

Année 2005

**APPORT EXPERIMENTAL DES MODELES CANINS EN
TRANSPLANTATION PULMONAIRE HUMAINE**

THESE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

le.....

par

Sébastien HOFFMANN

Né le 03 décembre 1981 à Colmar (Haut-Rhin)

JURY

Président : M.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur : Mme QUINTIN-COLONNA

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : Mme COMBRISSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur COTARD Jean-Pierre

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs PARODI André-Laurent, PILET Charles

Professeurs honoraires: MM. BORDET Roger, BUSSIERAS Jean, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques, THERET Marcel

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. DEGUEURCE Christophe, Professeur

<p>-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur* M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences M. CHATEAU Henri, AERC</p> <p>-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE , MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur* M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur</p> <p>-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE M. BRUGERE Henri, Professeur * Mme COMBRISSEON Hélène, Professeur M. TIRET Laurent, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur * M. TISSIER Renaud, Maître de conférences M. PERROT Sébastien, Maître de conférences</p> <p>-UNITE DE BIOCHIMIE M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE M. CRESPEAU François, Professeur * M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE VIROLOGIE M. ELOIT Marc, Professeur * Mme ALCON Sophie, Maître de conférences</p> <p>-DISCIPLINE : PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES M. MOUTHON Gilbert, Professeur</p> <p>-DISCIPLINE : BIOLOGIE MOLECULAIRE Melle ABITBOL Marie, Maître de conférences contractuel</p> <p>-DISCIPLINE : ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur</p> <p>-DISCIPLINE : ANGLAIS Mme CONAN Muriel, Ingénieur Professeur agrégé certifié</p>
---	--

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjoint : M. POUCHOLON Jean-Louis , Professeur

<p>-UNITE DE MEDECINE M. POUCHOLON Jean-Louis, Professeur* Mme CHETBOUL Valérie, Professeur M. MORAILLON Robert, Professeur M. BLOT Stéphane, Maître de conférences M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences Melle MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel</p> <p>-UNITE D'OPHTALMOLOGIE M. CLERC Bernard, Professeur Melle CHAHORY Sabine, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur * M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences Mme CARSTANJEN Bianca, Maître de conférences contractuel Mme GIRAUDET Aude, Professeur contractuel</p> <p>-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE M. MIALOT Jean-Paul, Professeur * (rattaché au DPASP) M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences (rattachée au DPASP) M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP) Melle CONSTANT Fabienne, AERC (rattachée au DPASP)</p>	<p>- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE M. FAYOLLE Pascal, Professeur * M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences M. MOISSONNIER Pierre, Professeur Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences Mlle RAVARY Béangère, AERC (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences contractuel M. HIDALGO Antoine, Maître de conférences contractuel</p> <p>- UNITE DE RADIOLOGIE Mme BEGON Dominique, Professeur*</p> <p>- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES M. CHERMETTE René, Professeur * M. POLACK Bruno, Maître de conférences M. GUILLOT Jacques, Professeur Melle MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel</p> <p>M. PARAGON Bernard, Professeur (rattaché au DEPEC) M. GRANDJEAN Dominique, Professeur (rattaché au DEPEC) Melle BLANCHARD Géraldine, Professeur contractuel</p>
--	---

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. CERF Olivier, Professeur - Adjoint : M. BOSSE Philippe, Professeur

<p>-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES M. BENET Jean-Jacques, Professeur* M. TOMA Bernard, Professeur Mme HADDAD H0ANG XUAN Nadia, Maître de confér. contractuel Mme DUFOUR Barbara, Maître de conférences M. SANAA Moez, Maître de conférences</p> <p>-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE M. BOLNOT François, Maître de conférences * M. CARLIER Vincent, Professeur M. CERF Olivier, Professeur Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences</p>	<p>- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE M. COURREAU Jean-François, Professeur* M. BOSSE Philippe, Professeur Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences M. PONTER Andrew, Maître de conférences</p> <p>- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences* Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur M. MAILLARD Renaud, Maître de conférences contractuel M. ADJOU Karim, Maître de conférences</p>
--	--

Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique

* Responsable de l'Unité

AERC : Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel

A monsieur le Professeur

De la faculté de Médecine de Créteil

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse

Hommage respectueux

A madame le Professeur QUINTIN-COLONNA,

De l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Pour son aide précieuse, son soutien et sa disponibilité

Toute ma gratitude

A madame le Professeur COMBRISSE,

De l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse

Hommage respectueux

A monsieur le Professeur Dominique METRAS,

De la faculté de Médecine de Marseille

Qui m'a fait partager une partie de ses connaissances sur ce sujet

Toute ma gratitude

A mes parents, ma sœur Anne et ma famille,

Pour leur aide, leur soutien, leur patience et leur amour

A mes amis,

Vincent,

Carlène, Amélie, François, Brice, Laure, Lionel, Elodie, Maryline, Maël, Aurélie

Pour tous ces moments que nous aimons partager ensemble

A tous ceux qui de près comme de loin me sont chers

Table des matières

Table des matières.....	1
Liste des abréviations.....	11
.....	14
Première partie : La transplantation pulmonaire chez l'homme.....	15
Historique de la transplantation pulmonaire chez l'homme.....	15
Statut actuel de la transplantation pulmonaire.....	17
) B Les différents types de transplantation.....	17
<i>La transplantation cardiopulmonaire.....</i>	<i>17</i>
<i>La transplantation monopulmonaire.....</i>	<i>17</i>
<i>La transplantation bipulmonaire.....</i>	<i>18</i>
<i>La transplantation pulmonaire lobaire.....</i>	<i>18</i>
) C Sélection des receveurs.....	18
<i>Considérations générales.....</i>	<i>18</i>
<i>Indications spécifiques.....</i>	<i>19</i>
) b Les bronchopneumopathies obstructives chroniques.....	19
) c La mucoviscidose.....	19
) d La fibrose pulmonaire	20
) e L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et autres maladies vasculaires pulmonaires.....	20
) f Autres indications.....	21
) F Gestion extra-chirurgicale de la transplantation.....	21
<i>Le donneur.....</i>	<i>21</i>
) b Compatibilité avec le receveur	21
) c Cas du donneur en état de mort cérébral.....	22
) a Cas du donneur vivant.....	22
<i>La conservation du poumon (149).....</i>	<i>22</i>
) b la solution de conservation.....	23

) cLes méthodes de conservation.....	24
<i>Mesures protectrices au moment de la reperfusion.....</i>	<i>26</i>
) aPression de reperfusion basse (30).....	26
) bVentilation protectrice (30).....	26
<i>Techniques en cours d'étude.....</i>	<i>27</i>
) cL'apport de surfactant exogène.....	27
) dL'oxyde nitrique (NO).....	27
) eLa pentoxifylline.....	28
) fLa prostaglandine E1 (PGE1).....	28
) gLes antagonistes du facteur d'agrégation plaquettaire (PAF).....	28
) hLes inhibiteurs du complément.....	28
) iLes antagonistes des récepteurs de cytokines.....	29
) II Les complications de la transplantation pulmonaire.....	29
<i>Les lésions d'ischémie-reperfusion (I/R)</i>	<i>29</i>
) aInfluence du donneur.....	29
) bInfluence de l'ischémie froide.....	30
) cConséquence de l'ischémie et de la reperfusion.....	33
<i>Le rejet</i>	<i>38</i>
) dLes différentes formes de rejet.....	38
) eLes mécanismes du rejet.....	39
<i>L'infection.....</i>	<i>42</i>
) aLes infections bactériennes (149).....	43
) bLes infections virales	43
) cLes infections fongiques (149).....	43
) dLes infections parasitaires (149).....	44
) BL'immunosuppression.....	44
<i>La thérapie d'induction (3).....</i>	<i>44</i>
) aLes anticorps polyclonaux (3).....	44
) bLes anticorps monoclonaux (3).....	45
) cLes anticorps anti-récepteurs à l'IL-2 (3).....	45
<i>La maintenance de l'immunosuppression</i>	<i>45</i>
) dLes inhibiteurs de la calcineurine (3).....	45
) eLes antimétabolites et inhibiteurs des mTOR (Mammalian Targets of Rapamycin) (3).....	45

) fLes corticostéroïdes (3).....	46
<i>Le traitement anti-rejet.....</i>	46
) gTraitement du rejet aigu (3).....	46
) hTraitement du rejet chronique (3) (39).....	47
) CRésultats de la transplantation pulmonaire chez l'homme (85).....	47
Deuxième partie : La transplantation pulmonaire chez le chien.....	49
) IHistorique des expérimentations animales.....	49
) ALes autogreffes pulmonaires expérimentales	49
) BLes allogreffes pulmonaires expérimentales.....	50
Les modèles canins en transplantation pulmonaire.....	52
) AIntérêts et limites de l'utilisation du chien.....	52
<i>Intérêts des modèles.....</i>	<i>52</i>
) aParticularités anatomiques.....	52
) bMaîtrise de l'espèce.....	52
<i>Limites.....</i>	<i>52</i>
) cLimites anatomiques.....	53
) dLe réflexe d'Hering-Breuer.....	53
) BTypes de chien utilisés.....	56
) CLes différents modèles.....	56
<i>Approche préliminaire : le modèle d'ischémie chaude (143)</i>	<i>57</i>
<i>Le modèle d'autogreffe pulmonaire (41).....</i>	<i>57</i>
<i>Le modèle d'allogreffe monopulmonaire (144).....</i>	<i>58</i>
<i>Le modèle d'allogreffe bipulmonaire (107).....</i>	<i>59</i>
<i>La transplantation lobaire (51).....</i>	<i>60</i>
) AL'évaluation de la fonction respiratoire du poumon réimplanté.....	60
<i>Examens morphologiques</i>	<i>60</i>
) aRadiographique sans préparation (21).....	60
) bBronchoscopie (21).....	61
) cAngiographie (21).....	61
<i>Examens fonctionnels</i>	<i>61</i>
) aMesure des gaz sanguins (63).....	61
) aParamètres hémodynamiques (63).....	61

) aScintigraphie (1).....	62
<i>Examens histopathologiques.....</i>	<i>62</i>
) bLe lavage broncho-alvéolaire (21).....	62
) cObservation macroscopique du greffon (21).....	62
) dEtude histopathologique et décompte des neutrophiles (63).....	62
) aRatio matière humide/sèche (WDR) (63).....	62
Les différents domaines de recherche.....	63
) ACompréhension de la physiologie du poumon réimplanté.....	63
) BAmélioration des méthodes de conservation.....	63
<i>La solution de conservation.....</i>	<i>63</i>
<i>Le flux rétrograde.....</i>	<i>64</i>
<i>La température de conservation.....</i>	<i>64</i>
) ALes traitements du surfactant.....	65
) BLa prévention des lésions d'ischémie reperfusion.....	66
<i>Les molécules à propriétés antioxydantes.....</i>	<i>66</i>
) aLes inhibiteurs calciques.....	66
) bInhibition de la formation des radicaux libres Fer-dépendants.....	66
) cL'oxyde nitrique (NO).....	67
<i>Actions sur les lipides bioactifs.....</i>	<i>68</i>
) aL'administration d'eicosanoïdes.....	68
) bLes inhibiteurs de la cascade de l'acide arachidonique.....	69
) cLes antagonistes du Platelet Activating Factor (PAF).....	70
<i>Action sur les leucocytes.....</i>	<i>71</i>
) aLa déplétion leucocytaire.....	71
) bAction sur les polynucléaires neutrophiles.....	71
<i>Action sur les cytokines.....</i>	<i>73</i>
<i>Les anticoagulants.....</i>	<i>74</i>
) 5Les inhibiteurs du complément.....	75
<i>Les antagonistes de l'endothéline 1.....</i>	<i>75</i>
) APrévention du rejet aigu.....	76
<i>Contribution à la mise en place des protocoles immunosuppresseurs actuels.....</i>	<i>76</i>
) aEtudes sur la cyclosporine A.....	76
) bEtudes sur le Tacrolimus.....	77
) cEtude sur la thalidomide.....	78

<i>La détection précoce du rejet aigu.....</i>	78
) aL'étude des modifications hémodynamiques	78
) bLa recherche de thiorédoxine ou de ses analogues.....	79
) cAnalyses des cellules du liquide de lavage broncho-alvéolaire.....	79
) dL'expression du VCAM-1.....	80
) BLes nouveaux types de greffons.....	80
<i>Les greffons issus de donneurs en état de mort cardiaque.....</i>	80
<i>La transplantation lobaire.....</i>	82
) aLa bipartition pulmonaire avec transplantation lobaire bilatérale.....	82
) aLa transplantation lobaire bilatérale à partir de donneurs vivants.....	83
) bLa double transplantation lobaire unilatérale à partir de donneurs vivants	84
<i>La xénotransplantation.....</i>	85
Troisième partie : Discussion.....	86
) I Henri METRAS : un pionnier de la transplantation pulmonaire.....	86
) AContribution d'Henri METRAS à la chirurgie thoracique (90).....	86
) BContribution d'Henri METRAS à la transplantation pulmonaire (92).....	86
<i>Technique mise au point (90)(92).....</i>	86
<i>Résultats (90)(92).....</i>	87
<i>Commentaires (90).....</i>	88
Contribution des autres modèles animaux.....	90
) ALe rat.....	90
) ALe lapin.....	90
) BLe Porc.....	90
) CLe mouton.....	90
) DLes primates.....	91
Réglementation et Ethique de l'expérimentation animale.....	92
) ALa réglementation.....	92
<i>En France.....</i>	92
<i>A l'étranger (155).....</i>	92
) AL'éthique.....	93
<i>Les principes d'éthique de base: la règle des 3 « R » (42) (155).....</i>	94
) aLe Remplacement.....	94

) bLa Réduction	94
) cLe Raffinement.....	94
) dLa Responsabilisation.....	94
<i>L'éthique et la transplantation pulmonaire chez le chien.....</i>	<i>94</i>
) aLa chirurgie (98).....	94
) bL'anesthésie et la gestion de la douleur (98).....	95
) cL'euthanasie (98).....	96
Réflexions sur le futur de la transplantation pulmonaire.....	97
) AL'augmentation du nombre de greffons.....	97
<i>La transplantation à partir de donneurs en arrêt cardiaque.....</i>	<i>97</i>
) aL'intérêt de cette pratique.....	97
) aEstimation de la survie du poumon après l'arrêt cardiaque.....	97
<i>La transplantation lobaire bilatérale à partir de donneurs vivants.....</i>	<i>98</i>
) bLa capacité respiratoire du greffon.....	98
) aRésultats actuels (56).....	99
) aLes freins potentiels à son développement.....	99
<i>La xénotransplantation.....</i>	<i>101</i>
<i>Vers un poumon artificiel (35).....</i>	<i>101</i>
) AL'augmentation de la survie des patients traités par l'induction d'une tolérance immunologique.....	102
Conclusion.....	104
Bibliographie.....	105
.....	121

Listes des tableaux et figures

Tableaux

<u>) A : Répartition des centres de transplantation aux Etats-Unis en fonction du nombre de cas toutes transplantations confondues de 1999 à 2002.....</u>	<u>17</u>
<u>) D : Critères généraux de sélection des patients pour la transplantation pulmonaire.....</u>	<u>18</u>
<u>) E : Type de transplantation pulmonaire habituellement proposées en fonction de ses indications principales</u>	<u>21</u>
<u>) G : Critères de sélection idéaux du donneur de poumon.....</u>	<u>22</u>
<u>) H: Recommandations courantes pour la conservation du poumon du Toronto Lung Transplant Group</u>	<u>26</u>
<u>Tableau I: Composition des comités d'éthiques en expérimentation animale, telle qu'elle est définie dans les pays où ils sont obligatoires.....</u>	<u>93</u>
<u>) A : Complications survenues chez 62 donneurs vivants.....</u>	<u>100</u>

Figures

Figure 1 : Evènements chez le donneur avant le retrait de l'organe pouvant contribuer à l'apparition des lésions d'ischémie-reperfusion.....	30
---	-----------

D'après DE PERROT M. et al. (29).....	30
: Formation de radicaux libres durant les phénomènes d'ischémie-reperfusion et d'anoxie-réoxygénation.....	32
D'après DE PERROT M. et al. (29).....	32
: Réaction de Fenton mettant en jeu les formes oxydées et réduites des ions Fer.....	33
D'après DE PERROT et al. (29).....	33
: Schématisation du rôle des leucocytes et des cytokines dans les lésions d'ischémie-reperfusion.....	35
D'après DE PERROT M. et al. (29).....	35
: Principaux lipides bioactifs intervenant dans les lésions d'ischémie-reperfusion.....	36
D'après TISCHFIELD J.A.(150).....	36
: Les deux types d'allo-reconnaissance: directe et indirecte....	41
D'après BENSA JC. (13).....	41
: Rôle des reconnaissances directes et indirectes respectivement dans l'apparition du rejet aigu et chronique.....	42
D'après BENSA JC. (13).....	42
: Anatomie comparée, à la même échelle, du poumon droit de l'homme et du chien.	
D'après FENEIS H. et DAUBER W. (44) et BARONE R. (8)...	54
.....	55
: Anatomie comparée, à la même échelle, du poumon gauche de l'homme et du chien.....	55

: Anatomie comparée, à la même échelle, de la terminaison de la trachée et des grosses bronches de l'homme et du chien.....	56
D'après les schémas d'anatomie de l'université de Brest (14) et BARONE R. (8).....	56
Schématisation du modèle préliminaire d'ischémie chaude	57
D'après SUNOSE et al. (143).....	57
: Schématisation du modèle d'autogreffe pulmonaire.....	58
D'après FABER et BEAITIE (41).....	58
: Schématisation du modèle d'allogreffe monopulmonaire gauche	59
D'après SUNOSE et al. (144).....	59
: Schématisation du modèle d'allogreffe bipulmonaire.....	60
D'après PASQUE et al. (107).....	60
: Schématisation des méthodes d'action des molécules testées chez le chien afin de prévenir l'action délétère des lipides bioactifs.....	71
D'après TISCHFIELD J.A.(150).....	71
: Bipartition du poumon gauche fournissant les deux futurs greffons.....	83
: Modélisation de la technique de double transplantation lobaire unilatérale mise au point par OKUTANI et al.....	84
: Découpage de la collerette d'auricule gauche d'après la technique mise au point par Henri METRAS.....	87
: Modélisation du prototype de poumon artificiel Biolung®	102
D'après le site internet www.Doctissimo.fr (35).....	102

Liste des abréviations

6-MP : 6-mercaptopurine	LAP : Pression atriale gauche
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien	LPD : Low Potassium Dextran
AMPc : Adénosine Monophosphorique Cyclique	MCP : Protéine chimioattractive monocytaire
APACHE : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation	MMF : Mycophénolate mofétil
ATP : Adénosine triphosphate	mTOR : Mammalian Targets of Rapamycin
AZA : Azathioprine	NADPH : Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
BH4 : Tétrahydrobioptérine	NIH : National Institutes of Health
bLES : Bovine lipid extract surfactant (Extraits de lipides du surfactant d'origine bovine)	NO : Oxyde nitrique
BOS : Syndrome de bronchiolite oblitérante	OPTN : Organ Procurement and Transplantation Network
BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive	PaO₂ : Pression artérielle partielle en oxygène
C1-INH : Inhibiteur de la C1-estérase	PaCO₂ : Pression artérielle partielle en dioxyde de carbone
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité	PAF : Facteur d'activation plaquettaire
CMV : Cytomégalovirus	PAP : Pression artérielle pulmonaire
CO : Cardiac output (Débit cardiaque)	PEEP : Pression de fin d'expiration positive
COX : Cyclo-oxygénase	PGE₁ : Prostaglandine E1
CXCR : Récepteur de chimiokine cystéine-X-cystéine	PGI₂ : Prostaglandine I2 ou prostacycline
EDRF : Facteur relaxant d'origine endothéliale	PVR : Résistance vasculaire pulmonaire
eNOS : synthétase endothéliale de l'oxyde nitrique	SaO₂ : Saturation artérielle en oxygène
FDA : Food and Drug administration	SRTR : Registre scientifique des receveurs de transplantation (Scientific Registry of Transplant Recipients)
FIO₂ : Fraction Inspirée en O ₂	SvO₂ : Saturation veineuse en oxygène
GMPc : Guanosine monophosphate cyclique	TAC : Tacrolimus
HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire	TCR : Récepteur des cellules T.
I/R : Ischémie-Reperfusion	TGF : Tumor growth factor
ICAM : Molécule d'adhésion intercellulaire	TNF : Tumor necrosis factor
IFN-γ : Interféron gamma	TXA₂ : Thromboxane A2
IL : Interleukine	UNOS : United Network for Organ Sharing
iNOS : forme inductible de la synthétase de l'oxyde nitrique	VCAM : Molécule d'adhésion vasculaire
ISHLT : International Society for Heart and Lung Transplantation	VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde
	Vi : Volume inspiré
	WDR : Wet/Dry Ratio

Introduction

Le chien, en tant qu'animal de compagnie, est beaucoup moins utilisé que les rongeurs en expérimentation animale. Son utilisation est cependant importante dans certains domaines comme la toxicologie ou les études sur les systèmes cardiovasculaire ou neuromusculaire. Il est également un domaine dans lequel cette espèce a, au fil du temps, suscité l'intérêt des chercheurs : la transplantation pulmonaire.

Dès les premières tentatives expérimentales d'autogreffe et d'allogreffe pulmonaire, l'utilisation du chien était rapportée.

Si le domaine de la transplantation pulmonaire a fait de grands progrès ces cinquante dernières années, aussi bien dans la mise au point d'une technique chirurgicale optimale que dans la prévention du rejet aigu, ces avancées médicales ont toujours été réalisées en parallèle à des expérimentations sur des modèles canins.

Néanmoins, même si ces éléments font aujourd'hui de la greffe de poumon une solution thérapeutique acceptable pour des patients en stade terminal d'insuffisance respiratoire, l'importante pénurie de donneur et l'apparition chez le receveur de complications non négligeables à court et surtout à long terme cantonnent la réalisation de la transplantation pulmonaire à des indications limitées et des résultats décevants par rapport à d'autres transplantations d'organe (rein, foie, cœur).

La transplantation pulmonaire est de ce fait encore sujette à de nombreuses expérimentations visant à contourner ces limites. L'utilisation du chien dans les protocoles expérimentaux, comme elle l'a fait dans le passé, apporte encore de nos jours une grande contribution à ces recherches.

Dans une première partie, nous exposerons, après un bref historique, le statut actuel de la transplantation pulmonaire. Nous nous intéresserons particulièrement aux indications, à la gestion extra-chirurgicale du greffon et du receveur et développerons les complications et les résultats de cette greffe.

Dans la deuxième partie, nous nous intéresserons aux différents modèles canins en exposant tout d'abord les aspects intéressants de leur utilisation puis les domaines de la transplantation pulmonaire dans lesquels ils ont trouvé leur utilité.

Dans la troisième partie, après avoir évoqué les travaux d'Henri METRAS (92) chez le chien, nous discuterons de la contribution des autres modèles animaux, des aspects réglementaires et éthiques de l'expérimentation animale et enfin des perspectives d'avenir de la transplantation pulmonaire.

Première partie : La transplantation pulmonaire chez l'homme

Dans cette première partie, nous évoquerons tout d'abord l'historique de la transplantation pulmonaire pour nous intéresser ensuite au statut actuel de cette procédure, aux méthodes de conservation du greffon, aux différentes complications de cette greffe ainsi qu'aux traitements immunosuppresseurs. La description des différentes techniques chirurgicales ne sera pas développée.

Historique de la transplantation pulmonaire chez l'homme

Dans la soirée du 11 juin 1963, James A. HARDY (59) *et al.* ont courageusement entrepris la première transplantation pulmonaire chez l'homme. Malheureusement, cette expérimentation clinique échoue : le receveur, à un stade avancé de cancer pulmonaire, meurt 18 jours plus tard d'une défaillance rénale. HARDY *et al.* (59) en ont conclu que la transplantation pulmonaire était techniquement réalisable et qu'elle pourrait être utilisée dans le traitement des insuffisances respiratoires.

A partir de 1964, E.N. MESHALKIN *et al.* (89) ont émis l'hypothèse que la transplantation pulmonaire humaine, du fait du mécanisme de dénervation, pourrait être une issue thérapeutique efficace dans le traitement des asthmes réfractaires.

Dans les années qui ont suivi, 23 transplantations pulmonaires ont été réalisées dans le monde par 20 chirurgiens différents (160). Ces premières tentatives se sont soldées par quelques échecs, notamment au Japon, où la transplantation pulmonaire n'est actuellement pas encore largement acceptée.

En 1969, Fritz DEROM *et al.* (33) ont obtenu le meilleur résultat en transplantant un poumon à un patient atteint de silicose. La qualité de vie du patient s'est améliorée tout d'abord transitoirement puis par intermittence pendant une période de 10 mois et demi. Son groupe est alors le premier à démontrer que les crises de rejet après transplantation sont réversibles et que les infections surajoutées peuvent être traitées efficacement.

Cependant, l'intérêt de leurs transplantations était discutable puisque les patients de DEROM *et al.* (33) passaient la plupart de leur temps postopératoire à l'hôpital. De plus, les critères d'éligibilité des receveurs étaient vagues car surajoutés aux complications fréquentes de déhiscence bronchique, beaucoup de patients receveurs étaient très affaiblis au moment de l'opération, étaient souvent respirateurs dépendants ou souffraient d'autres désordres organiques qui limitaient leur capacité de survie.

A cette époque, aucune comparaison avec un lot témoin de patients en stade terminal d'insuffisance respiratoire traités médicalement n'a été publiée. Il était donc difficile de pouvoir juger des bénéfices réels de la transplantation. Au mieux, la comparaison peut s'effectuer avec un patient souffrant d'une insuffisance respiratoire restrictive ayant été sélectionné pour la transplantation et ayant refusé opération. Il a survécu 1,6 ans, c'est-à-dire plus que la durée maximale de survie ayant été observée après transplantation (10,5 mois) (11).

En 1978, 38 humains transplantés étaient recensés dont 9 seulement ont survécu au-delà de deux semaines. La déhiscence bronchique était alors la cause principale d'échec. On a expliqué ce phénomène par une mauvaise différenciation clinique entre rejet et complications infectieuses ainsi qu'à l'utilisation excessive des corticostéroïdes qui empêchaient la bonne cicatrisation et rendaient le terrain propice aux infections (11).

L'abandon des protocoles de corticoïdes à hautes doses, rendu possible par l'utilisation de la ciclosporine A à partir du début des années 1980, a permis une meilleure cicatrisation bronchique et a contribué à l'émergence des premiers vrais succès de transplantation pulmonaire (11).

Deux techniques visant à minimiser l'ischémie des voies respiratoires ont été développées. La première était la réalisation de transplantation du bloc cœur poumon par REITZ *et al.* (111) en 1981, permettant une simple anastomose trachéale distale et le maintien de la circulation collatérale à l'aide des tissus médiastinaux et des vaisseaux coronariens. Le succès clinique de cette méthode a démontré la faisabilité de cette approche pour l'obtention d'une bonne cicatrisation des voies aériennes. Bien que pratiquée initialement pour des patients atteints de graves troubles cardiaques avec hypertension pulmonaire, son indication s'est par la suite élargie à des maladies du parenchyme pulmonaire comme l'emphysème ou la mucoviscidose (11).

Cependant, dans la plupart des maladies pulmonaires primaires, il n'y a pas d'indication à l'allogreffe cardiaque en plus de l'allogreffe pulmonaire. Une alternative à cette technique a alors été d'optimiser la circulation broncho-pulmonaire collatérale en limitant la longueur de la bronche du donneur et en revascularisant l'anastomose avec un pédicule d'omentum. Cette technique a été appliquée à des patients atteints de fibrose pulmonaire et a abouti aux premiers succès de transplantation monopulmonaire du groupe de Toronto en 1986 (152).

En 1989, MAL *et al.* (86) ont démontré que la transplantation pulmonaire simple était un bon traitement palliatif pour des patients atteints de maladies pulmonaires obstructives au stade terminal malgré leurs inquiétudes premières concernant les différences de compliance entre le poumon greffé et le poumon restant.

Des efforts ont été réalisés par la suite pour mettre au point une technique de greffe bilatérale afin d'élargir l'indication de la greffe aux patients atteints de maladies touchant les deux hémithorax. Une méthode de double transplantation pulmonaire en bloc a ainsi été développée en 1988 par PATTERSON *et al.* (109) La réussite de cette méthode était restreinte par une incidence importante de complications due à la déhiscence de l'anastomose trachéale et à la dénervation cardiaque. Afin d'améliorer ces résultats, des essais de transplantation bilatérale séquentielle (consistant à l'implantation des deux poumons l'un après l'autre comme lors d'une transplantation simple) ont été tentés en 1990 et les bons résultats obtenus ont fait de ce type de transplantation la méthode de choix de la transplantation bipulmonaire (107).

Durant ces dernières années, l'utilisation de donneurs vivants a montré son utilité dans la réalisation de transplantation lobaire pour des receveurs nécessitant une transplantation pulmonaire isolée (133).

Statut actuel de la transplantation pulmonaire

Durant la dernière décennie, la transplantation pulmonaire a subi un développement important dans le traitement des insuffisances respiratoires terminales.

Alors que seuls quelques centres de transplantations pulmonaires étaient recensés en 1988, il en existe actuellement dans la plupart des pays développés, dont quatre très actifs au Japon.

Le nombre d'interventions reste cependant limité par rapport à d'autres types de transplantations. Une étude de l'UNOS/OPTN, réalisée de 1999 à 2002, montre que le nombre de transplantations pulmonaires réalisées chaque année par différents centres américains est relativement stable et se situe autour de 6 et 40 en fonction des centres (149).

Les résultats de cette étude sont présentés en détail dans le Tableau I.

) A : Répartition des centres de transplantation aux Etats-Unis en fonction du nombre de cas toutes transplantations confondues de 1999 à 2002

Nombre de transplantations réalisées	1999	2000	2001	2002
1-5	20	19	18	16
6-15	22	21	24	21
16-25	14	14	9	14
26-40	8	9	10	11
>40	2	3	5	3
Totaux	66	66	66	65

D'après THOMAS W *et al.* (149)

) B Les différents types de transplantation

la transplantation cardiopulmonaire

C'est cette technique qui, en 1981, a permis d'obtenir les premiers succès cliniques de la transplantation pulmonaire (111). Après l'explantation du cœur et des poumons, l'intervention, réalisée obligatoirement sous circulation extracorporelle, consiste en une implantation du bloc cœur-poumon avec suture aortique, auriculaire droite et trachéale en sus carénaire (85).

la transplantation monopulmonaire

Mise au point en 1983 par l'équipe de Toronto (152) sur des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, la transplantation monopulmonaire est techniquement beaucoup plus simple que la transplantation cardiopulmonaire. L'intervention réalisée par thoracotomie, comporte une pneumectomie après clampage latéral de l'oreillette gauche, clampage de l'artère pulmonaire et de la bronche suivie d'une implantation du greffon avec suture de l'oreillette, de l'artère pulmonaire et de la bronche. Cette transplantation est réalisée le plus souvent sans avoir recours à une circulation extracorporelle, mais celle-ci peut s'avérer indispensable si un niveau de pression dans l'artère pulmonaire trop important en empêche le clampage (85).

La transplantation bipulmonaire

Cette intervention consistait initialement en une implantation en bloc des deux poumons sous circulation extracorporelle avec suture de l'oreillette gauche, de la trachée basse et de l'artère pulmonaire (109).

La fréquence des complications trachéales a conduit à réaliser par la suite des anastomoses bi-bronchiques. Plus récemment, la transplantation pulmonaire bilatérale séquentielle a été introduite. L'intervention, réalisée par thoracotomie antérieure transverse comporte une greffe monopulmonaire d'un côté puis de l'autre sans avoir recours obligatoirement à la circulation extracorporelle (85).

La transplantation pulmonaire lobaire

La transplantation pulmonaire lobaire s'est développée au cours des dix dernières années pour palier à la pénurie de donneur en chirurgie pédiatrique (9) (56) (91).

Elle consiste en la transplantation des lobes inférieurs droit et gauche à partir d'un ou plus couramment de deux donneurs vivants. La transplantation lobaire bilatérale a été réalisée initialement à la fois sur des adultes de petite taille et des enfants atteints de mucoviscidose mais elle s'étend actuellement à d'autres indications (9) (56).

Cette technique, encore actuellement controversé, est particulièrement intéressante chez les enfants atteints d'insuffisance respiratoire terminale et dont la taille du thorax est inadaptée aux poumons issus de donneurs adultes (133).

) C Sélection des receveurs

Considérations générales

La transplantation pulmonaire est indiquée chaque fois qu'il existe une insuffisance respiratoire terminale avec une espérance de vie limitée et/ou une qualité de vie médiocre du fait d'une activité physique extrêmement limitée (85).

Les critères généraux de sélection des patients sont listés dans le Tableau II.

La définition du moment d'inscription en liste d'attente est un problème complexe. Compte tenu des résultats au long cours de la greffe pulmonaire, il n'est pas raisonnable d'inscrire les patients trop tôt dans le cours évolutif de leur maladie. Cependant, les inscrire trop tard accroît les risques de décès. Le critère classique d'inscription est la survie prévisionnelle inférieure à deux ans, mais il n'est pas toujours simple de prédire cette survie de façon fiable pour un patient donné. Suivant le type de pathologie sous-jacente, un certain nombre de critères peuvent aider à la décision d'inscription du patient sur liste d'attente. Dans les cas les plus complexes, où les patients présentent des contre indications relatives (corticothérapie systémique, ostéoporose, aspergillose...) , l'inscription en liste d'attente doit faire l'objet d'analyses au cas par cas. (85) (149)

) D **: Critères généraux de sélection des patients pour la transplantation pulmonaire**

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Maladie pulmonaire à un stade évolué non accessible à un traitement- Survie spontanée inférieure à 2-3 ans- Absence de dysfonctionnement significatif d'autres organes vitaux tels que le foie, le |
|--|

- rein, le système nerveux central
- Critères psychosociaux :
 - absence de pathologie psychiatrique sévère
 - absence de toxicomanie
 - haut degré de motivation pour la transplantation
 - environnement social et familial adéquat
 - tabagisme arrêté de façon stable
- Etat nutritionnel adéquat (ni dénutri, ni obèse)
- Absence d'infection extra pulmonaire active
- Absence de néoplasie non considérée comme définitivement guérie

D'après MAL H. (85)

Indications spécifiques

Les indications habituelles de la transplantation pulmonaire sont la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), la mucoviscidose et les dilatations des bronches, la fibrose pulmonaire idiopathique, l'hypertension artérielle pulmonaire primitive et le syndrome d'Eisenmenger (patients avec des lésions cardiaques congénitales, le plus souvent communication interatriale ou interventriculaire, et hypertension artérielle pulmonaire sévère responsable de l'inversion d'un shunt initialement gauche-droite (85).

Bronchopneumopathies obstructives chroniques

Cette catégorie, devenue l'indication principale de la transplantation pulmonaire, rassemble principalement les patients atteints d'emphysème et de déficit en antitrypsine $\alpha 1$. La survie des patients est principalement influencée par l'âge, le degré de baisse du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et le niveau de pression artérielle pulmonaire moyenne. Même en cas de VEMS inférieur à 30%, la survie spontanée à 2 ans est généralement de l'ordre de 60 à 70%. L'indication à la greffe ne s'explique donc pas par une menace vitale à court terme, mais plus par la dégradation de la qualité de vie (85).

La transplantation monopulmonaire s'est imposée dans le traitement de cette maladie. Elle est cependant actuellement en compétition avec la transplantation bipulmonaire. Les épreuves respiratoires fonctionnelles sont en effet meilleures après la transplantation bipulmonaire. Cependant, les capacités à l'exercice sont comparables d'une procédure à l'autre. L'avantage de la technique monopulmonaire réside dans sa plus simple technicité, permettant ainsi de greffer des malades plus âgés et à un stade plus avancé. De plus, elle permet de traiter deux receveurs à partir d'un même donneur. La survie à un an des deux procédures est équivalente, néanmoins, les données récentes montrent une meilleure durée de survie à 5 ans en cas de greffe bipulmonaire chez les patients d'âge inférieur à 60 ans. La tendance de nombreux centres est donc de réserver la greffe monopulmonaire aux patients de plus de 60 ans (85) (149).

Mucoviscidose

Cette maladie fait partie des maladies héréditaires les plus courantes et aboutit progressivement à une destruction fibrotique des deux poumons suite à un épaissement des sécrétions des bronches (mais aussi de celles du pancréas). Sans transplantation, la plus grande majorité des patients meurent de détresse respiratoire dans la deuxième ou troisième décennie de leur vie (149).

Un VEMS inférieur à 30% des valeurs théoriques, une PaCO₂ supérieure à 50 mmHg, une PaO₂ inférieure à 55 mmHg sont associés à une survie médiocre et conduisent à proposer la greffe sans tarder mais, là encore, les données cliniques doivent être prises en compte (amaigrissement qui accompagnent l'insuffisance pancréatique, fréquence et sévérité des épisodes d'exacerbation).

La transplantation monopulmonaire reste contre-indiquée, compte tenu du risque de complications septiques pouvant se développer à partir du poumon natif. La transplantation bipulmonaire est donc le plus souvent réalisée. Certaines équipes continuent d'appliquer la technique dite du domino en préférant une greffe cardiopulmonaire et en récupérant le cœur du receveur pour une greffe cardiaque (85).

pulmonaire

La fibrose pulmonaire représente une des indications les moins fréquentes de la transplantation monopulmonaire.

Pour cette maladie, la survie est très imprévisible et les dégradations fonctionnelles irréversibles survenant en quelques semaines ne sont pas rares. Des hypertensions pulmonaires modérées ou parfois sévères sont occasionnellement observées. Cela explique qu'un nombre élevé de patients présentant cette pathologie décède sur liste d'attente. Néanmoins, une VEMS et une capacité vitale (CV) inférieure à 50% des valeurs théoriques et surtout l'échec d'une corticothérapie sont des signes prédictifs d'une évolution défavorable qui invitent à inscrire le patient en liste d'attente. La présence d'une hypercapnie ne doit pas être attendue car elle témoigne d'une menace vitale à court terme.

La transplantation monopulmonaire apparaît ici comme la procédure de choix, avec de bons résultats à court et à long terme. La transplantation bipulmonaire n'est proposée qu'en cas de dilatation bronchique associée à la maladie fibrosante (149).

ension artérielle pulmonaire (HTAP) et autres maladies vasculaires pulmonaires

Dans cette affection, une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 55 mmHg, une pression auriculaire droite supérieure à 10 mmHg, un index cardiaque inférieur ou égal à 2 l/min/m², une SvO₂ inférieure à 63 % sont prédictifs d'une espérance de vie de l'ordre de quelques mois. Néanmoins, ces critères de gravité peuvent rester stables durant plusieurs années chez certains patients et il est donc important d'associer à ces critères des données cliniques suggérant la gravité de la maladie comme l'apparition de syncopes ou d'une dyspnée au moindre effort.

Cette maladie est désormais accessible à un traitement vasodilatateur efficace permettant dans certains cas le retrait du patient de la liste. Il est donc impératif de n'envisager la transplantation que chez les patients présentant une contre indication au traitement vasodilatateur, non améliorés par ce traitement ou y échappant.

Même si la greffe cardiopulmonaire était, jusqu'à la fin des années 1980, la seule à être pratiquée lors d'HTAP primitive, les trois types de transplantation peuvent être réalisés. La greffe monopulmonaire semblait non appropriée du fait de l'irréversibilité supposée de l'insuffisance ventriculaire droite. La faisabilité des greffes monopulmonaires dans l'HTAP a cependant été démontrée en 1989. Dès les premiers jours après la greffe d'un poumon unique, on assiste à une baisse significative des pressions droites et à une augmentation significative de l'index cardiaque. A la suite de ces travaux, des centaines de greffes mono- ou bipulmonaires furent réalisées dans cette indication. Les résultats des greffes mono- et bipulmonaires ne montrent pas de différence significative à 1 et 2 ans mais sont supérieurs à ceux de la greffe cardiopulmonaire.

Cependant, même si la greffe monopulmonaire reste une alternative de traitement de l'HTAP primitive, les greffes bipulmonaires ou cardiopulmonaires sont plus volontiers proposées.

Lors de syndrome d'Eisenmenger, où les modifications hémodynamiques pulmonaires sont secondaires à des malformations souvent complexes et difficilement réparables, la greffe cardiopulmonaire reste le plus souvent incontournable (85) (149).

Le tableau III récapitule les différents types de transplantations proposées en fonction des ses indications majeures.

ications

A côté de ces indications classiques, d'autres indications ont été admises au fil des années, même si le nombre rapporté est souvent faible. Parmi elles figurent la lymphangioléiomyomatose, l'histiocytose X, la sarcoïdose, la sclérodermie avec atteinte extra-respiratoire peu sévère, la microlithiase alvéolaire, la fibrose postradique ou postchimiothérapie après que le cancer initial soit guéri.

Le carcinome bronchioalvéolaire ou la bronchiolite oblitérante ont fait l'objet de tentatives sporadiques décevantes et ne peuvent être considérées comme des indications de la transplantation (85).

) E : Type de transplantation pulmonaire habituellement proposées en fonction de ses indications principales

	Transplantation monopolunaire	Transplantation bipulmonaire	Transplantation cardiopulmonaire
Bronchopneumopathies obstructives chroniques (emphysème, déficit en antitrypsine $\alpha 1$)	+++	++	
Mucoviscidose		+++	+ (technique dite en domino)
Fibrose pulmonaire	+++	+ (si dilatation bronchique associée)	
HTAP	+	+++	+++
Syndrome d'Eisenmenger			+++

D'après MAL H. (85)

) F Gestion extra-chirurgicale de la transplantation

le donneur

ilité avec le receveur

La compatibilité du groupe sanguin du donneur et du receveur est essentielle. On vérifie également l'absence, dans le sérum du receveur, d'anticorps anti-HLA dirigés contre les antigènes HLA portés par les lymphocytes du donneur. Dans la mesure où la recherche du greffon à longue distance s'est généralisée, on ne peut obtenir, avant la mise en route de l'équipe de prélèvement, un

"cross-match" entre le sérum du receveur et les lymphocytes du donneur réel. Des "cross-match" sont donc réalisés à l'avance sur une série de lymphocytes tests représentant tous les donneurs potentiels (tous les antigènes HLA connus) (149).

Donneur en état de mort cérébrale

La rareté des greffons est le principal obstacle actuel au développement de la transplantation pulmonaire. En effet, la plupart des processus aboutissant à l'état de mort cérébrale (trauma, accident vasculaire cérébral) conduisent à des modifications significatives du parenchyme pulmonaire comme tels des contusions, des infections ou encore des oedèmes pulmonaires.

Seuls 20% des donneurs d'organes en état de mort cérébrale rassemblent les critères énoncés pour la transplantation pulmonaire (149).

Le donneur ne doit avoir aucun antécédent de pathologie pulmonaire et un bilan radiographique ne doit montrer aucune anomalie thoracique.

La bronchoscopie, lorsqu'elle est réalisée, révèle assez fréquemment des sécrétions mucopurulentes qui semblent contenir une variété de microorganismes. Ceci n'est pas une contre indication spécifique pour l'intervention si les autres critères du donneur sont convenables. Cependant, l'aspiration bronchique de pus en nature est une contre indication définitive de la transplantation (149).

Les critères de sélection du donneur idéal sont regroupés dans le tableau IV (149).

) G : Critères de sélection idéaux du donneur de poumon

Age < 55 ans Absence d'antécédents de maladie pulmonaire Radiographies thoraciques normales Echanges gazeux adéquats : PaO ₂ > 300 mmHg à une FIO ₂ de 100 % ; Pression de fin d'expiration positive à 5 cm H ₂ O. Examen bronchoscopique normal Sérologie négative pour le VIH et l'hépatite B Groupe sanguin compatible avec le receveur Taille du poumon compatible avec la taille du thorax du receveur

D'après THOMAS W *et al.* (149)

Donneur vivant

La pénurie de donneur représente la principale limite au progrès de la transplantation pulmonaire. Un des remèdes proposés au cours des années 90 est l'utilisation de donneurs vivants chez lesquels un seul lobe est prélevé. Ce procédé, assez controversé, n'est néanmoins pas couramment pratiqué et les donneurs vivants ne représentent qu'environ 2% des donneurs de parenchyme pulmonaire. Son indication majeure est la transplantation lobaire bilatérale qui a été développé notamment en transplantation pédiatrique. (149)

Cependant, BATTAFARANO *et al.* ont publié en 2000 une étude sur plus de 60 cas de donneur vivants qui reporte un taux de complication de 60% chez ces derniers. Même si aucune mort n'a jamais été reportée, le risque pris par un donneur vivant sain demeure un obstacle important qui limite l'utilisation de cette pratique en réponse à la pénurie de donneurs (10).

La conservation du poumon (149)

La conservation du poumon est une étape importante car elle vise à éviter les lésions pulmonaires liées à l'ischémie et à minimiser l'apparition d'oedème à la reperfusion. Se basant au départ sur la conservation d'autres organes, de nombreuses études ont, au fil du temps, mis au point des techniques plus appropriées aux particularités fonctionnelles et biologiques du poumon. Même si des différences existent entre les centres, le principe de base reste le même. Elles ont globalement comme objectif la vidange sanguine du poumon, la prévention des collapsus et des oedèmes alvéolaires et la mise en hypothermie de l'organe.

Après une héparinisation systémique du donneur et juste avant l'arrêt circulatoire, un vasodilatateur pulmonaire comme de la prostaglandine E1 (PGE1) est utilisé, généralement directement en bolus dans l'artère pulmonaire. La perfusion pulmonaire est ensuite réalisée en maintenant le poumon légèrement ventilé et à une fraction d'oxygène (FIO₂) supérieure à celle de la pièce. La libération de la solution de conservation se fait généralement de manière antegrade (c'est à dire dans le sens de la perfusion sanguine) à travers l'artère pulmonaire. La perfusion rétrograde (c'est-à-dire dans le sens inverse de la perfusion sanguine), réalisée avant ou après la perfusion antegrade serait intéressante, en particulier chez les donneurs présentant un risque de thromboembolie pulmonaire, car elle permettrait d'identifier et de pouvoir évacuer les caillots sanguins.

Après l'extraction, le greffon est immergé dans une solution cristalloïde glacée et maintenu semi-ventilé durant le transport.

Cette technique permet de préserver convenablement la fonctionnalité du poumon après un temps d'ischémie de 6 heures, même si certains groupes ont observé des succès après 8 à 10 heures d'ischémie.

De nombreuses autres stratégies sont actuellement expérimentalement mises au point afin d'améliorer encore dans le futur les procédés de conservation du poumon.

de conservation

La plupart des centres ont adopté une technique de simple perfusion à travers l'artère pulmonaire pour la conservation du poumon du fait de la simplicité de cette méthode. Les solutions de conservations ayant été étudiées comportent principalement des solutions de type intracellulaires (concentration haute en K⁺ et faible en Na⁺) comme l'Euro-Collins® ou la solution de perfusion de l'Université du Wisconsin® et des solutions de type extracellulaires (concentration basse en K⁺ et haute en Na⁺) comme le LPD (Low Potassium Dextran) et le Celsior®. Historiquement, la solution Euro-Collins® a été développée pour la conservation du rein, la solution de l'Université du Wisconsin® pour celle du foie et le Celsior® pour celle du cœur. Le LPD est la seule solution ayant été spécifiquement mise au point pour la conservation pulmonaire. La solution de LPD-glucose (solution LPD complétée en glucose) (Perfadex, Vitrolife, Goteborg, Sweden) a été approuvée pour la pratique et de nombreux centres l'utilisent désormais (30).

L'effet bénéfique du LPD est dû à la basse concentration en potassium combinée à la présence de dextrose. La concentration basse en potassium est moins préjudiciable à l'intégrité fonctionnelle et structurelle des cellules endothéliales qui produisent ainsi moins de radicaux libres et relarguent moins de substances vasoconstrictrices. La présence de dextrose améliore la déformabilité des érythrocytes, prévient leur agrégation. Il provoque également la désagrégation des cellules déjà agrégées en plus d'un effet antithrombotique induit par le recouvrement des surfaces endothéliales et des plaquettes. Ces effets améliorent la microcirculation pulmonaire et préservent la barrière endothélio-épithéliale, ce qui réduit l'extravasation d'eau et de protéines au moment de la reperfusion (30).

De plus, des études *in vitro* ont montrée que la solution LPD exerçait un effet supprimeur sur le chimiotactisme des cellules polynuclées, qu'elle était moins cytotoxique pour les pneumocytes de type II et qu'elle maintenait une meilleure activité de l'ATPase de l'épithélium alvéolaire durant la période d'ischémie à froid par rapport aux solutions Euro-Collins® et de l'Université du Wisconsin®. Ceci contribue à une moindre peroxydation des lipides et à une meilleure conservation des fonctions du surfactant à la fin des périodes d'ischémie et de reperfusion (114) (137).

des de conservation

Volume et pression de la perfusion pulmonaire

Les études menées par HAVERICH *et al.* (64) avec la solution Euro-Collins ont démontré que les poumons perfusés avec un volume important et à une vitesse élevée (60 mL/kg en 4 minutes) présentaient un meilleur refroidissement et un meilleur fonctionnement après reperfusion que des poumons perfusés à des volumes et des vitesses inférieures.

Cependant, STEEN *et al.* (134) ont proposé l'utilisation de 150 à 180 mL/kg de LPD-glucose pour obtenir un meilleur lavage de la partie antérieure du poumon qui est généralement moins bien perfusé du fait de la position debout.

Plus récemment, SASAKI *et al.* (119) ont étudié l'influence de la pression de perfusion dans l'artère pulmonaire de lapins et ont observé que les poumons perfusés à des pressions de 10 à 15 mm Hg montraient de meilleurs résultats qu'à des pressions de 5, 20 ou 25 mm Hg. Ils ont également observé que des pressions de 20 mm Hg ou plus étaient associées à une production significativement moindre d'oxyde nitrique endogène, ce qui peut avoir un effet préjudiciable sur le poumon après reperfusion.

La pression de perfusion recommandée doit donc se trouver entre 10 et 15 mmHg (69).

Température de la solution de perfusion

D'après DE PERROT *et al.* (30), une température de solution de perfusion de 23°C entraînerait des résistances vasculaires moindres et un meilleur lavage du réseau capillaire qu'à une température de 10°C. Cependant, les expériences ont été menées sur de petits animaux chez qui le refroidissement du poumon était obtenu plus rapidement que chez l'homme, limitant ainsi la période d'ischémie chaude (2).

STEEN *et al.* (134) ont alors observé, qu'il faudrait collaber le poumon durant son refroidissement par immersion pour lutter contre les effets calorifiques de l'air si la température de perfusion était maintenue à la température ambiante.

L'analyse ultrastructurale du poumon à différents stades de sa conservation a toutefois montré que les préjudices causés par une perfusion froide étaient minimes par rapport à ceux induits par l'ischémie (43).

La perfusion du poumon avec une solution hypothermique est, pour cette raison, recommandée. La pratique courante, comme l'ont montré HOPKINSON *et al.* (69) en 1998, nous apprend que 70% des centres utilisent des solutions de 0° à 5°C et 30 % de 5 à 10°C.

Température de l'immersion

D'après DATE *et al.* (25) une immersion à 10°C apporterait de meilleurs résultats fonctionnelles qu'une immersion à 4°C ou à 15°C et plus. Cependant, ces résultats sont controversés et ne sont pas confirmés par certains groupes. De plus, les poumons préservés à 10°C nécessitent un

apport important de substrats métaboliques et les risques d'apparition de lésions augmentent rapidement si la température dépasse 10°C au cours de la conservation (30).

Pour augmenter cette marge de sécurité, il est recommandé de préserver l'organe à une température inférieure à 10°C (30)(149).

Ventilation et oxygénation du poumon

Même si un poumon atelectasié peut être préservé durant 5 à 6 heures chez l'homme, de nombreuses expériences réalisées depuis 1970 prouvent que la conservation de l'organe est meilleure s'il est ventilé avec de l'oxygène (30).

Ainsi, l'expansion pulmonaire réalisée avec de l'oxygène durant la période ischémique le préserve de la dégradation par trois mécanismes (31):

- 1) le métabolisme aérobie est en partie maintenu
- 2) l'intégrité du surfactant pulmonaire est préservée
- 3) elle préserve le transport des fluides épithéliaux

Pendant l'ischémie, les poumons ventilés sont encore partiellement capables de produire de l'énergie par la voie aérobie. Ceci prévient l'accumulation de substrats métaboliques et retarde la mort cellulaire. De plus, les membranes alvéolocapillaires sont mieux préservées : les quantités de protéines totales et de lactate déshydrogénase retrouvées dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire sont alors significativement inférieures à celles observées si les poumons sont préservés dans un état atelectasié ou ventilé avec de l'azote pur. La compliance du poumon, la sécrétion du surfactant et la clairance du liquide alvéolaire sont également meilleures lorsque le poumon est ventilé. L'atelectasie est associée à de plus grandes résistances vasculaires et donc à un mauvais remplissage du poumon par la solution de conservation (31).

Cependant, une distension trop importante du poumon est préjudiciable à sa conservation et risque de provoquer des traumatismes. Il est ainsi recommandé de limiter l'insufflation à 50% des capacités pulmonaires totales avec une pression maximale de 10 à 15 cm H₂O (30).

Il est utile d'amener au poumon une quantité suffisante d'oxygène durant sa conservation pour maintenir le métabolisme aérobie. Cependant, une fraction d'oxygène supérieure à 50% serait associée à une peroxydation des lipides plus importante. Pour cette raison, la fraction d'oxygène recommandée doit être inférieure à 50% (53).

Ainsi, durant la perfusion, de nombreux centres pratiquent une ventilation artificielle du poumon en conservant une pression de fin d'expiration positive (PEEP) égale à 5 cm H₂O pour éviter l'apparition d'œdème. Durant, l'immersion, le poumon est simplement insufflé (149).

Flux rétrograde

Le flux rétrograde, qui correspond à l'administration de la solution de conservation à travers l'oreillette gauche ou la veine pulmonaire avec drainage par l'artère pulmonaire a été décrit pour la conservation du cœur et du poumon. Le flux rétrograde lave le sang à la fois de la circulation bronchique et pulmonaire, limite l'effet de la vasoconstriction artérielle pulmonaire sur la distribution de la solution de conservation et permet d'expulser les caillots de sang ou les embolies qui peuvent être présents dans les artères pulmonaires (20).

Le flux rétrograde serait plus avantageux que le flux antérograde, puisqu'il serait associé à une meilleure clairance des globules rouges à l'intérieur des capillaires, à une meilleure distribution de

la solution le long du tronc trachéobronchique et à une altération moindre du surfactant (138). Cependant, un prétraitement à la prostaglandine E1 s'avère tout de même utile (30).

Suite à ces résultats, de nombreux groupes utilisent désormais une procédure combinant un flux antérograde par l'artère pulmonaire suivi d'un flux rétrograde à travers chacune des veines in situ alors que le poumon est encore ventilé (30).

Le Tableau V récapitule les recommandations courantes pour la conservation du greffon énoncées par le Toronto Lung Transplant.

) H : Recommandations courantes pour la conservation du poumon du Toronto Lung Transplant Group

Solution de conservation	Perfadex®
Volume de la perfusion de solution antérograde	50-60 ml/kg
Volume de la perfusion de solution rétrograde	250 ml à travers la veine pulmonaire
Pression dans l'artère pulmonaire durant la perfusion	10-15 mm Hg
Température de la solution de perfusion	4-8°C
Ventilation du poumon durant la perfusion	Vi= 10 ml/kg et PEEP= 5 cm H2O
Oxygénation	< 50 % FiO2
Réinsufflation du poumon (pression dans les voies respiratoires lors du transport)	15-20 cm H2O
Température d'immersion	4-8°C
Vi : Volume d'inspiration, PEEP : Pression de fin d'expiration positive	

D'après de DE PERROT M et KESHAVJEE S. (30)

Mesures protectrices au moment de la reperfusion

Reperfusion basse (30)

Durant les 10 premières minutes de la reperfusion, le suivi de la pression artérielle pulmonaire est d'une importance capitale. En effet, la perméabilité est transitoirement élevée durant cette phase et des dommages pulmonaires irréversibles, un œdème pulmonaire ou une séquestration des leucocytes peuvent survenir si la reperfusion se fait trop rapidement. La réintroduction progressive du flux sanguin durant les 10 premières minutes réduit les lésions pulmonaires et améliore le fonctionnement du poumon réimplanté.

L'utilisation de la circulation extra-corporelle pouvant activer la libération de médiateurs pro-inflammatoires, son utilisation est le plus souvent limitée au cas d'hypertension et aux patients ne pouvant pas tolérer une ventilation ou perfusion unilatérale. Cependant, l'utilisation de la circulation extra-corporelle est utile puisqu'elle permet de reperfuser le poumon implanté avec une pression artérielle contrôlée sur une période de temps prolongée.

Protection protectrice (30)

Bien que la ventilation artificielle soit essentielle pour des patients subissant une transplantation pulmonaire, des études ont montré qu'elle pourrait empirer des lésions pulmonaires préexistantes ou

créer elle-même des dommages. Une étude sur des rats a montré qu'une ventilation artificielle trop agressive (haut volume d'inspiration et PEEP basse) dégradait significativement le fonctionnement du poumon après 3 heures de reperfusion comparée à une ventilation modérée (dite protectrice).

Le groupe de Toronto recommande de réinsuffler le poumon avant la reperfusion avec une pression dans les voies aériennes basse de 20 cmH₂O, puis de ventiler le poumon avec une fraction d'oxygène de 50% ou moins, une PEEP de 5 cm H₂O et une pression maximale dans les voies respiratoires de 20 à 25 cm H₂O.

Techniques en cours d'étude

En plus des techniques courantes de conservation décrites ci-dessus, de nombreux autres protocoles sont actuellement développés afin de contrecarrer les effets néfastes liés à la reperfusion de l'organe suite à sa période d'ischémie. Il est utile de développer certaines d'entre elles, puisqu'elles sont à l'origine de nombreux protocoles expérimentaux réalisés sur des animaux, en particulier chez le chien et le rat.

Le surfactant exogène

Il a été montré que les anomalies du surfactant faisaient partie du complexe des lésions d'ischémie-reperfusion (phénomène que nous allons développer par la suite). Cependant, il semblerait que la plupart de ces altérations apparaissent dès la phase d'ischémie (30).

Des études expérimentales et des observations cliniques ont montré que l'apport de surfactant exogène améliore la fonction pulmonaire après transplantation (82) (101). Ainsi cet apport améliore la récupération immédiate du patient et a un effet bénéfique sur le métabolisme du surfactant endogène jusqu'à une semaine après la transplantation (30).

Nitrique (NO)

Le NO est un gaz inorganique facilement diffusible. Son rôle en tant que médiateur n'a été découvert que vers la fin des années 80. Il est synthétisé à partir d'un acide aminé précurseur : la L-arginine par une réaction d'hydroxylation/oxydation. L'enzyme nécessaire à ces réactions est la NO synthétase (NOS), une enzyme Ca²⁺/calmoduline dépendante. Le monoxyde d'azote ainsi libéré active une guanylate cyclase responsable de la formation de GMP cyclique. Le GMPc formé va ensuite stimuler des protéines kinases qui vont à leur tour activer des protéines et stimuler des processus cellulaires (30) (146).

L'oxyde nitrique est un vasodilatateur produit par les cellules endothéliales. En plus de cette propriété, il semblerait jouer un rôle critique dans le maintien de l'intégrité vasculaire du fait de ses interactions avec les neutrophiles, les plaquettes et les cellules endothéliales (146).

Il a été montré expérimentalement que le taux d'oxyde nitrique (NO) endogène diminue après l'ischémie et la reperfusion du poumon aussi bien chez l'homme que chez les animaux. Ce phénomène est également accompagné d'une augmentation de l'expression de la NO synthétase endothéliale (eNOS), ce qui laisse suggérer que le NO produit est rapidement détruit par les radicaux libres après la reperfusion et/ou que l'ischémie-reperfusion est associée à une libération d'inhibiteurs de l'eNOS (30).

De nombreuses stratégies ont ainsi été développées pour compenser la baisse de la quantité de NO durant la transplantation pulmonaire. Elles peuvent s'appliquer aux donneurs et aux receveurs et consistent à apporter une molécule précurseur du NO comme la L-arginine, à augmenter les effecteurs en aval du NO comme la cGMP ou en l'apport de NO exogène. Le NO exogène peut ainsi être donné directement par inhalation (52), ou indirectement par perfusion d'un donneur de NO comme le FK409 (142), le nitroprussiate, le glycéryl trinitrate, la nitroglycérine ou le SIN-1.

D'autres méthodes vont agir directement sur l'activité de l'enzyme eNOS par addition d'un de ses cofacteurs à la solution de conservation (tétrahydrobiopterine, BH4), ou par transfection du donneur, avant l'extraction du poumon, par un adénovirus contenant l'eNOS (30).

Ces stratégies ont montré expérimentalement leur efficacité et semblent avoir des effets prolongés si elles sont initiées avant le début des lésions de reperfusion. Cependant, le NO peut réagir avec l'anion superoxyde et former de l'acide peroxy-nitrique, un oxydant hautement réactif pouvant entraîner la libération d'endothéline-1, endommager les pneumocytes II et causer des affections structurelles et fonctionnelles du surfactant. Ceci explique pourquoi certains auteurs ont montré que l'apport de NO durant l'ischémie ou la reperfusion peut être inutile et même nocif, surtout s'il est donné avec une haute fraction d'oxygène inspirée immédiatement après la reperfusion (30).

ifylline

L'administration de pentoxifylline réduit les dommages liés au phénomène d'ischémie-reperfusion lors de transplantation expérimentale de poumon et de foie. Cette molécule inhibe la séquestration leucocytaire dans le poumon et prévient ainsi la libération ultérieure de radicaux libres et de cytokines (30) (103).

rostanolone E1 (PGE1)

La prostaglandine E1 a montré ses effets bénéfiques lors de son ajout à une solution de conservation de type intracellulaire telle l'Euro-Collins® ou la solution de l'Université du Wisconsin®. Ces effets peuvent être attribués tout d'abord à sa propriété vasodilatatrice qui conduit à une meilleure distribution de la solution de conservation mais également à la stimulation de la protéine kinase AMPc dépendante durant la phase d'ischémie qui réduit la perméabilité capillaire, l'adhésion des neutrophiles et l'agrégation plaquettaire (4) (30).

L'administration de prostaglandine E1 serait également intéressante durant la phase précoce de la reperfusion pour des effets « anti-inflammatoires » : l'administration continue de PGE1 durant la reperfusion est associée à un changement du profil des cytokines : de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IFN- γ et l'IL-2 vers des cytokines anti-inflammatoires (IL-10) (27).

inhibiteurs du facteur d'agrégation plaquettaire (PAF)

Le PAF est potentiellement un fort médiateur de l'inflammation qui peut être libéré par une grande variété de cellules comme les macrophages, les plaquettes, les cellules endothéliales, les mastocytes et les neutrophiles. Il exerce ses effets biologiques par activation des récepteurs plaquettaires stimulant ainsi leur agrégation et induisant la libération de cytokines et l'expression de molécules d'adhésion (30). Puisqu'il n'existe pas d'inhibiteur spécifique de la biosynthèse du PAF, des études ont montré le rôle de ce facteur dans les lésions d'ischémie-reperfusion en bloquant ses récepteurs (67).

inhibiteurs du complément

Des études sur les lésions d'ischémie-reperfusion du poumon ont montré que l'activation du système du complément après la reperfusion conduisait à des dommages cellulaires par des mécanismes directs et indirects. Le récepteur 1 du complément est un antagoniste naturel du complément qui, en inhibant sa cascade d'activation, réduit son action délétère (111). Une étude randomisée chez l'homme a également montré que l'inhibiteur du complément améliorait l'oxygénation du poumon, l'extubation des patients ayant reçu la molécule étant plus précoce que

dans un lot témoin ne l'ayant pas reçu. Cette étude a également montré un effet bénéfique de l'inhibiteur du complément chez les patients sous circulation extra-corporelle lors de transplantation cardio-pulmonaire (30) (78).

Antagonistes des récepteurs de cytokines

Des mesures de la quantité des cytokines pro-inflammatoires au cours de l'ischémie froide et de la reperfusion ont montré que le taux d'IL-8 augmentait significativement après la reperfusion, alors que les taux de la plupart des cytokines décroissent. De plus, le taux d'IL-8 deux heures après la reperfusion est inversement proportionnel au fonctionnement du poumon estimé à partir du ratio PaO₂/FiO₂ et proportionnel au score APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) durant les premières 24 heures de soins intensifs (28).

Le taux d'IL-10 après reperfusion est, quant à lui, inversement proportionnel à l'âge du patient. Puisque l'IL-10 est une cytokine fortement anti-inflammatoire, ceci explique pourquoi les poumons de donneurs âgés sont plus susceptibles de présenter des lésions après la reperfusion et sont associés à un taux plus élevé de mortalité (30).

Le développement récent de petites molécules antagonistes des récepteurs à l'IL-8 ou d'autres chimiokines (CXCR1 et CXCR2) pourrait voir leur apparition prochaine dans les essais cliniques et avoir un impact important dans la prévention des dysfonctionnements primaires survenant lors de la reperfusion (30).

I Les complications de la transplantation pulmonaire

L'étude et la compréhension des complications survenant après une transplantation pulmonaire sont fondamentales. La technique chirurgicale étant désormais maîtrisée, et même si des complications liées à la chirurgie peuvent survenir, la gestion des complications de type physiologique, immunologique et infectieuse est capitale pour le pronostic du patient.

Les lésions d'ischémie-reperfusion (I/R)

Les lésions issues du phénomène d'ischémie-reperfusion sont caractérisées par des dommages alvéolaires non spécifiques, des oedèmes pulmonaires ainsi qu'une hypoxémie durant les 72 heures suivant la réimplantation. Elles demeurent une cause significative de morbidité et de mortalité après la greffe. Sa forme la plus sévère peut aboutir à des défaillances précoces du poumon transplanté (primary graft failure) pouvant aboutir à la mort du patient ou à la nécessité d'une ventilation artificielle prolongée. Elle peut également être associée par la suite à une augmentation de la probabilité du rejet aigu pouvant compromettre le fonctionnement du poumon à long terme. Durant la dernière décennie, une meilleure compréhension des mécanismes complexes de ces lésions a permis l'amélioration des techniques de conservation pulmonaires et le développement de nouvelles solutions de conservation plus spécifiques au poumon qui ont permis de réduire l'incidence de ces échecs de 30 à 15% (29).

du donneur

L'apparition des lésions d'I/R est le résultat d'une série de dommages subis par le poumon depuis la mort cérébrale du donneur jusqu'à sa reperfusion. Cependant, des lésions pulmonaires survenues chez le donneur avant le retrait de l'organe peuvent apporter leurs contributions et amplifier les lésions d'ischémie-reperfusion (Figure 1). Il va donc de soit que le recrutement du donneur est important dans la prévention de leur apparition. Ainsi, de nombreux paramètres sont à

prendre en considérations (historique du donneur, gaz sanguins, radiographies thoraciques, résultats de la bronchoscopie, apparence du poumon lors de sont retrait) afin d'évaluer la viabilité de l'organe. Ils ne permettent cependant pas une précision optimale dans la prévention ces lésions (29). De nos jours, seuls 10 à 30% des donneurs potentiels ont des poumons jugés satisfaisants pour être transplantés (159).

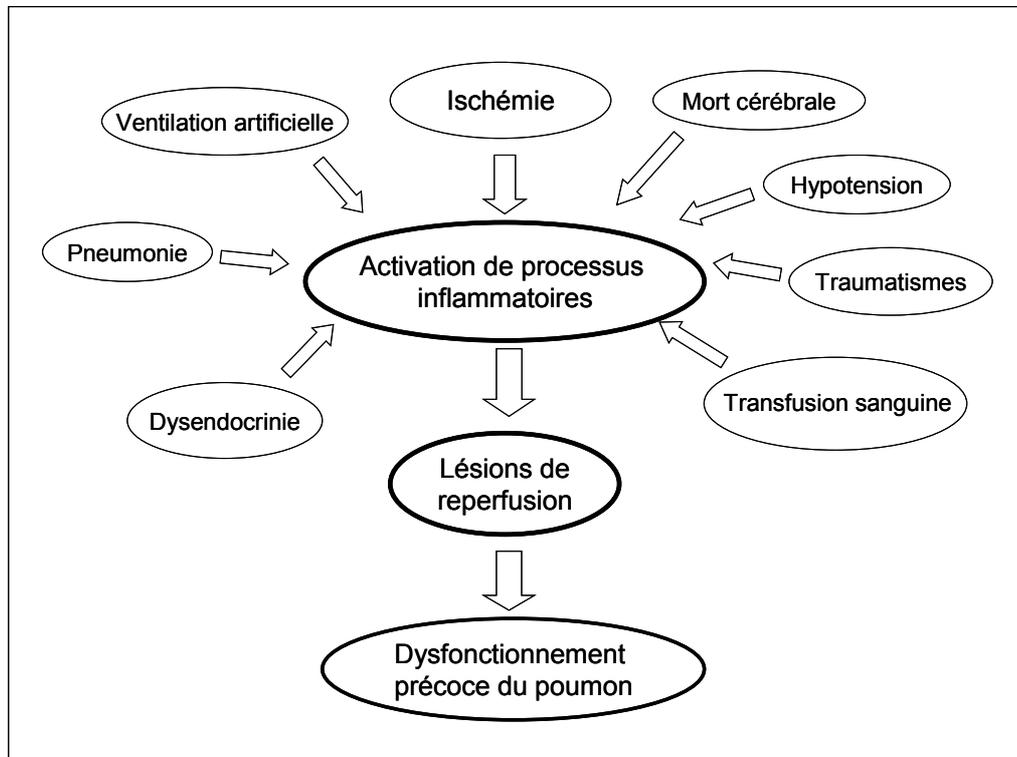


Figure 1 : Evènements chez le donneur avant le retrait de l'organe pouvant contribuer à l'apparition des lésions d'ischémie-reperfusion

D'après DE PERROT M. *et al.* (29)

de l'ischémie froide

L'hypothermie réduit le métabolisme cellulaire : les réactions biochimiques sont réduites ainsi que la vitesse de dégradation des composants cellulaires essentiels à la viabilité de l'organe. Cependant, bien que l'hypothermie soit essentielle à la conservation de l'organe, un nombre de phénomènes peut encore conduire à l'activation de médiateurs inflammatoires qui sont délétères à l'organe au moment de sa reperfusion (29).

- Le stress oxydant

Ce phénomène est caractérisé par la formation de radicaux libres comme les anions superoxydes, les peroxydes d'hydrogène et les radicaux hydroxyles. Ces molécules, en particulier les radicaux hydroxyles, sont hautement instables et réagissent avec la première structure qu'ils rencontrent, généralement les composés lipidiques des membranes cellulaires. Les lésions cellulaires produites par la peroxydation des lipides vont de l'augmentation de la perméabilité à la lyse cellulaire. La formation de ces radicaux libres touche la plupart des cellules du parenchyme

pulmonaire incluant les cellules endothéliales, les pneumocytes II, les cellules de Clara, les cellules de l'épithélium cilié ainsi que les macrophages alvéolaires (87).

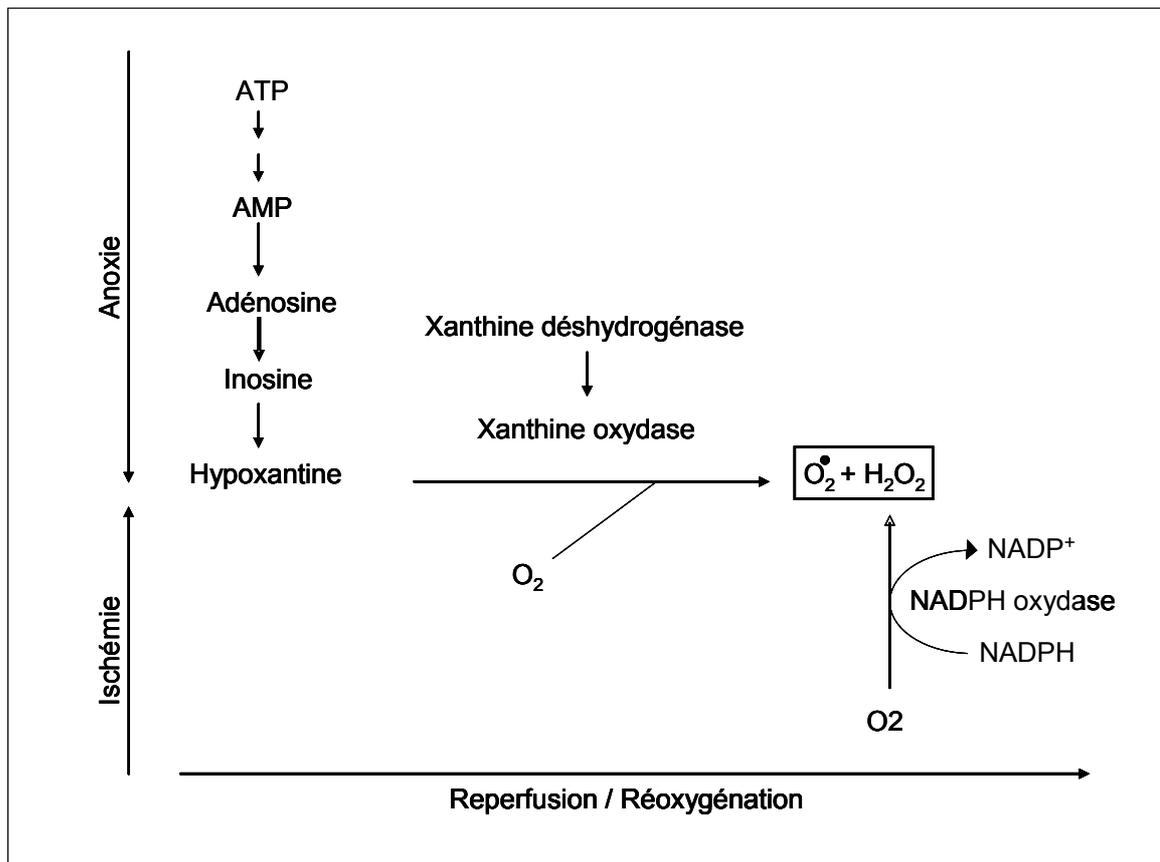
En transplantation d'organe, le phénomène d'ischémie-reperfusion s'accompagne communément d'une anoxie suivie d'une réoxygénation. Cependant, le poumon doit être considéré différemment car il contient encore de l'oxygène dans ses alvéoles durant la période d'ischémie. Cet oxygène aide à maintenir le métabolisme aérobie et prévient ainsi l'hypoxie de l'organe. Ainsi, dans le cas du poumon, le stress oxydatif résultant de l'ischémie doit être distingué du stress oxydatif résultant de l'hypoxie (29).

L'anoxie (et l'hypoxie) résulte en une baisse importante de l'adénosine triphosphate (ATP) et en une hausse significative du produit de dégradation de l'ATP, l'hypoxanthine, qui génère des superoxydes quand de l'oxygène est réintroduit lors de la reperfusion. Ce phénomène peut toutefois avoir lieu dans le poumon quand la pression d'oxygène chute en dessous de 7 mm Hg au cours de l'ischémie et peut être bloqué par des inhibiteurs de la xanthine oxydase comme l'allopurinol (29).

L'ischémie (à différencier de l'anoxie) est caractérisée par l'absence de flux sanguin dans le poumon et peut causer des lésions d'oxydation malgré la présence d'oxygène. Le mécanisme de ce stress oxydatif, différent de celui lié à l'anoxie, n'est pas associé à la dégradation d'ATP et peut se produire durant la période de conservation. Il ne peut pas être bloqué par les inhibiteurs de la xanthine oxydase (29).

L'endothélium apparaît être une des principales sources d'oxydants durant l'ischémie non hypoxique du poumon. Ces cellules sont hautement sensibles aux forces physiques résultant des variations du flux sanguin et sont capables de transformer ces forces mécaniques en signaux électriques et biochimiques (phénomène de mécanotransduction). L'absence de flux sanguin durant l'ischémie stimule la dépolarisation de la membrane des cellules endothéliales, entraînant l'activation de la NADPH oxydase, du facteur κ B nucléaire ainsi que de la NO synthétase calcium/calmoduline dépendante. D'autres cellules comme les macrophages et les neutrophiles marginés, qui sont connus pour avoir une haute activité NADPH oxydase, pourraient également contribuer à ces phénomènes d'oxydation (29).

La Figure 2 schématise les phénomènes aboutissant à la formation de radicaux libres à la fois durant l'anoxie-réoxygénation et l'ischémie-reperfusion.



: Formation de radicaux libres durant les phénomènes d'ischémie-reperfusion et d'anoxie-réoxygénation.

D'après DE PERROT M. *et al.* (29)

L'inactivation de la pompe à sodium

La pompe à sodium (Na⁺/K⁺-ATPase) est importante dans le maintien de l'homéostasie intracellulaire (haute concentration en K⁺, faible concentration en Na⁺). L'hypothermie induit une baisse d'activité de cette pompe, ce qui conduit à une accumulation de Na⁺ à l'intérieur de la cellule avec gonflement de celle-ci. Cette entrée de Na⁺ est associée à une entrée passive de Cl⁻ et à une sortie de K⁺ (29).

Les solutions de conservation contiennent des électrolytes et des colloïdes pour créer un gradient de pression dans le but de prévenir le gonflement cellulaire lié à l'hypothermie. La pompe à sodium reprend une meilleure activité après reperfusion si le poumon est préservé avec une solution de type extracellulaire (basse concentration en K⁺, haute concentration en Na⁺) (139).

La surcharge en calcium intracellulaire

L'hypothermie altère le métabolisme du calcium cellulaire autant par relargage du calcium intracellulaire que par entrée pathologique à travers la membrane plasmique. L'altération du pH et de la concentration de calcium intracellulaire dérègle l'homéostasie intracellulaire et peut également majorer la conversion de la xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase, majorant les dommages des radicaux libres sur la mitochondrie (29). L'effet délétère du calcium a été prouvé suite à l'utilisation du vérapamil, un inhibiteur calcique qui, administré au donneur avant l'extraction du

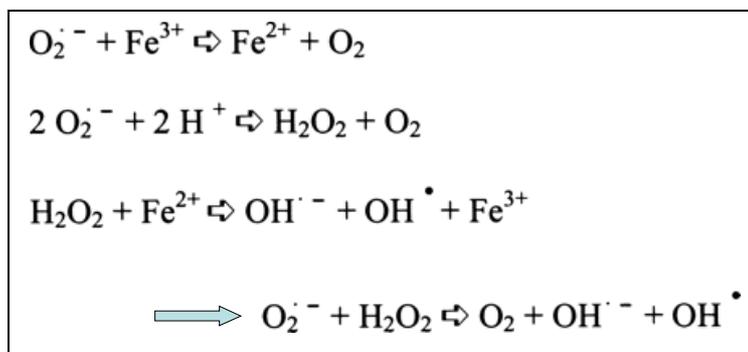
poumon, réduit la peroxydation des lipides (29) (58). Des résultats similaires ont été observés avec d'autres bloqueurs des canaux calciques tels la nifédipine et le diltiazem (75).

Le relargage de fer

Le fer est un élément important pour toutes les cellules vivantes. Cependant, il peut être hautement toxique dans des conditions physiopathologiques ou de stress en raison de sa capacité à participer à la formation d'oxydants puissants. Dans sa forme libre, il peut être retrouvé sous sa forme oxydée (Fe^{3+}) et sa forme réduite (Fe^{2+}) et catalyser la transformation du peroxyde d'hydrogène et des superoxydes en radicaux hydroxyles hautement réactifs suivant la réaction de Fenton (Figure 3). De plus, ces ions libres peuvent faciliter la décomposition des hydroperoxydes de lipides et accélérer l'oxydation non enzymatique du glutathion (29).

Ces ions peuvent être relargués à partir de la ferritine et du cytochrome P-450 durant l'ischémie par différents processus comme l'acidose, la protéolyse et les superoxydes. En plus de sa participation à l'oxydation des tissus, le fer peut être libéré dans la circulation où il peut potentiellement activer l'agrégation plaquettaire (29).

De nombreuses études ont montré l'effet bénéfique des chélateurs de fers dans la conservation des organes. Les Lazaroïdes semble montrer de bons résultats dans la prévention des lésions de reperfusion pulmonaire (147) (148).



: Réaction de Fenton mettant en jeu les formes oxydées et réduites des ions Fer.

D'après DE PERROT *et al.* (29)

La mort cellulaire

Des études menées par FISCHER *et al.* (45) ont montré que, durant la période d'ischémie, jusqu'à 30% des cellules pouvaient entrer dans un mécanisme d'apoptose.

L'apoptose est induite par deux voies. La voie intrinsèque qui fait intervenir les mitochondries et est activée par la présence de radicaux libres, et la voie extrinsèque qui fait intervenir les récepteurs aux TNF (Tumor Necrosis Factor) et le récepteur Fas (29).

L'utilisation de bloqueurs de l'apoptose est actuellement controversée. Des études sur le cœur et le rein ont montré de meilleurs résultats après l'utilisation de tels agents. Cependant, des études sur le cerveau ont démontré que si le mécanisme d'apoptose était bloqué, les cellules ne reprenaient par leurs fonctions et mouraient par nécrose, relarguant ainsi des médiateurs pro-inflammatoires qui majoraient les lésions (29).

Surexpression des molécules de la membrane cellulaire

- Les molécules d'adhésion

On peut distinguer les sélectines, la superfamille des immunoglobulines et les intégrines. La migration des leucocytes résulte du phénomène de rolling, de son adhésion forte à l'endothélium, de son activation et de la diapédèse (95).

Le phénomène de rolling est dépendant d'interactions sélectines-polysaccharides entre des cellules endothéliales activées (P-sélectine et E-sélectine) et des leucocytes (L-sélectine). Ceci conduit à la décélération des leucocytes dans le flux sanguin qui adhèrent à l'endothélium et roulent sur ce dernier (29) (95).

L'adhésion forte des leucocytes et leur activation se produit quand ceux-ci expriment à leur surface des intégrines $\beta 1$ ou $\beta 2$ qui se lient respectivement aux cellules endothéliales exprimant des molécules d'adhésion intercellulaire de type 1 (ICAM-1) ou des molécules d'adhésion vasculaires de type 1 (VCAM-1) issues de la superfamilles des immunoglobulines. (95)

Finalement, la diapédèse leucocytaire est dépendante d'une interaction intégrine-immunoglobuline concernant les molécules d'adhésion intercellulaire de type 1 (ICAM-1) et des molécules d'adhésion cellulaire plaquettaire de type 1. (95)

Durant l'ischémie, les molécules d'adhésion sont surexprimées à la surface de l'endothélium, ce qui va jouer un rôle pendant la reperfusion, lors de la remise en contact de cet endothélium avec les leucocytes du receveur. (29) (95)

Le blocage des molécules d'adhésion, notamment des sélectines et des ICAM-1, à l'aide de ligands pourrait s'opposer aux lésions d'I/R en réduisant la forte adhésion des leucocytes à l'endothélium du poumon transplanté durant les premières heures de reperfusion (29).

- Les facteurs prothrombotiques

L'hypoxie peut induire dans les cellules endothéliales et les macrophages, le développement de facteurs prothrombotiques qui peuvent contribuer à la formation de microthrombi vasculaires et altérer la reprise de la reperfusion sanguine. Les cellules endothéliales suppriment leur production de thrombomoduline (facteur anticoagulant) et augmentent leur production de facteurs X membranaires (29).

L'administration de C1-estérase, qui inhibe la cascade du complément mais également celle de la coagulation améliore la reprise fonctionnelle du poumon réimplanté (116).

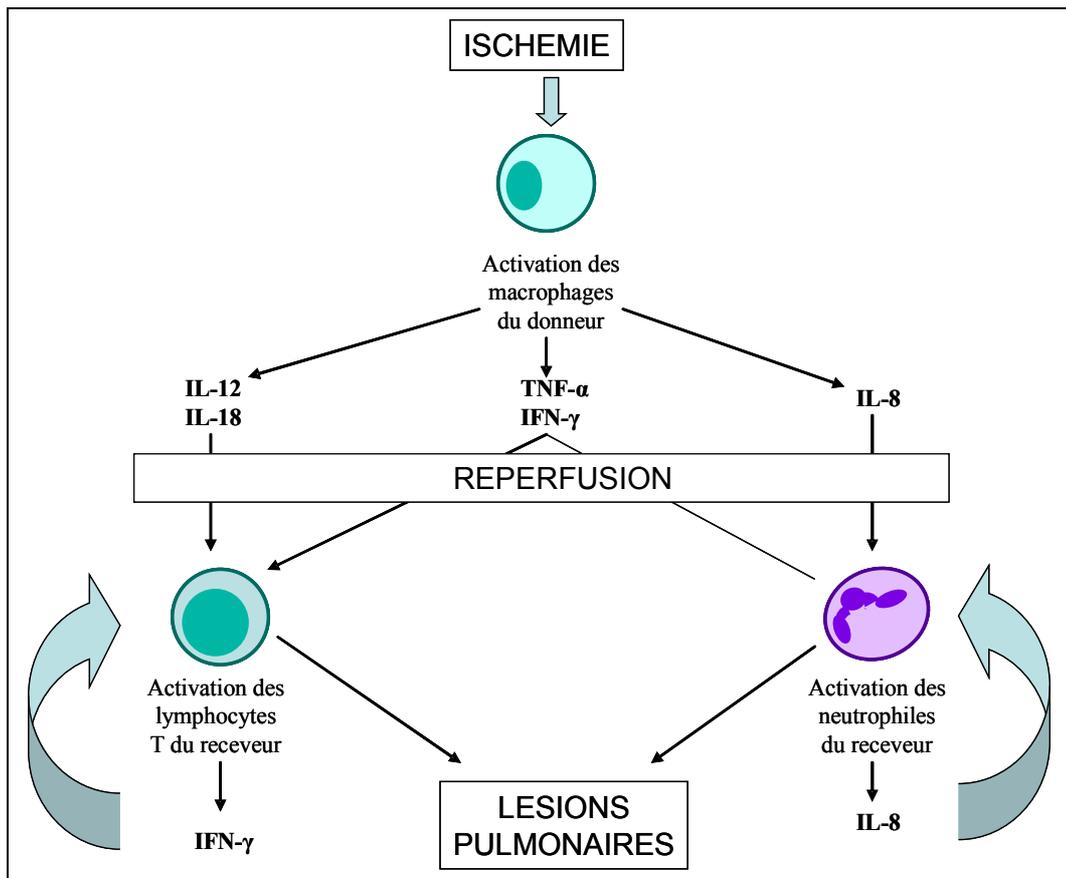
La libération de médiateurs proinflammatoires

- Les cytokines

De nombreuses études réalisées sur de nombreux organes (rein, foie, cœur, poumon) ont montré que le l'ischémie-reperfusion était associé à une libération rapide de cytokines proinflammatoires (29). (Figure 4)

Les taux de différentes cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-8, IL-10, IL-12 et IL-18) ont été mesurés dans le poumon durant la période d'ischémie et après la reperfusion. Bien que les taux de la plupart des cytokines baissent, comme nous l'avons vu précédemment, la quantité d'IL-8 augmente significativement après la reperfusion (125). L'IL-8 est une chimiokine qui agit sur l'activation et la migration des neutrophiles et qui est de ce fait, fortement pro-inflammatoire. Des études ont prouvés qu'un taux élevé d'IL-8 dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire était associé à un risque plus élevé de mortalité après la transplantation (28) et que l'administration intraveineuse

d'anticorps anti-IL-8 à des lapins au début de la reperfusion réduisait les lésions pulmonaires et l'infiltration neutrophilique après 3 heures d'ischémie chaude (125).



: Schématisation du rôle des leucocytes et des cytokines dans les lésions d'ischémie-reperfusion

D'après DE PERROT M. *et al.* (29)

- Les lipides bioactifs

Les lésions cellulaires sont accompagnées d'un remodelage rapide des lipides membranaires avec la formation de lipides bioactifs qui peuvent jouer le rôle de médiateurs à la fois intra- et extracellulaires.

Les phospholipases, comme la phospholipase A2, la phospholipase C, la phospholipase D et la sphingomyelinase jouent un rôle prédominant dans la formation de ces médiateurs. La phospholipase A2 a été détectée dans une large variété de processus inflammatoires comme l'ischémie-reperfusion (29). L'activation de cette enzyme conduit à la production du facteur d'activation plaquettaire (PAF), un médiateur important de l'inflammation, et transforme l'acide arachidonique en eicosanoïdes selon deux voies différentes (150):

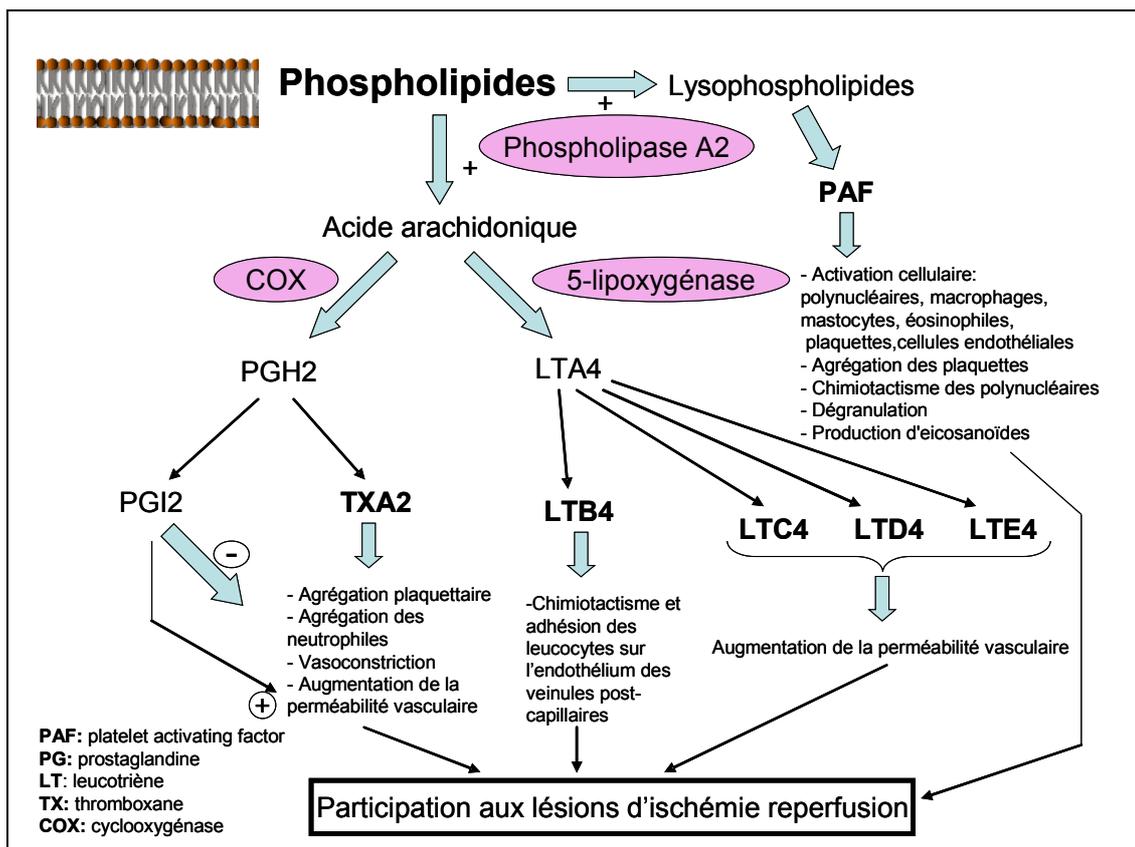
- la voie de la cyclo-oxygénase (COX) : Cette enzyme a deux isoformes et joue un rôle clé dans la formation des eicosanoïdes. La COX 1 est la forme constitutive qui est présente principalement dans les plaquettes et dans les cellules endothéliales. Elle joue un rôle dans l'homéostasie tissulaire

et contribue à la cytoprotection gastrique, au maintien du flux sanguin rénal et à l'homéostasie vasculaire. La COX 2 est induite temporairement dans les monocytes et les macrophages lors de processus inflammatoires.

Lors de l'ischémie et de la reperfusion du poumon, l'activation de la cyclo-oxygénase aboutit à la formation de thromboxane A2 (TXA2) mais aussi de PGI2, PGD2, PGE2, et PGF2. Le thromboxane A2 est un puissant vasoconstricteur, il induit également l'agrégation des plaquettes, stimule le recrutement et l'agrégation des neutrophiles et augmente la perméabilité capillaire. Il a été montré que la production de thromboxane A2 contribuait grandement aux lésions d'ischémie-reperfusion. La vasoconstriction qu'il engendre est responsable de désordres de la microcirculation, aggravés par l'agrégation des plaquettes et des neutrophiles. Les neutrophiles séquestrés causent des dégâts tissulaires en adhérant au réseau vasculaire, en infiltrant les tissus et en relargant des ions superoxydes et des élastases (29).

- la voie de la lipooxygénase: L'activation de cette enzyme contribue à la formation des leucotriènes (B4, C4, D4 et E4) qui augmentent la perméabilité capillaire. Les taux de ces métabolites augmentent dans le poumon au cours des lésions d'ischémie-reperfusion. Ils contribuent à ces lésions et exacerbent l'œdème pulmonaire (29).

Le facteur d'agrégation plaquettaire joue également un rôle critique dans l'initiation des lésions de reperfusion du à l'activation des leucocytes, à l'augmentation de l'agrégation plaquettaire, au relargage de cytokines et à l'expression des molécules d'adhésion qu'il induit (29) (150).



: Principaux lipides bioactifs intervenant dans les lésions d'ischémie-reperfusion
 D'après TISCHFIELD J.A.(150)

- Le complément

L'activation du complément après la reperfusion de l'organe cause des lésions cellulaires par des mécanismes directs et indirects. Les produits d'activation du complément entraînent la contraction des muscles lisses, augmentent la perméabilité vasculaire et induisent la dégranulation des cellules phagocytaires, des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Le fragment C5a est également capable d'amplifier la réponse immunitaire par ses propriétés de chimiotactisme positif, en induisant la production de granules de sécrétion phagocytaires et en induisant la sécrétion de métabolites toxiques par les neutrophiles et les macrophages (29)(78).

L'activation des fragments C3 et C5 est essentielle pour l'activation de la cascade du complément et la genèse de l'attaque membranaire qui conduit à la lyse cellulaire (29)(78).

Le récepteur 1 du complément est un inhibiteur naturel de la cascade du complément par inhibition des C3 et C5 convertases. Son utilisation est en cours d'étude dans la prévention des lésions d'ischémie-reperfusion (124).

- L'endothéline

Les endothélines sont de puissants vasoconstricteurs (dix fois plus que l'angiotensine II ou que la vasopressine) dont il existe trois formes : l'endothéline 1, 2 et 3 (29).

L'endothéline 1 a été spécifiquement étudiée du fait de son relargage par les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses et de son expression prédominante dans le poumon. En plus de ses effets vasoconstricteurs, l'endothéline 1 peut stimuler la production de cytokines par les monocytes et les macrophages et augmenter la rétention des neutrophiles dans le poumon (29).

Des études cliniques et expérimentales ont montré que l'endothéline 1 pouvait s'accumuler dans le tissu pulmonaire avant et pendant les premières heures de la reperfusion et de qu'un taux élevé d'endothéline 1 contribuait aux lésions pulmonaires en augmentant l'expression du facteur de croissance endothélial et en augmentant la perméabilité vasculaire (29) (128).

• L'activation des leucocytes

Les données actuelles laissent suggérer que les lésions d'ischémie-reperfusion dues à l'activation des leucocytes se mettent en place sur un mode biphasique : la phase précoce, qui dépend principalement des caractéristiques du donneur, et la phase tardive qui apparaît à plus de 24 heures et qui dépend principalement de celles du receveur (29).

L'ischémie active les macrophages du donneur qui relarguent des cytokines pro-inflammatoires et sont les médiateurs de la phase précoce des lésions d'ischémie-reperfusion. L'IL-8, IL-12, IL-18, TNF- α et l'IFN- γ ainsi relargués vont, après la reperfusion, activer les lymphocytes et les lymphocytes T du receveur qui vont être les médiateurs de la phase tardive des lésions d'ischémie-reperfusion (29)(46).

- Les macrophages

In vitro, les macrophages alvéolaires peuvent produire un grand nombre de cytokines et d'agents procoagulants en réponse au stress oxydatif. Ceci a été confirmé in vivo et on a noté l'importance du TNF- α , de l'IFN- γ et de la protéine chimioattractive monocyttaire-1 (MCP-1) dans le développement des lésions dès la phase précoce de la reperfusion (29). FISER *et al.* (46) ont montré que des poumons de lapin dans lesquels on inhibait les macrophages alvéolaires avec du chlorure de gadolinium montraient une meilleure reprise de leur fonction respiratoire immédiatement après la reperfusion.

- Les lymphocytes

Il semble évident que les lymphocytes participent aux lésions d'ischémie-reperfusion. RICHTER *et al.* (112) ont démontré que le parenchyme pulmonaire du donneur contenait un grand nombre de macrophages et de lymphocytes activés, parmi lesquels ils ont observé une prédominance de lymphocytes T et de Natural Killer. Des études menées sur la transplantation hépatique et rénale et réalisées chez des souris nude, des souris knock out CD4+/CD8+ et de souris knock out CD4+ ont montré des lésions significativement moindre à la reperfusion par rapport à un lot de souris normales (29).

Il a également été récemment démontré que les lymphocytes CD4+ du receveur s'accumulaient rapidement dans le poumon transplanté après sa reperfusion. Ces lymphocytes surexprimeraient alors le marqueur CD25, un marqueur d'activation, et participeraient aux lésions d'ischémie-reperfusion dans sa phase tardive en relargant de l'IFN- γ (29).

- Les neutrophiles (29) (46)

Les granulocytes neutrophiles infiltrent progressivement le poumon durant les 24 premières heures de la reperfusion. Leur toxicité est principalement due au relargage de radicaux libres et d'élastase, une puissante protéase. Même s'ils jouent un rôle dans le maintien de l'apparition des lésions, ils ne semblent cependant pas jouer un rôle prédominant durant la phase précoce.

e rejet

Le rejet résulte de la réaction du système immunitaire du receveur vis-à-vis du greffon, considéré comme un intrus. On distingue différentes formes de rejet, caractérisées par leur physiopathologie et leur moment d'apparition.

entes formes de rejet

Le rejet suraigu (3) (85)

C'est une forme de rejet atypique qui apparaît quand le receveur a déjà développé des anticorps envers les antigènes du receveur. Cliniquement, le rejet suraigu s'observe quand un poumon est transplanté par inadvertance à un receveur de groupe sanguin (A,B,O) différent du donneur, ou quand le donneur a déjà été exposé à des alloantigènes par des produits sanguins, après une grossesse ou une première transplantation échouée. Ce type de rejet étant du à des anticorps préformé, il a lieu dès les premières minutes de reperfusion. Il se manifeste principalement par des hémorragies et des thromboses du greffon résultant de la fixation du complément par les anticorps responsable d'une perte de l'intégrité vasculaire.

Face à ce type de rejet, les techniques de traitement actuelles reposent sur la plasmaphérèse et l'immunoabsorption. Sa prévention repose sur un bon appariement du donneur et du receveur.

Le rejet aigu (3) (85) (149)

Cette forme de rejet est due au développement d'une défense immunitaire par les lymphocytes T du receveur envers le greffon. En l'absence d'immunosuppresseurs, la plupart des greffons ne seraient plus viables dans les jours ou semaines suivant la transplantation. La manifestation histologique principale du rejet aigu est une infiltration périvasculaire et intra-parenchymateuse du

poumon par des cellules mononuclées. Le phénomène de rejet aigu est limité dans le temps et survient dans la première année post-transplantation.

Le tableau sémiologique peut associer une dyspnée, de la fièvre, une hypoxémie et des opacités radiographiques alvéolo-interstitielles.

Durant ces 25 dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la prévention et le traitement du rejet aigu, principalement grâce au développement des traitements immunosuppresseurs.

Le rejet chronique

Il s'agit actuellement du rejet le plus frustrant pour les chercheurs. Le rejet chronique est caractérisé par une fibrose de l'organe suite à des agressions répétées d'origines immunes ou non. C'est une maladie multifactorielle et les mécanismes immunologiques sont mal compris. Deux facteurs de risque sont actuellement incriminés dans la genèse de cette complication : les rejets aigus répétés et l'infection à cytomégalovirus (3).

Les lésions répétées infligées au greffon aboutissent à un épuisement de ses mécanismes de réparation et à terme à la fibrose et à l'obstruction progressive des petites voies aériennes et des bronchioles. La manifestation principale du rejet chronique entre dans une entité nommée « syndrome de bronchiolite oblitérante » (BOS) (39).

Lors de bronchiolite oblitérante associée au rejet chronique, on assiste à la fibrose concentrique des alvéoles et des bronchioles conduisant à l'obstruction des voies aériennes, mais aussi à l'extension de cette fibrose à l'interstice péri-bronchique pouvant endommager la vascularisation pulmonaire. Cette extension n'est pas observée dans les autres types de bronchiolite oblitérante. (29).

Plus de la moitié des poumons réimplantés développe une bronchiolite oblitérante durant les 5 premières années et c'est la principale cause de perte du greffon et de mortalité au cours de la première année post-transplantation. On observe une détérioration progressive du greffon et l'installation d'une insuffisance respiratoire sévère (39).

Les traitements actuellement disponibles impliquent une augmentation de l'immunosuppression avec les risques infectieux graves qui en découlent et des résultats le plus souvent décevants. Seule une nouvelle transplantation, chez des malades bien sélectionnés, peut être tentée en cas de retour à une insuffisance respiratoire grave (3).

Mécanismes du rejet

Les lymphocytes T CD4 jouent un rôle clé dans l'orchestration de la réponse immunitaire envers une allogreffe. Ces lymphocytes T helper gèrent l'activité des lymphocytes CD8 cytotoxiques et soutiennent la production d'allo-anticorps pouvant fixer le complément et provoquer la lyse indirecte de la cellule. L'activation des lymphocytes T CD4 initie également une multitude de phénomènes immunologiques qui mènent à la formation de cytokines et de chimiokines pouvant être à la fois bénéfiques et délétères au greffon. Durant la dernière décennie, des progrès significatifs ont été réalisés pour comprendre les processus de reconnaissance des allo-antigènes et l'activation des lymphocytes (3).

Reconnaissance de l'allo-antigène

- Généralités

Seules les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) peuvent être reconnues directement dans leur état natif par les récepteurs d'antigènes des lymphocytes T du receveur. On réserve habituellement le terme d'antigènes d'histocompatibilité mineurs aux systèmes alléliques, autres que le CMH, capables d'activer les lymphocytes T et d'induire un rejet cellulaire. Il s'agit donc de peptides, issus du catabolisme de protéines présentant un polymorphisme allélique, chargés sur les molécules de classe I des cellules du donneur, qui les produisent par la voie endogène classique, ou sur les molécules de classe II et de classe I par « cross priming » (c'est-à-dire internalisation, protéolyse et chargement sur le CMH) des cellules présentatrices d'antigène du receveur (13).

L'allo-reconnaissance se produit lorsque les lymphocytes T CD8 reconnaissent un CMH de classe I appartenant au soi (mais également exprimé par cellules du donneur) associé à un peptide étranger alors que les lymphocytes CD4 reconnaissent un CMH de classe II appartenant au soi associé à un peptide étranger. Ce phénomène a été résumé par le concept : « Allo= Self + X ». Ce concept peut inclure une nouvelle théorie qui postule que les lymphocytes reconnaîtraient l'ensemble « CMH+peptide » et que la reconnaissance pourrait également se faire à partir d'un CMH du non soi associé à un peptide du soi (13).

- Les deux types de reconnaissance

Lors d'une allogreffe, deux types de reconnaissance interviennent : l'allo-reconnaissance directe et indirecte qui correspondent à la présentation de l'allo-antigène respectivement par les CPA du donneur et du receveur (13).

- *La reconnaissance directe* (3)(13) a lieu quand les lymphocytes T CD4 du receveur reconnaissent les complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) présents sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) du donneur. Dans la période post-transplantation immédiate, il reste un grand nombre de CPA du donneur viable à l'intérieur du greffon qui sont potentiellement capable d'être reconnues directement par les lymphocytes T du receveur. Ces nombreuses cellules présentatrices d'antigènes (exprimant le CMH de type II) ainsi que le grand nombre de précurseurs de lymphocytes T CD4 capables de les reconnaître directement font de la reconnaissance directe le mode de reconnaissance immunitaire principal du rejet aigu.

Progressivement, le nombre de CPA provenant du donneur diminue, et avec lui, l'intensité du rejet aigu.

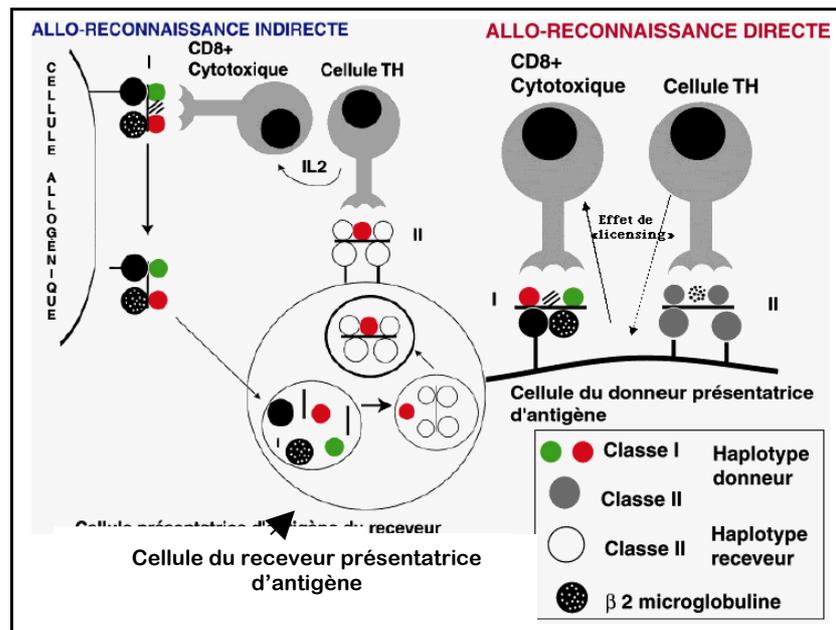
- *La reconnaissance indirecte* (3)(13) se produit quand les allo-antigènes sont reconnus par les lymphocytes T CD4 par l'intermédiaire des CPA autologues. Un fragment peptidique provenant de la dégradation des éléments du donneur est présenté aux lymphocytes T CD4 par un CMH du soi. Le taux de précurseurs de Lymphocyte T étant plus faible pour la reconnaissance indirecte que directe, la réponse immunitaire est plus indolente et pourrait se calquer sur l'évolution du rejet chronique. Cependant, du fait que toutes les cellules parenchymateuses peuvent servir de substrats antigéniques, l'allo-reconnaissance indirecte est un mécanisme permanent de l'allo-réponse de l'hôte envers le greffon.

Les deux types de reconnaissance de l'allo-antigène sont représentés sur la Figure 6.

C'est uniquement depuis quelques années que l'on a pu commencer à apprécier le rôle de la reconnaissance indirecte dans le rejet chronique. En 1993, AUCHINCLOSS *et al.* (6) ont travaillé

sur des greffes de peau en utilisant comme donneurs des souris knock out pour le CMH II. Ils ont tout de même observé un rejet, alors que la reconnaissance directe était rendue impossible par l'absence de CMH II du donneur. L'analyse des nœuds lymphatiques du receveur de ce même modèle expérimental a montré la présence d'une population de lymphocytes qui étaient capables de répondre aux peptides dérivés du donneur (12).

En 1999, SIVASAI *et al.* (131) ont établi *in vitro* la relation entre la reconnaissance indirecte et le syndrome de bronchiolite oblitérante après transplantation en mettant en évidence une reconnaissance indirecte accrue chez des patients atteints de ce syndrome.



: Les deux types d'allo-reconnaissance: directe et indirecte
D'après BENSÀ JC. (13)

La genèse des réponses immunitaires

Dans le contexte d'une transplantation d'organe, l'activation des lymphocytes requiert tout d'abord la reconnaissance de l'antigène suivant un des deux modes d'allo-reconnaissance décrits précédemment.

- L'activation des lymphocytes T (3)

La liaison du récepteur du lymphocyte T (TCR) à l'antigène dans le contexte d'une molécule de CMH est communément appelée Signal 1.

Ensuite, une variété d'autres molécules exprimées sur la CPA et le lymphocyte T s'associent. Ce processus qui correspond au Signal 2 est connu sous le terme de « costimulation ».

Enfin, un troisième signal est induit et correspond à la libération par le lymphocyte T de cytokines (principalement de l'interleukine-2 [IL-2]), qui agissent sur des modes paracrines et autocrines pour promouvoir l'expansion clonale et la différenciation des lymphocytes T spécifiques des allo-antigènes rencontrés (Signal 3).

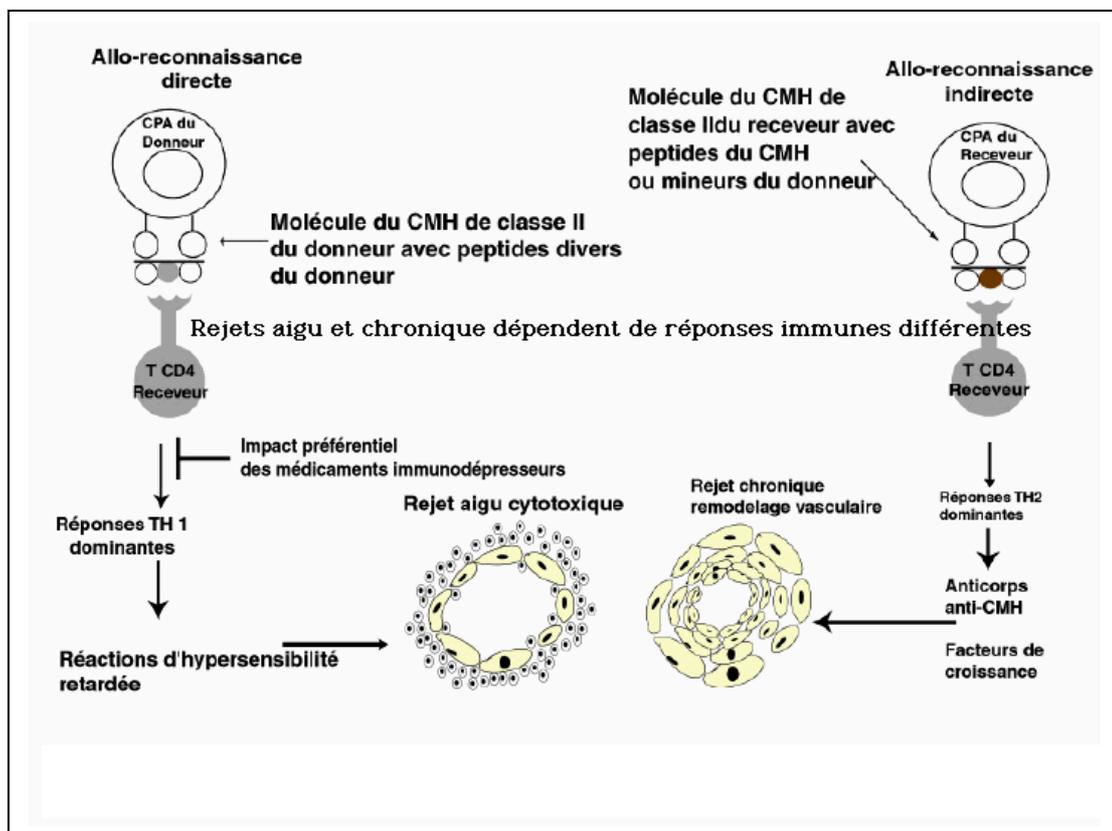
Les cellules dendritiques activées sécrètent également de l'IL-2 et d'autres cytokines pro-inflammatoires qui induisent la différenciation des lymphocytes T CD8 activés (directement à partir des cellules du donneur) en lymphocytes cytotoxiques.

- Les deux types d'orientation de la réponse immunitaire (13)

Après allo-reconnaissance directe, l'IL-2 va induire la différenciation des lymphocytes T CD4 en lymphocytes Th1, sécrétant de l'IL2 de l'INFg et du TNF. Cette voie aboutit au recrutement et à l'activation d'autres cellules immunitaires effectrices. On parle communément d'immunité à médiation cellulaire.

Après allo-reconnaissance indirecte, la différenciation des lymphocytes CD4 en lymphocytes TH2 est dominante (abondance d'IL4, de TGFb et d'IL10, quantité modérée d'INFg). Cette voie va notamment induire l'expansion clonale des lymphocytes B activés, et la production d'anticorps dirigés contre les allo-antigènes. On parle d'immunité à médiation humorale.

Pour la majorité des auteurs, le rejet aigu est associé à la génération dominante de lymphocytes TH1, tandis que le rejet chronique s'accompagne le plus souvent d'un profil TH2 dominant.



: Rôle des reconnaissances directes et indirectes respectivement dans l'apparition du rejet aigu et chronique

D'après BENS A JC. (13)

infection

L'infection est la première cause de morbidité et de mortalité dans les suites immédiates de la transplantation pulmonaire, mais aussi à moyen et long terme. La plupart des infections sont

bactériennes, mais les infections virales, mycosiques ou parasitaires sont loin d'être rares. Si la cible privilégiée est le poumon transplanté, les localisations extra-pulmonaires ne sont pas moins redoutables. Les facteurs favorisant la survenue des complications infectieuses sont l'immunosuppression des patients ainsi que l'altération des mécanismes de défenses locales du poumon induite par la transplantation elle-même (149).

Infections bactériennes (149)

Les pneumonies bactériennes sont les infections les plus rencontrées après une transplantation pulmonaire. Ces types d'infection représentent la principale cause de mortalité précoce après la greffe.

Les patients atteints de mucoviscidose sont les patients les plus à risques car ils sont déjà, avant la transplantation, sujets à des infections répétées à *Pseudomonas*. Après la transplantation, les *Pseudomonas* abrités dans leurs voies respiratoires hautes peuvent provoquer des pneumonies récurrentes, en particulier lors de formes résistantes de *Pseudomonas cepacia*.

Lors d'apparition de ce type de complication, le germe incriminé doit être recherché et une antibiothérapie générale par voie intraveineuse suivant les résultats de l'antibiogramme permet le plus souvent de rétablir la situation.

Infections virales

Des pneumonies virales peuvent apparaître dans la période post-opératoire. Les infections à Herpes simplex étaient anciennement fréquemment rencontrées. L'utilisation en routine de l'acyclovir en a désormais fait une complication rare (149).

Les infections à Cytomégalo virus (CMV) sont plus communément rencontrées, en particulier quand le donneur, le receveur ou les deux sont séropositifs pour ce virus.

Une étude d'ETTINGER *et al.* (40) sur 56 patients transplantés a montré que 92% d'entre eux étaient séropositifs, et que 75% avaient des signes histologiques évocateurs de pneumonies à CMV. La combinaison donneur négatif et receveur positif semblerait conduire aux infections les plus fréquentes et les plus sévères. Aucune transplantation donneur négatif/receveur négatif n'a donné suite à une pneumonie à CMV.

La prévention des infections à CMV repose sur l'injection en intraveineuse pendant 12 semaines de ganciclovir ou de valganciclovir. En cas de pneumonie sévère déclarée, le traitement consiste en l'administration de globuline hyperimmune de CMV. La plupart des patients répondent immédiatement à ce traitement (149).

Infections fongiques (149)

La cause la plus fréquente d'infections fongiques est l'aspergillose. Une fois que l'*Aspergillus* devient un hôte résident de l'organisme, il est très difficile de l'éliminer. L'aspergillose peut ensuite devenir une maladie systémique impliquant plusieurs organes et ainsi devenir fatal.

Chez les patients présentant une aspergillose débutante sans signe évident d'infestation massive, le kétoconazole peut être employé avec un taux de réussite convenable. Chez les patients où le kétoconazole s'avère inefficace ou ayant développé une invasion massive, le traitement s'effectue à base d'amphotéricine.

Un groupe de patients particulièrement prédisposé à ce type d'infection sont ceux ayant subi une transplantation monopolmonaire suite à une fibrose de l'organe. Dans ce cas, il est fréquent que les *Aspergillus* se développent dans le poumon natif malade. Ces patients doivent être traités de façon très agressive. En cas d'échec du traitement médical, le poumon natif doit être retiré.

ons parasitaires (149)

L'infection parasitaire à *Pneumocystis carinii* était une cause occasionnelle d'infection pulmonaire post-opératoire. L'utilisation de triméthoprime-sulfaméthoxazole à titre prophylactique a permis de réduire significativement son incidence.

La transplantation pulmonaire peut entraîner une grande variété de complications. Les lésions d'ischémie-reperfusion apparaissent dès les premières heures de la reperfusion de l'organe et représentent la cause principale de morbidité et de mortalité à court terme. A moyen et long terme, la survie des patients est menacée par le rejet chronique (BOS) et la grande prévalence des infections qui, à un stade avancé, s'avère être le plus souvent une impasse thérapeutique.

Néanmoins, le rejet aigu, qui était encore il y a vingt ans une complication majeure de toute transplantation, peut être de nos jours efficacement traité à l'aide de traitements immunosuppresseurs efficaces.

) B L'immunosuppression

Les traitements immunosuppresseurs sont, de nos jours, indispensables pour prévenir l'apparition du rejet aigu : un phénomène physiologique de l'organisme envers tout élément étranger à ce dernier. Comme nous l'avons vu, ce phénomène abouti, à terme, à la perte des fonctions du greffon et peut avoir de graves conséquences cliniques chez le receveur.

Les traitements immunosuppresseurs lors de transplantation pulmonaire peuvent être considéré dans différents contextes : la thérapie d'induction, la maintenance de l'immunosuppression et le traitement anti-rejet (3).

la thérapie d'induction (3)

Les agents d'induction sont différentes classes d'anticorps qui apportent un effet protecteur, principalement contre le rejet aigu, lorsqu'ils sont administrés pendant la période péri-transplantatoire. Ce sont des anticorps mono- ou polyclonaux anti-lymphocytes T qui exercent leurs effets en induisant une cytoréduction des lymphocytes T alloréactifs durant une période où la charge des lymphocytes du donneur est élevée.

L'utilisation à long terme de ces agents est limitée du fait de leur immunogénicité et de la rapide synthèse d'anticorps par le receveur.

Plus récemment, des anticorps anti-récepteurs à l'IL-2 ont été approuvés et la plupart des centres les utilisent désormais en routine en association avec des anticorps polyclonaux.

Anticorps polyclonaux (3)

Ils sont issus d'animaux (chevaux et lapins) ayant été immunisés contre des lymphocytes humains. Ils ont une dualité d'action de déplétion des lymphocytes T circulants et de modulation de l'expression des récepteurs de surface rendant les lymphocytes T inertes. Ces molécules sont généralement bien tolérées, mis à part quelques épisodes fébriles suite à leur administration. Cependant, malgré leur faible spécificité, les antigènes polyclonaux peuvent avoir des propriétés immunosuppressives et leucopéniantes supérieures à celles désirées, ce qui peut prédisposer le patient aux infections ou au développement d'un phénomène néoplasique.

Anticorps monoclonaux (3)

Ils sont dérivés de la fusion d'une cellule de myélome murin avec un plasmocyte. De nos jours, le muromonab CD3 (OKT3) est le seul anticorps monoclonal utilisé en pratique. Son principal désavantage est un phénomène de relargage de cytokines lors de sa première administration, caractérisé par un état systémique inflammatoire et une perte de l'intégrité capillaire. (29)

Anticorps anti-récepteurs à l'IL-2 (3)

Deux anticorps anti-récepteur à l'IL-2 sont disponibles : le daclizumab et le basiliximab. Ces anticorps inhibent la prolifération des lymphocytes T en bloquant les effets paracrines et autocrines de l'IL-2. Du fait du remplacement de nombreuses structures protéiques murines par des séquences d'acides aminés humaines, leur antigénicité est réduite, leur demi-vie est prolongée et les administrations répétées sont possibles.

La maintenance de l'immunosuppression

Même si on a observé qu'un sous-groupe de patients transplantés devenait tolérant envers leur greffon (5), la plus grande majorité des receveurs sont maintenus sous traitement immunosuppresseur durant toute leur vie. Depuis presque deux décennies, la trithérapie employant un inhibiteur de la calcineurine, un antimétabolite ainsi qu'un corticostéroïde est devenue un standard dans le maintien de l'immunosuppression (3).

Inhibiteurs de la calcineurine (3)

Deux anticalcineurines sont couramment utilisées: la ciclosporine A et le tacrolimus.

La ciclosporine A (CsA) a été approuvée en 1983 par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis et s'est rapidement répandue dans le monde entier suite à ses effets bénéfiques frappants dans plusieurs essais de transplantation rénale. C'est un polypeptide cyclique dérivé du champignon *Tolypocladium inflatum* qui exerce ses effets en interférant avec la transcription du gène de l'interleukine-2. Ceci limite l'expansion clonale des lymphocytes T activés. La ciclosporine A réduit donc significativement l'incidence du rejet aigu, sans avoir de propriétés myélosuppressives.

Le Tacrolimus (TAC) est un antibiotique de la famille des macrolides qui diffère structurellement de la CsA mais dont le mécanisme d'action est assez similaire. Le TAC a été utilisé pour la première fois en 1995 et semble être plus efficace que la CsA dans la réduction du rejet aigu lors de transplantation rénale. Dans le domaine de la transplantation pulmonaire, l'utilisation du TAC remplace progressivement celui de la cyclosporine A.

Antimétabolites et inhibiteurs des mTOR (Mammalian Targets of Rapamycin) (3)

Les antimétabolites ont été utilisés comme soutien de l'immunosuppression depuis que la 6-mercaptopurine (6-MP) a été introduite en utilisation clinique. Deux autres analogues de nucléotides (antipurines) sont couramment utilisés : l'azathioprine (AZA) et le mycophénolate mofétil (MMF).

L'azathioprine, qui peut être employée avec une plus grande marge de sécurité que la 6-MP, a été introduite en clinique en 1963. Cette molécule subit *in vivo* une réduction en 6-MP qui est capable d'inhiber à la fois la synthèse de l'ARN et de l'ADN, conduisant à une baisse de la prolifération des cellules immunitaires réactives. De multiples études ont montré que l'azathioprine avait des effets à la fois immunosuppresseurs et anti-inflammatoires, ce qui la rend particulièrement utile dans la prévention du rejet aigu en association avec une anticalcineurine.

Le mycophénolate mofétil est une pro-drogue qui est rapidement convertie par les estérases plasmatiques en acide mycophénolique après son administration orale. Son utilisation a dépassé celle de l'azathioprine en 2000, basée sur des résultats publiés par le registre scientifique des receveurs de transplantation (SRTR). Le MMF inhibe à la fois la prolifération des lymphocytes B et T, ce qui explique son effet bénéfique dans la prévention du rejet aigu. De plus, des études comparatives avec l'azathioprine ont montré que l'utilisation du MMF réduisait l'incidence du rejet chronique de 27% lors de transplantation rénale. L'influence du MMF sur la prévention du rejet chronique a, en 1998, été démontrée sur des transplantations rénales chez le rat.

Les inhibiteurs de mTOR peuvent être, comme les antimétabolites, utilisés pour le soutien de l'immunosuppression. Parmi eux on trouve le sirolimus et l'everolimus. Cette nouvelle classe thérapeutique interfère avec la prolifération des lymphocytes T en bloquant une kinase induisant l'arrêt du cycle cellulaire. Ces nouveaux agents ont trouvé leur utilité en remplaçant les antimétabolites traditionnels (AZA et MMF) dans le cadre d'une trithérapie. Une étude sur la transplantation cardiaque a montré que le traitement avec de la ciclosporine et de l'everolimus réduisait significativement l'incidence du rejet chronique à 12 mois.

ostéroïdes (3)

Les corticostéroïdes sont utilisés depuis presque 80 ans et exercent des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. La fixation des corticostéroïdes aux récepteurs cytosoliques et leur translocation dans le noyau conduit à l'interruption de multiples étapes nécessaires à la présentation de l'antigène, la production de cytokines et l'initiation de la réponse proliférative. (29)

Les doses pharmacologiques de stéroïdes ont également un effet de redistribution sur la circulation des lymphocytes et des monocytes en les séquestrant dans les nœuds lymphatiques et les organes lymphoïdes secondaires. La cytopénie résultante diminue considérablement les occasions pour les lymphocytes de rencontrer les allo-antigènes.

Les corticoïdes réduisent également la production de prostaglandines ainsi que d'autres médiateurs de l'inflammation, qui autrement, auraient comme effet le recrutement de cellules immunes effectrices au niveau du greffon ainsi que la surexpression des antigènes et des molécules de co-stimulation.

e traitement anti-rejet

t du rejet aigu (3)

Le traitement d'un rejet aigu suspecté ou confirmé fait généralement intervenir une intensification de l'immunosuppression. En plus d'optimiser les doses des anticalcineurines et des antimétabolites, la plupart des cliniciens traite le rejet aigu en administrant pendant trois jours des

corticostéroïdes (le plus souvent de la méthylprednisolone) à haute dose en intraveineuse. Les doses sont ensuite diminuées progressivement jusqu'au niveau initial.

Les rejets aigus réfractaires peuvent être traités avec des anticorps aux récepteurs à l'IL-2 ou des anticorps polyclonaux dérivés de lapin.

t du rejet chronique (3) (39)

La prévention et le traitement du rejet aigu sont actuellement bien établis. Cependant, peu de progrès ont été réalisés dans le traitement du rejet chronique qui reste un casse tête pour les cliniciens. La nature multifactorielle du rejet chronique est la principale raison de son état réfractaire aux traitements. Les progrès limités ayant été réalisés dans le traitement du rejet chronique se sont focalisés sur la prévention des vasculopathies, qui ne sont pourtant pas les manifestations cliniques dominantes de ce syndrome.

Face à un rejet chronique, beaucoup de cliniciens tentent de modifier et d'intensifier les protocoles d'immunosuppression. Pour des patients traités à l'aide de molécules anciennes (par exemple l'azathioprine et la ciclosporine A) il est possible de remplacer le traitement par du tacrolimus et/ou du mycophénolate mofétil. Certaines études ont montré une stabilisation du rejet chronique avec un tel changement. Cependant, il est possible que cette stabilisation résulte plus d'une intensification des soins médicaux que d'un véritable effet pharmacologique.

Un certain nombre d'autres agents pharmacologiques sont désormais à l'étude sur des animaux. Même si ces derniers pourraient être prometteurs dans le traitement du rejet chronique, il est probable que le syndrome de bronchiolite oblitérante reste un problème permanent jusqu'à ce que les bases immunologiques du rejet chronique ne soient parfaitement comprises.

) C Résultats de la transplantation pulmonaire chez l'homme (85)

La fréquence des complications après transplantation pulmonaire explique que cette intervention reste associée à une mortalité non négligeable qui peut être soit hospitalière (pendant l'intervention ou dans les semaines qui suivent la greffe) soit à distance. Les données concernant la survie des patients sont essentiellement fournies par un registre international, celui de l'ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation).

Le taux de survie est encore actuellement inférieur à celui observé après greffes de cœur, de foie et de rein, mais les résultats globaux de la transplantation pulmonaire s'améliorent depuis quelques années, reflétant la maîtrise croissante de certaines complications.

Toutes indications confondues, le registre de l'ISHLT de 2001 donne pour les greffes mono- et bipulmonaires un taux de survie de 71% à 1 an, 55% à 2 ans et de 42,6% à 5 ans. Le taux des deux types d'intervention est comparable. Les greffes cardiopulmonaires, qui font l'objet d'un recul un peu plus long, obtiennent un taux de survie à 1 an de 64%.

Il semble que les patients atteints de bronchopneumopathies obstructives chroniques aient les meilleurs taux de survie et que ceux transplantés pour hypertension artérielle pulmonaire les moins bons. Les patients greffés pour mucoviscidose et pour fibrose pulmonaire ont des survies intermédiaires entre ces deux extrêmes.

La transplantation pulmonaire est de nos jours une solution acceptable pour traiter des patients en stade terminal d'insuffisance respiratoire. Malgré les énormes progrès réalisés ces vingt dernières années, autant dans les techniques chirurgicales, les méthodes de conservation du greffon que dans la prévention du rejet, l'application clinique de la

transplantation pulmonaire reste confrontée à certaines limites. Parmi elles, on peut noter le manque accru de donneur, mais aussi les complications potentiellement graves de cet acte chirurgical telles les lésions dites « d'ischémie-reperfusion », la grande incidence des infections ainsi que le rejet chronique (BOS). Ces deux dernières causes sont responsables d'une survie à long terme bien inférieure à celle des autres transplantations d'organe.

Ces résultats décevants expliquent que la transplantation pulmonaire soit sujette à de nombreuses investigations sur différents modèles animaux, en particulier le chien.

Deuxième partie : La transplantation pulmonaire chez le chien

Cette deuxième partie s'intéresse aux études ayant été réalisées chez le chien afin d'améliorer la transplantation pulmonaire chez l'homme. Nous évoquerons tout d'abord l'historique des expérimentations animales, même si celles-ci n'incluent pas toujours cette espèce. Nous nous intéresserons ensuite plus particulièrement aux différents modèles canins pour ensuite énumérer les différents domaines dans lesquels ils ont été utiles.

) I Historique des expérimentations animales

) A Les autogreffes pulmonaires expérimentales

Les techniques de transplantations pulmonaires actuelles sont basées sur des essais d'autogreffes pulmonaires animales majoritairement canines. Les différentes expérimentations réalisées sur ces types de modèle ont permis, en parallèle avec les essais d'allogreffes, d'étudier les aspects de la transplantation pulmonaire non liés à la différence donneur receveur et ont fortement contribué à l'amélioration des techniques de sutures vasculaires, bronchiques et de conservation pulmonaire.

On impute fréquemment la réussite de la première réimplantation pulmonaire à A.A. JUVENELLE *et al.* (72) qui ont publié les résultats de leurs études en 1951. La continuité veineuse était réalisée par des anastomoses séparées des veines pulmonaires inférieures et supérieures. Bien que le poumon réimplanté semblait fournir une fonctionnalité de 35 à 40%, il ne permettait pas aux chiens de survivre après pneumectomie du poumon controlatéral.

Suite à ces essais, de nombreux laboratoires ont travaillé activement sur la physiologie du poumon réimplanté et ont mis en évidence d'importantes résistances vasculaires dans le poumon autogreffé dont l'origine a tout d'abord été attribuée à la dénervation (11).

En 1958, BOGARDUS (16), L.P. FABER et BEAITIE (41) ont été parmi les premiers à étudier les raisons de cette hypertension pulmonaire. Il a résulté de leurs expériences que l'hypertension du poumon réimplanté était quasiment absente chez les primates chez lesquels l'anastomose de la collerette auriculaire était plus facile à réaliser que chez les chiens. Ils ont conclu que l'hypertension pulmonaire pouvait généralement être évitée après réimplantation si on limitait la sténose au niveau de l'anastomose auriculaire gauche.

En 1982, MORGAN *et al.* (96) améliorent la technique de revascularisation bronchique en minimisant la longueur de la bronche du donneur et en appliquant sur la suture un pédicule d'omentum, méthode qui, par la suite, a été largement employée lors de transplantation pulmonaire humaine. D'autres études ont ensuite démontré la supériorité de l'utilisation d'une anastomose bronchique télescopée (l'anneau cartilagineux du donneur est télescopé dans un anneau du receveur). Cette méthode a permis d'abandonner l'omentopexie ainsi que d'autres techniques de revascularisation utilisant le muscle intercostal ou l'artère mammaire interne (93).

Les méthodes de conservation pulmonaires sont cruciales dans le succès de la transplantation. Cette nécessité est née des différents programmes de transplantation d'organes en Europe et aux Etats-Unis, et du fait que 98% des organes thoraciques implantés provenaient de sites extérieurs à ces institutions. La première approche de conservation pulmonaire s'est basée sur la conservation d'autres organes solides. Elle consistait en une hypothermie et une perfusion du réseau vasculaire pulmonaire à l'aide d'une solution cristalloïde sans ventilation de l'organe (11).

Cependant, les particularités physiques et biologiques uniques du poumon ont poussé les différentes équipes à optimiser ces techniques de conservation. Ainsi, on a découvert que la ventilation du poumon permettait un remplissage vasculaire optimal par la solution de perfusion et permettait un refroidissement plus rapide et une meilleure protection des cellules par la solution. Le maintien d'une pression d'insufflation positive durant le transfert permettait également d'augmenter les sécrétions de surfactant, minimisant les complications après l'implantation chez le receveur (11).

Enfin, l'administration de prostanoïdes, telles la prostaglandine E1 ou la prostacycline dans la circulation pulmonaire a montré son efficacité dans l'amélioration de la fonction pulmonaire (11).

Bien que la méthode idéale de conservation pulmonaire ne soit pas encore aujourd'hui clairement établie, ces premières découvertes ont permis l'obtention d'une bonne fonctionnalité du greffon après des temps d'ischémie de 6 à 8 heures (11).

B) Les allogreffes pulmonaires expérimentales

Les prémices de la transplantation pulmonaire ont tout d'abord, avant d'être tenté chez l'homme, été réalisées en laboratoire sur des modèles animaux. La réalisation de ces allogreffes pulmonaires a permis, durant ces cinquante dernières années et parallèlement aux expérimentations d'autogreffes, de cibler la recherche des chercheurs sur les phénomènes de rejet et le choix des protocoles d'immunosuppression.

Henri METRAS (92) à Marseille, en 1949, a reporté le premier succès d'allogreffe sur un modèle canin et a grandement contribué à la mise au point de la technique chirurgicale actuelle. Il a ainsi établi que l'anastomose veineuse devait être réalisée prêt du cœur, c'est-à-dire sur l'oreillette gauche et a mis au point la technique de la collerette d'auricule gauche (« left atrial cuff ») qui est encore actuellement une méthode standard dans l'extraction et la réimplantation du poumon. La durée maximale de survie observée après la greffe a été de 28 jours (92).

Henri METRAS est, de nos jours, considéré comme un pionnier de la transplantation pulmonaire (90).

Le groupe de Cooperstown, New York, et plus particulièrement BLUMENSTOCK *et al.* (15), ont été les premiers à axer leurs efforts sur les phénomènes d'histocompatibilité.

A partir de chiens croisés et de lignées de Beagles, ils ont réalisé, en plus de la transplantation pulmonaire, des greffes de moelle osseuse du donneur sur le receveur dans le but de modifier favorablement le rejet. Les chiens croisés receveurs montraient une durée de survie d'environ 10 jours (de 7 à 16 jours) sans traitement immunosuppresseur. Ils ont tenté d'utiliser le methotrexate pour combattre le phénomène de rejet. Des Beagles préalablement typés pour les antigènes lymphocytaires et érythrocytaires A, C et D ont survécu en moyenne 98 jours (de 31 à 229 jours) (15).

De nombreux protocoles immunosuppresseurs incluant une transfusion préparatoire avec du sang du donneur ou une irradiation du poumon transplanté leur ont permis par la suite d'obtenir une survie de 300 jours (11).

Le problème majeur suite à l'utilisation des premiers immunosuppresseurs était de trouver un compromis entre le rejet et l'infection, ce qui a justifié l'emploi d'antibiothérapies massives pour enrayer l'apparition de pneumonies. Cependant, aucun progrès significatif n'a réellement été réalisé avant l'avènement de la ciclosporine A (11).

L'utilisation de la ciclosporine A a montré son efficacité en 1982 en facilitant la survie à long terme après transplantation de bloc cœur-poumon sur des primates (11).

En 1983, l'équipe de GOLDBERG *et al.* (54) a démontré que l'utilisation de la ciclosporine A seule comparée à la méthylprednisolone et à l'azathioprine, améliorait la cicatrisation de l'anastomose bronchique lors de transplantation pulmonaire simple chez le chien. Les différents succès de greffes pulmonaires isolées depuis 1981 doivent être attribués, en partie, à l'utilisation de cette molécule dans le protocole thérapeutique immunosuppresseur.

Les modèles canins en transplantation pulmonaire

A Intérêts et limites de l'utilisation du chien

Intérêts des modèles

Intérêts anatomiques

Le chien présente tout d'abord un modèle de taille raisonnable pour l'expérimentateur. Ceci lui confère un avantage non négligeable par rapport à d'autres animaux comme le rat et le lapin dont la petite taille rend les résultats des expériences parfois difficilement transposables à l'homme (21).

L'anatomie pulmonaire canine est assez voisine de l'anatomie humaine pour que la chirurgie expérimentale trouve chez cet animal d'excellentes possibilités de recherches en vue des éventuelles applications humaines. Les analogies se retrouvent surtout pour le poumon gauche où la lobation ainsi que la conformation du hile sont assez semblables entre les deux espèces. Le pédicule pulmonaire gauche est bien groupé et bien individualisé et il est ainsi facile d'aborder l'artère pulmonaire gauche (21).

Il existe de grandes analogies entre la paroi thoracique du chien et celle de l'homme (21).

Les scissures interlobaires sont complètes chez le chien et ne nécessitent pas de sections du parenchyme pulmonaire (qui sont sujettes aux fuites aériques) en cas de partition des lobes. Ce découpage lobaire facilite l'abord vasculaire et bronchique et fait du chien un bon modèle pour la transplantation lobaire (55).

Enfin, le rapport volumétrique des poumons de jeune et d'adulte est très proche entre le chien et l'homme, ce qui explique également pourquoi le chien est un modèle intéressant dans les études sur la transplantation lobaire (55).

Limites de l'espèce

Toutes les expérimentations sur la transplantation pulmonaire nécessitent des manipulations post-opératoires complexes d'une part en raison de la double gravité de l'intervention (thoracotomie et transplantation), d'autre part à cause des examens fonctionnels indispensables liés aux investigations réalisées. La domestication du chien facilite la réalisation des expérimentations et évite les problèmes liés à la manipulation d'animaux moins dociles (mouton, porc...) (21) (55).

A cette maîtrise comportementale, il faut associer la bonne connaissance de tous les paramètres hémodynamiques et ventilatoires du chien qui permet de se procurer des données de référence(21) (55).

Limites

atomiques

L'aplatissement transversal du thorax rend plus difficile les explorations radiographiques.

La souplesse du médiastin et son caractère incomplet expliquent que tout geste, même strictement unilatéral, retentit sur les deux hémithorax. Elle permet cependant, par thoracotomie latérale, certains gestes chirurgicaux sur le poumon controlatéral qui sont irréalisables en chirurgie humaine (21).

Les bronches sont plus malléables et ont moins tendance à rester béantes lors de l'intervention que chez l'homme chez qui elles possèdent de véritables anneaux. Ceci expose l'animal au collapsus et à des sténoses bronchiques cicatricielles (21).

Le poumon droit du chien présente moins d'analogie avec celui de l'homme que le poumon gauche. Ceci s'explique notamment par la présence chez le chien d'un lobe accessoire. De plus, le pédicule droit est beaucoup plus étalé et dispersé que le pédicule gauche. L'artère pulmonaire droite est profonde et la bronche souche droite est beaucoup plus courte que du côté gauche du fait d'un départ beaucoup plus proximal de la bronche lobaire crâniale droite (21) (55).

L'anatomie à la même échelle du poumon droit et gauche de l'homme et du chien est comparée sur les Figures 8 et 9. On notera la plus grande ressemblance entre les deux espèces du poumon gauche, aussi bien dans la lobation que dans l'organisation du hile pulmonaire. Le lobe accessoire (situé sur le poumon droit du chien) est absent chez l'homme.

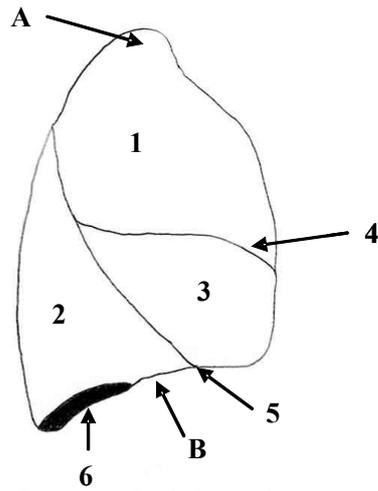
La Figure 10 représente, à la même échelle, le départ des grosses bronches chez l'homme et le chien. La grande différence se situe en un départ beaucoup plus crânial de la bronche lobaire crâniale droite chez le chien ainsi que la présence, dans cette espèce d'une bronche lobaire accessoire.

d'Hering-Breuer

La physiologie pulmonaire chez l'homme et les primates diffère de chez le chien. La dissemblance est due à l'importance chez ce dernier du réflexe d'inflation d'Hering-Breuer : l'expansion du poumon inhibe l'inspiration par voie réflexe vagale et déclenche l'expiration suivante. Ce mécanisme de rétroaction très puissant contrôle en partie la rythmicité de la respiration chez le chien (21).

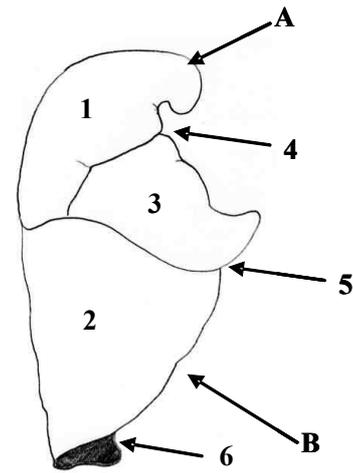
En cas de greffe pulmonaire, le poumon transplanté a perdu toutes ses connexions avec le système nerveux végétatif, alors que les centres respiratoires, les nerfs moteurs (en particulier les nerfs phréniques) et les muscles respiratoires sont intacts.

Ainsi, après une greffe cardiopulmonaire ou bipulmonaire, l'automatisme ventilatoire est altéré et la ventilation spontanée prend une allure anormale, le plus souvent celle d'une bradypnée irrégulière de grande amplitude et généralement insuffisante pour assurer une ventilation convenable ; la fréquence chute de 60 à 15 par minute. A l'inverse, chez l'homme et le primate, dans la période post-opératoire immédiate, la ventilation spontanée apparaît comme normale s'accompagnant tout au plus d'une discrète hypercapnie (21).



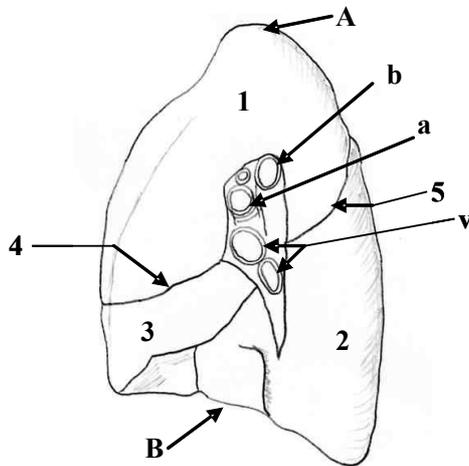
**Poumon droit humain
Face costale**

D'après FENEIS H. et DAUBER W. (44)



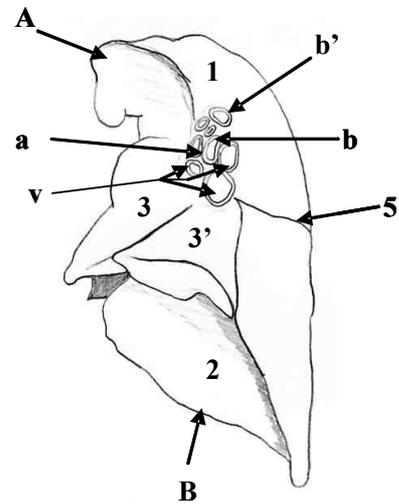
**Poumon droit de chien
Face costale**

D'après BARONE R. (8)



**Poumon droit humain
Face médiale**

D'après FENEIS H. et DAUBER W. (44)



**Poumon droit de chien
Face médiale**

D'après BARONE R. (8)

1: Lobe supérieur ou crânial

2: Lobe inférieur ou caudal

3: Lobe moyen

3': Lobe accessoire (uniquement chez le chien)

4: Scissure interlobaire horizontale (homme)
ou crâniale (chien)

5: Scissure interlobaire oblique (homme) ou
caudale (chien)

6: Face diaphragmatique

A: apex

B: bord basal

a: artère pulmonaire droite

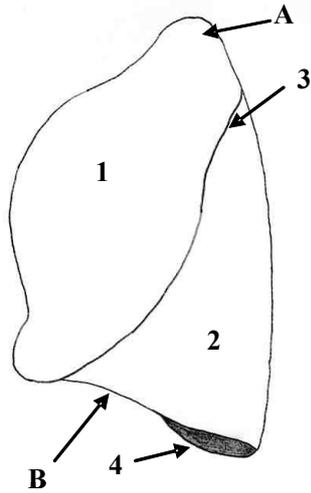
b: bronche principale (homme) ou bronche
commune aux lobes caudal et moyen

b': bronche du lobe crânial (uniquement chez le
chien)

v: veines pulmonaires

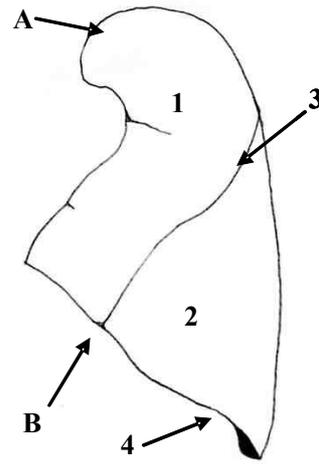
: Anatomie comparée, à la même échelle, du poumon droit de l'homme et du chien.

D'après FENEIS H. et DAUBER W. (44) et BARONE R. (8)



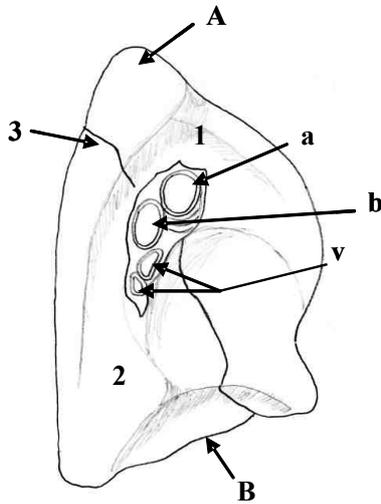
Poumon gauche humain
Face costale

D'après FENEIS H. et DAUBER W. (44)



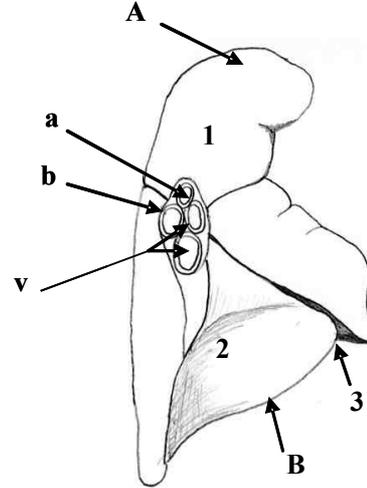
Poumon gauche de chien
Face costale

D'après BARONE R. (8)



Poumon gauche humain
Face médiale

D'après FENEIS H. et DAUBER W. (44)



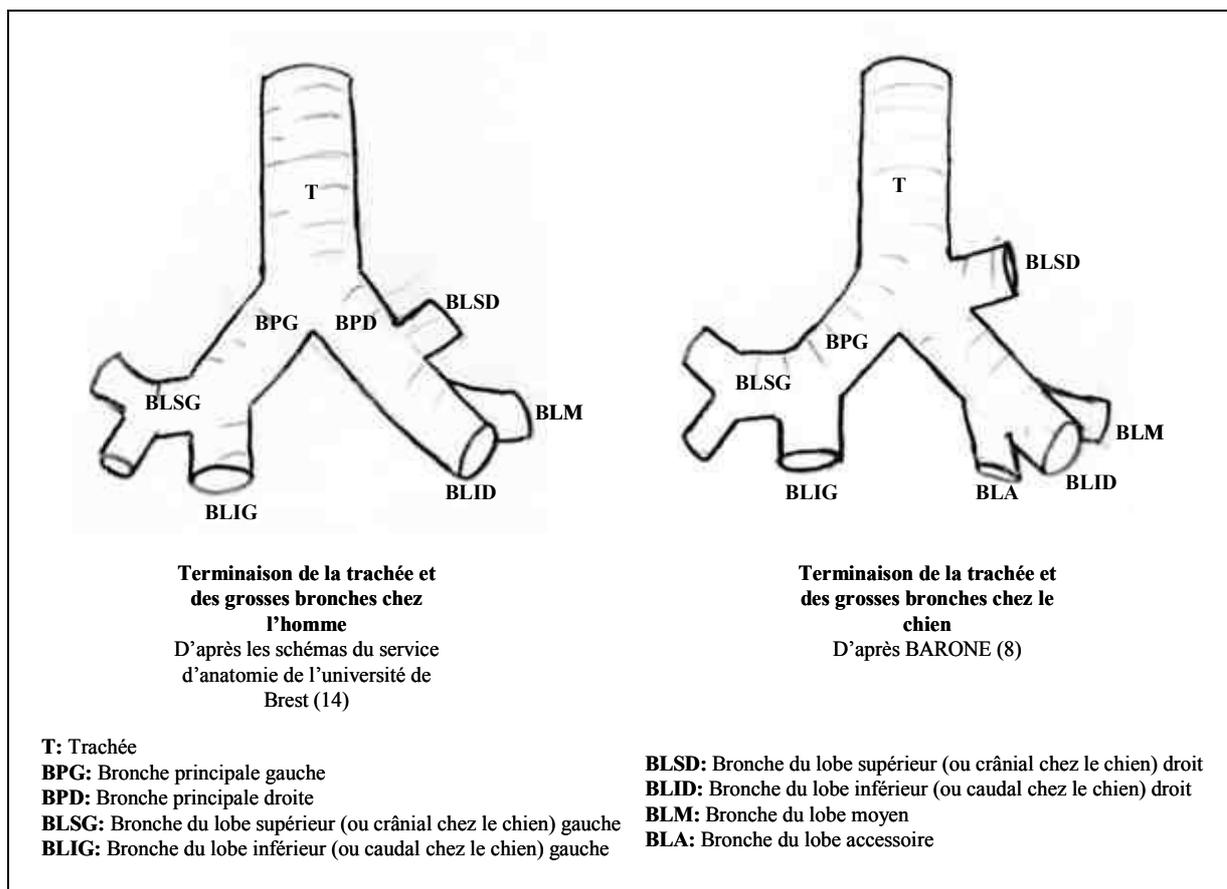
Poumon gauche de chien
Face médiale

D'après BARONE R. (8)

1: Lobe supérieur ou crânial
2: Lobe inférieur ou caudal
3: Scissure interlobaire oblique (homme) ou caudale (chien)
4: Face diaphragmatique

A: apex
B: bord basal
a: artère pulmonaire gauche
b: bronche principale
v: veines pulmonaires

: Anatomie comparée, à la même échelle, du poumon gauche de l'homme et du chien
D'après FENEIS H. et DAUBER W. (44) et BARONE R. (8)



: Anatomie comparée, à la même échelle, de la terminaison de la trachée et des grosses bronches de l'homme et du chien

D'après les schémas d'anatomie de l'université de Brest (14) et BARONE R. (8)

En revanche, lors d'une greffe pulmonaire unilatérale chez le chien, il n'y a pas de perturbation : on observe un mouvement égal dans les deux hémithorax avec un rythme identique, à une ou deux respirations près, à celui qui avait précédé la greffe. Les afférences provenant du poumon controlatéral suffisent à assurer un rythme ventilatoire normal (21).

B) Types de chien utilisés

La plupart des études font appel à des chiens sains de type croisés. De rares centres utilisent des chiens de race comme les Beagles, les Fox terriers ou les Labradors. Le poids des chiens ne semble pas influencer le choix des expérimentateurs et se situent généralement entre 20 et 30 kg, même si certains groupes utilisent des chiens plus légers (8-12 kg) (21)(55)

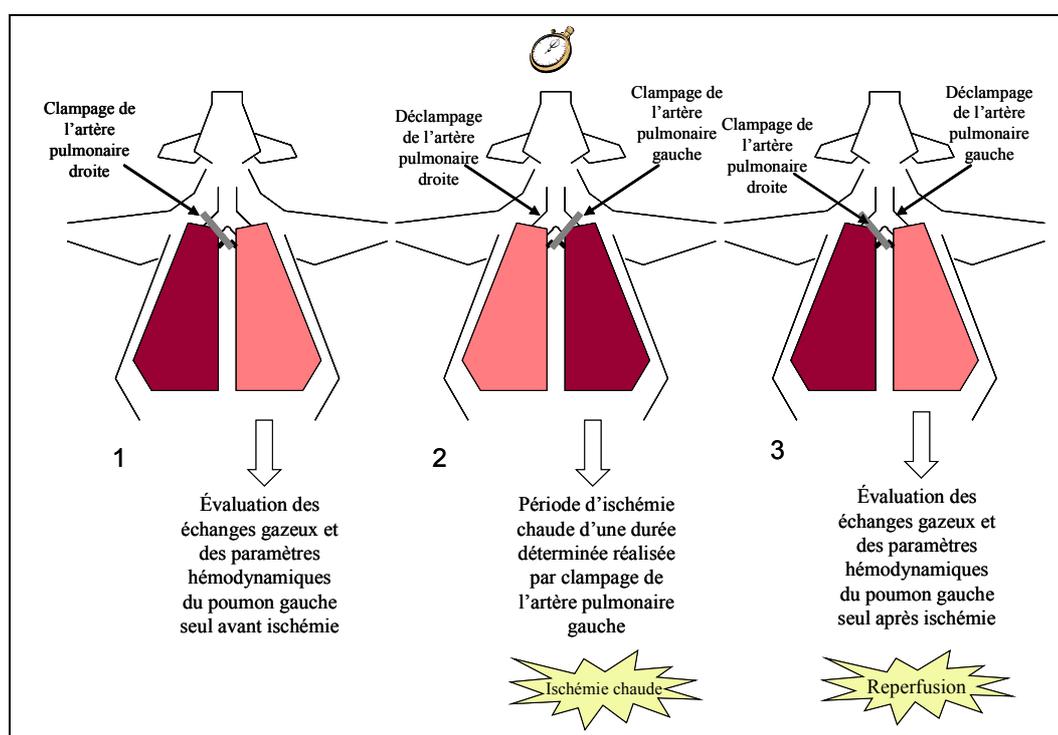
C) Les différents modèles

Différents modèles expérimentaux ont été mis au point afin d'étudier différents protocoles ayant pour but d'améliorer les procédures de transplantation pulmonaire. En fonction du modèle utilisé, il est possible de cibler les différents phénomènes pathologiques nuisibles à la fonctionnalité future du greffon.

Approche préliminaire : le modèle d'ischémie chaude (143)

Une artère pulmonaire (généralement la gauche) est clampée afin de placer l'organe en ischémie durant un temps donné. A la fin de la période d'ischémie, l'artère est déclampée et on clampé l'artère controlatérale afin que le poumon ischémié reçoive la totalité du débit cardiaque ; on peut ainsi évaluer la fonctionnalité du poumon seul. Cette opération peut également être réalisée avant l'ischémie afin d'évaluer la fonctionnalité initiale du poumon seul.

Ce modèle est utile dans l'étude des effets purs de l'ischémie et de la reperfusion et permet de tester les effets de différentes molécules (administrées avant de placer l'organe en ischémie) sur les lésions survenant à la reperfusion. Cependant, l'ampleur du stress oxydatif étudié sera supérieur à celui ayant réellement lieu lors de transplantation pulmonaire puisque tous les centres pratiquent désormais l'ischémie froide.

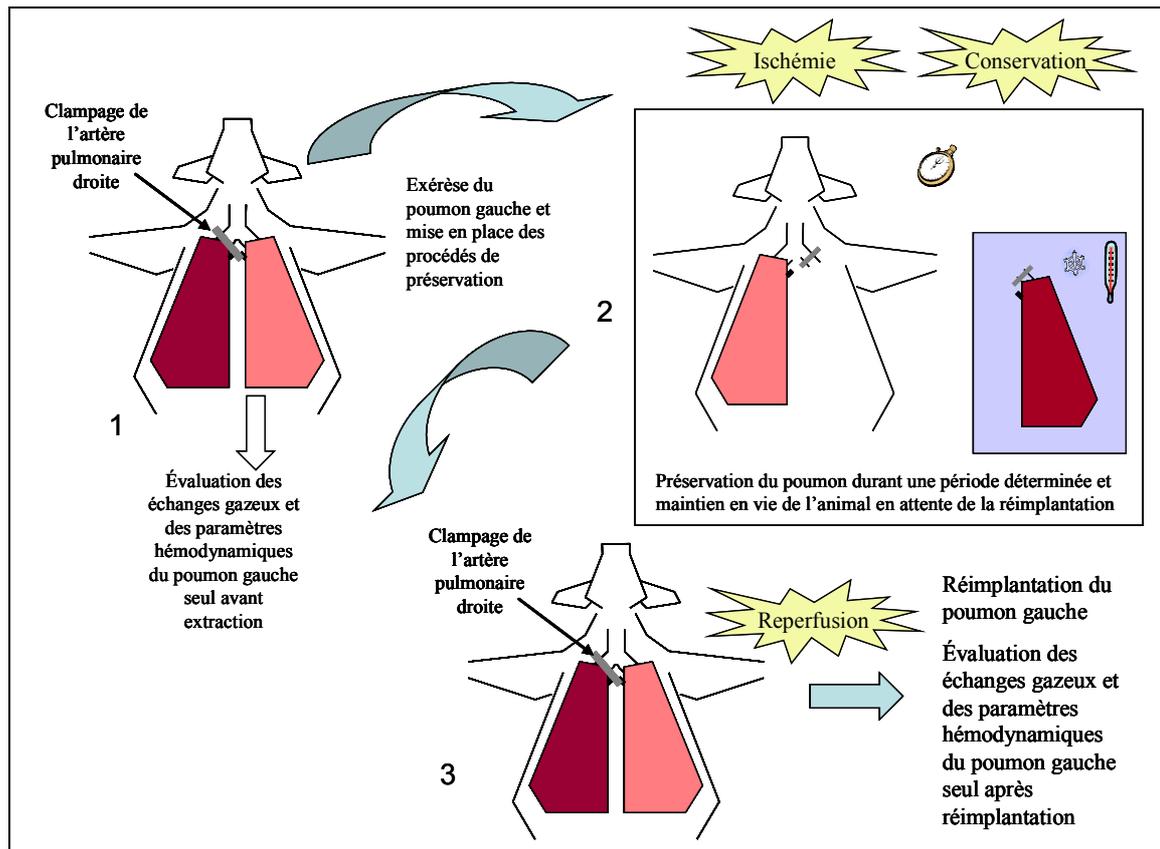


Schématisme du modèle préliminaire d'ischémie chaude
D'après SUNOSE *et al.* (143)

Le modèle d'autogreffe pulmonaire (41)

Comme nous l'avons vu précédemment, les modèles d'autogreffes pulmonaires chez le chien ont joué un grand rôle dans l'établissement des techniques de transplantation (prélèvement et réimplantation).

Ce modèle permet également l'étude des effets purs de la conservation ischémique sur le greffon sans les lésions surajoutées liées au rejet. Cependant, il est techniquement plus compliqué à réaliser du fait d'un problème de logistique : par exemple, lors d'études portant sur les méthodes de conservation, la difficulté consiste à maintenir en vie le donneur/receveur (ayant subi une pneumectomie) le temps d'un protocole de conservation prolongé.



: Schématisation du modèle d'autogreffe pulmonaire
D'après FABER et BEAITIE (41)

le modèle d'allogreffe monopulmonaire (144)

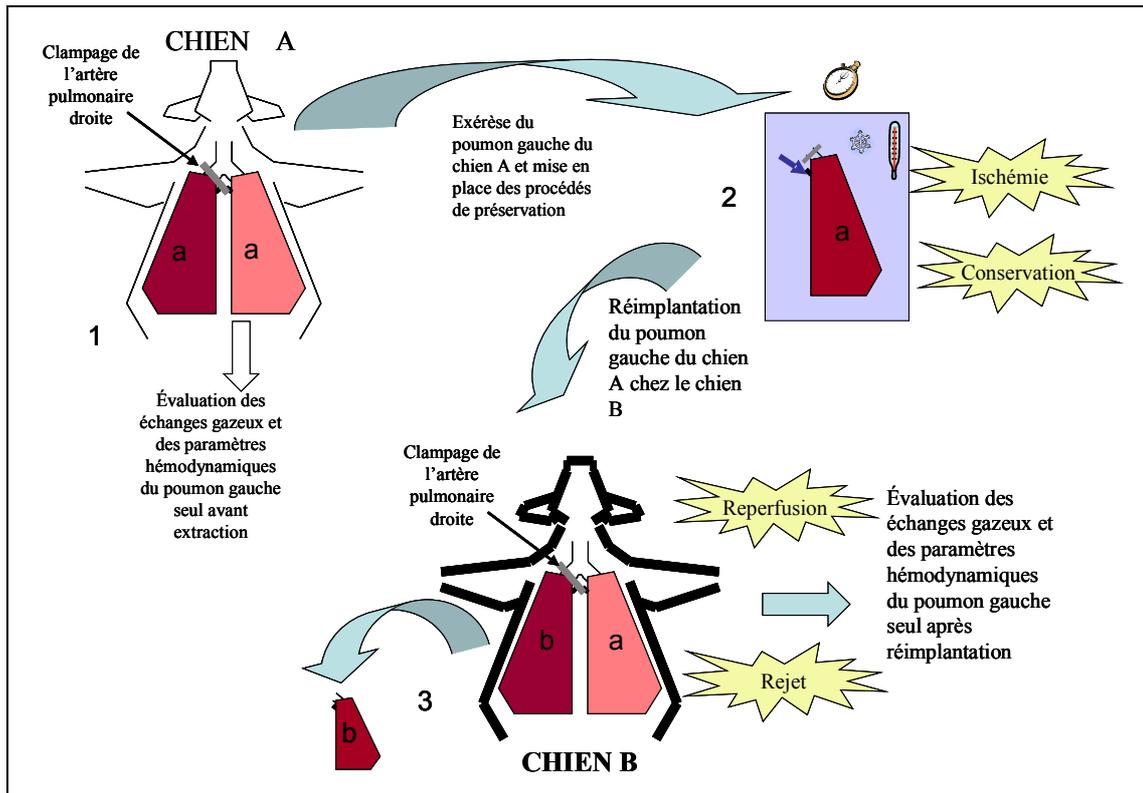
Ce modèle, plus particulièrement l'allogreffe monopulmonaire gauche du fait de la plus grande facilité de sa réalisation, est devenu le modèle le plus universellement utilisé dans l'étude de la transplantation pulmonaire. S'agissant d'une réelle transplantation, il a l'avantage de pouvoir étudier différentes procédures d'un bout à l'autre de la greffe (ischémie, conservation, reperfusion, rejet).

Il comporte cependant quelques limites : premièrement, le receveur peut survivre avec son poumon natif même si le greffon subit de sévères dommages ischémiques. La survenue d'éventuelles lésions est donc cliniquement difficilement décelable. Deuxièmement, dans ce modèle, l'évaluation de la fonctionnalité du poumon réimplanté nécessite l'exclusion du poumon natif.

Ceci peut être accompli de façon permanente à l'aide d'une pneumectomie ou d'une ligature de l'artère pulmonaire controlatérale qui peut être réalisée de manière concomitante à la chirurgie ou ultérieurement. Néanmoins, le recours à de telles procédures, en plus de créer une situation physiologique anormale où le poumon greffé reçoit la totalité du débit cardiaque, a historiquement montré un taux de mortalité élevé indépendamment de la méthode de conservation utilisée.

Le groupe de l'Université de Washington a proposé l'utilisation d'un coussinet gonflable placé autour de l'artère pulmonaire du poumon natif. Une fois gonflé, ce dispositif stoppe la perfusion du poumon natif et permet la perfusion sélective et temporaire du poumon greffé. Cette méthode ne

nécessitant pas un deuxième acte chirurgical améliorerait le taux de survie et est assez couramment employée

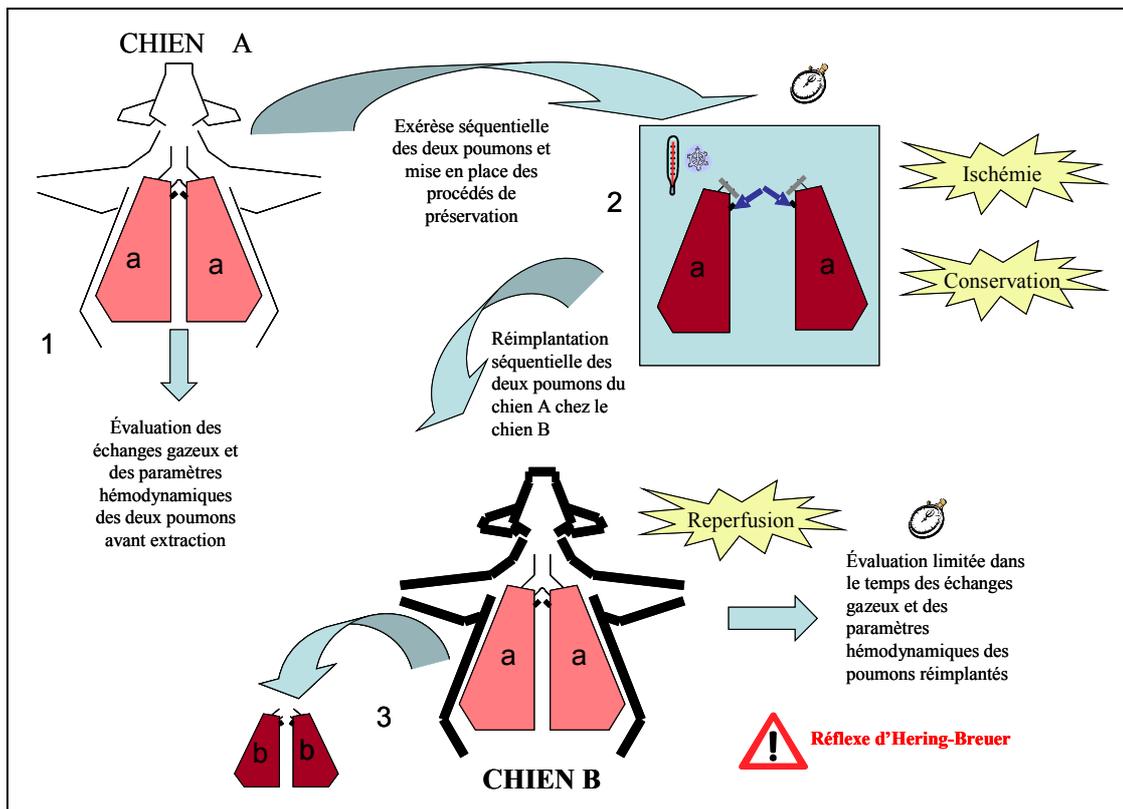


: Schématisation du modèle d'allogreffe monopulmonaire gauche
D'après SUNOSE *et al.* (144)

e modèle d'allogreffe bipulmonaire (107)

Le recours à ce modèle est beaucoup plus rare. Des études de transplantations bilatérales séquentielles ont toutefois été réalisées. L'avantage de ce modèle est que le débit cardiaque se distribue aux deux poumons réimplantés et donc que la fonctionnalité pulmonaire totale reflète la fonctionnalité du greffon.

Cependant, le temps d'étude est assez limité chez le chien puisqu'il nécessite de laisser l'animal sous ventilation assistée durant le temps des expérimentations. La survie post-extubation des chiens est médiocre du fait de l'importance du réflexe d'Hering-Breuer dans cette espèce (21).



: Schématisation du modèle d'allogreffe bipulmonaire
D'après PASQUE et al. (107)

la transplantation lobaire (51)

Ce modèle a été mis au point afin d'établir la faisabilité d'une telle transplantation et son éventuelle transposition chez l'homme, plus particulièrement en chirurgie pédiatrique. Encore ici, le chien se trouve être un bon modèle du fait d'un rapport volumétrique pulmonaire très proche entre les jeunes et les adultes. De plus, les scissures interlobaires complètes chez le chien rendent la lobectomie plus facile à réaliser.

L'évaluation de la fonction respiratoire du poumon réimplanté

Examens morphologiques

Technique sans préparation (21)

Des clichés radiographiques thoraciques peuvent être réalisés afin de détecter toute anomalie radiographiquement décelable à un temps donné précis de la reperfusion pulmonaire.

Elle peut conduire à trois types de clichés :

- image thoracique normale avec restitution totale
- opacités diffuses à tout un hémithorax ou localisées pouvant traduire une souffrance pulmonaire ou des troubles de la ventilation.
- une opacité massive et dense traduisant un infarctus total du greffon.

scopie (21)

Elle permet la surveillance de l'anastomose bronchique (sténose, déhiscence, fistule).

scopie (21)

Elle traduit qualitativement la perfusion du poumon et est utile dans la surveillance post-opératoire précoce pour faire le diagnostic de thrombose d'une anastomose veineuse.

Examens fonctionnels

Après réimplantation du poumon, certains paramètres sont évalués afin de pouvoir comparer la fonction respiratoire du greffon avec un lot témoin.

Dans le cas d'une transplantation monopulmonaire, ces paramètres sont également évalués chez le receveur avant la pneumectomie après une période de clampage de l'artère pulmonaire controlatérale. Cette manœuvre permettra ultérieurement de comparer la fonction respiratoire du greffon avec celle du poumon natif seul.

Examens gaz sanguins (63)

Ils permettent d'évaluer la fonction ventilatoire du poumon par dosage des pressions artérielles partielles en oxygène (**PaO₂**) et en dioxyde de carbone (**PaCO₂**), du **pH sanguin** et de la saturation artérielle en oxygène (**SaO₂**). Les dosages s'effectuent à partir de sang artériel et sont réalisés à l'aide d'analyseurs de gaz sanguins.

La mesure des pressions partielles en O₂, en CO₂ et la saturation en oxygène peuvent également être réalisés sur sang veineux à l'aide d'un prélèvement de sang veineux.

A partir de ces mesures, d'autres paramètres vont pouvoir être évalués comme la différence de pression alvéolo-artérielle en oxygène suivant la formule suivante :

$$A-aDO_2 \text{ (mmHg)} = PiO_2 - PaCO_2/0,8 - PaO_2 \text{ avec } PiO_2 = (760-47) \times FiO_2$$

Ce paramètre est un bon indicateur de la capacité d'oxygénation du poumon. Sa valeur est augmentée lors d'œdème pulmonaire.

Examens hémodynamiques (63)

La pression artérielle systémique en mmHg est généralement mesurée de manière invasive (cathéter artériel) ou non (brassard).

Le débit cardiaque en litres/min (**CO** pour Cardiac Output) peut être mesuré après introduction d'une sonde électromagnétique dans l'aorte descendante des receveurs.

La pression artérielle pulmonaire (**PAP**), généralement gauche (**L-PAP**), peut être mesurée en insérant une aiguille de gauge 24 dans l'artère pulmonaire principale et en la connectant à un appareil de mesure.

De la même manière, la pression atriale gauche (**LAP**) peut être mesurée après introduction d'un cathéter à travers l'oreillette gauche.

La résistance vasculaire pulmonaire gauche (**L-PVR**) peut être calculée à partir des données obtenues à l'aide de la formule :

$$\text{L-PVR}(\text{dynes.sec.cm}^{-5}) = [\text{L-PAP moyenne (mmHg)} - \text{LAP moyenne (mmHg)}] \times 79,92/\text{CO} \\ (\text{litres/min}) \quad (55)$$

hie (1)

Des examens scintigraphiques peuvent être réalisés afin d'évaluer la perfusion ou la ventilation du greffon.

Dans le premier cas, le scintigramme est réalisé à l'aide d'albumine macro-agglomérée marquée (Tc-99m-MAA) injectée par voie intraveineuse. Dans le second, le produit marqué (Xe-133) est administré par inhalation.

examens histopathologiques

broncho-alvéolaire (21)

Il permet la récolte du surfactant et des cellules présentes dans l'espace aérien pulmonaire qui sont ensuite observées en microscopie optique ou électronique.

on macroscopique du greffon (21)

Un examen nécropsique est réalisé sur le greffon une fois l'animal mort ou sacrifié. Il permet de détecter les modifications macroscopiques de l'organe (infarctus, foyers infectieux, œdème...) mais est à mettre en relation avec l'étude histologique.

opathologique et décompte des neutrophiles (63)

Cet examen, réalisé une fois l'animal mort ou à partir d'une biopsie du parenchyme pulmonaire, permettra de noter d'éventuelles modifications alvéolaires (œdème interstitiel, dégénérescence alvéolaire, infiltration cellulaire) et d'effectuer un décompte des neutrophiles : les neutrophiles sont identifiés et comptés parallèlement au nombre d'alvéoles. Le résultat peut ensuite être exprimé en nombre de polynucléaires neutrophiles par alvéole.

ère humide/sèche (WDR) (63)

Un bout de parenchyme pulmonaire (environ 100 à 300 grammes) est excisé à partir d'une pointe d'un lobe. De tels prélèvements sont pratiqués avant l'ischémie et après la reperfusion à des temps donnés. Après avoir déterminé la masse de la matière humide, le tissu est desséché à 80°C pendant 5 jours et la masse sèche est ensuite déterminée.

Le ratio matière humide/matière (WDR) sèche peut être calculé selon la formule :

$$\text{WDR} = [\text{masse humide (mg)} - \text{masse sèche (mg)}] / \text{masse sèche (mg)}$$

Ce ratio est un moyen permettant de quantifier et de comparer l'apparition d'œdème. (55)

Les différents domaines de recherche

Maintenant que le support et les modalités d'études ont été évoqués, nous allons nous intéresser aux différents domaines de recherches dans lesquels les modèles canins ont trouvés leur utilité.

A) Compréhension de la physiologie du poumon réimplanté

Les modifications physiologiques des poumons réimplantés évoquées ci-dessus commencent à être désormais parfaitement comprises. Les modèles canins ont entre autres particulièrement contribué à la compréhension de la physiopathologie des lésions d'ischémie-reperfusion et la quantité des données actuellement disponibles font de cet animal un modèle privilégié dans l'étude de protocoles visant à prévenir ces lésions.

B) Amélioration des méthodes de conservation

L'amélioration des méthodes de conservation est d'une importance capitale pour les chercheurs. Elle a pour but la recherche des paramètres de conservation les plus adaptés à la période d'ischémie subie par le poumon afin de pouvoir augmenter sa période de conservation tout en minimisant les effets néfastes de l'arrêt de la perfusion sanguine sur l'organe.

Le modèle canin a grandement contribué à l'amélioration des techniques de perfusion ainsi qu'à la mise au point d'une solution de perfusion adaptée au poumon : la solution de LPD-glucose (26)(79). La plupart des expérimentations réalisées sur le chien à cet effet ont utilisé le modèle d'allogreffe monopulmonaire gauche.

La solution de conservation

La recherche d'une solution adaptée exclusivement à la conservation du poumon a commencé vers le milieu des années 1980. Avant cette période, la plupart des centres utilisaient des solutions de type intracellulaire ayant été mises au point pour la conservation d'autres organes. Parmi les solutions utilisées, on trouvait notamment l'Euro-Collins®, mise au point pour la conservation du rein ou la solution de perfusion de l'Université du Wisconsin® élaborée pour la conservation du foie. De nombreuses études étaient alors réalisées afin de montrer la supériorité de l'une sur l'autre (30).

Le concept de l'utilisation d'une solution de type extracellulaire a émané d'un groupe japonais. FUJIMURA *et al.* (49) ont démontré en 1987 que l'utilisation d'une solution de type extracellulaire modifiée lors de transplantation pulmonaire chez le chien améliorait la fonction de l'organe après une conservation prolongée (48 heures) par rapport à une solution de type intracellulaire.

KESHAVJEE *et al.* (79) ont mis au point en 1989 la solution LPD (Low Potassium Dextran) en associant du potassium à basse concentration (4 mmol/l) et du dextrose 40. Ils ont travaillé sur le modèle canin d'allogreffe pulmonaire gauche après conservation de l'organe durant 12 heures. Le LPD a été comparé avec la solution Euro-Collins® et les fonctions respiratoires ont été étudiées immédiatement après reperfusion et 3 jours après à l'aide de dispositifs gonflables réalisant l'occlusion des artères pulmonaires et permettant d'évaluer la fonction de chaque poumon séparément. Ils ont observé une reprise de la fonction respiratoire immédiate bien meilleure après utilisation du LPD ($\text{PaO}_2=509 \pm 15$ mmHG) qu'après l'utilisation de l'Euro-Collins® ($\text{PaO}_2=111$

+/- 16 mmHg) (p. < 0,0001). Les fonctions respiratoires à 3 jours ne montraient cependant aucune différence significative.

DATE *et al.* (26) ont observé à l'aide du même modèle que l'ajout d'1% de glucose à la solution de LPD fournissait un substrat pour le métabolisme aérobie qui subsistait dans le poumon insufflé et permettait ainsi d'augmenter la durée de conservation à 24 heures. Ils ont comparé les résultats obtenus avec du LPD et du LPD-1% glucose et ont observé, dans le second cas, une meilleure reprise immédiate de la fonction ventilatoires (PaO₂) ainsi qu'une baisse moins importante des métabolites de la glycolyse et du cycle de Krebs (glucose, glucose-6-phosphate, lactate, citrate, malate).

Les solutions de LPD-glucose comme le Perfadex® sont actuellement les solutions de perfusion les plus utilisées dans les centres de transplantation pulmonaire.

e flux rétrograde

En 1996, CHEN *et al.* (19) ont décidé de comparer les effets de la perfusion antérograde et rétrograde. Ils ont réalisé des allogreffes pulmonaires gauches sur deux groupes de chien. Les poumons du premier groupe étaient perfusés durant 6 heures selon un flux antérograde avec de l' l'Euro-Collins® alors que les poumons du deuxième groupe selon un flux rétrograde avec la même solution.

La prise des mesures a été réalisée après clampage de l'artère pulmonaire droite à des temps précis de la reperfusion. Ils ont ainsi observé une reprise significativement meilleure de la fonction respiratoire après flux rétrograde (PaO₂= 534 +/- 23 mmHg à 60 min) qu'après flux antérograde (PaO₂= 389 +/- 42 mmHg à 60 min) (p < 0.05). De plus, le ratio matière humide/sèche (WDR) était significativement inférieur après flux rétrograde (WDR= 6.33 +/- 0.20) qu'antérograde (WDR= 7.14 +/- 0.15). Ils ont également observé une pression plus importante dans les voies aériennes des poumons perfusés par flux antérograde que par flux rétrograde.

Leur conclusion a été que la perfusion du poumon par un flux rétrograde était associée à moins d'œdème, à une moindre résistance des voies aériennes et à une meilleure oxygénation qu'après perfusion par flux antérograde.

Le flux rétrograde est désormais fréquemment réalisé par les différents centres de transplantation pulmonaire.

a température de conservation

Peu d'études ont été réalisées chez le chien afin de comparer les effets de conservations à différentes températures. On peut toutefois citer l'expérience de DATE *et al.* (25) en 1992.

Ces derniers ont comparé, à l'aide d'un modèle d'allogreffe pulmonaire gauche canin les effets de conservations à 4°C, 10°C et 22°C sur la reprise des fonctions pulmonaires post-reperfusion. Après une période de conservation de 18 heures, les gaz sanguins artériels et les paramètres hémodynamiques du poumon gauche réimplanté ont été évalués.

Les résultats fonctionnels observés ont été significativement meilleurs à 10°C (meilleures PaO₂ et résistances vasculaires pulmonaires moindres) qu'à 4 et 22°C.

Ils ont conclu que la température optimale de conservation du greffon devait se trouver au voisinage de 10°C.

Malgré la concordance de ces résultats avec des données issues d'expérimentations sur d'autres animaux (rats, lapins), de nombreux centres continuent de préserver les poumons à

des températures inférieures à 10°C afin d'augmenter la marge de sécurité en cas de réchauffement intempestif de l'organe (30).

A Les traitements du surfactant

Le surfactant est une substance organique synthétisée par les pneumocytes II qui, de part ses propriétés tensioactives, empêche le collapsus alvéolaire. Il joue également un rôle important dans la diffusion des gaz et contribue ainsi aux échanges respiratoires. Il est composé majoritairement de phospholipides (80% de phosphatidylcholine et 10% de phosphatidylglycérol) et d'apoprotéines (48).

Lors de la reperfusion, des anomalies de composition du surfactant peuvent être observées, ce qui a justifié l'emploi de traitements du surfactant lors de transplantation pulmonaire. Le nombre d'études portant sur ces traitements reste cependant assez limité.

Une des premières études prenant le chien comme modèle a été celle de KLEPETKO *et al.* (82), qui, en 1990, ont observé que l'apport de L-carnitine (un cofacteur essentiel à l'apport des acides gras à longue chaîne dans les mitochondries) avait un effet bénéfique sur le métabolisme des pneumocytes II et réduisait ainsi les altérations de composition du surfactant.

D'autres études se sont ensuite intéressées à une éventuelle administration de surfactant exogène. La première, utilisant comme modèle l'allogreffe gauche chez le chien, a été celle de NOVICK *et al.* (101) en 1996. Ils ont comparé les effets produits par l'administration d'extraits de surfactant de bovins (bLES pour bovine lipid extract surfactant) à différents moments de l'intervention et de différentes manières: 3 heures avant l'extraction par aérosol, immédiatement après l'implantation du poumon par instillation ou les deux combinées. Ils ont observé que la stratégie combinée permettait un meilleur recouvrement des surfaces pulmonaires par le surfactant et qu'elle était associée à des dommages pulmonaires moindres après la reperfusion de l'organe par comparaison avec le lot témoin et les deux autres stratégies.

Plus récemment, en 2004, deux études allemandes se sont intéressées à l'étude de l'apport de surfactant exogène en utilisant le même modèle. Ils ont utilisé deux groupes de fox terriers. Le premier a servi de lot témoin. Le deuxième groupe a reçu une administration d'extraits de surfactant de veau par bronchoscopie avant l'extraction du poumon gauche et immédiatement après le début de sa reperfusion. Le poumon droit a été extrait, perfusé et ventilé de la même manière que le poumon gauche mais non réimplanté afin de pouvoir étudier les modifications du surfactant liées à l'ischémie.

GUNTHER *et al.* (57) se sont alors intéressés aux modifications de la composition du surfactant en réalisant des lavages bronchoalvéolaires à différents moments de l'intervention, tandis que FRIEDRICH *et al.* (48) ont mesuré les gaz sanguins, les paramètres hémodynamiques et ont évalué les dommages issus de la reperfusion (comptage neutrophilique, WDR).

De graves altérations du surfactant ont ainsi été observées dans le lot témoin mais uniquement lors de la reperfusion. De telles anomalies ne furent pas retrouvées dans le lot supplémenté.

FRIEDRICH *et al.* (48) n'ont observé aucune influence de l'administration de surfactant sur les paramètres hémodynamiques (augmentation de la pression artérielle pulmonaire et de la résistance artérielle pulmonaire) ainsi que sur le recrutement des leucocytes. Cependant, ils ont mis en évidence une altération des échanges gazeux et de la compliance pulmonaire dans le lot témoin qu'ils n'ont pas relevée dans le lot supplémenté.

Leur conclusion a été que l'apport de surfactant exogène par bronchoscopie améliorait les échanges gazeux et la compliance pulmonaire en normalisant les propriétés biophysiques du surfactant.

Malgré ces résultats intéressants, les thérapies du surfactant nécessitent encore aujourd'hui quelques investigations. Il reste en effet à déterminer les modes et les moments idéaux de leur administration.

B La prévention des lésions d'ischémie reperfusion

Les molécules à propriétés antioxydantes

Le stress oxydatif qui a lieu durant l'ischémie conduit à la formation de radicaux libres qui jouent un rôle important dans la physiopathologie des lésions d'ischémie-reperfusion (29). Plusieurs études se sont intéressées à des protocoles, qui, par des mécanismes directs ou indirects, visaient à prévenir les actions délétères de ces métabolites oxygénés.

En 1990, DETTERBECK *et al.* (34) avaient ainsi déjà observé que l'administration d'un antioxydant, le diméthylthiourée, dans la solution de perfusion ainsi qu'au receveur, avait un effet protecteur vis-à-vis des lésions d'ischémie-reperfusion.

Inhibiteurs calciques

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la surcharge en calcium intracellulaire secondaire à l'hypothermie majore la formation de radicaux libres (29). L'utilisation d'inhibiteurs calciques peut donc s'avérer intéressante pour antagoniser ce phénomène.

HACHIDA *et al.* (58) ont étudié les effets du vérapamil, un vasodilatateur et bloqueur calcique, sur un modèle canin d'ischémie chaude. La comparaison a été réalisée par rapport à un lot témoin et à un lot traité avec de l'hydralazine, un vasodilatateur n'agissant pas sur les canaux calcium. Ils ont noté une meilleure reprise des échanges respiratoires, de meilleurs paramètres hémodynamiques ainsi qu'un taux de lésions pulmonaires significativement inférieur dans le lot ayant reçu le vérapamil par rapport au lot témoin. La différence n'était pas significative entre le lot témoin et le lot ayant été traité avec l'hydralazine. Ils ont conclu que l'action bénéfique du vérapamil ne résidait pas uniquement dans sa propriété vasodilatatrice mais surtout dans le blocage des canaux calciques.

Le diltiazem et la nifédipine sont deux autres inhibiteurs calciques qui ont montré des effets bénéfiques lors de la reperfusion de poumons de lapin (75). Cette classe de molécule pourrait prochainement voir son apparition en transplantation pulmonaire humaine pour prévenir la formation des radicaux libres durant l'ischémie, mais aucune étude chez l'homme n'a encore été publiée.

Le rôle de la formation des radicaux libres Fer-dépendants

Les ions Fer participent également à la formation des radicaux libres par la réaction de Fenton. Les lazaroides sont des aminostéroïdes qui inhibent la peroxydation des lipides Fer-dépendante. En 1996, TANOUE *et al.* (148) ont étudié les effets de l'administration d'un lazarotide, le U74500A, sur un modèle canin d'allogreffe gauche après une conservation pulmonaire de 24 heures. Six heures après la reperfusion, les échanges gazeux, les paramètres hémodynamiques étaient

significativement meilleurs dans le lot traité par rapport au lot témoin. Les taux de peroxydation des lipides du sérum mesurés étaient significativement inférieurs deux heures après la reperfusion dans le lot traité par rapport au lot témoin. Ils ont conclu que le U74500A prévenait la peroxydation des lipides et pouvait permettre de préserver les fonctions du greffon après un temps de conservation de 24 heures.

TAKEYOSHI *et al.* (146) ont fait les mêmes constatations en étudiant les effets d'un autre lazaroïde, le U-74389G sur un modèle canin d'ischémie chaude. Ils ont conclu que le U-74389G avait un effet protecteur contre les lésions d'ischémie-reperfusion.

Les effets bénéfiques des lazaroïdes sur les lésions d'ischémie-reperfusion ont également été démontrés chez le rat (83) mais n'ont pas été retrouvés lors d'études sur le porc (65). Cette nouvelle classe de molécule est sujette à de nombreuses investigations, notamment dans le traitement des traumatismes cérébraux. Son utilisation en transplantation pulmonaire humaine n'a pas encore été étudiée.

nitrique (NO)

Depuis l'identification en 1987 de l'oxyde nitrique comme facteur relaxant d'origine endothéliale (EDRF), de nombreuses propriétés lui ont été attribuées comme le maintien du tonus vasculaire, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire ainsi que la transduction de signaux intercellulaires dans le système nerveux central (52). Le NO est actuellement considéré comme étant un facteur important du contrôle hémodynamique pulmonaire. Cette substance est synthétisée à partir de la L-arginine dans les cellules endothéliales, diffuse dans les fibres musculaires lisses où elle active la guanylate cyclase et induit la vasodilatation par l'intermédiaire du GMPc (52).

Lors de la période ischémique du poumon, les radicaux libres produits entraînent une baisse du taux de NO et sont ainsi indirectement responsables de l'hypertension artérielle pulmonaire observée dès la phase précoce de reperfusion.

De nombreux centres se sont intéressés aux effets bénéfiques que pourraient produire un apport direct ou indirect d'oxyde nitrique lors de transplantation pulmonaire.

FUKAHARA *et al.* (52) ont évalué en 1997 les effets produits par l'inhalation d'oxyde nitrique sur un modèle canin d'ischémie chaude. Cinq minutes avant la reperfusion du poumon, une inhalation d'oxyde nitrique à 30 ppm a débuté pour un des deux lots de chien.

Les mesures des paramètres hémodynamiques, du ratio matière humide/sèche ainsi que de l'activité de la superoxyde dismutase ont été réalisées à des temps précis de l'ischémie et de la reperfusion.

Ils ont ainsi noté des paramètres hémodynamiques significativement meilleurs après reperfusion dans le lot supplémenté en NO (pression artérielle pulmonaire moyenne et résistance vasculaire pulmonaire significativement inférieures). L'activité de la superoxyde dismutase est restée stable alors qu'elle a diminué de 41% dans le lot témoin. Le ratio matière humide/sèche était significativement inférieur dans le lot expérimental.

Ils ont conclu de leur expériences que l'inhalation de NO durant la reperfusion améliorait significativement les paramètres hémodynamiques pulmonaires et avait un effet protecteur contre les lésions d'ischémie-reperfusion. Dans cette expérience, aucune chute de l'activité de la superoxyde dismutase n'a été notée chez les animaux inhalant du NO. En plus de la vasodilatation, le NO aurait donc également des propriétés antioxydantes en inhibant la

formation des ions superoxydes ou en réagissant avec ces derniers. Ceci expliquerait son rôle dans la prévention de l'œdème.

Suite à ces constatations, TAKEYOSHI *et al.* (146) et SUNOSE *et al.* (142) ont étudié en 2000 les effets de l'administration d'un relargueur spontané de NO, le FK409, à la fois sur des modèles canins d'ischémie chaude (146) et d'allogreffe pulmonaire gauche (142).

Dans les deux cas, les paramètres hémodynamiques et la reprise des échanges gazeux ont été significativement meilleurs après administrations intraveineuses de FK409. Les taux d'endothéline-1 mesurés dans le sang artériel deux heures après reperfusion et le comptage neutrophilique étaient significativement inférieurs dans les lots traités. L'analyse histologique a également révélé des dommages alvéolaires importants (œdème interstitiel et présence de membranes hyalines) dans le lot témoin. Seul un léger œdème interstitiel a été noté dans le lot ayant reçu le FK409. Enfin, lors des allogreffes, le taux de survie après deux jours dans le lot traité était de 100% et significativement meilleur que celui du lot témoin (40%).

Il est apparu de ces deux expérimentations que le FK409, du fait de ses propriétés génératrices de NO, conférait un effet protecteur vis-à-vis des lésions d'ischémie reperfusion.

Les propriétés hémodynamiques et antioxydantes bénéfiques de l'oxyde nitrique ont été démontrées à l'aide de ces différents modèles chez le chien. Cependant, les effets décrits chez le chien n'ont jamais été observés lors d'études chez l'homme. De plus, l'oxyde nitrique peut potentiellement réagir avec l'anion superoxyde en formant de l'acide peroxy-nitrique : un composé hautement réactif et inducteur d'apoptose. Ceci explique pourquoi l'utilisation du NO chez l'homme reste encore actuellement extrêmement controversée.

actions sur les lipides bioactifs

Comme nous l'avons vu précédemment, les lipides bioactifs jouent un rôle important dans la physiopathologie des lésions d'ischémie reperfusion. Certaines expérimentations ont ainsi été réalisées afin d'étudier les effets bénéfiques de l'administration de certaines prostaglandines ou de molécules interférant avec la cascade de l'acide arachidonique ou la formation du PAF.

administration d'eicosanoïdes

Parmi les prostaglandines à l'étude chez le chien, on peut notamment citer la PGI₂ (prostacycline) et la PGE₁.

La prostacycline ou PGI₂

Cette molécule s'oppose à certains effets du thromboxane A₂ (TXA₂) comme l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction mais aurait cependant la propriété d'augmenter la perméabilité vasculaire. Elle est formée au même titre que le TXA₂ par la cascade de l'acide arachidonique mais le ratio PGI₂/TXA₂ diminue lors des lésions d'ischémie-reperfusion (102).

Différentes expérimentations ont été réalisées chez le chien pour évaluer les effets d'un apport de prostacycline sur l'apparition de ces lésions.

En 1990, sur un modèle d'ischémie chaude, OBO *et al.* (102) ont montré que l'apport dans la solution de perfusion d'un analogue de la prostacycline (1µg/kg/min pendant 30 minutes à travers l'artère pulmonaire) améliorait significativement la reprise des échanges gazeux ainsi que les paramètres hémodynamiques.

La même année et sur le même modèle, HOOPER *et al.* (68) ont observé que l'addition de prostacycline conférait également un effet protecteur vis-à-vis des lésions d'ischémie-reperfusion.

Des études réalisées en 1992 par TAKEUCHI (145) sur un modèle de transplantation cardiopulmonaire ont démontré que l'administration d'OP41483-alpha-CD, un analogue de la prostacycline, diminuait la formation des microembolies (propriété anti-agrégante de la PGI₂) et des radicaux libres dans le parenchyme pulmonaire.

En 1997, K. MINAMOTO (94) a montré sur un modèle d'allogreffe gauche que l'apport d'ONO-1301, un autre analogue de la PGI₂, au donneur et au receveur ne prévenait pas totalement l'apparition de l'œdème de reperfusion mais diminuait significativement les taux de différents eicosanoïdes comme le TXA₂.

Suite à ces expériences, on a pu affirmer que la prostacycline pouvait avoir des effets bénéfiques sur la reprise précoce des fonctions pulmonaires. De plus, elle semble jouer un rôle dans la régulation des autres métabolites de l'acide arachidonique. La PGI₂ a cependant la propriété d'augmenter la perméabilité vasculaire, ce qui a conduit les chercheurs à s'intéresser à des molécules dépourvues de cet effet telles que la prostaglandine E1 (PGE1).

La prostaglandine E1

La PGE1 a les mêmes effets bénéfiques que la PGI₂ (vasodilatation et inhibition de l'agrégation des plaquettes) mais, contrairement à la prostacycline, elle réduit la perméabilité vasculaire. De plus, des études menées sur le rat ont démontré que la PGE1 administrée lors de la reperfusion avait également la propriété d'induire une conversion du profil des cytokines : de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IFN- γ , IL-12) en cytokines anti-inflammatoires (IL-10) (27).

Même si la supériorité de la PGE1 par rapport à la PGI₂ semble aujourd'hui acquise, NOVICK *et al.* (100), en 1991, avaient observé de meilleurs résultats chez le chien lors de transplantation pulmonaire gauche après administration de PGI₂ comparé à la PGE1.

AOE *et al.* (4), en 1994, ont montré, sur le même modèle, que l'addition de PGE1 à la solution de perfusion augmentait significativement la reprise des échanges pulmonaires (PaO₂ supérieures et A-aDO₂ significativement inférieure au lot témoin). Cependant, la seule comparaison était effectuée par rapport à un lot témoin (non traité) et il aurait été intéressant de pouvoir à nouveau comparer l'action de la PGE1 par rapport à la PGI₂ dans cette espèce.

La PGE1 est actuellement employée en transplantation humaine par la quasi-totalité des centres.

Acteurs de la cascade de l'acide arachidonique

Les antagonistes de la bradykinine

-

La bradykinine, par l'intermédiaire de son récepteur β_2 , produit une augmentation du calcium intracellulaire qui active la forme cytosolique de la phospholipase A₂. Cette activation conduit à la formation d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires et à sa métabolisation par la cyclo-oxygénase et la 5-lipooxygénase. La bradykinine joue donc un rôle dans l'activation de la cascade de l'acide arachidonique (62).

Le FR173657 est un antagoniste du récepteur β_2 à la bradykinine, développé par une équipe japonaise. HASHIMOTO *et al.* (62)(63) ont étudié les effets que pouvaient produire l'administration de cette molécule sur les lésions d'ischémie reperfusion. En 2002, ils ont démontré

sur un modèle canin d'ischémie chaude que le FR173657 entraînait une réduction significative de ces lésions en relation avec une baisse de la production des eicosanoïdes (63). En 2004, ils ont fait les mêmes constatations sur un modèle d'allogreffe gauche (62).

Le FR173657 pourrait donc trouver son utilité lors de transplantation pulmonaire humaine. Aucune étude sur l'homme n'a été réalisée à ce jour.

-
Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Cette classe de molécule est aujourd'hui largement utilisée en médecine. Les AINS inhibent l'action de la cyclo-oxygénase et diminuent ainsi les productions de prostaglandines et de thromboxanes. La grande majorité des AINS inhibent les deux isoformes de la cyclo-oxygénase et sont de ce fait responsables d'effets secondaires délétères notamment gastriques et rénaux. Le développement ces dernières années d'inhibiteurs sélectifs de la COX 2 a permis l'émergence de nouveaux AINS ayant une action spécifique sur les sites inflammatoires en préservant les effets biologiques bénéfiques de la COX 1 (150).

Le FK3311 est un AINS anti-COX2 développé par une équipe japonaise. SUNOSE *et al.* (143) ont montré en 2000 qu'une injection de FK3311 en intraveineuse avait un effet protecteur contre les lésions d'ischémie-reperfusion sur un modèle canin d'ischémie chaude. En 2001, la même équipe a étudié les effets du FK3311 lors d'allogreffe pulmonaire gauche chez le chien (144). Ils ont observé que l'injection de FK3311 au donneur et au receveur améliorait significativement la reprise précoce des fonctions respiratoires et diminuait significativement l'œdème de reperfusion.

Ils ont conclu que le FK3311 améliorerait la reprise précoce des fonctions respiratoires en prévenant l'apparition des lésions d'ischémie-reperfusion (143),(144).

L'administration d'un anti-COX2 comme le FK3311 pourrait ainsi avoir dans le futur des applications cliniques lors de transplantation pulmonaire.

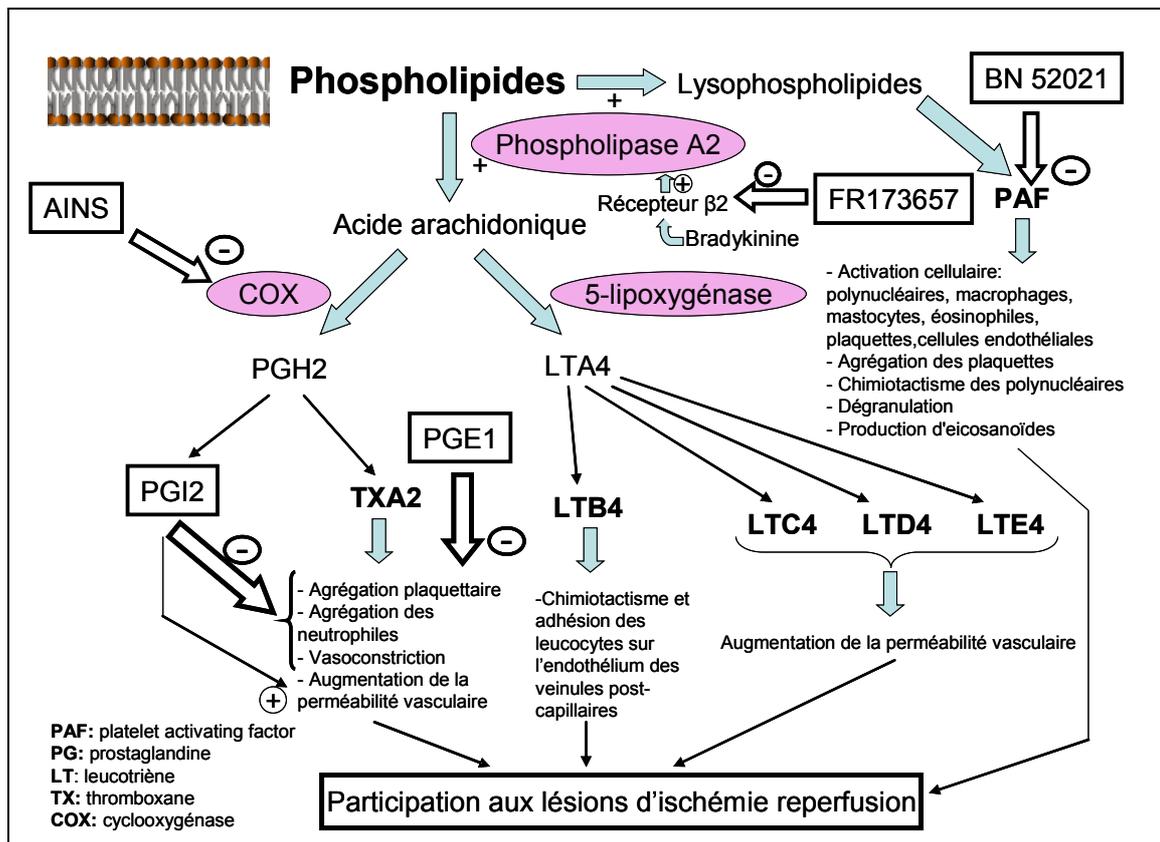
Antagonistes du Platelet Activating Factor (PAF)

Le PAF formé par activation de la phospholipase A2 augmente l'agrégation des plaquettes, active les leucocytes et induit le relargage de cytokines pro-inflammatoires. Ces effets sont responsables d'effets délétères lors de la reperfusion du poumon.

CORCORAN *et al.* (22) ont étudié l'effet du BN 52021 (Ginkolide B), un antagoniste du PAF lors de son administration sur un modèle canin d'allogreffe pulmonaire gauche. En administrant le BN 52021 à la solution de perfusion, ils ont observé une meilleure reprise de l'hématose, une diminution des résistances vasculaires et de l'œdème de reperfusion par rapport au lot témoin.

Récemment, l'utilisation du WEB 2170 BS (67) et du FR128998 (71), d'autres antagonistes du PAF, ont permis de faire les mêmes constatations chez le chien.

Parmi les molécules interférant avec la formation des lipides bioactifs, les antagonistes du PAF ont montré des effets bénéfiques dans la prévention des lésions d'ischémie-reperfusion chez le chien. Ces effets ont désormais été démontrés chez l'homme et cette classe de molécule pourrait voir son apparition prochaine en clinique humaine.



: Schématisation des méthodes d'action des molécules testées chez le chien afin de prévenir l'action délétère des lipides bioactifs
 D'après TISCHFIELD J.A.(150)

ction sur les leucocytes

Comme nous l'avons vu précédemment, les leucocytes jouent un rôle dans l'apparition des lésions d'ischémie-reperfusion ce qui a conduit les chercheurs à tester des protocoles visant à modifier les effets délétères des lignées leucocytaires.

on leucocytaire

Au début des années 1990, IDE *et al.* (70) ont étudié, sur un modèle canin d'ischémie chaude, les effets d'un filtre à déleucocyter placé sur un circuit de circulation extracorporelle. Ils ont noté que l'utilisation d'un tel protocole réduisait significativement l'apparition de l'œdème de reperfusion.

Ces résultats, ainsi que les résultats similaires observés par NAKA *et al.* (97) sur un modèle de transplantation cardio-pulmonaire ont surtout permis de comprendre le rôle des leucocytes et de leurs métabolites dans l'apparition des lésions d'ischémie-reperfusion.

les polynucléaires neutrophiles

L'afflux et la séquestration dans le poumon des neutrophiles du receveur joue, du fait de la synthèse de radicaux libres et de protéases (élastase), un rôle important dans le maintien et la phase tardive des lésions d'ischémie reperfusion.

La pentoxyfilline

La pentoxyfilline est un dérivé de la méthylxanthine utilisé en médecine humaine lors de problèmes circulatoires périphériques pour ses effets vasodilatateurs et fluidifiants sanguins (Torental®). En plus de ces propriétés, elle inhibe l'adhésion des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium vasculaire ce qui peut la rendre intéressante dans la prévention de la séquestration neutrophilique et des lésions d'ischémie-reperfusion associées après transplantation pulmonaire

OKABAYASHI *et al.* (103) ont étudié en 1994 les effets de la pentoxyfilline lors d'allogreffe gauche canine et ont observé que l'ajout de cette molécule aux solutions de conservation et son administration au receveur amélioreraient significativement et durablement la reprise des échanges gazeux. La différence de pression alvéolo-artérielle en oxygène mesurée était significativement inférieure au lot témoin, ce qui leur a suggéré que la meilleure oxygénation sanguine observée était due à une diminution de l'œdème de reperfusion par la pentoxyfilline.

L'utilisation de la pentoxyfilline a été testée chez l'homme et a montré des résultats encourageants (115), ce qui laisse penser que cette molécule verra prochainement son apparition dans les protocoles de transplantation pulmonaire humaine.

La lidocaïne

Il a été démontré *in vitro* que certains anesthésiques locaux comme la lidocaïne inhibait également l'adhésion des neutrophiles sur les cellules endothéliales. La lidocaïne réduirait l'expression de l'intrégrine CD11b/CD18 des polynucléaires neutrophiles (CD11b/CD18 PMN). L'expression de CD11b/CD18 PMN induit l'attachement des neutrophiles aux cellules endothéliales, l'initiation du rolling et de la diapédèse ainsi que le relargage de radicaux libres adhésion dépendante. La lidocaïne, en inhibant ces processus, peut donc s'avérer intéressante dans la prévention de la séquestration neutrophilique et des lésions associées (122).

SCHMID *et al.* (122) ont étudié en 1996 les effets de la lidocaïne lors d'allogreffes gauches canines. De la lidocaïne a été administré à un des deux lots dans la solution de perfusion et au receveur par voie intraveineuse. Ils ont ainsi observée que ce traitement augmentait significativement la reprise des échanges gazeux et diminuait le nombre de neutrophiles dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Une hausse significative de CD11b PMN dans le flux sanguin a été observée dans le lot témoin alors ce taux est resté à un niveau basal dans le lot traité.

Ils ont conclu que la lidocaïne réduisait les lésions de reperfusion et inhibait l'adhésion et la diapédèse des neutrophiles dans le greffon.

Les effets anti-inflammatoires de la lidocaïne sont à l'origine de nombreuses recherches. Son utilisation dans la prévention de la séquestration neutrophilique lors de transplantation pulmonaire a été démontrée chez le chien. Cependant, aucune étude dans ce domaine n'a encore été entreprise chez l'homme.

Le CY-1503

Le CY-1503 (Cylexin®) est un inhibiteur des récepteurs des sélectines P et E qui inhibe le rolling des polynucléaires neutrophiles et par conséquent leur adhésion ferme et leur migration dans les tissus (123).

SCHMID *et al.* (123) ont montré sur un modèle canin d'allogreffe gauche que l'administration de CY-1503 dans la solution de perfusion et au receveur améliorait la reprise des échanges respiratoires et diminuait la charge du greffon en neutrophiles.

Ils ont conclu que l'utilisation de CY-1503 pouvait être utile dans la prévention de la séquestration neutrophilique et des lésions de reperfusion associées.

L'utilisation du CY-1503 s'est montrée intéressante chez l'homme dans la prévention des lésions de reperfusion après thromboendarterectomie pulmonaire (77). Son utilisation lors de la transplantation pulmonaire n'a pas encore été étudiée.

Inhibition de l'élastase neutrophilique

Le relargage d'élastase par les neutrophiles est source de lésions pulmonaires. Une équipe japonaise a développé un inhibiteur de l'élastase neutrophilique nommé ONO-5046.NA (Sivelestat).

TOMIZAWA *et al.* (151) ont étudié les effets de cette molécule sur un modèle canin d'ischémie chaude. L'administration continue de cette molécule durant l'ischémie et deux heures après la reperfusion a significativement amélioré les échanges gazeux et les paramètres hémodynamiques et a réduit l'apparition de l'œdème de reperfusion.

Ils ont conclu que l'ONO-5046.NA pouvait être une molécule intéressante dans la prévention des lésions d'ischémie reperfusion.

Des études chez l'homme se sont portées sur l'administration d'ONO-5046.NA à des patients atteints de détresse respiratoire aigue mais n'ont pas été concluantes (165). Son utilisation chez l'homme lors de transplantation pulmonaire n'a pas encore été étudiée.

La déplétion neutrophilique

La même équipe japonaise a étudié en parallèle l'utilisation d'une colonne de filtration neutrophilique (G-1 column placée sur circulation extra-corporelle) sur le même modèle d'ischémie chaude (151). Ce procédé a permis d'améliorer la reprise des échanges gazeux et les paramètres hémodynamiques, cependant, l'œdème observé était supérieur à celui observé après administration de l'ONO-5046.NA mais tout de même inférieur au lot témoin.

Ils ont conclu que l'utilisation d'une colonne de filtration neutrophilique pouvait être utile dans la prévention des lésions d'ischémie-reperfusion dues à l'infiltration neutrophilique.

Aucune étude de ce type n'a encore été réalisée chez l'homme.

ction sur les cytokines

Comme nous l'avons vu précédemment, l'ischémie est responsable de l'activation des macrophages du donneur qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 et le TNF- α qui, après la reperfusion, activeront les leucocytes du receveur. Le TNF- α augmente l'expression des molécules d'adhésion à la fois sur les polynucléaires neutrophiles et les cellules endothéliales. L'adhésion des neutrophiles et leur activation sont responsables de lésions pulmonaires par infiltration de l'organe et relargage de radicaux libres et de protéases. L'IL-1 induit la production de PAF, de prostaglandines et de thromboxanes par les cellules endothéliales et les macrophages (29).

Le FR167653 est une molécule de faible poids moléculaire développée par un groupe japonais. Il présente la propriété d'inhiber l'expression de TNF- α et d'IL-1 par désactivation de la p38 Mitogen Activated Protein Kinase (p38 MAPK) qui régule la transcription et la traduction de ces cytokines. De nombreuses études ont été réalisées sur le chien afin d'étudier les effets bénéfiques potentiels du FR167653 sur les lésions d'ischémie-reperfusion pulmonaire (141).

HASHIMOTO *et al.* (61) ont étudié les effets du FR167653 sur un modèle canin d'ischémie chaude. Ils ont noté que l'apport de cette molécule améliorait la reprise des échanges respiratoires (PaO₂ supérieure et A-aDO₂ significativement inférieure) et les paramètres hémodynamiques (L-PVR et L-PAP 30 minutes après le début de la reperfusion significativement inférieures) par rapport au lot témoin. La coupe histologique a permis de montrer que l'œdème et le comptage neutrophilique étaient inférieurs dans le lot traité par rapport au lot témoin. Enfin, le taux de survie à deux jours était de 60% dans le lot traité et de 20% dans le lot témoin.

SUNOSE *et al.* (141) ont étudié les effets du FR167653 sur un modèle d'allogreffe gauche et a observé des résultats fonctionnels similaires. Le dosage de la p38 MAPK a permis de montrer que le taux de p38 MAPK était significativement inférieur dans le lot traité par rapport au lot témoin.

Ils ont conclu que l'inhibition par le FR167653, via la p38 MAPK, de la production de TNF- α et d'IL-1 avait un effet protecteur vis-à-vis des lésions d'ischémie-reperfusion et que le FR167653 pourrait trouver des applications en transplantation pulmonaire humaine mais aucune étude chez l'homme n'a encore été publiée.

es anticoagulants

Parmi la foule des anticoagulants disponibles, l'héparine est actuellement universellement employée par tous les centres. L'héparinisation systémique du donneur avant l'arrêt cardiaque, en diminuant la viscosité sanguine, prévient la formation de thrombi. D'autres molécules sont désormais à l'essai, certaines ayant des propriétés intéressantes autres qu'anticoagulantes.

L'antithrombine III est le principal inhibiteur des enzymes protéolytiques générées durant la coagulation sanguine. Elle inhibe les facteurs des voies commune et intrinsèque de la coagulation incluant la thrombine, les facteurs IXa, Xa, XIa, XIIa et la kallikréine. En plus de son effet anticoagulant, l'antithrombine III aurait également des propriétés anti-inflammatoires en induisant le relargage de PGI₂ par les cellules endothéliales (117).

SALVATIERRA *et al.* (117) ont mis en évidence les effets anti-inflammatoires de l'antithrombine III sur un modèle canin d'allogreffe gauche. Dans le lot traité, l'antithrombine III a été administrée au donneur 30 minutes avant l'arrêt cardiaque et au receveur 30 minutes avant la reperfusion. Deux paires de chiens de ce même lot ont reçu de l'indométacine, un anti-inflammatoire non stéroïdien, afin d'empêcher la production de PGI₂.

Durant les trois premières heures de la reperfusion, une chute de la PaO₂ ainsi qu'une augmentation de l'A-aDO₂ et de la PVR a été observée dans le lot témoin et dans le lot antithrombine III + indométacine. Ces paramètres sont restés inchangés dans le lot uniquement traité avec l'antithrombine III et l'examen histologique a montré une réponse inflammatoire beaucoup plus faible que dans les autres lots. Une augmentation des taux sérique de PGI₂ a été observée dans ce lot alors qu'elle était absente dans le lot témoin et dans le lot antithrombine III + indométacine.

Ils ont conclu que l'administration d'antithrombine III prévenait les lésions d'ischémie-reperfusion du poumon dans un modèle canin d'allogreffe gauche, et que ces effets pouvaient être corrélés à une augmentation de la production de PGI₂.

Les effets bénéfiques de l'antithrombine III ont été démontrés chez le chien. Cependant, l'utilisation de cette molécule n'a pas encore remplacé l'héparine puisque aucune étude sur l'homme n'a encore été réalisée à ce jour.

) 5 Les inhibiteurs du complément

Comme nous l'avons vu précédemment, l'activation du complément entre dans la physiopathologie des lésions d'ischémie-reperfusion. L'inhibition de la cascade du complément peut donc être un moyen d'atténuer les lésions d'ischémie-reperfusion. Des études réalisées sur le porc se sont intéressées au récepteur 1 du complément, un antagoniste naturel de la cascade, qui semble montrer de bons résultats chez l'homme (30).

Chez le chien, l'action de l'inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH) a été étudiée. Le C1-INH est un inhibiteur naturel de la cascade du complément qui entre dans la régulation de la cascade du complément et de la coagulation sanguine. Le déficit héréditaire en C1-INH est associé chez l'homme au syndrome d'angioedème héréditaire, caractérisé par la formation d'œdème au moindre choc (116).

SALVATIERRA *et al.* (116) ont démontré sur un modèle canin d'allogreffe gauche que l'administration de C1-INH améliorait significativement la reprise précoce de l'oxygénation sanguine. Ils ont également observé que l'administration de cette molécule était associée à une diminution moindre des facteurs sériques de coagulation sanguine et à une activation moins importante du complément que dans le lot témoin.

Ils ont conclu de leur expérience que l'administration de C1-INH prévenait chez le chien les lésions d'ischémie-reperfusion dans un cadre d'allogreffe pulmonaire gauche et que ces effets pouvaient être mis en relation avec l'inhibition de l'activation du complément et de la coagulation sanguine.

Les effets bénéfiques du C1-INH lors de transplantation pulmonaire ont également été démontrés chez le mouton par SCHERER *et al.* (121) et STRUBER *et al.* (136) ont montré que son utilisation chez l'homme pourrait être intéressante.

Les antagonistes de l'endothéline 1

Comme nous l'avons vu précédemment, l'endothéline 1, en plus de sa puissante propriété vasoconstrictrice, induit également le relargage de cytokines pro-inflammatoire et augmente la perméabilité vasculaire. Il a été récemment démontré que l'endothéline 1 jouait également un rôle indirect dans le mécanisme d'apoptose. L'ischémie est associée à une accumulation d'endothéline 1 qui contribue aux lésions d'ischémie-reperfusion (129).

Plusieurs études se sont ainsi intéressées aux conséquences de l'utilisation d'antagonistes de l'endothéline 1 sur l'apparition des lésions d'ischémie-reperfusion. Ainsi, en 1998, SHENNIB *et al.* (129) ont montré que l'administration d'un antagoniste des récepteurs à l'endothéline 1, le SB 209670, améliorait significativement la fonctionnalité du greffon et la survie des chiens après allogreffes gauches. Ce groupe a montré plus récemment que l'utilisation de SB 209670 sur le même modèle réduisait le phénomène d'apoptose au sein du greffon par diminution de la

production de la forme inductible et délétère de la NO synthase (iNOS). Ainsi, alors que la NO synthase endothéliale (eNOS) a d'importantes fonctions physiologiques, la forme iNOS a montré qu'elle était induite et impliquée dans la pathologie d'une grande variété de maladies du fait d'une production de NO en excès et d'une formation de peroxy-nitrite (127).

Les antagonistes de l'endothéline 1 comme le SB 209670 (mais également le TAK-044) ont, de par un mécanisme qui commence à être élucidé, amélioré les résultats fonctionnels des greffons lors de leur utilisation chez le chien. Aucune étude chez l'homme n'a encore été réalisée dans le domaine de la transplantation pulmonaire.

) A Prévention du rejet aigu

En plus de leur contribution à l'étude et à la prévention des lésions d'ischémie-reperfusion, les modèles canins ont été utilisés dans de nombreuses études visant à supprimer le rejet aigu. Celles-ci ont, durant les trente dernières années, grandement contribué à la compréhension de ce phénomène et à la mise en place des protocoles immunosuppresseurs actuels.

Néanmoins, même si l'arsenal thérapeutique immunosuppresseur montre de bons résultats, il n'est pas rare que certains patients échappent au traitement, d'où l'intérêt de pouvoir détecter précocement (avant les lésions radiographiques) et de manière non invasive l'apparition du rejet. La détection précoce du rejet figure parmi les grands axes de recherche dans ce domaine.

Contribution à la mise en place des protocoles immunosuppresseurs actuels

L'immunosuppression était initialement assurée par les corticostéroïdes en dépit des effets secondaires délétères engendrés par l'utilisation de ces molécules à haute dose. Les corticostéroïdes retardaient notamment la cicatrisation de l'anastomose bronchique, qui, encore de nos jours, reste un point critique de la réussite de la transplantation pulmonaire. Par la suite, l'azathioprine (à partir des années 60) est venue s'ajouter à ce protocole mais aucun grand progrès n'a été réellement observé avant l'émergence de la cyclosporine A au début des années 80 (3).

La cyclosporine A

VEITH *et al.* (156) ont été les premiers à publier en 1981 les résultats de l'utilisation combinée de la cyclosporine A (20mg/kg/j) et de l'azathioprine chez le chien après allogreffe gauche. Deux des cinq chiens transplantés n'ont montré aucun rejet. Chez les trois autres, des épisodes de rejet ont été observés, mais ceux-ci sont apparus plus tardivement et étaient plus facilement réversibles avec la méthylprednisolone que les rejets observés avec des protocoles standard. Aucune pneumonie n'a été observée suite à l'utilisation de la cyclosporine A.

Cette équipe a conclu que la cyclosporine A était le plus efficace et le plus sûr des agents immunosuppresseurs disponibles à cette époque.

Une étude plus poussée sur le même modèle réalisée en 1983 par KAMHOLZ *et al.* (73) a renforcé ces conclusions. Après utilisation de cyclosporine A (seule ou en combinaison avec d'autres molécules) l'apparition moyenne du rejet était observée à 155 jours et donc significativement supérieure qu'après l'utilisation de protocoles immunosuppresseurs standards (15 à 22 jours). Dans cette étude utilisant 28 chiens transplantés, 20% des animaux n'ont pas montré de rejet et dans 79% des cas, un rejet facilement réversible avec de la méthylprednisolone a été observé. Une bonne cicatrisation bronchique sans sténose a été observée chez 82% des animaux étudiés.

Cette équipe a conclu que, même si la cyclosporine A n'était pas un agent immunosuppresseur parfait, elle augmentait considérablement les chances de réussite après transplantation pulmonaire unilatérale chez le chien.

Les effets bénéfiques de la cyclosporine sur la cicatrisation bronchique ont été étudiés plus précisément par SAUNDERS *et al.* (120) en 1984 sur un modèle canin d'allogreffe gauche. Ainsi sur dix chiens traités avec la cyclosporine A, aucune déhiscence et aucune sténose bronchique n'ont été observées.

Ceci les a amené à conclure que les problèmes de déhiscence bronchique pouvaient être corrélés à l'utilisation des corticostéroïdes.

KIRBY *et al.* (81) ont voulu en 1986, objectiver la réponse cellulaire du receveur suite à l'administration de cyclosporine A chez le chien. Ils ont ainsi observé, après allogreffe pulmonaire gauche et traitement à la cyclosporine, que les taux de cellules cytotoxiques dirigées contre les cellules du donneur n'augmentaient pas dans le sang mais augmentaient significativement dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire.

Ainsi, même si la cyclosporine modifie les conditions pathologiques du rejet, ils ont conclu qu'elle n'empêchait pas la séquestration des cellules cytotoxiques à l'intérieur du greffon.

Les études réalisées chez le chien ont permis d'évaluer et de comprendre les effets de la cyclosporine A sur le rejet. Ces études, en parallèle à celles menées sur les autres modèles animaux, ont contribué à l'utilisation de cette molécule et à la révolution qu'elle a engendrée dans le domaine de l'immunosuppression.

le Tacrolimus

Le Tacrolimus est un antibiotique de la famille des macrolides qui, comme la cyclosporine A, est une anticalcineurine. Ses effets immunosuppresseurs intéressants ont tout d'abord été observés après transplantation rénale, et à partir des années 90, les chercheurs se sont intéressés à son utilisation potentielle après transplantation pulmonaire (3).

HIRAI *et al.* (66) ont comparé chez le chien après allogreffe gauche les conséquences sur le rejet de l'utilisation du Tacrolimus par rapport à la Cyclosporine A. Il a été difficile de tirer des conclusions de leur expérience. En effet, dans le groupe traité avec le Tacrolimus (0,1 mg/kg/j IM), un animal est mort de rejet alvéolaire au 7^{ème} jour post opératoire alors que tous les animaux du lot Cyclosporine A ont survécu jusqu'à leur euthanasie. Cependant, à l'histologie, les lésions de rejet présentes chez les survivants du lot Tacrolimus étaient moins importantes que dans le lot Cyclosporine A. De même, l'anastomose bronchique a montré à l'histologie moins d'infiltration cellulaire dans le lot Tacrolimus que dans le lot Cyclosporine A. Aucune comparaison réelle n'a pu être tirée de cette expérience puisqu'à l'époque, la dose optimale de Tacrolimus n'avait pas encore été objectivée.

La question de la dose optimale de Tacrolimus lors d'allogreffe pulmonaire gauche chez le chien a été objectivée par FUJISAWA *et al.* (50). Ils ont observé que la dose de 0,1mg/kg/j de Tacolimus administré en IM était le meilleur compromis pour la récupération clinique des animaux. Ainsi, des doses supérieures permettent de ralentir l'apparition du rejet mais entraînent des effets secondaires néfastes avec dégradation de l'état général (perte de poids) et apparition d'infections.

Comme pour la cyclosporine A, le chien a contribué aux études nécessaires à l'utilisation du Tacrolimus en transplantation humaine. Cette molécule, utilisée pour la première fois chez

l'homme en 1995 après une transplantation rénale, est désormais employée dans le traitement immunosuppresseur de la transplantation pulmonaire et commence à supplanter la cyclosporine A (3).

Des essais de bithérapie (combinaison de cyclosporine A et de Tacrolimus à des doses sub-optimales) ont été tentés chez le chien, mais aucune supériorité significative de ces protocoles par rapport aux protocoles standard n'a été observée (60).

la thalidomide

La thalidomide est une molécule qui a fait parler d'elle en médecine humaine. Initialement considérée comme un anxiolytique, on s'est rendu compte que cette molécule avait des propriétés anti-néoplasiques (anti-angiogènes), immunosuppresseives et tératogènes (154).

UTHOFF *et al.* (154) ont étudié chez le chien un protocole immunosuppresseur dans lequel les corticostéroïdes étaient remplacés par de la thalidomide. Ils ont montré que l'utilisation de la thalidomide (50mg/kg deux fois par jours) à la place des corticoïdes dans un protocole immunosuppresseur standard (cyclosporine A + azathioprine) remplaçait avantageusement les corticostéroïdes (apparition du rejet retardé) et était associée à une moindre incidence de pneumonies.

Ils ont conclu que la thalidomide pouvait être utilisée efficacement dans les protocoles immunosuppresseurs en remplacement des corticostéroïdes chez le chien.

Malgré ces résultats, aucune étude chez l'homme utilisant la thalidomide n'a encore été réalisée.

la détection précoce du rejet aigu

Malgré l'utilisation de protocoles immunosuppresseurs efficaces, il n'est pas rare que les mécanismes de l'hôte échappent au traitement et que le rejet se mette en place. Des radiographies pulmonaires sont réalisées régulièrement dans les semaines post-opératoires afin de déceler l'apparition éventuelle d'un rejet aigu. Cependant, elles ne permettent de le déceler qu'à un stade macroscopique, c'est pourquoi les chercheurs ont étudié des méthodes permettant de détecter l'apparition du rejet à un stade plus précoce (149).

les modifications hémodynamiques

YAMASHITA *et al.* (163) ont étudié les modifications hémodynamiques pulmonaires survenant lors du rejet aigu. Sur un modèle d'allogreffe gauche, ils ont placé des sondes Doppler dans l'aorte et dans l'artère pulmonaire gauche afin de pouvoir mesurer leur débit respectif (CO et PAF pour pulmonary arterial flow). Ces données leur ont permis de déterminer le L-PAFR (left pulmonary arterial flow rate) c'est-à-dire le ratio du débit de l'artère pulmonaire gauche sur le débit cardiaque (PAF/CO).

Ils ont comparé ces valeurs chez des chiens traités avec des immunosuppresseurs (cyclosporine A et azathioprine) et chez des chiens non traités, c'est-à-dire chez qui le rejet n'a pas été empêché.

Les mêmes mesures ont été réalisées dans un lot de chiens auto-transplantés afin de pouvoir juger des modifications hémodynamiques purement liées aux suites de la chirurgie.

Chez les chiens non traités, le L-PAFR a chuté brutalement et continuellement jusqu'à mort de l'animal. Cette chute a été observée avant que les lésions de rejet ne soient radiographiquement visibles. Chez les chiens traités, le L-PAFR a tout d'abord légèrement chuté puis est remonté à des valeurs similaires à celles observées après auto-transplantation (40%). Après l'arrêt du traitement immunosuppresseur, une baisse significative du L-PAFR pouvait être observée en quelques jours.

YAMAMOTO *et al.* (162) ont, en 2000, complété cette expérience en réalisant en parallèle des prélèvements histologiques de parenchyme pulmonaire. Ils ont observé qu'un rejet minime était histologiquement visible chez tous les chiens lorsque la valeur du L-PAFR descendait en dessous de 20% alors qu'aucune anomalie radiographique n'était encore présente.

Ils ont conclu que le suivi des paramètres hémodynamiques permettait de détecter le rejet plus précocement qu'avec des moyens radiographiques.

Le monitoring des paramètres hémodynamiques permet chez le chien la détection précoce du rejet. Pour pouvoir appliquer cette méthode en clinique humaine, il reste cependant à trouver une méthode moins invasive (163).

de thioredoxine ou de ses analogues

La thioredoxine est une enzyme impliquée dans les phénomènes d'oxydo-réduction et dont la production peut être induite par une grande variété de stress physiologiques incluant le rejet.

WADA *et al.* (158) se sont intéressés à la présence de thioredoxine dans le tissu pulmonaire lors du rejet faisant suite à une allogreffe gauche chez le chien. Ils ont pu mettre en évidence à l'aide d'anticorps anti-thioredoxine la présence de thioredoxine dans le parenchyme pulmonaire dès les stades les plus précoces du rejet.

Ils en ont conclu que la recherche de cette enzyme pouvait être utile dans la prévention précoce du rejet. Cependant, cette recherche nécessitait un échantillon de parenchyme pulmonaire et s'avérait donc invasive.

Sur le même modèle, ONO *et al.* (105) ont mis en évidence qu'une forme de la thioredoxine (T-cell leukemia-derived factor) était également présente dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire dès les premiers stades du rejet.

La mise en évidence moins invasive de cette molécule dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire peut donc être un bon moyen de diagnostiquer l'apparition du rejet aigu chez le chien.

Malgré les résultats de cette équipe, aucune application clinique concernant la thioredoxine dans la détection du rejet chez l'homme n'a été testée.

des cellules du liquide de lavage broncho-alvéolaire

Durant le rejet aigu subi par un poumon transplanté, les modifications cellulaires observées à l'intérieur de l'organe se répercutent sur la composition du liquide de lavage broncho-alvéolaire.

CHANG *et al.* (18) ont postulé en 1991 que les modifications du profil cellulaire du LBA pouvaient être un témoin précoce de l'apparition du rejet aigu. Ils ont ainsi observé, en comparant différents protocoles d'immunosuppression chez des chiens transplantés, que le rejet était associé à une augmentation des cellules du LBA et ce, avant même que le phénomène ne soit radiographiquement décelable.

Ils ont conclu que des séries d'analyses du profil des cellules du LBA pouvaient être utiles dans la détection du rejet aigu.

SEKINE *et al.* (126) ont publié en 1997 une étude intéressante basée sur la quantification de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes du receveur envers les cellules du donneur.

Ils ont réalisé des transplantations sur des chiens en prélevant un échantillon de tissu conjonctif à chaque donneur. Les fibroblastes du donneur obtenus ont été marqués au Cr51 et ont servi de cibles (T pour Target) pour les lymphocytes cytotoxiques (E pour Effector) du receveur prélevés dans le LBA du poumon transplanté. Les cellules E ont été prélevées à différents temps post opératoires et mis en contact avec les cellules T selon des ratios E/T de 100/1 et 50/1. La lyse des fibroblastes du donneur par les lymphocytes cytotoxiques du receveur a pu être quantifiée grâce à la radioactivité du Cr51 relargué et a illustré l'activité cytotoxique de ces lymphocytes. L'équipe a observé que cette activité était significativement augmentée à tous les stades histologiques du rejet, y compris les plus précoces. L'exactitude du diagnostic d'un rejet léger à modéré par cette méthode a été estimée à 92,3% aux ratios E/T de 100/1 et 50/1.

SEKINE *et al.* ont conclu qu'il y avait une relation directe entre l'activité cytotoxique des lymphocytes du receveur estimée par cette méthode et les lésions de rejet.

Les prélèvements de LBA font partie des méthodes utilisées chez l'homme dans le diagnostic du rejet aigu après transplantation pulmonaire. Les études portent désormais cependant plus sur les dosages des cytokines que sur l'analyse du profil cellulaire et de l'activité cytotoxique des lymphocytes (132).

on du VCAM-1

ROTHMAN *et al.* (113) ont montré chez le chien que la mise en évidence de l'expression du VCAM-1 (sélectine permettant l'adhésion des leucocytes) par l'endothélium vasculaire du greffon était également un bon moyen de détecter précocement le rejet. Cette quantification a été réalisée grâce à la recherche de l'ARNm du VCAM-1 dans les cellules endothéliales récoltées par biopsie percutanées. Ainsi, les phases les plus précoces du rejet sont associées à une augmentation de l'expression de cette sélectine par l'endothélium.

Au cours des dernières années, les modèles canins ont donc contribué à la compréhension du rejet, à l'étude de différents immunosuppresseurs ainsi qu'à la mise en place de méthode permettant de détecter précocement ce phénomène.

) B Les nouveaux types de greffons

La transplantation pulmonaire humaine est confrontée à un manque net du nombre de donneur. Ainsi en 1999, 591 patients sont morts aux Etats-Unis alors qu'ils étaient inscrits en liste d'attente (36). Plusieurs procédés sont en cours d'investigations afin de pouvoir élargir le nombre d'organes transplantables. Parmi celles qui ont fait l'objet d'études chez le chien, on peut citer l'utilisation d'un donneur en état de mort cardiaque, la transplantation lobaire et la xénotransplantation.

es greffons issus de donneurs en état de mort cardiaque

Actuellement, tous les poumons retirés en vue d'être transplantés le sont sur des patients en état de mort cérébrale sans arrêt circulatoire. Certains chercheurs ont émis l'hypothèse que le poumon pouvait être prélevé après l'arrêt circulatoire et la mort du donneur. Cette hypothèse a été renforcée par le fait qu'il est possible de cultiver des cellules pulmonaires prélevées à la morgue sur des patients morts et s'expliquerait, comme nous l'avons vu précédemment, par la persistance temporaire d'un métabolisme cellulaire aérobie après l'ischémie (36).

Le chien a contribué aux études portant sur l'utilisation de donneur en état de mort cardiaque. SHIMADA *et al.* (130) ont montré en 1994 la faisabilité d'un tel procédé chez le chien après allogreffe gauche. Les chiens étaient plongés dans un état de mort cérébral par augmentation de leur pression intracrânienne à l'aide d'un ballonnet gonflable. La ventilation artificielle a alors été arrêtée menant à l'arrêt cardiaque et le poumon gauche a été prélevé 20 à 30 minutes après l'arrêt cardiaque. Six chiens sur 7 ont survécu avec des paramètres respiratoires satisfaisants, **ce qui amena cette équipe à conclure que le prélèvement du greffon après l'arrêt cardiaque était une possibilité.**

EGAN *et al.* (36) ont réalisé chez le chien des allogreffes gauches à partir de poumons prélevés 1, 2 et 4 heures après l'arrêt cardiaque de donneurs non ventilés. Les receveurs étaient ensuite ventilés avec une fraction d'oxygène de 40% pendant une période d'observation de 8 heures. Tous les chiens ayant reçu un poumon retiré 1 heure après l'arrêt cardiaque du donneur ont survécu les 8 heures avec de bons échanges gazeux. Deux des cinq chiens ayant reçu un poumon retiré deux heures après la mort du donneur ont survécu avec de bons échanges gazeux tandis que les échanges gazeux et les taux de survie étaient faibles dans le lot ayant reçu un poumon retiré 4 heures après la mort du donneur.

Des études complémentaires ont été réalisées par ULICNY *et al.* (153) en utilisant cette fois des greffons prélevés 4 heures après la mort de donneurs ventilés. Quatre des six receveurs dont le cadavre du donneur était ventilé avec de l'oxygène ont survécu durant la période d'observation (8 heures) avec de bons échanges gazeux ainsi que trois des six chiens dont le cadavre du donneur était ventilé avec de l'azote. Deux des six chiens dont le cadavre du donneur n'était pas ventilé ont survécu avec de faibles échanges gazeux.

EGAN *et al.* (38) montrèrent la même année et sur le même modèle que l'ajout de diméthylthiourée (un antioxydant) à la solution de reperfusion permettait de prévenir les lésions d'ischémie-reperfusion associées à la transplantation d'un greffon prélevé deux heures après la mort du donneur.

En utilisant un modèle canin de transplantation bipulmonaire, KAYANO *et al.* (76) ont montré que des greffons retirés sur des donneurs morts, héparinisés et ventilés avec de l'oxygène reprenaient leur fonctions de manière identique qu'ils soient retirés deux ou quatre heures après l'arrêt cardiaque du donneur. Les receveurs montraient tout d'abord une augmentation du A-aDO₂ et de la perméabilité capillaire puis un rétablissement progressif de ces valeurs vers la normale durant les 8 heures d'observations. Ils en ont conclu que ces perturbations étaient transitoires et dues à une accumulation d'eau dans les alvéoles suite à l'altération de l'endothélium.

EGAN *et al.* (36)(38) ont conclu de leurs expériences que la transplantation pulmonaire à partir de donneurs en arrêt cardiaque était possible chez le chien.

Seules deux transplantations de ce type ont été réalisées chez l'homme lors de la dernière décennie. Les deux receveurs sont morts plusieurs mois après la transplantation mais les

fonctions pulmonaires initiales étaient satisfaisantes et aucune déhiscence bronchique n'a été observée.

La transplantation lobaire

La transplantation lobaire est une technique initialement mise au point du fait du manque de donneurs en chirurgie pédiatrique. Les techniques de transplantation lobaires actuellement développées sont intéressantes car certaines sont possibles à partir de donneurs vivants, ce qui augmente le nombre de greffons potentiels.

Du fait d'un rapport volumétrique jeune/adulte proche de celui de l'homme, les modèles canins ont grandement contribué à la mise au point des différents protocoles de transplantation lobaire. Il convenait de se rendre compte des éventuelles complications de tels procédés. En effet, le fait d'implanter chez le receveur un greffon issu d'un donneur de plus grande taille pourrait causer une augmentation de la résistance des voies aériennes, une atélectasie du lobe ou encore une instabilité des paramètres hémodynamiques au moment de la fermeture du thorax (55).

La transplantation pulmonaire avec transplantation lobaire bilatérale

COUETIL *et al.* (23) ont développé cette technique chez le chien en vue de son application chez les enfants et les adultes de petite taille à partir de donneurs morts.

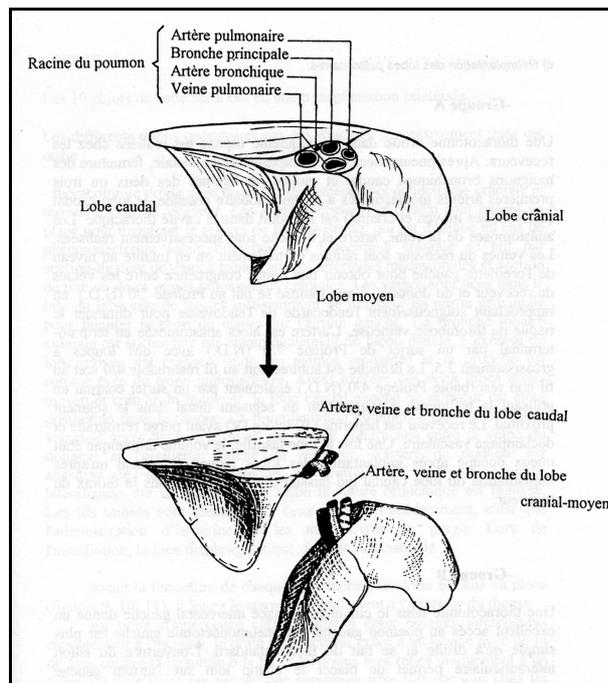
Ils ont expérimenté cette technique sur des chiens labradors. Le poumon gauche, choisi pour ses scissures interlobaires complètes, a été prélevé sur 10 chiens adultes (22-35 kg) et les lobes crâniens et caudaux ont été séparés afin de fournir les deux futurs greffons (Figure 16). Les lobes crâniens et caudaux ont ensuite été respectivement réimplantés à la place des poumons gauche et droit de 10 chiots (8-11 kg) de la même race.

Huit chiots ont survécu à l'opération. Deux sont morts respectivement aux jours 5 et 7 post-opératoires, l'un de gastro-entérite virale, l'autre d'ulcères gastriques suite à un apport important de corticostéroïdes. Les autres chiots ont été euthanasiés aux jours 7-10 et les résultats de la technique chirurgicale ont été évalués. Sept chiots sur huit ont montré une cicatrisation bronchique excellente. Une sténose de l'anastomose bronchique ainsi qu'une thrombose artérielle ont été observées chez deux chiots. L'adaptation fonctionnelle et morphologique des lobes dans le thorax a été jugée satisfaisante.

Cette équipe en a conclu que la transplantation lobaire bilatérale après bipartition pulmonaire était associée à des résultats satisfaisants à court terme chez le chien.

Cette technique a été réalisée par cette équipe avec succès en Mai 1993 sur une patiente de 40 ans (40 kg, 150 cm) à partir d'un donneur de plus grande taille (80 kg, 180 cm).

Entre Mai 1993 et Novembre 1994, sept transplantations de ce type ont été pratiquées par l'équipe de COUETIL pour des indications diverses. Trois enfants atteints de mucoviscidose ont été transplantés. Les quatre autres patients étaient des adultes. Deux présentaient une hypertension pulmonaire primitive et les deux autres respectivement une bronchiectasie et une fibrose pulmonaire idiopathique. Tous ces patients ont montré une très bonne récupération post-chirurgicale et ont retrouvé une VEMS de 70% des valeurs théoriques. Un examen tomographique a montré, comme chez le chien, une bonne adaptation des lobes dans la cavité pleurale des receveurs (24).



: Bipartition du poumon gauche fournissant les deux futurs greffons
D'après BARONE R. (8)

Transplantation lobaire bilatérale à partir de donneurs vivants

Cette technique a été développée chez l'homme afin de pouvoir réaliser une transplantation pulmonaire chez des enfants et des adultes de petites tailles à partir de deux donneurs vivants. Elle correspond à l'implantation respective des lobes caudaux droits et gauches des donneurs à la place respectivement des poumons droits et gauches d'un receveur de plus petite taille. La lobectomie réalisée chez ces donneurs sains est compatible avec leur survie.

FUJITA *et al.* (51) ont réalisé un modèle chez le chien afin de pouvoir expérimenter ce type de transplantation. Cependant, pour rendre le modèle plus simple, les lobes n'ont été prélevés que sur un seul chien (et non deux comme cela se voudrait chez l'homme). Les lobes moyens, caudaux et accessoires à droite et le lobe caudal à gauche ont été prélevés chez les donneurs et réimplantés respectivement à droite puis à gauche chez le receveur. Ils n'ont pas eu recours à la circulation extracorporelle. Ainsi, lors de l'implantation lobaire gauche, l'hématose était assurée par le greffon fraîchement réimplanté à droite.

Cette équipe a étudié l'influence des rapports de poids et de taille entre donneur et receveur sur les paramètres pulmonaires après la réalisation de ce modèle.

Ils ont observé une corrélation négative entre le rapport de poids donneur/receveur et la pression artérielle pulmonaire et une corrélation positive entre ce rapport et la PaO_2 lors des six premières heures post-opératoires. Ils ont ainsi globalement observé un meilleur taux de réussite lorsque ce rapport excédait 1,2 (51).

OTO *et al.* (106) ont réalisé une étude s'intéressant à l'influence du rapport volumétrique pulmonaire (V poumon donneur/ V poumon receveur) dans les mêmes conditions. Ainsi, les paramètres mesurés (gaz sanguins et paramètres hémodynamiques) à différents temps péri- et post opératoires étaient significativement meilleurs lorsque ce rapport restait inférieur à 2,85 (106).

Ces équipes ont conclu que le rapport poids donneur/receveur était un important prédicateur de la reprise précoce des fonctions respiratoires mais que le recours à des

greffons de trop grande taille pouvait être problématique après ce type de transplantation chez le chien.

La transplantation lobaire bilatérale a été développée chez l'homme par STARNES *et al.* (133) au début des années 90. Elle est actuellement pratiquée en pédiatrie et ses résultats à court terme sont similaires à ceux de la transplantation pulmonaire bilatérale. Cette technique est actuellement sujet à de nombreuses polémiques : l'utilisation de deux donneurs vivants pose des problèmes logistiques, médicaux et éthiques qui seront développés dans la troisième partie.

transplantation lobaire unilatérale à partir de donneurs vivants

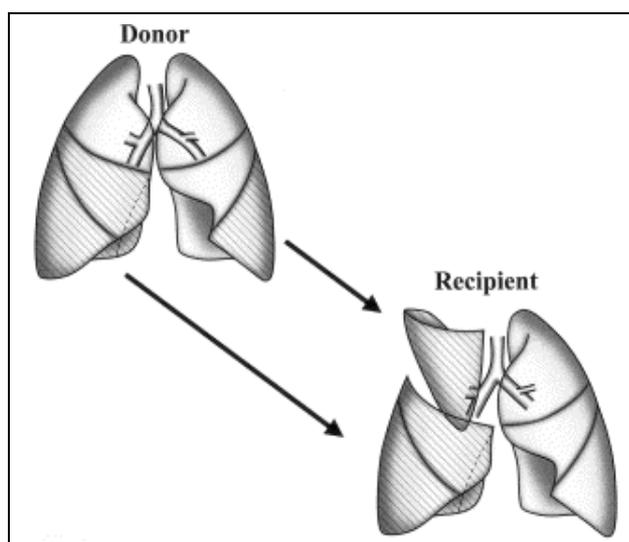
La transplantation lobaire bilatérale à partir de donneurs vivants peut être une des solutions afin d'accroître le pool des donneurs. Cependant, elle n'est réalisable que chez des enfants et des adultes de petite taille.

OKUTANI *et al.* (104) ont expérimenté chez le chien la technique de transplantation lobaire unilatérale en vue de pouvoir réaliser ce type de transplantation chez des adultes de grande taille nécessitant une transplantation monopulmonaire. Dans ce modèle, les lobes moyens, caudaux et accessoires droits et le lobe caudal gauche du donneur ont été transplantés à la place du poumon droit du receveur. Les lobes droits ont été réimplantés à leur place physiologique tandis que le lobe caudal gauche a été réimplanté à la place du lobe crânial droit après une rotation de 180°. (Figure 17) Les paramètres fonctionnels du greffon ont été évalués pendant trois heures après ligature de l'artère pulmonaire gauche.

Tous les animaux ont survécu à l'opération et les paramètres fonctionnels du greffon ont été jugés excellentes. Les deux greffons implantés dans l'hémithorax droit ont montré une très bonne adaptation morphologique.

Ils en ont conclu que la transplantation lobaire unilatérale était techniquement possible et était associée à une bonne reprise des paramètres fonctionnels du greffon dans ce modèle.

Cette technique nécessite encore d'autres études expérimentales avant de pouvoir être appliqué à l'homme.



: Modélisation de la technique de double transplantation lobaire unilatérale mise au point par OKUTANI *et al.*

La xénotransplantation

La xénotransplantation pulmonaire (transplantation du greffon à partir d'un donneur d'une espèce différente du receveur) serait potentiellement une autre alternative à l'accroissement du pool de donneur. Les animaux potentiellement candidats à l'heure actuelle sont les primates (babouins) et le porc. Elle pose cependant encore de nombreuses questions d'ordre techniques (rejet suraigu) et éthiques (32).

Quelques expériences ont ainsi été tentées chez le chien.

En 1981, VEITH *et al.* (157) ont réalisé une xénotransplantation à partir de renard chez le chien sans observer de grandes différences dans la vitesse du rejet par rapport au modèle de transplantation monopulmonaire.

KIM *et al.* (80) ont expérimenté chez le chien la xénotransplantation pulmonaire gauche à partir de poumons de porcs. Afin d'étudier une technique de déplétion en xéno-anticorps chez le receveur, ils ont perfusé le poumon controlatéral du porc donneur avec le sang du receveur. Cette technique est appelée la technique d'adsorption. L'adsorption a été bien tolérée et ils ont ainsi observé un retard à l'apparition du rejet suraigu dans le lot adsorbé par rapport au lot témoin. Tous les animaux sont cependant morts du rejet suraigu.

Ils en ont conclu que cette technique était un moyen de retarder le rejet suraigu mais qu'elle comportait quelques désavantages du fait d'une déplétion du sang également en facteurs du complément et de la coagulation.

Malgré les études menées sur les modèles animaux, la xénotransplantation est, pour tous les organes, encore loin d'être d'actualité chez l'homme du fait des nombreux problèmes posés par le rejet suraigu et les considérations éthiques.

Du fait de ses particularités anatomiques, de la bonne connaissance de ses paramètres physiologiques et de sa grande docilité, le chien est utilisé dans de nombreuses études visant à améliorer les différents aspects de la transplantation pulmonaire humaine. Différents modèles canins ont ainsi été mis au point, permettant aux chercheurs de cibler le phénomène physiopathologique mis en cause.

L'utilisation raisonnée de ces modèles a grandement contribué à comprendre les mécanismes physiopathologiques du poumon réimplanté et à mettre en place des protocoles visant à améliorer les résultats de la transplantation humaine dans son ensemble. Les domaines de recherche sont variés puisqu'ils incluent les techniques de traitement du greffon (techniques de conservation, traitements du surfactant), les essais pharmacologiques visant à prévenir les lésions d'ischémie-reperfusion et le phénomène de rejet, mais également la mise au point de techniques permettant d'augmenter le nombre de greffons (transplantation lobaire à partir de donneurs vivants, donneurs en arrêt cardiaque, xénotransplantation).

Troisième partie : Discussion

) I Henri METRAS : un pionnier de la transplantation pulmonaire

On peut difficilement évoquer les études réalisées sur le chien dans le domaine de la transplantation pulmonaire sans exposer les travaux d'Henri METRAS.

) A Contribution d'Henri METRAS à la chirurgie thoracique (90)

Henri METRAS est né en 1917 à Marseille et est mort en 1957 à l'âge de 40 ans. Outre ses études sur la transplantation pulmonaire, sa contribution à la chirurgie thoracique a été considérable. Il conçoit en 1946 et 1947 différentes sortes de cathéters endobronchiques qui seront utilisés par la suite pour la bronchographie et le traitement local des abcès pulmonaires.

Il pratique en 1954 l'ablation de nœuds lymphatiques médiastinaux lors de tuberculose afin d'éviter les perforations bronchiques et en développe le concept.

Il dessine la même année de nouveaux instruments pour l'aspiration et la biopsie endobronchique utilisés dans le diagnostic précoce du cancer.

Il conçoit en 1956 une technique de suture bronchique permettant d'éviter les fistules broncho-pleurales. Ce procédé de suture extra-muqueuse, encore utilisé par de nombreux chirurgiens, a permis de pratiquer depuis 1956 plus de 600 résections pulmonaires sans apparition de fistules broncho-pleurales.

Henri METRAS a ainsi été l'initiateur de nombreuses procédures et expériences en France dans les domaines de la bronchoscopie, la bronchoplastie lors de sténose bronchique, la réanimation cardiaque, la chirurgie valvulaire aortique avec circulation extracorporelle et la décortication pulmonaire lors d'empyème chronique sur laquelle il a écrit un livre.

Ses nombreux travaux lui ont valu une reconnaissance internationale. Il est admis en 1947 à la « Royal Society of Medicine » (Londres) et devient par la suite conférencier à l' « American Association of Thoracic Surgery ».

) B Contribution d'Henri METRAS à la transplantation pulmonaire (92)

Henri METRAS (92) fait part, en 1950 à l'Académie des Sciences (Paris, France) de ses travaux sur la greffe pulmonaire gauche chez le chien réalisés entre 1948 et 1949 et publiés sous le titre de « Note préliminaire sur la greffe totale de poumon chez le chien ».

Il évoque dans cet article les nombreuses difficultés rencontrées à l'époque, introduit une nouvelle technique chirurgicale et expose ses résultats (92).

La description qui suit s'inspire de l'article « Henri METRAS : A Pioneer in Lung Transplantation » publié en 1992 par D. METRAS (90), Chef de Service de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire de l'Hôpital d'Enfants de la Timone, Marseille, et exposant les travaux d'Henri METRAS selon ses propres termes. Il est intéressant de pouvoir se plonger dans les débuts de la transplantation pulmonaire à une époque où l'anastomose veineuse et la vascularisation bronchique constituaient les principales difficultés de la transplantation pulmonaire.

technique mise au point (90)(92)

Henri METRAS a utilisé des chiens pesant entre 7 et 10 kg. L'évaluation de la compatibilité donneur/receveur était réalisée à l'aide du test de Jeanbrau : des globules rouges du donneur étaient mis en contact avec le sérum du receveur. La présence d'anticorps chez le receveur provoquait l'agglutination et dans ce cas, la transfusion sanguine n'était pas réalisée.

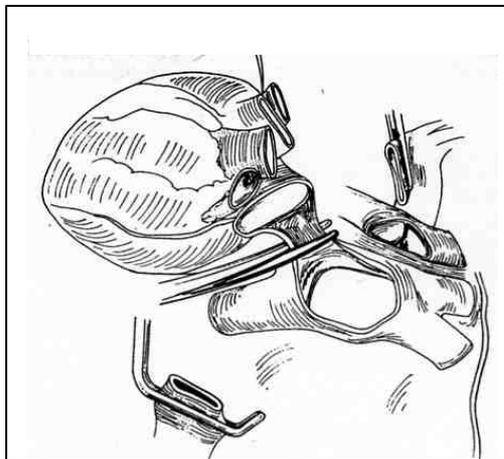
La technique chirurgicale a été améliorée au fur et à mesure des transplantations réalisées pour aboutir à la description qui suit.

1^{ère} étape : Une pneumectomie est réalisée sur des chiens A : l'artère bronchique est disséquée avec soin jusqu'à son origine aortique. A ce niveau, une collerette de 2 cm d'aorte est découpée. Le retrait veineux est simplifié par un découpage d'une large collerette d'oreillette (Figure 18). Les chiens A sont alors tués et leur sang peut être récupéré pour réaliser une transfusion sur les chiens B.

2^{ème} étape : La pneumectomie est ensuite réalisée sur les chiens B. La greffe débute par l'anastomose bronchique à l'aide d'un fil de soie. Les alvéoles collabées peuvent donc à nouveau être ventilées. L'artère pulmonaire du donneur est suturée bout à bout avec l'artère pulmonaire du receveur.

3^{ème} étape : L'anastomose veineuse diffère alors des techniques standard de réimplantation pulmonaire de l'époque. Il s'agit d'une anastomose oreillette/oreillette et non d'une anastomose veines pulmonaires/veines pulmonaires. Ceci réduit l'anastomose veineuse à une seule suture et minimise les risques ultérieurs de thrombose.

4^{ème} étape : L'artère bronchique du donneur est anastomosée grâce à la collerette d'aorte au niveau de l'artère sous-clavière.



: Découpage de la collerette d'auricule gauche d'après la technique mise au point par Henri METRAS.

D'après THOMAS *et al.*(149)

Vingt transplantations monopulmonaires gauches ont été réalisées afin de mettre au point cette technique. Seules les cinq dernières ont été strictement réalisées sur ce modèle.

L'évaluation des fonctions pulmonaires était difficilement réalisable puisque qu'il était impossible de mesurer les gaz sanguins. Les seules évaluations possibles étaient donc cliniques et radiologiques.

La première survie post-opératoire a été observée lors de la deuxième greffe : le chien est mort 48 heures après d'hémorragie.

Progressivement, la durée de survie a augmentée jusqu'à 4 ou 5 jours. La mort survenait suite à une thrombose massive du poumon.

Les chiens greffés en 12^{ème}, 13^{ème} et 14^{ème} sont morts d'un œdème pulmonaire dans les minutes suivant la reperfusion du poumon. Ces oedèmes n'ont plus été observés après l'instauration du test de Jeanbrau dans le protocole.

Les cinq derniers chiens (ceux pour qui l'anastomose bronchique avait été réalisée) ont reçu pendant 12 jours une administration biquotidienne de 75 mg d'héparine débutant le jour après la chirurgie. Parmi eux, le taux de survie moyen a été de 20 jours avec un maximum de 28. Ces chiens montraient une très bonne récupération durant les 8 premiers jours post-opératoires, leur auscultation pulmonaire était normale et leur poumon semblait parfaitement perméable aux échanges gazeux (couleur des muqueuses). Ils ne montraient aucun signe de fièvre ou d'hypoxie et aucune densification pulmonaire n'était visible à la radiographie.

A partir du 8^{ème} jour, des signes radiographiques de densification pulmonaire ont commencé à apparaître. Les chiens sont devenus dyspnéiques, intolérants à l'effort et l'auscultation pulmonaire est devenue anormale. A partir des 18^{ème} et 20^{ème} jours, des signes de fistules bronchiques et d'empyème sont apparus, suivis par la mort des animaux.

Les lésions nécropsiques principales observées après la mort des animaux étaient des oedèmes et des infarctus pulmonaires.

Commentaires (90)

Il est important de connaître avant tout l'état de la chirurgie de la transplantation pulmonaire de l'époque.

Lors des expériences d'H. METRAS, aucun ordre dans la réalisation des anastomoses n'avait été clairement établi. La hiérarchie des anastomoses proposée par H. METRAS (1/ bronchique, 2/ artérielle, 3/ veineux) permet de ventiler le greffon le plus tôt possible. Même si certains groupes ont, entre temps, expérimenté des séquences différentes, tous sont à l'heure actuelle revenus à l'ordre établi par H. METRAS.

Les anastomoses bronchiques et artérielles étaient à l'époque bien maîtrisées. L'anastomose veineuse posait cependant de grandes difficultés car les veines pulmonaires étaient suturées individuellement et les sutures étaient, par la suite, propices au développement de sténoses et de thrombi. La mise au point par H. METRAS de la collerette d'auricule gauche, en plus de faciliter

grandement la réalisation de l'anastomose, a permis d'éviter ce problème. La technique de la collerette auriculaire est, elle aussi, toujours d'actualité.

Une autre innovation d'H. METRAS est le raccordement de l'artère bronchique du donneur à la circulation systémique de receveur. Il a en effet compris qu'il était primordial de vasculariser les voies aériennes. Même si la technique de revascularisation utilisant l'artère bronchique du donneur n'a pas été utilisée par la suite, tous les centres ont fait de la revascularisation des voies aériennes un temps important de la réimplantation pulmonaire.

Les techniques de revascularisation bronchique à partir de l'omentum ou d'autres tissus comme les nœuds lymphatiques ont ainsi permis de réduire significativement l'incidence des complications bronchiques. Cependant, certaines complications causées par l'ischémie de l'anastomose persistent, ce qui a conduit certains centres à réexploiter la méthode de revascularisation directe par l'artère bronchique (74).

On peut donc constater à quel point H. METRAS a été un grand innovateur dans la technique chirurgicale de la transplantation pulmonaire.

Contribution des autres modèles animaux

Comme nous l'avons vu, le chien a largement contribué aux essais visant à améliorer les techniques de transplantation pulmonaire. Cependant, les études menées sur le chien n'ont pu l'être qu'en parallèle d'investigations réalisées sur d'autres espèces que nous allons évoquer.

) A Le rat

Le rat est également une des espèces les plus utilisées dans les recherches sur la transplantation pulmonaire.

Son faible coût de revient et d'entretien, sa prolificité extraordinaire ainsi que le peu de place occupé par cet animal sont les avantages principaux de son utilisation. De plus, les connaissances exceptionnelles acquises sur ce modèle (immunologie, génome) permettent aux chercheurs des investigations extrêmement poussées.

Cependant, la taille réduite de cet animal ainsi que sa trop grande dissemblance anatomique avec l'homme rendent les résultats expérimentaux difficilement extrapolables à l'homme. Ceci explique pourquoi l'utilisation du rat est exclusivement réservée à des investigations d'ordre physiopathologiques, pharmaceutiques et immunologiques.

Un modèle de transplantation pulmonaire gauche est toutefois possible chez le rat mais la technique chirurgicale diffère (du fait de la trop grande différence de taille et d'anatomie) de celle pratiquée chez l'homme. De plus, sa réalisation est complexe, requiert un chirurgien expérimenté et un long processus d'apprentissage. Le modèle préliminaire d'ischémie chaude reste de ce fait le plus couramment employé (118).

) A Le lapin

Le lapin a également contribué aux expérimentations portant sur la transplantation pulmonaire. La bonne connaissance de cette espèce ainsi que sa taille raisonnable aux yeux de l'expérimentateur sont les avantages majeurs de son utilisation. Jusqu'en 2001, aucun modèle de transplantation pulmonaire ne permettait une survie à long terme des animaux transplantés. Ainsi, la majorité des études étaient réalisées sur des modèles d'ischémie chaude et d'auto-transplantation. Cela explique pourquoi les expériences sur le lapin concernaient surtout l'amélioration des méthodes de conservation ainsi que la prévention des lésions d'ischémie-reperfusion.

Une nouvelle technique de transplantation pulmonaire a été décrite par YOSHIDA *et al.* (164) en 2001 avec de bons résultats de survie à long terme. Il se peut donc, dans les prochaines années, que l'utilisation du lapin augmente dans les études portant sur la prévention du rejet.

) B Le Porc

De par sa taille proche de l'homme, le porc est un excellent modèle de transplantation pulmonaire. Toutes les procédures expérimentales sont réalisables chez cet animal, ce qui explique qu'il a été utilisé à tout point de vue : de l'amélioration des méthodes de conservation à la prévention du rejet. A ceci, il ne faut pas oublier d'ajouter l'importante place occupée par cet animal dans les études portant sur la xénotransplantation. Cependant, son coût d'entretien élevé les difficultés de sa manipulation constituent les inconvénients majeurs de l'utilisation de cette espèce (110).

) C Le mouton

Les indications de son utilisation se rapprochent de celles du porc mais son utilisation est beaucoup plus anecdotique. Le mouton a été utilisé par quelques centres, principalement dans des études portant sur la prévention des lésions d'ischémie reperfusion (121).

) D Les primates

De par leurs grandes similitudes anatomiques et physiologiques avec l'homme, les primates sont, sans aucun doute, les modèles expérimentaux par excellence. Ils constituent très souvent la dernière étape entre expérimentation animale et essais cliniques chez l'homme (140).

Cependant, du fait d'un coût de revient et d'entretien très élevé, des problèmes éthiques peut être plus importants qu'avec d'autres espèces ainsi que des risques non négligeable de zoonose, leur utilisation se fait rarement de prime abord et nécessite le plus souvent des données récoltées sur d'autres espèces (32).

Parmi les espèces de primates utilisées dans la transplantation pulmonaire, le babouin est la plus représentée (140).

Réglementation et Ethique de l'expérimentation animale

A La réglementation

en France

Dans la plupart des pays, l'expérimentation sur des animaux vivants est soumise à une réglementation stricte. Certains pays ont opté pour une autorisation des personnes. C'est le cas de la France.

En France, le décret 87-848 du 19 octobre 1987 complété des trois arrêtés ministériels du 19 avril 1988, réglemente l'expérimentation animale. Tout d'abord, une expérience entraînant une quelconque souffrance à un animal vertébré ne peut être conduite que si elle est nécessaire et qu'aucune méthode alternative n'est disponible (42) (155).

Une fois cette première condition remplie, trois autres doivent l'être, elles portent (42):

- **les animaux** : ils doivent provenir d'établissements d'élevage spécialisés et ne doivent pas appartenir à des espèces protégées.

- **sur la personne assurant la responsabilité scientifique directe de l'expérimentation** : elle doit être titulaire d'une autorisation délivrée par le ministère de l'Agriculture. Pour obtenir cette autorisation, la personne doit disposer d'une formation initiale en biologie et avoir reçu une formation complémentaire spécifique à l'expérimentation animale. L'autorisation est donnée pour des espèces et des procédures expérimentales précises, que le chercheur aura mentionnées dans sa demande.

- **sur les installations hébergeant les animaux en expérience** : elles doivent être agréées par le Ministère de l'Agriculture (via les Directions Départementales des Services Vétérinaires). Elles doivent être conçues de façon à assurer des conditions de vie appropriées aux espèces hébergées (en particulier conformité à la directive 86/609/CEE pour les espèces " de laboratoire "). Une surveillance régulière des animaux doit être assurée et le personnel doit avoir reçu une formation centrée sur les points nécessaires au bien-être des animaux. Des registres d'entrée et de sortie des animaux doivent y être tenus.

Notons que les chercheurs ne peuvent pas recevoir d'autorisation à expérimenter si le lieu d'hébergement des animaux n'est pas agréé. La conformité aux règlements est contrôlée par les inspecteurs vétérinaires (155).

l'étranger (155)

Dans les pays où une **autorisation des protocoles** est obligatoire avant de commencer une expérience sur animaux, comme aux Etats-Unis, au Canada, en Australie, en Nouvelle-Zélande et dans la quasi-totalité des pays européens, des comités sont chargés d'évaluer la légitimité des expérimentations.

Leur composition est déterminée par une réglementation (loi, décret). L'objectif est de conduire des discussions entre des personnes représentant la pluralité des opinions. Les modes d'évaluation des protocoles expérimentaux sont variables mais ils ont tous en commun de procéder à une estimation du bien-fondé des expérimentations au regard des contraintes imposées aux animaux.

A côté de l'examen des protocoles, ces comités doivent généralement promouvoir les méthodes alternatives et s'assurer que les animaux sont correctement traités en dehors des expérimentations. Ainsi au Canada, Comité de Protection des Animaux est chargé d'établir et de veiller à l'application

de politiques permettant d'assurer des soins corrects aux animaux, en particulier en veillant à ce que le personnel reçoive une formation appropriée et que les installations soient conformes aux recommandations en usage. Il est également encouragé à promouvoir les discussions éthiques au travers d'actions d'animation (Conseil Canadien pour la Protection des Animaux 1993).

Enfin, certains pays ont choisi la double contrainte : autorisation des personnes et autorisation des protocoles. C'est le cas des Pays-Bas et du Royaume-Uni depuis 1999.

Tableau I: Composition des comités d'éthiques en expérimentation animale, telle qu'elle est définie dans les pays où ils sont obligatoires

Pays	Nombre de membres	Qualité
Australie	Au moins 4	<ul style="list-style-type: none"> - 1 vétérinaire - 1 personne ayant une expérience récente en expérimentation animale - 1 personne extérieure nommée par une association de protection animale - 1 personne extérieure n'ayant aucun rapport avec l'expérimentation animale
Canada	-	<ul style="list-style-type: none"> - des personnes expérimentés dans le soin et l'utilisation des animaux expérimentaux - 1 vétérinaire, de préférence expérimenté dans le soin et l'utilisation des animaux expérimentaux - 1 personne n'utilisant pas d'animaux expérimentaux - 1 personne désignée par la Fédération Canadienne des Sociétés d'Assistance aux Animaux
Etats-Unis	5	<ul style="list-style-type: none"> - 1 vétérinaire - 1 scientifique - 1 non scientifique - Au moins 1 personne extérieure à l'institut qui n'est pas un utilisateur d'animaux
Nouvelle-Zélande	6	<ul style="list-style-type: none"> - 3 personnes de l'institut - 3 extérieurs : 1 vétérinaire nommé par la New Zealand Veterinary Association, 1 représentant d'une association de protection animale et un homme de loi (n'ayant pas de bagage scientifique)
Pays-Bas	9	<ul style="list-style-type: none"> - 6 personnes représentant les différents départements et corps de l'institut (scientifiques, techniques, administratifs) - 3 personnes extérieures sensibles à l'éthique de l'expérimentation animale (dont le président du comité)
Royaume-Uni	Autant que possible	<ul style="list-style-type: none"> - 1 vétérinaire - des représentants du personnel chargé des soins et des recherches sur les animaux - au moins un homme de loi

D'après VEISSIER I. (155)

es principes d'éthique de base: la règle des 3 « R ».(42) (155)

acement

Cette notion insiste sur la nécessité de s'efforcer de remplacer des espèces sensibles par des espèces non sensibles ou par des modèles non vivants. Les expériences *in vitro* et les modèles mathématiques sont souvent mis en avant comme alternatives.

ion

En l'absence du complet remplacement, les chercheurs doivent limiter l'utilisation d'animaux sensibles aux seules expériences considérées comme essentielles. Dans cette même ligne de pensée, il convient, pour une expérimentation donnée, de réduire le nombre d'animaux au minimum nécessaire à l'obtention de résultats valides.

ement

Il correspond à la réduction de la souffrance animale. Pour atteindre cet objectif, l'utilisation d'anesthésiques et d'analgésiques est indispensable pour toute intervention douloureuse.

asabilisation

A cette règle des 3 « R », on peut rajouter un quatrième qui correspond à la Responsabilisation de toutes les personnes ayant un rapport de près ou de loin avec l'expérimentation animale (42).

La règle des 3 R a reçu un large consensus. Elle a été adoptée par plusieurs institutions, dont le Conseil Canadien de Protection des Animaux (1993), le National Health and Medical Research Council australien (1997), le Département Américain chargé de l'Agriculture (Mann *et al* 1991) et le gouvernement britannique (Home Office 1998) (155).

La règle des trois 3 « R » a été reprise dans les « Principes d'éthique de l'expérimentation animale », établis au Centre Européen de la Tufts University à Talloires (France) à l'occasion du centenaire de la mort de Claude BERNARD en août 1979 (42).

'éthique et la transplantation pulmonaire chez le chien

L'organisation des comités d'éthique est différente en fonction de chaque pays et serait beaucoup trop longue à développer.

Cependant, afin d'uniformiser leurs pratiques, la quasi-totalité des centres respectent les recommandations présentes dans le « Guide for the Care and Use of Laboratory Animals » édité par les *National Institutes of Health*. (NIH Publication N°85-23, révisé en 1985) (98).

Ainsi, en plus de donner des recommandations relatives à l'hébergement, l'alimentation et l'abreuvement des animaux (différents de ceux édictés par la convention européenne), ce guide donne des lignes de conduite pour des pratiques spécifiques à ces expérimentations telles la chirurgie, l'anesthésie et l'euthanasie. Sa troisième partie, concernant les soins vétérinaires durant les expérimentations animales, fait état de ces recommandations et vont être évoquée.

ie (98)

Rédaction d'un planning pré-chirurgical

-

Ce planning doit inclure tous les membres de l'équipe chirurgicale c'est à dire les chirurgiens, l'anesthésiste, le vétérinaire, le personnel soignant ainsi que les investigateurs de l'expérience et l'équipe chargée du bien être animal. Toutes les personnes et l'équipement nécessaire doivent être identifiés pour chacune des différentes tâches. Les soins pré- et post opératoires (traitements et monitoring de l'animal) doivent également être mentionnés.

Formation des chirurgiens

Les opérateurs doivent avoir été formés aux techniques d'asepsie, de manipulation atraumatique des tissus, d'utilisation des instruments, d'hémostase et de sutures. Ils doivent également connaître les particularités spécifiques d'espèce. Ainsi, des chirurgiens humains doivent avoir été formés quant aux particularités anatomiques et physiologiques du chien.

Asepsie

Des techniques d'asepsie doivent être utilisées pour réduire la contamination microbienne et doivent être respectées par tout le personnel. Elles incluent la désinfection du site opératoire, ainsi que l'utilisation de matériel stérile (gants, blouses, champs, instruments).

La technique de stérilisation doit être appropriée aux caractéristiques physiologiques du matériel à stériliser. La stérilisation à l'autoclave ou par le formol est recommandée. La stérilisation chimique peut être utilisée si les instruments sont rincés avec une solution physiologique stérile.

Réveil

Durant le réveil, le chien doit être maintenu dans un environnement sec et propre où il peut être observé par du personnel qualifié. Une attention particulière doit être accordée à la thermorégulation, aux fonctions cardiaques et respiratoires (qui font souvent l'objet des expérimentations) ainsi qu'à la douleur et à l'inconfort de l'animal.

Des soins supplémentaires peuvent être administrés si nécessaire tels une fluidothérapie (en cas de troubles électrolytiques), un traitement analgésique ou des soins de plaies.

Analgie et la gestion de la douleur (98)

Un composant intégral de la médecine vétérinaire est la prévention et la gestion de la douleur. Sans analgésie, la douleur peut être à l'origine d'un niveau inacceptable de détresse et de stress. Ainsi, l'utilisation d'analgésiques et d'anesthésiques lors des expérimentations animales est un impératif éthique.

La quantification de la douleur

Il est avant tout nécessaire pour le personnel de pouvoir reconnaître et quantifier la douleur de l'animal. Des signes cliniques tels des vocalises, une dépression ou autre changement comportemental, une posture anormale ou une immobilité sont des signes d'appel de douleur. Il est cependant nécessaire que les personnes chargées d'évaluer la douleur soient familières à l'espèce canine. Il est cependant largement acquis, à moins que le contraire soit prouvé, que les procédures douloureuses pour l'homme le sont aussi pour l'animal.

Analgésie et anesthésie

Les agents analgésiques et anesthésiques doivent être choisis en fonction du statut physiologique et de la douleur de l'animal sans interférer avec le résultat des expériences. Les effets néfastes de chaque agent doivent être connus et anticipés.

L'utilisation d'agents sédatifs, anxiolytiques ou bloqueurs musculaires qui ne suppriment pas la douleur peut avoir lieu si elle est associée à une analgésie appropriée.

Lors des expériences sur la transplantation pulmonaire, la plupart des centres induisent l'anesthésie à l'aide de kétamine (10mg/kg IM), de thiopental (2,5mg/kg IV) et de bromure de vecuronium (0,1 mg/kg). Le relais est pris par une anesthésie gazeuse à l'halothane (0,5%). L'utilisation d'agents analgésiques (type morphiniques) durant la période post-opératoire n'a pas été systématiquement reportée.

sie (98)

Lors des expérimentations sur la transplantation pulmonaire, il est fréquent que les animaux soient euthanasiés suite à la chirurgie afin de pouvoir juger des modifications histologiques du poumon. L'euthanasie doit également être pratiquée lorsqu'une douleur ne peut être supprimée à l'aide d'analgésique, de sédatifs ou d'autres traitements.

Cet acte consiste à tuer l'animal par une méthode qui induit une perte de conscience rapide puis la mort sans douleur ni détresse.

L'utilisation d'agents chimiques doit être préférées à des méthodes physiques. Chez le chien, les agents utilisés sont principalement des barbituriques à fortes doses.

Cet acte doit être réalisé par un personnel compétent et de la façon la plus douce possible. La mort doit ensuite être confirmée par une personne capable de diagnostiquer l'arrêt cardio-respiratoire et neurologique.

L'euthanasie peut être psychologiquement difficile à pratiquer, en particulier si le personnel est amené à répéter cet acte ou s'il s'est attaché émotionnellement à l'animal. Si la responsabilité de l'euthanasie est déléguée, le superviseur de l'expérimentation doit en être averti.

Réflexions sur le futur de la transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire est de nos jours une issue thérapeutique pour des patients en stade terminal d'insuffisance respiratoire. Sa réalisation est toutefois limitée du fait de la pénurie de greffons, responsable d'un grand nombre de décès de patients en liste d'attente. De plus, la grande incidence des infections et la mauvaise maîtrise du rejet chronique (BOS) suite à cette intervention sont à l'origine d'une espérance de vie limitée à long terme.

Ces limites sont sujettes à de nombreuses investigations, visant d'une part à augmenter le nombre de greffons disponibles, et d'autre part à augmenter la durée de vie des patients traités.

Il se peut donc que la transplantation pulmonaire subisse, durant les années à venir, des modifications majeures qui vont être évoquées.

) A L'augmentation du nombre de greffons

La transplantation à partir de donneurs en arrêt cardiaque

Couramment, tous les poumons transplantés sont retirés sur des donneurs en état de mort cérébrale sans arrêt circulatoire. Cette pratique est liée à la détérioration rapide de la plupart des organes suite à l'anoxie entraînée par l'arrêt de la perfusion sanguine. A la différence des autres organes, le poumon est en contact direct avec l'air alvéolaire. Les cellules pulmonaires sont donc capables de « survivre » plus longtemps grâce au maintien du métabolisme aérobie. Cette constatation a fait émettre l'hypothèse qu'il était possible de transplanter un poumon à partir d'un donneur en arrêt circulatoire (36).

La transplantation pulmonaire à partir de donneurs en arrêt cardiaque a, comme nous l'avons évoqué, été expérimentée sur différents modèles animaux et a montré de bons résultats chez ces modèles. Sa pratique chez l'homme pourrait théoriquement être révolutionnaire mais il est avant tout primordial de pouvoir connaître la limite de l'utilisation de l'organe après l'arrêt circulatoire du donneur (36).

Sur la pratique

T.M. EGAN (36) s'est intéressé à l'impact qu'aurait la pratique de la transplantation pulmonaire à partir de donneurs en état de mort cardiaque sur l'augmentation du nombre de donneurs potentiels aux Etats-Unis.

Il nous fait ainsi remarquer que dans ce pays, 35000 personnes meurent chaque année par arme à feu et 47000 suite à un accident de la route. Une bonne partie de ces personnes ne seraient pas des donneurs potentiels du fait de leur âge, de traumatismes pulmonaires ou d'autres facteurs ; mais il suffirait que 10% de ces individus soient jugés satisfaisants pour le prélèvement d'organe pour fournir 8000 greffons, soit dix fois le nombre de poumons actuellement disponibles par an dans ce pays.

Cette analyse ne prend pas en compte les 250000 morts brutales par arrêt cardiaque qui se produisent chaque année aux Etats-Unis. Si seulement 2,5% de ces individus avaient des poumons propices à la transplantation, cela procurerait encore 5000 greffons potentiels supplémentaires.

Avec cet exemple, on se rend compte de l'impact que pourrait avoir le recours à ce type de transplantation qui, théoriquement, résoudrait le problème de la pénurie actuelle de greffons.

La survie du poumon après l'arrêt cardiaque

EGAN (36) s'est également intéressé à la durée de survie du poumon après l'arrêt cardiaque. Ainsi, il a montré sur des rats non ventilés que 50 % des cellules pulmonaires étaient mortes 4 heures après l'arrêt circulatoire. Lorsque les animaux étaient ventilés avec de l'oxygène, plus de 90% des cellules étaient encore vivantes après 4 heures et 75% des cellules ont survécu 12 heures après la mort cardiaque. La microscopie électronique à transmission a montré que l'intégrité cellulaire était maintenue après 4 heures dans les poumons ventilés avec de l'oxygène tandis qu'elle était fortement altérée dans les poumons non ventilés. De même, la ventilation à l'oxygène était associée à un maintien des niveaux cellulaires en ATP (36).

Ces expériences ont donc montré que les cellules pulmonaires avaient une capacité de survie prolongée après l'arrêt cardiaque, d'autant plus si le poumon est ventilé avec de l'oxygène.

Ces résultats, en accord avec les premiers essais expérimentaux sont en faveur de la transplantation pulmonaire à partir de donneurs en arrêt cardiaque. Cette pratique nécessiterait tout de même la mise en place d'une oxygénation rapide après la mort du donneur afin de minimiser la mort cellulaire. Il faut aussi souligner que, malgré la survie cellulaire, la période d'ischémie chaude subie par le poumon majore l'ampleur du stress oxydatif et par conséquent les lésions d'ischémie reperfusion qu'il est déjà difficile d'éviter lors des procédures conventionnelles.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, deux transplantations de ce type ont été réalisées chez l'homme à partir de donneurs en arrêt circulatoire. La plus récente a été réalisée par STEEN *et al.* (135) en 2001 à partir d'un donneur décédé d'un infarctus du myocarde en unité de soin intensif. Le poumon a été perfusé in situ 65 minutes après l'arrêt cardiaque et retiré 3 heures après la mort.

Lors des deux tentatives, les receveurs sont morts quelques mois plus tard, mais les fonctions respiratoires initiales étaient satisfaisantes et aucun problème de cicatrisation bronchique n'a été observé.

En conclusion, le prélèvement de poumon à partir d'un donneur en arrêt circulatoire pourrait être très intéressant dans le futur puisqu'il augmenterait considérablement le nombre de greffons disponibles. Il faut cependant évaluer précisément les limites d'une telle procédure afin de pouvoir établir strictement les critères de sélection des donneurs ainsi que la procédure à appliquer dans un tel cas (36).

La transplantation lobaire bilatérale à partir de donneurs vivants

Une autre alternative à la pénurie d'organes est la transplantation lobaire bilatérale à partir de donneurs vivants. Elle permet de transplanter des enfants et des adultes de petite taille chez qui les greffons issus de donneurs en état de mort cérébrale sont rares. Cette technique permettrait théoriquement de résoudre le problème de la carence en greffons et annulerait l'incidence encore trop élevée des décès de patients en liste d'attente (5).

Cette technique est cependant sujette à une lourde controverse car on est en droit de s'interroger sur les avantages qu'elle procure aux receveurs et sur les risques encourus par le donneur. A ceci s'ajoute des considérations techniques (liées à une logistique très lourde) et éthiques (liées à l'utilisation de donneurs vivants) (56).

Le greffon respiratoire

Chaque lobe implanté confère 25% de la capacité respiratoire totale du donneur. Ainsi, les deux lobes implantés sont compatibles avec la survie d'enfants et d'adultes de petite taille (56).

Dans le cas d'une implantation chez un enfant, on est en droit de s'interroger sur le devenir d'un lobe mature (issu d'un individu) lors de la croissance. Il a été montré que ces lobes ne grandissent pas de façon harmonieuse mais subissent une sorte d'hyperplasie par multiplication des pneumocytes I sans augmentation du nombre d'alvéoles. La capacité pulmonaire ne se voit pas augmentée. Pour cette raison, la transplantation lobaire peut n'être qu'une alternative à moyen terme chez des enfants de grands gabarits (91).

actuels (56)

Depuis les premières transplantations lobaires à partir de donneurs vivants mises au point par l'équipe de Los Angeles en 1993, plusieurs autres groupes aux Etats-Unis et en Europe ont adopté cette procédure. On commence aujourd'hui à pouvoir juger des résultats à long terme de ce type de transplantation.

Selon une récente série de transplantations lobaires à partir de donneurs vivants, le taux de survie moyen observé à 1, 3 et 5 ans est respectivement de 70%, 60% et 58% (adultes et enfants mélangés), et donc comparables aux résultats obtenus lors de transplantations pulmonaires issus de donneurs en état de mort cérébrale.

L'incidence moyenne de syndrome de bronchiolite oblitérante à 5 ans est seulement de 14%, ce qui est inférieur aux taux observés après les transplantations pulmonaires issus de donneurs en état de mort cérébrale. De plus, le taux de survie à 5 ans des enfants ayant bénéficié de ce type de transplantation est de 78%, ce qui laisse suggérer que cette procédure pourrait être particulièrement bénéfique pour des enfants en stade terminal d'insuffisance respiratoire.

potentiels à son développement

Le coût logistique (56)

L'utilisation de deux donneurs vivants implique la nécessité de trois interventions chirurgicales en parallèle avec recours à un grand nombre d'opérateurs et de soignants. Ce lourd soutien logistique est un frein majeur au développement de la transplantation lobaire bilatérale à partir de donneurs vivants. En France certaines difficultés logistiques ont même contraint des équipes à refuser des greffons pulmonaires issus de donneurs en état de mort cérébrale malgré des listes d'attente de plus en plus importantes.

Les complications chez les donneurs

Avec le recul acquis dans le domaine de la transplantation lobaire à partir de donneurs vivants apparaissent un certain nombre de complications.

BARR *et al.* ont insisté sur la durée parfois prolongée de l'intubation avec ses conséquences sur le séjour des donneurs, la fréquence des réactions pleurales, des épanchements et des effractions d'airs. Dans leur étude portant sur 194 donneurs vivants, 2.5% des donneurs ont dû subir une seconde exploration chirurgicale, 3% ont montré des réactions péricardiques et 1% ont montré une détresse respiratoire suite à une thrombose artérielle (9).

Les données les plus complètes ont été exposées par BATTAFARANO *et al.* (10). Leur analyse montre la gravité potentielle des accidents liés à la lobectomie chez les donneurs. Les complications qu'ils ont observées sur 62 donneurs vivants sont exposées dans le Tableau VII.

) A : Complications survenues chez 62 donneurs vivants

Complications mineures		Complications majeures	
Fuites d'air	9	Epanchement pleural nécessitant un drainage	4
Péricardites	9	Fistules bronchiques	3
Pneumonies	9	Fistules complexes entraînant une lobectomie du lobe moyen droit	1
Troubles du rythme cardiaque	7	Sténose bronchique	1
Atélectasies	3	Hémorragie obligeant à transfuser	1
Iléus post opératoire	3	Atteinte du nerf phrénique	1
Emphysème sous-cutané	3	Flutter atrial grave	1
Infection urinaire	2	Décès	0
Epanchement pleural résolutif	2		
Transfusions	2		
Colite à Clostridium Difficile	1		
Dermatite sévère	1		
Problèmes de paroi	1		

D'après BATTAFARANO *et al.* (10)

Ainsi la lobectomie pratiquée chez les donneurs n'est pas sans risques et même en l'absence de décès imputable à cette chirurgie, on ne peut certainement pas exclure ce risque (56).

- Les aspects éthiques et psychologiques

Comme pour le don d'un rein ou d'un lobe de foie, le don d'un lobe pulmonaire soulève un problème d'éthique. En France, la loi sur la bioéthique n'autorise actuellement que les donneurs intrafamiliaux génétiquement apparentés : le père et la mère, le frère et la sœur s'ils sont majeurs. Une extension récente, dont le décret d'application n'est pas encore paru, concerne les oncles, les tantes et les époux. Même si les problèmes d'éthiques constituent un frein à cette pratique, ils permettent de maintenir le débat et de limiter cette activité, en France et en Europe, à des cas particuliers (56).

Les donneurs informés de la possibilité de telles techniques sont confrontés à un véritable dilemme psychologique : la peur du sacrifice s'oppose à la culpabilité de ne pas le faire. L'équipe qui va choisir les donneurs est composée de psychiatres et de psychologues afin d'apporter un soutien psychologique et de juger de cette éventuelle instabilité psycho-émotionnelle (56).

En conclusion, la transplantation lobaire bilatérale à partir de donneurs vivants est une technique qui pourrait être prometteuse. Outre ses avantages théoriques (intervention programmée, réduction majeure de patients sur liste d'attente) elle pourrait s'avérer intéressante, en particulier si les données ultérieures confirment la moindre fréquence des bronchiolites oblitérantes et laisse espérer une survie meilleure à long terme. Mais on a vu qu'elle requiert des moyens humains et logistiques très lourds et que les risques imputables aux donneurs eux-mêmes, loin d'être négligeables, doivent être largement pris en compte par les candidats donneurs et les équipes soignantes (56).

La xénotransplantation

La xénotransplantation se définit comme la transplantation d'organes ou de tissus entre espèces différentes (le mot grec « xeno » signifie ce qui est étranger). Du fait de la pénurie de greffons pulmonaires, la xénotransplantation a attiré l'attention des chercheurs ces dernières années (32).

Pour sa marge de croissance, sa capacité de reproduction et son coût, le porc est considéré comme la source de greffons la plus appropriée et pourrait virtuellement fournir un pool illimité d'organes (32).

Cependant, la transplantation d'organes de porcs à des humains ou des primates non-humains provoque un rejet rapide et agressif et cela même si des doses excessives d'immunosuppresseurs sont administrées. Cette réaction est due à la présence de facteurs humoraux comme les xéno-anticorps et de cellules cytotoxiques xéno-réactives, tous deux présents à l'état naturel, c'est-à-dire existants en l'absence de toute exposition connue de l'antigène (32).

De plus, l'absence de protéines régulatrices du complément intra-spécifiques du receveur sur l'endothélium du greffon permet l'activation du complément qui aboutit à un rejet rapide de la greffe, habituellement dans les premières minutes ou heures (5).

Ainsi, la transplantation d'un poumon de porc à un babouin est caractérisée par une augmentation dramatique des résistances vasculaires pulmonaires et l'apparition rapide d'un œdème généralisé du poumon. L'examen histologique du greffon révèle des thromboses micro- et macrovasculaires, un œdème interstitiel et alvéolaire, un large dépôt de plaquettes et de fibrinogène ainsi que des hémorragies.

Au cours des dernières années, il a paru évident que la physiopathologie du rejet lors de xénotransplantation pulmonaire était différente de celle des modèles de xéno-greffes classiques (rénales et cardiaques). Cette différence pourrait être due aux macrophages pulmonaires ainsi qu'au facteur de von Willebrand porcins (5).

Malgré de nombreux essais sur des modèles animaux, on est encore loin des premiers essais cliniques humains de xénotransplantation pulmonaire. Et même si on arrivait à maîtriser la réponse immunologique, il resterait à prendre en compte les possibilités d'incompatibilités physiologiques entre les deux espèces, les risques de zoonoses et l'attitude du malade et de la société face à cette technique (5) (32).

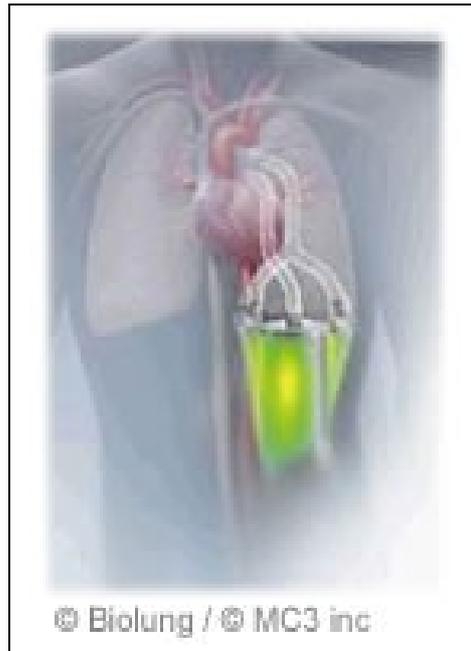
Le poumon artificiel (35)

Un poumon artificiel implantable, qui utilise de minuscules fibres creuses et l'énergie de pompage du cœur pour oxygéner le sang (Figure 19), donne des résultats très prometteurs lors d'études pré-cliniques sur des moutons. Selon son inventeur, cette "prothèse" pourrait être cliniquement évaluée chez l'homme prochainement.

Ce procédé a été testé 5 jours chez quelques moutons et a permis une meilleure survie et moins de complications qu'un ventilateur conventionnel utilisé lors des transplantations cœur-poumons. Mis au point en 1980 par cette même équipe, ce dispositif traditionnel se branchait sur les artères du cou et de la jambe. L'oxygénation du sang se faisait dans l'instrument lui-même, sans aucune intervention au niveau des poumons.

Contrairement à cette technique, le nouveau poumon artificiel n'utilise pas de pompe artificielle et réduit ainsi les dommages sur les cellules sanguines.

Le programme a reçu de la part du National Institute of Health (NIH) 4.8 millions de dollars en vue d'une expérimentation sur l'homme. La prochaine étape consistera à vérifier si ce procédé peut totalement supporter la fonction respiratoire d'un mouton pendant 30 jours ou plus. Mais bien qu'encourageants, ces résultats sont encore extrêmement précoces.



: Modélisation du prototype de poumon artificiel Biolung®
D'après le site internet www.Doctissimo.fr (35)

A L'augmentation de la survie des patients traités par l'induction d'une tolérance immunologique

Bien que le taux de survie après transplantation pulmonaire ait augmenté ces dernières années, celui-ci reste limité du fait de l'incidence des infections et du rejet chronique.

La thérapie immunosuppressive mise en place après la transplantation pulmonaire est inévitable pour prévenir le rejet, cependant, des molécules continuent d'agir de manière relativement non spécifique, malgré une recherche accrue de la part des industries pharmaceutiques. Ainsi, l'incidence des infections continuera d'être une source importante de morbidité et de mortalité tant que de tels traitements immunosuppresseurs seront nécessaires (5).

L'induction chez le donneur d'une tolérance immunologique spécifique envers le donneur permettrait de supprimer les traitements immunosuppresseurs puisque théoriquement le rejet ne se produirait plus.

De nombreuses stratégies visant à induire une telle tolérance ont été proposées, dont la plus prometteuse semble être la mise au point de chimères « donneur-receveur ».

MACSHERRY *et al.* (88) ont montré qu'un microchimérisme naturel était présent chez environ 20 à 30 % des receveurs de reins, cœur et poumons, chez qui on retrouvait des cellules du donneur dans le sang périphérique du receveur. La présence de telles cellules semble induire et maintenir le système immunitaire dans un état hyporéactif. Ainsi, chez les receveurs de poumons où de telles cellules étaient décelables, on observait une incidence plus faible de rejet aigu et de syndrome de bronchiolite oblitérante.

Les stratégies visant à établir un microchimérisme artificiel sont en cours d'investigations sur des modèles animaux (particulièrement pour la transplantation rénale et pancréatique) ainsi que chez l'homme où on recense une série d'expériences sur des receveurs de reins (17). Elles reposent en partie sur la transfusion, parallèlement à la transplantation, de cellules issues de la moelle osseuse du donneur.

Il est possible cependant que cette tolérance puisse être beaucoup plus profitable aux receveurs de poumons chez qui la survie à long terme est relativement courte. En théorie, en éliminant le recours à l'immunosuppression, cette tolérance immunologique éradiquerait les deux principales sources de mortalité chez ces patients, à savoir les infections et le rejet chronique.

Plusieurs approches visant à induire une tolérance immunologique du receveur envers les cellules du donneur sont en cours d'investigation, et elles pourraient être fiables et efficaces dans les prochaines années (5).

Conclusion

Si d'énormes progrès ont été réalisés depuis les premières tentatives de transplantation pulmonaire humaines, permettant désormais de la proposer à des patients en stade terminal d'insuffisance respiratoire, ce type de greffe montre un taux de réalisation et des résultats décevants.

L'application clinique de la transplantation pulmonaire est en effet confrontée à des difficultés majeures. La pénurie de donneurs limite le nombre des actes et des indications et est responsable de la mort de patients en liste d'attente.

Les lésions d'ischémie-reperfusion sont responsables d'un taux de morbidité et de mortalité important à court terme tandis que la grande incidence des infections et du rejet chronique (BOS), souvent incurables à un stade avancé, le sont à long terme.

Du fait de ces limites, la transplantation pulmonaire est encore sujette à de nombreuses études expérimentales.

Du fait de ses particularités anatomiques, de la bonne connaissance de ses paramètres physiologiques et de sa grande docilité, le chien est utilisé dans de nombreuses études visant à améliorer les différents aspects de la transplantation pulmonaire humaine. Différents modèles canins ont, en accord avec la réglementation et les considérations éthiques relatives à l'expérimentation animale, été mis au point, permettant aux chercheurs de cibler le phénomène physiopathologique à étudier.

L'utilisation raisonnée de ces modèles a grandement contribué à comprendre les mécanismes physiopathologiques du poumon réimplanté et à la mise en place de la technique chirurgicale et de protocoles visant à améliorer les résultats de la transplantation humaine dans son ensemble.

Les domaines de recherche actuels sont variés puisqu'ils incluent les techniques de traitement du greffon (techniques de conservation, traitements du surfactant), les essais pharmacologiques visant à prévenir les lésions d'ischémie-reperfusion et le phénomène de rejet, mais également la mise au point de techniques permettant d'augmenter le nombre de greffons (transplantation lobaire à partir de donneurs vivants, donneurs en arrêt cardiaque, xénotransplantation).

Bibliographie

- 1 AIBA M, TAKEYOSHI I, SUNOSE Y, IWAZAKI S, TSUTSUMI H, OHWADA S, TOMIZAWA N, ORIUCHI N, MATSUMOTO K, MORISHITA Y. FR167653 ameliorates pulmonary damage in ischemia-reperfusion injury in a canine lung transplantation model. *J Heart Lung Transplant*. 2000, **19**(9), 879-886.
- 2 ALBES JM, FISCHER F, BANDO T, HEINEMANN MK, SCHEULE A, WAHLERS T. Influence of the perfusate temperature on lung preservation: is there an optimum? *Eur Surg Res*. 1997, **29**(1), 5-11.
- 3 ALLAN JS. Immunosuppression for lung transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2004, **16**(4), 333-341.
- 4 AOE M, TRACHIOTIS GD, OKABAYASHI K, MANCHESTER JK, LOWRY OH, COOPER JD, PATTERSON GA. Administration of prostaglandin E1 after lung transplantation improves early graft function. *Ann Thorac Surg*. 1994, **58**(3), 655-661.
- 5 APPEL JZ, DAVIS RR. The evolution of lung transplantation: a clinical update. *Transplantation Reviews*, 2004, **18**(1), 20-37.
- 6 AUCHINCLOSS H JR, LEE R, SHEA S, MARKOWITZ JS, GRUSBY MJ, GLIMCHER LH. The role of "indirect" recognition in initiating rejection of skin grafts from major histocompatibility complex class II-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993, **90**(8), 3373-3377.
- 7 BANDO K, ARMITAGE JM, PARADIS IL, KEENAN RJ, HARDESTY RL, KONISHI H, KOMATSU K, STEIN KL, SHAH AN, BAHNSON HT, ET AL. Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994, **108**(6), 1056-65.
- 8 BARONE R. *Anatomie comparée des mammifères domestiques, tome III*. Laboratoire d'anatomie, ENVA, Lyon, 1978, 879 pages.
- 9 BARR ML, BAKER CJ, SCHENKEL FA, BOWDISH ME, BREMNER RM, COHEN RG, BARBERS RG, WOO MS, HORN MV, WELLS WJ, STARNES VA. Living donor lung transplantation: selection, technique, and outcome. *Transplant Proc*. 2001, **33**(7-8), 3527-3532.
- 10 BATTAFARANO RJ, ANDERSON RC, MEYERS BF, GUTHRIE TJ, SCHULLER D, COOPER JD, PATTERSON GA. Perioperative complications after living donor lobectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000, **120**(5), 909-915.
- 11 BENFIELD JR, WAIN JC. The history of lung transplantation. *Chest Surg Clin N Am*. 2000, **10**(1), 189-199.
- 12 BENICHOU G. Direct and indirect antigen recognition: the pathways to allograft immune rejection. *Front Biosci*. 1999, **4**, 476-480.

- 13 BENSA JC, Les mécanismes immunologiques du rejet d'allogreffes et de leur prévention. [en ligne], 2001 : Etablissement français du sang Rhône-Alpes, [<http://perso.wanadoo.fr/dms.efsra/IG.html>] (consultée le 22 février 2005)
- 14 Bibliothèque de l'université de Brest. Schémas d'anatomie [en ligne], [http://www.univ-brest.fr/S_Comm/Biblio/ANATOMIE/Web_anat/Thorax/Poumon/Arbre_bronchique.htm], consulté le 20 avril 2005.
- 15 BLUMENSTOCK D, WELLS E, SANFORD C, DEGILLIO M. Allotransplantation of the lung in beagle and mongrel dogs prospectively typed for lymphocytic antigens. *Transplantation*. 1971, **11**(2), 192-194.
- 16 BOGARDUS GM. An evaluation in dogs of the relationship of pulmonary, bronchial, and hilar adventitial circulation to the problem of lung transplantation. *Surgery*. 1958, **43**(5), 849-856.
- 17 BUHLER LH, SPITZER TR, SYKES M, SACHS DH, DELMONICO FL, TOLKOFF-RUBIN N, SAIDMAN SL, SACKSTEIN R, MCAFEE S, DEY B, COLBY C, COSIMI AB. Induction of kidney allograft tolerance after transient lymphohematopoietic chimerism in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease. *Transplantation*. 2002, **74**(10), 1405-1409.
- 18 CHANG SC, HSU HK, LIN CY. Usefulness of bronchoalveolar cell profile in early detection of canine lung allograft rejection. *Immunol Lett*. 1991, **29**(3), 265-270.
- 19 CHEN CZ, GALLAGHER RC, ARDERY P, DYCKMAN W, LOW HB. Retrograde versus antegrade flush in canine left lung preservation for six hours. *J Heart Lung Transplant*. 1996, **15**(4), 395-403.
- 20 CHEN CZ, GALLAGHER RC, ARDERY P, DYCKMAN W, DONABUE S, LOW HB. Retrograde flush and cold storage for twenty-two to twenty-five hours lung preservation with and without prostaglandin E1. *J Heart Lung Transplant*. 1997, **16**(6), 658-66.
- 21 CHOURROUT Y. F. Un modèle pour la transplantation pulmonaire: l'allogreffe gauche chez le chien. Thèse Méd. Vét. Alfort, 1990, n°120, 85 p.
- 22 CORCORAN PC, WANG Y, KATZ NM, RAJAN SS, ANALOU EI, FOEGH ML, WALLACE RB. Platelet activating factor antagonist enhances lung preservation in a canine model of single lung allotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992, **104**(1), 66-72.
- 23 COUETIL JP, TOLAN MJ, GROUSSET A, BENAÏM D, SAPOVAL M, HERNIGOU A, COPPENS P, FAYOLLE P, CARPENTIER A. Experimental bilateral lobar lung transplantation and its application in humans. *Thorax*. 1997, **52**(8), 714-717.
- 24 COUETIL JP, TOLAN MJ, LOULMET DF, GUINVARCH A, CHEVALIER PG, ACHKAR A, BIRMBBAUM P, CARPENTIER AF. Pulmonary bipartitioning and lobar transplantation: a new approach to donor organ shortage. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997, **113**(3), 529-537.

- 25 DATE H, LIMA O, MATSUMURA A, TSUJI H, D'AVIGNON DA, COOPER JD. In a canine model, lung preservation at 10 degrees C is superior to that at 4 degrees C. A comparison of two preservation temperatures on lung function and on adenosine triphosphate level measured by phosphorus 31-nuclear magnetic resonance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992, **103**(4), 773-780.
- 26 DATE H, MATSUMURA A, MANCHESTER JK, OBO H, LIMA O, COOPER JM, SUNDARESAN S, LOWRY OH, COOPER JD. Evaluation of lung metabolism during successful twenty-four-hour canine lung preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993, **105**(3), 480-491.
- 27 DE PERROT M, FISCHER S, LIU M, JIN R, BAI XH, WADDELL TK, KESHAVJEE S. Prostaglandin E1 protects lung transplants from ischemia-reperfusion injury: a shift from pro- to anti-inflammatory cytokines. *Transplantation.* 2001, **72**(9), 1505-1512
- 28 DE PERROT M, SEKINE Y, FISCHER S, WADDELL TK, MCRAE K, LIU M, WIGLE DA, KESHAVJEE S. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002, **165**(2), 211-215.
- 29 DE PERROT M, LIU M, WADDELL TK, KESHAVJEE S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003, **167**(4), 490-511
- 30 DE PERROT M, KESHAVJEE S. Lung preservation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2004, **16**(4), 300-308
- 31 DECAMPOS KN, KESHAVJEE S, LIU M, SLUTSKY AS. Optimal inflation volume for hypothermic preservation of rat lungs. *J Heart Lung Transplant.* 1998, **17**(6), 599-607.
- 32 DEHOUX JP, GIANELLO P. Xenotransplantation. *Commun Agric Appl Biol Sci.* 2003, **68**, 21-29.
- 33 DEROM F, BARBIER F, RINGOIR S *et al.* Ten-month survival after lung homotransplantation in man. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1971, **61**(6), 835-946.
- 34 DETTERBECK FC, KEAGY BA, PAULL DE, WILCOX BR. Oxygen free radical scavengers decrease reperfusion injury in lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1990, **50**(2), 204-209.
- 35 Doctissimo. *Greffes et don d'organes. Vers un poumon artificiel ?*, [www.doctissimo.fr/html/dossiers/greffes_transplantation/articles/sa_7792_poumon_artificiel.htm], (consulté 15 avril 2005).
- 36 EGAN TM. Non-heart-beating donors in thoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2004, **23**(1), 3-10.
- 37 EGAN TM, LAMBERT CJ JR, REDDICK R, ULICNY KS JR, KEAGY BA, WILCOX BR. A strategy to increase the donor pool: use of cadaver lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1991, **52**(5), 1113-1120.
- 38 EGAN TM, ULICNY KS JR, LAMBERT CJ JR, WILCOX BR. Effect of a free radical scavenger on cadaver lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1993, **55**(6), 1453-1459.
- 39 ESTENNE M, HERTZ MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002, **166**(4), 440-444.

- 40 ETTINGER NA, BAILEY TC, TRULOCK EP, STORCH GA, ANDERSON D, RAAB S, SPITZNAGEL EL, DRESLER C, COOPER JD. Cytomegalovirus infection and pneumonitis. Impact after isolated lung transplantation. *Am Rev Respir Dis*. 1993, **147**(4), 1017-1023.
- 41 FABER LP, BEAITIE EJ Jr. Respiration following lung denervation. *Surg Forum*. 1958, **9**, 383-385.
- 42 FABRE A. *Réglementation*. Polycopié. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort. Unité pédagogique de physiologie et thérapeutique. Formation spéciale expérimentation animale. Mars 2005.
- 43 FEHRENBACH H, RIEMANN D, WAHLERS T, HIRT SW, HAVERICH A, RICHTER J. Scanning and transmission electron microscopy of human donor lungs: fine structure of the pulmonary parenchyma following preservation and ischemia. *Acta Anat (Basel)*. 1994, **151**(4), 220-231.
- 44 FENEIS H., DAUBER W. *Pocket Atlas of Human Anatomy*. 4ème edition. Georg Thieme Verlag, 2000, 480 p.
- 45 FISCHER S, CASSIVI SD, XAVIER AM, CARDELLA JA, CUTZ E, EDWARDS V, LIU M, KESHAVJEE S. Cell death in human lung transplantation: apoptosis induction in human lungs during ischemia and after transplantation. *Ann Surg*. 2000, **231**(3), 424-431.
- 46 FISER SM, TRIBBLE CG, LONG SM, KAZA AK, COPE JT, LAUBACH VE, KERN JA, KRON IL. Lung transplant reperfusion injury involves pulmonary macrophages and circulating leukocytes in a biphasic response. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001, **121**(6), 1069-1075.
- 47 FRANK MM. Complement in the pathophysiology of human disease. *N Engl J Med*. 1987, **316**(24), 1525-1530.
- 48 FRIEDRICH I, BORGERMANN J, SPLITTGERBER FH, BRINKMANN M, REIDEMEISTER JC, SILBER RE, SEEGER W, SCHMIDT R, GUNTHER A. Bronchoscopic surfactant administration preserves gas exchange and pulmonary compliance after single lung transplantation in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004, **127**(2), 335-343.
- 49 FUJIMURA S, HANDA M, KONDO T, ICHINOSE T, SHIRAISHI Y, NAKADA T. Successful 48-hour simple hypothermic preservation of canine lung transplants. *Transplant Proc*. 1987, **19**, 1334-1336.
- 50 FUJISAWA T, SAITOH Y, URABE N, TAKEDA T, SEKINE Y, BABA M, YAMAGUCHI Y. Dose study of the immunosuppression of FK 506 in canine lung allo-transplantation. *Surg Today*. 1993, **23**(4), 338-343.
- 51 FUJITA T, DATE H, UEDA K, NAGAHIRO I, AOE M, ANDOU A, SHIMIZU N. Experimental study on size matching in a canine living-donor lobar lung transplant model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002, **123**(1), 104-109.
- 52 FUKAHARA K, MURAKAMI A, WATANABE G, KOTOH K, MISAKI T. Inhaled nitric oxide after lung ischemia reperfusion; effect on hemodynamics and oxygen free radical scavenger system. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997, **11**(2), 343-349.

- 53** FUKUSE T, HIRATA T, ISHIKAWA S, SHOJI T, YOSHIMURA T, CHEN Q, MATSUKURA T, HANAOKA N, WADA H. Optimal alveolar oxygen concentration for cold storage of the lung. *Transplantation*. 2001, **72**(2), 300-304.
- 54** GOLDBERG M, LIMA O, MORGAN E, AYABE HA, LUK S, FERDMAN A, PETERS WJ, COOPER JD. A comparison between cyclosporin A and methylprednisolone plus azathioprine on bronchial healing following canine lung autotransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983, **85**(6), 821-826.
- 55** GROUSSET A., BENAÏM B. D. Mise au point expérimentale de la bipartition pulmonaire avec transplantation lobaire bilatérale chez le chien et application en clinique humaine. Thèse Méd. Vét. Alfort, 1996, n°67, 80 p.
- 56** GUERRIER M, LAFOND J. *Transplantation pulmonaire avec donneurs vivants, quels enjeux aujourd'hui ?*. Collection Espace Ethique Hors Série 2, Ed. APHP, 2004, 102 p.
- 57** GUNTHER A, BALSER M, SCHMIDT R, MARKART P, OLK A, BORGERMANN J, SPLITTGERBER FH, SEEGER W, FRIEDRICH I. Surfactant abnormalities after single lung transplantation in dogs: impact of bronchoscopic surfactant administration. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004, **127**(2), 344-354.
- 58** HACHIDA M, MORTON DL. The protection of ischemic lung with verapamil and hydralazine. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988, **95**(2), 178-183.
- 59** HARDY JD, WEBB WR, DALTON ML Jr, WALKER GR Jr.. Lung homotransplantations in man. *JAMA*. 1963, **186**, 1065-1074.
- 60** HASEGAWA S, YOKOMISE H, HIRAI T, FUKUSE T, MURO K, TAKAHASHI Y, INUI K, AOKI M, HITOMI S, WADA H. Combination use of suboptimal dose of FK 506 and cyclosporine in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992, **104**(5), 1340-1348.
- 61** HASHIMOTO N, TAKEYOSHI I, YOSHINARI D, TSUTSUMI H, TOKUMINE M, TOTSUKA O, SUNOSE Y, OHWADA S, MATSUMOTO K, MORISHITA Y. Effects of a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor as an additive to Euro-Collins solution on reperfusion injury in canine lung transplantation. *Transplantation*. 2002, **74**(3), 320-326.
- 62** HASHIMOTO N, TAKEYOSHI I, TSUTSUMI H, SUNOSE Y, TOKUMINE M, TOTSUKA O, OHWADA S, YOKOE T, MATSUMOTO K, MORISHITA Y. Effects of a bradykinin B(2) receptor antagonist, FR173657, on pulmonary ischemia-reperfusion injury in dogs. *J Heart Lung Transplant*. 2002, **21**(9), 1022-1029.
- 63** HASHIMOTO N, TAKEYOSHI I, TSUTSUMI H, SUNOSE Y, TOKUMINE M, TOTSUKA O, OHWADA S, MATSUMOTO K, MORISHITA Y. Effects of a bradykinin B(2) receptor antagonist on ischemia-reperfusion injury in a canine lung transplantation model. *J Heart Lung Transplant*. 2004, **23**(5), 606-613.
- 64** HAVERICH A, AZIZ S, SCOTT WC, JAMIESON SW, SHUMWAY NE. Improved lung preservation using Euro-Collins solution for flush-perfusion. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1986, **34**(6), 368-376.

- 65 HILLINGER S, SCHMID RA, STAMMBERGER U, BOEHLER A, SCHOB OM, ZOLLINGER A, WEDER W. Donor and recipient treatment with the Lazaroid U-74006F do not improve post-transplant lung function in swine. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999, **15**(4), 475-480.
- 66 HIRAI T, WADDELL TK, PUSKAS JD, WADA H, HITOMI S, GORCZYNSKI RM, SLUTSKY AS, PATTERSON GA. Prolonged lung allograft survival with a short course of FK 506. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993, **105**(1),1-8.
- 67 HIRT SW, WAHLERS T, JURMANN M, DAMMENEHAYN L, ROHDE R, HAVERICH A. Antagonisation of platelet activating factor--a new therapeutic concept for improvement of organ quality in lung preservation. *Transpl Int*. 1992, **5**, 374-8.
- 68 HOOPER TL, THOMSON DS, JONES MT, COOK L, OWEN S, WILKES S, WOODCOCK A, WEBSTER AH, HASLETON P, CAMPBELL CS, ET AL. Amelioration of lung ischemic injury with prostacyclin. *Transplantation*. 1990, **49**(6), 1031-1035.
- 69 HOPKINSON DN, BHABRA MS, HOOPER TL. Pulmonary graft preservation: a worldwide survey of current clinical practice. *J Heart Lung Transplant*. 1998, **17**(5), 525-531.
- 70 IDE H, INO T, HASEGAWA T, MATSUMOTO H. The effect of peripheral blood leukocyte depletion on reperfusion injury of warm ischemic lung. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1990, **91**(8), 1023-30.
- 71 IWAZAKI S, TAKEYOSHI I I, OHWADA S, SUNOSE Y, AIBA M, TSUTSUMI H, KAWASHIMA Y, MATSUMOTO K, MORISHITA Y. FR128998 (a PAF Receptor Antagonist) Counters the Increased Pulmonary Vascular Resistance Associated with Ischemia-Reperfusion Injury in the Canine Lung. *Int. J. Angiol*. 2001, **10**(1),10-14.
- 72 JUVENELLE AA, CITRET C, WILES CE Jr, STEWART JD. Pneumonectomy with replantation of the lung in the dog for physiologic study. *J Thorac Surg*. 1951, **21**(2),111-115.
- 73 KAMHOLZ SL, VEITH FJ, MOLLENKOPF FP, PINSKER KL, KALEYA RR, NORIN AJ, GLIEDMAN ML, EMESON EE, MERAV AD, BRODMAN R, ET AL. Single lung transplantation with cyclosporin immunosuppression. Evaluation of canine and human recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983, **86**(4), 537-542.
- 74 KAMLER M, NOWAK K, BOCK M, HEROLD U, MOTSCH J, HAGL S, GEBHARD MM, JAKOB H. Bronchial artery revascularization restores peribronchial tissue oxygenation after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004, **23**(6), 763-766.
- 75 KARCK M, HAVERICH A. Nifedipine and diltiazem reduce pulmonary edema formation during postischemic reperfusion of the rabbit lung. *Res Exp Med*. 1992, **192**(2), 137-144.
- 76 KAYANO K, DATE H, UNO K, SHIMIZU N, TERAMOTO S. Evaluation of the viability of the canine cadaver lung for transplantation. *Acta Med Okayama*. 1993, **47**(5), 329-337.

- 77 KERR KM, AUGER WR, MARSH JJ, COMITO RM, FEDULLO RL, SMITS GJ, KAPELANSKI DP, FEDULLO PF, CHANNICK RN, JAMIESON SW, MOSER KM. The use of cylexin (CY-1503) in prevention of reperfusion lung injury in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000, **162**(1), 14-20.
- 78 KESHAVJEE S, DAVIS RD, ZAMORA MR, DE PERROT M, PATTERSON GA. A randomized, placebo-controlled trial of complement inhibition in ischemia-reperfusion injury after lung transplantation in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005, **129**(2), 423-428.
- 79 KESHAVJEE SH, YAMAZAKI F, CARDOSO PF, MCRITCHIE DI, PATTERSON GA, COOPER JD. A method for safe twelve-hour pulmonary preservation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1989, **98**(4), 529-534.
- 80 KIM HK, LEE DY, YOON YH, MOON DS, HONG YJ, KIM BY. Xenotransplantation using pig lung in canines: effect of the absorption technique using pig lung. *Transplant Proc.* 1998, **30**(7), 3833-3835.
- 81 KIRBY JA, READER JA, PEPPER JR. Lung transplantation: effect of cyclosporine A on the frequency of cytolytic lymphocytes recovered from blood and the bronchoalveolar space. *J Heart Transplant.* 1986, **5**(1), 33-38.
- 82 KLEPETKO W, LOHNINGER A, WISSER W, MUELLER MR, KHUNL-BRADY G, WINDISCH A, ECKERSBERGER F, WOLNER E. Pulmonary surfactant in bronchoalveolar lavage after canine lung transplantation: effect of L-carnitine application. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990, **99**(6), 1048-58.
- 83 KUWAKI K, KOMATSU K, SOHMA H, ABE T. Improvement of ischaemia-reperfusion injury by lazardoid U74389G in rat lung transplantation model. *Scand Cardiovasc J.* 2000, **34**(2), 209-212.
- 84 LIU CJ, UEDA M, KOSAKA S, HIRATA T, YOKOMISE H, INUI K, HITOMI S, WADA H. A newly developed solution enhances thirty-hour preservation in a canine lung transplantation model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996, **112**(3), 569-576.
- 85 MAL H, Transplantation pulmonaire, *EMC-Médecine.* 2004, **1**(6), 547-554
- 86 MAL H, ANDREASSIAN B, PAMELA F, DUCHATELLE JP, RONDEAU E, DUBOIS F, BALDEYROU P, KITZIS M, SLEIMAN C, PARIENTE R. Unilateral lung transplantation in end-stage pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1989, **140**(3), 797-802.
- 87 MCCORD JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med.* 1985, **312**(3), 159-63.
- 88 MCSHERRY C, HERTZ MI, JACKSON AM, BUTTERS K, DIKO M, MATAS AJ, BOLMAN RM, REINSMOEN NL. Allogeneic microchimerism and donor antigen-specific hyporeactivity in lung transplant recipients. *Clin Transplant.* 1995, **9**(6), 442-449.
- 89 MESHALKIN EN, SERGIEVSKII VS, FEOFILOV GL, SAVINSKII GA, BAEVA AV. First attempts of surgical treatment of bronchial asthma by means of pulmonary. *Eksp Khir Anesteziol.* 1964, **19**, 26-33.

- 90** METRAS D. Henri Metras: a pioneer in lung transplantation. *Heart Lung Transplant.* 1992, **11**(6), 1213-1215.
- 91** METRAS D, KREITMANN B, SHENNIB H, NOIRCLERC M. Lung transplantation in children. *J Heart Lung Transplant.* 1992, **11**, 282-285.
- 92** METRAS H. Note préliminaire sur la greffe totale du poumon chez le chien. *Proc. Acad. Sci.* 1950, **231**, 1176-1177.
- 93** MILLER JD, DEHOYOS A. An evaluation of the role of omentopexy and of early perioperative corticosteroid administration in clinical lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993, **105**(2), 247-252.
- 94** MINAMOTO K. Beneficial effect of a stable PGI₂ analogue (ONO-1301) on prostanoid release after reperfusion in canine left single lung allotransplantation model. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1997, **45**(12), 1931-1942.
- 95** MOORE TM, KHIMENKO P, ADKINS WK, MIYASAKA M, TAYLOR AE. Adhesion molecules contribute to ischemia and reperfusion-induced injury in the isolated rat lung. *J Appl Physiol.* 1995, **78**(6), 2245-2252.
- 96** MORGAN E, LIMA O, GOLDBERG M, FERDMAN A, LUK SK, COOPER JD. Successful revascularization of totally ischemic bronchial autografts with omental pedicle flaps in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982, **84**(2), 204-210.
- 97** NAKA Y, HIROSE H, MATSUDA H, SHIRAKURA R, MIYAGAWA S, FUKUSHIMA N, KAWASHIMA Y. Prevention of pulmonary edema developing in autoperfusing heart-lung preparation by leukocyte depletion. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1989, **3**(4), 355-358.
- 98** National Academy Press. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* [en-ligne], <http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/index.html>, (consulté le 15 avril 2005).
- 99** NEPTUNE WB, WELLER R, BAILEY CP. Experimental lung transplantation. *J Thorac Surg.* 1953, **26**(3), 275-289.
- 100** NOVICK RJ, REID KR, DENNING L, DUPLAN J, MENKIS AH, MCKENZIE FN. Prolonged preservation of canine lung allografts: the role of prostaglandins. *Ann Thorac Surg.* 1991, **51**(5), 853-859.
- 101** NOVICK RJ, MACDONALD J, VELDHUIZEN RA, WAN F, DUPLAN J, DENNING L, POSSMAYER F, GILPIN AA, YAO LJ, BJARNESON D, LEWIS JF. Evaluation of surfactant treatment strategies after prolonged graft storage in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996, **154**(1), 98-104.
- 102** OBO H, YAMASHITA C. The effect of PGI₂ analogue on the warm ischemic changes in canine lung. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1990, **38**(1), 57-65.
- 103** OKABAYASHI K, AOE M, DEMEESTER SR, COOPER JD, PATTERSON GA. Pentoxifylline reduces lung allograft reperfusion injury. *Ann Thorac Surg.* 1994, **58**(1), 50-56.

- 104** OKUTANI D, DATE H, HAYAMA M, INOKAWA H, OKAZAKI M, NAGAIHIRO I, SANO Y, AOE M, SHIMIZU N. The technique of unilateral double lobar lung transplantation in a canine model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004, **127**(2), 563-567.
- 105** ONO N, YOKOMISE H, MURO K, INUI K, HITOMI S, YODOI J, WADA H. Expression of adult T-cell leukemia-derived factor in bronchoalveolar lavage cells after canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995, **110**(1), 15-21.
- 106** OTO T, DATE H, UEDA K, HAYAMA M, NAGAIHIRO I, AOE M, ANDO A, SIMIZU N. Experimental study of oversized grafts in a canine living-donor lobar lung transplantation model. *J Heart Lung Transplant.* 2001, **20**(12), 1325-1330.
- 107** PASQUE MK, COOPER JD, KAISER LR, HAYDOCK DA, TRIANTAFILLOU A, TRULOCK EP. Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 1990, **49**(5), 785-791.
- 108** PASQUE MK, TRULOCK EP, COOPER JD, TRIANTAFILLOU AN, HUDDLESTON CB, ROSENBLOOM M, SUNDARESAN S, COX JL, PATTERSON GA. Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Single institution experience in 34 patients. *Circulation.* 1995, **92**(8), 2252-2258.
- 109** PATTERSON GA, COOPER JD, GOLDMAN B, WEISEL RD, PEARSON FG, WATERS PF, TODD TR, SCULLY H, GOLDBERG M, GINSBERG RJ. Technique of successful clinical double-lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1988, **45**(6), 626-633.
- 110** PIERRE AF, XAVIER AM, LIU M, CASSIVI SD, LINDSAY TF, MARSH HC, SLUTSKY AS, KESHAVJEE SH. Effect of complement inhibition with soluble complement receptor 1 on pig allotransplant lung function. *Transplantation.* 1998, **66**(6), 723-732.
- 111** REITZ BA, WALLWORK JL, HUNT SA *et al.* Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med.* 1982, **306**(10), 557-564.
- 112** RICHTER N, RADDATZ G, STEINHOFF G, SCHAFERS HJ, SCHLITT HJ. Transmission of donor lymphocytes in clinical lung transplantation. *Transpl Int.* 1994, **7**(6), 414-419.
- 113** ROTHMAN A, MANN D, BEHLING CA, MCGRAW M, SESLAR S, SHIU P, ZHANG L, KRIETT JM. Increased expression of endoarterial vascular cell adhesion molecule-1 mRNA in an experimental model of lung transplant rejection: diagnosis by pulmonary arterial biopsy. *Transplantation.* 2003, **75**(7), 960-965.
- 114** SAKAMAKI F, HOFFMANN H, MULLER C, DIENEMANN H, MESSMER K, SCHILDBERG FW. Reduced lipid peroxidation and ischemia-reperfusion injury after lung transplantation using low-potassium dextran solution for lung preservation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997, **156**(4), 1073-1081.
- 115** SAKAMAKI F, HOFFMANN H, MUNZING S, KROMBACH F, MESSMER K, SCHILDBERG FW. Effects of lung preservation solutions on PMN activation in vitro. *Transpl Int.* 1999, **12**(2), 113-121.

- 116** SALVATIERRA A, VELASCO F, RODRIGUEZ M, ALVAREZ A, LOPEZ-PEDRERA R, RAMIREZ R, CARRACEDO J, LOPEZ-RUBIO F, LOPEZ-PUJOL A, GUERRERO R. C1-esterase inhibitor prevents early pulmonary dysfunction after lung transplantation in the dog. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997, **155**(3), 1147-1154.
- 117** SALVATIERRA A, GUERRERO R, RODRIGUEZ M, ALVAREZ A, SORIANO F, LOPEZ-PEDRERA R, RAMIREZ R, CARRACEDO J, LOPEZ-RUBIO F, LOPEZ-PUJOL J, VELASCO F. Antithrombin III prevents early pulmonary dysfunction after lung transplantation in the dog. *Circulation*. 2001, **104**(24), 2975-2980.
- 118** SANTANA RODRIGUEZ N, MARTIN BARRASA JL, LOPEZ GARCIA A, RODRIGUEZ SUAREZ P, PONCE GONZALEZ M, FREIXINET GILART J. Lung transplantation in rats: a viable experimental model. *Arch Bronconeumol*. 2004, **40**(10), 438-442.
- 119** SASAKI M, MURAOKA R, CHIBA Y, HIRAMATU Y. Influence of pulmonary arterial pressure during flushing on lung preservation. *Transplantation*. 1996, **61**(1), 22-27.
- 120** SAUNDERS NR, EGAN TM, CHAMBERLAIN D, COOPER JD. Cyclosporin and bronchial healing in canine lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984, **88**(6), 993-999.
- 121** SCHERER M, DEMERTZIS S, LANGER F, MORITZ A, SCHAFERS HJ. C1-esterase inhibitor reduces reperfusion injury after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2002, **73**(1), 233-238.
- 122** SCHMID RA, YAMASHITA M, ANDO K, TANAKA Y, COOPER JD, PATTERSON GA. Lidocaine reduces reperfusion injury and neutrophil migration in canine lung allografts. *Ann Thorac Surg*. 1996, **61**(3), 949-955.
- 123** SCHMID RA, YAMASHITA M, BOASQUEVISQUE CH, ANDO K, FUJINO S, PHILLIPS L, COOPER JD, PATTERSON GA. Carbohydrate selectin inhibitor CY-1503 reduces neutrophil migration and reperfusion injury in canine pulmonary allografts. *J Heart Lung Transplant*. 1997, **16**(10), 1054-1061.
- 124** SCHMID RA, SINGER T, ZOLLINGER A, HILLINGER S, LEON-WYSS JR, SCHOB OM, HOGASEN K, ZUND G, PATTERSON GA, WEDER W. Effect of soluble complement receptor type 1 on reperfusion edema and neutrophil migration after lung allotransplantation in swine. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998, **116**(1), 90-7.
- 125** SEKIDO N, MUKAIDA N, HARADA A, NAKANISHI I, WATANABE Y, MATSUSHIMA K. Prevention of lung reperfusion injury in rabbits by a monoclonal antibody against interleukin-8. *Nature*. 1993, **365**, 654-657.
- 126** SEKINE Y, FUJISAWA T, SAITOH Y, TAKEDA T, YOSHIDA S, URABE N, BABA M, YAMAGUCHI Y. Donor-specific cytotoxic lymphocyte activity from bronchoalveolar lavage during acute canine lung allograft rejection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997, **11**(5), 902-909.
- 127** SHAW MJ, SHENNIB H, BOUSETTE N, OHLSTEIN EH, GIAID A. Effect of endothelin receptor antagonist on lung allograft apoptosis and NOSII expression. *Ann Thorac Surg*. 2001, **72**(2), 386-390.

- 128** SHENNIB H, SERRICK C, SALEH D, ADOUMIE R, STEWART DJ, GIAID A. Alterations in bronchoalveolar lavage and plasma endothelin-1 levels early after lung transplantation. *Transplantation*. 1995, **59**(7), 994-998.
- 129** SHENNIB H, LEE AG, KUANG JQ, YANAGISAWA M, OHLSTEIN EH, GIAID A. Efficacy of administering an endothelin-receptor antagonist (SB209670) in ameliorating ischemia-reperfusion injury in lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998, **157**, 1975-1981.
- 130** SHIMADA K, HANDA M, KONDO T, OKADA Y, OURA H, HIROSE M, HORIKOSHI A, FUJIMURA S. Lung transplantation from non-heart-beating donor following brain death in canine model. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1994, **32**(4), 315-318.
- 131** SIVASAI KS, SMITH MA, POINDEXTER NJ, SUNDARESAN SR, TRULOCK EP, LYNCH JP, COOPER JD, PATTERSON GA, MOHANAKUMAR T. Indirect recognition of donor HLA class I peptides in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation*. 1999, **67**(8), 1094-1098.
- 132** SLEBOS DJ, POSTMA DS, KOETER GH, VAN DER BIJ W, BOEZEN M, KAUFFMAN HF. Bronchoalveolar lavage fluid characteristics in acute and chronic lung transplant rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2004, **23**(5), 532-540.
- 133** STARNES VA, BARR ML, COHEN RG. Lobar transplantation. Indications, technique, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994, **108**(3), 403-410.
- 134** STEEN S, KIMBLAD PO, SJOBERG T, LINDBERG L, INGEMANSSON R, MASSA G. Safe lung preservation for twenty-four hours with Perfadex. *Ann Thorac Surg*. 1994, **57**(2), 450-457.
- 135** STEEN S, SJOBERG T, PIERRE L, LIAO Q, ERIKSSON L, ALGOTSSON L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet*. 2001, **357**, 825-829.
- 136** STRUBER M, HAGL C, HIRT SW, CREMER J, HARRINGER W, HAVERICH A. C1-esterase inhibitor in graft failure after lung transplantation. *Intensive Care Med*. 1999, **25**(11), 1315-1318.
- 137** STRUBER M, HOHLFELD JM, FRAUND S, KIM P, WARNECKE G, HAVERICH A. Low-potassium dextran solution ameliorates reperfusion injury of the lung and protects surfactant function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000, **120**(3), 566-572.
- 138** STRUBER M, HOHLFELD JM, KOFIDIS T, WARNECKE G, NIEDERMEYER J, SOMMER SP, HAVERICH A. Surfactant function in lung transplantation after 24 hours of ischemia: advantage of retrograde flush perfusion for preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002, **123**(1), 98-103.
- 139** SUGITA M, SUZUKI S, KONDO T, NODA M, FUJIMURA S. Transalveolar fluid absorption ability in rat lungs preserved with Euro-Collins solution and EP4 solution. *Transplantation*. 1999, **67**(3), 349-354.
- 140** SUNDARESAN S, LIMA O, DATE H, MATSUMURA A, TSUJI H, OBO H, AOE M, MIZUTA T, COOPER JD. Lung preservation with low-potassium dextran flush in a primate bilateral transplant model. *Ann Thorac Surg*. 1993, **56**(5), 1129-1135.

- 141** SUNOSE Y, TAKEYOSHI I, OHWADA S, IWAZAKI S, AIBA M, TOMIZAWA N, TSUTSUMI H, KAWASHIMA Y, OGAWA T, KAWATE S, KASAHARA M, ORIUCHI N, MATSUMOTO K, MORISHITA Y. Effects of FR167653 on ischemia-reperfusion injury in canine lung transplantation models. *Transplant Proc.* 2000, **32**(7), 2435-2436.
- 142** SUNOSE Y, TAKEYOSHI I, OHWADA S, IWAZAKI S, AIBA M, TOMIZAWA N, TSUTSUMI H, ORIUCHI N, MATSUMOTO K, MORISHITA Y. The effect of FK409-a nitric oxide donor-on canine lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2000, **19**(3), 298-309.
- 143** SUNOSE Y, TAKEYOSHI I, TSUTSUMI H, KAWATA K, TOKUMINE M, IWAZAKI S, TOMIZAWA N, OHWADA S, MATSUMOTO K, MORISHITA Y. Effects of FK3311 on pulmonary ischemia-reperfusion injury in a canine model. *J Surg Res.* 2001, **95**(2), 167-173.
- 144** SUNOSE Y, TAKEYOSHI I, TSUTSUMI H, OHWADA S, ORIUCHI N, MATSUMOTO K, MORISHITA Y. Effect of a cyclooxygenase-2 inhibitor, FK3311, in a canine lung transplantation model. *Ann Thorac Surg.* 2001, **72**(4), 1165-71.
- 145** TAKEUCHI K. Reperfusion injury after heart-lung transplantation--OP41483-alpha-CD (prostaglandin I2 analogue) as a preventive for the reperfusion injury, especially the oxygen derived free radicals. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* 1992, **40**(2), 225-234.
- 146** TAKEYOSHI I, TANAHASHI Y, AIBA M, SUNOSE Y, IWAZAKI S, TSUTSUMI H, IWANAMI K, KASAHARA M, KAWATE S, OGAWA T, OHWADA S, MATSUMOTO K, MORISHITA Y. Spontaneous nitric oxide (FK409) ameliorates pulmonary ischemia-reperfusion injury in dogs. *Transplant Proc.* 2000, **32**(7), 2428-2429.
- 147** TAKEYOSHI I, IWANAMI K, KAMOSHITA N, TAKAHASHI T, KOBAYASHI J, TOMIZAWA N, KAWASHIMA Y, MATSUMOTO K, MORISHITA Y. Effect of lazaroid U-74389G on pulmonary ischemia-reperfusion injury in dogs. *J Invest Surg.* 2001, **14**(2), 83-92.
- 148** TANOUE Y, MORITA S, OCHIAI Y, ZHANG QW, HISAHARA M, MIYAMOTO K, NISHIDA T, KAWACHI Y, TOMINAGA R, YASUI H. Successful twenty-four-hour canine lung preservation with lazaroid U74500A. *J Heart Lung Transplant.* 1996, **15**, 43-50.
- 149** THOMAS W, LOCICERO J, PONN RB. *General thoracic surgery.* 6th ed. Philadelphia PA : Lippincott Williams & Wilkins , 2005, 2867p.
- 150** TISCHFIELD JA. A reassessment of the low molecular weight phospholipase A2 gene family in mammals. *J Biol Chem.* 1997, **272**(28), 17247-17250.
- 151** TOMIZAWA N, OHWADA S, OHYA T, TAKEYOSHI I, OGAWA T, KAWASHIMA Y, ADACHI M, MORISHITA Y. The effects of a neutrophil elastase inhibitor (ONO-5046.Na) and neutrophil depletion using a granulotrap (G-1) column on lung reperfusion injury in dogs. *J Heart Lung Transplant.* 1999, **18**(7), 637-645.
- 152** TORONTO LUNG TRANSPLANT GROUP. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 1986, **314**(18), 1140-1145.

- 153** ULICNY KS JR, EGAN TM, LAMBERT CJ JR, REDDICK RL, WILCOX BR. Cadaver lung donors: effect of preharvest ventilation on graft function. *Ann Thorac Surg.* 1993, **55**(5), 1185-1191.
- 154** UTHOFF K, ZEHR KJ, GAUDIN PB, KUMAR P, CHO PW, VOGELSANG G, HRUBAN RH, BAUMGARTNER WA, STUART RS. Thalidomide as replacement for steroids in immunosuppression after lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1995, **59**(2), 277-282.
- 155** VEISSIER I. Expérimentation animale : biologie, éthique, réglementation, *INRA Prod Anim.* 1999, **12**, 365-375.
- 156** VEITH FJ, NORIN AJ, MONTEFUSCO CM, PINSKER KL, KAMHOLZ SL, GLIEDMAN ML, EMESON E. Cyclosporin A in experimental lung transplantation. *Transplantation.* 1981, **32**(6), 474-481.
- 157** VEITH FJ, RICHARDS KU, HAGSTROM JW, MONTEFUSCO CM. Intrafamilial lung xenografts from fox to dog. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981, **81**(4), 546-552.
- 158** WADA H, MURO K, HIRATA T, YODOI J, HITOMI S. Rejection and expression of thioredoxin in transplanted canine lung. *Chest.* 1995, **108**(3), 810-814.
- 159** WARE LB, WANG Y, FANG X, WARNOCK M, SAKUMA T, HALL TS, MATTHAY M. Assessment of lungs rejected for transplantation and implications for donor selection. *Lancet.* 2002, **360**, 619-20.
- 160** WILDEVUUR CR, BENFIELD JR. A review of 23 human lung transplantations by 20 surgeons. *Ann Thorac Surg.* 1970, **9**(6), 489-515.
- 161** WITTWER T, GROTE M, OPPELT P, FRANKE U, SCHAEFERS HJ, WAHLERS T. Impact of PAF antagonist BN 52021 (Ginkgolide B) on post-ischemic graft function in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2001, **20**(3), 358-363.
- 162** YAMAMOTO H, OKADA M, TOBE S, TSUJI F, OHBO H, YAMASHITA C. Perfusatory recovery of the grafted lung during convalescence from acute rejection. *Surg Today.* 2000, **30**(2), 153-158.
- 163** YAMASHITA C, YAMAMOTO H, TOBE S, OBO H, NAKAMURA H, OKADA M. Early diagnosis of acute rejection by pulmonary hemodynamics after single-lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1994, **57**(6), 1559-1563.
- 164** YOSHIDA S, SEKINE Y, SAITOH Y, YASUFUKU K, IWATA T, FUJISAWA T. Surgical technique of experimental lung transplantation in rabbits. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2005, **11**(1), 7-11.
- 165** ZEIHNER BG, ARTIGAS A, VINCENT JL, DMITRIENKO A, JACKSON K, THOMPSON BT, BERNARD G; STRIVE STUDY GROUP. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. *Crit Care Med.* 2004, **32**(8), 1695-1702.

APPORT EXPERIMENTAL DES MODELES CANINS EN TRANSPLANTATION PULMONAIRE HUMAINE

NOM et Prénom : HOFFMANN Sébastien

Résumé

La transplantation pulmonaire est, de nos jours, une solution acceptable pour des patients en stade terminale d'insuffisance respiratoire. Cependant, malgré les énormes progrès réalisés depuis les premières transplantations pulmonaires animale (METRAS, 1950) ou humaine (HARDY, 1964) l'application clinique de la transplantation pulmonaire reste confrontée à certaines limites : manque accru de donneurs, lésions dites « d'ischémie-reperfusion », rejet chronique, infections.

De part ses particularités anatomiques et la bonne connaissance de cet animal, le chien est utilisé dans un grand nombre d'expérimentation sur la transplantation pulmonaire. Différents modèles canins ont ainsi été mis au point pour contribuer à ces études. Les domaines de recherche sont variés puisqu'ils incluent le traitement du greffon (conservation, traitements du surfactant), la prévention des lésions d'ischémie-reperfusion et du rejet, mais également la mise au point de procédures permettant d'augmenter le nombre de greffons (transplantation à partir de donneurs vivants, donneurs en arrêt cardiaque, xénotransplantation).

Mots clés : APPAREIL RESPIRATOIRE / POUMON / TRANSPLANTATION D'ORGANE / GREFFE / EXPERIMENTATION ANIMALE / MODELE ANIMAL / CARNIVORE DOMESTIQUE / CHIEN

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Pr. QUINTIN-COLONNA

Assesseur : Pr. COMBRISON

Adresse de l'auteur :

HOFFMANN Sébastien

1, rue du tilleul

68280 ANDOLSHEIM

EXPERIMENTAL CONTRIBUTION OF CANINE MODELES IN HUMAN LUNG TRANSPLANTATION

SURNAME : HOFFMANN

Given name : Sébastien

Summary

Lung transplantation is nowadays an acceptable solution for patients with end-stage lung disease. However, despite the enormous progress made since the first animal (METRAS, 1950) or human (HARDY, 1964) lung transplantations, the clinical application of lung allografts still faces limits: a growing lack of donors, ischaemia-reperfusion injuries, chronic rejection, infections.

Because of its anatomical characteristics and the good knowledge we have of this animal, the dog is used in a large number of experimentations on pulmonary transplantation. Therefore various canine models were developed to contribute to these studies. The research fields are varied since they include graft treatments (preservation, surfactant therapy), ischaemia-reperfusion injuries and rejection prevention, but also development of procedures that could increase the number of grafts (living donor transplantation, non heart- beating donors, xenotransplantation).

Keywords: BREATHING APPARATUS / LUNG / ORGAN TRANSPLANTATION / GRAFT / ANIMAL EXPERIMENTATION / ANIMAL MODEL / SMALL ANIMAL / DOG

Jury :

President : Pr.

Director : Pr. QUINTIN-COLONNA

Assessor : Pr. COMBRISSE

Author's address:

HOFFMANN Sébastien

1, rue du tilleul

68280 ANDOLSHEIM

HOFFMANN S. Apport expérimental des modèles canins en transplantation pulmonaire humaine. 2005

