

Université de Montréal

Trajectoires chez les patients atteints de fibrose kystique et leurs associations avec la survie à court et long terme après une transplantation pulmonaire

Par

Roxanne St-Louis, MD

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de *Magister Scientiaiae* (M.Sc.)

en Sciences biomédicales, option Médecine Expérimentale

Août 2021

© Roxanne St-Louis, 2021

Résumé

Contexte : La fibrose kystique (FK) est une indication de transplantation pulmonaire. Aucun paramètre objectif seul n'est prédictif de la survie après la transplantation à ce jour. Une détérioration des états nutritionnel et pulmonaire sont des critères de référence. Notre but est de déterminer si l'évolution préopératoire de ces paramètres est prédictive de la survie après la transplantation.

Méthodes : Nous avons effectué une étude rétrospective des patients greffés pour FKP au CHUM. Les valeurs d'IMC et de VEMS 2 ans avant la transplantation ont été recueillies. Les patients ont été divisés selon le signe de la pente de régression linéaire de chacun des paramètres. Des modèles d'effets mixtes ont permis de modéliser l'évolution longitudinale de ces paramètres avec des nœuds tous les 4 mois.

Résultats : Durant la période étudiée, 198 patients ont reçu une transplantation bipulmonaire. Les pentes moyennes sont $-0,06$ et $+0,07$ $\text{kg/m}^2/\text{mois}$ pour l'IMC, alors qu'elles sont de $-0,38$ et $+0,29$ $\%/ \text{mois}$ pour le VEMS. Les données démographiques, les complications postopératoires et la mortalité à 90 jours sont similaires entre les groupes. On note une diminution de survie à 10 ans après la transplantation chez les patients dont l'IMC diminue plus rapidement (56 vs 73 %). La pente de VEMS seule n'influence pas la survie après la transplantation (63 vs 73 %).

Conclusion : Nos résultats suggèrent que la trajectoire d'IMC influence la survie après une transplantation pulmonaire alors que le taux de variation du VEMS n'a pas d'impact significatif. Une étude prospective serait requise afin de valider ces résultats.

Mots-clés : fibrose kystique, fonction pulmonaire, survie, transplantation pulmonaire

Abstract

Purpose: Cystic fibrosis (CF) is an indication for lung transplantation (LTx). To date, no single objective parameter is predictive of survival after LTx. Worsening of nutritional status and rapidly declining lung function are referral criteria. We aimed to determine whether a change in nutritional status and/or lung function before LTx was predictive of survival after LTx.

Methods: We conducted a retrospective cohort study of CF LTx patients in our institution between 1997 and 2018. BMI and FEV1 values 2 year prior to transplant were collected. For each parameter, patients were divided in two groups according to BMI or FEV1 slope sign (linear regression). Change in time for these parameters were assessed using mixed-effect models with knots at every 4 months.

Results: During the study period, 198 patients who underwent a first double LTx were included for analysis. The mean BMI slopes were -0.06 and $+0.07$ kg/m²/month, while mean FEV1 slopes were -0.38 and $+0.29\%$ /month. Linear mixed models for each phenotype are shown in Figure 1. Demographic factors, enteral feeding, post-operative complications and 90-day mortality were similar in the 2 analyses. Patients whose BMI decline before transplantation have worse 10-year survival after LTx (56 vs 73 %). The FEV1 slope alone does not influence 10-year survival after LTx (63 vs 73 %).

Conclusion : Our results suggest that the BMI trajectory when used as a marker of nutritional status impacts survival after LTx. The FEV1 trajectory does not appear to significantly impact survival after LTx. A larger prospective study is required to validate these results.

Keywords : cystic fibrosis, lung transplantation, pulmonary function, survival

Table des matières

Résumé	3
Abstract.....	5
Table des matières.....	7
Liste des tableaux	9
Liste des figures	11
Liste des sigles et abréviations.....	13
Remerciements.....	19
Chapitre 1 – La fibrose kystique (FK)	21
Chapitre 1.1 : Génétique de la FK	22
Chapitre 1.2 : Physiopathologie de la fibrose kystique.....	23
Chapitre 1.2.1 : Atteinte respiratoire de la FK	25
Chapitre 1.2.2. : Manifestations systémiques extrapulmonaires de la FK.....	28
Chapitre 1.3 : Traitements disponibles actuellement.....	30
Chapitre 2 – La transplantation pulmonaire.....	33
Chapitre 2.1 : Historique de la transplantation pulmonaire	33
Chapitre 2.2 : Évaluation et caractéristiques des receveurs.....	36
Chapitre 2.2.1 Indication et contre-indications générales à la transplantation pulmonaire	36
Chapitre 2.2.2 Indications et contre-indications spécifiques à la fibrose kystique pour la transplantation pulmonaire	38
Chapitre 2.2.2.1 : Considérations microbiologiques	40
Chapitre 2.2.2.2 : Considérations métaboliques.....	41
Chapitre 2.2.2.3 : Autres considérations en fibrose kystique	42

Chapitre 2.3 : Évaluation et caractéristiques des donneurs potentiels	42
Chapitre 2.4 : Intervention chirurgicale	43
Chapitre 2.5 : Impact clinique sur la survie et les complications de la transplantation pulmonaire.....	45
Chapitre 2.5.1 : Résultats de la transplantation pulmonaire	45
Chapitre 2.5.2 : Dysfonction primaire du greffon	48
Chapitre 2.5.3 : Rejet aigu et chronique	51
Chapitre 3 — Problématique, hypothèses de travail et questions de recherche	57
Chapitre 4 — Méthodologie	59
4.1. Population à l'étude.....	59
4.2. Méthodes de la collecte de données	59
4.2.1. Tests de fonction respiratoire	61
4.3. Analyses statistiques.....	62
4.4. Considérations éthiques	64
4.5 Financement de l'étude	64
Chapitre 5 — Résultats	65
Chapitre 6 — Discussion	79
Chapitre 7 — Conclusion	83
Références bibliographiques	85

Liste des tableaux

Tableau 1. – Critères de Leeds définissant l’infection bronchique.....	27
Tableau 2. – Définition de la DPG selon le ISHLT.....	49
Tableau 3. – Paramètres hémodynamiques pour le maintien du donneur.....	50
Tableau 4. – Gradation clinique du rejet chronique (CLAD).....	54
Tableau 5. – Définition des différents phénotypes de CLAD.....	55
Tableau 6. – Classe fonctionnelle du NHYA.....	60
Tableau 7. – Facteurs démographiques des receveurs à la transplantation pulmonaire.....	68
Tableau 8. – Évaluation fonctionnelle et état clinique des receveurs FKP au moment de la transplantation	69
Tableau 9. – Sérologies et cultures bronchiques des receveurs FKP.....	70
Tableau 10. – Caractéristiques démographiques des donneurs.....	71
Tableau 11. – Données périopératoires.....	72
Tableau 12. – Dysfonction primaire du greffon et support ventilatoire postopératoire.....	73
Tableau 13. – Complications et mortalité postopératoires des patients FKP.....	74
Tableau 14. – Interaction des trajectoires de l’IMC et du VEMS.	Error! Bookmark not defined.

Liste des figures

Figure 1. –	Survie médiane canadienne estimée des patients FKP.....	21
Figure 2. –	Mode de transmission autosomique récessif de la FKP.....	23
Figure 3. –	Classes de mutations de CFTR.....	24
Figure 4. –	Pathogènes colonisant les voies respiratoires au Canada en fonction de l'âge....	26
Figure 5. –	Conséquences multisystémiques de la FKP	28
Figure 6. –	Volume de transplantation pulmonaire à l'échelle internationale.....	34
Figure 7. –	Volume annuel de transplantations pulmonaires au CHUM	35
Figure 8. –	Survie après la transplantation pulmonaire en fonction de l'indication principale 46	
Figure 9. –	Courbes de survie internationales après la transplantation pulmonaire chez les patients FKP en fonction de la période de transplantation	47
Figure 10. –	Classification histologique du rejet aigu par le ISHLT.....	52
Figure 11. –	Coupe histologique démontant le BOS.....	53
Figure 12. –	Régression linéaire du VEMS d'un patient FKP 2 ans avant la transplantation	63
Figure 13. –	Trajectoires de l'IMC (kg/m ²) et du VEMS (%préd) des patients FKP avant la transplantation pulmonaire.....	66
Figure 14. –	Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction du signe de la pente de l'IMC.....	75
Figure 15. –	Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction du signe de la pente du VEMS....	76

Liste des sigles et abréviations

6MWT : test de marche de 6 minutes

AVC : accident vasculaire cérébral

BCC : complexe *Burkholderia cepacia*

BiPAP : dispositif de ventilation en pression positive à deux niveaux

BOS : syndrome de bronchiolite oblitérante (*Bronchiolitis obliterans syndrome*)

CEC : circulation extracorporelle

CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*

CHUM : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

CLAD : dysfonction chronique du greffon pulmonaire (*chronic lung allograft dysfunction*)

CPT : capacité pulmonaire totale

CRCHUM : Centre de Recherche du CHUM

CVF : capacité vitale forcée

DAFK : diabète associé à la fibrose kystique

DDC : don par décès cardiocirculatoire

DDN : don par décès neurologique

DLCO : capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone

DPG : dysfonction primaire du greffon

ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle (*extracorporeal membrane oxygenation*)

ETO : échographie transœsophagienne

ETT : échographie transthoracique

FK : fibrose kystique

FiO₂ : fraction inspirée d'oxygène

FPI : fibrose pulmonaire idiopathique

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

IMC : indice de masse corporelle

ISHLT : *International Society for Heart and Lung Transplantation*

MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique

NTM : mycobactérie non tuberculeuse

NYHA : *New York Heart Association*

PaCO₂ : pression partielle de dioxyde de carbone

PaO₂ : pression partielle d'oxygène

PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique

PEEP : pression positive en fin d'expiration

PRA : panel réactif d'anticorps

RGO : reflux gastro-œsophagien

SaO₂ : saturation artérielle en oxygène

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu

SODI : syndrome d'obstruction distale de l'intestin

TAM : tension artérielle moyenne

TAS : tension artérielle systolique

TMFV : traitement de maintien des fonctions vitales

TVC : tension veineuse centrale

USI : unité de soins intensifs

VEMS : volume expiré maximal en une seconde

VR : volume résiduel

WHO : *World Health Organization*

The natural history of science is the study of the unknown. If you fear it you're not going to study it and you're not going to make any progress.

– Michael E. DeBakey

Remerciements

Je voudrais d'abord remercier ma famille pour leur support, leur patience et leur compréhension envers les périodes plus occupées.

Ensuite, mon directeur, Dr Pasquale Ferraro pour son accueil et l'aide apportée dans le cheminement lors de la conception et la finalisation de ce projet. Il n'aura fallu qu'un courriel afin que l'idée d'effectuer une maîtrise devienne un projet tangible. Je voudrais également remercier Dr Yves Berthiaume pour son expertise clinique de renom et sa disponibilité lors de sa retraite. Merci de m'avoir aidée à mettre sur pied ce projet.

Des remerciements spéciaux au Dr Louis-Mathieu Stevens pour sa disponibilité et son aide inestimable afin d'avoir rendu possible un tel projet. Merci pour toutes les heures de travail investies dans la modélisation et les analyses statistiques.

Ahmed, Caroline, merci pour votre chaleureux accueil au CRCHUM. Merci pour les conseils et les réponses aux multiples questionnements au cours des années.

Finalement, je voudrais remercier la Fondation pour la Recherche en chirurgie thoracique de Montréal et la Chaire Alfonzo Minicozzi et Famille pour leur support précieux lors de mes études de maîtrise ainsi qu'auprès des équipes de recherche en transplantation pulmonaire du CHUM.

Chapitre 1 – La fibrose kystique (FK)

La FK (aussi appelée mucoviscidose) est une maladie génétique qui atteint plusieurs organes dont les poumons, le pancréas et les systèmes digestif et reproducteur.¹⁻³ Cette maladie atteint 1 naissance sur 3600 au Canada.^{1,2} Les premières observations de cette maladie datent d'il y a plus de 70ans.^{4,5} Au Canada, plus de 4300 personnes vivent avec la FK, dont plus de 1300 au Québec en 2018.¹ La survie médiane canadienne a augmenté dans les dernières années jusqu'à 52,1 ans en 2018 (**Figure 1.**)¹ Toutefois, l'âge médian des patients FK canadiens a peu changé et demeure à 23,5ans.¹

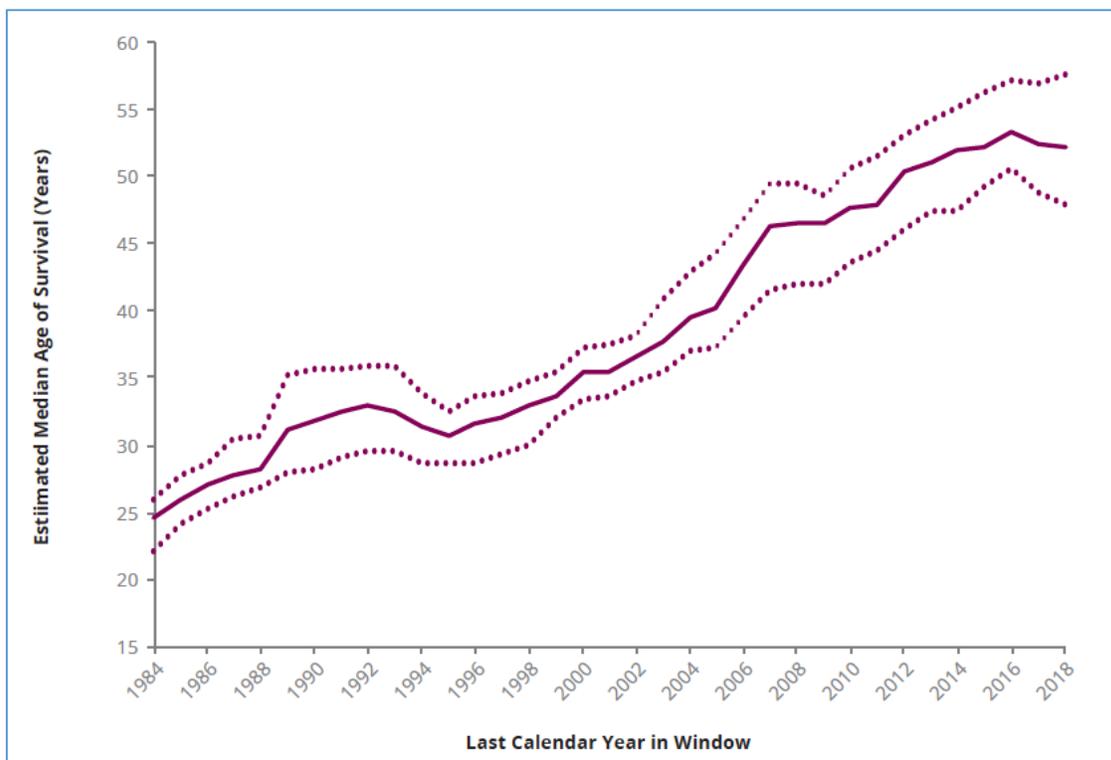


Figure 1. – Survie médiane canadienne estimée des patients FK

Courbe démontrant une augmentation progressive de la survie médiane estimée des patients FK entre 1984 et 2018. (image tirée de : The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2018 Annual Data Report 2018)

Le système respiratoire demeure la principale source de morbidité et de mortalité chez les patients FK. Au cours des dernières décennies, les connaissances sur la FK et sa prise en charge ont évolué ce qui a permis de ralentir le déclin de la fonction pulmonaire et d'améliorer l'espérance de vie des enfants atteints de cette maladie. ²

Chapitre 1.1 : Génétique de la FK

La FK est une maladie autosomique récessive touchant le gène codant pour le canal CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) découvert en 1989.^{3,4} Le dosage sanguin du trypsinogène, qui est maintenant inclus dans le programme québécois de dépistage néonatal depuis 2018, permet d'identifier les nouveau-nés à risque de FK.^{2,3,6} Avant le dépistage systématique, la suspicion diagnostique était soulevée par les manifestations de la maladie soit les infections des voies respiratoires fréquentes, la malnutrition, l'insuffisance pancréatique et l'infertilité masculine.² Le diagnostic peut ensuite être confirmé par un test de sudation. Lorsqu'une concentration de chlore supérieure à 60 mmol/L est détectée, le test est diagnostic de la maladie. ⁵ Des dépistages génétiques sont alors effectués afin de confirmer le diagnostic, déterminer le génotype du patient et offrir des conseils génétiques aux parents. ³

Puisqu'il s'agit d'une maladie autosomique récessive, une personne qui ne possède qu'une copie de la mutation sera porteur, mais demeurera asymptomatique. Un enfant doit hériter d'un gène muté de la part de chacun de ses parents pour en être atteint (**Figure 2.**). Deux parents porteurs sains ont 25 % de chance d'avoir un enfant atteint de la maladie, alors qu'un couple formé d'un parent porteur et d'un parent FK aura 50 % de chance de transmettre la maladie à leur enfant. Ainsi, les cliniciens recommandent généralement un dépistage génétique du partenaire d'un patient atteint de FK afin de valider le risque de transmission de la maladie.⁷ De plus, plusieurs mutations peuvent être responsables de la FK. Celles-ci auront une implication différente sur le canal CFTR et donc sur la physiopathologie de la maladie et sur la réponse aux traitements.

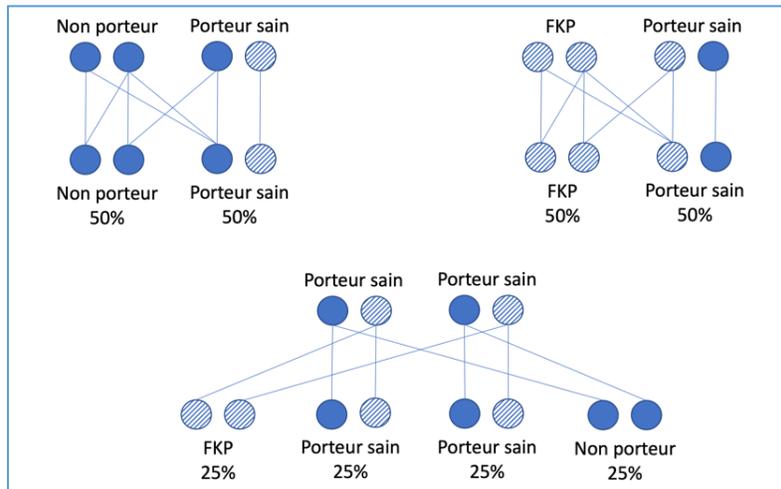


Figure 2. – Mode de transmission autosomique récessif de la FK

La transmission autosomique récessive de la FK est illustrée. On remarque que les deux parents doivent avoir un allèle muté (cercle hachuré) afin de transmettre la maladie.

Chapitre 1.2 : Physiopathologie de la fibrose kystique

Les mutations génétiques causant la FK sont multiples et peuvent être divisées en 6 classes (**Figure 3.**).^{3,4} Les mutations de classe I, II et III sont associées à une sévérité de maladie plus importante alors que les mutations de classe IV, V et VI sont associées à un phénotype plus léger ou une présentation atypique.^{3,4} Au Canada, environ 40% des patients sont hétérozygotes alors que plus de 40% sont homozygotes pour la mutation F508del qui est la mutation la plus fréquemment associée à la maladie.^{1,3,4} Cette mutation entraîne une production de protéine anormale du canal CFTR qui est détruite avant de rejoindre la membrane cellulaire (classe II).^{3,4} Parmi les autres mutations génétiques, certaines entraînent la formation d'une protéine fonctionnelle en quantité insuffisante (classe V) ou d'une protéine dont le canal CFTR n'est pas fonctionnel (classe III-IV).^{1,3,4} Une mutation empêchant la formation de toute protéine CFTR est

également décrite (classe I). La mutation de classe VI implique la formation de protéine instable qui est dégradée plus rapidement.^{3,4}

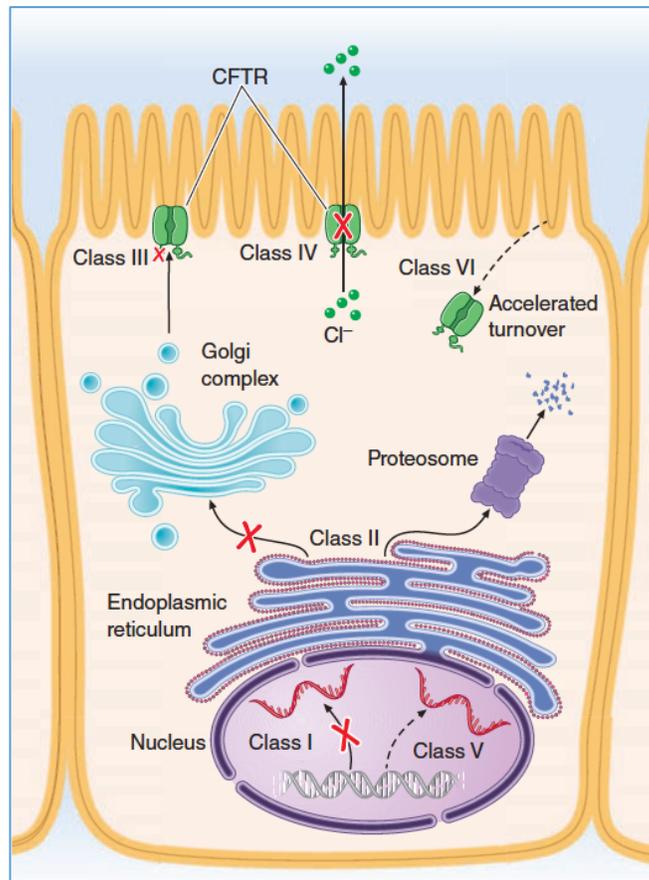


Figure 3. – Classes de mutations de CFTR

Schématisation des différentes classes de mutation du CFTR de la transcription au niveau nucléaire jusqu'à la dysfonction sur la membrane apicale des cellules épithéliales. (tiré de Harrison's Principle of Internal Medicine 20th edition, p.1988)

Le canal CFTR, découvert en 1989, est un canal apical responsable de l'échange ionique transmembranaire dans l'épithélium des voies respiratoires supérieures et inférieures et alvéolaires, les canaux pancréatiques et les glandes sudoripares.^{2,5} Le transport de Cl^- et HCO_3^- à la membrane apicale des cellules épithéliales par le canal CFTR est couplé à un transport passif d'eau ce qui rend les sécrétions épithéliales plus denses et épaisses en cas de dysfonction de ce canal.³ La mobilisation mucociliaire des sécrétions exocrines sera difficile dans plusieurs organes,

dont les poumons et le pancréas.² Cette physiologie cellulaire est responsable de la symptomatologie de la maladie.

Chapitre 1.2.1 : Atteinte respiratoire de la FK

Au niveau pulmonaire, le défaut du CFTR entraîne une diminution du contenu liquidien du liquide périciliaire et donc un défaut d'évacuation du mucus et des bactéries qu'il contient.² Ce mucus entraîne la formation de bouchons qui créent une obstruction des voies respiratoires de petit et moyen calibre.³ Cette obstruction qui empêche l'évacuation des pathogènes présents dans les voies respiratoires des patients est associée à une réaction inflammatoire intense et favorise la formation de bronchiectasies à long terme. Un milieu propice à la colonisation bactérienne est alors en place. Des exacerbations infectieuses qui requièrent des traitements d'antibiothérapie intraveineuse ponctuent l'évolution de la maladie et entraînent la destruction progressive du parenchyme pulmonaire menant au déclin irréversible de la fonction pulmonaire tel que démontré par la chute progressive du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF).^{3,8,9} Celles-ci deviennent de plus en plus fréquentes et mènent ultimement à une insuffisance respiratoire terminale qui est responsable de la majorité des décès chez les patients atteints de FKP en l'absence de transplantation pulmonaire.^{1,3}

La dysfonction mucociliaire entraîne des sécrétions muqueuses épaisses propices au développement d'infection dans les voies respiratoires des patients atteints de la FK.⁸ Au fil des années, les voies respiratoires deviennent colonisées par une flore polymicrobienne dont le *Pseudomonas aeruginosa* et le *Staphylococcus aureus*.^{1,3,8} Cette flore varie selon l'âge des patients FK avec une prédominance de *Haemophilus Influenzae* et *Staphylococcus aureus* dans l'enfance et une prévalence accrue du *Pseudomonas aeruginosa* à l'âge adulte (**Figure 4**).¹

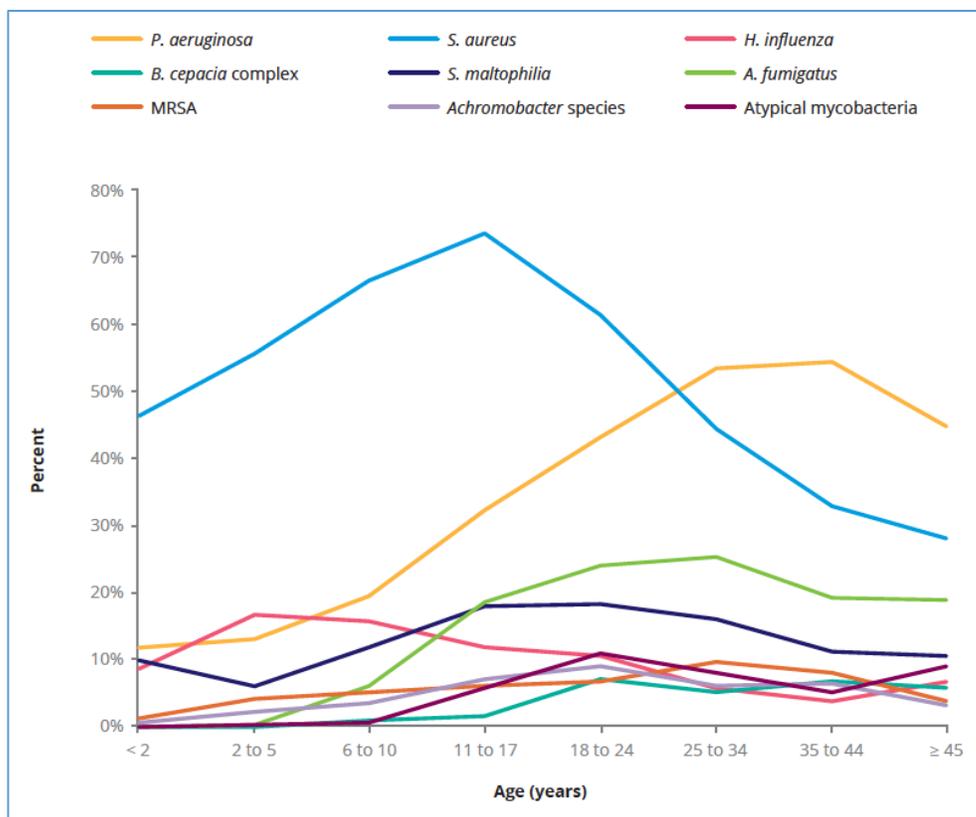


Figure 4. – Pathogènes colonisant les voies respiratoires au Canada en fonction de l’âge

Tableau démontrant la variation de prévalence des différents pathogènes bactériens et fongiques dans les voies respiratoires des patients FK en fonction de l’âge. (tiré du rapport annuel 2018 de Fibrose Kystique Canada)

Certains critères ont été établis dans la littérature afin de quantifier la sévérité de l’infection des voies respiratoires aux pathogènes Gram négatifs reliés à la FK tels que *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia* et *Pseudomonas aeruginosa*. Ceux-ci sont surtout utiles pour qualifier l’infection à *Pseudomonas aeruginosa*, ce dernier étant le plus fréquent pathogène retrouvé à l’âge adulte.^{1,10} Les critères de Copenhague utilisent une combinaison de cultures d’expectorations et de tests antigéniques effectués tous les mois alors que les critères de Leeds utilisent seulement des résultats de cultures bronchiques qui peuvent être effectués aux 3 mois, ce qui est davantage représentatif de la plupart des cliniques de FKP à l’extérieur du Danemark.¹⁰⁻

¹⁴ Les critères de Leeds divisent les patients entre ceux colonisés de manière chronique ou intermittente, ceux non-infectés et ceux n'ayant jamais été infectés (**Tableau 1.**)¹¹

Jamais infecté	Aucune croissance à vie d'organisme
Non infecté	Aucune croissance dans les 12 derniers mois
Colonisation intermittente	Croissance dans >0 % et ≤50 % des échantillons
Infection chronique	Croissance dans >50 % des échantillons mensuels

Tableau 1. – Critères de Leeds définissant l'infection bronchique

Tableau démontrant la classification pour l'infection bronchique aux différents pathogènes Gram négatif fréquemment retrouvés dans les cultures des patients FK, soit *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia* et *Pseudomonas aeruginosa*. (Aanæs K., Journal of Cystic Fibrosis, 2013;12 Suppl. 2 : S1-20)

L'infection à *Pseudomonas aeruginosa* en particulier revêt un rôle primordial dans l'évolution et la sévérité de la maladie. En effet, l'âge de colonisation chronique à ce pathogène a été relié à l'espérance de vie des patients FK.^{2,13} De plus, les patients avec une infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* tendent à avoir une atteinte respiratoire plus sévère tel que démontré par des VEMS et CVF plus bas, un indice de masse corporelle (IMC) plus bas ainsi qu'une moins bonne qualité de vie.¹⁰ L'un des objectifs de traitement des patients FKP, tel qu'il sera détaillé plus loin, est de contrôler l'infection et diminuer les risques de surinfection bronchique.^{2,10} Toutefois, ce pathogène développe des mécanismes de défense contre les traitements antibiotiques et les défenses naturelles tels que la formation de biofilms et le développement de résistance aux antibiotiques.^{2,15}

Au-delà de la colonisation et de la surinfection des voies respiratoires inférieures, les patients atteints de FKP peuvent développer, des bronchectasies, des hémoptysies récidivantes, des pneumothorax secondaires ou une atteinte des voies respiratoires supérieures dont la présentation classique inclut une rhinosinusite chronique et la polypose nasale avec des prévalences de 30 à 65% chez les patients FKP.^{7,10,16-18} La physiopathologie est similaire à celle de

l'atteinte des voies respiratoires inférieures, soit une dysfonction mucociliaire affectant la motilité des sécrétions nasales ainsi qu'une prolifération bactérienne accrue. Les sinus sont donc un important réservoir de pathogènes qui peuvent devenir la source d'une colonisation des voies respiratoires inférieures.^{7,10,19,20}

Chapitre 1.2.2. : Manifestations systémiques extrapulmonaires de la FK

Bien que les manifestations respiratoires prédominent le tableau clinique des patients FK, le canal CFTR est également présent dans les cellules épithéliales de plusieurs autres organes tel qu'illustré à la **Figure 5**.¹

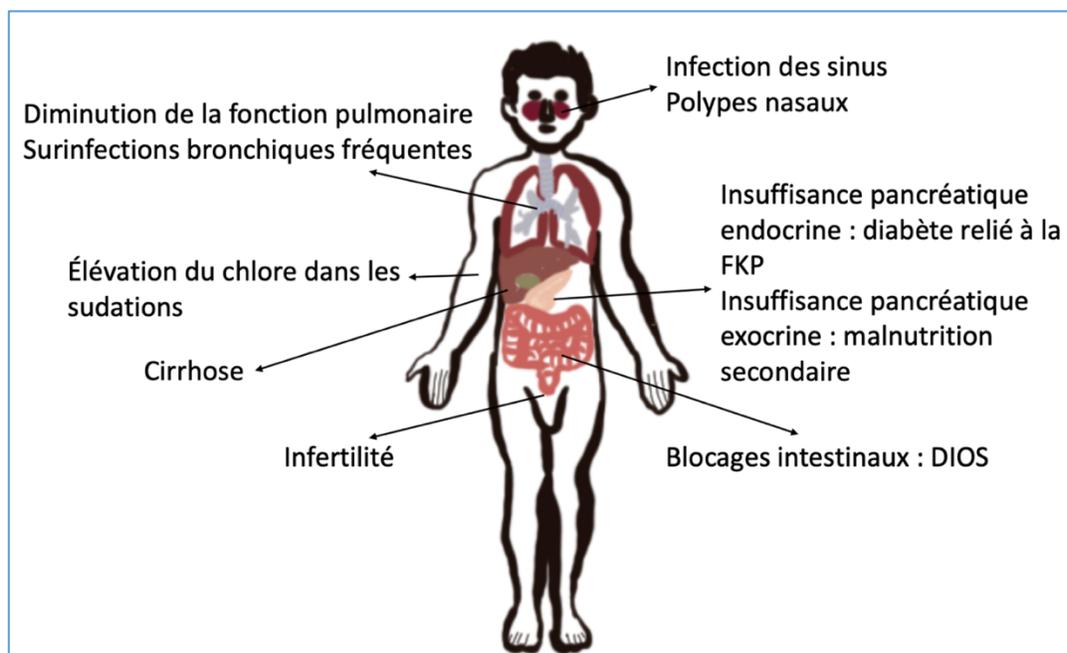


Figure 5. – Conséquences multisystémiques de la FK

Schématisme des différentes conséquences de la FK sur plusieurs organes, dont les sinus, les poumons, le pancréas et le tractus digestif.

Du côté du pancréas, l'augmentation de la viscosité du liquide pancréatique entraîne une insuffisance pancréatique exocrine et endocrine par l'obstruction des canaux pancréatiques et la destruction à rebours du parenchyme pancréatique.²¹ L'insuffisance exocrine entraîne une diminution de quantité d'enzymes pancréatiques responsables de la digestion des lipides en molécules absorbables. Cela entraîne des diarrhées chroniques, une malabsorption des lipides et une difficulté à obtenir un gain de poids adéquat chez les patients FK. Les patients seront donc supplémentés par un apport oral d'enzymes pancréatiques lors des repas ainsi qu'un support nutritionnel avec des repas hypercaloriques riches en lipides.^{3,22} Des apports nutritionnels allant de 110 à 200% des besoins de base sont suggérés afin de maintenir un poids et un statut nutritionnel adéquat chez les patients FK.^{22,23}

L'insuffisance endocrine, quant à elle, résulte possiblement de la perte d'îlots de Langerhans par l'autodigestion pancréatique ainsi que d'une diminution de la sensibilité périphérique à l'insuline.^{3,24,25} Puisque ces cellules sont responsables de la production d'insuline, leur perte entraîne une forme hybride entre le diabète de type 1 et de type 2, le diabète associé à la FK (DAFK).^{3,24,25} L'incidence de diabète associé à la FK varie grandement selon les centres et l'âge des patients avec une prévalence de respectivement 24 et 70 % à 20 et 30 ans.²⁶ Selon une étude du groupe de Toronto, la prévalence de diabète augmente de 30% à près de 50% après la transplantation pulmonaire.^{24,26} L'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine et de corticostéroïdes comme traitement immunosuppresseur sont des causes reconnues d'augmentation de la glycémie après la transplantation.²⁷ La fonction pulmonaire des patients atteints de DAFK tend à diminuer plus rapidement avant la transplantation pulmonaire que ceux n'ayant pas de diabète.²⁸⁻³⁰ Toutefois, bien que le diabète soit un facteur associé à une mortalité accrue en transplantation pulmonaire selon les données du ISHLT, son impact sur la mortalité spécifiquement dans la population FKP demeure à démontrer.^{26,28,30-32}

La FKP atteint également les cellules épithéliales des voies biliaires entraînant des sécrétions biliaires visqueuses, une cholestase et éventuellement la possibilité de cirrhose.^{5,7,21} Cette dysfonction hépatique représente 2,5 à 5 % des décès chez les patients FKP, soit la 3^e cause de mortalité dans cette population après l'insuffisance respiratoire et les complications post-

transplantation.⁷ Selon des études d'autopsie, 70 % présentaient une cirrhose biliaire focale alors qu'une atteinte multifocale était observée chez 5 à 8 % des patients FKP.⁷ Il n'existe toujours pas de consensus sur la définition clinique de la maladie hépatique liée à la FKP, mais les lignes directrices européennes et américaines utilisent toutes deux une combinaison d'anomalies répétées des enzymes hépatiques et d'évidence échographique de cirrhose ou d'hypertension portales.^{7,33,34} L'acide ursodésoxycholique est le seul traitement recommandé, mais son efficacité afin de ralentir la progression de l'atteinte hépatique demeure à démontrer.^{7,33} La transplantation hépatique peut être considérée lorsque le patient présente une condition hépatique terminale ou des complications sévères associées telles qu'une malnutrition sévère, des saignements de varices œsophagiennes secondaires à l'hypertension portale ainsi que de l'ascite ou un syndrome portopulmonaire.^{7,33} Cette transplantation hépatique peut, dans certains cas, être effectuée de manière simultanée à la transplantation pulmonaire.³⁵⁻³⁸

Du côté du tractus gastro-intestinal, le défaut de sécrétion de HCO_3^- associé à la mutation du canal CFTR entraîne une obstruction muqueuse qui peut se présenter en iléus méconial chez le nouveau-né alors qu'on parlera du syndrome d'obstruction intestinale distale (SODI) chez l'adulte.^{5,21} Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est également l'une des présentations gastro-intestinales fréquentes dans la population FKP où la prévalence varie de 35 à 81%.^{7,39} Certaines études rapportent une incidence augmentée de RGO allant jusqu'à 90% chez ces patients après la transplantation pulmonaire.⁴⁰ Une dysfonction de la motricité gastrique est suspectée comme mécanisme puisqu'un traitement avec des inhibiteurs de la pompe à protons ne diminue pas les dommages pulmonaires liés à l'aspiration.⁴¹ Ces dommages pulmonaires semblent impliqués dans le développement de syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS), une forme de rejet chronique qui sera définie ultérieurement.^{28,40-42}

Chapitre 1.3 : Traitements disponibles actuellement

Comme mentionné, l'évolution des patients atteints de fibrose kystique est ponctuée d'exacerbations ainsi que d'une colonisation chronique à des pathogènes résistants à de

nombreux antibiotiques. Chaque exacerbation s'accompagne d'une détérioration de la capacité pulmonaire qui mène ultimement au décès en l'absence de transplantation. Malgré l'avènement de nouveaux modulateurs du CFTR, la cause principale de décès des patients FKP demeure majoritairement pulmonaire (38,3 %) et l'âge médian à la transplantation n'a pas changé au cours des dernières années, soit 28,3 ans au Canada.⁴³ À ce jour, les traitements utilisés en fibrose kystique permettent principalement de diminuer les symptômes et ralentir la détérioration de la fonction pulmonaire.²

Afin de pallier l'insuffisance pancréatique exocrine, des capsules d'enzymes pancréatiques peuvent être prescrites avant les repas.² De plus, un suivi nutritionnel serré permet de diminuer les effets secondaires à la malnutrition. Un repas hypercalorique riche en lipides a été démontré comme améliorant le statut nutritionnel et la survie dans une étude du groupe de Toronto.^{22,44} Pour l'insuffisance pancréatique endocrine, un suivi glycémique est effectué et de l'insuline peut être instaurée lorsque le patient atteint les seuils de diagnostic du diabète. Toutefois, en clinique, il arrive que l'insuline soit initiée avant l'atteinte d'un tel seuil puisque l'atteinte du seuil serait prévisible au cours des prochains mois.

Du côté pulmonaire, la physiothérapie respiratoire et le « *clapping* » permettent d'améliorer l'évacuation de sécrétions bronchiques.² De plus, des agents mucolytiques tels que la dornase alfa ou la rDNase permettent la lyse entre l'ADN et le mucus et favorisent ainsi la mobilité des sécrétions et diminuent le nombre d'exacerbations infectieuses.² De plus, l'utilisation d'antibiotiques permet un meilleur contrôle de l'infection. Lors d'une exacerbation, ceux-ci seront employés de manière *per os* ou intraveineuse. Pour les patients colonisés chroniquement à certains pathogènes dont le *Pseudomonas aeruginosa*, des traitements antibiotiques inhalés peuvent permettre de diminuer les symptômes, stabiliser la fonction pulmonaire et obtenir un meilleur contrôle de la charge bactérienne.²

Dans les dernières années, 4 médicaments dans la classe des modulateurs du CFTR ont été développés et approuvés.⁴ L'étude KIWI suggère une amélioration de la fonction pancréatique exocrine chez les patients avec une mutation de classe III alors que l'impact sur la fonction endocrine et le diabète n'a pas encore été démontré lors des traitements avec l'ivacaftor.^{7,45} Les

études récentes tendent à démontrer une amélioration du VEMS et une diminution de la fréquence des exacerbations avec un traitement à l'ivacaftor.⁴⁶⁻⁴⁸ Une étude des 209 patients admissibles à l'ivacaftor dans le registre canadien des patients FK démontre une augmentation de 5% du VEMS au moment de l'initiation du traitement ainsi qu'une diminution du taux de déclin annuel (-0.30% vs -0.75%) qui n'atteignait pas le seuil de signification statistique.⁴⁸ Malgré les avancées dans le développement de ces médicaments, la survie des patients FK ne s'est que marginalement améliorée et la transplantation pulmonaire, bien qu'elle puisse être retardée, demeure l'approche préconisée chez les patients en insuffisance respiratoire terminale.^{4,47,49}

Chapitre 2 – La transplantation pulmonaire

Chapitre 2.1 : Historique de la transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire permet d'améliorer la qualité de vie et la survie chez les patients en phase terminale de certaines maladies pulmonaires. Les principales indications de transplantation pulmonaire sont les maladies interstitielles du poumon, dont la fibrose pulmonaire idiopathique, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ainsi que la fibrose kystique (FK).⁵⁰ La première transplantation pulmonaire chez l'humain a été effectuée en 1963 aux États-Unis.⁵⁰⁻⁵² Le décès par rejet, sepsis ou dysfonction primaire du greffon était initialement pratiquement incontournable dans les premières semaines après la chirurgie.⁵¹ En 1983, l'équipe de Toronto rapporte le premier cas de succès de transplantation unipulmonaire.^{50,51,53} À l'époque, le groupe de Toronto a démontré que la revascularisation de l'anastomose bronchique avec un lambeau d'épiploon pédiculé permet d'éviter la déhiscence alors que l'utilisation précoce de corticostéroïdes en ralentissait la guérison.^{50,51} Depuis ce temps, la préservation du greffon, les agents immunosuppresseurs, les techniques chirurgicales, la prise en charge post-opératoire et les résultats se sont améliorés. De plus, les indications se sont élargies et le nombre de transplantations effectuées annuellement a augmenté considérablement depuis.^{32,51,54} À l'échelle internationale, l'*International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) révisé périodiquement les recommandations pour la sélection et la prise en charge des receveurs d'organes thoraciques ainsi que les recommandations sur la sélection et la gestion des donneurs. De plus, elle publie annuellement les résultats issus de leur base de données permettant ainsi de constater une augmentation continue du nombre de transplantations effectuées annuellement depuis 1988 (**Figure 6**).³² Cette base de données a permis la publication de nombreuses études au fil des années permettant de mieux comprendre les résultats de la transplantation pulmonaire.

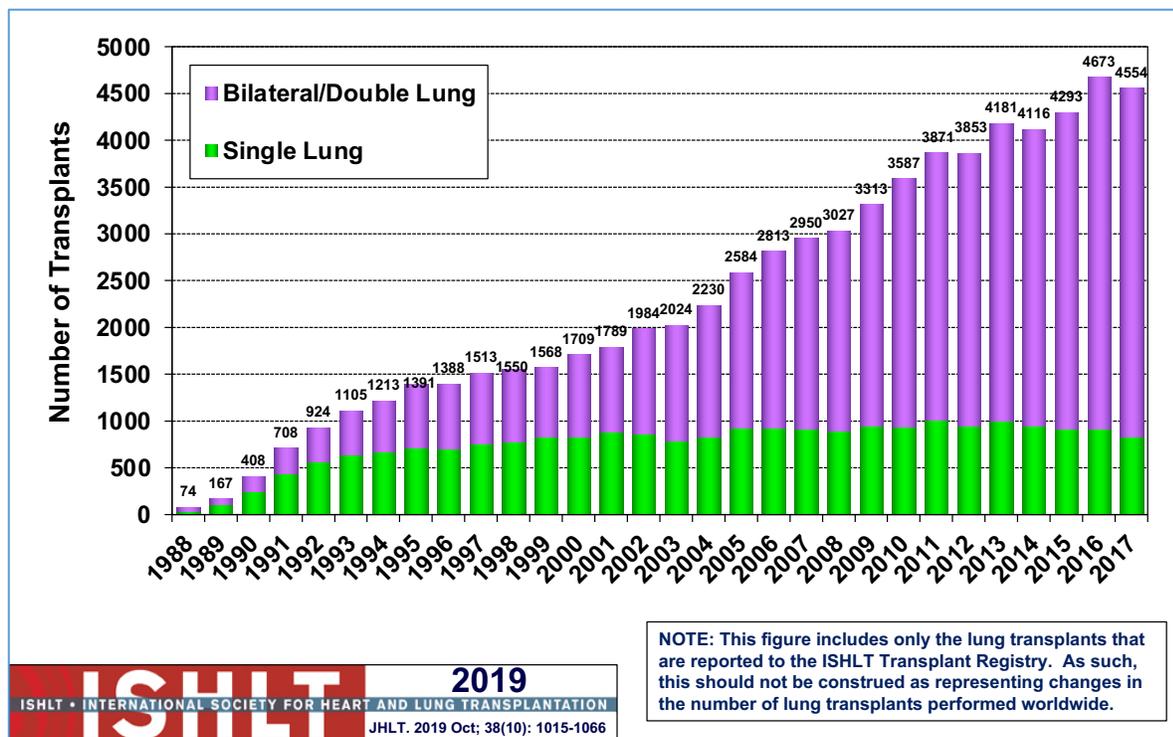


Figure 6. – Volume de transplantation pulmonaire à l'échelle internationale

Tableau publié par l'ISHLT démontrant l'augmentation annuelle du nombre de transplantations pulmonaires à l'échelle internationale. L'augmentation du nombre se traduit principalement par une augmentation du nombre de transplantations bilatérales (en mauve) comparativement aux transplantations unilatérales (en vert). (Khush KK *et coll.*, JHLT, 2019 ; 38:1056-66)

Au Canada, 5 centres de transplantation pulmonaire existent : le *Vancouver Hospital & Health Sciences Centre*, l'*University of Alberta Hospital* (Edmonton), le *Health Sciences Centre* (Winnipeg), le *Toronto General Hospital & Hospital for Sick Children* et le *Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)*. Au Québec, la première transplantation d'un bloc cœur-poumon a été effectuée en 1985 à l'*Hôpital Royal Victoria*. Le *Programme de transplantation pulmonaire du CHUM* a été désigné comme centre de référence provincial unique en 1996. Le programme accroît annuellement son volume en transplantation pulmonaire depuis la première transplantation en 1997.⁵⁴ Initialement, une quinzaine de transplantations toutes indications confondues y étaient effectuées annuellement alors qu'aujourd'hui ce nombre dépasse la soixantaine (**Figure 7**).⁵⁴ Dans le programme, près du tiers des patients sont greffés pour FK. Ceux-ci représentent une

cohorte de patients plus jeunes qui ont davantage de comorbidités infectieuses au moment de leur transplantation. La majorité de ces patients reçoivent un greffon bipulmonaire dans plus de 97 % des cas. De son côté, la transplantation unipulmonaire est surtout indiquée dans une minorité de cas de MPOC ou de FPI. Elle est maintenant utilisée de manière anecdotique au CHUM et à travers le monde.³²

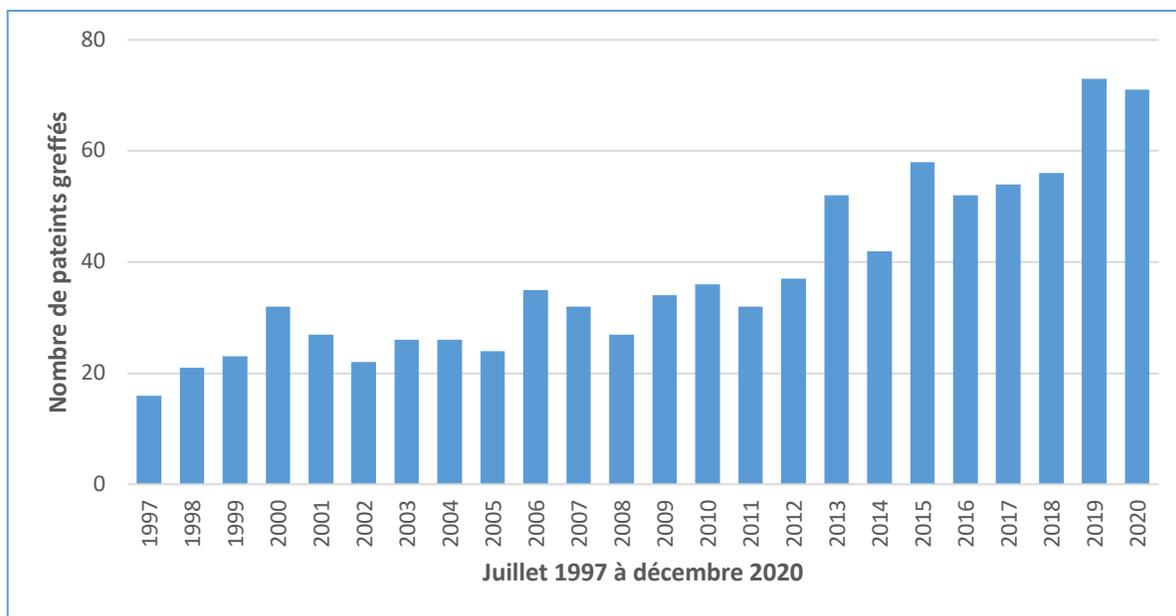


Figure 7. – Volume annuel de transplantations pulmonaires au CHUM

Tableau démontrant le volume de transplantation pulmonaire au CHUM entre 1997 et 2020. (Base de données de transplantation, CHUM)

Les cliniciens avaient initialement des réticences face au bénéfice de la transplantation pulmonaire en FK à cause du risque d’infection secondaire à la colonisation bronchique par de virulents pathogènes.²⁴ Ceux-ci, en présence de l’immunosuppression et de déficits nutritionnels nuisent à la guérison des plaies chirurgicales et augmentent le risque d’infection post-opératoire.^{24,55} Malgré ces craintes, une première transplantation combinée cœur-poumon pour FK a été effectuée en 1985.^{56,57} En 1988, l’équipe de Toronto a effectué la première transplantation pulmonaire bilatérale isolée chez un patient FK.^{24,58} Depuis, cette intervention a remplacé la transplantation cœur-poumons comme traitement de l’insuffisance respiratoire terminale chez les patients FK afin d’améliorer la qualité de vie et la survie de cette population.

Chapitre 2.2 : Évaluation et caractéristiques des receveurs

L'ISHLT révisé périodiquement les critères de sélection et les contre-indications à la transplantation pulmonaire. Selon leur plus récent consensus en 2014, afin d'être éligible à la transplantation pulmonaire, le patient doit avoir une forte probabilité de décéder d'une cause pulmonaire au cours des deux prochaines années.³⁷ Seulement au Québec, environ 10-15 personnes décèdent annuellement en attente d'une transplantation pulmonaire en raison de la pénurie de greffons.⁵⁹ Ainsi, selon les recommandations des différentes organisations de transplantation, les greffons qui seront transplantés doivent être attribués aux receveurs ayant une forte probabilité de survivre à cette chirurgie majeure.³⁷ En ce sens, l'ISHLT a publié en 1998, 2006 et 2014 les lignes directrices pour la sélection des candidats à la transplantation pulmonaire.³⁷ Celles-ci sont détaillées dans les prochaines sections.

Chapitre 2.2.1 Indication et contre-indications générales à la transplantation pulmonaire

De manière générale, un candidat à la transplantation pulmonaire a une insuffisance respiratoire terminale chronique. Le risque de décès dans les 2 prochaines années sans transplantation pulmonaire doit être supérieur à 50 % alors qu'il faut estimer une survie de plus de 80 % 5 ans après la transplantation selon les autres comorbidités.

Les contre-indications absolues à la transplantation pulmonaire sont :

- Cancer de la peau traité dans les deux dernières années à l'exception des mélanomes.
- Autres cancers, dont les mélanomes, un délai de 5 ans est suggéré.
- Dysfonction significative non traitable d'un autre organe (ex. : cirrhose) non-candidat à une double transplantation.

- Athérosclérose avec dysfonction d'organes associée (cœur, rein, cerveau) ou maladie coronarienne pour laquelle une revascularisation ne peut être envisagée.
- Instabilité médicale aiguë (infarctus du myocarde, sepsis, etc.).
- Diathèse hémorragique non corrigible.
- Infection chronique non contrôlée avec des germes hautement résistants/virulents avant la transplantation.
- Infection active au *Mycobacterium tuberculosis*.
- Déformation thoracique importante susceptible d'entraîner une restriction sévère après la transplantation.
- Obésité de classe II ou III (IMC ≥ 35 kg/m²).
- Non-compliance aux traitements médicaux actuelle ou prolongée par le passé.
- Condition psychiatrique limitant la coopération aux traitements (incluant l'abus de substances).
- Absence de réseau de support adéquat.
- Limitation fonctionnelle significative avec faible potentiel de récupération.

Les contre-indications relatives à la transplantation pulmonaire sont :

- Âge supérieur à 65 ans avec une faible réserve fonctionnelle et/ou autres contre-indications relatives.
- Obésité de classe I (IMC 30 à 34,9 kg/m²).
- Malnutrition sévère ou progressive. (IMC < 17)
- Ostéoporose sévère ou symptomatique.

- Antécédent de chirurgie thoracique étendue avec résection pulmonaire
- Thérapie de maintien des fonctions vitales (intubation, ECMO). Toutefois, certains candidats judicieusement sélectionnés sans évidence de dysfonction d'autres organes peuvent être transplantés avec succès.
- Colonisation ou infection avec des bactéries, des fungi et certaines souches de mycobactéries hautement résistants ou virulents.
- Hépatite B et/ou C sans signes biochimiques de cirrhose ou d'hypertension portale.
- Infection au *virus de l'immunodéficience humaine* (VIH) avec charge virale négative.
- Infection au *Burkholderia cenocepacia*, au *Burkholderia gladioli* et/ou au *Mycobacterium abscessus* traité avant la transplantation.
- Athérosclérose à risque dysfonction d'organes associée (cœur, rein, cerveau) ou maladie coronarienne si une revascularisation simultanée ou préalable est possible.
- Les autres conditions médicales (diabète, hypertension artérielle, épilepsie, reflux gastro-œsophagien, etc.) qui n'ont pas entraîné de dysfonction d'organes doivent être traitées de manière optimale avant la transplantation.

Chapitre 2.2.2 Indications et contre-indications spécifiques à la fibrose kystique pour la transplantation pulmonaire

Afin d'être candidat à la transplantation pulmonaire, un patient FK doit avoir une maladie avancée malgré les traitements optimaux. Un VEMS de 30 % de la valeur prédite, ou une diminution rapide du VEMS, spécialement chez un patient de sexe féminin, est l'un des critères suggérés par l'ISHLT. Un patient infecté avec une mycobactérie non tuberculeuse ou un *Burkholderia cenocepacia*

devrait être référé pour la transplantation dans des centres avec une expérience pour la prise en charge de ces pathogènes. Une diminution de la distance de marche en 6 minutes sous le seuil des 400 mètres témoigne d'une sévérité de maladie pour laquelle un patient devrait être référé en clinique de transplantation pulmonaire. Le développement d'hypertension pulmonaire ($PAP_{Syst} > 35$ mmHg à l'ETT ou $PAP_{moyenne} > 25$ mmHg au cathétérisme cardiaque droit) en l'absence d'exacerbation hypoxique et un déclin clinique avec une augmentation de la fréquence des exacerbations sont également des critères de référence.

Lorsque le patient est référé en clinique de transplantation, l'équipe évalue sa condition et évalue les critères de mise sur la liste d'attente :

- Insuffisance respiratoire chronique avec hypoxie isolée ($PaO_2 < 60$ mmHg) ou hypercapnie ($PaCO_2 > 50$ mmHg)
- Utilisation prolongée de ventilation non invasive
- Hypertension pulmonaire
- Hospitalisations fréquentes
- Détérioration rapide de la fonction pulmonaire
- Classe fonctionnelle WHO IV (dyspnée au repos ou à l'effort minimal)

Afin d'obtenir un bénéfice de la transplantation, un patient doit avoir un risque de mortalité dans les deux prochaines années, soit le temps d'attente moyen pour un greffon, de plus de 50 % sans transplantation.⁶⁰ Le VEMS est la variable la plus utilisée afin de prédire la mortalité à court terme.⁶¹ Sa mesure répétée a permis de démontrer que les patients avec déclin plus rapide décèdent plus rapidement sans transplantation pulmonaire et bénéficieraient d'une référence précoce en centre de transplantation pulmonaire.^{60,62} Parmi les facteurs associés à une hausse de mortalité en FK, on note un âge vers la fin de l'adolescence, une colonisation bronchique à *Pseudomonas aeruginosa* ou *Burkholderia cepacia*, plus de 2 hospitalisations ou thérapies d'antibiotiques intraveineuses dans la dernière année et un VEMS plus faible.^{60,63,64} L'âge précoce

à la transplantation s'explique par une forme plus sévère de maladie nécessitant une transplantation plus précocement que les formes plus indolentes.

Plusieurs modèles multivariés ont tenté de prédire la mortalité chez les patients FK en attente de transplantation, mais la majorité n'étaient pas davantage prédictif qu'un VEMS inférieur à 30% de la valeur prédite.^{60,63,65} Seul le modèle de survie à 5 ans de Liou a démontré qu'une combinaison entre le sexe féminin, le nombre d'exacerbations et la présence de diabète diminuait la survie des patients FK de manière plus prévisible qu'une valeur de VEMS.⁶⁴ Ce modèle utilisait la base de données du *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* contenant des données sur plus de 27 000 patients afin de valider le modèle.⁶⁴

Chapitre 2.2.2.1 : Considérations microbiologiques

Les voies respiratoires des patients FK sont colonisées par différents pathogènes qui nécessitent une évaluation par l'équipe de transplantation. Les mycobactéries non tuberculeuses (NTM) sont présentes chez 5 à 10 % des patients FK au Canada.¹ Ces mycobactéries doivent être évaluées et traitées adéquatement avant la transplantation pulmonaire, puisqu'une maladie progressant malgré un traitement optimal est une contre-indication à la transplantation pulmonaire.³⁷ Le complexe *Burkholderia cepacia* est reconnu pour augmenter la mortalité et la morbidité après une transplantation pulmonaire.^{24,37,43,66-68} Le sepsis à *B. cepacia* est une importante cause de mortalité précoce après la transplantation pulmonaire.^{24,69} Toutefois, avec l'amélioration de la prise en charge de ces patients avant et après leur transplantation, la colonisation par ce pathogène n'est plus une contre-indication absolue à la transplantation pulmonaire.^{37,70} Toutefois, l'*ISHLT* suggère que tous les patients soient évalués pour la présence de *B. cepacia* et que les patients porteurs de l'espèce *B. cenocepacia* soient transplantés dans des centres avec expertise dans leur prise en charge.³⁷ Au Canada, les des patients porteurs du *B. cepacia* ont une survie inférieure à 1, 5 et 10 ans par rapport aux non porteurs du germe (68,0 %, 42,6 % et 25,4 % chez les porteurs vs 93,6 %, 73,7 % et 57,8 % chez les non-porteurs).⁴³ Leur survie médiane est de 3,3 ans comparativement à 12,3 ans chez les non-porteurs.⁷⁰

La colonisation des voies respiratoires des patients FK amène un questionnement sur le risque de récurrence d'infections après la transplantation dans le contexte de l'immunosuppression. Il a été démontré qu'après la transplantation, les patients FK se recolonisent avec des bactéries de génotype identique à celles cultivées avant la transplantation, suggérant qu'elles sont issues d'un réservoir dans l'hôte autre que le parenchyme pulmonaire.^{10,19,20} De manière prospective, au moins une étude a démontré une réduction d'infection pulmonaire lorsqu'une chirurgie des sinus extensive était effectuée dans une population post-transplantation.⁷¹⁻⁷³ De plus, il a été démontré par Lewiston *et coll.* que l'instillation de tobramycine intranasale diminuait la prévalence de *Pseudomonas aeruginosa* dans les cultures bronchiques de 11 receveurs FK après la transplantation.⁷⁴ Toutefois, les évidences actuelles ne permettent pas de suggérer qu'un traitement agressif précoce des infections des sinus avant la transplantation améliorerait la survie après la transplantation pulmonaire.^{10,16-18,24}

Chapitre 2.2.2.2 : Considérations métaboliques

La FK s'accompagne de fréquentes comorbidités extrapulmonaires telles que présentées au dernier chapitre. Ces patients présentent fréquemment un diabète associé à la fibrose kystique (DAFK), soit une forme non-pure de diabète de type 1 ou 2.^{24,25} Similairement à un diabète de type 1, ces patients sont généralement jeunes et ont principalement un défaut de sécrétion d'insuline. Toutefois, ils présentent également une composante de résistance périphérique à l'insuline.²⁵ Une étude canadienne rapporte que 30 % des patients FK sont diabétiques avant leur transplantation pulmonaire, un nombre augmentant à 50 % d'entre eux après la transplantation.²⁶ Une étude d'Angleterre rapporte une prévalence de diabète aussi élevée que 63 % avant la transplantation alors que 60 % des non-diabétiques le deviennent après la transplantation.⁷⁵ La prise de corticostéroïdes et d'inhibiteurs de la calcineurine comme le Tacrolimus comme traitement immunosuppresseur est l'un des facteurs potentiellement responsables de l'augmentation de prévalence de diabète chez cette population. L'impact du diabète sur la survie des patients FK après leur transplantation demeure controversée, bien que sa présence soit décrite comme augmentant la mortalité chez les patients FK avant leur

transplantation.^{25,31,66,75,76} Toutefois, il ne s'agit pas d'une contre-indication à la transplantation pulmonaire.³⁷

Chapitre 2.2.2.3 : Autres considérations en fibrose kystique

Une cirrhose hépatique avec hypertension portale est retrouvée chez 5 à 10 % des patients FK.³⁶ Certains d'entre eux sont donc évalués pour la possibilité d'une greffe combinée poumon-foie. Un patient peut être inscrit sur la liste d'attente s'il répond aux critères des deux organes.³⁷ Les patients FK représentent plus de 55 % des patients ayant été mis en attente d'une greffe combinée poumon-foie aux États-Unis entre 1987 et 2010.³⁵ Toutefois, ces patients ont une mortalité plus élevée sur la liste d'attente puisque la compatibilité et l'allocation des deux organes augmentent leur temps d'attente. Un cas de triple transplantation poumon-foie-pancréas a même été récemment rapporté par l'équipe de Toronto.³⁸

Chapitre 2.3 : Évaluation et caractéristiques des donneurs potentiels

En transplantation pulmonaire, les greffons proviennent majoritairement de patients en situation de décès neurologique (DDN). Au Québec, l'évaluation des donneurs est effectuée conjointement par les équipes médicales avec la collaboration de Transplant Québec. Les donneurs potentiels sont des patients chez qui une atteinte neurologique grave et irréversible, soit une mort cérébrale, pour laquelle aucun espoir de guérison et de survie n'est envisageable sans support mécanique.⁷⁷ Les causes de mort cérébrale peuvent être primaires (hémorragie intracrânienne, AVC) ou secondaires à une dysfonction systémique terminale (anoxie après arrêt cardiocirculatoire).^{77,78} Il existe 2 types de donneurs, les donneurs de type DDN et les donneurs par décès cardio-circulatoire (DDC).⁷⁷ Les donneurs de type DDC souffrent de maladie terminale ne répondant pas complètement aux critères de mort cérébrale.⁷⁷ Il s'agit de patients chez qui un arrêt de traitement de maintien des fonctions vitales (TMFV) est envisagé et entraînera vraisemblablement le décès.⁷⁷ Dans tous les cas, les options de traitements médical et chirurgical doivent avoir été épuisées afin qu'un donneur DDC potentiel soit admissible.^{77,78}

Les donneurs en mort cérébrale (DDN) nécessitent d'avoir une étiologie établie, l'absence de facteurs confondants ainsi que de répondre à tous les critères de mort neurologique. Ceux-ci incluent un coma profond défini par un score de 3 sur l'échelle de Glasgow et l'absence de tout réflexe du tronc cérébral.⁷⁸ Un test d'apnée est également effectué afin d'exclure la présence de tout réflexe respiratoire.⁷⁸ Si un examen clinique complet ne peut être effectué, le décès neurologique peut être démontré par l'absence de perfusion cérébrale à l'angiographie sélective des vaisseaux cérébraux ou à l'imagerie isotopique de la circulation cérébrale.⁷⁸ L'examen confirmant le diagnostic de décès neurologique doit être effectué par deux médecins différents, indépendants de l'équipe de transplantation ou de prélèvement.⁷⁸ Le prélèvement d'organes est planifié en coordonnant les désirs de la famille et les disponibilités des différentes équipes de transplantation.

Le don par décès cardiocirculatoire (DDC) est une option chez les patients ne répondant pas aux critères de décès neurologique, avec un pronostic neurologique sombre sans espoir de guérison et qui sont dépendants des TMFV.⁷⁷ Le pronostic neurologique et fonctionnel de ces patients doit être irréversible et confirmé par deux médecins.⁷⁷ Chez ces patients, l'option de don d'organe n'est présentée qu'après la décision de la famille de retirer les TMFV.⁷⁷ L'échelle de Wisconsin⁷⁹ permet d'évaluer la probabilité de respiration spontanée après l'extubation. L'arrêt de traitement est alors effectué en salle d'opération. Le décès sera prononcé après une perte de pression artérielle, idéalement confirmée par un cathéter artériel. Un temps d'observation de cinq minutes confirme l'irréversibilité du décès et le prélèvement peut alors avoir lieu.

Chapitre 2.4 : Intervention chirurgicale

Lorsqu'un donneur admissible est identifié et que les poumons répondent aux critères de sélection pour la qualité et la fonction, la compatibilité immunologique et morphologique est examinée par l'équipe de transplantation afin d'identifier un receveur compatible. Une fois le receveur sélectionné, les équipes de salle d'opération et de soins intensifs sont avisées et chirurgiens et perfusionniste sont mobilisés afin d'effectuer le prélèvement des greffons

pulmonaires. Pendant ce temps, le receveur est amené en salle d'opération, placé sous anesthésie générale et intubé avec un tube double-lumière permettant de ne ventiler qu'un seul poumon à la fois. Une voie veineuse centrale avec un cathéter de Swan-Ganz, des canules artérielles, des capteurs de saturation cérébrale ainsi qu'une sonde d'échographie transœsophagienne sont installés.

Une incision de type « *Clamshell* » (thoracotomie antérieure bilatérale avec sternotomie transverse) est effectuée et permet l'exposition du médiastin et des deux cavités pleurales. La scintigraphie pulmonaire effectuée lors de l'évaluation préopératoire permet d'identifier le poumon le plus atteint et moins fonctionnel. Ce poumon sera donc le premier à être retiré lors d'une transplantation bilatérale séquentielle. Le premier hile pulmonaire est disséqué afin d'exposer séquentiellement les veines pulmonaires, l'artère pulmonaire et la bronche souche du premier poumon. Le clampage de l'artère pulmonaire permet de vérifier la stabilité hémodynamique et respiratoire lors de la ventilation unipulmonaire. En cas d'instabilité hémodynamique, de difficultés d'oxygénation ou d'hypertension pulmonaire, une circulation extracorporelle peut être initiée.⁸⁰ La circulation extra-corporelle (CEC) est utilisée de manière historique, mais l'utilisation péri-opératoire d'ECMO tend à remplacer la CEC conventionnelle puisqu'elle nécessite moins d'héparine et peut être utilisée après la transplantation en support respiratoire en cas de dysfonction primaire du greffon.⁸⁰

Une première pneumonectomie est alors effectuée. Le hile est ensuite préparé pour les anastomoses. Le greffon pulmonaire est amené et son implantation commence par l'anastomose bronchique. Un surjet est effectué sur la partie membraneuse et des points interrompus sont effectués sur la partie cartilagineuse afin de télescoper la bronche de plus petit calibre dans celle de plus grand calibre. Ensuite, un surjet est effectué de façon termino-terminale sur l'artère pulmonaire du greffon et celle du receveur. L'anastomose veineuse est ensuite effectuée de façon termino-terminale entre les oreillettes gauches du donneur et du receveur à l'aide d'un second surjet. Le patient est positionné en *Trendelenburg* (la tête est amenée vers le bas), le poumon est soumis à une manœuvre de recrutement, l'artère pulmonaire est déclampée et l'air est évacué de la vascularisation pulmonaire afin de diminuer l'incidence d'embolies aériennes avant de

déclamper l'oreillette et nouer le surjet de l'anastomose veineuse. La ventilation peut alors être reprise sur les deux poumons avant que la seconde pneumonectomie soit effectuée avec la même technique. Le second greffon est alors implanté avec la même technique. Avant le déclampage des artères pulmonaires et la reperfusion des greffons, du solumédrol est administré par voie intraveineuse afin de prévenir le rejet hyperaigu et d'induire l'immunosuppression.

L'hémostase est vérifiée, des drains thoraciques sont installés et la fermeture de la paroi thoracique et du sternum est effectuée. Une bronchoscopie postopératoire permet d'effectuer un lavage bronchique et de confirmer l'absence de sténose ou de déhiscence au niveau des anastomoses bronchiques. Le patient peut alors être transféré pour ses soins post-opératoires et le sevrage de la ventilation mécanique, aux soins intensifs.

Chapitre 2.5 : Impact clinique sur la survie et les complications de la transplantation pulmonaire

Chapitre 2.5.1 : Résultats de la transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire permet d'améliorer la survie de patients avec une atteinte pulmonaire grave et irréversible avec des résultats variant selon l'indication principale à la transplantation pulmonaire. En effet, les patients FK ont la meilleure survie médiane, soit 9,9 ans alors que les patients FPI et MPOC ont une survie médiane de respectivement 5,2 et 6,0 ans dans le registre du ISHLT (**Figure 8**).³² De plus, les receveurs de transplantation bilatérale ont une survie médiane supérieure à ceux recevant un greffon pulmonaire unilatéral (7,8 vs 4,8 ans), une différence qui pourrait être en partie attribuée à la progression de la maladie dans le poumon résiduel du receveur.³² Le sexe féminin été associé à un pronostic favorable après la transplantation pulmonaire dans le registre du ISHLT, alors qu'une reprise ou retransplantation, une transplantation effectuée au cours d'une hospitalisation pour exacerbation de pathologie pulmonaire et la présence d'insuffisance rénale chronique sont associés à une survie postopératoire moindre.³² L'âge des receveurs influence également la survie 10 ans après la transplantation pulmonaire, les meilleurs résultats étant chez les patients de 20 à 55 ans.³² De

plus, l'expertise des centres hospitaliers influence la survie puisqu'une survie moindre est observée dans les centres effectuant moins de 80 transplantations par période de 3 ans.³²

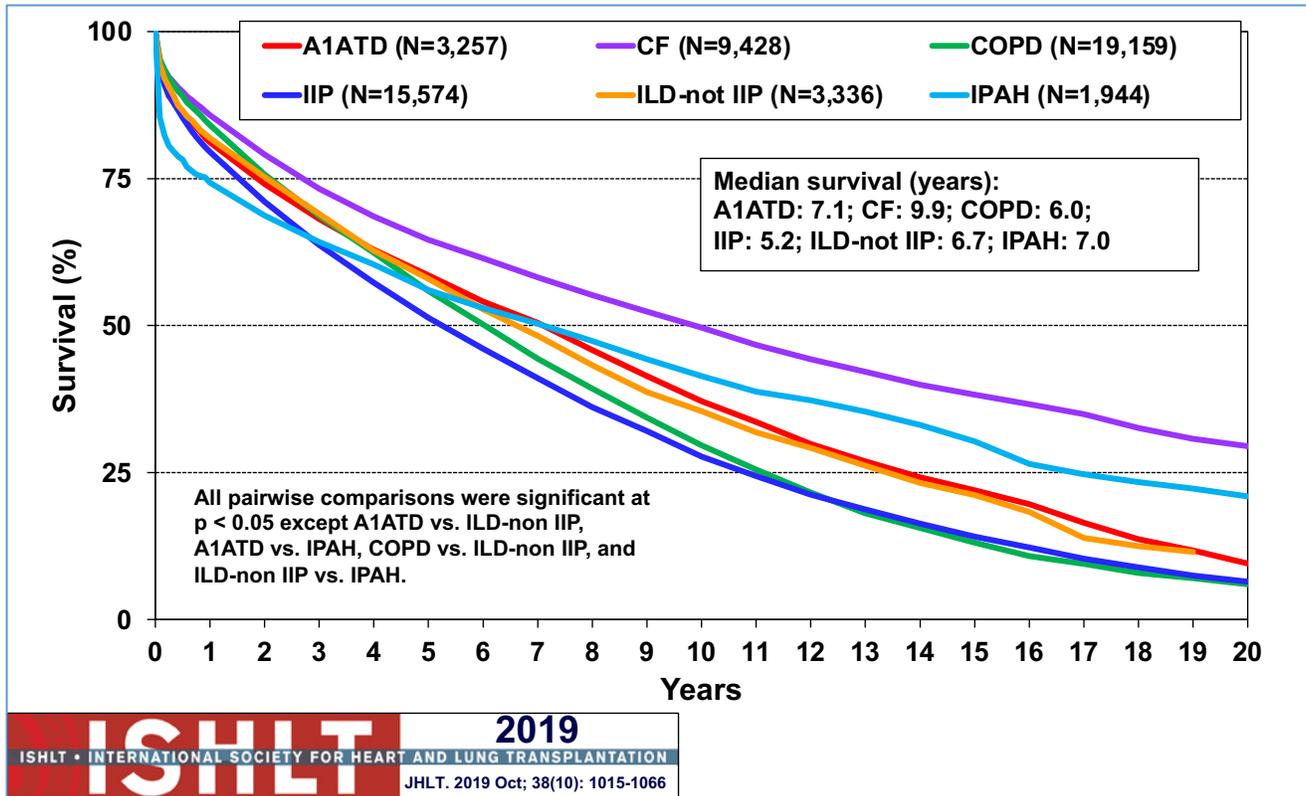


Figure 8. – Survie après la transplantation pulmonaire en fonction de l'indication principale

Survie des receveurs de transplantation pulmonaire bilatérale entre 1992 et 2017 en fonction du diagnostic publiée par le ISHLT. La survie médiane varie entre 5,2 et 9,9 ans. (Khush KK *et coll.*, JHLT, 2019 ; 38 :1056-66)

À l'échelle internationale, les patients FK sont les receveurs qui ont la meilleure survie après la transplantation pulmonaire avec une survie médiane de 9,9 ans, soit la plus élevée parmi tous les receveurs de greffons pulmonaires.³² La survie de ces patients s'est statistiquement améliorée selon la période de transplantation avec une survie moyenne à 1—, 5— et 10 ans de respectivement 85, 65 et 50 % dans le registre international du ISHLT (**Figure 9**).³² Une récente étude canadienne de 580 patients transplantés pour FK a rapporté des taux de survie à 1—, 5— et 10 ans de respectivement 88, 67 et 50 %.⁴³ Ils ont identifié qu'une colonisation au *B. cepacia* est associée à une mortalité 6 fois plus élevée alors que les patients ayant une fonction

pancréatique préservée avaient une mortalité doublée par rapport aux patients insuffisants pancréatiques.⁴³ Les autres facteurs identifiés comme statistiquement significatifs dans leur analyse multivariée étaient l'âge au moment de la transplantation et le VEMS au moment de la transplantation alors que certains facteurs associés à la mortalité en FK avant la transplantation ne sont pas ressortis comme facteur de risque après la transplantation, soit la malnutrition, le sexe féminin, l'âge précoce du diagnostic et le DAFK.⁴³

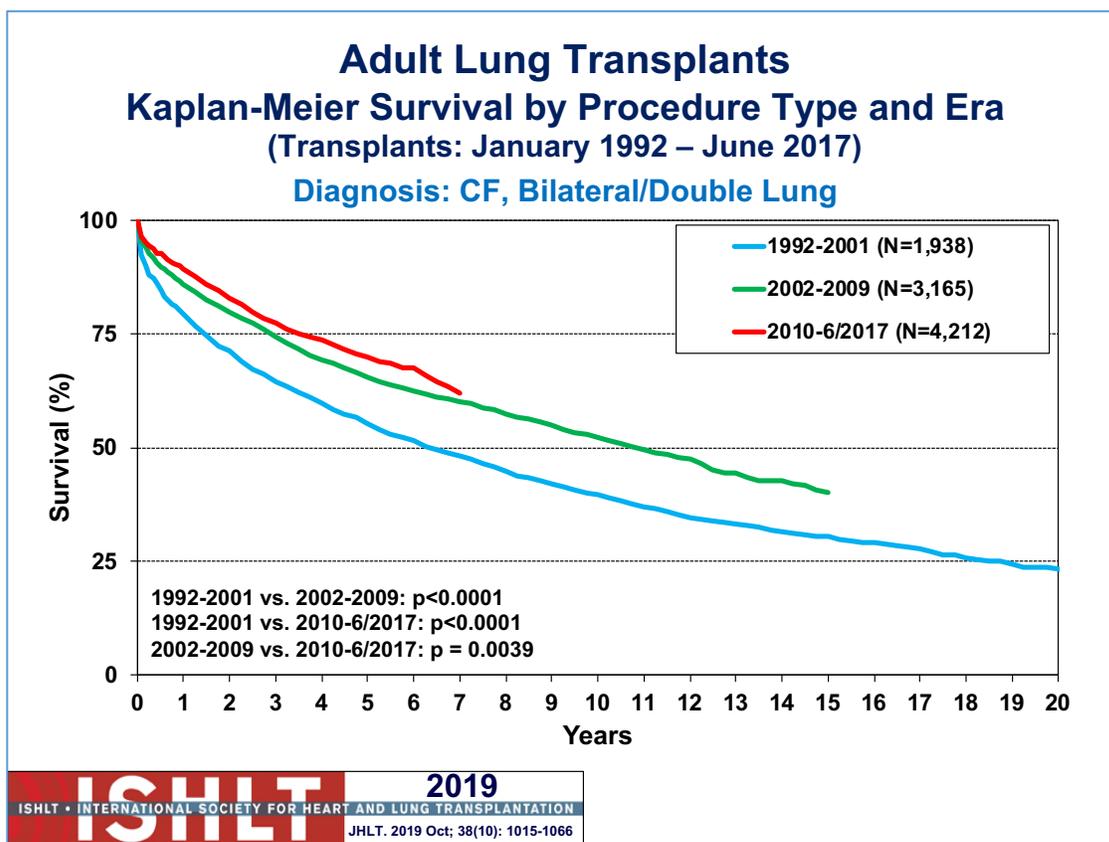


Figure 9. – Courbes de survie internationales après la transplantation pulmonaire chez les patients FK en fonction de la période de transplantation

Survie des receveurs FK de transplantation pulmonaire bilatérale entre 1992 et 2017 en fonction de l'année de transplantation publiée par le ISHLT. La survie médiane a augmenté de 6,3 à 11,8 ans entre les deux premières cohortes de receveurs. (Khush KK et coll., JHLT, 2019 ; 38:1056-66)

En plus d'améliorer la survie, la transplantation pulmonaire permet d'améliorer la qualité de vie des patients FK.^{32,81} Une étude du groupe de Toronto a démontré que les patients FK sont ceux

chez qui l'amélioration de la qualité de vie est la plus marquée après la transplantation.^{28,81,82} Selon les données du registre du ISHLT, jusqu'à 70% des patients, indépendamment du diagnostic, sont en mesure d'effectuer des activités normales avec des symptômes légers 3 ans après la transplantation, une amélioration notable par rapport à leur statut fonctionnel avant la transplantation pulmonaire.³²

Chapitre 2.5.2 : Dysfonction primaire du greffon

Dans les premières heures après la transplantation pulmonaire, une insulte pulmonaire aiguë ou « *acute lung injury* », nommée dysfonction primaire du greffon (DPG), peut apparaître chez les receveurs de poumons.⁸³ Cette insulte résulte principalement de dommage au niveau de l'endothélium vasculaire et de l'épithélium alvéolaire du poumon associé au phénomène d'ischémie-reperfusion entraînant la libération de médiateurs inflammatoires et un œdème pulmonaire important.⁸³⁻⁸⁶ Ce phénomène entraîne une altération des échanges gazeux entraînant une hypoxie et l'apparition d'un infiltrat à la radiographie pulmonaire.^{83,86-88}

La DPG est l'une des complications les plus fréquentes après la transplantation pulmonaire qui est associée avec une augmentation de la mortalité à court et long terme.⁸³ En 2005, l'ISHLT a établi la première définition standardisée de la DPG qui a été récemment révisée en 2016.^{83,86} Depuis, un système utilisant la présence d'infiltrats à la radiographie pulmonaire et le ratio entre la pression partielle d'oxygène sur un gaz artériel et la fraction inspirée d'oxygène ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) est utilisé afin de définir les grades de DPG (**Tableau 2.**)^{83,86} Le dernier consensus a conclu que tout patient n'ayant pas d'infiltrat sur sa radiographie pulmonaire était un grade 0 indépendamment de son ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.⁸³

Grade	PaO ₂ /FiO ₂	RXP
0	>300	-
1	>300	+
2	200-300	+
3	<200	+

Tableau 2. – Définition de la DPG selon le ISHLT

La DPG est définie par le ISHLT en fonction du ratio PaO₂/FiO₂ et de la présence d'infiltrats à la radiographie pulmonaire (RXP). (Snell GI *et al.*, JHLT, 2017 ; 36 : 1097-103)

Bien que sa gradation soit standardisée, plusieurs études rapportent des prévalences de DPG divergeant entre 10 et 57%.⁸⁷⁻⁹⁴ En effet, certaines études incluent le grade à 1h^{88,93}, alors que d'autres n'incluent que ceux à 24, 48 ou 72h.^{87,89,90} De manière générale, l'incidence de DPG grade 3 est d'environ 30% dans les premières heures après la transplantation et entre 15 et 20% pour les mesures à 48 et 72h.⁹⁵ Ces différentes études s'entendent pour une augmentation de la mortalité à court et à long terme, spécialement lors de DPG sévère (grade 3).^{83,86-94} L'augmentation de mortalité est davantage prononcée chez les patients avec une DPG persistant sur plusieurs prélèvements sanguins.⁹⁶ Certaines d'entre elles ont également évalué et démontré une augmentation de l'incidence de BOS, une forme de rejet chronique du greffon.⁹¹⁻⁹⁴

Les facteurs de risque de DPG sont multifactoriels et dépendent à la fois du donneur, du receveur et de la technique opératoire. En lien avec le receveur, ces facteurs incluent le sexe féminin, l'origine afro-américaine et l'obésité alors que l'âge ne semble pas être un facteur de risque.^{90,95,97-99} Le diagnostic primaire de transplantation est également prédictif de la DPG, les patients avec FPI, HTAP et sarcoïdose étant ceux avec l'incidence la plus élevée.^{90,95,98} L'hypertension pulmonaire joue un rôle dans le développement de DPG avec une augmentation de 30 % de l'incidence par tranche de 10 mmHg d'augmentation de la pression pulmonaire moyenne.^{90,95,98} L'une des hypothèses soulevées afin d'expliquer l'incidence accrue de DPG dans ce contexte est liée au barotrauma et le bris endothélial secondaire lors de la reperfusion du greffon qui augmente la perméabilité capillaire.⁸⁴ Ainsi, un déclampage progressif

de l'artère pulmonaire du greffon est effectué lors des transplantations sans circulation extracorporelle dans notre centre.

Certains facteurs du donneur ont également été associés à l'incidence de DPG. Parmi ceux-ci, on note le tabagisme, la consommation d'alcool, un traumatisme thoracique, l'aspiration et un donneur de taille significativement plus petit que le receveur.^{90,95} D'autres facteurs sont potentiellement associés à l'incidence de DPG, soit l'âge, les techniques d'oxygénation, les anomalies bronchoscopiques et radiologiques, une ventilation mécanique prolongée et un temps rapproché entre le décès neurologique et le prélèvement.⁹⁵ Le sexe, l'origine ethnique ainsi qu'une différence de sexe entre le receveur et le donneur sont des facteurs de risque qui ont été étudiés, mais dont l'impact sur l'incidence de DPG demeure à déterminer.⁹⁵ Une analyse du registre de l'*United Network for Organ Sharing* (UNOS) a rapporté une incidence accrue de DPG lorsque la cause de décès du donneur était un traumatisme cérébral, une association qui n'a pas été rapportée dans la plupart des autres études.^{90,95,100,101}

Paramètres	Valeur cible
TAM	≥65 mmHg
TAS	≥100 mmHg
TVC	5-10 mmHg
FiO₂	Minimale pour PaO ₂ ≥80 mmHg et SaO ₂ ≥ 95 %
PEEP	5-10 mmHg
Pression inspiratoire de pointe	≤ 30 cm H ₂ O
Volume courant	6-8 mL/kg
Hémoglobine	≥80 g/L

Tableau 3. – Paramètres hémodynamiques pour le maintien du donneur

Ces paramètres ont été déterminés afin d'uniformiser le maintien du donneur et diminuer les risques de barotraumatisme ainsi que le risque d'œdème pulmonaire tout en minimisant les impacts entre le recrutement des différents organes. (Transplant Québec, 2016, https://www.transplantquebec.ca/sites/default/files/eva-gui-001.f_v3.pdf.)

Les techniques de maintien du donneur et la gestion périopératoire ont aussi été associées à l'incidence de DPG. Certaines études ont relié une durée d'ischémie plus longue à une incidence accrue de DPG, mais ces résultats n'ont pas été confirmés lors d'études multicentriques.^{90,95,100} On tente toutefois de limiter la durée d'ischémie à moins de 6 à 8 heures. Le maintien hémodynamique du donneur vise également à diminuer les bris endothéliaux et les dommages secondaires à l'hyperoxygénation.^{95,102} Les paramètres suggérés par Transplant Québec sont détaillés au **Tableau 3.**¹⁰³

Chapitre 2.5.3 : Rejet aigu et chronique

Comme tous les patients receveurs de greffe d'organe solide, le rejet est l'une des complications que l'on tente de prévenir à l'aide de traitements immunosuppresseurs. En transplantation pulmonaire, le régime est principalement constitué d'un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou cyclosporine), d'un inhibiteur du cycle cellulaire (azathioprine ou mycophénolate mofétil) ainsi que de corticostéroïdes tels que la prednisone.^{32,70}

Le rejet peut se présenter sous plusieurs formes. Le rejet hyperaigu est un rejet de type humoral qui se présente dans les premières minutes aux premières heures après la transplantation.⁵⁵ Puisqu'il est secondaire à la présence d'anticorps préformés chez le receveur, il peut être prévenu par les études d'histocompatibilité et est donc très rarement rencontré.^{3,55}

Le rejet aigu se présente typiquement dans les premiers mois à la première année suivant la transplantation pulmonaire.^{3,28,55} Il s'agit d'un rejet de type cellulaire médié par les lymphocytes T qui entraîne une inflammation interstitielle et des dommages à l'endothélium pulmonaire qui arrive chez près de 25 à 30 % des patients dans la première année après la transplantation pulmonaire.^{3,28,55,104} Sa présentation clinique inclut la dyspnée, la toux, la fièvre, un infiltrat pulmonaire ou un épanchement pleural à l'imagerie ou une diminution du VEMS à la spirométrie, mais il peut également être asymptomatique.²⁸ Le diagnostic de rejet aigu est donc confirmé par l'analyse histologique de biopsies transbronchiques.^{28,104} Du point de vue

histologique, la dernière nomenclature du ISHLT a été publiée en 2007.¹⁰⁴ Le rejet aigu est divisé en 5 grades (0 à 4) selon la sévérité de l'envahissement périvasculaire et interstitiel (**Figure 10.**).¹⁰⁴ Le traitement du rejet aigu implique une majoration de l'immunosuppression par le tacrolimus et les corticostéroïdes.¹⁰⁵ Dans les cas plus sévères (grade A2 à A4), l'utilisation de corticostéroïdes intraveineux et l'hospitalisation du patient peuvent être requises. Le nombre d'épisodes de rejet aigu et leur sévérité sont associés au développement de BOS à long terme.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸

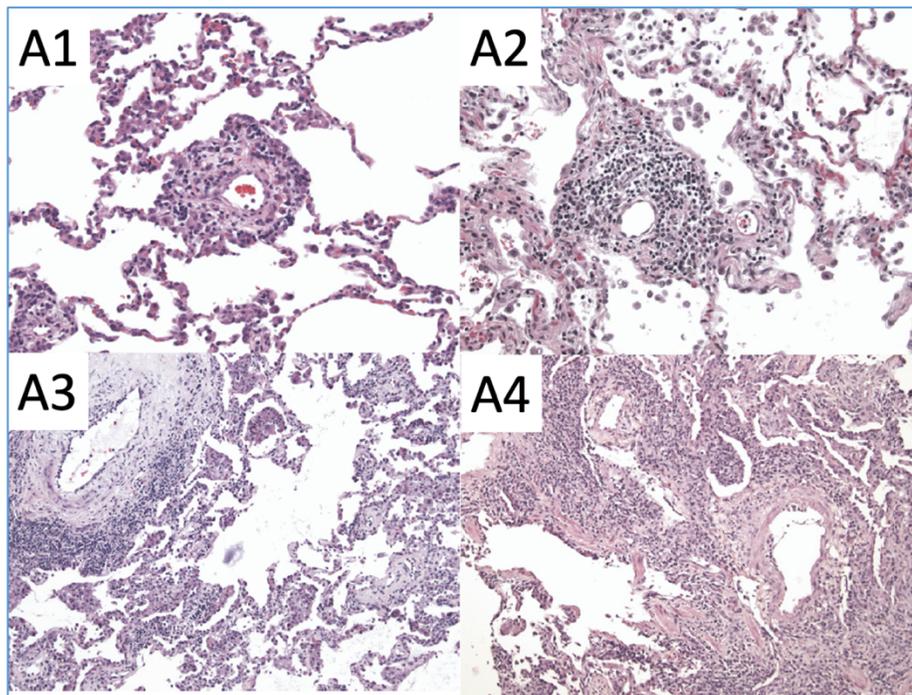


Figure 10. – Classification histologique du rejet aigu par le ISHLT

Classification histologique du rejet aigu publiée par le ISHLT. La classification inclut 5 grades de rejet aigu (A0 à A4). Le grade A0 représente l'absence de rejet aigu avec un parenchyme pulmonaire normal (non illustré). Le grade A1 représente une infiltration minimale périvasculaire de cellules mononucléaires, sans atteinte de l'endothélium, de manière éparse dans le spécimen. Le grade A2 représente une infiltration périvasculaire légère qui est visible à de plus faibles magnifications incluant des cellules mononucléaires et des éosinophiles qui sont absents de la définition du grade A1. Des changements hyperplasiques de l'endothélium peuvent être présents. Le grade A3 représente une infiltration périvasculaire modérée des artérioles et des veinules et une inflammation de l'endothélium. Ce grade est défini par l'envahissement périvasculaire et péribronchiolaire qui peut s'accompagner de collections intra-alvéolaires de macrophages. Le grade A4 représente une infiltration sévère périvasculaire, péribronchiolaire et alvéolaire avec un dommage endothélial proéminent. Il peut être accompagné de nécrose et hémorragie intra-alvéolaire. (Stewart S. et coll. JJHLT 2007 ; 26:1229-42)

Le rejet chronique est un processus de fibrose des petites voies aériennes médié par les lymphocytes B et T qui se développe sur plusieurs mois ou plusieurs années (**Figure 11.**)^{3,55} En transplantation pulmonaire, on parlera de dysfonction chronique du greffon pulmonaire (CLAD : *Chronic Lung Allograft Dysfunction*).¹⁰⁹⁻¹¹¹ Le CLAD est un terme général qui inclut diverses formes de rejet chronique dont le BOS (*bronchiolitis obliterans syndrome*) et le RAS (*restrictive allograft syndrome*) qui sont toutes deux caractérisées par un déclin progressif de la fonction pulmonaire.¹¹⁰⁻¹¹² Le CLAD est responsable de près de 40% des décès plus d'un an après la transplantation pulmonaire.¹¹⁰ Sa prévalence est liée au temps depuis la transplantation avec des prévalences de 47 et 72 % à 5 et 10 ans chez les patients FK.³²

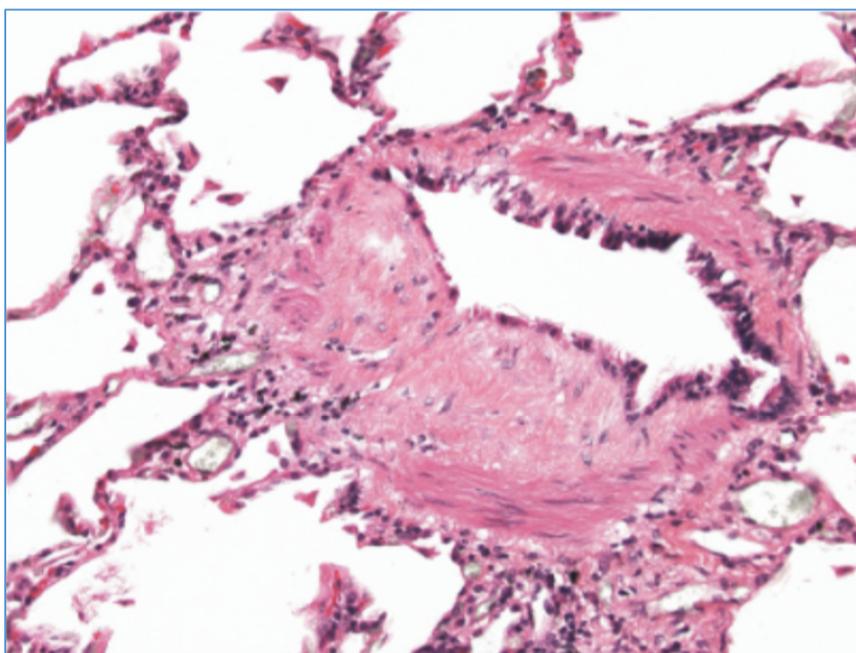


Figure 11. – Coupe histologique démontant le BOS

Coupe histologique démontrant en partie les caractéristiques histologiques du BOS, soit une fibrose hyaline dense de la muqueuse et de la sous-muqueuse des bronchioles résultant en obstruction complète ou partielle des voies respiratoires inférieures. Un infiltrat mononucléaire peut être associé. (Stewart S. et coll. JJHLT 2007 ; 26:1229-42)

Le CLAD est caractérisé par une diminution de plus de 20 % du VEMS par rapport aux valeurs de base sur au moins deux valeurs à plus de 3 semaines d'intervalles après avoir exclu les autres causes.¹¹⁰⁻¹¹² La valeur de base dont il est question est la moyenne des deux meilleures valeurs obtenues après la transplantation pulmonaire.¹¹⁰⁻¹¹² Comme le rejet aigu, le rejet chronique est gradé selon la sévérité de grades allant de 0 à 4.¹¹⁰ Sa suspicion est soulevée par une diminution de 10 % ou plus du VEMS par rapport à la valeur de base.¹¹⁰ Un bilan permettant d'éliminer les autres causes de déclin de la fonction pulmonaire (infection, rejet aigu ou sténose bronchique) est effectué.¹¹⁰ Lorsque l'atteinte de la fonction pulmonaire persiste plus de 3 mois, un diagnostic de CLAD est posé et le grade (**Tableau 4.**) ainsi que le phénotype (**Tableau 5.**) peuvent être déterminés.¹¹⁰ Jusqu'à 30% des patients avec CLAD développent un phénotype RAS, mais le phénotype le plus fréquent demeure le BOS.^{110,113,114}

Grade	Spirométrie
CLAD 0	VEMS >80 % ¹
CLAD 1	VEMS]65-80 %] ¹
CLAD 2	VEMS]50-65 %] ¹
CLAD 3	VEMS]35-50 %] ¹
CLAD 4	VEMS ≤35 % ¹

¹: valeur exprimée par rapport à la valeur de base, soit la moyenne entre les 2 meilleurs résultats obtenus après la transplantation pulmonaire.

Tableau 4. – Gradation clinique du rejet chronique (CLAD)

Ce tableau résume les seuils de VEMS définis par le ISHLT permettant de classer la sévérité du rejet chronique. (Verleden GM et coll. JHLT 2019 ; 38:493-503.)

Type	Obstruction ¹	Restriction ²	Opacités au TDM thoracique ³
BOS	Oui	Non	Non
RAS	Non	Oui	Oui
Mixte	Oui	Oui	Oui
Non défini	Oui	Oui	Non
	Oui	Non	Oui

¹ : L'obstruction est définie comme une diminution du VEMS et du ratio VEMS/CVF <0,7.

² : La restriction est définie comme une diminution de la CPT de 10 % et plus de la valeur de base

³ : Les opacités parenchymateuses décrites doivent concorder avec une fibrose progressive du parenchyme pulmonaire ou de la plèvre compatibles avec une physiologie restrictive.

Tableau 5. – Définition des différents phénotypes de CLAD

Ce tableau résume les phénotypes définis par le ISHLT permettant de classer le CLAD. (Verleden GM et coll. JHLT 2019 ; 38:493-503.)

Le suivi et le traitement des patients avec CLAD permettent d'évaluer la réponse aux traitements et les modifications de phénotype qui peuvent se développer. Une spirométrie devrait être effectuée tous les 3 à 4 mois, une mesure de la CPT annuellement et un TDM thoracique au moment du diagnostic de CLAD.¹¹⁰ La bronchoscopie, le lavage broncho-alvéolaire et les biopsies transbronchiques permettent d'éliminer les causes alternatives de déclin de la fonction pulmonaire, mais sont peu sensibles dans le diagnostic de CLAD.¹¹⁰ Le traitement du rejet chronique comprend plusieurs agents qui n'ont toutefois démontré qu'un effet marginal.¹¹⁰ Certaines études rapportent une amélioration de la fonction pulmonaire avec un traitement d'azithromycine, mais ces bénéfices semblent plus importants chez les patients avec un phénotype obstructif (BOS).^{110,115-117} Le montélukast a également été suggéré comme autre avenue thérapeutique afin de ralentir la progression du rejet chronique, mais son effet demeure controversé.^{118,119}

Chapitre 3 — Problématique, hypothèses de travail et questions de recherche

Plusieurs études au cours des années ont démontré la relation entre la fonction pulmonaire et le risque de mortalité chez les patients FK.^{60,62-65,120} Celles-ci ont mené aux recommandations du ISHLT sur la sélection des candidats à la transplantation pulmonaire détaillées précédemment.³⁷ En FK comme pour certaines maladies pulmonaires terminales, il est attendu que le VEMS diminue progressivement. Toutefois, l'évolution menant au seuil de transplantation est différente d'un patient à l'autre.^{60,62,64,121,122} Certaines de ces études ont évalué les facteurs associés à un déclin plus rapide dans la fonction pulmonaire.^{60,62,64,122} Parmi ceux-ci, on retrouve, la colonisation aux *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*^{62,122}, un statut nutritionnel déficitaire^{62,64,122} et un jeune âge^{60,122}.

Certains auteurs suggèrent que l'évolution temporelle du VEMS devrait être effectuée avec la meilleure valeur annuelle et qu'une référence pour la transplantation devrait être effectuée lorsqu'un VEMS estimé de 20 % serait atteint dans un temps équivalent au temps d'attente moyen du centre local.⁶² Il a bien été démontré qu'un VEMS qui diminue plus rapidement est associé à une augmentation de mortalité en FK.^{60,62,65} D'autres études ont démontré que certains patients ont un VEMS qui diminue graduellement alors que d'autres voient un déclin plus prononcé à partir de l'âge de 15 ans.¹²¹

Toutefois, ces études évaluaient la relation entre la variation de fonction pulmonaire et la survie par rapport au moment de la transplantation.^{60,62-65,120} À ce jour, aucune donnée liant la variation longitudinale du VEMS avec la survie après la transplantation pulmonaire n'est disponible. Ainsi, nous avons émis comme hypothèse que le VEMS évoluait selon certaines trajectoires lors des deux années précédant la transplantation et que ces trajectoires pouvaient être un facteur prédictif de la survie après la transplantation pulmonaire.

Il est bien décrit dans la littérature que la progression de la maladie a un effet sur le statut nutritionnel et qu'un déficit nutritif est associé à une progression plus rapide de la

maladie.^{9,24,123,124} Une étude du registre allemand a démontré une différence allant jusqu'à 20 % de la valeur prédite du VEMS des patients FK malnutris (IMC <19 kg/m² ou poids <80 % de la valeur médiane pour l'âge et le sexe) comparativement à leurs confrères dont le statut nutritionnel était adéquat indépendamment de leur âge et de leur statut de colonisation au *Pseudomonas aeruginosa*.⁹ Certains auteurs ont étudié l'évolution de la prise de poids d'enfants atteints de FK et l'impact sur l'évolution de la fonction pulmonaire.¹²⁴⁻¹²⁶ Selon une étude du Minnesota évaluant l'évolution du poids d'enfants entre 6 et 8 ans, ceux qui avaient un gain de poids constant avaient de meilleures valeurs de VEMS que ceux qui avaient perdu du poids.¹²⁴

Nous avons donc émis comme seconde hypothèse qu'il existait aussi des trajectoires dans l'évolution de l'IMC avant la transplantation et que celles-ci étaient également prédictives de la survie après la transplantation pulmonaire.

Chapitre 4 — Méthodologie

4.1. Population à l'étude

La population à l'étude comprend tous les patients FK (pédiatriques et adultes) ayant reçu une première transplantation pulmonaire bilatérale au CHUM entre le 1^{er} juillet 1997 et le 30 juin 2018 (n=198). Durant la période étudiée, deux patients ont reçu une transplantation hépatique simultanément à leur transplantation pulmonaire. Ceux-ci ont été inclus dans l'étude. Le diagnostic de FK a été effectué selon les lignes directrices canadiennes. Les patients nécessitant une retransplantation ont été inclus en regard de leur première transplantation uniquement.

4.2. Méthodes de la collecte de données

La collecte de données a été effectuée à l'aide des dossiers cliniques des patients suivis au CHUM (sites Hôtel-Dieu, Notre-Dame et CHUM) et des dossiers de transplantation dans la base de données institutionnelle *Transplant7* — V2.3.35. Nous avons étudié les patients 2 ans avant la transplantation, soit la durée moyenne d'un patient sur la liste d'attente et effectué un suivi jusqu'à 10 ans après la transplantation. Les données ont été collectées par le personnel de recherche autorisé en respectant les règles de confidentialité.

Les données démographiques et les antécédents médicaux-chirurgicaux pertinents à la FK ont été recueillis rétrospectivement à l'aide des dossiers des patients transplantés pour les receveurs et les donneurs. Le diagnostic de diabète a été défini par l'insulinodépendance et l'insuffisance pancréatique exocrine par la supplémentation par des enzymes pancréatiques au moment de la greffe.

Les résultats des investigations sérologiques, métaboliques, radiologiques et fonctionnelles effectuées lors de l'évaluation préopératoire ont été répertoriés. Les pathogènes les plus fréquemment rencontrés ainsi que ceux associés à un mauvais pronostic ont été recherchés dans

les cultures bronchiques. La médication a été revue à la recherche de prise de corticostéroïdes ou d'anticoagulants. La classe fonctionnelle est évaluée à chaque suivi à l'aide de la classe du NYHA (**Tableau 6.**). Le pire score a été documenté pour analyse. Le poids des patients mesuré à chaque visite de suivi lors de l'attente ou en clinique de pneumologie (FK) ainsi que les résultats des tests de fonction pulmonaire effectués à ce moment ont été documentés avec leur date respective lorsque celle-ci se situe 2 ans avant la transplantation pulmonaire. Le nombre d'hospitalisations lors des deux années précédant la transplantation a été répertorié.

I	Aucune limitation aux activités physiques. L'activité physique ordinaire n'entraîne pas de fatigue, de palpitations ou de dyspnée hors de proportion.
II	Limitation modérée aux activités physiques. L'activité physique ordinaire entraîne de la fatigue, des palpitations ou de la dyspnée.
III	Limitation marquée aux activités physiques. Confortable au repos. L'activité physique légère entraîne de la fatigue, des palpitations ou de la dyspnée.
IV	Incapable d'effectuer toute activité physique sans inconfort. Symptômes d'insuffisance cardiaque au repos. Augmentation de l'inconfort avec l'initiation de toute activité physique.

Tableau 6. – Classe fonctionnelle du NYHA

Après la transplantation, les patients ont été évalués avec des gaz sanguins artériels afin de déterminer leur score de DPG. Les gaz sanguins sont effectués à l'arrivée aux soins intensifs, puis 12-24-48-72 heures plus tard. Une radiographie pulmonaire est aussi effectuée à l'arrivée aux soins intensifs puis quotidiennement. Le grade DPG a été gradé selon les critères définis par le ISHLT présentés préalablement au chapitre 2.5.2.⁸³ La pire valeur a été incluse pour analyse.

La durée d'intubation et de séjour aux soins intensifs a été calculée. L'utilisation de support ventilatoire (BIPAP, trachéotomie, ECMO) après l'extubation a été documentée. Le diagnostic des complications survenues durant l'hospitalisation a été obtenu par les notes cliniques. Les sténoses et déhiscences d'anastomose bronchique ont été combinées en une catégorie de complications reliées à l'anastomose. Les arythmies supraventriculaires et ventriculaires ont été répertoriées en une catégorie. Les complications gastro-intestinales (iléus, cholestase, colite et

perforation gastro-intestinale) ont également été combinées en une catégorie. La durée totale d'hospitalisation à partir de la transplantation a été calculée.

Le suivi des patients est effectué à la clinique de transplantation pulmonaire du CHUM. La présence de rejet chronique a été définie selon les lignes directrices du ISHLT détaillées au chapitre 2.5.3, soit une diminution du VEMS à moins de 80 % de la valeur de base.¹¹¹ De plus, les traitements de rejet chronique, soit l'azithromycine, le montélukast et un inhalateur combiné d'agonistes bêta₂ à longue durée d'action et de corticostéroïdes ont été documentés avec leur date de début. Certains patients, bien que le seuil du 80 % de la valeur de base n'ait jamais été objectivé, ont été classifiés comme ayant un rejet chronique puisque l'utilisation combinée de ces trois traitements pourrait avoir empêché la progression jusqu'au seuil diagnostique.

4.2.1. Tests de fonction respiratoire

Comme pour la plupart des maladies pulmonaires, les tests de fonction respiratoire dont la spirométrie jouent un rôle clé dans l'évaluation et le suivi des patients FK. Ces examens permettent d'évaluer les débits, les volumes pulmonaires ainsi que la capacité de diffusion.^{3,127,128} Les tests permettent de mesurer le VEMS, soit le volume maximal expiré lors de la première seconde et la CVF, soit le volume total d'une expiration forcée. Afin de rendre les valeurs obtenues comparables, celles-ci sont normalisées en fonction du sexe, de l'âge et de la taille des patients et standardisées en pourcentage de la valeur prédite pour ces paramètres.^{3,5,127,128} Une valeur similaire au VEMS, mais plus spécifique pour les petites bronches est la mesure du débit expiratoire forcé en milieu d'expiration, soit de 25 à 75 % de la période d'expiration forcée.¹²⁷ Toutefois, ce débit est moins sensible puisqu'il existe une grande variabilité interindividuelle limitant son utilisation à des fins diagnostiques.¹²⁷

Les maladies pulmonaires sont généralement définies comme ayant un profil restrictif ou obstructif. Les patients avec un profil restrictif auront des volumes diminués, tels la CPT, avec un indice de Tiffeneau préservé ou augmenté.^{127,128} Les patients FK ont principalement un profil obstructif, soit une diminution de leur indice de Tiffeneau ($VEMS/CVF < 0,70$) et de leur VEMS alors

que les volumes pulmonaires (CPT et VR) seront augmentés.^{127,128} Le paramètre le plus utilisé dans le suivi des patients atteints de FK est le VEMS qui agit de paramètre de référence pour la transplantation pulmonaire lorsque le seuil s'abaisse sous les 30% de la valeur prédite.^{37,121} Ainsi, il s'agit du paramètre pour lequel nous avons jugé pertinent d'effectuer l'analyse par trajectoires en utilisant les pourcentages prédits afin de rendre les courbes comparables entre les patients de sexe, taille et âge différents.

4.3. Analyses statistiques

La variation moyenne de l'IMC et du VEMS (%prédite) deux ans avant la transplantation pulmonaire a été modélisée par une régression linéaire simple pour chaque patient. De cette régression, nous avons obtenu 2 coefficients dans la régression linéaire de chaque patient, soit la pente de régression ainsi que l'ordonnée à l'origine (**Figure 12.**). L'ordonnée à l'origine représente la valeur estimée de l'IMC et du VEMS au moment de la transplantation alors que la pente de régression représente le taux de variation moyen mensuel de ces deux mêmes paramètres. Le taux de variation (pente) de ces paramètres a été documenté et les patients ont été classifiés selon le signe de la pente de cette régression linéaire. Lorsque moins de 3 valeurs étaient disponibles pour l'un ou l'autre des paramètres, la régression linéaire n'a pas été effectuée puisqu'elle risquait d'être biaisée. Ces patients (3 pour l'IMC et 4 pour le VEMS) n'ont donc pas été répartis dans les groupes. Puisque notre objectif est de modéliser les variations longitudinales dans ces paramètres, nous avons convenu de classier les patients en fonction de leur pente de régression. Ainsi, nous avons obtenu une population finale de 193 patients pour l'IMC et 194 patients pour le VEMS. Ces patients ont été répartis entre 2 groupes en fonction du signe de leur pente moyenne (positive ou négative).

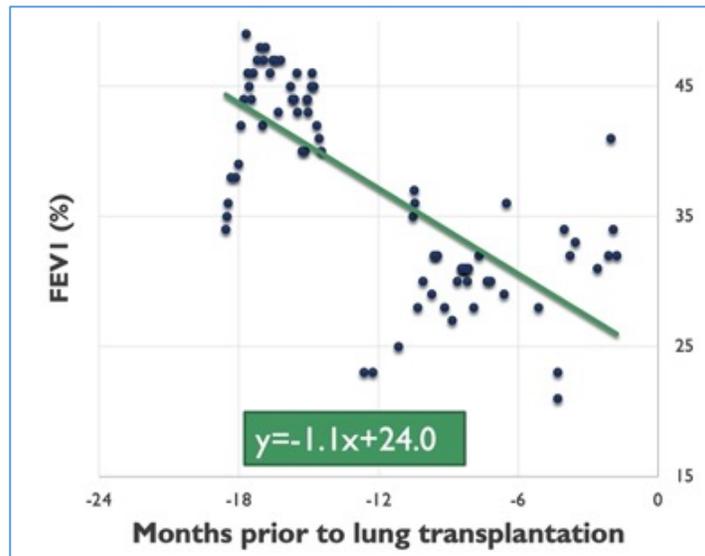


Figure 12. – Régression linéaire du VEMS d'un patient FK 2 ans avant la transplantation

Régression linéaire chez l'un des patients FK pour le paramètre VEMS. Cette régression a été effectuée chez tous les patients qui avaient au moins 3 observations pour chacun des paramètres, soit l'IMC et le VEMS. Le signe de la pente, ici -1,1%/mois, a permis de classer les patients en fonction du signe de celui-ci. Dans cet exemple, le patient a un VEMS estimé à 24% au moment de la transplantation.

Nous avons construit des modèles d'analyse longitudinale par régression linéaire par segments (*piecewise linear random effect models*) utilisant le temps en valeur continue, avec des coudes (*knots*) tous les 4 mois en préopératoire, et un effet aléatoire (*random effect*) pour le patient (pour l'ordonnée à l'origine et la pente). Ce type de modélisation permet de mieux visualiser quand les changements de pente (augmentation ou diminution) ont eu lieu avant la transplantation pulmonaire. L'intervalle de confiance à 95 % de ces valeurs est également modélisé par ce type d'analyse.

Les résultats obtenus sont exprimés par la moyenne et son écart-type ou la médiane et l'écart interquartile pour les variables continues selon l'analyse de distribution de ces variables selon la loi normale et la fréquence (%) pour les variables catégoriques. Pour les variables continues, la comparaison a été effectuée par le test de t de Student pour les moyennes et par le test de

Wilcoxon pour les médianes. Le test du chi-carré a été utilisé afin de comparer les variables catégoriques. La survie des patients a été comparée à l'aide du test du « log-rank ». Le seuil de signification statistique a été déterminé à 5 %.

4.4. Considérations éthiques

Le présent projet a été approuvé par le Comité d'éthique et de la recherche du CHUM (2019-7955, CÉR18.169). Il s'agissait d'une recherche rétrospective sur dossiers sans consentement utilisant les dossiers de patients qui a été effectuée dans le respect de la confidentialité et de l'anonymat. Des autorisations préalables à la consultation des dossiers ont été obtenues de la part des autorités médicales du CHUM, soit par le Directeur des Services Professionnels et par le Comité d'Éthique à la Recherche. Les données collectées ont été conservées dans une base de données codées afin d'assurer la confidentialité de l'information.

4.5 Financement de l'étude

L'étude a été rendue possible grâce au support financier de la Fondation pour la Recherche en chirurgie thoracique de Montréal et de la Chaire Alfonso Minicozzi et Famille de chirurgie thoracique et transplantation pulmonaire de l'Université de Montréal.

Chapitre 5 — Résultats

Notre modèle a permis d'étudier les trajectoires de l'IMC et du VEMS lors des deux années précédant la transplantation pulmonaire chez les patients atteints de FK. Les courbes d'effets mixtes sont illustrées à la **Figure 13**. Lors de l'analyse des patients en fonction de l'IMC, nous avons créé deux groupes en fonction du signe de la pente moyenne. Ainsi, 93 patients (48 %) ont un IMC qui tend à diminuer ($-0,06 \text{ kg/m}^2/\text{mois}$) avant la transplantation alors que 100 patients (52 %) ont plutôt un IMC qui augmente ($0,07 \text{ kg/m}^2/\text{mois}$). Du côté du VEMS, 45 patients (23 %) démontrent une augmentation mensuelle moyenne de 0,29 % alors que 149 patients (77 %) démontrent une diminution mensuelle moyenne de 0,38 %. L'utilisation des modèles à effets mixtes a permis de démontrer une diminution finale de l'IMC dans les 4 mois précédant la transplantation dans le groupe où l'IMC augmente alors qu'il tend à se stabiliser dans le groupe avec pente d'IMC négative. Pour le VEMS, le groupe avec une pente négative a une trajectoire plutôt linéaire alors que chez ceux dont le VEMS s'améliore, on remarque une diminution du VEMS dans les 8 mois précédant la transplantation.

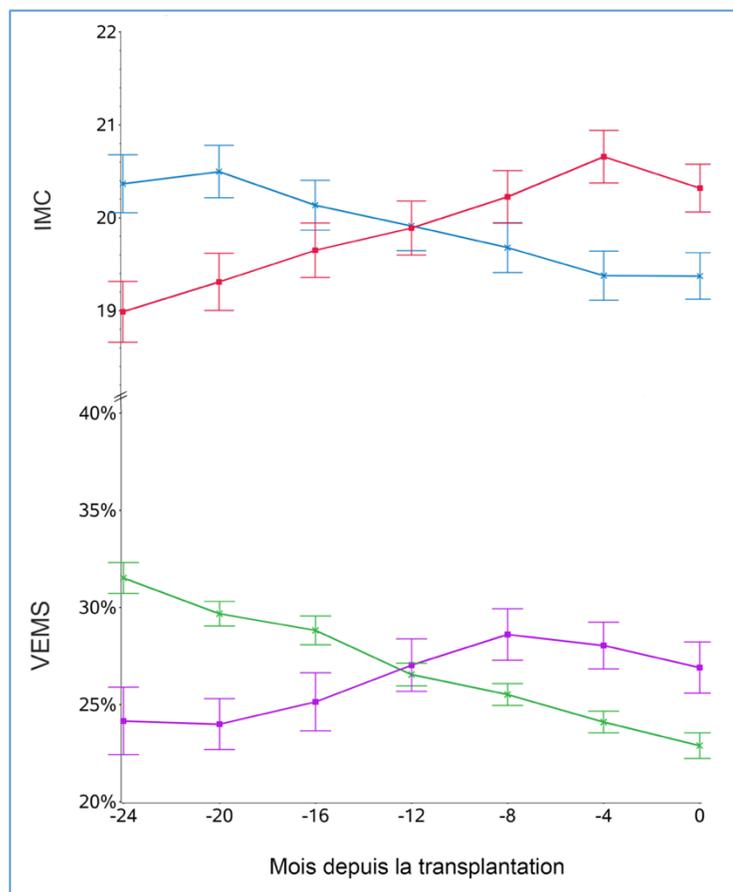


Figure 13. – Trajectoires de l’IMC (kg/m²) et du VEMS (%préd) des patients FK avant la transplantation pulmonaire

Courbes démontrant la trajectoire de l’IMC (kg/m²) et du VEMS (%préd) en fonction des mois avant la transplantation avec l’écart de confiance à 95 %. Des modèles à effets mixtes ont été utilisés avec des nœuds tous les 4 mois. (Bleu : IMC pente négative, rouge : IMC pente positive, vert : VEMS pente négative et mauve : VEMS pente positive)

Les données démographiques ont été comparées et aucune différence dans le sexe, l’âge, les comorbidités et l’utilisation de corticostéroïdes ou de gavage n’a été notée entre les groupes définis en fonction de leur pente de VEMS ou d’IMC (**Tableau 7.**, p.70). Les patients dont l’IMC diminue ont un IMC mesuré plus faible (19 vs 20 kg/m², $p_1=0,037$) au moment de la transplantation. Lorsque l’on compare l’IMC au moment de la transplantation entre les groupes dont le signe de la pente de VEMS diffère, nous n’obtenons aucune différence (20 vs 20 kg/m², $p_2=0,726$).

Pour l’évaluation fonctionnelle, aucune différence n’a été notée lorsque les groupes sont comparés selon leur pente d’IMC (**Tableau 8.** p.71). Chez les patients dont le VEMS augmente, on

note une meilleure CVF ainsi qu'un meilleur VEMS au moment de la transplantation (respectivement 39 vs 44 % $p_2=0,004$ et 24 vs 28 % $p_2=<0,001$). La DLCO des patients avec une pente de VEMS positive est 53 % comparativement à 60 % pour ceux dont la pente est négative ($p_2=0,046$).

Les analyses des sérologies n'ont pas démontré de différence significative entre les groupes dans le PRA (panel réactif d'anticorps) et les cultures bronchiques pour la majorité des pathogènes (**Tableau 9.** p.72). Une prévalence accrue de SARM est retrouvée dans les cultures des patients du groupe dont le VEMS diminue (23 vs 6,8 % $p_2=0,018$).

Les données démographiques des donneurs ont été comparées (**Tableau 10.** p.73). L'âge, le sexe, l'historique de tabagisme du donneur ainsi que la cause de décès et la PaO₂ au prélèvement ne sont pas statistiquement différents entre les groupes tant en fonction des pentes d'IMC que des pentes de VEMS. Les données périopératoires sur la durée d'ischémie et le recours à la circulation extracorporelle ont été analysées et n'ont pas démontré de différence statistiquement significative dans les deux modèles (**Tableau 11.** p.74).

Les données liées à l'ischémie-reperfusion ainsi qu'au support ventilatoire (**Tableau 12.** p.75) et les complications postopératoires (**Tableau 13.** p.76) ne sont pas différentes entre les groupes. L'incidence d'arythmie varie de 10 à 15 % dans chacun des groupes et il s'agit pour la plupart d'arythmies supraventriculaires et d'un cas d'arythmie ventriculaire. Les complications gastro-intestinales sont présentes dans 18 à 32 % des patients selon les groupes et incluent des cas d'iléus, de cholestase, de perforation digestive et de colite à *Clostridium difficile*. L'ensemble de la cohorte présente un total de 11 cas de complications liées à l'anastomose bronchique, soit des déhiscences et fistules bronchopleurales (4 cas) et des sténoses bronchiques (7 cas).

n*	IMC		p-value ₁	VEMS		p-value ₂
	Pente négative 93	Pente positive 100		Pente négative 149	Pente positive 45	
Facteurs démographiques						
Âge, années	32 ± 9	30 ± 9	0,252	31 ± 9	31 ± 9	0,870
Homme	41 (44)	51 (51)	0,337	70 (47)	22 (49)	0,822
Diabète	55 (59)	55 (55)	0,562	83 (56)	26 (58)	0,806
Utilisation d'enzymes pancréatiques	91 (98)	96 (96)	0,459	143 (96)	44 (98)	0,569
Dysfonction hépatique	27 (29)	24 (24)	0,428	40 (27)	10 (22)	0,534
Chirurgie des sinus	44 (47)	38 (38)	0,191	61 (41)	22 (49)	0,345
IMC, kg/m ²	19 ± 3	20 ± 3	0,037	20 ± 3	20 ± 2	0,726
Créatinine préopératoire, µmol/L	55 [41, 69]	59 [48, 71]	0,439	57 [45, 69]	60 [46, 72]	0,455
Pleurodèse au talc	11 (12)	6 (6)	0,153	14 (9,4)	3 (6,7)	0,570
Histoire de tabagisme	4 (4,3)	13 (13)	0,030	11 (7,5)	5 (12)	0,364
Utilisation de corticostéroïdes <i>per os</i>	17 (18)	13 (13)	0,326	19 (13)	10 (23)	0,104
Gastrojéjunostomie d'alimentation	25 (27)	31 (31)	0,529	44 (30)	12 (27)	0,710

Valeurs exprimées n (%), moyenne ± écart-type, médiane [écart interquartile] (nombre).
P-value₁ : degré de signification statistique en comparant les groupes selon le signe de la pente de l'IMC ; P-value₂ : degré de signification statistique en comparant les groupes selon le signe de la pente du VEMS
*Parmi les 198 patients, 5 patients dans le groupe IMC et 4 patients dans le groupe VEMS n'ont pu être classifiés selon leur trajectoire puisqu'ils avaient moins de 3 observations de ces paramètres avant la transplantation

Tableau 7. – Facteurs démographiques des receveurs à la transplantation pulmonaire

n*	IMC		p-value ₁	VEMS		p-value ₂
	Pente négative 93	Pente positive 100		Pente négative 149	Pente positive 45	
Classe NYHA, n (%)			0,839			0,382
II	29 (33)	32 (32)		50 (35)	11 (26)	
III	50 (57)	60 (61)		80 (56)	29 (67)	
IV	8 (9,2)	7 (7,1)		14(10)	3 (7,0)	
Tests de fonction respiratoire^λ						
CVF (%)	40 ± 12	41 ± 13	0,615	39 ± 12	44 ± 10	0,004
VEMS (%)	24 ± 6	25 ± 7	0,240	24 ± 6	28 ± 8	<0,001
DLCO (%)	59 ± 16 (67)	58 ± 18 (80)	0,917	60 ± 18 (116)	53 ± 15 (31)	0,046
Temps sur la liste d'attente, mois	16 [9, 24]	15 [12, 20]	0,467	16 [11, 22]	15 [9, 22]	0,468
Nombre d'hospitalisations sur 2 ans	4,0 [2,0, 7] (81)	5,0 [2,0, 7] (94)	0,361	5,0 [2,0, 7] (133)	2,0 [2,0, 7] (41)	0,391
Utilisation d'oxygène préopératoire	88 (95)	96 (96)	0,650	144 (97)	41 (91)	0,122
Besoins en oxygène, L/min au repos	2,5 [2,0, 3]	2,8 [2,0, 4]	0,396	3,0 [2,0, 4]	2,5 [2,0, 4]	0,646
Utilisation de BIPAP	42 (48)	48 (48)	0,975	65 (4)	23 (51)	0,532
Admission aux soins intensifs préopératoire	13 (14)	8 (8,0)	0,183	19 (10)	4 (8,9)	0,816
Intubation préopératoire	5 (5,4)	3 (3,0)	0,408	5 (3,4)	3 (6,7)	0,328
ECMO préopératoire	2 (2,2)	2 (2,0)	0,942	1 (0,67)	3 (6,7)	0,013

Valeurs exprimées n (%), moyenne ± écart-type, médiane [écart interquartile] (nombre).

Abréviations : BIPAP : *Bilevel positive airway pressure*, CVF : capacité vitale forcée, DLCO : capacité de diffusion au monoxyde de carbone, ECMO : *extracorporeal membrane oxygenator*, NYHA : *New York Heart Association*, VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde.

P-value₁ : degré de signification statistique en comparant les groupes selon le signe de la pente de l'IMC ; P-value₂ : degré de signification statistique en comparant les groupes selon le signe de la pente du VEMS

*Parmi les 198 patients, 5 patients dans le groupe IMC et 4 patients dans le groupe VEMS n'ont pu être classifiés selon leur trajectoire puisqu'ils avaient moins de 3 observations de ces paramètres avant la transplantation

^λ: dernière valeur effectuée avant la transplantation pulmonaire

Tableau 8. – Évaluation fonctionnelle et état clinique des receveurs FK au moment de la transplantation

n*	IMC		p-value ₁	VEMS		p-value ₂
	Pente négative 93	Pente positive 100		Pente négative 149	Pente positive 45	
PRA positif	32 (37)	26 (28)	0,186	46 (33)	13 (32)	0,890
PRA, %	13 [4, 29] (32)	5 [2, 25] (26)	0,118	12 [3, 23]	18 [3, 28]	0,673
BCC	10 (11)	4 (4,0)	0,071	10 (6.7)	4 (8.)	0,621
Aspergillus	53 (57)	57 (57)	0,999	85 (57)	28 (62)	0,537
SARM	21 (24)	14 (15)	0,117	32 (23)	3. (6,8)	0,018
Stenotrophomonas maltophilia	35 (39)	37 (39)	0,993	58 (41)	15 (34)	0,404
Mycobactéries non tuberculeuse	3 (3,4)	1 (1,1)	0,276	4 (2,9)	0 (0)	0,259
Pseudomonas aeruginosa	79 (88)	90 (92)	0,356	128 (89)	41 (91)	0,672

Valeurs exprimées n (%), moyenne ± écart-type, médiane [écart interquartile] (nombre).

Abréviations : PRA : panel réactif d'anticorps, BCC : complexe *Burkholderia cepacia*, SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline.

P-value₁ : degré de signification statistique en comparant les groupes selon le signe de la pente de l'IMC ; P-value₂ : degré de signification statistique en comparant les groupes selon le signe de la pente du VEMS

*Parmi les 198 patients, 5 patients dans le groupe IMC et 4 patients dans le groupe VEMS n'ont pu être classifiés selon leur trajectoire puisqu'ils avaient moins de 3 observations de ces paramètres avant la transplantation

Tableau 9. – Sérologies et cultures bronchiques des receveurs FK

n*	IMC		p-value ₁	VEMS		p-value ₂
	Pente négative 93	Pente positive 100		Pente négative 149	Pente positive 45	
Âge, années	34 ± 14	37 ± 15	0,168	35 ± 14	34 ± 16	0,702
Homme	45 (48)	50 (50)	0,823	73 (49)	23 (51)	0,803
Histoire de tabagisme	27 (31)	27 (29)	0,770	40 (28)	13 (33)	0,612
PaO ₂ au prélèvement, mmHg	483 ± 104	473 ± 77	0,464	477 ± 71	486 ± 135	0,556
Cause de décès			0,541			0,641
Polytraumatisme	2 (2,2)	0 (0)		2 (1,3)	0 (0)	
Traumatisme cérébral	26 (28)	37 (37)		52 (35)	13 (29)	
AVC/neurologique	41 (44)	41 (41)		61 (41)	21 (47)	
DDC	3 (3,2)	4 (4,0)		4 (2,7)	3 (6,7)	
Autres	20 (22)	17 (17)		28 (19)	8 (18)	

Valeurs exprimées n (%), moyenne ± écart-type, médiane [écart interquartile] (nombre).
 Abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral, DDC : don par décès cardiocirculatoire
 P-value₁ : degré de signification statistique en comparant les groupes selon le signe de la pente de l'IMC ; P-value₂ : degré de signification statistique en comparant les groupes selon le signe de la pente du VEMS
 *Parmi les 198 patients, 5 patients dans le groupe IMC et 4 patients dans le groupe VEMS n'ont pu être classifiés selon leur trajectoire puisqu'ils avaient moins de 3 observations de ces paramètres avant la transplantation

Tableau 10. – Caractéristiques démographiques des donneurs

n*	IMC		p-value ₁	VEMS		p-value ₂
	Pente négative 93	Pente positive 100		Pente négative 149	Pente positive 45	
Durée d'ischémie du greffon, min						
Premier poumon	152 [120, 216]	147 [120, 219]	0,896	153 [120, 220]	143 [122, 216]	0,536
Second poumon	255 [219, 315]	254 [222, 326]	0,754	254 [222, 315]	255 [216, 327]	0,789
Utilisation de CEC	55 (59)	55 (55)	0,562	83 (56)	26 (58)	0,806
Hors-CEC	81 (87)	83 (83)		126 (85)	38 (84)	
CEC élective	5 (5,4)	13 (13)		14 (9,4)	4 (8,9)	
CEC urgente	7 (7,5)	4 (4,0)		9 (6,0)	3 (6,7)	
Durée de CEC, min	117 ± 58 (12)	120 ± 62 (16)	0,895	117 ± 56 (22)	114 ± 73 (7)	0,898

Valeurs exprimées n (%), moyenne ± écart-type, médiane [écart interquartile] (nombre).
 Abréviations : CEC : circulation extracorporelle.
 P-value₁ : degré de signification statistique en comparant les groupes selon le signe de la pente de l'IMC ; P-value₂ : degré de signification statistique en comparant les groupes selon le signe de la pente du VEMS
**Parmi les 198 patients, 5 patients dans le groupe IMC et 4 patients dans le groupe VEMS n'ont pu être classifiés selon leur trajectoire puisqu'ils avaient moins de 3 observations de ces paramètres avant la transplantation*

Tableau 11. – Données périopératoires

n*	IMC		p-value ₁	VEMS		p-value ₂
	Pente négative 93	Pente positive 100		Pente négative 149	Pente positive 45	
Pire score de DPG			0,956			0,563
DPG 0	17 (18)	16 (16)		27 (18)	5 (11)	
DPG 1	34 (37)	40 (40)		53 (36)	20 (44)	
DPG 2	25 (27)	26 (26)		42 (28)	11 (24)	
DPG 3	16 (17)	18 (18)		26 (18)	9 (20)	
Utilisation d'époprosténol en inhalation	58 (64)	60 (62)	0,790	84 (58)	31 (70)	0,136
Temps pour obtenir FiO₂ 40 % et PEEP 5 mmHg, heures	4 [2, 9] (84)	6 [2, 15] (84)	0,163	4 [2, 11] (129)	8 [4, 16] (40)	0,032
Durée de première ventilation, heures	17 [10, 32] (87)	16 [10, 29] (94)	0,588	16 [10, 32] (141)	19 [12, 31] (42)	0,445
Utilisation de BIPAP après extubation	15 (16)	15 (16)	0,873	23 (16)	9 (21)	0,437
– Durée d'utilisation du BIPAP, heures	12 [3, 40] (15)	9 [2, 40] (15)	0,901	12 [4, 37] (24)	20 [4, 51] (8)	0,827
Trachéostomie	9 (10)	8 (8,0)	0,681	10 (6,7)	6 (13)	0,157
ECMO	2 (2,2)	3 (3,0)	0,710	3 (2,0)	2 (4,4)	0,367
Durée de séjour à l'USI, jours	5,0 [3,0, 8]	5,0 [3,0, 7]	0,537	5,0 [3,0, 7]	5 [3, 10]	0,570
Réadmission à l'USI	7 (7,8)	8 (8,2)	0,906	11 (7,5)	5 (12)	0,397
Réintubation	13 (14)	8 (8,3)	0,198	18 (12)	3 (7,0)	0,320
– Journée postopératoire à la réintubation	7 [4, 8] (9)	6 [4, 40] (4)	0,938	7 [3, 13] (11)	7,0 [7,0, 7] (2)	>0,999

Valeurs exprimées n (%), moyenne ± écart-type, médiane [écart interquartile] (nombre).

Abréviations : BIPAP : *Bilevel positive airway pressure*, DPG : *dysfonction primaire du greffon*, ECMO : *extracorporeal membrane oxygenator*.

P-value₁ : degré de signification statistique en comparant les groupes selon le signe de la pente de l'IMC ; P-value₂ : degré de signification statistique en comparant les groupes selon le signe de la pente du VEMS

*Parmi les 198 patients, 5 patients dans le groupe IMC et 4 patients dans le groupe VEMS n'ont pu être classifiés selon leur trajectoire puisqu'ils avaient moins de 3 observations de ces paramètres avant la transplantation

Tableau 12. – Dysfonction primaire du greffon et support ventilatoire postopératoire

n*	IMC		p-value ₁	VEMS		p-value ₂
	Pente négative 93	Pente positive 100		Pente négative 149	Pente positive 45	
Hémothorax	13 (14)	11 (11)	0,512	17 (11)	8 (18)	0,271
Insuffisance respiratoire [§]	8 (8,8)	6 (6,1)	0,472	10 (6,8)	4 (9,3)	0,573
Pneumonie/bronchite	63 (68)	69 (69)	0,851	99 (66)	36 (80)	0,083
Complication reliée à l'anastomose bronchique	6 (6,7)	5 (5,0)	0,623	7 (4,8)	4 (9,1)	0,280
Arythmies postopératoires	14 (15)	11 (11)	0,370	22 (15)	4 (9,1)	0,326
Complications gastro-intestinales	16 (18)	25 (25)	0,212	29 (20)	14 (32)	0,088
Insuffisance rénale aiguë	36 (40)	38 (38)	0,825	56 (38)	17 (39)	0,924
Dialyse postopératoire	3 (3,3)	5 (5,1)	0,537	5 (3,4)	3 (6,7)	0,337
Complications neuropsychiatriques	22 (24)	23 (23)	0,879	36 (24)	9 (21)	0,644
Durée de séjour hospitalier, jours	22 [19, 30]	22 [18, 29]	0,633	22 [18, 29]	26 [19, 35]	0,169
Mortalité 30 jours intrahospitalière	4 (4,3)	4 (4,0)	0,916	7 (4,7)	1 (2,2)	0,464
Mortalité intrahospitalière	5 (5,4)	4 (4,0)	0,650	7 (4,7)	2 (4,4)	0,944

Valeurs exprimées n (%).

P-value₁ : degré de signification statistique en comparant les groupes selon le signe de la pente de l'IMC ; P-value₂ : degré de signification statistique en comparant les groupes selon le signe de la pente du VEMS

**Parmi les 198 patients, 5 patients dans le groupe IMC et 4 patients dans le groupe VEMS n'ont pu être classifiés selon leur trajectoire puisqu'ils avaient moins de 3 observations de ces paramètres avant la transplantation*

[§] intubation requise sur plus de 7 jours après la transplantation

Tableau 13. – Complications et mortalité postopératoires des patients FK

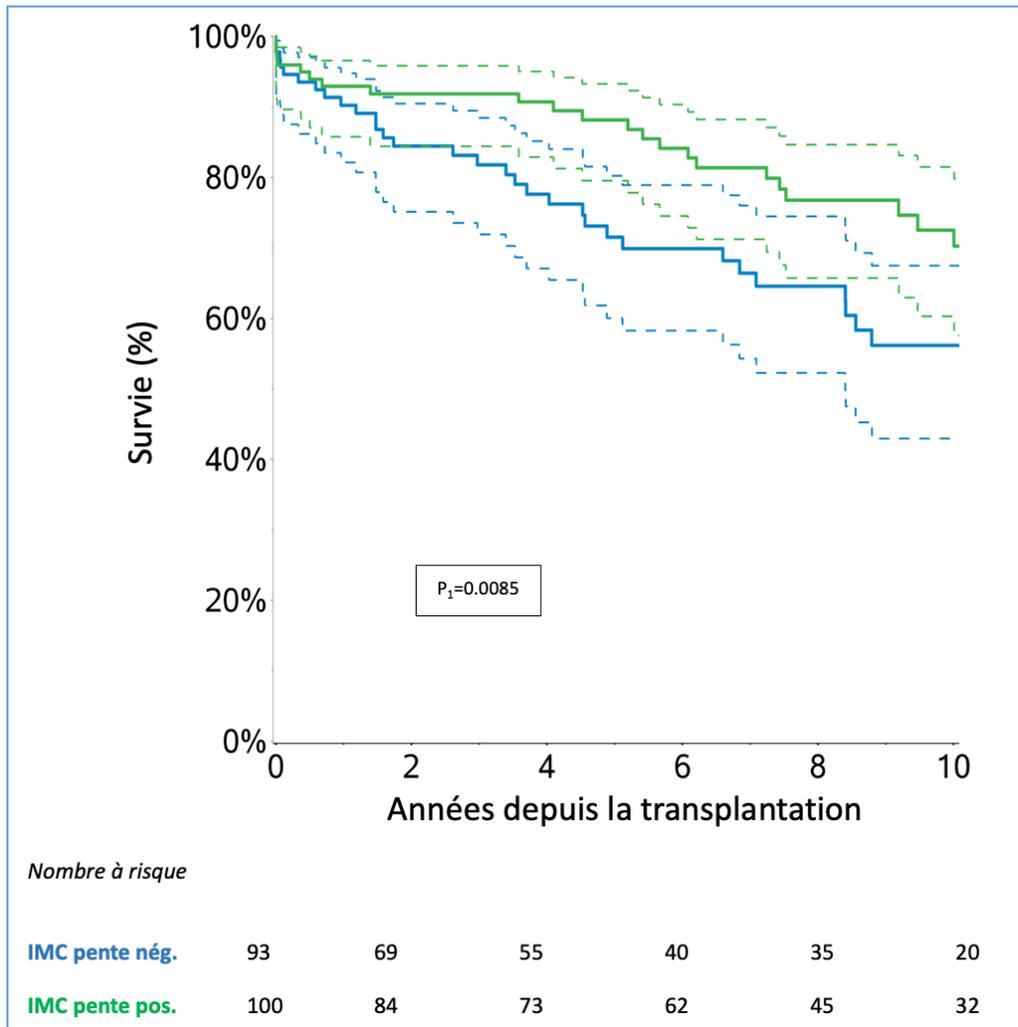


Figure 14. – Courbe de survie de Kaplan Meier en fonction du signe de la pente de l’IMC

Les courbes démontrent une survie supérieure (avec intervalle de confiance à 95 %) dans le groupe avec un IMC dont la pente est positive (vert) par rapport au groupe avec un IMC dont la pente est négative (bleu).

La survie postopératoire a été modélisée avec des courbes de Kaplan-Meier. Pour l’IMC, on remarque un bénéfice de survie chez les patients dont l’IMC augmente par rapport au groupe dont l’IMC diminue (**Figure 14.**). La survie à 1 an, 5 ans et 10 ans est de respectivement 90 %, 71 % et 56 % pour les patients avec une pente d’IMC négative comparativement à 93 %, 88 % et 73 % pour les patients dont l’IMC a une pente positive ($p_1=0,0085$). Pour le VEMS, la survie à 1 an, 5 ans et 10 ans est respectivement de 91 %, 80 % et 63 % pour les patients avec une pente de VEMS

négative alors qu'elle est de 93 %, 84 % et 73 % pour les patients avec pente de VEMS positive sans différence significative ($p_2=0,4661$) (Figure 15.).

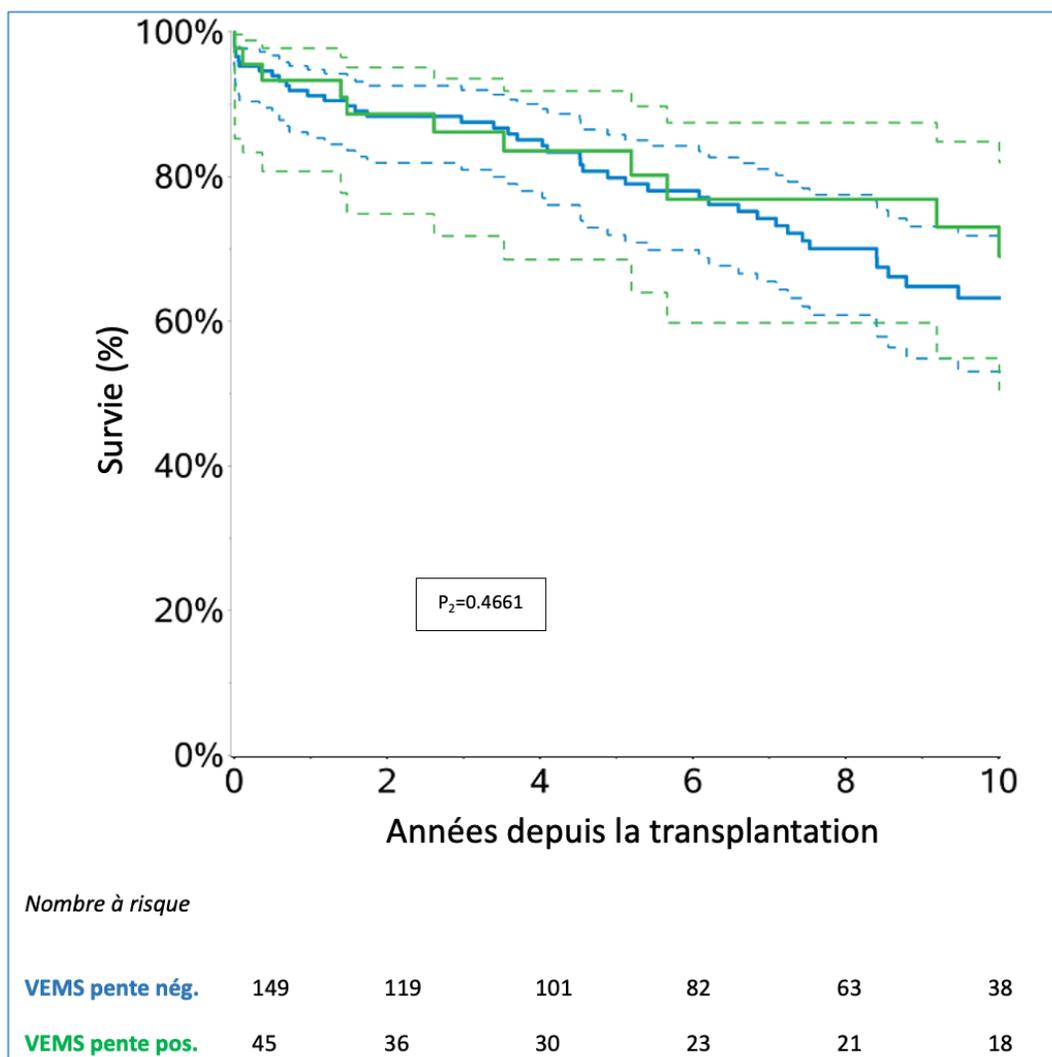


Figure 15. – Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction du signe de la pente du VEMS

Les courbes illustrent la survie (avec intervalle de confiance à 95 %) des patients avec un VEMS dont la pente est négative (en bleu) ou positive (en vert). La survie n'est pas statistiquement différente entre les deux groupes.

Afin de valider l'influence des trajectoires de l'IMC sur les trajectoires du VEMS, nous avons validé la répartition des patients en fonction de leur trajectoire d'IMC et de VEMS. Ainsi, nous remarquons que la répartition des patients est relativement similaire entre les différents groupes (**Tableau 14.**). Les patients ayant une pente négative d'IMC n'ont donc pas tous une pente négative de VEMS tout comme ceux avec une pente positive d'IMC n'ont pas tous une pente de VEMS positive.

	IMC pente pos. (n=100)	IMC pente nég. (n=93)
VEMS pente pos. (n=45)	30	14
VEMS pente nég. (n=149)	69	77

Tableau 14. – Interaction des trajectoires de l'IMC et du VEMS

Ce tableau démontre la répartition des patients dans l'un des groupes de pente d'IMC en fonction de leur pente de VEMS et de pente de VEMS en fonction de l'IMC. Notons que le total des patients ne respecte pas le total de chacune des catégories puisque les patients exclus en fonction du nombre d'observations pour l'IMC ne l'étaient pas nécessairement pour le VEMS et vice-versa.

Chapitre 6 — Discussion

Dans cette étude, nous avons examiné les changements longitudinaux (trajectoires) de l'IMC et du VEMS lors des deux années précédant la transplantation pulmonaire dans une cohorte de patients atteints de FK. Nos résultats ont démontré que la trajectoire préopératoire de l'IMC dans cette population est prédictive de la survie après la transplantation pulmonaire, avec une survie diminuée dans le groupe dont l'IMC diminue lors des deux années précédant la transplantation ($p_1=0.0085$). Tel que mentionné dans une revue d'Hadjiiladis et coll., un pauvre statut nutritionnel est un facteur associé à une mortalité accrue après la transplantation pulmonaire.¹²⁰ Notre modèle a permis de mettre en évidence deux phénotypes de patients, soit ceux dont l'IMC diminue et ceux dont l'IMC augmente avant la transplantation.

Ces deux phénotypes mènent à un IMC moyen de respectivement 19 et 20 kg/m² au moment de la transplantation ($p_1=0,037$), soit un IMC que l'on jugerait acceptable cliniquement puisqu'un IMC inférieur à 17 kg/m² est considéré comme une contre-indication relative dans les lignes directrices du ISHLT.³⁷ Malgré une supplémentation à l'aide de gavage similaire entre les groupes (27 vs 31 %, $p_1=0.529$), 45 % (25/56) des patients qui reçoivent un supplément demeurent avec une pente d'IMC négative.

Tel que décrit dans la littérature, l'augmentation de la dépense énergétique en FK est multifactorielle. Elle est due soit à l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine, soit à l'augmentation de l'énergie requise afin d'effectuer une absorption des nutriments ou par l'augmentation du métabolisme basal et l'augmentation du travail requis pour une respiration efficace.²² La réponse au stress induite par la maladie entraîne la relâche de médiateurs inflammatoires et d'hormones entraînant un hypermétabolisme qui utilise les réserves protéiques, lipidiques et glucidiques de l'organisme.¹²⁹ De plus, cet état inflammatoire impacte négativement l'absorption des nutriments ce qui augmente d'autant plus la perte de masse maigre.¹²⁹ Cela suggère que l'impossibilité à augmenter le poids d'un patient FK malgré la supplémentation calorique est davantage le reflet d'un processus inflammatoire multifactoriel chronique qu'un défaut de supplémentation calorique. Ainsi, certains patients auraient un

catabolisme surpassant ce qu'il est possible de compenser par les suppléments d'alimentation entérale. Dans la population de soins intensifs, le catabolisme est associé à une augmentation du risque infectieux et de la mortalité.¹²⁹ Ainsi, notre modèle suggère que ces patients, à haut risque de morbidité, devraient être suivis de près, optimisés du point de vue nutritionnel et potentiellement transplantés plus précocement que les patients chez qui la supplémentation permet d'améliorer l'IMC afin de potentiellement améliorer les résultats de la transplantation pulmonaire dans cette population.

Bien que le déclin de la fonction pulmonaire soit associé au statut nutritionnel, nous n'avons pu mettre en évidence une relation entre les trajectoires de l'IMC et du VEMS avant la transplantation pulmonaire (**Tableau 14**).^{124,125} Les patients ayant une amélioration de leur VEMS n'ont pas nécessairement d'amélioration de leur IMC. Ainsi, l'augmentation de la mortalité chez les patients dont l'IMC diminue n'est pas relié à une pente de VEMS négative.

Actuellement, bien que les lignes directrices suggèrent d'inscrire les patients dont le VEMS a un déclin rapide, un nombre accru d'exacerbations ou la nécessité de ventilation non invasive sur la liste d'attente de transplantation, la définition du déclin rapide n'est pas standardisée et est laissée à la discrétion du médecin traitant.³⁷ Notre modèle a mis en évidence une amélioration du VEMS chez 25 % des patients en attente de transplantation dans notre cohorte, bien qu'il n'y ait pas de différence entre les classes fonctionnelles du NYHA et l'utilisation d'oxygène à domicile ou de ventilation non invasive selon le signe de la pente du VEMS. L'histoire naturelle de la FK est un déclin de la fonction pulmonaire, toutefois, tel que mentionné, 25 % des patients de notre cohorte ont augmenté leur VEMS dans les 2 années précédant la transplantation.^{1,3,10} L'amélioration du VEMS démontrée est cependant transitoire jusqu'à 8 mois avant la transplantation. Cliniquement, il est probable que les patients ayant un VEMS inférieur à 30 % soient suivis de manière plus rapprochée que les patients dont le VEMS est supérieur à 30 % et ainsi, que les traitements en cas d'exacerbation infectieuse soient instaurés plus tôt. Cela pourrait limiter la perte de la fonction pulmonaire après une exacerbation.

Contrairement à la survie en l'absence de transplantation, la survie et les complications après la transplantation pulmonaire ne semblent pas affectées par la trajectoire du VEMS.⁶² En MPOC, le

VEMS n'est pas reconnu comme un facteur prédictif de la mortalité chez les patients en attente de transplantation dans un modèle multivarié.¹³⁰ Le modèle de BODE incluant l'IMC et le niveau fonctionnel était davantage prédictif de la mortalité dans la population MPOC que le VEMS.¹³⁰ De plus, les trajectoires préopératoires du VEMS n'ont pas d'impact sur la survie après la transplantation selon notre étude. Il est probable que les changements du VEMS, tel que démontré en MPOC, soient de faible amplitude et qu'une différence cliniquement significative ne puisse en être extraite.¹³⁰

De plus, comme les poumons atteints de la maladie sont remplacés par des greffons, l'impact de la progression de la maladie au niveau pulmonaire est éliminé. En revanche, la sévérité et la progression de la maladie a un impact sur d'autres systèmes tel que suggéré par les trajectoires de l'IMC.¹²⁴ Ainsi, bien qu'un patient dont le VEMS diminue soit inquiétant cliniquement, il demeure primordial de valider l'impact de la maladie sur ses autres systèmes avant d'envisager une transplantation plus urgente. L'analyse des trajectoires post-transplantation pourrait être effectuée afin de valider la présence d'une corrélation entre les cultures bronchiques avant la transplantation et la récupération de la fonction pulmonaire après la transplantation pulmonaire.

D'autres facteurs influençant la survie post-transplantation chez les patients FKP ont été évalués. La prévalence de *B. cepacia* dans notre cohorte est relativement faible (7 %) alors que ces patients étaient initialement refusés pour la transplantation dans notre centre. La prévalence de cette bactérie n'est pas associée aux groupes dont la trajectoire de l'IMC ou du VEMS diminue par rapport à ceux dont les trajectoires augmentent. Outre la fonction pulmonaire, l'hypertension pulmonaire et la tolérance à l'effort sont des facteurs reconnus pour influencer la survie après la transplantation pulmonaire pour lesquels nous n'avons pas démontré d'association avec l'une ou l'autre des trajectoires.¹³¹⁻¹³⁴ Nous n'avons également pas démontré de relation entre le pire score de DPG et l'un ou l'autre des groupes ce qui aurait pu être un facteur confondant dans l'analyse de la survie à court et long terme après la transplantation. De manière générale, la survie des patients FK transplantés dans notre institution est excellente avec une survie globale à 1 an, 5 ans et 10 ans de respectivement 92, 81 et 66 % comparativement à 89, 66 et 50 % dans le registre du ISLHT.³²

Notre modèle est limité par sa nature rétrospective et le nombre variable de mesures d'IMC et de VEMS entre les patients affectant la précision de la régression linéaire. Nous n'avons pu standardiser le nombre de mesures par patient ainsi que leur relation temporelle avec le moment de la transplantation étant donné l'impossibilité de prédire le moment de la transplantation. De plus, des périodes où les patients étaient hospitalisés ont pu créer des périodes avec moins de mesures de leur statut nutritionnel et leur VEMS diminuant la force de la régression. D'autres paramètres tels que le 6MWT auraient pu être utilisés, mais le nombre limité de mesures pour ce paramètre ne nous aurait pas permis d'effectuer une régression linéaire efficace.

Chapitre 7 — Conclusion

À notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant l'influence des variations de l'IMC et du VEMS avant la transplantation pulmonaire sur la survie après la transplantation pulmonaire chez les patients atteints de FK. Nos résultats suggèrent que la trajectoire de l'IMC peut être utilisée comme marqueur pronostic de la survie après la transplantation. Ainsi, ces patients pourraient potentiellement bénéficier d'un suivi plus rapproché et d'un traitement plus agressif afin d'améliorer leur statut nutritionnel et maximiser les résultats de la transplantation pulmonaire. Du côté du VEMS, l'impact de sa trajectoire n'est pas prédictif de la survie après la transplantation pulmonaire. L'étude des trajectoires postopératoires de ces deux paramètres pourrait permettre de mieux comprendre l'évolution clinique de ces patients transplantés.

Références bibliographiques

1. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry 2018 Annual Data Report. Toronto, CAN: Cystic Fibrosis Canada; 2018.
2. Boulet L-P. Physiopathologie respiratoire appliquée. Québec: Presses de l'Université Laval; 2013.
3. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition. 20th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2018.
4. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol* 2020;10.
5. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet* 2021;397:2195-211.
6. Mise à jour du programme de dépistage néonatal sanguin et urinaire. 2018. (Accessed 2021/06/14, at <http://www.cmq.org/nouvelle/fr/depistage-neonatal-nouvelles-maladies.aspx>.)
7. Regard L, Martin C, Chassagnon G, Burgel PR. Acute and chronic non-pulmonary complications in adults with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2019;13:23-38.
8. Syed SA, Whelan FJ, Waddell B, Rabin HR, Parkins MD, Surette MG. Reemergence of Lower-Airway Microbiota in Lung Transplant Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:2132-42.
9. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* 2002;57:596-601.
10. Aanæs K. Bacterial sinusitis can be a focus for initial lung colonisation and chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2013;12 Suppl 2:S1-20.
11. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2003;2:29-34.

12. Hoiby N. Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. Relationship between mucoid strains of Pseudomonas aeruginosa and the humoral immune response. *Acta Pathol Microbiol Scand B Microbiol Immunol* 1974;82:551-8.
13. Hoiby N, Flensburg EW, Beck B, Friis B, Jacobsen SV, Jacobsen L. Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. Diagnostic and prognostic significance of Pseudomonas aeruginosa precipitins determined by means of crossed immunoelectrophoresis. *Scand J Respir Dis* 1977;58:65-79.
14. Hoiby N. Epidemiological investigations of the respiratory tract bacteriology in patients with cystic fibrosis. *Acta Pathol Microbiol Scand B Microbiol Immunol* 1974;82:541-50.
15. Wagner VE, Iglewski BH. P. aeruginosa Biofilms in CF Infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;35:124-34.
16. Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:213-9.
17. Mainz JG, Hentschel J, Schien C, et al. Sinonasal persistence of Pseudomonas aeruginosa after lung transplantation. *Journal of Cystic Fibrosis* 2012;11:158-61.
18. Ciofu O, Johansen HK, Aanaes K, et al. P. aeruginosa in the paranasal sinuses and transplanted lungs have similar adaptive mutations as isolates from chronically infected CF lungs. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2013;12:729-36.
19. Walter S, Gudowius P, Bosshammer J, et al. Epidemiology of chronic Pseudomonas aeruginosa infections in the airways of lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52:318-21.
20. Hansen SK, Rau MH, Johansen HK, et al. Evolution and diversification of Pseudomonas aeruginosa in the paranasal sinuses of cystic fibrosis children have implications for chronic lung infection. *Isme j* 2012;6:31-45.
21. Toledano MB, Mukherjee SK, Howell J, et al. The emerging burden of liver disease in cystic fibrosis patients: A UK nationwide study. *PLoS One* 2019;14:e0212779.
22. Colombo C, Nobili RM, Alicandro G. Challenges with optimizing nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2019;13:533-44.

23. Schindler T, Michel S, Wilson AW. Nutrition Management of Cystic Fibrosis in the 21st Century. *Nutr Clin Pract* 2015;30:488-500.
24. Chaparro C, Keshavjee S. Lung transplantation for cystic fibrosis: an update. *Expert Rev Respir Med* 2016;10:1269-80.
25. Moran A, Becker D, Casella SJ, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognostic Implications of Cystic Fibrosis–Related Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2677.
26. Hadjiliadis D, Madill J, Chaparro C, et al. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:773-8.
27. Sidhaye A, Goldswieg B, Kaminski B, Blackman SM, Kelly A. Endocrine complications after solid-organ transplant in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2019;18 Suppl 2:S111-s9.
28. Li SS, Tumin D, Krone KA, et al. Risks associated with lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:893-904.
29. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in Pulmonary Function in Patients with Cystic Fibrosis Correlate with the Degree of Glucose Intolerance at Baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:891-5.
30. Plant BJ, Goss CH, Plant WD, Bell SC. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* 2013;1:164-74.
31. Hofer M, Schmid C, Benden C, et al. Diabetes mellitus and survival in cystic fibrosis patients after lung transplantation. *Journal of Cystic Fibrosis* 2012:131-6.
32. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1056-66.
33. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2011;10 Suppl 2:S29-36.

34. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2013;12:116-24.
35. Wolf JH, Sulewski ME, Cassuto JR, et al. Simultaneous Thoracic and Abdominal Transplantation: Can We Justify Two Organs for One Recipient? *Am J Transplant* 2013;13:1806-16.
36. Dorgan DJ, Hadjiliadis D. Lung transplantation in patients with cystic fibrosis: Special focus to infection and comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2014;8:315-26.
37. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1-15.
38. Barbas AS, Dib MJ, Al-Adra DP, et al. Combined lung-liver-pancreas transplantation in a recipient with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2018;17:e1-e4.
39. Robinson NB, DiMango E. Prevalence of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis and implications for lung disease. *Annals of the American Thoracic Society* 2014;11:964-8.
40. Mendez BM, Davis CS, Weber C, Joehl RJ, Fisichella PM. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant patients with cystic fibrosis. *Am J Surg* 2012;204:e21-6.
41. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J* 2008;31:707-13.
42. Mertens V, Dupont L, Sifrim D. Relevance of GERD in lung transplant patients. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:160-6.
43. Stephenson AL, Sykes J, Berthiaume Y, et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1139-45.
44. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41:583-91.
45. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating

- mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *The Lancet Respiratory medicine* 2016;4:107-15.
46. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-72.
47. Volkova N, Moy K, Evans J, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2020;19:68-79.
48. Kawala CR, Ma X, Sykes J, Stanojevic S, Coriati A, Stephenson AL. Real-world use of ivacaftor in Canada: A retrospective analysis using the Canadian Cystic Fibrosis Registry. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2021.
49. Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, et al. Survival comparison of patients with cystic fibrosis in Canada and the United States: A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2017;166:537-46.
50. Sellke F, Nido PJ, Swanson SJ. Sabiston and Spencer Surgery of the Chest 9th ed: Elsevier Health Sciences; 2015.
51. Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut AEMR, Luketich JD a, TW R. Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery. 3rd edition ed. Philadelphia2008.
52. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Jr., Walker GR, Jr. Lung Homotransplantation in Man: Report of the Initial Case. *JAMA* 1963;186:1065-74.
53. Group* TL. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986;314:1140-5.
54. Statistiques annuelles 2019. 2020. (Accessed 2020-04-20, at https://www.transplantquebec.ca/sites/default/files/statistiques_2019_final_2.pdf.)
55. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 20th ed: Elsevier; 2017.
56. Yacoub MH, Khaghani A, Miyamura H, Sono J. Heart-lung transplantation —Harefield experience. *The Japanese journal of surgery* 1990;20:247-51.
57. Tsang V, Hodson ME, Yacoub MH. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Br Med Bull* 1992;48:949-71.

58. Ramirez JC, Patterson GA, Winton TL, Hoyos ALd, Miller JD, Maurer JR. Bilateral lung transplantation for cystic fibrosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1992;103:287-94.
59. Centre Hospitalier de l'Université de Montréal. Base de données - Transplantation. 2019.
60. Augarten A, Akons H, Aviram M, et al. Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant* 2001;5:339-42.
61. Liou TG, Adler FR, Cahill BC, Cox DR. Correction: Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2008;359:536.
62. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest* 2004;126:412-9.
63. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1550-5.
64. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153:345-52.
65. Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest* 1998;113:1230-4.
66. De Soyza A, McDowell A, Archer L, et al. *Burkholderia cepacia* complex genomovars and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001;358:1780-1.
67. De Soyza A, Corris PA. Lung transplantation and the *Burkholderia cepacia* complex. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:954-8.
68. De Soyza A, Meachery G, Hester KLM, et al. Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and *Burkholderia cepacia* complex infection: A single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1395-404.
69. Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C, et al. Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis: Outcome following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:43-8.
70. Aurora P. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine, Supplement* 2007;100:46-52.

71. Vital D, Hofer M, Benden C, Holzmann D, Boehler A. Impact of sinus surgery on pseudomonal airway colonization, bronchiolitis obliterans syndrome and survival in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Respiration* 2013;86:25-31.
72. Vital D, Hofer M, Boehler A, Holzmann D. Posttransplant sinus surgery in lung transplant recipients with cystic fibrosis: A single institutional experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:135-9.
73. Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, et al. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: A 10-year experience. *Transplantation* 2004;77:134-6.
74. Lewiston N, King V, Umetsu D, et al. Cystic fibrosis patients who have undergone heart-lung transplantation benefit from maxillary sinus antrostomy and repeated sinus lavage. *Transplant Proc* 1991;23:1207-8.
75. Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, et al. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabet Med* 2012;29:e159-e62.
76. Valour F, Brault C, Abbas F, et al. Outcome of cystic fibrosis-related diabetes two years after lung transplantation. *Pediatr Pulmonol* 2010;33):389.
77. Transplant Québec - Identification et admissibilité 2013. (Accessed 2019-09-18, 2019, at <http://www.transplantquebec.ca/identification-et-admissibilite>.)
78. Transplant Québec - Diagnostic du décès neurologie (adulte et enfant >1an). 2012. (Accessed 20120-06-27, 2020, at https://www.transplantquebec.ca/sites/default/files/leg-for-001f_v1_0.pdf.)
79. Lewis J, Peltier J, Nelson H, et al. Development of the University of Wisconsin donation After Cardiac Death Evaluation Tool. *Prog Transplant* 2003;13:265-73.
80. Coster JN, Loo G. Extracorporeal life support during lung transplantation. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 2021:1-8.
81. Singer LG, Chowdhury NA, Faughnan ME, et al. Effects of recipient age and diagnosis on health-related quality-of-life benefit of lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:965-73.

82. Seiler A, Klaghofer R, Ture M, Komossa K, Martin-Soelch C, Jenewein J. A systematic review of health-related quality of life and psychological outcomes after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:195-202.
83. Snell GI, Yusen RD, Weill D, 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.
84. Gelman AE, Fisher AJ, Huang HJ, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part III: Mechanisms: A 2016 Consensus Group Statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1114-20.
85. Arcasoy SM, Fisher A, Hachem RR, Scavuzzo M, Ware LB. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part V: predictors and outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1483-8.
86. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part II: Definition. A Consensus Statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2005;24:1454-9.
87. Christie JD, Bellamy S, Ware LB, et al. Construct validity of the definition of primary graft dysfunction after lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010;29:1231-9.
88. Prekker ME, Nath DS, Walker AR, et al. Validation of the Proposed International Society for Heart and Lung Transplantation Grading System for Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2006;25:371-8.
89. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, et al. The Effect of Primary Graft Dysfunction on Survival after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1312-6.
90. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, et al. Clinical Risk Factors for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:527-34.

91. Kreisel D, Krupnick AS, Puri V, et al. Short- and long-term outcomes of 1000 adult lung transplant recipients at a single center. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011;141:215-22.
92. Huang HJ, Yusef RD, Meyers BF, et al. Late Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation and Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Am J Transplant* 2008;8:2454-62.
93. Daud SA, Yusef RD, Meyers BF, et al. Impact of Immediate Primary Lung Allograft Dysfunction on Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:507-13.
94. Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, et al. Primary Graft Dysfunction and Long-term Pulmonary Function After Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2007;26:1004-11.
95. Diamond JM, Arcasoy S, Kennedy CC, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part II: Epidemiology, risk factors, and outcomes - A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2017;36:1104-13.
96. Shah RJ, Diamond JM, Cantu E, et al. Latent Class Analysis Identifies Distinct Phenotypes of Primary Graft Dysfunction After Lung Transplantation. *Chest* 2013;144:616-22.
97. Shah RJ, Diamond JM, Cantu E, et al. Objective Estimates Improve Risk Stratification for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2015;15:2188-96.
98. 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.
99. Oto T, Excell L, Griffiths AP, et al. Association between primary graft dysfunction among lung, kidney and heart recipients from the same multiorgan donor. *Am J Transplant* 2008;8:2132-9.
100. Kuntz CL, Hadjiliadis D, Ahya VN, et al. Risk factors for early primary graft dysfunction after lung transplantation: a registry study. *Clin Transplant* 2009;23:819-30.
101. Ciccone AM, Stewart KC, Meyers BF, et al. Does donor cause of death affect the outcome of lung transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:429-34; discussion 34-6.
102. Courtwright A, Cantu E. Evaluation and Management of the Potential Lung Donor. *Clin Chest Med* 2017;38:751-9.

103. Guide relatif à l'évaluation et au maintien du donneur adulte. Transplant Québec, 2016. (Accessed 2021/08/20, at https://www.transplantquebec.ca/sites/default/files/eva-gui-001.f_v3.pdf.)
104. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1229-42.
105. Parulekar AD, Kao CC. Detection, classification, and management of rejection after lung transplantation. *J Thorac Dis* 2019;11:S1732-S9.
106. Hachem RR, Khalifah AP, Chakinala MM, et al. The significance of a single episode of minimal acute rejection after lung transplantation. *Transplantation* 2005;80:1406-13.
107. Hopkins PM, Aboyoun CL, Chhajed PN, et al. Association of minimal rejection in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1022-6.
108. Husain AN, Siddiqui MT, Holmes EW, et al. Analysis of risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:829-33.
109. Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome; A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2019;38:483-92.
110. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment; A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2019;38:493-503.
111. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:127-33.
112. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014;44:1479-503.
113. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:735-42.
114. Verleden GM, Vos R, Verleden SE, et al. Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation* 2011;92:703-8.

115. Moniodis A, Townsend K, Rabin A, et al. Natural history of chronic lung allograft dysfunction (CLAD) and impact of azithromycin (AZ) in lung transplant (LT) recipients. *J Heart Lung Transplant* 2016;1):S223.
116. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. Maintenance Azithromycin Therapy for Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:121-5.
117. Corris PA, Ryan VA, Small T, et al. A randomised controlled trial of azithromycin therapy in bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) post lung transplantation. *Thorax* 2015;70:442-50.
118. Ruttens D, Verleden SE, Demeyer H, et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2018;13:e0193564.
119. Verleden GM, Verleden SE, Vos R, et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: a pilot study. *Transpl Int* 2011;24:651-6.
120. Hadjiliadis D. Special considerations for patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation. *Chest* 2007;131:1224-31.
121. Moss A, Juarez-Colunga E, Nathoo F, Wagner B, Sagel S. A comparison of change point models with application to longitudinal lung function measurements in children with cystic fibrosis. *Stat Med* 2016;35:2058-73.
122. Szczesniak RD, Li D, Su W, et al. Phenotypes of Rapid Cystic Fibrosis Lung Disease Progression during Adolescence and Young Adulthood. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 2017;196:471-8.
123. Corey M, Farewell V. Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1996;143:1007-17.
124. Peterson ML, Jacobs DR, Jr., Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003;112:588-92.
125. Ashkenazi M, Nathan N, Sarouk I, et al. Childhood nutritional status is a major factor determining lung function in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2018;17 (Supplement 3):S6.

126. Thomson MA, Quirk P, Swanson CE, et al. Nutritional growth retardation is associated with defective lung growth in cystic fibrosis: a preventable determinant of progressive pulmonary dysfunction. *Nutrition* 1995;11:350-4.
127. Gold WM, MD, Koth, Laura L., MD. Pulmonary Function Testing. In: Saunders E, ed. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2016.
128. Weinberger SE, MD, MACP, FRCP, Cockrill, Barbara A., MD, Mandel, Jess, MD, FACP. Evaluation of the Patient With Pulmonary Disease. In: Sciences EH, ed. Principles of Pulmonary Medicine. 7th ed 2017:30-64.
129. Patkova A, Joskova V, Havel E, et al. Energy, Protein, Carbohydrate, and Lipid Intakes and Their Effects on Morbidity and Mortality in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review. *Adv Nutr* 2017;8:624-34.
130. Santambrogio L, Tarsia P, Mendogni P, Tosi D. Transplant options for end stage chronic obstructive pulmonary disease in the context of multidisciplinary treatments. *J Thorac Dis* 2018;10:S3356-s65.
131. Venuta F, Rendina EA, Rocca GD, et al. Pulmonary hemodynamics contribute to indicate priority for lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:682-9.
132. Venuta F, Tonelli AR, Anile M, et al. Pulmonary hypertension is associated with higher mortality in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012;53:817-20.
133. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:313-9.
134. Tuppin MP, Paratz JD, Chang AT, et al. Predictive utility of the 6-minute walk distance on survival in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:729-34.