



UNIVERSITÉ DE LILLE  
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prédiction de la dysfonction primaire de greffon en transplantation  
pulmonaire par algorithme de machine learning**

Présentée et soutenue publiquement le 31 Mars 2020 à 18h  
au Pôle Formation  
par **Maxime DAVIGNON**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Eric KIPNIS**

**Monsieur le Docteur Morgan LE GUEN**

**Monsieur le Docteur Julien FESSLER**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Julien FESSLER**

---

## **Avertissement**

**« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »**



## Table des matières

<b>Avertissement</b> .....	<b>2</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>4</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>6</b>
<b>Résumé</b> : .....	<b>8</b>
<b>1. Introduction</b> :.....	<b>10</b>
1.1. Contexte et recommandations : .....	10
1.2. Conséquences de la DPG : .....	10
1.3. Problématique : .....	11
<b>2. Matériels et méthodes</b> .....	<b>13</b>
2.1. Cadre de l'étude et considérations éthiques :.....	13
2.2. Patients : .....	13
2.3. Rappel du protocole de transplantation :.....	13
2.3.1. Protocole chirurgical :.....	13
2.3.2. Protocole anesthésique :.....	14
2.4. Données : .....	14
2.5. Critère de jugement principal : .....	15
2.6. Analyse statistique :.....	15
2.7. Analyse par gradient boosting : .....	15
<b>3. Résultats</b> .....	<b>17</b>
3.1. Recrutement :.....	17
3.2. Caractéristiques des donneurs (Tableau 1) :.....	18
3.3. Caractéristiques des receveurs (Tableau 2) : .....	19
3.4. Données peropératoires (Tableau 3) :.....	21
3.5. Analyse en machine learning : .....	23
3.5.1. Performance du modèle prédictif : .....	23
3.5.2. Variables d'intérêt et impact sur le modèle prédictif : .....	25
3.5.3. Impact de chaque variable : .....	27
<b>4. Discussion</b> .....	<b>32</b>
4.1. Rappel des principaux résultats : .....	32
4.2. Rappel de l'état des connaissances :.....	32
4.3. Variables modifiables :.....	35
4.3.1. La Capacité Pulmonaire Totale :.....	35
4.3.2. Le taux d'hémoglobine pré-opératoire : .....	35
4.3.3. Les pertes sanguines :.....	36
4.3.4. Le volume de remplissage vasculaire : .....	38
4.3.5. La survenue d'épisode d'insuffisance circulatoire aigue :.....	39
4.4. Forces et limites.....	39
<b>5. Conclusion</b> .....	<b>40</b>

<b>6. Annexes .....</b>	<b>41</b>
Annexe 1 : Définition 2016 de la DPG par l'ISHLT.....	41
Annexe 2 : Approbation du Comité d'Ethique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation.....	42
Annexe 3 : Critères d'acceptabilité de greffon et indication du protocole ex-vivo.....	43
Annexe 4 : Illustration du principe de gradient boosting.....	44
<b><i>Bibliographie.....</i></b>	<b>47</b>

## **Abréviations :**

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CEC : Circulation Extra-Corporelle

CGR : Culots Globulaires Rouges

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

DPG : Dysfonction Primaire de Greffon

ECMO : Extracorporeal Membranous Oxygenation

HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

iNO : Monoxyde d'Azote Inhalé

ISHLT : International Society of Heart and Lung Transplantation

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> : rapport entre la Pression Artérielle partielle en Oxygène et la Fraction de l'air Inspirée en Oxygène

PFC : Plasma Frais Congelé



## Résumé :

**Titre :** Prédiction du risque de dysfonction primaire de greffon en transplantation pulmonaire par algorithme de « machine learning ».

**Contexte :** La mortalité précoce après transplantation pulmonaire est liée à la dysfonction primaire de greffon de grade 3 (DPG3). L'identification de facteurs prédictifs de DPG dès la période per-opératoire permettrait de dépister les patients à risque et d'établir une stratégie thérapeutique préventive.

**Méthodes :** Tous les patients adultes ayant bénéficié d'une transplantation bi-pulmonaire à l'hôpital Foch de Janvier 2012 à Décembre 2018 ont été inclus mis à part ceux qui ont bénéficié d'une transplantation multi-organes, d'une intervention pratiquée avec une circulation extra-corporelle et ceux retransplantés au cours de la période de l'étude. Un algorithme de gradient boosting a été utilisée pour prédire la survenue d'une DPG de grade 3 à la 72<sup>eme</sup> heure post-opératoire à partir des variables issues du donneur, du receveur et des données collectées pendant l'intervention. L'analyse a été faite en ajoutant les variables par étapes correspondant à des temps opératoires standardisés.

**Résultats :** 329 patients ont été analysés, 55 patients ont présenté une DPG3 (16,7%). La performance du modèle de prédiction est maximale en fin d'intervention avec une aire sous la courbe de 0,87 en retenant 20 variables. Notre analyse a montré la participation à ce modèle de variables déjà connues dans la littérature comme associées à la DPG : l'âge du donneur, le poids du receveur, l'indication de transplantation. D'autres n'avaient pas été mises en avant auparavant comme l'indice



de masse corporelle du donneur, l'utilisation de l'ECMO en per-opératoire quelle que soit son indication et son moment de pose, la nécessité de sa poursuite en post-opératoire, le taux de lactate ou le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> à partir du deuxième clampage, la réduction pulmonaire, la présence d'une DPG dès la fin d'intervention. Par ailleurs, nous avons pu mettre en évidence des variables modifiables : l'anémie préopératoire, l'inadéquation entre les volumes pulmonaires des donneurs et receveurs, l'importance des pertes sanguines et du volume de remplissage, la survenue d'un épisode d'insuffisance circulatoire aigue.

**Conclusion :** Ce modèle prédictif par machine learning permet de prédire avec une bonne performance le risque de DPG3 à la 72<sup>eme</sup> heure post-opératoire avec des variables disponibles dès la fin de la transplantation. La mise en place de stratégies adaptées aux variables modifiables pourrait permettre de limiter la survenue d'une DPG 3 ou sa sévérité.

## **1. Introduction :**

### **1.1. Contexte et recommandations :**

La mortalité précoce après la transplantation pulmonaire est dominée par la dysfonction primaire de greffon (DPG) et les infections dont la gravité est accrue par l'immunosuppression [1]. La DPG se traduit par un syndrome lésionnel pulmonaire dû à de multiples mécanismes (mécaniques, inflammatoires, immunologiques et microbiologiques) secondaires aux lésions d'ischémie-reperfusion [2].

Les recommandations de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) publiées initialement en 2005 et révisées en 2016 [3] comprennent :

- la définition de la sévérité de la DPG sur des critères gazométriques et radiologiques mesurés à 0, 24, 48 et 72 heures post-opératoires (Annexe 1) ;
- l'absence de distinction entre les transplantations bi-pulmonaires et mono-pulmonaires ;
- et la validation de la mesure du ratio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> chez les patients sous ventilation mécanique invasive.

De plus, ces recommandations prennent en considération les changements de pratique avec l'accroissement important du nombre de patients traités par oxygénation par membrane extra-corporelle, communément appelée ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*), un patient traité par ECMO étant considéré comme ayant une DPG de grade 3 s'il présente un œdème pulmonaire bilatéral sur la radiographie de thorax.

### **1.2. Conséquences de la DPG :**

L'incidence de la DPG varie entre 10 et 30% selon les études avec une mortalité tous

grades confondus de 42,1% à 30 jours alors qu'elle est de 6,1% chez les patients n'ayant pas développé cette complication. Cet accroissement de la mortalité persiste à un an avec une mortalité de 64,9% vs 20,4% ( $p = 0,011$ ) [4]. La mortalité s'accroît avec la sévérité de la DPG, avec une survie moindre pour les patients ayant développé une DPG de grade 3 à 72 heures ( $p < 0,001$ ) [5]. Ces résultats ont été vérifiés plus récemment par Diamond et coll. sur une cohorte de 1255 patients, avec un risque de mortalité de 23% à 90 jours et de 34% à 1 an chez les patients ayant développé une DPG de grade 3 à 48 et 72 heures, les nombres respectifs étant de 5% et 11% chez les patients indemnes [6]. Par ailleurs, le développement d'une bronchiolite oblitérante (*Bronchiolitis obliterans syndrome* ou BOS) est plus rapide chez les patients ayant développé une DPG ( $p = 0,004$ ) [7]. Ainsi, la survenue d'une DPG de haut grade est associée à une fonction respiratoire plus altérée à 1 an ( $p = 0,009$ ) [8].

En l'absence de traitement étiologique, l'ECMO demeure le seul traitement permettant d'améliorer la survie en cas de DPG sévère surtout si elle est mise en place précocement [9]. Son utilisation systématique est prônée par certaines équipes pour les périodes per et post-opératoire [10]. Cette pratique est discutable compte tenu des risques propres de l'ECMO [11, 12] et de l'accroissement des ressources médicales et soignantes nécessaires [13, 14].

### **1.3. Problématique :**

De nombreux auteurs ont recherché les facteurs pouvant amener au développement d'une DPG et donc à sa prédiction [2, 15-17]. Cependant, ces études reposent sur des cohortes très variées et anciennes ne reflétant plus les pratiques péri-opératoires actuelles [18]. Outre l'accroissement des indication d'ECMO, cette évolution est

marquée par l'introduction de l'évaluation et de la réhabilitation des greffons par la procédure ex vivo [19]

La précocité des réactions physiopathologiques menant à la DPG a été mise en évidence par plusieurs études réalisées chez l'animal avec un développement biphasique dont la première phase survient dans les trente minutes suivant le déclampage vasculaire [20]. Pottecher et coll. ont rapporté plus récemment chez des transplantés pulmonaires que la survenue d'une DPG de grade 3 pouvait être prédite dès le déclampage en utilisant la mesure de l'eau intra-pulmonaire par thermodilution transpulmonaire et celle d'un biomarqueur de destruction des pneumocytes de type I [21].

Ainsi le fait que la DPG se manifeste très précocement durant l'intervention nous a conduit à envisager la possibilité de sa prédiction à partir des données pré et per-opératoires recueillies habituellement durant l'intervention. Notre analyse repose sur un algorithme de machine learning par Gradient Boosting. Cette dernière méthode a connu un essor récent, expliqué par sa possibilité d'analyser de nombreuses variables contrairement aux techniques « classiques » de régression logistique qui sont limitées par la « règle du pouce » qui nécessite de disposer de 10 événements par variable indépendante [22, 23].

## **2. Matériels et méthodes**

### **2.1. Cadre de l'étude et considérations éthiques :**

Cette étude rétrospective a été effectuée à partir de la base de données des patients transplantés pulmonaires de l'hôpital Foch, après approbation du Comité d'Ethique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation (CERAR IRB 00010254-2019-09) (Annexe 2). Un consentement écrit a été obtenu de chaque patient concernant la collecte de ses données médicales et leur utilisation à des fins de recherche. La base de données a été anonymisée.

### **2.2. Patients :**

Tous les patients adultes ayant bénéficié d'une transplantation bipulmonaire au sein de l'hôpital Foch entre Janvier 2012 et Décembre 2018 ont été inclus mis à part ceux qui ont bénéficié d'une transplantation multi-organes, d'une intervention pratiquée avec une circulation extracorporelle et ceux retransplantés cours de la période de l'étude.

### **2.3. Rappel du protocole de transplantation :**

#### **2.3.1. Protocole chirurgical :**

La voie d'abord chirurgicale consiste en une thoracotomie antéro-latérale bilatérale. Le Scarpa droit est préparé dans l'éventualité d'une ECMO dont les indications sont soit prophylactique devant des difficultés prévisibles d'ordre hémodynamique ou de ventilation, soit en réponse à une défaillance réfractaire au traitement médical. La première étape consiste en une pneumonectomie suivie par l'implantation du greffon avec observation de sa capacité à assurer seul un état hémodynamique et une hématoxémie satisfaisante [24]. La seconde étape consiste en une deuxième

pneumonectomie et une deuxième implantation. Une réduction pulmonaire est effectuée en cas d'inadéquation entre le volume du greffon et la cage thoracique du receveur.

La transplantation pulmonaire peut être précédée par une évaluation-réhabilitation des greffons (procédure ex-vivo) dont les indications sont décrites dans l'Annexe 3.

### **2.3.2. Protocole anesthésique :**

Il s'agit d'une anesthésie intra-veineuse à objectif de concentration associant propofol et rémifentanyl, guidée par l'index bispectral. La myorelaxation est assurée par l'administration d'atracurium. Hormis les contre-indications habituelles, une analgésie péridurale thoracique est débutée avant l'incision chirurgicale. Enfin, l'administration de NO inhalé est débutée systématiquement après l'intubation oro-trachéale à la dose de 10 ppm.

Le monitoring hémodynamique repose sur la mesure continue de la pression artérielle (cathéter artériel radial droit), la mesure continue des pressions des cavités droites, du débit cardiaque et de la saturation artérielle pulmonaire en oxygène (cathéter de Swan-Ganz dans la veine jugulaire droite) et l'échocardiographie (sonde transœsophagienne et sonde épicaudique). L'objectif d'hémoglobine est de 10 g/dL. En fin d'intervention, une désescalade du support circulatoire et ventilatoire par l'ECMO et le NO inhalé est effectuée. Une extubation est réalisée en salle d'opération si les conditions étaient réunies.

Ce protocole a été publié en détail par Felten et coll. [25].

### **2.4. Données :**

Une base de données (FileMaker Company, Santa Clara, CA 95054) est renseignée

depuis le premier Janvier 2012 ; elle n'est accessible que depuis le réseau intranet et est protégée par un mot de passe. Elle a été déclarée à la CNIL en Décembre 2017. Les données démographiques, cliniques et paracliniques sont complétées par les médecins anesthésistes-réanimateurs durant l'intervention. Les variables ont été extraites de la base de données après anonymisation.

### **2.5. Critère de jugement principal :**

Le critère de jugement principal est la survenue d'une DPG de grade 3 à la 72<sup>ème</sup> heure post-opératoire selon la définition fournie par les recommandations de l'ISHLT : association d'un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  strictement inférieur à 200 avec la présence d'opacités alvéolo-interstitielles sur la radiographie du thorax, après exclusion de potentielles situations confondantes [3].

### **2.6. Analyse statistique :**

La distribution des variables quantitatives a été testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. En cas de distribution gaussienne, les données sont décrites par leur moyenne  $\pm$  écart-type et ont été comparées avec un test de Student. Dans le cas contraire, les données ont été décrites en médiane [espace interquartile] et ont été comparées avec un test de Mann-Whitney. Les données catégorielles sont représentées en nombre (pourcentage). Elles ont été testées à l'aide d'un test du Chi-2 ou d'un test Exact de Fisher dans le cas où les effectifs observés et théoriques étaient inférieurs à 5. Une valeur de p inférieure à 5% a été retenue comme statistiquement significatif.

### **2.7. Analyse par gradient boosting :**

L'analyse par gradient boosting a compris 9 analyses de prédictions successives

correspondant aux étapes clés de la transplantation pulmonaire afin d'étudier les performances de notre modèle de prédiction en fonction des variables disponibles à l'étape en question. Ces variables étaient cumulées d'une étape à la suivante. Ces étapes étaient le relevé des données du receveur (étape 1), le relevé des données du donneur (étape 2), les données de la prise en charge immédiatement préopératoire (étape 3), l'induction anesthésique (étape 4), le premier clampage (étape 5), la remise en charge du premier greffon (étape 6), le second clampage (étape 7), la remise en charge du second greffon (étape 8), le bilan de fin d'intervention (étape 9). A chaque étape, le choix des variables d'intérêt est présenté sous la forme de diagramme de rang, le nombre de variable optimisés sous forme d'un diagramme d'évolution des courbes ROC en fonction de ce nombre de variable, et la relation entre la variable et la DPG 3 était représentée sous la forme d'une valeur SHAP (SHapley Additive exPlanation).

L'algorithme de gradient boosting repose sur les arbres décisionnels. La base de données a été divisée en 8 blocs en vue d'une validation croisée. Une première phase dite d'apprentissage a été réalisée sur 80% de la base de données afin de déterminer les variables d'intérêt et leurs seuils et catégories discriminantes. Les hyperparamètres ont été définis a priori afin de limiter le sur-apprentissage. La deuxième phase dite de test a été effectuée sur les 20% de la base de données afin de valider le modèle prédictif.

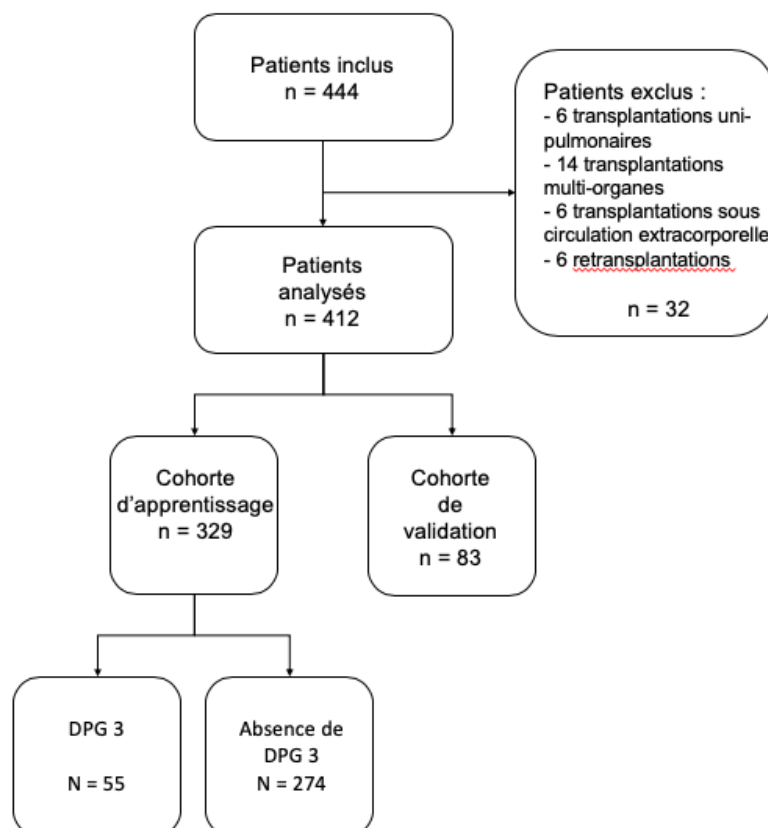
L'Annexe 4 reprend sous forme de schémas le fonctionnement de l'algorithme. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R version 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) et les bibliothèques xgboost version 0.90.0.2 (Chen et coll. : <https://dl.acm.org/doi/abs/10.1145/2939672.2939785>) et SHAPforxgboost [26].



### 3. Résultats

#### 3.1. Recrutement :

Quatre cent quarante-quatre patients ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 décembre 2018. Trente-deux patients ont été exclus de l'analyse ayant eu une transplantation uni-pulmonaire, une retransplantation durant la période de l'étude, une transplantation multi-organes ou une intervention réalisée sous circulation extracorporelle. Quarante douze patients ont donc été inclus dans l'analyse finale et trois cent vingt-neuf patients ont été inclus dans la cohorte d'apprentissage (Figure 1). Cinquante-cinq patients ont développé une DPG de grade 3 à la 72<sup>ème</sup> heure post-opératoire (16,7%). Soixante-huit variables différentes ont été analysées.



**Figure 1** : Diagramme de flux. DPG : Dysfonction primaire de greffon

### 3.2. Caractéristiques des donneurs (Tableau 1) :

Aucune donnée concernant les donneurs ne diffère statistiquement entre les deux groupes.

**Tableau 1** : Caractéristiques des donneurs

	Présence d'une DPG 3 n = 55	Absence de DPG 3 n = 274	p
Sexe Masculin	36 (65,5)	36 (65,5)	0,119
Age (années)	50 ± 12	47 ± 16	0,106
Tabagisme (paquets-années)	9 ± 11	7 ± 11	0,236
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio	352 ± 88	373 ± 88	0,106
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,1 ± 4,5	25,3 ± 4,3	0,075
Score d'Oto	6 ± 2	6 ± 2	0,945
Procédure Ex-vivo	6 (10,9)	49 (17,9)	0,206

Les valeurs sont indiquées en valeur absolue (%) et moyenne ± écart-type.

DPG 3 : dysfonction primaire de greffon de grade 3 à J3, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> : Pression artérielle partielle en oxygène/Fraction Inspirée en Oxygène. IMC : Indice de masse corporelle

### 3.3. Caractéristiques des receveurs (Tableau 2) :

Les patients qui vont présenter une DPG de grade 3 se caractérisent par un indice de masse corporelle ( $p = 0,030$ ), un rapport de CPT ( $p = 0,002$ ) et un score d'allocation (« *Lung Allocation Score* ») ( $p = 0,019$ ) plus élevés. Le risque de développer une DPG est plus fréquent parmi les patients atteints de fibrose pulmonaire et l'est moins parmi ceux atteints d'une mucoviscidose ou d'une BPCO/emphysème ( $p = 0,003$ ).

**Tableau 2 : Caractéristiques des receveurs**

	Présence d'une DPG 3 n = 55	Absence de DPG 3 n = 274	p
Données démographiques et antécédents médicaux			
Sexe masculin	24 (43,6)	129 (47,1)	0,640
Age (années)	40 ± 15	41 ± 14	0,513
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,9 ± 4,6	20,4 ± 4,0	0,030
CPT ratio	1,5 ± 0,8	1,1 ± 0,5	0,002
Sexe « mismatch »	26 (47,3)	103 (37,6)	0,180
Foramen ovale perméable	4 (7,3)	21 (7,7)	1
Antécédent de chirurgie thoracique	16 (29,1)	64 (23,4)	0,366
Taux d'hémoglobine (g/dL)	12,0 ± 2,3	12,0 ± 1,7	0,887
HTAP secondaire	25 (48,1)	111 (41,1)	0,352

**Tableau 2 : Caractéristiques des receveurs (suite)**

	Présence d'une DPG 3 n = 55	Absence de DPG 3 n = 274	p
<b>Indication de transplantation</b>			
Mucoviscidose	25 (45,5)	139 (59,7)	0,003
BPCO/emphysème	6 (10,9)	75 (27,4)	0,003
Fibrose Pulmonaire	16 (29,1)	37 (13,5)	0,003
Retransplantation	8 (14,5)	23 (8,4)	0,003
<b>Liste d'attente</b>			
Lung Allocation Score	44,2 ± 14,1	39,4 ± 10,4	0,019
Super Urgence	8 (14,5)	24 (8,8)	0,186
Temps d'attente (jours)	36,7 ± 46,1	34,9 ± 49,7	0,792
<b>Statut pré-opératoire</b>			
Hospitalisation en réanimation	9 (16,4)	31 (11,3)	0,296
Ventilation mécanique	4 (7,3)	6 (2,2)	0,067
Vasopresseur	3 (5,5)	7 (2,6)	0,380
ECMO	4 (7,3)	13 (4,7)	0,500

Les valeurs sont indiquées en valeur absolue (%) et moyenne ± écart-type

DPG 3 : dysfonction primaire de greffon de grade 3 à J3, IMC : indice de masse corporelle, CPT :

Capacité Pulmonaire Totale, HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire secondaire, BPCO :

Bronchopneumopathie Chronique Obstructive, ECMO : ExtraCorporeal Membranous Oxygenation

### 3.4. Données peropératoires (Tableau 3) :

De très nombreuses variables diffèrent significativement entre les deux groupes démontrant la plus grande gravité dès la fin de l'intervention des patients qui vont avoir une DPG. Ces facteurs comprennent essentiellement le saignement ( $p = 0,004$ ) et les besoins transfusionnels ( $p < 0,001$ ), le taux des lactates à partir du premier déclampage ( $p = 0,003$ ), le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> au second déclampage et à la fermeture ( $p < 0,001$ ), la survenue d'une insuffisance circulatoire aiguë ( $p < 0,001$ ). Les patients qui vont développer une DPG nécessitent plus souvent de l'adrénaline ( $p < 0,001$ ), sont moins souvent extubés au bloc opératoire ( $p < 0,001$ ) et présentent déjà une DPG lors du bilan de fin d'intervention ( $p < 0,001$ ).

A l'inverse, les durées d'ischémie ne diffèrent pas entre les deux groupes

Enfin, le taux d'ECMO strictement peropératoire est similaire dans les deux groupes contrairement au taux des ECMO poursuivies en postopératoire ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 3 : Caractéristiques peropératoires**

	Présence d'une DPG 3 n = 55	Absence de DPG 3 n = 274	p
<b>Durées d'ischémie</b>			
Premier greffon (min)	325 ± 136	319 ± 141	0,748
Second greffon (min)	475 ± 153	448 ± 160	0,240
<b>Transfusion de produits sanguins et volume de remplissage</b>			
Pertes sanguines (mL)	2153 ± 1850	1366 ± 1301	0,004
CGR (unité)	7.7 ± 5	4.9 ± 3.3	< 0,001
PFC (unité)	7.8 ± 4.9	5.1 ± 3.6	< 0,001
Remplissage (mL)	3474 ± 1315	2879 ± 998	0,002
<b>ECMO</b>			
Peropératoire seulement	8 (14.5)	68 (24.8)	0,099
Per et postopératoire	43 (78.2)	33 (12)	< 0,001

Tableau 3 : Caractéristiques peropératoires (suite)

	Présence d'une DPG 3 n = 55	Absence de DPG 3 n = 274	p
<b>Taux de lactate (mmol/l)</b>			
Initial	1.6 ± 2.1	1 ± 1.1	0,079
Clampage côté 1	1.4 ± 1	1.3 ± 1.6	0,458
Déclampage côté 1	2.5 ± 1.4	1.8 ± 1.2	0,003
Clampage côté 2	3 ± 2	2 ± 1.4	0,002
Déclampage côté 2	3.9 ± 2.3	2.8 ± 1.6	0,002
<b>Autres variables</b>			
Cathéter péridural	46 (83.6)	241 (88)	0,381
Réductions pulmonaires	17 (30.9)	60 (21.9)	0,150
Insuffisance circulatoire aiguë	16 (29.1)	8 (2.9)	< 0,001
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> au 2 <sup>ème</sup> déclampage	180 ± 147	259 ± 148	0,001
<b>Bilan de fin d'intervention</b>			
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> à la fermeture	171 ± 105	279 ± 124	< 0,001
iNO dépendance	3 (5.5)	24 (8.8)	0,415
Poursuite de l'adrénaline	11 (20)	16 (5.8)	< 0,001
Noradrénaline (µg/kg/min)	0.5 ± 0.8	0.3 ± 0.4	0,064
Extubation	1 (1.8)	113 (41.2)	< 0,001
DPG 3	52 (94.5)	93 (33.9)	< 0,001

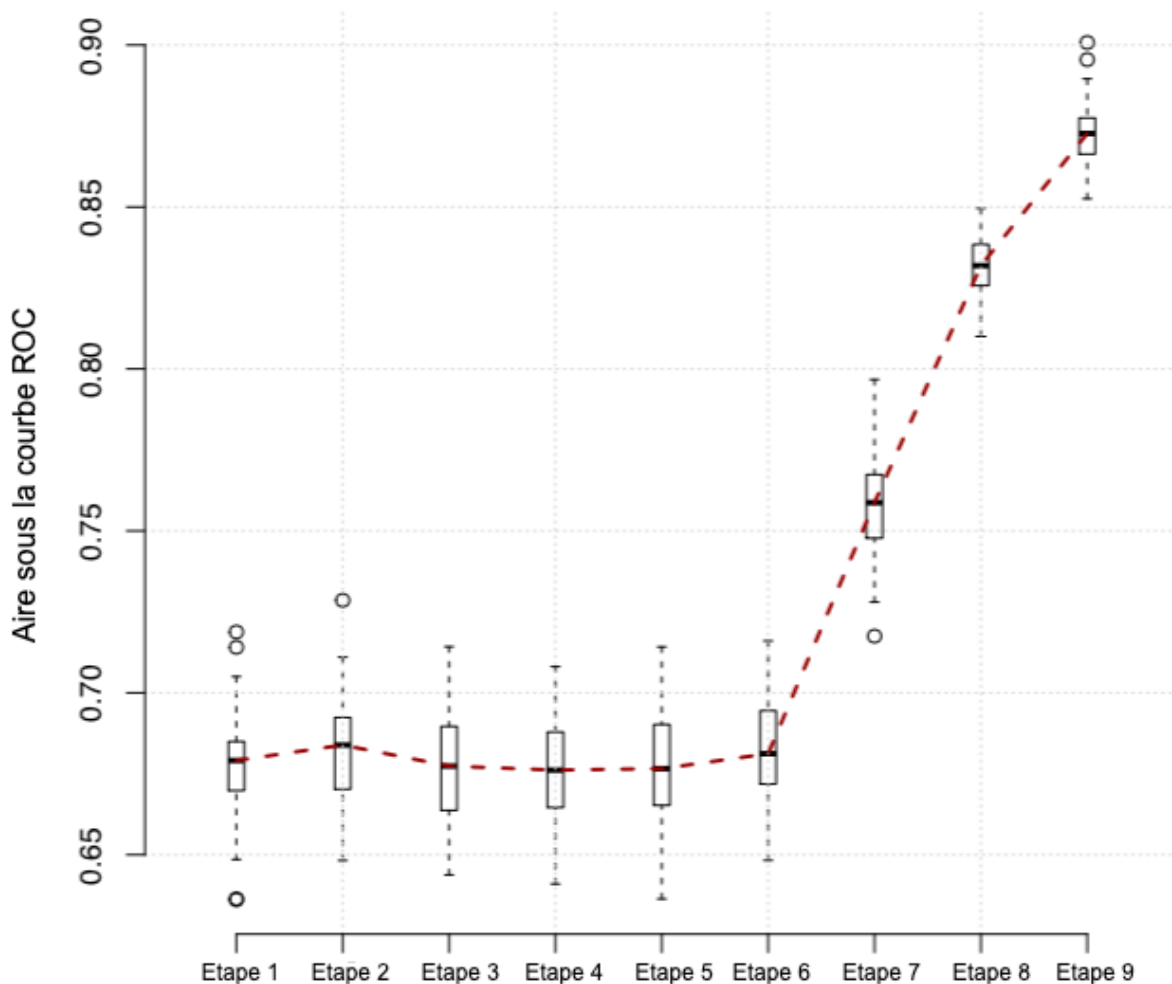
Les valeurs sont exprimées en valeur absolue (%), moyenne (±déviation standard). P < 0,005 était considéré comme significatif.

DPG 3 : dysfonction primaire de greffon de grade 3 à J3, CGR : culot globulaire rouge, PFC : plasma frais congelé, ECMO : extracorporel membranous oxygenation, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> : rapport de la pression artérielle partielle en oxygène et de la fraction de l'air inspirée en oxygène, iNO : monoxyde d'azote inhalé.

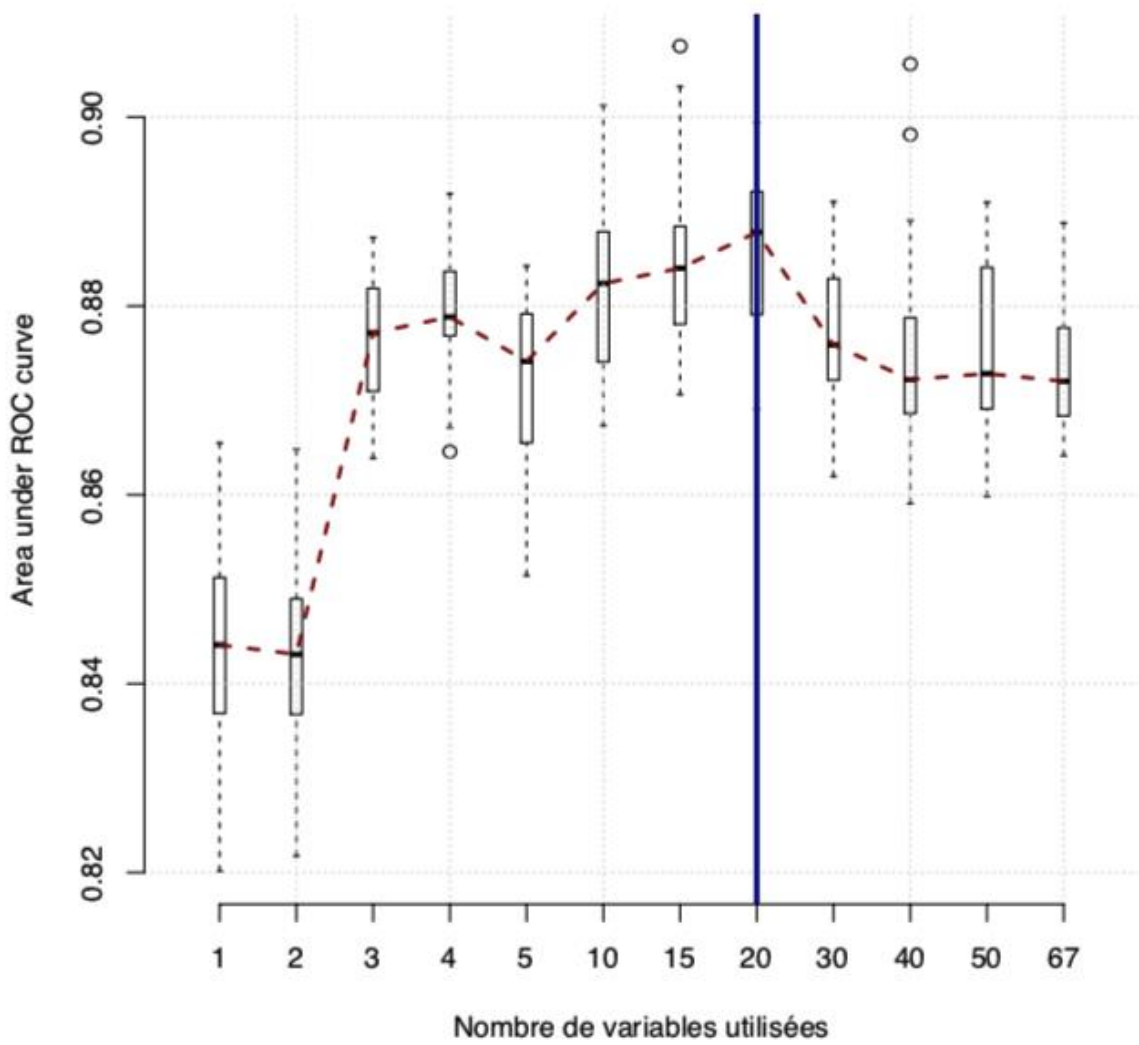
### 3.5. Analyse en machine learning :

#### 3.5.1. Performance du modèle prédictif :

L'analyse étape par étape des performances du modèle prédictif montre une augmentation de l'aire sous la courbe ROC à partir de l'étape 7 soit à partir du second clampage (étape 7) ; l'aire maximale de 0,87, IC95 (0,8672281-0,8727719) est atteinte à la fin de l'intervention (étape 9) (Figure 2). L'analyse de performance a également permis de fixer à 20 le nombre optimal de variables permettant la prédiction de la survenue d'une DPG en utilisant toutes les données disponibles à la fin de l'intervention (Figure 3).



**Figure 2 :** Évolution de l'aire sous la courbe ROC au fur-et-à-mesure des étapes de la transplantation



**Figure 3** : Évolution de l'aire sous la courbe ROC en fonction du nombre de variables à l'étape 9



### 3.5.2. Variables d'intérêt et impact sur le modèle prédictif :

Le modèle prédictif permet d'établir une hiérarchisation des variables d'intérêt dans la prédiction de la DPG (Figure 4), les variables sont organisées par ordre d'importance de bas en haut, sur l'intégralité des 68 variables fournies au modèle.

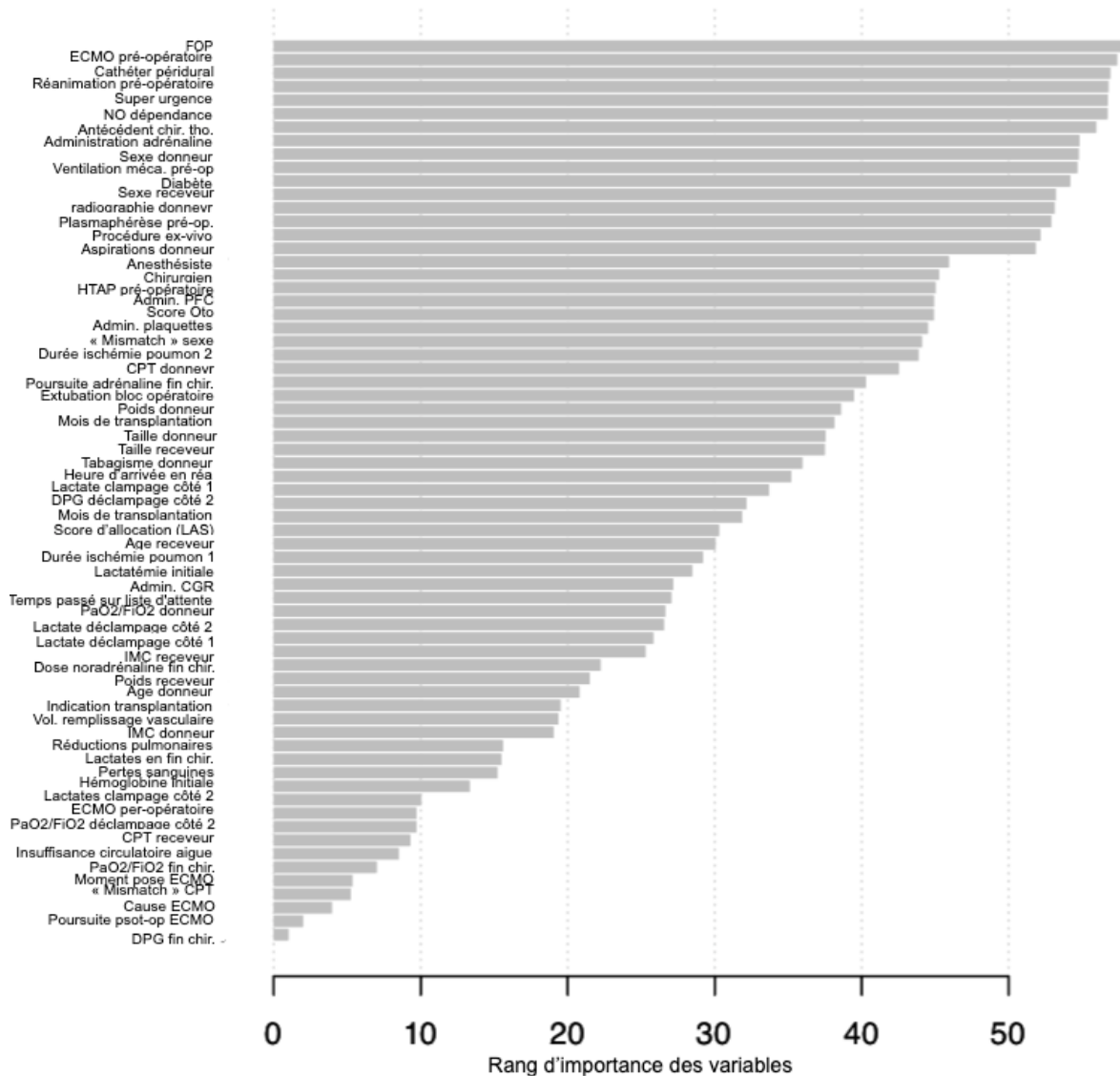
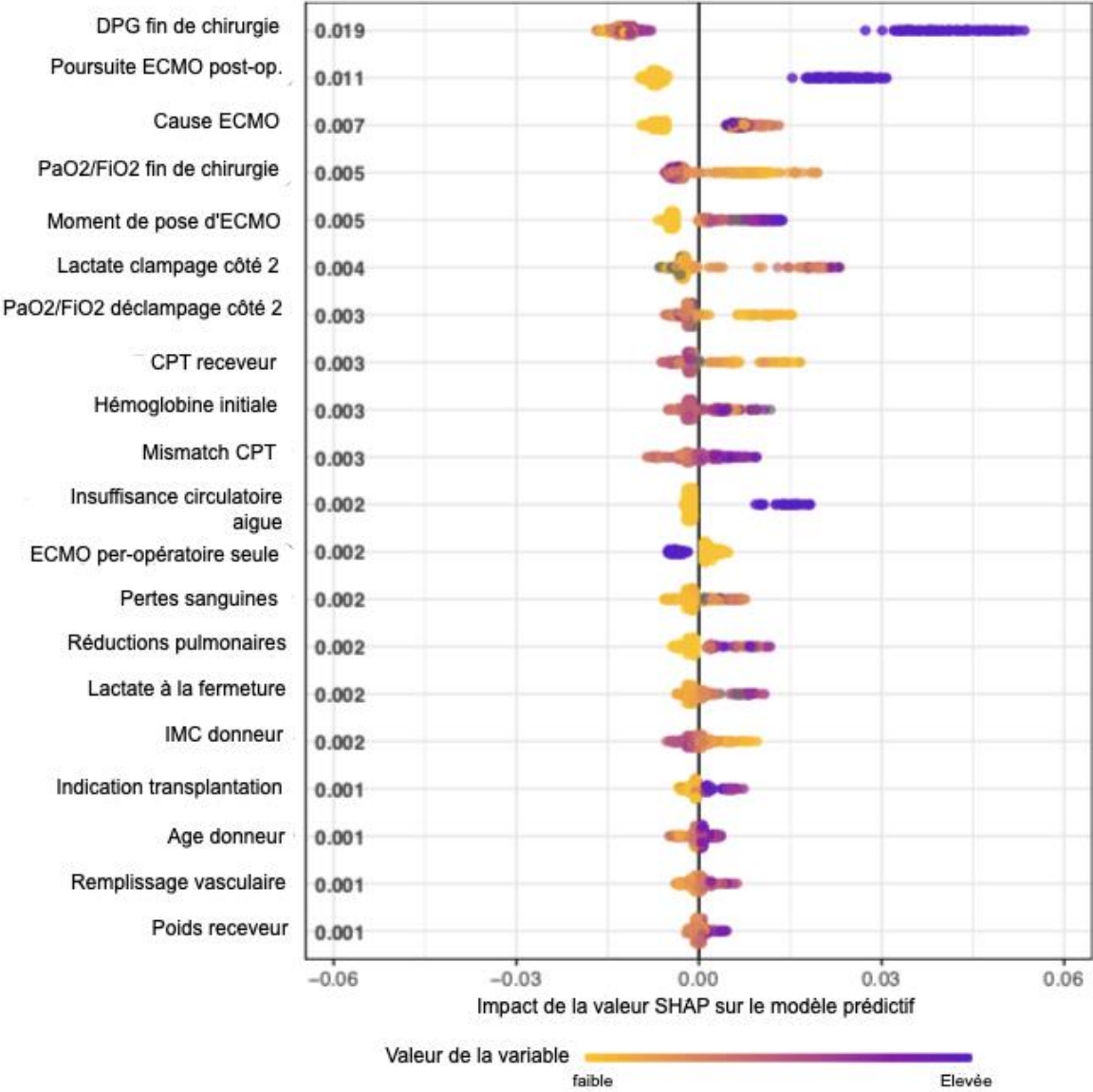


Figure 4 : Rangs d'importance des variables à l'étape 9

L'interprétabilité des variables est facilitée par la lecture de la Figure 5. La valeur de chaque variable y est représentée selon un code couleur : pour les variables continues, les valeurs vont du plus bas (couleur jaune) à la plus élevée (couleur violette) ; pour les variables catégorielles chaque catégorie était représentée sous la forme d'une échelle de couleur. La valeur de p figurant sur la partie gauche du diagramme indique le degré de significativité de la variable.

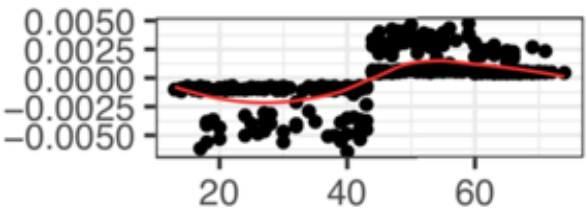
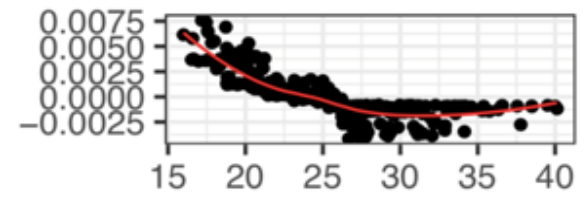


**Figure 5 :** Valeurs SHAP et impact des variables d'intérêt à l'étape 9.

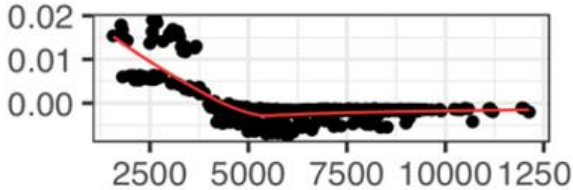
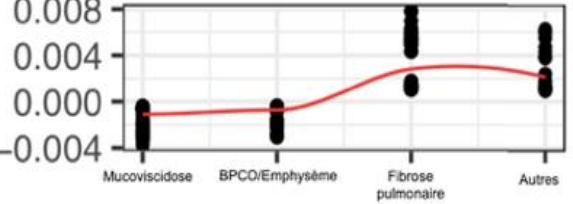
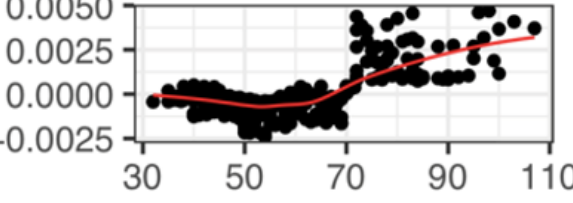
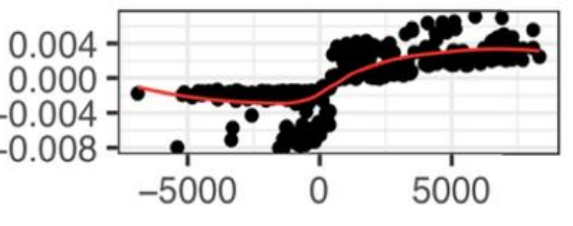
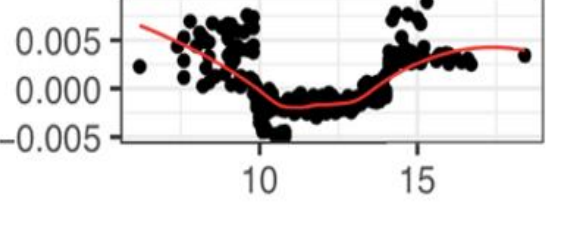
### 3.5.3. Impact de chaque variable :

Les patients sont représentés sous la forme d'un nuage de points suivant une courbe représentant leurs distributions. Plus la courbe va s'éloigner de zéro (absence d'impact de la variable dans le modèle), plus elle va avoir un impact selon le sens dans laquelle elle se dirige. Si la valeur de la variable tend du côté positif de l'impact, cette valeur aura tendance à favoriser le développement de la DPG, si la valeur tend vers le côté négatif, elle aura tendance à être « protecteur ».

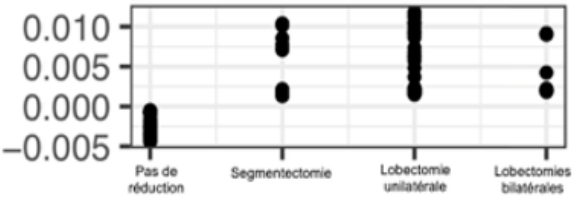

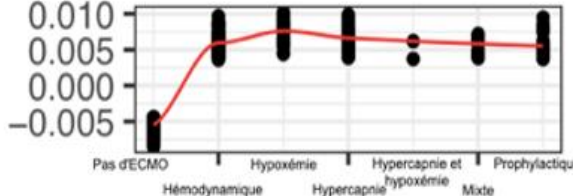
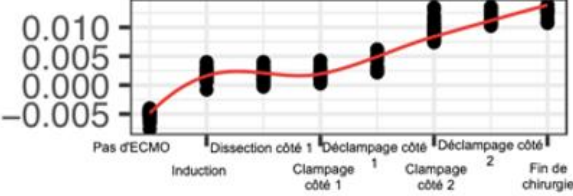
Variables concernant le donneur :

La relation entre âge et risque de DPG a une forme sigmoïde ; le risque est augmenté au-delà de quarante ans.	
La relation entre IMC et risque de DPG a une forme exponentielle négative ; le risque de DPG diminue au-delà d'un IMC de 25 kg/m <sup>2</sup> .	

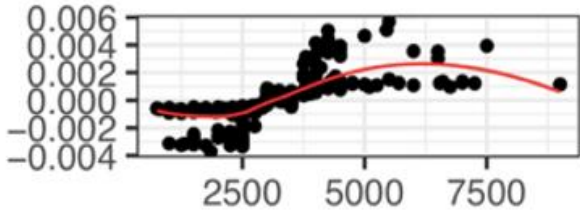
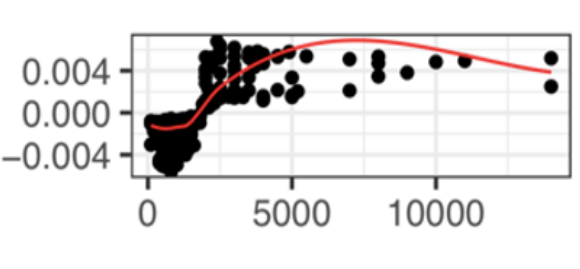
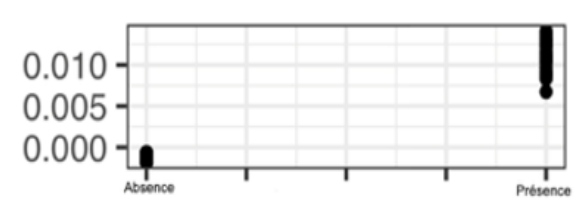
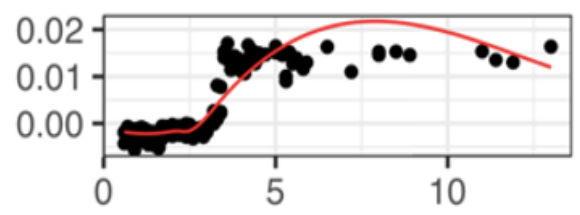
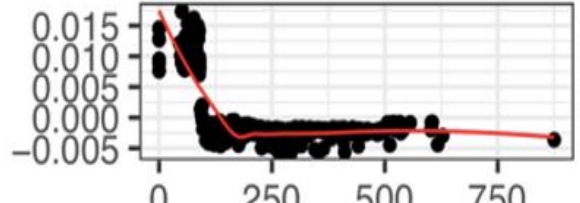
Variables concernant le receveur :

<p>Le risque de DPG diminue au-delà d'une CPT de 5000mL.</p>	
<p>Les patients transplantés pour BPCO/emphysème et mucoviscidose sont moins à risque de DPG.</p>	
<p>Un poids supérieur à 70 kgs est associé à une augmentation du risque de DPG.</p>	
<p>Une différence positive entre la CPT du donneur et du receveur est associé au développement d'une DPG.</p>	
<p>La relation entre hémoglobinémie et risque de DPG a une forme en U. Les valeurs préopératoires inférieures à 10 g/dL et supérieures à 12 g/dL augmentent le risque de DPG</p>	

Variables peropératoires (chirurgie et ECMO) :

<p>La réalisation d'une réduction pulmonaire est associée au développement d'une DPG.</p>	
<p>Les patients ayant bénéficié d'une ECMO peropératoire exclusive sont plus à risque de DPG que les patients transplantés sans ECMO.</p>	
<p>Toutes les causes d'ECMO entraînent une augmentation du risque de DPG.</p>	
<p>Le risque de DPG était augmenté quel que soit le temps opératoire où l'ECMO a été posée par rapport aux patients n'ayant pas eu d'ECMO.</p>	

Variables peropératoires (anesthésie) :

<p>Un volume de pertes sanguines supérieur à 2500 mL entraîne une augmentation du risque de DPG.</p>	
<p>Au-delà d'un volume de remplissage vasculaire d'environ 2000 mL, le risque de DPG est fortement augmenté.</p>	
<p>La survenue d'un épisode d'insuffisance circulatoire aiguë est fortement associée à la DPG.</p>	
<p>Un taux de lactate supérieur à 2,5 mmol/L au second clampage est fortement prédictif d'une DPG.</p>	
<p>Au-delà d'un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> à 200 au deuxième déclampage, le risque de DPG diminue.</p>	

Variables déterminées à la fin de l'intervention :

<p>La présence d'une DPG de grade 3 en fin d'intervention est fortement corrélée à la DPG.</p>	
<p>Un taux de lactate supérieur à 2,5 mmol/L en fin d'intervention est associé à une DPG.</p>	
<p>Le risque de DPG est plus faible avec un rapport PaO2/FiO2 supérieur à 250 en fin d'intervention.</p>	
<p>La nécessité de poursuivre l'ECMO en post-opératoire est associée à la DPG.</p>	

## **4. Discussion**

### **4.1. Rappel des principaux résultats :**

Vingt variables recueillies durant l'intervention permettent une approche du risque de survenue d'une DPG de grade 3 à la 72<sup>ème</sup> heure post-opératoire, critère de jugement principal car associé à la mortalité post-opératoire à court et à long terme [6, 27, 28] et la survenue d'une dysfonction chronique de greffon [7]. La performance du modèle en fin d'intervention atteint une AUC de 0,87 IC95 (0,8672281 – 0,8727719).

Certaines des variables sont modifiables :

- concernant le donneur : un rapport de CPT donneur/receveur supérieur à 1 ( $p = 0,003$ ) ;
- concernant le receveur : un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL ( $p = 0,003$ ) ;
- concernant la prise en charge peropératoire : les pertes sanguines supérieures à 1500 mL ( $p = 0,002$ ), un volume de solutés de remplissage supérieur à 2500 mL ( $p = 0,002$ ) et la survenue d'un épisode d'insuffisance circulatoire aigue ( $p = 0,002$ ).

### **4.2. Rappel de l'état des connaissances :**

L'identification des facteurs de risque de DPG a fait l'objet de très nombreuses publications avec des résultats très divers, expliqués notamment par des recrutements différents en termes de pathologies pulmonaires préexistantes et peut-être par les pratiques de chaque centre.

Parmi ces nombreuses publications, il faut souligner une méta-analyse ayant porté sur 13 études, comprenant 10042 patients, qui s'est intéressée aux facteurs de risque liés au receveur [29]. L'utilisation de l'ECMO a fait l'objet d'une méta-analyse récente [30].



De nombreux facteurs de risque liés au donneur ont été rapportés comme aggravant le risque de survenue d'une DPG :

- une mort encéphalique post-traumatique [31] alors que mort encéphalique non traumatique et « mort circulatoire » (prélèvement de type Maastricht 3) entraînent un risque similaire de DPG [32] ;
- un jeune âge ou un âge avancé [33-37] ;
- une origine afro-américaine [38] ;
- un tabagisme ou un alcoolisme avec un effet dose [2, 6, 33, 36, 39, 40].

De nombreux facteurs liés au receveur aggravent le risque de survenue d'une DPG :

- une HTAP primitive et fibrose pulmonaire entraînent plus fréquemment une DPG que la mucoviscidose et le couple BPCO/emphysème [6, 29, 31, 33, 38, 41] ;
- une HTAP secondaire indépendamment de la maladie causale [2, 6, 29, 31, 33, 41];
- une dysfonction cardiaque droite [42, 43] ou dysfonction ventriculaire gauche diastolique [44, 45]. Chez des patients porteurs d'HTAP, une dysfonction diastolique gauche ne semblait pas être associée au développement d'une DPG mais à une mortalité plus élevée à un an [46].
- un surpoids et une obésité [47] alors qu'il a été rapporté un rôle protecteur de la concentration en High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-c) et du traitement par statine [48, 49].
- le sexe féminin [29].
- un antécédent de pleurodèse [50-52].

L'inadéquation entre les sexes et entre les capacités pulmonaires accroît le risque de survenue d'une DPG. Plusieurs études ont mis en évidence une moindre survie à long terme chez les receveurs de sexe masculin quand ils ont bénéficié d'un greffon issu d'un donneur de sexe féminin [53-55]. L'inadéquation de volume de greffon (estimé par la Capacité Pulmonaire Totale) avec un ratio supérieur à 1 entre le donneur et le receveur, était à moindre risque de développer une DPG chez les patients transplantés pour une pathologie autre que le couple BPCO/Emphysème [56, 57]. Des recommandations avaient été émises par Barnard et coll., se reposant sur ces études citées [58]. Une réduction du volume des greffons pulmonaires est recommandée lorsqu'ils ont une CPT importante alors que les receveurs ont une petite CPT, comme c'est le cas des patients atteints de fibrose pulmonaire [59].

L'utilisation d'une circulation extracorporelle est associée à fréquence plus élevée de DPG, contrairement à celle d'une ECMO [30, 60]. L'équipe de Vienne a démontré récemment qu'une utilisation systématique de l'ECMO en peropératoire était associée à une meilleure survie et a proposé une poursuite de l'ECMO en postopératoire de manière prophylactique [10].

Le remplissage vasculaire [61] et volume transfusionnel sont en cause dans la survenue d'une DPG [6, 29, 62-64].

L'application d'une FiO<sub>2</sub> de reperfusion du greffon inférieure à 40% est préconisée pour limiter le stress oxydatif et l'activation des voies pro-inflammatoires [2, 65-67].

Le rôle des lésions d'ischémie-reperfusion favorisées par des durées d'ischémie froides longues, retrouvé expérimentalement, est remis en question par de nombreuses données cliniques [31, 68-70].

La fermeture de la cage thoracique réalisée dans un second temps est fortement

associée au risque de DPG [71-76].

### **4.3. Variables modifiables :**

Notre modèle prédictif utilise vingt variables d'intérêt parmi les soixante-huit qui lui ont été soumises. La plupart de ces variables ont déjà été mises en évidence dans la littérature. Il nous a paru important de souligner que certaines d'entre elles peuvent être modifiables par la mise en place de stratégies adaptées.

#### **4.3.1. La Capacité Pulmonaire Totale :**

Nous avons rapporté qu'une CPT du donneur supérieure à celle du receveur est associée au risque de développer une DPG ( $p = 0,003$ ) contrairement à ce qui a été rapporté par Eberlein et coll. [77]. Ces derniers suggèrent qu'un greffon « surdimensionnée » permettrait d'avoir une diminution des pressions ventilatoires et des résistances vasculaires pulmonaires plus faibles qui expliqueraient l'effet protecteur. Barnard et coll. avaient formulé des recommandations quant au rapport de CPT à cibler selon les pathologies, cependant sans jamais dépasser un rapport de 1,2 [58] alors que le rapport de CPT moyen est de  $1,5 \pm 0,8$  parmi les patients de notre série ayant développé une DPG (Tableau 2). Ainsi, il nous paraît nécessaire de mieux préciser le rôle délétère d'un greffon de grand volume afin de limiter son impact sur la DPG et ce d'autant que nous ne sommes plus dans une période de pénurie de greffons comme le délai d'attente est de l'ordre d'un mois.

#### **4.3.2. Le taux d'hémoglobine pré-opératoire :**

La valeur de l'hémoglobine préopératoire du receveur, en particulier une valeur inférieure à 10 g/dL, est prise en considération dans le modèle prédictif. Bien que son

implication dans la DPG n'ait jamais été mise en évidence, l'anémie pré-opératoire apparaît comme fortement associée à la mortalité et morbidité post-opératoire précoce dans d'autres domaines, chirurgies cardiaque [78] et non cardiaque [79, 80], indépendamment du risque transfusionnel. En transplantation d'organe, l'anémie pré-opératoire a été montrée associée à une diminution de la survie à un an après transplantation cardiaque ( $p=0,003$ ) et à 90 jours après transplantation hépatique à partir de greffons de donneurs vivants [81, 82].

L'incidence de l'anémie préopératoire est plus importante chez les patients atteints de mucoviscidose, par un mécanisme multifactoriel [83]. L'effet de l'anémie sur la mortalité pourrait être lié à un accroissement des besoins transfusionnels mais l'anémie elle-même ne pourrait refléter qu'une fragilité sous-jacente [80].

La correction en préopératoire de l'anémie pourrait s'inclure dans une démarche visant à limiter son impact sur la mortalité ou sur les besoins transfusionnels dont nous allons discuter.

#### **4.3.3. Les pertes sanguines :**

Le recours à la transfusion a déjà été incriminé dans le développement de la DPG [6, 84] avec une relation dose-effet [2, 64] ainsi que dans le rejet aigu [85]. Un des progrès récent a été de remplacer la circulation extracorporelle par l'ECMO dans la plupart des cas, cette dernière technique étant associée à un besoin transfusionnel moindre [30]. Mais de nombreux autres facteurs de risque de saignement peropératoire ont été identifiés : certaines pathologies du receveur (mucoviscidose, bronchiectasies, retransplantation, lymphangioliomyomatose), un IMC bas du receveur, une anémie pré-opératoire, des antécédents de pleurodèse.

Les mesures permettant une réduction des besoins transfusionnels comprennent

l'utilisation de système de récupération, hormis les patients septiques (mucoviscidose et bronchiectasies), une amélioration du monitoring de la coagulation, l'administration d'anti-fibrinolytiques.

L'utilisation routinière du thromboélastogramme n'est pas appliquée alors que son utilisation dans une étude « avant-après » a montré une réduction significative des transfusions de culots globulaires ( $p=0,015$ ), de PFC ( $p<0,0001$ ) et de concentrés plaquettaires ( $p=0,002$ ), sans avoir toutefois d'impact sur la mortalité hospitalière ( $p=0,617$ ) [63]. Un essai randomisé est en cours de réalisation par une équipe pragoise quant à l'impact d'une stratégie d'épargne transfusionnel monitorée par le thromboélastogramme sur l'incidence de la DPG (ClinicalTrials NCT03598907).

L'aprotinine réduit le saignement et les besoins transfusionnels lors des transplantations pulmonaires pratiquées sous circulation extracorporelle [86].

D'autres études plus récentes n'ont pas mis en évidence cet effet favorable, sauf dans la sous-population de transplantés pour BPCO/emphysème [87]. De plus, l'aprotinine ne réduit pas le risque de survenue d'une DPG malgré ses propriétés anti-inflammatoires [88]. A l'heure actuelle, l'aprotinine a une autorisation limitée de mise sur le marché : « *l'aprotinine est indiquée à titre préventif pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels chez les patients adultes à haut risque de saignement majeur bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé sous circulation extracorporelle (c.-à-d. un pontage aorto-coronarien non associé à une autre intervention de chirurgie cardiovasculaire)* ». Cette autorisation fait suite à une longue période où l'aprotinine a été exclue de la pharmacopée en février 2008. A cette date, la Commission Européenne, en accord avec l'avis du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne des médicaments, avait suspendu les autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments

contenant de l'aprotinine sur la base des résultats préliminaires de l'étude BART [89]. L'acide tranéxamique est utilisé de manière habituelle au sein de l'hôpital Foch sans que cette molécule n'ait fait l'objet d'étude en transplantation pulmonaire.

#### **4.3.4. Le volume de remplissage vasculaire :**

Les volumes de remplissage importants sont associés à une morbi-mortalité post-opératoire plus élevée en chirurgie thoracique et cardiaque [90, 91]. L'application de protocoles de remplissage guidés par le monitoring du volume d'éjection systolique a montré son efficacité sur la mortalité postopératoire et sur l'incidence des complications post-opératoires en chirurgie cardiaque et non cardiaque [91, 92]. Ils ont fait l'objet de recommandations des sociétés savantes [93]. Chez des patients traités pour SDRA, le monitoring du remplissage vasculaire est associé à une diminution de la durée de ventilation mécanique, de la durée de séjour en réanimation et à une meilleure fonction respiratoire [94].

Tomasi et coll. ont montré de grandes hétérogénéités dans le monitoring hémodynamique [95]. Les centres européens se caractérisent notamment par une utilisation plus large de l'analyse du contour de l'onde de pouls et de l'échocardiographie transœsophagienne. L'équipe de transplantation de l'hôpital Foch utilise l'échocardiographie transœsophagienne, le monitoring des pressions droites par un cathéter de Swan-Ganz et de la pression artérielle continue donc une perspective de baisser le volume de remplissage en optimisant le monitoring semble peu envisageable.

Pour finir, McIlroy et coll. ont montré une relation inverse entre le volume de colloïde administré en peropératoire et le rapport  $PaO_2/FiO_2$  à la 12<sup>ème</sup> heure postopératoire [96]. Les colloïdes sont très peu employés par notre équipe.

Concernant l'utilisation des amines vasopressives et inotropes, Tomasi et coll. ont montré également de grandes disparités entre les différents centres [95]. L'utilisation d'adrénaline est plus répandue dans les centres non-européens et celle de la dobutamine et d'inhibiteurs de phosphodiesterase plus fréquente dans les centres européens. Un centre reportait un usage habituel du lévosimendan. En l'absence d'étude randomisée, le choix entre ces divers agents reste un choix d'équipe, celle de Foch n'utilisant que la noradrénaline et l'adrénaline en recours.

#### **4.3.5. La survenue d'épisode d'insuffisance circulatoire aigue :**

La survenue d'un épisode d'insuffisance circulatoire aiguë est très fortement associée à la survenue de la DPG. Parmi les vingt-quatre patients ayant présenté un tel épisode, seize ont développé une DPG (67%). Les causes les plus fréquentes étaient l'insuffisance ventriculaire droite, une embolie gazeuse et un bas débit sur choc hémorragique.

Cette forte association peut s'expliquer par la majoration des lésions d'ischémie-reperfusion, dans un contexte d'ischémie chaude et elle pose la question d'un accroissement du nombre des ECMO prophylactiques comme proposé par l'équipe de Vienne [97].

#### **4.4. Forces et limites**

Notre étude présente certaines limites. D'abord celles posées par une étude monocentrique avec des pratiques ne pouvant refléter leur hétérogénéité en transplantation pulmonaire. Notre population se caractérise par l'absence totale de patients transplantés pour HTAP primitive et par la forte proportion de patients atteints de mucoviscidose.

L'apport du machine learning est à prendre avec précautions. En effet, ces dernières années ont vu de nombreuses publications utilisant des algorithmes de machine learning dans la prédiction et l'aide à la décision médicale en particulier en radiologie [98]. Toutefois la supériorité du machine learning n'est pas démontrée, elle ne se substitue pas au raisonnement médical.

La base de données, comprenant de nombreuses variables et complétée en temps réel, et un protocole de prise en charge bien suivi constituent les forces de cette étude qui est la première à appliquer un algorithme de machine learning en transplantation pulmonaire.

## **5. Conclusion**

Le modèle prédictif par gradient boosting permet de prédire avec une bonne performance le risque de DPG dès la fin d'intervention. Certaines de ces variables sont modifiables et de futurs travaux devraient permettre d'évaluer dans quelle mesure leurs corrections modifieraient le risque de survenue d'une DPG. Par ailleurs, une analyse est en cours comparant les performances du modèle utilisé avec d'autres algorithmes de machine learning et avec une régression logistique. Enfin, l'impact des variables pré et peropératoires sur la mortalité sera analysé.



## 6. Annexes

### Annexe 1 : Définition 2016 de la DPG par l'ISHLT

<b>Grade</b>	<b>Présence d'un œdème pulmonaire sur la radiographie du thorax</b>	<b>Rapport PaO2/FiO2</b>
DPG grade 0	Non	Quelconque
DPG grade 1	Oui	>300
DPG grade 2	Oui	200 à 300
DPG grade 3	Oui	<200

La gradation est effectuée à 4 moments clés toutes les 24 heures à partir de T0, correspondant à la reperfusion du 2<sup>e</sup> greffon, jusqu'à la 72<sup>eme</sup> heure post-opératoire.

Les mesures à T0, T24, T48, T72 ont une fenêtre de 6 heures.

L'application d'une ECMO avec présence d'un œdème pulmonaire bilatéral à la radiographie du thorax classe le patient en grade 3.

Pour les patients sous ventilation non invasive, la gradation n'est valable que pour une FiO2 supérieure à 40%.

## Annexe 2 : Approbation du Comité d’Ethique de la Recherche en Anesthésie- Réanimation



Paris, le 25 février 2019

M. Julien FESSLER

Nos Réf. : IRB 00010254 - 2019 - 019

Monsieur,

Vous nous avez sollicités à propos d’un projet intitulé : **Recherche d’un score prédictif de survie des patients atteints de mucoviscidose et greffés pulmonaires à partir des données pré et peropératoires.**

Cette étude, rétrospective et non interventionnelle, ne soulève pas de problème éthique particulier et ne relève pas du domaine d’application de la réglementation régissant les recherches impliquant la personne humaine, au sens de l’Article L.1121-1-1 et l’Article R.1121-3.

Nous attirons néanmoins votre attention sur le fait que, dans ce contexte, du fait de l’enregistrement des différentes données et informations, il vous appartient de vous renseigner sur les obligations liées aux déclarations auprès de la CNIL.

Veillez agréer, Monsieur, l’expression de nos salutations distinguées.

Le Responsable du Comité d’éthique pour  
la recherche en Anesthésie-Réanimation  
Pr. JE. BAZIN

SFAR – 74 rue Raynouard 75016 Paris  
[www.sfar.org](http://www.sfar.org)  
contact : [cerar@sfar.org](mailto:cerar@sfar.org)

### **Annexe 3 : Critères d'acceptabilité de greffon et indication du protocole ex-vivo**

Les critères d'acceptabilité d'un greffon sont déclinés en 3 groupes :

- donneur optimal, situation rare : âge < 56 ans, rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 400 mm Hg, non-fumeur, radiographie pulmonaire normale, absence d'argument pour une inhalation ;
- donneur à critère élargis, situation la plus fréquente : âge entre 56 et 70 ans, rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre 200-400 mm Hg, radiographie pulmonaire anormale, inhalation pulmonaire
- donneur marginal, greffon souvent refusé par les équipes : âge > 70 ans, rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 mm Hg.

La procédure ex vivo est devenue habituelle à l'hôpital Foch depuis 2011. Les indications principales sont : les greffons provenant de donneurs marginaux proposés d'emblée par l'Agence de la Biomédecine ou refusés par l'ensemble des centres pour une transplantation « classique » :

- Procédures Maastricht 3 (procédure Ex-Vivo systématique en cas de prélèvement pulmonaire)
- Nécessité de diminuer la durée de l'ischémie froide (plasmaphérèse pré-opératoire, receveur éloigné géographiquement, prélèvement avec délais d'acheminement court).

## Annexe 4 : Illustration du principe de gradient boosting

Soit un échantillon d'apprentissage comprenant des points bleus et rouges qu'il faut classer selon la couleur.

Sur le schéma 1 : Une droite permet de séparer l'intégralité des points bleus et rouges et prédit que tout un demi plan est constitué d'exemples rouges et un autre d'exemples bleus.

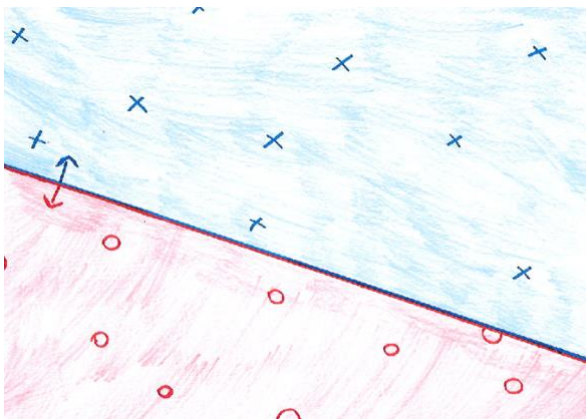


Schéma 1

Sur le schéma 2, la nouvelle répartition de points fait qu'il est impossible de trouver une droite qui sépare l'ensemble des points bleus et rouges. Une nouvelle hypothèse formulée est de séparer l'ensemble avec plusieurs droites.

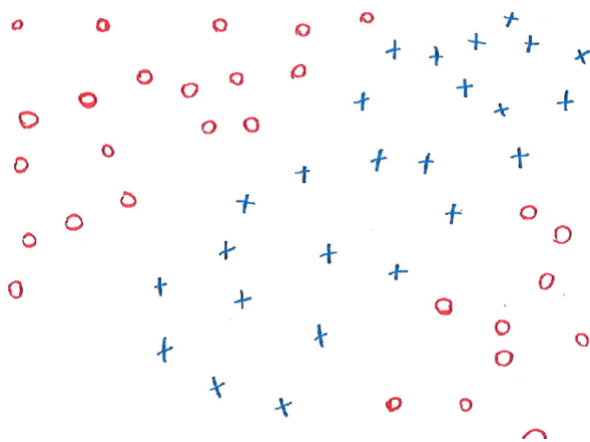


Schéma 2

Sur le schéma 3, Pour chaque point on peut décider de sa couleur en faisant voter les trois droites. On vérifie que les exemples d'apprentissage sont bien classés. Et à nouveau c'est tout le plan qui est partitionné en zones de différentes couleurs.

Cela illustre le principe de boosting où l'on cherche à apprendre plusieurs hypothèses et à les faire voter, on dépasse ainsi la "puissance" d'une unique hypothèse.

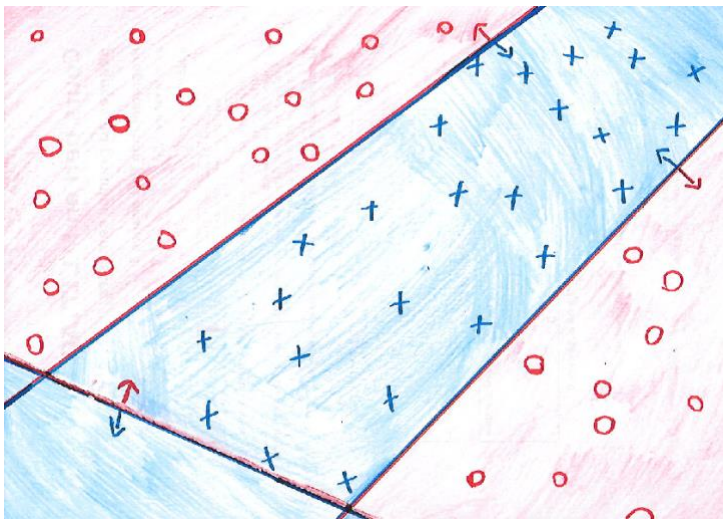


Schéma 3

Sur le schéma 4, les hypothèses sont des rectangles, on en a produit 100.

La grosseur des points traduit la difficulté à les classer à ce stade, les étapes suivantes du boosting vont se concentrer sur les plus gros.

L'intensité des couleurs dans le plan indique la "force" du vote dans cette zone.

Logiquement plus les hypothèses votent dans le même sens à un endroit, plus les exemples deviennent petits.

L'image a été produite par ce simulateur en choisissant le boosting

comme méthode : <https://fabien-torre.fr/Recherche/experiments/collaborative-machine-learning.php>

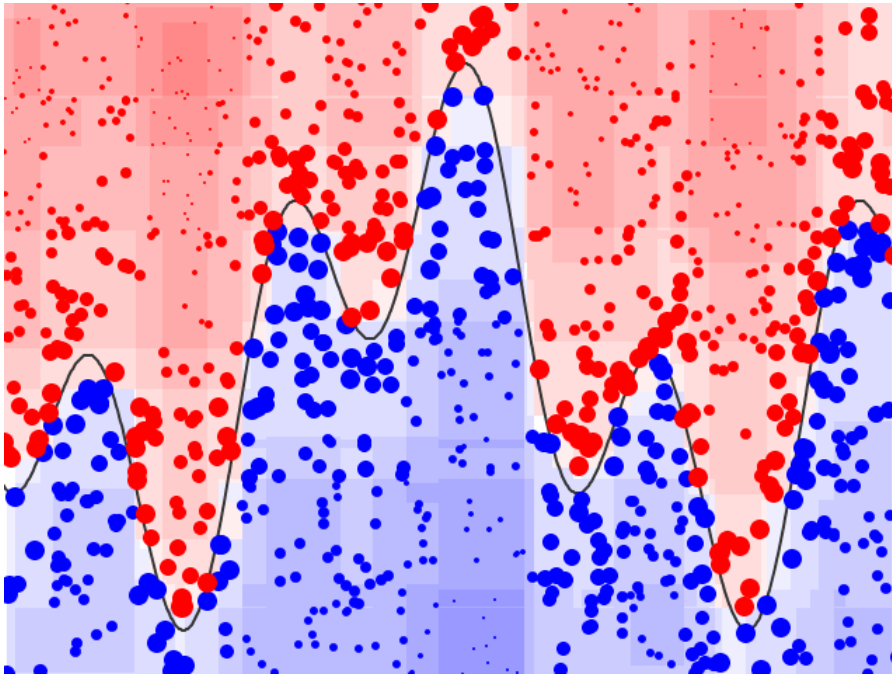


Schéma 4

## Bibliographie

1. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D, Jr., Hsich E, Khush KK, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:1042-55.
2. Porteous MK, Lee JC. Primary graft dysfunction after lung transplantation. *Clin Chest Med.* 2017;38:641-54.
3. Snell GI, Yusef RD, Weill D, Strueber M, Garrity E, Reed A, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading-A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1097-103.
4. Christie JD, Kotloff RM, Ahsa VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1312-6.
5. Christie JD, Bellamy S, Ware LB, Lederer D, Hadjiliadis D, Lee J, et al. Construct validity of the definition of primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:1231-9.
6. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:527-34.
7. Daud SA, Yusef RD, Meyers BF, Chakinala MM, Walter MJ, Aloush AA, et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:507-13.
8. Yoon BR, Park JE, Kim CY, Park MS, Kim YS, Chung KS, et al. Factors associated with lung function recovery at the first year after lung transplantation. *Yonsei Med J.* 2018;59:1088-95.
9. Wigfield CH, Lindsey JD, Steffens TG, Edwards NM, Love RB. Early institution of extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation improves outcome. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:331-8.
10. Hoetzenecker K, Schwarz S, Muckenhuber M, Benazzo A, Frommlet F, Schweiger T, et al. Intraoperative extracorporeal membrane oxygenation and the

possibility of postoperative prolongation improve survival in bilateral lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155:2193-206 e3.

11. Fischer S, Bohn D, Rycus P, Pierre AF, de Perrot M, Waddell TK, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *J Heart Lung Transplant.* 2007;26:472-7.

12. Rupperecht L, Lunz D, Philipp A, Lubnow M, Schmid C. Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation. *Heart Lung Vessel.* 2015;7:320-6.

13. Chiu R, Pillado E, Sareh S, De La Cruz K, Shemin RJ, Benharash P. Financial and clinical outcomes of extracorporeal mechanical support. *Journal of cardiac surgery.* 2017;32:215-21.

14. Hayanga JWA, Shigemura N, Aboagye JK, Ensor C, Dew MA, Hayanga HK, et al. ECMO support in lung transplantation: A contemporary analysis of hospital charges in the United States. *Ann Thorac Surg.* 2017;104:1033-9.

15. Morrison MI, Pither TL, Fisher AJ. Pathophysiology and classification of primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Dis.* 2017;9:4084-97.

16. Shah RJ, Diamond JM. Primary graft dysfunction (PGD) following lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39:148-54.

17. Wilkey BJ, Abrams BA. Mitigation of primary graft dysfunction in lung transplantation: Current understanding and hopes for the future. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019:1089253219881980.

18. Gelzinis TA. Anesthetic management of lung transplantation: Center specific practices and geographical and centers size differences. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32:70-2.

19. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med.* 2011;364:1431-40.

20. Fiser SM, Tribble CG, Long SM, Kaza AK, Cope JT, Laubach VE, et al. Lung transplant reperfusion injury involves pulmonary macrophages and circulating leukocytes in a biphasic response. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:1069-75.

21. Pottecher J, Roche AC, Degot T, Helms O, Hentz JG, Schmitt JP, et al. Increased extravascular lung water and plasma biomarkers of acute lung injury precede oxygenation impairment in primary graft dysfunction after lung transplantation. *Transplantation.* 2017;101:112-21.



22. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*. 1995;48:1503-10.
23. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:1373-9.
24. Raffin L, Michel-Cherqui M, Sperandio M, Bonnette P, Bisson A, Loirat P, et al. Anesthesia for bilateral lung transplantation without cardiopulmonary bypass: initial experience and review of intraoperative problems. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992;6:409-17.
25. Felten ML, Moyer JD, Dreyfus JF, Marandon JY, Sage E, Roux A, et al. Immediate postoperative extubation in bilateral lung transplantation: predictive factors and outcomes. *Br J Anaesth*. 2016;116:847-54.
26. Lundberg S, Erion G, Chen H, DeGrave A, Prutkin J, Nair B, et al. Explainable AI for Trees: From Local Explanations to Global Understanding. *Nature Machine Intelligence*. 2020;2:56-67.
27. Shah RJ, Diamond JM, Cantu E, Lee JC, Lederer DJ, Lama VN, et al. Latent class analysis identifies distinct phenotypes of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Chest*. 2013;144:616-22.
28. Cantu E, Diamond JM, Suzuki Y, Lasky J, Schaufler C, Lim B, et al. Quantitative evidence for revising the definition of primary graft dysfunction after lung transplant. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:235-43.
29. Liu Y, Liu Y, Su L, Jiang SJ. Recipient-related clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e92773.
30. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, Svokos KA, Zacharoulis D. Extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation: a meta-analysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;66:38-47.
31. Kuntz CL, Hadjiliadis D, Ahya VN, Kotloff RM, Pochettino A, Lewis J, et al. Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: a registry study. *Clin Transplant*. 2009;23:819-30.
32. Krutsinger D, Reed RM, Blevins A, Puri V, De Oliveira NC, Zych B, et al. Lung transplantation from donation after cardiocirculatory death: A systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:675-84.

33. Whitson BA, Nath DS, Johnson AC, Walker AR, Prekker ME, Radosevich DM, et al. Risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:73-80.
34. Shigemura N, Horai T, Bhama JK, D'Cunha J, Zaltonis D, Toyoda Y, et al. Lung transplantation with lungs from older donors: recipient and surgical factors affect outcomes. *Transplantation.* 2014;98:903-8.
35. Lopez I, Zapata R, Sole J, Jauregui A, Deu M, Romero L, et al. Early and mid-term results of lung transplantation with donors 60 years and older. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;20:47-53.
36. Schultz HH, Moller CH, Zemtsovski M, Ravn J, Perch M, Martinussen T, et al. Donor smoking and older age increases morbidity and mortality after lung transplantation *Transplant Proc.* 2017;49:2161-8.
37. Whited WM, Henley P, Schumer EM, Trivedi JR, van Berkel VH, Fox MP. Does donor age and double versus single lung transplant affect survival of young recipients? *Ann Thorac Surg.* 2018;105:235-41.
38. Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, Arcasoy SM, Rosengard BR, Landis JR, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest.* 2003;124:1232-41.
39. Lowery EM, Kuhlmann EA, Mahoney EL, Dilling DF, Kliethermes SA, Kovacs EJ. Heavy alcohol use in lung donors increases the risk for primary graft dysfunction. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38:2853-61.
40. Pelaez A, Mitchell PO, Shah NS, Force SD, Elon L, Brown LA, et al. The role of donor chronic alcohol abuse in the development of primary graft dysfunction in lung transplant recipients. *Am J Med Sci.* 2015;349:117-23.
41. Shah RJ, Diamond JM, Cantu E, Flesch J, Lee JC, Lederer DJ, et al. Objective estimates improve risk stratification for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2015;15:2188-96.
42. Perez-Teran P, Roca O, Rodriguez-Palomares J, Sacanell J, Leal S, Sole J, et al. Influence of right ventricular function on the development of primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1423-9.
43. Perez-Teran P, Roca O, Rodriguez-Palomares J, Ruiz-Rodriguez JC, Zapatero A, Gea J, et al. Prospective validation of right ventricular role in primary graft dysfunction after lung transplantation. *Eur Respir J.* 2016;48:1732-42.

44. Porteous MK, Ky B, Kirkpatrick JN, Shinohara R, Diamond JM, Shah RJ, et al. Diastolic dysfunction increases the risk of primary graft dysfunction after lung transplant. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:1392-400.
45. Li D, Weinkauf J, Hirji A, Kapasi A, Lien D, Nagendran J, et al. Elevated pre-transplant left ventricular end-diastolic pressure increases primary graft dysfunction risk in double lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38:710-8.
46. Avriel A, Klement AH, Johnson SR, de Perrot M, Granton J. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on lung transplantation outcome in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Transplant*. 2017;17:2705-11.
47. Upala S, Panichsillapakit T, Wijarnpreecha K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Underweight and obesity increase the risk of mortality after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int*. 2016;29:285-96.
48. Cottini SR, Ehlers UE, Pagnamenta A, Brandi G, Weder W, Schuepbach RA, et al. Pretransplant dyslipidaemia influences primary graft dysfunction after lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22:402-5.
49. Raphael J, Collins SR, Wang XQ, Scalzo DC, Singla P, Lau CL, et al. Perioperative statin use is associated with decreased incidence of primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:948-56.
50. Shigemura N, Bhama J, Gries CJ, Kawamura T, Crespo M, Johnson B, et al. Lung transplantation in patients with prior cardiothoracic surgical procedures. *Am J Transplant*. 2012;12:1249-55.
51. Omara M, Okamoto T, Arafat A, Thuita L, Blackstone EH, McCurry KR. Lung transplantation in patients who have undergone prior cardiothoracic procedures. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1462-70.
52. Shigemura N, Gilbert S, Bhama JK, Crespo MM, Zaldonis D, Pilewski JM, et al. Lung transplantation after lung volume reduction surgery. *Transplantation*. 2013;96:421-5.
53. Thabut G, Mal H, Cerrina J, Dartevelle P, Dromer C, Velly JF, et al. Influence of donor characteristics on outcome after lung transplantation: a multicenter study. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:1347-53.
54. International Society of Heart and Lung Transplantation R, Sato M, Gutierrez C, Kaneda H, Liu M, et al. The effect of gender combinations on outcome in human lung transplantation: the International Society of Heart and Lung Transplantation Registry experience. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:634-7.

55. Sabashnikov A, Weymann A, Mohite PN, Zych B, Patil NP, Garcia Saez D, et al. Risk factors predictive of one-year mortality after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:e82-8.
56. Eberlein M, Reed RM, Bolukbas S, Parekh KR, Arnaoutakis GJ, Orens JB, et al. Lung size mismatch and survival after single and bilateral lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:457-63.
57. Eberlein M, Reed RM, Madaa M, Bolukbas S, Arnaoutakis GJ, Orens JB, et al. Donor-recipient size matching and survival after lung transplantation. A cohort study. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:418-25.
58. Barnard JB, Davies O, Curry P, Catarino P, Dunning J, Jenkins D, et al. Size matching in lung transplantation: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:849-60.
59. Shigemura N, Bermudez C, Hattler BG, Johnson B, Crespo M, Pilewski J, et al. Impact of graft volume reduction for oversized grafts after lung transplantation on outcome in recipients with end-stage restrictive pulmonary diseases. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28:130-4.
60. Hoechter DJ, Shen YM, Kammerer T, Gunther S, Weig T, Schramm R, et al. Extracorporeal circulation during lung transplantation procedures: A meta-analysis. *Asaio j*. 2017;63:551-61.
61. Geube MA, Perez-Protto SE, McGrath TL, Yang D, Sessler DI, Budev MM, et al. Increased intraoperative fluid administration is associated with severe primary graft dysfunction after lung transplantation. *Anesth Analg*. 2016;122:1081-8.
62. Porteous MK, Lee JC, Lederer DJ, Palmer SM, Cantu E, Shah RJ, et al. Risk factors and prognostic model for primary graft dysfunction after lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:1514-22.
63. Smith I, Pearse BL, Faulke DJ, Naidoo R, Nicotra L, Hopkins P, et al. Targeted bleeding management reduces the requirements for blood component therapy in lung transplant recipients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31:426-33.
64. Cernak V, Oude Lansink-Hartgring A, van den Heuvel ER, Verschuuren EAM, van der Bij W, Scheeren TWL, et al. Incidence of massive transfusion and overall transfusion requirements during lung transplantation over a 25-year period. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:2478-86.

65. Ellman PI, Alvis JS, Tache-Leon C, Singh R, Reece TB, Kern JA, et al. Hyperoxic ventilation exacerbates lung reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:1440.
66. Diamond JM, Wigfield CH. Role of innate immunity in primary graft dysfunction after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013;18:518-23.
67. Shaver CM, Wickersham N, McNeil JB, Nagata H, Miller A, Landstreet SR, et al. Cell-free hemoglobin promotes primary graft dysfunction through oxidative lung endothelial injury. *JCI Insight.* 2018;3.
68. Felten ML, Sinaceur M, Treilhaud M, Roze H, Mornex JF, Pottecher J, et al. Factors associated with early graft dysfunction in cystic fibrosis patients receiving primary bilateral lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:686-90.
69. Moon S, Park MS, Lee JG, Jung JY, Kang YA, Kim YS, et al. Risk factors and outcome of primary graft dysfunction after lung transplantation in Korea. *J Thorac Dis.* 2016;8:3275-82.
70. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36:1047-59.
71. Force SD, Miller DL, Pelaez A, Ramirez AM, Vega D, Barden B, et al. Outcomes of delayed chest closure after bilateral lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:2020-4.
72. Shigemura N, Orhan Y, Bhama JK, D'Cunha J, Zaldonis D, Pilewski JM, et al. Delayed chest closure after lung transplantation: techniques, outcomes, and strategies. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:741-8.
73. Soresi S, Sabashnikov A, Weymann A, Zeriouh M, Simon AR, Popov AF. When the battle is lost and won: Delayed chest closure after bilateral lung transplantation. *Med Sci Monit Basic Res.* 2015;21:222-5.
74. Mohite PN, Sabashnikov A, Popov AF, Zeriouh M, Fatullayev J, Capoccia M, et al. Delayed chest closure with skin approximation after lung transplant in oversized graft. *Exp Clin Transplant.* 2018;16:107-9.
75. Harano T, D'Cunha J, Kilaru S, Morrell MR, Luketich JD, Sanchez P. Extracorporeal membrane oxygenation to overcome graft-cavity disparity of lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2019.

76. Rafiroiu S, Hassouna H, Ahmad U, Koval C, McCurry KR, Pettersson GB, et al. Consequences of delayed chest closure during lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2020;109:277-84.
77. Eberlein M, Reed RM, Bolukbas S, Diamond JM, Wille KM, Orens JB, et al. Lung size mismatch and primary graft dysfunction after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:233-40.
78. Hallward G, Balani N, McCorkell S, Roxburgh J, Cornelius V. The Relationship between preoperative hemoglobin concentration, use of hospital resources, and outcomes in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30:901-8.
79. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2011;378:1396-407.
80. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg.* 2015;102:1314-24.
81. Taegtmeyer AB, Rogers P, Breen JB, Barton PJ, Banner NR, Yacoub MH. The effects of pre- and post-transplant anemia on 1-year survival after cardiac transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2008;27:394-9.
82. Badawy A, Kaido T, Hammad A, Yagi S, Kamo N, Yoshizawa A, et al. The impact of preoperative hemoglobin level on the short-term outcomes after living donor liver transplantation. *World journal of surgery.* 2018;42:4081-9.
83. von Drygalski A, Biller J. Anemia in cystic fibrosis: incidence, mechanisms, and association with pulmonary function and vitamin deficiency. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* 2008;23:557-63.
84. Pena JJ, Bottiger BA, Miltiades AN. Perioperative Management of Bleeding and Transfusion for Lung Transplantation. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia.* 2020;24:74-83.
85. Mason DP, Little SG, Nowicki ER, Batizy LH, Murthy SC, McNeill AM, et al. Temporal pattern of transfusion and its relation to rejection after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2009;28:558-63.

86. Kesten S, de Hoyas A, Chaparro C, Westney G, Winton T, Maurer JR. Aprotinin reduces blood loss in lung transplant recipients. *The Annals of thoracic surgery*. 1995;59:877-9.
87. Balsara KR, Morozowich ST, Lin SS, Davis RD, Phillips-Bute BG, Hartwig M, et al. Aprotinin's effect on blood product transfusion in off-pump bilateral lung transplantation. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2009;8:45-8.
88. Herrington CS, Prekker ME, Arrington AK, Susanto D, Baltzell JW, Studenski LL, et al. A randomized, placebo-controlled trial of aprotinin to reduce primary graft dysfunction following lung transplantation. *Clin Transplant*. 2011;25:90-6.
89. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Frenes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *The New England journal of medicine*. 2008;358:2319-31.
90. Eichenbaum KD, Neustein SM. Acute lung injury after thoracic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24:681-90.
91. Osawa EA, Rhodes A, Landoni G, Galas FRBG, Fukushima JT, Park CHL, et al. Effect of perioperative goal-directed hemodynamic resuscitation therapy on outcomes following cardiac surgery: A randomized clinical trial and systematic review. *Crit Care Med*. 2016;44:724-33.
92. Li P, Qu L-P, Qi D, Shen B, Wang Y-M, Xu J-R, et al. Significance of perioperative goal-directed hemodynamic approach in preventing postoperative complications in patients after cardiac surgery: a meta-analysis and systematic review. *Ann Med*. 2017;49:343-51.
93. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B, et al. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Société française d'anesthésie et de réanimation*. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013;32:454-62.
94. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2564-75.
95. Tomasi R, Betz D, Schlager S, Kammerer T, Hoechter DJ, Weig T, et al. Intraoperative anesthetic management of lung transplantation: Center-specific practices and geographic and centers size differences. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32:62-9.

96. McIlroy DR, Pilcher DV, Snell GI. Does anaesthetic management affect early outcomes after lung transplant? An exploratory analysis. *Br J Anaesth.* 2009;102:506-14.
97. Hoetzenecker K, Benazzo A, Stork T, Sinn K, Schwarz S, Schweiger T, et al. Bilateral lung transplantation on intraoperative extracorporeal membrane oxygenator: An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019.
98. Pesapane F, Codari M, Sardanelli F. Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine. *Eur Radiol Exp.* 2018;2:35-.



**AUTEUR : DAVIGNON Maxime**

**Date de soutenance : 31 mars 2020 à 18h**

**Titre de la thèse :** Prédiction de la dysfonction primaire de greffon en transplantation pulmonaire par algorithme de « machine learning »

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** *Anesthésie-Réanimation*

**DES + spécialité :** *anesthésie-réanimation chirurgicale*

**Mots-clés :** **Dysfonction précoce de greffon, transplantation pulmonaire, machine learning, facteurs prédictifs, gradient boosting**

**Résumé :**

**Contexte :** La mortalité précoce après transplantation pulmonaire est liée à la dysfonction primaire de greffon de grade 3 (DPG3). L'identification de facteurs prédictifs de DPG dès la période per-opératoire permettrait de dépister les patients à risque et d'établir une stratégie thérapeutique préventive.

**Méthodes :** Tous les patients adultes ayant bénéficié d'une transplantation bi-pulmonaire à l'hôpital Foch de Janvier 2012 à Décembre 2018 ont été inclus mis à part ceux qui ont bénéficié d'une transplantation multi-organes, d'une intervention pratiquée avec une circulation extra-corporelle et ceux retransplantés au cours de la période de l'étude. Un algorithme de gradient boosting a été utilisée pour prédire la survenue d'une DPG de grade 3 à la 72<sup>eme</sup> heure post-opératoire à partir des variables issues du donneur, du receveur et des données collectées pendant l'intervention. L'analyse a été faite en ajoutant les variables par étapes correspondant à des temps opératoires standardisés.

**Résultats :** 329 patients ont été analysés, 55 patients ont présenté une DPG3 (16,7%). La performance du modèle de prédiction est maximale en fin d'intervention avec une aire sous la courbe de 0,87 en retenant 20 variables. Notre analyse a montré la participation à ce modèle de variables déjà connues dans la littérature comme associées à la DPG : l'âge du donneur, le poids du receveur, l'indication de transplantation. D'autres n'avaient pas été mises en avant auparavant comme l'indice de masse corporelle du donneur, l'utilisation de l'ECMO en per-opératoire quelle que soit son indication et son moment de pose, la nécessité de sa poursuite en post-opératoire, le taux de lactate ou le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> à partir du deuxième clampage, la réduction pulmonaire, la présence d'une DPG dès la fin d'intervention. Par ailleurs, nous avons pu mettre en évidence des variables modifiables : l'anémie préopératoire, l'inadéquation entre les volumes pulmonaires des donneurs et receveurs, l'importance des pertes sanguines et du volume de remplissage, la survenue d'un épisode d'insuffisance circulatoire aigue.

**Conclusion :** Ce modèle prédictif par machine learning permet de prédire avec une bonne performance le risque de DPG3 à la 72<sup>eme</sup> heure post-opératoire avec des variables disponibles dès la fin de la transplantation. La mise en place de stratégies adaptées aux variables modifiables pourrait permettre de limiter la survenue d'une DPG 3 ou sa sévérité.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Eric KIPNIS, Monsieur le Docteur Morgan Le GUEN**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Julien FESSLER**