1226-1235.
29. Kawut S. *Lung Retransplantation.* Clin Chest Med 2011 June ; 32(2) :367-377
30. Rosenblatt R. *Lung Transplantation in Cystic Fibrosis.* Respiratory Care June 2009;54(6):777-87.
31. Minambres E. et al. *Mortality analysis of patients undergoing lung transplantation for emphysema.* Arch Bronconeumol.2009 ; 45(7) :335-340.
32. Hsu H. et al. *Short-term outcomes of cadaveric lung transplantation in ventilator-dependent patients.* Critical Care 2009 ; 13(4) :1-7.
33. Oto T. et al. *Feasibility and Utility of Lung Donor Score : Correlation With Early Post-Transplant Outcomes.* Ann Thorac Surg 2007;83:257-64.
34. Yusen R. *Technology and Outcomes Assessment in Lung Transplantation.* Proc Am Thorac Soc 2009 ; 6:128-136.
35. Kotloff R., Ahya V. *Medical complications of lung transplantation.* Eur.Respir J 2004 ; 23: 334-342.
36. Studer S.et al. *Lung transplant outcomes : review of survival, graft function, physiology, health-related quality of life and cost-effectiveness.* Eur Resp J 2004 ; 23:674-685