

Université de Montréal

Effets de la greffe pulmonaire sur la densité minérale  
osseuse et l'anthropométrie des individus atteints de  
fibrose kystique

Par Gabrielle Durette

Département de Nutrition  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de maîtrise  
En Nutrition  
Option mémoire

Décembre 2018

© Gabrielle Durette, 2018  
Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Effets de la greffe pulmonaire sur la densité minérale osseuse et l'anthropométrie  
des individus atteints de fibrose kystique

Présenté par :

Gabrielle Durette

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Président-rapporteur :

Dr. Guylaine Ferland

Directrice de recherche :

Dr. Geneviève Mailhot

Co-directrice :

Valérie Jomphe

Membre du jury :

Dr. François Tremblay

## Résumé

Bien que la perte de densité minérale osseuse (DMO) et l'évolution du poids après une greffe pulmonaire soient bien documentées, il en est autrement pour les greffés atteints de fibrose kystique (FK) où l'évolution à long terme demeure inconnue. Pourtant, ces éléments influencent la qualité de vie des patients; une faible DMO augmente le risque de fractures alors qu'un poids inadéquat augmente le risque de mortalité et la survenue de complications cardiométaboliques. Le présent projet de recherche vise donc à décrire l'évolution de la DMO et du poids suite à la greffe pulmonaire ainsi qu'à identifier les prédicteurs de leur variation à différents temps post-greffe. Pour ce faire, un devis rétrospectif sur dossiers médicaux a été employé chez une cohorte de 131 greffés pulmonaires atteints de FK transplantés au Centre hospitalier de l'Université de Montréal entre 2000 et 2015. Les paramètres osseux (DMO, bilan phosphocalcique, 25-OH-vitamine D, PTH, ostéocalcine, C-télopeptides), anthropométriques (taille, poids, IMC) et cliniques (médicaments et suppléments) des sujets ont été colligés en pré-greffe ainsi qu'au moment des suivis de 6 mois, 1 an, 2 ans, 5 ans et 10 ans post-greffe. Les variations de poids en kg par rapport au poids à la greffe et les variations annualisées de DMO depuis l'évaluation initiale ont été calculées. Nos résultats ont démontré en moyenne des gains de poids à tous les suivis post-greffe. La prévalence des individus en sous-poids a diminué entre l'évaluation (36,6 %), la greffe (26,0 %) et les suivis post-greffe (21,4 %, 11,6 %, 10,3 % et 8,5 %,) à l'exception du suivi de 10 ans (18,2 %). L'obésité, inexistante avant la greffe, a été observée chez 0,8 à 3,0 % des sujets en post-greffe. Les modèles de régression ont prédit fortement la variance de la variation du poids (kg) des quatre points de suivis post-greffe ( $r^2 > 98,3 \%$ ). Le sexe, l'IMC à la greffe et l'IMC du suivi étudié se sont avérés des prédicteurs à tous les suivis. La durée de l'hospitalisation lors de la greffe l'a été au suivi de 6 mois. À court terme après la greffe, la perte de DMO entre l'évaluation pré-greffe et le suivi de 6 mois a été significativement plus prononcée au fémur qu'en lombaire. À moyen et long terme, une évolution positive a plutôt été observée. Les modèles de régression, quant à eux, ont prédit modestement la variance de la variation de la DMO (fémorale 1 an :  $r^2 = 27,5 \%$ , lombaire 1 an :  $r^2 = 28,3 \%$  et fémorale 5 ans :  $r^2 = 47,7 \%$ ). Notre étude a démontré que les individus en sous-poids au moment de l'évaluation pré-greffe

parviennent à reprendre du poids de façon substantielle après la greffe. Une problématique de gain pondéral trop important est aussi observée chez certains, ce qui pourrait augmenter leur risque de complications cardiométaboliques. La perte de DMO observée entre l'évaluation initiale et six mois post-greffe se rétablie par la suite, mais n'engendre qu'un faible gain net de DMO par rapport à la DMO pré-greffe, qui était déjà abaissée. Ainsi, malgré l'initiation d'une thérapie aux bisphosphonates chez la majorité d'entre eux, les greffés FK conservent un statut osseux sous-optimal même dix ans après la greffe.

**Mots-clés :** fibrose kystique, greffe pulmonaire, densité minérale osseuse, os, anthropométrie, poids, IMC, maladie osseuse associée à la fibrose kystique

## Abstract

Post-lung transplant weight and bone mineral density (BMD) early changes have been well-documented, but little is known about mid- to long-term changes, particularly among cystic fibrosis (CF) recipients. Post-lung transplant weight and BMD trajectories have important clinical implications, as low BMD may increase the risk of fractures whereas weight gain is associated with increased cardiometabolic and mortality risk. This study aims to document post-lung transplant BMD and weight changes and assess their predictors. To achieve this goal, we retrospectively examined a cohort of 131 CF patients who underwent lung transplant between 2000 and 2015 at the Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Bone parameters (BMD and serum calcium, phosphate, 25OHD, PTH, osteocalcin, C-telopeptides), anthropometric (height, weight and BMI) and clinical data (medications and supplements) were collected during the waiting period, at transplant, and at 6 months, 1 year, 2 years, 5 years and 10 years post-transplant. Absolute weight changes since transplant (kg) and annualized percentages BMD changes since pre-transplant were computed. Our results showed a gradual increase in weight up to 10 years post-transplant. Proportion of underweight patients decreased between initial evaluation (36.6 %), transplant (26.0 %) and post-transplant follow-up (21.4 %, 11.6 %, 10.3 % and 8.5 %,) except at 10 years post-transplant where it increased (18.2 %). While obesity was nonexistent during the waiting period, a small proportion of patients developed it after transplant (0.8 % to 3.0 %). The final regression models strongly predicted the variance of weight changes (kg) at 6 months, 1, 2 and 5 years ( $r^2 > 98.3$  %). Sex, BMI at transplant and BMI post-transplant were significant predictors of weight changes at all post-transplant timepoints. The length of hospital stay after transplant was also a predictor of weight changes at 6 months post-transplant. The loss of BMD occurring between pre-transplant and 6 months post-transplant was more pronounced at the femoral neck than the lumbar spine. However, this loss is transient as recovery of BMD is observed over the long term. Regression models modestly predicted the variance of annualized percentages BMD changes (1- and 5-year femoral neck:  $r^2 = 27.5$  and  $47.7$  %, 1 year lumbar spine:  $r^2 = 28.3$  %). A majority of underweight CF recipients reach normal weight after transplant. However, the excessive weight gain seen in a number of subjects may have health

implications. After transplant, BMD of CF recipients increased progressively to reach pre-transplant values, but remained suboptimal in most cases, despite the use of bisphosphonates.

**Keywords:** cystic fibrosis, lung transplant, bone mineral density, bone, anthropometry, weight, BMI, cystic fibrosis bone disease

# Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	v
Table des matières.....	vii
Liste des tableaux.....	xii
Liste des figures.....	xiv
Liste des abréviations.....	xv
Remerciements.....	xvi
1. Revue de littérature.....	1
1.1 Description de la Fibrose kystique.....	1
1.1.1 Prévalence et généralités.....	1
1.1.2 Étiologie : mutations du gène CFTR.....	1
1.1.3 Diagnostic.....	2
1.1.4 Manifestations de la FK.....	2
1.1.4.1 Atteinte pulmonaire et implications.....	2
1.1.4.2 Atteintes gastro-intestinales et implications.....	3
Insuffisance pancréatique (IP).....	3
Pancréatite.....	4
Syndrome de l'obstruction intestinal distal (SOID).....	4
1.1.5 Comorbidités.....	5
1.1.5.1 Diabète associé à la FK (DAFK) et le New-onset diabete after transplant (NODAT).....	5
1.1.5.2 Maladies hépatiques.....	6
1.1.5.3 Atteintes articulaires.....	6
1.1.5.4 Troubles de santé mentale.....	7
1.2 Greffe pulmonaire.....	7
1.3 Statut pondéral inadéquat et fibrose kystique.....	8
1.3.1 Statut pondéral inadéquat en pré-greffe.....	8
1.3.1.1 Définition et prévalence.....	8

1.3.1.2	Étiologie de l'insuffisance pondérale .....	9
1.3.1.3	Étiologie du surpoids .....	10
1.3.1.4	Conséquences d'un statut pondéral inadéquat en prévision d'une greffe pulmonaire .....	10
1.3.1.5	Recommandations anthropométriques dans un contexte de FK .....	11
1.3.1.6	Traitements nutritionnels d'une insuffisance pondérale et d'un surpoids....	11
1.3.2	Paramètres anthropométriques et greffe pulmonaire .....	12
1.3.2.1	Portrait de l'évolution du poids suite à une greffe pulmonaire .....	12
1.3.2.2	Conséquences d'un gain de poids après la greffe.....	14
1.3.2.3	Étiologie de l'évolution du poids après la greffe .....	15
1.3.2.4	Traitements nutritionnels après la greffe.....	16
1.4	Maladie osseuse associée à la fibrose kystique.....	17
1.4.1	Les os .....	17
1.4.1.1	Rôles des os .....	17
1.4.1.2	Anatomie macroscopique des os .....	17
1.4.1.3	Anatomie microscopique des os.....	18
1.4.1.4	Remodelage osseux .....	18
1.4.1.5	Formation osseuse .....	19
1.4.2	Manifestations de la maladie osseuse associée à la FK.....	19
1.4.3	Conséquences de la MOAFK.....	20
1.4.4	Diagnostic de la MOAFK .....	20
1.4.5	Facteurs pathogéniques de la MOAFK.....	22
1.4.5.1	Gène CFTR dans l'os .....	22
1.4.5.2	Déficience en vitamine D .....	22
1.4.5.3	Déficience en calcium .....	23
1.4.5.4	Utilisation de glucocorticoïdes.....	24
1.4.5.5	Inflammation .....	24
1.4.5.6	Activité physique.....	25
1.4.5.7	Diabète associé à la FK .....	25
1.4.6	Santé osseuse et greffe pulmonaire.....	26
1.4.6.1	Détérioration de la DMO chez les greffés pulmonaires .....	26



1.4.6.2	Prévalence de l'ostéoporose chez les personnes atteintes de FK en post-greffe.....	28
1.4.6.3	Fractures ostéoporotiques après la greffe pulmonaire.....	29
1.4.6.4	Facteur de risque supplémentaire après la greffe .....	30
	Pharmacologie post-greffe .....	30
1.4.6.5	Recommandations et traitements de la maladie osseuse associée à la FK...	31
2.	Problématique, hypothèses de travail et objectifs.....	34
2.1	Problématique .....	34
2.2	Hypothèses.....	35
2.3	Objectifs de la recherche.....	35
3.	Méthodologie .....	36
3.1	Devis de recherche .....	36
3.2	Population étudiée.....	36
3.3	Critères d'inclusion.....	36
3.4	Critères d'exclusion .....	36
3.5	Taille de l'échantillon .....	37
3.6	Collecte de données dans les dossiers médicaux .....	39
	3.6.1 Période étudiée.....	39
	3.6.2 Déroulement de la collecte de données.....	39
	3.6.3 Suivis étudiés .....	39
	3.6.4 Données cliniques .....	40
	3.6.5 Données biochimiques.....	40
	3.6.6 Anthropométrie .....	41
	3.6.6.1 Taille.....	41
	3.6.6.2 Poids .....	41
	3.6.6.3 IMC .....	41
	3.6.7 Ostéodensitométrie .....	42
	3.6.8 Pharmacologie.....	43
	3.6.9 Paramètre pulmonaire .....	44
3.7	Analyses statistiques .....	45
3.8	Rôle de la candidate .....	48

3.9	Budget.....	49
3.10	Considérations éthiques .....	49
3.11	Cadre conceptuel.....	51
4.	Résultats.....	52
4.1	Caractéristiques de la population à l'étude .....	52
4.2	Portrait descriptif de l'évolution des paramètres anthropométriques après la greffe	57
4.2.1	Variations du poids depuis la greffe .....	57
4.2.2	L'IMC en post-greffe.....	63
4.2.3	Prédicteurs des variations du poids après la greffe.....	69
4.3	Portrait descriptif des changements de la densité minérale osseuse après la greffe pulmonaire .....	70
4.3.1	Changements des statuts osseux .....	72
4.3.2	Évolution de la DMO en post-greffe .....	73
4.3.2.1	Influence du sexe sur l'évolution de la DMO .....	76
4.3.2.2	Influence des bisphosphonates sur l'évolution de la DMO.....	78
4.3.2.3	Influence du génotype sur l'évolution de la DMO.....	80
4.3.3	Prédicteurs des variations annualisées de la densité minérale osseuse après la greffe .....	80
5.	Discussion.....	82
5.1	Population à l'étude .....	82
5.2	Évolution des paramètres anthropométriques après la greffe.....	84
5.2.1	Variations de poids après la greffe.....	84
5.2.2	Facteurs associés aux variations de poids après la greffe .....	86
5.2.3	Variations de poids et survie après la greffe.....	87
5.2.4	Indice de masse corporelle (IMC) après la greffe.....	88
5.2.5	Analyses multivariées des facteurs associés aux variations de poids après la greffe (kg).....	88
5.2.6	Implications cliniques pour le suivi de l'anthropométrie .....	91
5.3	Santé osseuse .....	92
5.3.1	Détérioration des statuts osseux après la greffe.....	92
5.3.2	Évolution de la DMO après la greffe.....	93

5.3.2.1	Hétérogénéité des études en greffe pulmonaire .....	96
5.3.3	Facteurs associés aux variations de DMO après la greffe .....	97
5.3.4	Analyses multivariées des facteurs associés aux variations de DMO après la greffe .....	99
5.3.5	Implications cliniques du suivi de la santé osseuse .....	102
6.	Limites et forces de l'étude.....	103
6.1	Limites .....	103
6.2	Forces.....	104
7.	Perspectives de recherche et conclusion .....	106
8.	Bibliographie.....	108
Annexe 1	.....	i
Annexe 2	.....	iii
Annexe 3	.....	xiii
Annexe 4	.....	xiiiiv

## Liste des tableaux

Tableau I.	Classes et rôles des médicaments colligés pendant l'étude.....	44
Tableau II.	Caractéristiques des participants de l'étude en période pré-greffe .....	52
Tableau III.	Prédicteurs de la variation du poids (kg) entre la greffe et les suivis post-greffe .....	70
Tableau IV.	Prédicteurs de la variation annualisée de la DMO (kg) entre la greffe et les suivis post-greffe .....	81
Tableau V.	Tableau sommaire des doses cumulatives des médicaments d'intérêt en pré et post-greffe .....	i
Tableau VI.	Corrélations bivariées entre la variation du poids (kg) au suivi de 6 mois post-greffe et les diverses variables à l'étude.....	iii
Tableau VII.	Corrélations bivariées entre la variation du poids (kg) au suivi 1 an post-greffe et les diverses variables à l'étude.....	iv
Tableau VIII.	Corrélations bivariées entre la variation du poids (kg) au suivi de 2 ans post-greffe et les diverses variables à l'étude .....	v
Tableau IX.	Corrélations bivariées entre la variation du poids (kg) au suivi 5 ans post-greffe et les diverses variables à l'étude.....	vi
Tableau X.	Corrélations bivariées entre la variation du poids (kg) et les variables catégorielles à 3 catégories .....	vii
Tableau XI.	Corrélations bivariées entre la variation du poids (kg) et les variables dichotomiques.....	vii
Tableau XII.	Corrélations bivariées entre la variation annualisée (%) de la DMO fémorale au suivi 1 an post-greffe et les diverses variables à l'étude.....	viii
Tableau XIII.	Corrélations bivariées entre la variation annualisée (%) de la DMO fémorale au suivi 5 ans post-greffe et les diverses variables à l'étude .....	ix
Tableau XIV.	Corrélations bivariées entre la variation annualisée (%) de la DMO lombaire au suivi 1 an post-greffe et les diverses variables à l'étude.....	x
Tableau XV.	Corrélations bivariées entre la variation annualisée (%) de la DMO lombaire au suivi 5 ans post-greffe et les diverses variables à l'étude .....	xi

Tableau XVI. Corrélations bivariées entre la variation annualisée (%) de la DMO et les variables catégorielles à 3 catégories ..... xii

Tableau XVII. Corrélations bivariées entre variation annualisée (%) de la DMO et les variables dichotomiques..... xii

Tableau XVIII.Sommaire des valeurs moyennes des marqueurs biochimiques osseux en pré et post-greffe ..... xiii

## Liste des figures

Figure 1.	Structure d'un os long (72) .....	18
Figure 2.	Évolution de la masse osseuse (74) .....	19
Figure 3.	Organigramme des participants à l'étude .....	38
Figure 4.	Représentation du nombre de participants avec des données de DMO et de poids par points de suivi .....	56
Figure 5.	Variations du poids depuis la greffe (kg) par points de suivi .....	57
Figure 6.	Variations du poids depuis la greffe (kg) en fonction des classes de génotypes ..	59
Figure 7.	Variations du poids depuis la greffe (kg) selon les catégories d'IMC à la greffe par points de suivi .....	59
Figure 8.	Variations du poids depuis la greffe (kg), selon les statuts de survie à 5 ans et 10 ans .....	62
Figure 9.	Répartition des catégories d'IMC par points de suivi .....	63
Figure 10.	Répartition des IMC en fonction des IMC à la greffe, par points de suivis .....	65
Figure 11.	Variations de points d'IMC selon l'IMC à la greffe, par points de suivi .....	68
Figure 12.	Comparaison des statuts osseux en pré-greffe et post-greffe .....	72
Figure 13.	Scores Z appariés pré-post par point de suivi en post-greffe, selon le site étudié .... .....	73
Figure 14.	Variations annualisées de la DMO depuis l'évaluation, aux sites lombaire et fémoral, par points de suivi .....	74
Figure 15.	Changements de scores Z par point de suivi en post-greffe, selon le site étudié et le sexe .....	76
Figure 16.	Variations annualisées de la DMO depuis l'évaluation, aux sites lombaire et fémoral, selon le sexe, par points de suivi .....	77
Figure 17.	Changements de scores Z par point de suivi post-greffe, selon la prise de bisphosphonates avant la greffe .....	78
Figure 18.	Variations annualisées de la DMO depuis l'évaluation, aux sites lombaire et fémoral, selon la prise de bisphosphonates à la greffe, par points de suivi .....	79

## Liste des abréviations

25-OH-vitamine D : 25-hydroxy-vitamine D

BP : Bisphosphonates

CHUM : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

DAFK : Diabète associé à la fibrose kystique

DMO : Densité minérale osseuse

FK : Fibrose kystique

GC : Glucocorticoïdes

IP : Insuffisance pancréatique

MOAFK : Maladie osseuse associée à la fibrose kystique

NODAT : New-onset diabetes after transplant

## Remerciements

Bien que le fruit du travail de ces trois dernières années se clôture par le dépôt de ce mémoire, c'est le parcours que j'ai emprunté pour y arriver qui s'est avéré le plus formateur. Celui-ci a été teinté d'écueils, de défis, mais également de joies, de découvertes et d'apprentissages, tant sur moi-même qu'en regard de la science. Ce sont ces expériences ainsi que mes échanges avec mes directrices, mes collègues et mon entourage qui m'ont permis de grandir à travers ce projet. J'ai eu la chance de bénéficier du soutien et des encouragements d'un grand nombre de personnes qui me sont précieuses, je tiens donc à les remercier.

Tout d'abord, merci à mes directrices Dr. Geneviève Mailhot et Madame Valérie Jomphe qui ont manifesté le désir de travailler avec moi sur cet ambitieux projet de recherche. Nos échanges scientifiques et vos conseils m'ont permis de mener ce projet à terme. Merci.

Merci à mes collègues pour vos oreilles attentives. Je suis privilégiée d'évoluer dans un milieu de travail qui encourage les études supérieures et qui m'a offert la possibilité de travailler à temps partiel.

Merci à mes amies de m'avoir écoutée, de m'avoir soutenue dans ma démarche et de m'avoir changé les idées.

Merci papa et maman pour votre confiance et votre soutien depuis toujours. Vous avez été d'excellentes oreilles lors de mes moments de découragement et de merveilleux spectateurs pour applaudir chacune de mes victoires, petites ou grandes. Un merci tout spécial à toi maman, mon exemple de persévérance scolaire, de m'avoir bienveillamment conseillée d'entreprendre cette maîtrise.

Un merci tout spécial à l'homme de ma vie. Ta présence, ton soutien constant et tes encouragements m'ont été fort précieux. Tu as trouvé les mots justes pour m'aider à concentrer mon attention sur le positif et à repousser mes limites. T'avoir à mes côtés comme complice dans la vie est un réel bonheur.



# 1. Revue de littérature

## 1.1 Description de la fibrose kystique

### 1.1.1 Prévalence et généralités

Au Canada, plus de 4 200 personnes sont atteintes de la fibrose kystique (FK), l'équivalent d'une naissance sur 3 600 (1). En raison d'une mutation d'un gène, une accumulation anormale de mucus se produit dans plusieurs organes. Ceci entraîne la majorité des symptômes de la FK : toux persistante, infections pulmonaires chroniques, perte de fonction respiratoire, malabsorption intestinale, etc. Les avancées de la médecine et l'amélioration de la prise en charge ont permis un gain impressionnant de l'espérance de vie des personnes atteintes de FK. Alors qu'en 1986, l'âge médian de survie au Canada était de 27,7 ans, il est maintenant de 53,3 ans (1). L'allongement de l'espérance de vie et l'amélioration de la qualité de vie leur permettent d'aspirer à une vie active et de participer à la vie collective. Malheureusement, cet allongement s'accompagne d'une augmentation du nombre de complications et de comorbidités. Récemment, de nouvelles molécules corrigeant certaines des mutations du gène CFTR entraînant la FK ont été mises en marché (Ivacaftor, Lumacaftor, etc.). Bien que leur efficacité semble prometteuse, à ce jour, aucun médicament ne guérit la FK. La prise en charge médicale actuelle vise donc le contrôle des symptômes et des complications (2).

### 1.1.2 Étiologie : mutations du gène CFTR

Cette maladie génétique est autosomique récessive, ainsi elle est présente chez un individu seulement lorsque ses deux parents lui ont transmis un allèle muté. À ce jour, 250 mutations du gène «*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein*» (CFTR) sont connues pour causer la FK. Au Canada, la mutation la plus fréquente est la F508del; 49,1 % des Canadiens atteints de FK sont porteurs de cette mutation sur les deux allèles (homozygote) et un total de 89,2 % portent cette mutation sur au moins un allèle (hétérozygote) (1). Le gène CFTR code la protéine CFTR. Celle-ci est un canal transmembranaire qui assure l'équilibre hydrique et électrolytique (3–5). En temps normal, l'activation des canaux CFTR entraîne

selon le gradient électrochimique la diffusion passive extracellulaire des ions chlorure. Ceci entraîne également chez les canaux sodiques voisins, l'inhibition du transport intracellulaire du sodium. La protéine CFTR permet également le transport des anions de bicarbonate (2). Par contre, chez les individus atteints de la FK, le transport du chlore et du sodium à travers l'épithélium est anormal et occasionne une absorption accrue de sodium et d'eau dans les cellules épithéliales. Ceci engendre une réduction de l'hydratation des fluides extracellulaires, un épaississement du mucus recouvrant l'épithélium de divers organes et l'accumulation du mucus (6).

### **1.1.3 Diagnostic**

Le diagnostic néonatal de la FK par prélèvement capillaire a été tout récemment implanté au Québec (7). Cette nouvelle mesure permettra un diagnostic et une prise en charge spécialisée plus rapide des nouveau-nés québécois atteints de FK. La nouvelle cohorte à naître qui sera diagnostiquée tôt en bénéficiera certainement. Les études ont démontré qu'un diagnostic néonatal procurait des gains au niveau de la taille, du poids, de l'IMC, du nombre d'hospitalisations et de durée de celles-ci par rapport à un diagnostic plus tardif (8). Avant l'arrivée de ce test au Québec, le dépistage était effectué par un test à la sueur qui, lorsque positif, était suivi d'une investigation génétique afin de valider les mutations portées par l'individu (4,9–11).

### **1.1.4 Manifestations de la FK**

Divers symptômes caractéristiques de la FK sont directement liés à la présence du gène CFTR dans l'épithélium des poumons, de la peau, du pancréas, du tube digestif, du système reproducteur et des os (12,13). Parmi les principaux symptômes se retrouvent l'accumulation de sécrétions dans les poumons, l'infection des voies respiratoires, la fréquence augmentée d'occlusions intestinales et l'insuffisance pancréatique.

#### **1.1.4.1 Atteinte pulmonaire et implications**

L'atteinte pulmonaire et ses complications s'avèrent être les plus fréquentes causes de décès des personnes atteintes de FK (1). En FK, le processus normal de clairance mucociliaire, un moyen de défense contre des agents pathogènes externes, est altéré. En temps normal, les cils

des cellules ciliées de l'épithélium respiratoire des voies aériennes battent activement dans le liquide de surface périciliaire et propulsent le mucus et les agents pathogènes hors des poumons, réduisant le risque d'infection (14). Chez les individus atteints de FK, la clairance mucociliaire est limitée par plusieurs éléments qui se déroulent anormalement; réduction du volume périciliaire, déshydratation du mucus, réduction de la sécrétion de bicarbonates et acidification du liquide de surface des bronches. L'ensemble de ces facteurs réduit la capacité des poumons à expulser le mucus, élément clé dans la lutte aux microorganismes (2).

C'est pourquoi, dès l'enfance, des bactéries se logent et se développent dans les voies aériennes des personnes atteintes de FK (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *P.aeruginosa*, etc.) (15). Avec le temps, les bactéries colonisatrices deviennent résistantes aux antibiotiques, complexifiant le traitement (2,15). À long terme, une infection chronique par la bactérie *P.aeruginosa* est un des facteurs connus pour entraîner le déclin progressif de la fonction respiratoire (15). Cette progression est mesurée à l'aide du test de fonction pulmonaire (Volume d'expiration maximale par seconde comme pourcentage de la valeur prédite (VEMS)).

Afin de prévenir les infections pulmonaires, des éclaircissants et des expectorants sont prescrits (16) en combinaison avec de la physiothérapie respiratoire (ex : pression expiratoire positive (PEP), et drainage postural avec percussions) (15). Dans les dernières années, des thérapies pharmacologiques prometteuses corrigeant les défauts de fonction liés aux mutations du CFTR ont été mises sur le marché, parmi celles-ci, l'Ivacaftor. Cette molécule a déjà démontré des effets positifs sur la fonction pulmonaire (+10 %), le poids et le taux de surinfections pulmonaires (2).

#### **1.1.4.2 Atteintes gastro-intestinales et implications**

##### ***Insuffisance pancréatique (IP)***

Au Canada, 84,8 % des individus atteints de FK présentent une IP (1). L'étiologie de cette insuffisance réside dans le déséquilibre de l'hydratation des fluides du pancréas. Les sécrétions pancréatiques sont épaissies et concentrées, entraînant successivement l'obstruction du canal pancréatique, son inflammation et une autodigestion du tissu acinaire du pancréas (15,17). Les dommages aux cellules acinaires réduisent la sécrétion d'enzymes, essentielles à

la digestion. Si les dommages s'étendent également aux cellules bêta du pancréas, le diabète associé à la FK peut également survenir (17).

L'insuffisance d'enzymes pancréatiques (IP) non traitée cause une malabsorption des lipides et un déficit en vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K), ce qui à long terme peut entraîner une malnutrition et une incapacité à prendre du poids (17,18). La prise d'enzymes pancréatiques synthétiques lors des repas permet d'améliorer l'absorption des lipides et des vitamines liposolubles. Certains individus avec IP présentent également une acidification de l'intestin, caractérisée par une réduction de la sécrétion de bicarbonates au duodénum. Cette condition réduit l'efficacité du traitement enzymatique (19,20), mais se traite par des inhibiteurs de pompe à protons (19).

### ***Pancréatite***

La pancréatite (inflammation du pancréas) est rare chez les FK. Elle se présente plus souvent chez les IP que chez ceux dont le pancréas fonctionne normalement (17,21). La physiopathologie est la même que pour l'IP, la dysfonction du CFTR occasionne la rétention des proenzymes dans les canaux pancréatiques, endommageant le tissu acinaire du pancréas dès la vie in utero (17,21,22). La présence de deux caractéristiques sur trois permet d'établir le diagnostic : douleur abdominale, augmentation importante de la lipase sérique et résultat positif à une tomographie par ordinateur ou une imagerie par résonance magnétique (23).

### ***Syndrome de l'obstruction intestinal distal (SOID)***

L'obstruction partielle ou totale de la lumière intestinale est causée par l'accumulation de selles et de mucus intestinal. Les personnes atteintes de FK sont plus à risque de ce syndrome d'obstruction intestinale en raison de la sécrétion de mucus visqueux par l'intestin. Certains facteurs de risque prédisposent les individus atteints de FK; la présence d'un retard de la vidange gastrique ou du transit intestinal, les génotypes les plus sévères, les insuffisants pancréatiques, les greffés pulmonaires et les diabétiques ainsi que ceux ayant déjà eu des obstructions (iléus méconial ou SOID). La déshydratation et la correction inadéquate de la malabsorption intestinale sont également des facteurs de risques (24). Typiquement, les symptômes ressentis sont une distension abdominale, une douleur abdominale importante et

parfois, des vomissements (24). Le plan de traitement d'une obstruction vise à déloger les matières fécales et à résoudre les symptômes, afin de prévenir la nécrose des tissus (24,25).

### **1.1.5 Comorbidités**

L'augmentation de l'espérance de vie permet aux personnes atteintes de FK de mener une vie plus normale. Toutefois, elle va de pair avec l'apparition de comorbidités qui ont des répercussions importantes sur leur qualité de vie et leur survie; le diabète associé à la FK (DAFK), la maladie hépatique, un trouble de santé mentale, des atteintes articulaires et la maladie osseuse associée à la FK (MOAFK).

#### **1.1.5.1 Diabète associé à la FK (DAFK) et le New-onset diabetes after transplant (NODAT)**

Au Canada, 22,8% des adultes atteints de FK sont diabétiques (1). Le DAFK emprunte des caractéristiques au diabète de type 1 et 2, soit une réduction de la sensibilité à l'insuline et une perte graduelle de sécrétion d'insuline par le pancréas endocrin, secondaire à l'insuffisance du pancréas exocrine (26). En l'absence d'un bon contrôle du DAFK, la glycosurie entraîne une perte énergie pouvant occasionner un catabolisme des protéines compensatoire et une perte de poids. Le DAFK a également été associé à une diminution de la fonction pulmonaire et une augmentation de la mortalité (27). En période d'infection aiguë, des hyperglycémies surviennent fréquemment en raison de l'état inflammatoire et de la prise de glucocorticoïdes (GC). Ces anomalies de la glycémie se normalisent suite au traitement de l'infection (27). L'insuline est le traitement de choix pour le DAFK, puisqu'elle améliore le poids, l'anabolisme, la fonction pulmonaire et la survie tout en permettant de maintenir un régime hypercalorique (27).

Une autre forme de diabète survient fréquemment après une greffe d'organe solide. Le NODAT (*new-onset diabetes after transplant*) est développé par la moitié des greffés pulmonaires atteints de FK (53,1 %). Ye et coll. ont reconnu la FK comme un facteur de risque important du développement du NODAT (HR =3,3 (IC 95 % 2,58-4,21)) (28).

### **1.1.5.2 Maladies hépatiques**

La 3<sup>e</sup> cause de décès chez les personnes atteintes de FK serait l'atteinte hépatique (29). Cette complication survient dès les dix premières années de vie. Entre 2 et 37 % des enfants et des jeunes adultes la développent (29).

L'atteinte hépatique est liée au dysfonctionnement de la protéine CFTR de la membrane apicale des cholangiocytes et de l'épithélium de la vésicule biliaire. Ceci entraîne l'épaississement et l'acidification de la bile, réduisant son débit, causant son accumulation, l'inflammation des voies biliaires et l'endommagement des cholangiocytes (17,29). Ce processus anormal altère aussi la digestion (29). À long terme, ces dommages peuvent entraîner la cirrhose focale du foie et la cirrhose multi lobaires accompagnée d'hypertension portale (30).

Les atteintes sont souvent infracliniques, ainsi lors de l'apparition des premiers symptômes cliniques, les dommages au foie sont déjà importants (29). Or, un diagnostic hâtif est crucial, puisque certaines études laissent présager que les premiers stades de la maladie hépatique pourraient être réversibles (29). Le seul traitement employé pour les atteintes hépatiques est l'acide ursodésoxycholique, un agent biliaire naturel et hydrophile, est, mais son efficacité n'est pas encore démontré avec certitude (29).

### **1.1.5.3 Atteintes articulaires**

La littérature rapporte principalement deux types d'atteintes articulaires chez les FK; l'ostéoarthropathie pulmonaire hypertrophique et l'arthropathie liée à la FK. Combinées ces deux formes toucheraient entre 4 et 15,5 % de la population atteinte de FK (31,32). L'ostéoarthropathie pulmonaire hypertrophique, une atteinte articulaire non spécifique à la FK, a entre autres pour symptômes l'hippocratisme digital, la prolifération du périoste des os longs (33,34) et des épisodes de douleurs articulaires (32). L'arthropathie liée à la FK regroupe des symptômes distincts; mono ou polyarthrite récurrente et souvent douloureuse et éruptions de lésions dermatologiques purpuriques. Les épisodes de symptômes peuvent durer d'une journée à quelques semaines (32,34).

#### 1.1.5.4 Troubles de santé mentale

Les troubles de santé mentale, notamment la dépression et l'anxiété, sont fréquents chez les individus atteints de FK et leur entourage (35). Des lignes directrices concernant le dépistage, les traitements et le suivi ont été établies en 2016 par le *International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis* (36). Elles stipulent l'importance de dépister annuellement les troubles de santé mentale chez les FK et leurs proches aidants.

## 1.2 Greffe pulmonaire

Au Québec, la greffe pulmonaire est pratiquée uniquement par le *Programme de transplantation pulmonaire* du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). En 2015, le programme a réalisé un total de 57 greffes pulmonaires, dont 16 cas de FK. Cette chirurgie est également indiquée pour d'autres maladies pulmonaires chroniques telles les maladies pulmonaires obstructives chroniques (emphysème, déficience en alpha-1 anti-trypsinase), les bronchiectasies, l'hypertension artérielle pulmonaire et les maladies interstitielles (37).

La greffe pulmonaire est souvent une mesure nécessaire en phase terminale de la FK, afin de prolonger la vie et d'améliorer sa qualité. Elle est habituellement envisagée lorsque la survie estimée pour les deux prochaines années est inférieure à 50 %, notamment en raison de l'insuffisance respiratoire terminale progressive (38). Les principales indications sont 1) un VEMS < 30 %, 2) une détérioration rapide du VEMS s'il est > 30 %, 3) une augmentation des besoins en oxygène, 4) une hypercapnie ou 5) une hypertension pulmonaire (38). Il existe plusieurs contre-indications relatives et absolues à la greffe (histoire récente de tumeur maligne, dysfonction majeure d'un organe intraitable par une greffe combinée, septicémie, dysfonction aiguë du foie, etc.) (38).

Le processus de greffe est débuté par la référence du médecin traitant au *Programme de transplantation pulmonaire* du CHUM. Ensuite, une évaluation initiale du patient sera effectuée afin d'évaluer si la greffe pulmonaire est une option à envisager pour celui-ci. Si cela s'avère positif, le patient sera par la suite inscrit sur la liste d'attente pour la greffe. L'attente pour les nouveaux poumons se terminera par l'appel de l'équipe pour annoncer la disponibilité

de poumons compatible. Généralement, la greffe se déroulera la journée même de cet appel ou la suivante. Le protocole préopératoire et opératoire pharmacologique en vigueur au CHUM est débuté lors de l'arrivée du receveur de poumons. Une fois la chirurgie terminée, les patients sont ventilés et nécessitent des soins intensifs. Suite au retrait de la ventilation mécanique, un transfert sur l'unité de soins spécialisée en transplantation est effectué. Dans les premiers jours postopératoires, le traitement pharmacologique est souvent constitué de Méthylprednisolone (corticostéroïde), de Mycophenolate Mofetil (immunosuppresseur) et de Tacrolimus (immunosuppresseur). Généralement, le patient retournera à son domicile trois à quatre semaines après la greffe. Le traitement d'immunosuppression est maintenu afin de prévenir un rejet des poumons, à l'exception du méthylprednisolone (IV) qui sera remplacé par des comprimés oraux de prednisone. Dans les premiers mois suivant la greffe, les patients greffés ont un risque élevé de rejet aigu et d'infections aiguës, deux éléments pouvant entraîner le décès (39). Afin de réduire le risque de rejet, le traitement induit volontairement une immunosuppression pharmacologique à vie. En contrepartie, ceci diminue l'efficacité du système immunitaire, augmentant le risque d'infection. Les atteintes et les comorbidités liées à la FK présentes avant la greffe le sont toujours (ex. : DAFK, maladie osseuse associée à la FK, insuffisance pancréatique, etc.). Sans complications, la greffe pulmonaire augmente nettement la fonction pulmonaire et la qualité de vie des greffés (40). En 2016, la moitié des greffés pulmonaires atteints de la FK survivaient plus de 10,2 ans après la greffe (1).

### **1.3 Statut pondéral inadéquat et fibrose kystique**

#### **1.3.1 Statut pondéral inadéquat en pré-greffe**

##### **1.3.1.1 Définition et prévalence**

Le sous-poids, déterminé par un IMC  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ , permet le diagnostic de la malnutrition selon l'*European Society of Clinical Nutrition (ESPEN)* (41). L'*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)* écrit qu'un IMC  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  est un indicateur d'une potentielle malnutrition, qui devra être investiguée plus amplement (par ex : perte de poids, perte de masse grasse ou masse maigre, etc.) (42). L'embonpoint (IMC 25 à  $29,9 \text{ kg/m}^2$ ) et l'obésité (IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$ ) sont également des statuts pondéraux inadéquats, puisqu'ils reflètent un surpoids selon la taille. Selon le registre canadien de FK de 2016,



environ 65 % des Canadiens atteints de FK avait un IMC normal alors que 9,2 % était en insuffisance pondérale ( $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), 19,1 % en embonpoint ( $IMC 25 \text{ à } 29,9 \text{ kg/m}^2$ ) et 5,7 % en obésité ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) (1). Entre 1991 et 2016, les statuts pondéraux des individus FK canadiens se sont nettement améliorés chez les deux sexes ; la proportion des personnes en insuffisance pondérale a connu une baisse et la proportion des statuts normaux est restée relativement stable. Malheureusement, les catégories d’embonpoint et d’obésité ont connu une hausse marquée(1). En 2016, l’IMC médian des adultes canadiens atteints de FK était de  $22,4 \text{ kg/m}^2$ (1).

### **1.3.1.2 Étiologie de l’insuffisance pondérale**

Plusieurs atteintes et comorbidités liées à la FK influencent les apports nutritionnels (43,44). Le profil médical de chaque individu influence différemment la perte de nutriments et la dépense énergétique accrue. Certaines conditions limitent parfois les apports alimentaires : les reflux gastro-oesophagiens, l’obstruction intestinale, les douleurs abdominales associées à la malabsorption intestinale, l’anorexie secondaire à une surinfection pulmonaire, etc. (44). Des apports alimentaires insuffisants pour combler les besoins occasionnent une balance énergétique négative, ce qui à long terme entraîne une perte de poids. De plus, des pertes de nutriments surviennent en raison de l’insuffisance pancréatique, de l’acidification intestinale et de la précipitation de la bile. Celles-ci réduisent l’absorption intestinale des lipides, en dépit de l’utilisation d’enzymes pancréatiques (20,45). Un DAFK non traité adéquatement entraîne lui aussi une perte nette d’énergie par glycosurie (20,43). Quant à la dépense énergétique, elle est influencée par la progression de l’atteinte pulmonaire. Les besoins énergétiques au repos sont augmentés en raison de l’inflammation chronique et des difficultés respiratoires (15,44).

La composition corporelle peut être modifiée par les GC, agents anti-inflammatoires utilisés pour traiter les infections pulmonaires et les symptômes s’apparentant à l’asthme. En effet, les GC entraînent un catabolisme protéique accru et une réduction de l’anabolisme, occasionnant une atrophie musculaire (46). La prise de GC à forte dose est fréquente chez les candidats à la greffe pulmonaire (47–50). Son utilisation sous forme orale se chiffre à 31 % (51). Les effets négatifs des GC ont été observés par Barry et coll. chez un échantillon de sujets atteints de FK ( $n=23$ ) (52). Dans cette étude, la prise de GC a été associée inversement à la force musculaire des membres périphériques ainsi que des muscles respiratoires (52). Limiter l’utilisation des

GC aux cas nécessaires et réduire leur durée d'utilisation pourrait limiter leurs effets secondaires.

### **1.3.1.3 Étiologie du surpoids**

Aucune littérature n'est disponible sur l'étiologie du surpoids et de l'obésité. Quelques écrits ont émis l'hypothèse que l'augmentation de la prévalence de surpoids en FK dans les dernières décennies était probablement multifactorielle (53,54). Parmi ces facteurs, l'environnement obèsogène occidental et sédentaire, le diagnostic plus précoce de la maladie, l'avancée des traitements pharmacologiques et l'amélioration de la prise en charge nutritionnelle seraient reliés à ces gains de poids (53,54). Ce champ de connaissances progressera dans les prochaines années considérant l'augmentation de la prévalence d'embonpoint et d'obésité chez les personnes atteintes de FK.

### **1.3.1.4 Conséquences d'un statut pondéral inadéquat en prévision d'une greffe pulmonaire**

Le maintien d'un IMC optimal en FK est essentiel, puisqu'il est associé à une meilleure fonction respiratoire (55). L'obésité chez les individus FK, tout comme dans la population générale, augmente le risque de souffrir d'hypercholestérolémie (53,56), d'hypertriglycéridémie (56) et de stéatose hépatique non alcoolique (57).

En prévision d'une greffe pulmonaire, un statut pondéral inadéquat peut être délétère et augmenter significativement le risque de décès après la chirurgie (58). En effet, les individus atteints de FK en sous-poids et en embonpoint à la greffe avaient un risque relatif de décès respectivement de  $RR = 1,25$  (IC 95 % 1,04 - 1,52) et de  $RR = 1,69$  (IC 95 % 1,10 - 2,60) par rapport au groupe de poids normal à la greffe (59). Similairement, dans la méta-analyse de Upala et coll. (n= 40 742) portant sur des candidats à la greffe toutes maladies pulmonaires confondues, les risques relatifs (RR) de décès après la chirurgie associés au sous-poids et à l'obésité sont respectivement de  $RR=1,36$  (IC 95 % 1,11-1,66) et de  $RR=1,9$  (IC 95 % 1,45-2,56). Finalement, le risque de développer une dysfonction primaire du greffon, responsable du rejet aigu post-greffe, était nettement plus élevé dans les cas de surpoids ( $RR=1,72$  IC 95 % 1,32-2,24) et d'obésité ( $RR=1,92$  IC 95 % 1,39-2,65), mais pas dans les cas de sous-poids (58). Bref, il est clair que l'IMC pré-greffe influence la survenue de complications et la

mortalité post-greffe. En prévision d'une greffe pulmonaire, le statut pondéral se doit donc d'être normalisé pour réduire ces risques.

### **1.3.1.5 Recommandations anthropométriques dans un contexte de FK**

Une association positive entre la fonction pulmonaire (VEMS) et le statut pondéral a été établie (55). De celle-ci découle la recommandation de maintenir respectivement chez la femme et l'homme un IMC supérieur à 22 kg/m<sup>2</sup> et à 23 kg/m<sup>2</sup> (60). L'IMC ne devrait toutefois pas dépasser 25 kg/m<sup>2</sup> puisque l'association positive observée disparaît au-delà de cette valeur (44). De plus, maintenir un IMC <25 kg/m<sup>2</sup> pourrait permettre de réduire les risques d'hypertriglycémie et d'hypercholestérolémie associés à l'embonpoint et à l'obésité (56). Un suivi serré du poids et de l'IMC lors des visites en clinique externe et deux fois par semaine lors des hospitalisations est recommandé (44,55). La fréquence recommandée pour la mesure de la taille diffère selon les lignes directrices : de chaque visite (55) à annuellement lorsque la croissance est terminée (44).

### **1.3.1.6 Traitements nutritionnels d'une insuffisance pondérale et d'un surpoids**

De façon générale, l'apport énergétique recommandé en FK est de 110 à 200 % des besoins normaux (17,55,60). La grande étendue de cette recommandation tient compte de la variabilité des conditions médicales des individus atteints de la FK. Cette recommandation comble donc les besoins énergétiques augmentés, compense l'absorption intestinale diminuée et couvre les pertes d'énergie.

Dans les cas de sous-poids ou de perte de poids importante, la *Cystic Fibrosis Trust* a émis des recommandations en 2016 (61). Chez l'adulte, en présence d'un IMC inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup>, d'une perte de poids d'une durée de plus de 4 à 6 mois ou d'une perte d'appétit importante reliée à une infection aiguë, il est recommandé d'utiliser des stratégies additionnelles aux traitements usuels. Parmi celles-ci se retrouvent l'enrichissement des aliments, l'augmentation de la fréquence de consommation d'aliments et l'utilisation de suppléments alimentaires oraux. Actuellement, malgré l'absence de consensus quant à l'efficacité des suppléments oraux pour augmenter le poids (43,44), il est recommandé de les utiliser à court terme afin de contrer en partie ou en totalité la perte de poids lors d'épisodes d'infections aiguës (44). Dans des cas d'IMC inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup> sans prise de poids malgré les stratégies supplémentaires,

la nutrition entérale devrait être envisagée (44,62). Un tube nasogastrique est préférable lorsque la durée d'utilisation estimée est de moins de trois mois, en raison des risques opératoires associés aux gastrostomies (62). Il est à noter que la nutrition entérale est un complément à l'alimentation orale (44). Les stimulants de l'appétit peuvent être prescrits (43,44,62). Les traitements nutritionnels visant un gain de poids doivent faire l'objet d'un suivi serré afin de limiter la prise de masse grasse et la diminution de l'indice de masse maigre. La masse maigre joue un rôle important dans le maintien de la fonction pulmonaire, il est donc nécessaire de la maintenir (44). Les nouvelles thérapies pharmacologiques pourraient également avoir un effet positif sur le poids. Par exemple, chez les porteurs de la mutation G551D, Borowitz et coll. ont observé sur 48 semaines des gains de poids associé à la prise d'Ivacaftor de + 4,9 kg chez les 6 à 20 ans (vs. +2,2 kg dans le groupe contrôle) et de + 2,7 kg chez les adultes (vs. -0,2 kg pour le groupe contrôle) (45).

Le traitement nutritionnel chez les personnes d'IMC  $>25 \text{ kg/m}^2$  a pour objectif de ralentir le gain de poids et d'induire parfois une perte de poids (44). Pour ce faire, la nutritionniste discutera avec le patient de la qualité de la diète et des choix alimentaires sains. Elle l'encouragera à pratiquer de l'activité physique selon ses capacités, afin de limiter le gain de la masse grasse et maintenir la masse maigre. Les personnes atteintes de la FK sont encouragées à suivre une diète riche en lipides cardioprotecteurs (acides gras mono et polyinsaturés) (44).

### **1.3.2 Paramètres anthropométriques et greffe pulmonaire**

#### **1.3.2.1 Portrait de l'évolution du poids suite à une greffe pulmonaire**

Seule une étude a porté spécifiquement sur l'évolution des paramètres anthropométriques de sujets atteints de FK en post-greffe par rapport à une mesure en pré-greffe ou à la greffe (63). Trois autres études ont examiné les individus FK parmi l'ensemble des diagnostics pulmonaires menant à la greffe (64–66). Ces études ont été d'une durée maximale de deux ans et ont porté sur des échantillons ou des sous-groupes variant entre 8 et 137 participants atteints de FK.

L'étude examinant les greffés pulmonaires atteints de FK a été réalisé par Hollander et coll. chez 75 participants, de ceux-ci 31 ont été suivis tout au long de l'étude. À l'évaluation, plus

du tiers (39 %) était mal nourri selon leur IMC ( $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) et plus de la moitié (60 %) était mal nourrie selon leur indice de masse maigre. Selon les auteurs, la moitié des candidats à la greffe ne comblait pas leurs besoins énergétiques et le cinquième leurs besoins protéiques. Durant l'attente pour la greffe, soit entre l'évaluation à la dernière visite pré-greffe, le nombre d'individus en sous-poids ( $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) a grandement diminué (42 % à 26 %), sans toutefois atteindre la signifiante. Suite à la greffe (18-24 mois), un gain de poids significatif moyen de 11 % chez les hommes et de 8 % chez les femmes a été observé. Les hommes en sous-poids en pré-greffe sont ceux qui ont gagné le plus de poids entre la greffe et le suivi 6-12 mois post ainsi qu'entre la greffe et 18-24 mois (63).

La première étude non spécifique aux patients FK a été réalisée par Madill et coll. en 1993 chez 10 sujets atteints de FK parmi 35 greffés pulmonaires. Dans cette étude, six mois après la greffe, les individus FK ont démontré un gain d'IMC moyen de 3,4 points ( $18,9$  à  $22,3 \text{ kg/m}^2$ ) de même qu'une augmentation de la circonférence brachiale et du pli cutané tricipital. Ces améliorations ont été observées malgré une baisse de l'apport calorique des participants et le maintien de l'insuffisance pancréatique. Selon les auteurs, ceci s'explique par une diminution marquée de la dépense énergétique suite à la correction de l'état catabolique pré-greffe, entraînant une balance énergétique positive (64).

Singer et coll. ont observé l'évolution du poids durant la première année suivant la greffe pulmonaire chez une cohorte multicentrique ( $n=587$ ), divisée en sous-groupes dont un, suppuratif regroupant la FK ou les bronchiectasies ( $n=137$ ). Au moment de la greffe, quatre participants étaient en embonpoint (2,9 %) et un en obésité (0,7 %). Un an après la greffe, les prévalences d'embonpoint et d'obésité dans ce sous-groupe étaient respectivement de 11,7 % et de 2,9 %. Le gain de poids médian à 1 an post-greffe chez ce sous-groupe était de 12 % (IQR : 5 à 23 %) (65). Parmi l'ensemble des greffés, plusieurs des personnes en insuffisance pondérale au moment de la greffe ont atteint un poids normal après la greffe, alors que ceux qui avaient un poids normal à la greffe ont évolué vers l'embonpoint et l'obésité (65).

Hadebank et coll. ont poursuivi une étude sur une cohorte de 46 greffés pulmonaires, dont huit participants atteints de FK. Elle avait pour objectif de comparer l'évolution du poids en post-greffe chez les personnes cachexiques par rapport à ceux d'IMC normal et d'investiguer notamment le lien avec les diverses maladies pulmonaires. Ils ont noté que l'ensemble des

sujets atteints de FK inclus dans l'étude (n=8) avait une IMC < 21 kg/m<sup>2</sup> au moment de la greffe. Tout au long des suivis post-greffe, des gains de poids moyen sont survenus chez ces individus: en moyenne de 0,3 % à 3 mois, de 5,0 % à 6 mois, de 6,7 % à 12 mois et finalement de 6,3 % à 24 mois. Ces gains n'ont toutefois pas atteint la signifiante par rapport au poids pré-greffe des personnes atteintes de FK, et ce, probablement à cause du petit sous-échantillon FK (n=8) (66).

La troisième étude (n=37) a évalué l'évolution du poids pour les 4 ans suivant la greffe chez une cohorte de greffés pulmonaire avec diverses maladies pulmonaires. À 1 an, la variation moyenne de poids observée était de 16,6 %. Entre 1 an et 2 ans, un gain de 3,2 % est survenu suivi d'une légère diminution entre 2 et 3 ans (-0,2 %) et d'une perte de 3,2 % entre 3 et 4 ans. Les auteurs ont également noté des gains moyens d'indice de masse maigre pour les deux premiers suivis (+14 % de la greffe à 1 an et +2,5 % entre 1 an et 2 ans) et une légère diminution pour les suivis de 3 et 4 ans (-0,3 % entre 2 et 3 ans ainsi que -1,0 % entre 3 et 4 ans). Les auteurs ont conclu que le gain de poids observé dans les deux premières années aurait été essentiellement causé par un gain de masse maigre chez les greffés pulmonaires (67).

À la lumière du gain de poids observé dans les diverses études suite à la greffe et du risque de développer de l'embonpoint voire même de l'obésité, il est important de dresser un portrait de l'évolution pondérale en post-greffe à long terme afin de soutenir les décisions liées à la prise en charge nutritionnelle.

### **1.3.2.2 Conséquences d'un gain de poids après la greffe**

La morbidité et la mortalité post-greffe pulmonaire reliées à un IMC sous-optimal ou en surpoids en pré-greffe ont été amplement documentées (58,68). Or, suite à la greffe, une seule étude portant sur l'ensemble des greffés pulmonaires tous diagnostics confondus, a évalué la variation du poids post-greffe et son impact sur la survie (65). Singer et coll. ont observé qu'un gain de poids plus élevé au cours de la première année de la greffe était lié à un meilleur taux de survie, et ce, probablement en lien avec la normalisation de l'IMC (65).

Lorsqu'un gain de poids trop important survient, celui-ci peut contribuer au développement du syndrome métabolique chez les greffés pulmonaires (69). Or, ces résultats ont été observés

auprès de l'ensemble des greffés pulmonaires, un groupe fort hétérogène en termes d'âge, de statut pondéral, d'habitudes de vie (ex. : tabagisme) et de comorbidités. Des études ciblant spécifiquement les greffés atteints de FK sont nécessaires pour vérifier si ces associations s'appliquent à ce sous-groupe d'individus.

### **1.3.2.3 Étiologie de l'évolution du poids après la greffe**

#### **Phases de guérison post-greffe**

Suite à la greffe, des phases de guérison se succèdent et influencent le métabolisme énergétique et conséquemment l'évolution du poids. La première phase, la phase aiguë, survient dans les trois premiers jours. Elle se caractérise par un état catabolique secondaire à l'inflammation aiguë et au stress chirurgical. Durant cette période les besoins énergétiques et protéiques sont grandement augmentés (18). Des apports énergétiques insuffisants durant cette phase peuvent donc entraîner une perte de poids substantielle. La seconde phase post-chirurgie s'installe suite au stress aigu post-greffe. Elle peut durer jusqu'à 6 mois post-greffe. Bien qu'à ce stade, les besoins accrus associés à l'insuffisance respiratoire terminale pré-greffe sont généralement résolus, cette phase requiert des apports nutritionnels adaptés. Les besoins énergétiques peuvent être augmentés, notamment pour corriger un sous-poids, pour la cicatrisation des plaies et des anastomoses ou pour achever une longue réadaptation physique en contexte de déconditionnement ou de myopathie. À long terme, de façon générale, la dépense énergétique est largement diminuée, puisque le stress inflammatoire lié à la chirurgie s'est résorbé et que les difficultés respiratoires ne sont plus présentes. Toutefois, les besoins demeurent accrus en contexte d'IP et peuvent être augmentés ponctuellement lors d'infections, d'un rejet ou de diverses complications (18).

#### **Utilisation de glucocorticoïdes (GC)**

Diverses modifications du métabolisme des lipides et des protéines sont causées par l'utilisation de glucocorticoïdes : diminution de l'oxydation des lipides, augmentation du catabolisme des protéines et réduction de leur synthèse (18). C'est pourquoi l'utilisation des GC est notamment associée à un gain de poids (70).

Aucune étude spécifique au contexte de la FK n'a exploré le lien entre les GC et le poids en post-greffe. Dans les études incluant des greffés tous diagnostics confondus, les résultats ne

sont pas unanimes. D'un côté, Kugler et coll. ont établi au suivi de 12 mois un lien positif et significatif entre l'administration de doses élevées de GC et des IMC plus élevés (71). Kyle et coll. ont mis en lumière une corrélation inverse entre les doses de GC et le gain de points d'indice de masse maigre. Ceci signifie que des doses élevées de GC ont été associées à des gains d'indice de masse maigre moins importants que de faibles doses en période post-greffe (67). De l'autre côté, Singer et coll. et Habedank et coll. n'ont pas observé de lien entre l'utilisation de GC (soit la fréquence d'augmentation du dosage de GC ou la dose cumulative) et la prise de poids (65,66). L'effet des GC en greffe pulmonaire et, particulièrement en FK, n'est donc pas clairement démontré.

### **Paramètres cliniques et sociodémographiques**

Chez l'ensemble des greffés pulmonaires, l'âge des participants a un impact sur le poids un an après la greffe. En effet, les sujets les plus âgés des cohortes prennent moins de poids que les plus jeunes (65,71). Chez les greffés d'organes solides, Kugler et coll. ont observé un lien positif entre le gain de poids un an après la greffe et le sexe masculin, la durée d'hospitalisation post-greffe et l'IMC à 6 mois post-greffe (71). Notons qu'il est toutefois possible que les associations d'âge et d'IMC observées dans les cohortes de greffés pulmonaires soient liées à la présence de différents diagnostics de maladies pulmonaires comportant diverses caractéristiques démographiques et une étiologie hétérogène (18).

#### **1.3.2.4 Traitements nutritionnels après la greffe**

Aucune recommandation nutritionnelle n'a été émise spécifiquement pour les greffés pulmonaires. Tentant d'y pallier, une équipe de cliniciens et chercheurs du CHUM a donc émis des recommandations basées sur celles des divers diagnostics pulmonaires et des autres greffes d'organes solides ainsi que sur la pratique clinique en vigueur (18).

Ceux-ci décrivent qu'en phase aiguë post-greffe, un apport énergétique de 30-35kcal/kg de poids est nécessaire pour les personnes atteintes de FK (vs. autres greffés pulmonaires 25-35 kcal/kg). En cas d'infection importante, les besoins des personnes avec la FK peuvent même grimper jusqu'à 40-50kcal/kg de poids. Quant aux besoins protéiques, ils sont également augmentés (1,3 à 1,5 g par kg de poids) afin de limiter la perte de masse maigre liée à l'état catabolique de la phase aiguë. En présence de malnutrition ou d'une dose élevée de GC, les



besoins peuvent même être augmentés jusqu'à 2,5 g par kg de poids. Une réévaluation fréquente des besoins et des apports énergétiques est nécessaire afin d'assurer l'atteinte et le maintien d'un poids optimal (18). Lors des suivis des nutritionnels, la malabsorption, la réduction de l'état inflammatoire, la diminution des besoins énergétiques liés à la respiration et les autres comorbidités sont prises en compte (18).

## **1.4 Maladie osseuse associée à la fibrose kystique**

### **1.4.1 Les os**

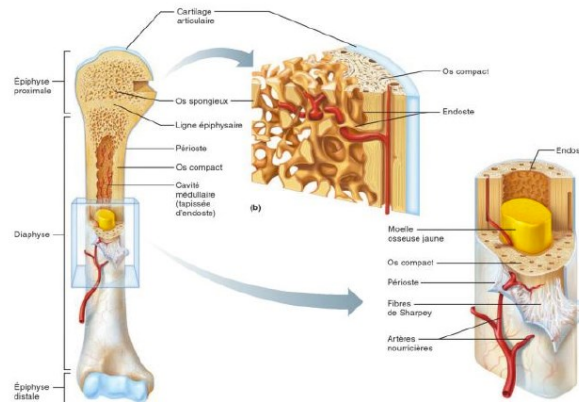
#### **1.4.1.1 Rôles des os**

Les os, en apparence dense et inerte, s'avèrent au contraire dynamiques et indispensables pour l'être humain. Leur structure protège les organes vitaux dans le thorax et le crane. Leur solidité procure un ancrage à divers tissus mous et sert de levier aux muscles pour amorcer un mouvement. Le tissu osseux constitue une réserve de minéraux, mobilisable en cas de déséquilibre de l'homéostasie phosphocalcique (72,73). L'os constitue aussi une réserve de facteurs de croissance (ex. : facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline (IGF-1) et facteur de croissance transformant (TGF)) et de triglycérides ainsi qu'un des sièges de l'hématopoïèse (formation des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes) (72).

#### **1.4.1.2 Anatomie macroscopique des os**

Les 206 os du corps humain se divisent en quatre groupes; les os courts (ex. : carpe du poignet), les os plats (ex. : sternum), les os irréguliers (ex. : vertèbre) et les os longs (ex. : fémur) (72). Ces derniers possèdent deux extrémités (les épiphyses) et une partie tubulaire centrale (la diaphyse) (figure 1). Les épiphyses sont composées d'os trabéculaire recouvert d'os cortical. La diaphyse est quant à elle constituée au pourtour d'os cortical et en son centre, d'une cavité médullaire remplie de moelle osseuse (72). Les os courts, plats et irréguliers ont une structure plus simple; l'intérieur est formé d'os trabéculaire, de moelle osseuse et d'endoste recouvert d'une fine couche d'os cortical et de périoste (72).

**Figure 1. Structure d'un os long (72)**



### 1.4.1.3 Anatomie microscopique des os

La masse osseuse est formée d'os cortical (80%) et d'os trabéculaire (20%). L'os cortical est constitué de plusieurs ostéons (unités structurales) accolés. L'os trabéculaire, quant à lui, est formé de travées et de cavités remplies de moelle osseuse. Ces travées sont disposées à des endroits clés pour résister aux contraintes exercées sur l'os. (72)

### 1.4.1.4 Remodelage osseux

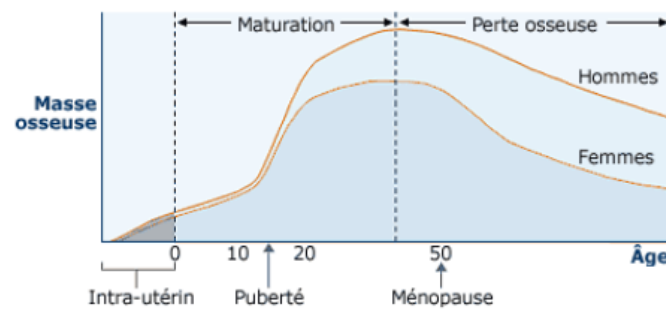
Essentiel au maintien de l'intégrité de l'os, le remodelage osseux est un processus dynamique de dégradation (résorption osseuse) et de formation de l'os. Il répare les microfractures et renouvelle périodiquement la matrice osseuse, afin de limiter sa friabilité (72). La fréquence du remodelage osseux varie selon le type d'os; l'os trabéculaire est remplacé en totalité tous les 3 ou 4 ans et l'os cortical tous les 10 ans (72). Trois types de cellules osseuses sont impliquées dans le remodelage osseux; les ostéoclastes, les ostéoblastes et les ostéocytes. Les ostéoclastes dégradent la surface de la matrice osseuse organique et minérale (72,73). Les ostéoblastes synthétisent et sécrètent les composantes organiques nécessaires à la formation de la matrice de l'os et promeuvent la minéralisation de la matrice osseuse (73). Quant aux ostéocytes, ils sont intégrés dans la matrice formée par les ostéoblastes. Leur rôle demeure toutefois incertain; ils semblent transmettre aux ostéoblastes et aux ostéoclastes des signaux lorsque l'os est endommagé, afin d'enclencher sa réparation. De plus, ils achemineraient des minéraux nécessaires à l'entretien de la matrice osseuse (72,73). La phase de résorption du remodelage osseux est débutée par l'activation des ostéoclastes et dure d'une à trois semaines

(72). Ensuite, la phase de formation osseuse opérée par les ostéoblastes d'une durée de trois mois suivra (73).

#### 1.4.1.5 Formation osseuse

Au cours de l'enfance, trois processus de formation osseuse se produisent en concomitance, soit la croissance de l'os en longueur, la croissance de l'os en largeur (ou modelage) et le remodelage osseux (72). Durant l'enfance et la puberté, la formation osseuse outrepassa la résorption, occasionnant un gain de masse osseuse (figure 2) (73). Typiquement, le pic de masse osseuse est atteint à 25-30 ans (73). L'optimisation de ce pic réduit le risque d'ostéoporose. À l'âge adulte, la croissance en longueur et largeur cesse. La masse osseuse est maintenue jusqu'à 40 ans puisque les phases de formation et de résorption sont bien couplées. Après 40 ans, la résorption excède la formation, résultant en une perte de masse osseuse (73).

**Figure 2. Évolution de la masse osseuse (74)**



#### 1.4.2 Manifestations de la maladie osseuse associée à la FK

S'apparentant à l'ostéoporose chez la personne âgée, la maladie osseuse associée à la FK (MOAFK) se caractérise par une diminution importante de la densité minérale osseuse (DMO). Alors que l'ostéoporose survient généralement après 50 ans, la MOAFK survient tôt dans la vie. Dès l'enfance, la DMO des personnes atteintes de FK est déjà amoindrie par rapport à la normale, démontrant une altération du phénomène osseux (75). Au Canada, dans la population non atteinte de FK, 10 % des adultes de plus de 40 ans affirment avoir reçu un diagnostic d'ostéoporose (76), alors que la prévalence estimée en FK (18 à 57 ans, dépendamment des études) se situe entre 3 et 34 % (77–80). Cette prévalence est encore plus élevée chez les personnes en phase terminale de la FK : plus du tiers des candidats à la greffe

pulmonaire (33 à 40 %) font de l'ostéoporose (51,81). Ces comparaisons démontrent le développement hâtif de la MOAFK et la prévalence élevée par rapport à la forme d'ostéoporose retrouvée dans la population non-FK.

### **1.4.3 Conséquences de la MOAFK**

La DMO réduite observée en FK est un facteur de risque de fracture lombaire et thoracique (82,83). Stahl et coll. rapportent que le risque de fracture est 9,2 fois plus élevé chez les personnes atteintes de FK que dans la population générale. Selon leur estimation, les individus atteints de FK ont 60 % de chance d'avoir une fracture avant l'âge de 25 ans, alors que dans la population générale cette probabilité est de 15 % (84). Malheureusement, une fracture occasionne de la douleur et une limitation physique. Particulièrement en FK, cette invalidité et le ralentissement des activités quotidiennes sont néfastes pour la santé pulmonaire. De plus, les fractures thoraciques peuvent entraîner des difficultés à expectorer les sécrétions pulmonaires, élément favorisant les infections. Finalement, dans le contexte d'une éventuelle greffe pulmonaire, la présence ostéoporose sévère pourrait être un obstacle à la greffe, sans toutefois être une contre-indication absolue(38).

L'impact négatif des fractures ostéoporotiques sur la qualité de vie et la survie a seulement été étudié chez les 50 ans et plus sans FK (85,86). Dans les cinq années suivant une fracture de la hanche, on observe chez les 50 ans et plus une perte de mobilité, une réduction de la capacité à marcher et une perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne (85). Dans les cinq années suivant une fracture de la hanche ou de la colonne, le risque de mortalité est augmenté (86). Bien que ces résultats aient été observés dans une population plus âgée et non atteinte de FK, il est probable que des impacts négatifs similaires surviennent chez les individus atteints de FK avec fractures, quoique ceci n'ait pas été documenté pour l'instant.

### **1.4.4 Diagnostic de la MOAFK**

L'ostéodensitométrie par *Dual energy X-ray absorptiometry* (DXA) permet le diagnostic de la MOAFK. Au cours des dernières décennies, deux mesures de l'ostéodensitométrie ont été utilisées pour diagnostiquer l'ostéoporose, soit le score T et le score Z. Le premier score représente la comparaison de la DMO de l'individu avec celle d'un adulte en santé de 30 ans. Le second compare la DMO à celle d'une personne de même âge,

sexe et grandeur. Le consensus actuel (OMS) pour le diagnostic de l'ostéoporose est d'utiliser le score T (87). Selon cette définition, l'ostéoporose est présente lorsque le score T se situe en deçà de 2,5 déviations standards (*SD :Standard deviation*) de la DMO d'un adulte de 30 ans. Quant à l'ostéopénie, le stade précédent l'ostéoporose, elle est diagnostiquée lorsque la DMO se situe entre un score T de -1 et -2,5 (87). Étant donné que l'os trabéculaire est plus vulnérable à la résorption que l'os cortical (72), la mesure de la DMO est effectuée à la fois au niveau des vertèbres lombaires, plus riche en os trabéculaire, ainsi qu'au niveau du fémur, plus riche en os cortical.

Il est également possible d'évaluer la microarchitecture de l'os, un déterminant de la résistance de l'os (51), par d'autres techniques d'imagerie. Cette étude de l'os se fait par microCT (*microcomputed tomography*) et par pQCT (*high-resolution peripheral quantitative computed tomography*). Ces deux techniques photographient virtuellement l'os en 2D. Celles-ci sont par la suite combinées pour former une image 3D (88,89). À partir de ces informations, il est possible de qualifier l'os cortical (densité de tissu minéralisé, épaisseur corticale et porosité corticale) et l'os trabéculaire (densité de tissu minéralisé, volume trabéculaire, épaisseur trabéculaire, DMO volumétrique, etc.) (51,88,90). Le microCT s'effectue suite à une biopsie osseuse. Comme ce prélèvement est invasif, la procédure est seulement effectuée dans le cadre de la recherche, à moins d'une indication particulière. Quant au scanner pQCT, il est encore peu utilisé en clinique, puisque dispendieux (89).

Les marqueurs sanguins de la formation et de la résorption osseuse sont également employés par les professionnels de la santé pour évaluer la santé osseuse des individus ayant la FK. Parmi les marqueurs de la formation osseuse, on retrouve notamment la phosphatase alcaline ainsi que l'ostéocalcine et chez les marqueurs de la résorption osseuse on retrouve les C-télopeptides et la parathormone (PTH) (72). Le bilan phosphocalcique et le dosage de la 25-hydroxyvitamine D sont également étudiés puisque le calcium, le phosphore et la vitamine D sont des micronutriments essentiels à la minéralisation osseuse (91).

## **1.4.5 Facteurs pathogéniques de la MOAFK**

### **1.4.5.1 Gène CFTR dans l'os**

En 2007, Shead et coll. ont démontré chez l'être humain la présence de la protéine CFTR au sein des ostéoblastes, des ostéoclastes et des ostéocytes humains (13). Des études sur modèles murins portent à croire que le gène CFTR aurait à lui seul un effet sur la santé osseuse. Appuyant cette hypothèse, des modèles murins isolant l'effet du gène CFTR muté au niveau de l'os sans l'influence des autres complications de la FK sur l'os, ont démontré un phénotype de DMO amoindrie (92,93) et une altération du métabolisme osseux (93,94). En contrôlant l'environnement et l'alimentation, Dif et coll. ont observé un contenu minéral osseux diminué de 46 % et une DMO diminuée de 16 % chez les souris CFTR<sup>-/-</sup> comparativement aux souris saines (93).

### **1.4.5.2 Déficience en vitamine D**

La vitamine D intervient dans le contrôle de l'homéostasie phosphocalcique. En présence d'une hypocalcémie détectée par les glandes parathyroïdes, la sécrétion de la parathormone (PTH) survient. Cette hormone déclenche trois réactions afin de rétablir la calcémie et prévenir les complications d'une hypocalcémie (convulsions et tétanie) : l'activation de la vitamine D par les reins, la résorption osseuse et la réabsorption rénale de calcium. Le calcitriol (la forme active de la vitamine D) amplifie l'absorption du calcium et du phosphore alimentaire au niveau des intestins et augmente lui aussi la résorption osseuse (95). La déficience chronique en vitamine D entraîne une hyperparathyroïdie secondaire. Cet état augmente est néfaste pour la DMO puisqu'il cause la résorption osseuse et diminue l'absorption intestinale du calcium et du phosphore (95). Deux voies métaboliques permettent le maintien des taux sériques de 25-OH-vitamine D; la vitamine D alimentaire et la vitamine D produite par la peau suite à l'exposition au soleil. En raison de son caractère liposoluble, l'absorption de la vitamine D alimentaire est tributaire de l'absorption intestinale des lipides et est donc liée à l'efficacité des enzymes pancréatiques dans les cas d'IP (96). Quant à la production de vitamine D par la peau; au Canada, où l'ensoleillement est faible plusieurs mois par années, l'exposition au soleil demeure seulement complémentaire à l'apport per os ou par suppléments (97).

Dans un contexte de FK, aucune étude n'a réussi à démontrer l'association positive entre la supplémentation en vitamine D et une bonne densité osseuse. Par contre, Grossmann et coll. ont démontré l'action efficace de la vitamine D sur la réduction de marqueurs inflammatoires chez les individus atteints de FK (tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) et de l'interleukine-6 (IL-6)) (98). Une méta-analyse de Cochrane concernant l'administration de vitamine D indique que la supplémentation pourrait améliorer les niveaux sériques de 25-OH-vitamine D (99). Étant donné que les études incluses étaient de petite envergure, les auteurs ne peuvent toutefois pas valider le bénéfice engendré.

Malgré l'absence de données probantes chez les personnes atteintes de la FK, les lignes directrices actuelles recommandent en cas de déficience de prescrire une supplémentation en vitamine D. La dose initiale recommandée par les lignes directrices est de 1000 à 2000 UI /jour de cholécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>) chez les jeunes enfants et de 1000 à 5000 UI /jour chez les enfants et les adultes. La concentration sérique de 25-OH-vitamine D doit excéder 20 ng/mL (50 nmol/L) pour maximiser son rôle squelettique (82) et idéalement être au-dessus de 30 ng/mL (75 nmol/L) pour remplir les fonctions extra-squelettiques de la vitamine D (100,101). Il est recommandé de faire un suivi du niveau plasmatique de vitamine D 3 à 6 mois après le début de la supplémentation et annuellement par la suite (55,102).

#### **1.4.5.3 Déficience en calcium**

Le calcium est un constituant de l'hydroxyapatite retrouvé dans la matrice osseuse. Outre son rôle dans la structure de l'os, ce calcium constitue une réserve délogeable au besoin pour maintenir l'homéostasie calcique, essentielle à la fonction cardiaque et au maintien de la tension artérielle (95). L'aspect vital du maintien de la calcémie dans des valeurs normales empêche l'utilisation de la calcémie comme indicateur du statut calcique (95). Du côté de l'absorption intestinale du calcium chez les FK, elle semble normale. Selon une étude chez des filles FK pré pubères et pubères, l'absorption est normale et s'ajuste à la hausse lorsque les apports alimentaires en calcium sont faibles (103). Il semblerait qu'une correction des apports en calcium pourrait influencer positivement la DMO. C'est ce qu'une étude visant à documenter l'effet de l'*Alendronate*, un BP, chez une cohorte d'individus atteints de FK âgés entre 5 et 30 ans, a observé. Cette étude présentait une phase préalable d'optimisation des apports en calcium et en vitamine D, durant laquelle, les apports alimentaires ou issus de

suppléments ont été optimisés afin de rencontrer les recommandations. Suite à cette optimisation, un gain de DMO de plus de 5 % a été noté chez le quart des participants, sans le recours à l'*Alendronate* (104). Bref, des apports adéquats en calcium et vitamine D pourraient, dans certains cas, améliorer la santé osseuse des personnes avec la FK. La *European Society of Cystic Fibrosis* et l'*ESPEN-ESPGHAN-ECFS* recommandent que l'apport alimentaire en calcium soit évalué chaque année par une nutritionniste (55,82) et que celui-ci comble les besoins de 1000 mg/j pour les adultes tel qu'établi par la *Food and Nutrition Board* (82).

#### **1.4.5.4 Utilisation de glucocorticoïdes**

L'effet négatif des GC sur la structure osseuse est connu; ils inhibent la formation de nouveaux ostéoblastes et favorisent l'apoptose des ostéoclastes et des ostéocytes (105). Cliniquement, certaines études ont établi une association positive entre l'utilisation de GC et la perte de DMO ou les scores T, chez les candidats en attente de greffe pulmonaire (106,107). L'impact des GC sur la santé osseuse semble lié au mode d'administration, à la dose quotidienne administrée et la dose cumulative reçue à long terme (82).

Les lignes directrices d'*Ostéoporose Canada* stipulent qu'une dose cumulative de plus de 7,5 mg/jour d'équivalents de prednisone pour une durée de plus de 3 mois est un facteur de risque de l'ostéoporose (108). L'*European Society of Cystic Fibrosis* recommande chez les personnes prenant des GC pour plus de trois mois et qui ont obtenu une DMO inférieure à un score Z ou T de -1,5 un suivi annuel de la DMO ainsi que la prise de bisphosphonates (BP), un médicament permettant le ralentissement de la dégradation osseuse et favorisant de manière modérée la formation de l'os (82).

#### **1.4.5.5 Inflammation**

Les épisodes récurrents d'infections pulmonaires associées à la FK occasionnent de l'inflammation chronique. Durant un épisode d'infection pulmonaire chez des individus atteints de FK, Shead et coll. ont observé une augmentation des paramètres de résorption osseuse (109). Plus précisément, une augmentation des niveaux sanguins de cytokines pro-inflammatoires et des télopeptides N-terminaux, un biomarqueur de résorption osseuse ont été observée durant l'infection. Leur taux est retourné à la normale après le traitement de l'infection (109). Une seconde étude chez des adultes FK a pu soutenir également l'hypothèse



d'une relation inverse entre le contenu minéral osseux et la concentration sanguine de marqueurs inflammatoires (Interleukine 6 (IL-6) et protéine C réactive). À noter que les prélèvements sanguins de l'étude ont été ponctuels, soit au début et à la fin de l'étude. Ces résultats demeurent donc à être validés par des études avec des mesures continues de l'inflammation (110). À la lumière de ces résultats, une prévention des infections et un traitement rapide des surinfections pulmonaires en FK pourraient réduire les effets négatifs de l'inflammation sur l'os.

#### **1.4.5.6 Activité physique**

La pratique d'activité physique est bénéfique à bien des égards (réduction des maladies chroniques, maintien d'un poids sain, etc.) pour la population générale et les personnes atteintes de FK ne font pas exception. Outre les bienfaits typiques associés à l'exercice, ce dernier aide au maintien d'une bonne santé osseuse. Lors de la pratique d'activité physique, les impacts sur le sol exercent des forces de compression et d'étirement sur les os, améliorant leur structure et leur résistance (72). Les lignes directrices européennes sur la minéralisation osseuse abondent dans ce sens, les enfants, tout comme les adultes, sont encouragés à faire de l'activité physique trois fois par semaine pour une période de 20 à 30 minutes (82). De plus, afin d'engendrer des bénéfices au niveau de l'os, le sport pratiqué devrait comporter une mise en charge, c'est-à-dire avec impacts, de sorte à renforcer l'os, et ce, même lors d'hospitalisations.

#### **1.4.5.7 Diabète associé à la FK**

L'insuline possède une action anabolisante, notamment au niveau du tissu osseux. Elle semble inhiber la résorption osseuse et favoriser la formation osseuse (111). Une étude rétrospective auprès d'enfants atteints de FK a pu établir que les DMO pour la taille en lombaire et au tibia étaient associées à l'intolérance au glucose et au DAFK grâce à un modèle de régression linéaire (112). Le DAFK semble endommager la structure des os puisque, dans l'étude de Mailhot et coll., les individus avec cette complication présentaient un plus grand nombre de microfractures que ceux avec la FK sans diabète (51). Un traitement adéquat du DAFK s'avère donc nécessaire pour le maintien du poids, de la santé pulmonaire et de la santé osseuse chez les personnes atteintes de FK.

## **1.4.6 Santé osseuse et greffe pulmonaire**

### **1.4.6.1 Détérioration de la DMO chez les greffés pulmonaires**

Certains éléments associés à la phase terminale de la maladie pulmonaire et à la greffe pulmonaire semblent réellement être néfastes pour la santé osseuse, puisque la santé osseuse post-greffe est plus dégradée qu'en pré-greffe. Dans la littérature post-greffe pulmonaire, une seule étude spécifique à la FK et quatre études chez l'ensemble des greffés pulmonaires ont évalué les variations de DMO entre la période pré- et post-greffe (48,50,81,106,113).

L'étude d'Hubert et coll. spécifique aux individus atteints de FK dans un contexte de greffe pulmonaire s'est déroulée en Alberta de 2005-2012. Elle a comparé les résultats pré-greffe de DMO aux DMO des suivis de 9 et 18 mois après la greffe. Malheureusement, cette étude possède des limitations à mentionner. Les auteurs n'ont pas rapporté le moment pré-greffe où l'ostéodensitométrie a eu lieu, ce qui limite les comparaisons avec les autres études. De plus, les résultats des ostéodensitométries des deux suivis post-greffe (9 et 18 mois) ont été combinés par les auteurs de sorte à augmenter le nombre de mesures post-greffe. Or, à notre avis, cela a dilué les effets attendus de réduction de la DMO. Au contraire des études en greffe pulmonaire, aucune variation significative n'a été observée entre les DMO pré et post-greffe, alors qu'une nette augmentation de la proportion de sujets ayant un score T < -2 en post-greffe a été notée (ce résultat sera abordé à la section 1.4.6.2). Ceci est probablement le résultat du petit échantillon de participants (n=12) et de la méthode employée. Malgré l'absence de signification, l'augmentation de la prévalence de score T < -2 indique clairement une détérioration de la santé osseuse des individus avec la FK suite à la greffe (81).

Du côté des études chez les greffés pulmonaires toutes maladies pulmonaires confondues, elles ont toutes rapporté une perte de DMO suite à la greffe. La première étude ayant étudié la question est celle de Ferrari et coll. ayant eu lieu de 1992 à 1995. Cette étude de devis prospectif a évalué la santé osseuse de 21 candidats à la greffe pulmonaire. De ceux-ci, 12 participants ont effectué une ostéodensitométrie dans les 6 mois précédents la greffe et 3 - 6 mois post-greffe. Par la suite, seulement 9 participants ont eu une mesure de leur DMO à 1 an post-greffe. Des quatre sites mesurés lors de l'ostéodensitométrie (lombaire, col du fémur, diaphyse du fémur et corps), seul le site lombaire a démontré une perte significative de DMO

à 6 mois post-greffe par rapport à la mesure pré-greffe ( $- 4,0 \pm 1,7 \%$ ). Une amélioration de la DMO lombaire est survenue entre 6 mois et 1 an post-greffe, puisqu'à 1 an la variation observée par rapport à la mesure pré-greffe s'était améliorée ( $- 2,1 \pm 2,3 \%$ ). Ainsi, dans la cohorte de Ferrari, la perte de DMO observée en lombaire entre la mesure pré-greffe et 6 mois s'est partiellement corrigée entre 6 mois et 1 an ( $+ 1,9 \%$ ) (113).

La deuxième étude en post-greffe pulmonaire tous diagnostics pulmonaires a eu lieu à New-York entre 1993 et 1995 et a été dirigée par Shane et coll. L'équipe de recherche a elle aussi noté des pertes de DMO, mais de manière moins marquée. Des pertes de 1,3 % au niveau lombaire et de 2,8 % au niveau fémoral ont été notées un an post-greffe par rapport à la mesure pré-greffe (en moyenne  $6 \pm 1$  mois avant la greffe). Les auteurs ont également noté qu'un tiers des sujets de l'échantillon a eu des pertes élevées de DMO ( $>3 \%$ ) par rapport à la mesure pré-greffe en lombaire (37 %) et au fémur (30 %) (48).

La troisième étude (Spira et coll.) a eu lieu à Toronto entre 1996 et 1998 chez 28 greffés pulmonaires ayant des diagnostics variés de maladies pulmonaires. Des pertes moyennes significatives de DMO entre la mesure pré-greffe (4,9 mois avant la greffe) et 6- 12 mois post-greffe ont été notées en lombaire ( $-4,8 \%$ ) et au fémur ( $-5,3 \%$ ) (106).

Finalement, la quatrième étude ayant documenté l'évolution de la DMO en lien avec la greffe a été effectuée auprès d'une cohorte de 75 participants en Nouvelle-Zélande entre 2000 et 2011. De cette cohorte initiale, seules des DMO à 1 an post-greffe sont disponibles pour 29 sujets. Des diminutions de 2,4 % de la DMO lombaire et de 5,6 % de la DMO fémorale ont été observées entre les mesures pré-greffe (moyenne de 9 mois avant la greffe) et un an post-greffe. Bien que leur étude ait été d'une durée de plus de 2,5 ans, les variations de la DMO n'ont pas été rapportées dans la publication au-delà de 1 an post-greffe (50).

Même si l'étude en FK n'a pu observer de détérioration de la DMO en lien avec la greffe, les études tous diagnostics pulmonaires confondus l'ont bien démontré. Un meilleur devis de l'étude d'Hubert et coll. serait probablement arrivé aux mêmes conclusions. Globalement, une perte de DMO est notable entre les mesures pré-greffe et jusqu'à un an après la greffe.

#### 1.4.6.2 Prévalence de l'ostéoporose chez les personnes atteintes de FK en post-greffe

Tel que précédemment mentionné, Hubert et coll. ont effectué une étude spécifiquement sur les individus atteints de FK. Ils y ont observé une détérioration de la santé osseuse en post-greffe par rapport à la mesure pré-greffe. Une augmentation du nombre de participants avec un score T inférieur à -2 a été notée à 9 mois et 18 mois après la greffe, par rapport à la mesure pré-greffe. Les répartitions des statuts en pré et post-greffe se détaillaient ainsi ; vertèbres lombaires 33 % en pré vs. 58 % en post, col fémoral 17 % vs. 33 %, hanche 17 % vs. 58 % et trochlée fémorale 25 % vs. 33 %. Notons que malgré les écarts importants remarqués, ces résultats n'étaient pas significatifs d'un point de vue statistique, probablement en raison de la petite taille d'échantillon (n=12) (81).

Trois études sur l'ensemble des greffés pulmonaires ont évalué la prévalence d'ostéoporose en post-greffe. L'étude d'Aris et coll. a comparé deux sous-groupes appariés pour l'âge; un sous-groupe de candidats à la greffe (n=55) et un second constitué de 45 greffés de poumons. Les scores Z moyens en lombaire, en fémoral et du corps total étaient significativement plus bas chez le sous-groupe de greffés pulmonaire que chez les candidats à la greffe. Ainsi, en pré-greffe, 45 % du sous-groupe avait une DMO en deçà du score Z de -2, proportion nettement plus élevée dans le sous-groupe de greffés (73 %). Chez les greffés atteints de FK (n=20), les scores Z en lombaire, en fémoral et du corps total étaient respectivement de  $-3,03 \pm 1,12$ , de  $-2,81 \pm 1,01$  et de  $-2,19 \pm 1,32$ . Les individus avec la FK avaient des DMO moyennes fémorales et lombaires significativement plus faibles que ceux avec d'autres maladies pulmonaires, à la fois en pré-greffe et post-greffe (107).

L'étude de Spira et coll. ont également analysé les scores T. En moyenne, les mesures de DMO pré ont été effectuées 4,9 mois avant la greffe. En pré-greffe, le tiers souffrait d'ostéoporose (score T < -2,5) au niveau de la colonne lombaire et plus de la moitié au niveau du col fémoral. Après la greffe (6 mois (n=22), à 9 mois (n=2) et à 12 mois (n=4)), la proportion de sujets ostéoporotiques a grimpé à 50 % au niveau lombaire et à 79 % au niveau fémoral. Alors que la proportion d'individus ostéopéniques a diminué en post-greffe au niveau fémoral (pré : 32 % vs. post : 14 %), phénomène probablement causé par la détérioration de la DMO des individus ostéopéniques devenus ostéoporotiques (106).

Wang et coll. ont effectué une étude rétrospective qui comparait les greffés cardiaques aux greffés pulmonaires en Nouvelle-Zélande. Les ostéodensitométries des 75 greffés pulmonaires tous diagnostics confondus ont été effectuées en moyenne 9 mois avant la greffe. En post-greffe, les résultats étaient disponibles à 1 an (n=29), à 2 ans (n=18) et finalement au-delà de 2,5 ans (n=14). Malgré l'utilisation de la même définition d'ostéoporose que Spira (score T<-2,5), Wang et coll. n'ont observé de différence significative ni entre les proportions de participants ostéoporotiques en pré et 1 an post-greffe (31 % vs. 40 %), ni pour les ostéopéniques (36 % vs 33 %). Les résultats ne diffèrent pas significativement non plus entre l'évaluation pré-greffe et le suivi de 2 ans post-greffe (ostéopénie 47,4 % et ostéoporose 31,6 %). Par contre, pour les résultats de plus de 2,5 ans (moyenne de 4,0 ans), la prévalence d'ostéopénie se chiffre à 80 % alors que celle d'ostéoporose est de 20 % (50).

À la lumière de ces résultats, il est indéniable que la prévalence d'ostéopénie et d'ostéoporose augmente chez l'ensemble des individus après la greffe pulmonaire.

#### **1.4.6.3 Fractures ostéoporotiques après la greffe pulmonaire**

Tel que décrit précédemment une faible DMO fait partie des facteurs de risque de fractures ostéoporotiques. L'OMS a développé une échelle de prédiction du risque de fracture appelé FRAX. Les facteurs de risques de fractures qui y sont répertoriés sont les suivants: l'âge, le sexe, la taille, le poids, les fractures antérieures, la survenue d'une fracture de la hanche chez les parents, l'usage de tabac, l'usage de GC, l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoporose secondaire, la consommation d'alcool et une faible DMO (114). Ainsi, dans le contexte de greffe pulmonaire reliée à la FK, plusieurs facteurs de risque sont susceptibles de s'additionner, notamment une faible DMO, un traitement aux GC et un poids insuffisant.

La survenue de fractures dans un contexte post-greffe pulmonaire a été chiffrée par trois études. Pour l'ensemble des greffés sans distinction de la maladie sous-jacente, les études de Spira et coll., d'Aris et coll. ainsi que Ferrari et coll. ont observé qu'entre 18 et 22 % des participants avaient reçu un diagnostic de nouvelles fractures suite à la greffe (106,107,113). Aris et coll. ont estimé le taux de fractures en post-greffe pulmonaire à 225 fractures par 1000 personnes par an, ce qui selon les auteurs correspond au taux de fractures de femmes ostéoporotiques secondaire à la ménopause avec antécédent de fracture (107). En l'absence

d'étude spécifique aux greffés pulmonaires atteints de FK, il est impossible d'affirmer avec certitude que la survenue de fracture est similaire. Toutefois, la présence de facteurs de risque additionnels, tels un poids insuffisant, une malabsorption ou un DAFK, laisse croire que les personnes avec la FK sont certainement tout aussi à risque ou même plus à risque de fractures après la greffe pulmonaire.

#### **1.4.6.4 Facteur de risque supplémentaire après la greffe**

Les facteurs de risque de la MOAFK détaillés précédemment sont toujours présents suite à la greffe. À ceux-ci s'ajoutent un facteur associé au statut de greffés.

##### ***Pharmacologie post-greffe***

L'utilisation de traitements immunosuppresseurs après la greffe est commune à toutes les greffes d'organes solides. Parmi les plus utilisés lors de la greffe pulmonaire, on retrouve en combinaison avec les GC, la *Cyclosporine A (Neoral)*, le *Tacrolimus (Prograf)* et le *Mofetil mycophenolate (Cellcept)*.

L'altération du métabolisme osseux par les GC a été observée par certaines études en greffe pulmonaire. Cliniquement, une association positive a été établie entre la perte de DMO et l'utilisation de GC, chez des cohortes de greffés pulmonaires toutes maladies pulmonaires confondues (106,107,113). Chez Spira et coll. ainsi que Ferrari et coll., la perte osseuse en post-greffe a été corrélée avec la dose cumulative de glucocorticoïdes prise durant cette période (106,113). Quant à Aris et coll. la présence d'ostéoporose au niveau lombaire et fémoral a été corrélée à la dose cumulative de GC par kg de poids (107). À notre connaissance, aucune étude n'a toutefois permis d'établir ce lien chez les greffés pulmonaires atteints de FK.

Du côté des immunosuppresseurs, aucun consensus n'a été obtenu quant à leurs effets sur la DMO et le remodelage osseux. Aucune étude n'a porté directement sur leurs effets en contexte de greffe pulmonaire. Dans le modèle murin, la *Cyclosporine A* provoque une augmentation du nombre d'ostéoclastes et une diminution du volume osseux trabéculaire et du nombre d'ostéoblastes. Ces observations démontrent une altération du métabolisme osseux (115). Chez l'humain, en greffe cardiaque, une diminution importante de la DMO a été observée en concomitance avec l'administration de *Prednisone* et de *Cyclosporine A*. Leurs doses

cumulatives n'étaient toutefois pas corrélées avec la perte de DMO (116). Cette même étude a dénoté un profil osseux différent de celui exprimé lors d'une ostéoporose induite par GC, c'est-à-dire, une augmentation de la PTH et de l'ostéocalcine, décrivant ainsi un remodelage osseux anormal (116). Quant au *Tacrolimus*, second immunosuppresseur employé, son mécanisme d'action sur l'os demeure inconnu. L'étude du modèle murin indique une réduction de la masse osseuse, mais ceci n'est pas si clair chez l'humain (117). D'un côté, une étude en greffe rénale a observé chez des groupes ayant reçu de la *Cyclosporine A* des pertes de DMO alors que ceux avec *Tacrolimus* ont plutôt vécu une augmentation de la DMO à tous les sites osseux (117). De l'autre, l'ensemble des participants d'une étude en greffe cardiaque a vécu une perte de DMO au fémur dans les 12 mois suivant la greffe, alors qu'ils étaient sous le traitement de *Tacrolimus*. Les auteurs ont qualifié l'effet du *Tacrolimus* sur les marqueurs osseux similaire à celui de la Cyclosporine A, observé dans d'autres études (118). Ainsi, les résultats des modèles murins et chez l'humain indiquent tous deux que l'administration de *Cyclosporine A* induit une perte de DMO en post-greffe, alors qu'ils ne convergent pas pour le *Tacrolimus*.

#### **1.4.6.5 Recommandations et traitements de la maladie osseuse associée à la FK**

Il est reconnu que l'acquisition d'un bon capital osseux durant la croissance est un facteur clé pour retarder l'ostéoporose à l'âge adulte. De plus, un bon contrôle des divers facteurs de risque de la MOAFK ralentirait la perte de DMO. À cet effet, l'*European Cystic Fibrosis Society* (82) a émis plusieurs recommandations. De prime abord, une nutritionniste devrait être consultée afin d'optimiser au besoin l'IMC, la masse maigre et l'apport en calcium afin d'atteindre les ANR pour l'âge (82,119). Du côté de la vitamine D sérique, celle-ci devrait être surveillée et maintenue au-delà de 50 nmol/L par une supplémentation per os si nécessaire. La société énonce également que les infections pulmonaires devraient être contrôlées rapidement afin de minimiser l'inflammation systémique néfaste pour l'os. Afin de prévenir les effets négatifs des GC sur les os, il est recommandé de limiter leur utilisation, lorsque possible. Comme ce médicament est souvent essentiel, lorsque celui est pris plus de trois mois, il est recommandé de prescrire des BP aux candidats à la greffe pulmonaire en présence d'un score Z ou T < -1,5. La pratique d'activité physique, idéalement avec mise en charge, est

recommandée chez l'ensemble des individus avec la FK de sorte à améliorer la résistance et la structure des os.

En matière de prévention, de nouvelles molécules modulatrices du gène CFTR ont été mises en marché et s'avèrent très prometteuses pour réduire plusieurs symptômes, complications et comorbidités de la FK notamment la maladie osseuse. La première de ces molécules mises en marché, l'Ivacaftor, est un potentiateur de la protéine CFTR. Son utilisation chez des adultes possédant la mutation p.Gly551Asp. a démontré une amélioration de la DMO, du poids et du VEMS. Malgré la petite taille de l'étude (n=7), une amélioration notable de 0,9 point du score Z de DMO lombaire a été observée après un traitement d'une durée moyenne de 1,7 an (entre 1 et 3 ans). Les auteurs indiquent que cette amélioration de la DMO est peut-être liée en partie au gain de poids et au gain de fonction pulmonaire, mais évoque également qu'une partie de l'effet observé pourrait être liée à l'impact de l'Ivacaftor sur l'activité du CFTR dans les cellules osseuses (120). Éventuellement, la prise de telles molécules dès le jeune âge pourrait retarder les symptômes et les complications observés dans les cohortes actuelles.

À l'heure actuelle, le traitement de la MOAFK se fait par l'administration de BP. Une méta-analyse sur les BP en FK a démontré que ceux-ci occasionnent un gain rapide de DMO (121). Plusieurs BP per os ou intraveineux sont disponibles sur le marché; *Alendronate*, *Risédrionate*, *Pamidronate*, *Étidronate*, etc. La forme intraveineuse a été associée à des effets secondaires plus importants que la forme orale ; douleurs osseuses et symptômes d'allure grippale vs. symptômes gastro-intestinaux (121). Malheureusement, comme aucune étude n'a démontré une réduction des fractures suite à l'usage de BP, les auteurs de la méta-analyse ne peuvent pas recommander l'utilisation des BP afin de prévenir les fractures dans un contexte de FK (121). Malgré l'absence d'études concluantes sur les fractures, l'*European Cystic Fibrosis Society* a émis des lignes directrices pour la prescription de BP chez les enfants et les adultes ainsi que dans un contexte de greffe (82). Celles-ci stipulent que préalablement à la prescription de BP, les carences en vitamine D et calcium doivent être corrigées et qu'il est nécessaire de discuter avec les patients des effets secondaires associés à la prise de BP. Des critères spécifiques ont été dressés afin de justifier l'utilisation des BP, soit un score Z ou T inférieur à -2, une perte osseuse de plus de 4 % dans la dernière année, un score Z ou T



inférieur à -1,5 associé à une future greffe et un traitement aux GC de plus de trois mois. Un suivi annuel de la DMO doit être fait par DXA.

## **2. Problématique, hypothèses de travail et objectifs**

### **2.1 Problématique**

Au moment de la greffe, le statut pondéral des personnes en phase terminale de la FK est variable : certains sont dénutris et d'autres de poids normal (64,66). Jusqu'à présent, seule l'évolution pondérale à court terme après la greffe, soit de la greffe à deux ans, a été documentée (63–66). Chez les greffés pulmonaires en sous-poids au moment de la greffe, le gain de poids à court terme après la greffe a été associé à une amélioration de la survie (65). Aucune étude n'a rapporté l'évolution pondérale des patients FK au-delà de 2 ans après la greffe. Ainsi, les caractéristiques prédisant l'évolution du poids à court, moyen et long terme après la greffe ne sont pas connues. Pourtant, ces informations soutiendraient la pratique quant à l'atteinte d'un statut pondéral optimal chez les greffés atteints de FK et favoriseraient leurs chances de survie tout en limitant les comorbidités associées à un surpoids.

La prévalence d'ostéopénie et d'ostéoporose chez les individus atteints de FK est nettement plus élevée que dans la population générale (76–80). Cette prévalence l'est d'autant plus au moment de la greffe pulmonaire et après celle-ci (51,81). Or, l'ostéopénie et l'ostéoporose sont des facteurs de risque de fractures (82,83,122). Le taux de fractures en FK est élevé et s'apparente à celui des femmes ménopausées ostéoporotiques ayant déjà vécu une fracture (107). Les causes de l'ostéopénie et de l'ostéoporose sont bien documentées en FK (82), mais les causes additionnelles liées au contexte post-greffe pulmonaire le sont moins. De plus, seule l'évolution à court terme après la greffe a été documentée jusqu'à présent, laissant en suspens des questions concernant l'évolution de la santé osseuse à long terme. De ce fait, nous nous questionnons quant à l'évolution après la greffe de la DMO à court, moyen et long terme chez les personnes atteintes de FK ainsi qu'aux facteurs prédictifs de cette évolution.

## **2.2 Hypothèses**

Les hypothèses qui sous-tendent ce projet sont :

- a) Les greffés FK connaîtront un gain de poids à court terme après la greffe qui ralentira à moyen et à long terme.
- b) Le gain de poids post-greffe sera associé à certains paramètres sociodémographiques et cliniques tels le sexe des participants, l'IMC à la greffe et la dose cumulative de GC en post-greffe.
- c) Les greffés FK connaîtront une baisse de leur DMO dans les premiers mois suivant la greffe suivie d'un gain progressif de DMO à moyen et long terme.
- d) Les variations de DMO en post-greffe seront associées à certains paramètres telle la DMO en pré-greffe, l'IMC pré et post-greffe, l'utilisation de BP et de suppléments de vitamine D et de calcium en pré et post-greffe et la dose cumulative de GC en post-greffe.

## **2.3 Objectifs de la recherche**

Des objectifs spécifiques ont été poursuivis afin de vérifier ces hypothèses.

- 1) Décrire les changements à court, moyen et long terme du poids en période post-greffe pulmonaire;
- 2) Investiguer les associations entre le poids post-greffe et certains paramètres cliniques et démographiques d'intérêt.
- 3) Décrire les changements à court, moyen et long terme de la DMO dans le contexte de post-greffe pulmonaire;
- 4) Investiguer les associations entre la DMO et certains paramètres cliniques et démographiques d'intérêt.

## **3. Méthodologie**

### **3.1 Devis de recherche**

Il s'agit d'une étude rétrospective des dossiers médicaux de personnes atteintes de FK ayant survécu plus d'une année après la greffe pulmonaire.

### **3.2 Population étudiée**

Cette étude porte sur des patients atteints de FK en phase terminale de leur maladie pulmonaire transplantés à l'Hôpital Notre-Dame du CHUM au sein du *Programme de greffe pulmonaire* à Montréal. Depuis 1998, le CHUM est le centre de référence en greffe pulmonaire au Québec. Il reçoit des patients de toutes les régions du Québec, mais également de l'est de l'Ontario et des Maritimes.

### **3.3 Critères d'inclusion**

- participants atteints de FK;
- greffe pulmonaire effectuée au CHUM entre 2000 et 2015;
- survie de plus d'un an après la greffe pulmonaire.

### **3.4 Critères d'exclusion**

- participants décédés au cours de la première année suivant la greffe pulmonaire;
- plus d'une greffe d'organe solide (seconde greffe pulmonaire, une greffe combinée des poumons et d'un autre organe ou greffe d'un autre organe);
- pathologie ou anomalie osseuse susceptible d'avoir un impact sur la santé osseuse.

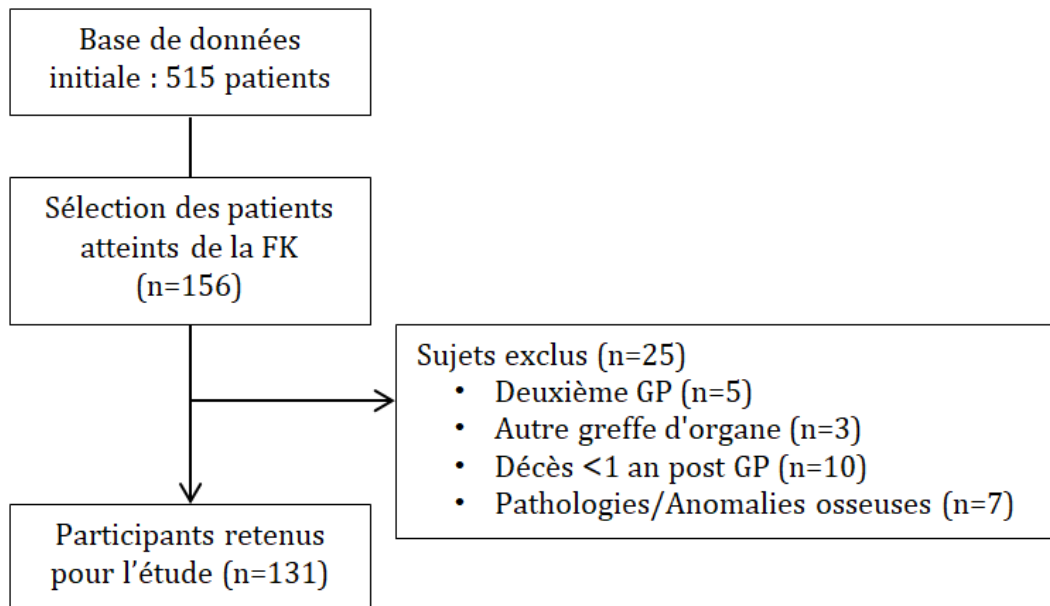
À noter que les candidats à la greffe pulmonaires ne peuvent avoir l'une ou l'autre des conditions suivantes : histoire récente de cancer, dysfonction importante d'un organe (cœur, foie, rein, cerveau), maladie coronarienne importante, condition médicale aiguë, tuberculose

active, IMC supérieur à 35 et dépendance à l'alcool ou aux drogues puisqu'il s'agit de contre-indications à la greffe (123).

### **3.5 Taille de l'échantillon**

Au CHUM, 515 greffes pulmonaires se sont déroulées entre 2000 et 2015, parmi celles-ci 156 des greffés atteints de FK (30,3 % des greffes). Parmi ceux-ci, certains ont été exclus en raison de pathologies osseuses (n=7). Les diagnostics osseux répertoriés ayant entraîné l'exclusion sont les suivants : fusion congénitale de vertèbre et arthrose facettaire (n=1), ostéodystrophie (n=1), épaissement du mucopérioste chronique (n=1), ostéoarthrose (n=1), ostéoarthropathie pneumique (n=2) et présence de plusieurs diagnostics osseux concomitants non spécifiés (n=1). D'autres sujets ont été exclus en raison d'une retransplantation pulmonaire (n=5). Ceux-ci ont été exclus en raison de la détérioration de leur état de santé et de la deuxième série de traitement d'immunosuppresseurs à fortes doses. Ces deux éléments auraient pu influencer le poids et la DMO. Plusieurs participants ont été exclus de l'étude en raison d'une greffe combinée (n=3) et d'une greffe d'un autre organe subséquente à la greffe pulmonaire (n=2). Dix sujets sont décédés moins d'un an après la greffe. Finalement, 5 femmes ont eu une grossesse au courant de l'étude, leurs données médicales ont donc été censurées au premier mois de grossesse afin d'éviter l'influence de celle-ci sur l'évolution du poids dans notre étude.

**Figure 3. Organigramme des participants à l'étude**



GP : greffe pulmonaire

## **3.6 Collecte de données dans les dossiers médicaux**

### **3.6.1 Période étudiée**

La collecte de données a porté sur la période de 1998 à 2016. En effet, pour les participants dont la greffe a eu lieu au début de l'année 2000, des données médicales antérieures liées à l'évaluation et la période d'attente pré-greffe ont également été consultées. La période de collecte s'est terminée le 31 décembre 2016, permettant ainsi un suivi minimal d'un an pour les greffes effectuées en décembre 2015.

### **3.6.2 Déroulement de la collecte de données**

Une base de données préexistante créée lors d'un précédent projet de recherche (91) a été le point de départ de ce projet. Elle contenait déjà les informations de base concernant les candidats en attente d'une greffe pulmonaire ainsi que des variables liées à la période d'attente pour la greffe ainsi que pour les premiers mois suivants la greffe. Seules les données des 156 participants atteints de FK ont été retenues pour notre étude. Pour compléter les informations sur ces participants, plusieurs sources de données médicales ont été consultées. L'arrivée de la technologie numérique au CHUM a entraîné la concomitance de dossiers papier et de dossiers numériques. Les épisodes de soins précédents 2010 ont été consultés en version papier aux archives de l'Hôpital Notre-Dame tandis que les épisodes suivants 2010 l'ont été numériquement dans le logiciel Oacis. Les données biochimiques précédant 2006 ont été colligées à partir du logiciel Logibec et après 2006, dans Oacis. Le logiciel Transplant 7 du CHUM a également été consulté pour les antécédents, les complications et les médicaments à domicile. La revue de dossiers médicaux s'est déroulée de juin 2016 à octobre 2017, à raison de 2 jours par semaine.

### **3.6.3 Suivis étudiés**

Le premier point de suivi est l'évaluation du patient par l'équipe clinique du *Programme de transplantation pulmonaire*, celle-ci est préalable à l'inscription sur la liste d'attente pour la greffe. Des données ont été colligées lors de la période d'attente notamment la vitamine D sérique et les médicaments prescrits dans les trois mois précédents la greffe ainsi que durant l'hospitalisation pour la greffe. Les suivis post-greffe correspondent à 6 mois, 1 an, 2 ans, 5

ans et 10 ans après la greffe. Des périodes tampons ont été appliquées autour des dates anniversaires pour chacun des suivis en post-greffe (à l'exception des ostéodensitométries, voir la section 3.6.7 pour de plus amples précisions). Ces dernières sont de 3 mois à 9 mois pour le suivi de 6 mois et 9 mois à 1,5 an au suivi de 1 an, de 1,5 an à 3 ans au suivi de 2 ans, de 4 ans à 6 ans au suivi de 5 ans et de 7,5 ans à 12,5 ans au suivi de 10 ans.

### **3.6.4 Données cliniques**

Une variété de données cliniques était déjà disponible dans la base de données initiale: le sexe, la date de naissance, la date de l'inscription sur la liste d'attente, la date de la greffe ainsi que la date du décès. À ces variables se sont ajoutées, le génotype responsable de la FK (homozygote deltaF508, hétérozygote deltaF508 ou autres mutations), les antécédents médicaux (ex. : fractures, diabète, insuffisance pancréatique, soutien nutritionnel, etc.) ainsi que les complications post-greffe (métaboliques, chirurgicales, digestives, osseuses et infectieuses). Les données manquantes de génotypes ont été complétées avec la collaboration du *Canadian CF Foundation Patient Data Registry*.

### **3.6.5 Données biochimiques**

Au cours du suivi clinique, des analyses biochimiques sont effectuées régulièrement, ce qui permet l'utilisation secondaire de ces paramètres dans nos analyses. Les valeurs biochimiques consignées au dossier et utilisées dans la présente étude sont issues à la fois de tests effectués au CHUM, mais également de laboratoires médicaux ou centres hospitaliers dans le milieu de vie des participants. Les données biochimiques colligées pour chacun des points de suivi, lorsque présentes au dossier médical sont les suivantes : le débit de filtration glomérulaire, la créatinine, l'albuminémie, la calcémie, la phosphatase alcaline, la magnésémie et la phosphorémie. Le calcium total a été corrigé pour tenir compte de l'albuminémie. Le calcul utilisé a été le suivant :  $\text{Calcémie corrigée} = \text{Calcémie mesurée} - 0,025 (\text{Albuminémie} - 40)$ . Certains paramètres sont mesurés plus rarement en clinique ; la clairance de la créatine, la PTH intacte, la 25-hydroxyvitamine D sérique, les C-Télopeptides et l'ostéocalcine. Ceux-ci ont tout de même été colligés et consignés dans la base de données lorsque disponibles pour un point de suivi.



### **3.6.6 Anthropométrie**

#### **3.6.6.1 Taille**

La taille a été mesurée à l'évaluation initiale à l'aide d'un stadiomètre et est demeurée la même tout au long du suivi étant donné que cette variable ne varie essentiellement pas à l'âge adulte. Cette variable a servi au calcul de l'IMC pour les divers points de suivi.

#### **3.6.6.2 Poids**

Les données de poids ont été colligées à partir de la base de données clinique Transplant 7 du CHUM dans laquelle les infirmières saisissent plusieurs informations lors de suivis en clinique externe et de suivis téléphoniques. Ces données de poids sont auto-rapportées ou mesurées par divers professionnels, à l'aide de balances différentes. Chacune de ces mesures du poids est accompagnée de la date à laquelle elle a été prise. Le poids combiné à la taille a permis le calcul de l'IMC pour les points de suivi ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Une variation du poids depuis la greffe (kg) a été calculée comme variable dépendante selon la formule suivante :

$$\text{Variations du poids depuis la greffe (kg)} = \text{poids au suivi étudié (kg)} - \text{poids greffe (kg)}$$

Les intervalles de temps moyen  $\pm$  écart-type entre la greffe et les suivis 6 mois, 1 an, 2 ans et 5 ans étaient respectivement de  $0,50 \pm 0,06$  années, de  $1,00 \pm 0,01$  année, de  $2,01 \pm 0,18$  années, de  $4,97 \pm 0,25$  années et de  $10,21 \pm 0,17$  années. En raison de la récurrence des données de poids, l'annualisation des données n'a pas été nécessaire.

Pour les quelques sujets où des données de poids étaient manquantes ( $n=6$ ), les dates d'anniversaire de greffe ont été assignées au point de suivi manquant. Cette manipulation a permis d'utiliser les données de médicaments pour les calculs de doses moyennes ainsi que dans les modèles de DMO et de poids pour ces participants en dépit de l'absence de données de poids.

#### **3.6.6.3 IMC**

L'IMC a été employé dans l'étude en l'absence de données de composition corporelle. La composition corporelle est un meilleur indicateur pour évaluer l'état nutritionnel puisqu'il permet d'évaluer les réserves de masse maigre et de masse grasse. L'*ESPEN-ESPGHAN-ECFS* recommande de considérer l'utilisation du DXA, de la bioimpédance et d'autres

méthodes afin d'établir la composition corporelle de tous les individus (55). Or, cette mesure ne s'inscrit pas toujours dans un suivi typique, ce qui explique leur absence dans le registre canadien des personnes atteintes de FK et des dossiers médicaux.

### **3.6.7 Ostéodensitométrie**

Les paramètres actuellement utilisés en milieu hospitalier pour évaluer la santé osseuse sont l'ostéocalcine, les C-Télopeptides, deux paramètres sanguins, et la DMO mesurée par ostéodensitométrie. Comme notre étude est rétrospective, ces paramètres ont été utilisés malgré leurs limites. En effet, ceux-ci ne permettent pas l'évaluation de la santé osseuse dans sa globalité.

Pour chaque ostéodensitométrie, les données recueillies sont la date de l'examen, le ou les sites osseux examinés (fémoral, lombaire, corps, autre, etc.) ainsi que le résultat de DMO ( $\text{g/cm}^2$ ), le score T ou le score Z pour chacun des sites examinés.

L'ostéodensitométrie ne s'inscrit pas systématiquement dans le suivi annuel au CHUM. La fréquence du test est variable, ce qui explique qu'il n'y a pas de DMO pour chacun des participants à tous les points de suivis. La totalité des résultats d'ostéodensitométrie ont été colligés indépendamment de la date d'examen, puisque ceux-ci étaient nécessaires pour répondre à notre question de recherche. Pour pallier à cela, les résultats ont été classés dans un point de suivi en fonction de la date de l'examen. En moyenne les ostéodensitométries du suivi de 6 mois se sont déroulées  $0,28 \pm 0,15$  année après la greffe, pour le suivi de 1 an se fut à  $1,12 \pm 0,18$  année, pour le suivi de 2 ans se fut à  $2,38 \pm 0,52$  année, pour le suivi de 5 ans se fut à  $5,05 \pm 0,93$  année et pour le suivi de 10 ans se fut à  $9,70 \pm 0,39$  année.

À partir des scores T, une catégorisation des résultats a été effectuée selon les critères diagnostiques de l'ostéoporose émis par l'OMS (87). Ceux-ci stipulent qu'un statut osseux normal est un score  $T > -1$ , de l'ostéopénie entre  $-1$  et  $-2,5$  et de l'ostéoporose avec un score  $T < -2,5$ .

La variation de la DMO depuis la greffe (%) a été calculée pour chacun des points de suivi en post-greffe en comparant la DMO ( $\text{g/cm}^2$ ) du point de suivi avec celle au moment de l'évaluation. Par la suite, les variations de la DMO depuis l'évaluation ont été annualisées, afin de normaliser la variabilité de durée séparant les examens d'ostéodensitométrie.

Voici le calcul utilisé pour la variation de la DMO:

$$\frac{\text{Variation annualisée de la DMO du suivi étudié (\%)}}{= \left( \frac{\text{DMO suivi} - \text{DMO éval.}}{\text{DMO éval.}} \right) \div \left( \text{Date DMO suivi} - \text{Date DMO éval} \right) \times 100}$$

À noter que le terme variation de la DMO est employé à travers le mémoire afin d'alléger la lecture, il se rapporte à la variation annualisée de la DMO.

### 3.6.8 Pharmacologie

Plusieurs médicaments d'intérêt influençant le poids et la santé osseuse ont été colligés. Un examen approfondi des médicaments a été effectué pour les 90 jours précédents la greffe ainsi que pour l'intégralité de la période post-greffe. Les doses quotidiennes de médicaments ont été répertoriées à partir de la base de données clinique Transplant 7 du CHUM. Les changements de doses de médicaments ont également été colligés lors des hospitalisations au CHUM lorsque la raison de consultation laissait présager une variation des dosages des médicaments d'intérêt (ex. : situation d'infection aiguë, complication pulmonaire, détérioration de l'état général, etc.). Il est à noter que les médicaments administrés lors d'hospitalisations à l'extérieur du CHUM n'ont pu être colligés puisque l'information n'était pas disponible.

À partir des doses quotidiennes, une dose cumulative de médicaments depuis la greffe et une durée de traitement depuis la greffe ont été déterminées pour chacun des médicaments. Les doses cumulatives correspondent à la somme des doses quotidiennes prescrites pendant la période étudiée. Quant à la durée de traitement, elle correspond au nombre de jours total où le médicament était prescrit durant cette période. Les doses cumulatives et les durées ont été calculées selon chaque mesure de poids et de DMO. Les doses cumulatives ont par la suite été rapportées en dose moyenne quotidienne de médicaments depuis la greffe, obtenue en divisant la dose cumulative par le nombre de jours de traitement. Le tableau I détaille les médicaments d'intérêt étudiés.

**Tableau I. Classes et rôles des médicaments et suppléments colligés dans l'étude**

Classes de médicaments	Exemples de médicaments	Rôles
Bisphosphonates <sup>1</sup>	Alendronate sodium, Risédronate sodium, Pamidronate disodium, Acide zolédronique, Etidronate disodium, Clodronate disodium	Agent inhibiteur de la résorption osseuse pour prévenir et traiter l'ostéoporose
Glucocorticoïdes <sup>2</sup> intraveineux et per os	Prednisone, Méthylprednisone, Hydrocortisone, Dexaméthasone	Anti-inflammatoire
Immunosuppresseurs	Mofétil mycophenolate, Tacrolimus, Basiliximab, Cyclosporine A, Azathioprine	Prévention du rejet après la greffe
Vitamines et minéraux	Phosphate acide de sodium	Traitement de l'hypophosphorémie
	Vitamine D	Traitement ou prévention de la déficience en vitamine D et prévention ou traitement de l'ostéoporose
	Calcium	Prévention ou traitement de l'ostéoporose
	Magnésium	Correction de l'hypomagnésémie secondaire aux médicaments antirejet
Hormone calcitrope	Calcitonine de saumon	Régulateur de calcium
Hormone parathyroïdienne humaine recombinante	Tériparatide	Prévention ou traitement de l'ostéoporose

<sup>1</sup> Les doses de bisphosphonates ont été additionnées.

<sup>2</sup> Les doses quotidiennes de glucocorticoïdes ont été colligées en équivalent de prednisone. Les glucocorticoïdes inhalés n'ont pas été colligés, puisque ceux-ci souvent prescrits au besoin (PRN), empêchant de connaître la réelle dose prise.

### 3.6.9 Paramètre pulmonaire

Le volume d'expiration maximal par seconde comme pourcentage de la valeur prédite (VEMS) a été colligé pour tous les points de suivi. En pré-greffe, cette mesure permet à l'équipe soignante d'évaluer l'état de détérioration pulmonaire du patient FK. En post-greffe,

cette variable est utilisée comme marqueur de l'amélioration des fonctions pulmonaires tandis que son déclin laissera présager un début de rejet chronique (bronchiolite oblitérante).

### **3.7 Analyses statistiques**

Nos variables dépendantes sont les variations du poids depuis la greffe (kg), les scores Z de DMO aux divers suivis et les variations annualisées de la DMO depuis l'évaluation (%). Celles-ci sont d'abord présentées de manière descriptive sous forme de graphiques de sorte à comparer les résultats de plusieurs groupes dans la cohorte (génotypes, IMC, statut de survie, sexe et la prise de BP). Par la suite, des modèles de régression linéaire multiples ont été développés pour les variations de poids et de DMO. Cette analyse en deux étapes permet de dresser un portrait global des variables dépendantes pour chacun des points de suivis et d'investiguer les prédicteurs de ces variations.

La normalité de la distribution de chacune des variables continues a été analysée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Voici la liste des variables dont la distribution suivait une loi normale; durée d'attente pré-greffe, certains paramètres biochimiques à l'évaluation (calcémie corrigée, albuminémie, clairance de la créatine, l'ostéocalcine, la phosphatase alcaline, les C-télopeptides, VEMS%, sexe ainsi que les scores Z de DMO. Des tests paramétriques (test de t pour échantillons appariés) ont donc été employés pour comparer les moyennes de VEMS% à l'évaluation entre les sexes ainsi que les scores Z de DMO selon différents groupes d'intérêt. Des tests non paramétriques (U de Mann-Whitney, Kruskal Wallis avec post-hoc de Dunn et Wilcoxon) ont été utilisés pour analyser les variables dites non-normales; les variations du poids (kg), les variations de DMO (%), l'âge à l'inscription, l'IMC à l'évaluation et à la greffe, certains paramètres biochimiques à l'évaluation (magnésémie, phosphorémie, 25-hydroxyvitamine D, PTH intacte, phosphatase alcaline), la DMO ( $\text{g/cm}^2$ ), et l'ensemble des médicaments. Les variables catégorielles sexe (hommes/femmes), insuffisance pancréatique (oui/non), génotypes (Homozygote deltaF508, hétérozygote deltaF508 et Autres), statut osseux (normal, ostéopénie ou ostéoporose), fractures en pré-greffe (oui/non), prise de BP dans les trois mois précédents la greffe (oui/non) et à l'inscription sur la liste d'attente (oui/non) ainsi que la prise de glucocorticoïdes (oui/non) ont été décrites en nombre d'observations (n) et en pourcentage (%). Des tests de khi deux ont été utilisés pour comparer

les proportions des groupes des variables suivantes : sexe, insuffisance pancréatique, diabète, génotypes et statut osseux. Lorsque le nombre d'observations était faible (<5), des tests de Fischer ont permis de comparer les proportions des divers statuts osseux (normal, ostéopénie et ostéoporose) à l'évaluation avec un point de suivi post, en comparant les données de statut osseux appariées des individus. Toutes les analyses ont considéré un seuil bilatéral de signification de 5 % ( $p < 0,05$ ).

Des modèles de régression linéaire multivariée ont été réalisés afin d'identifier des prédicteurs indépendants de nature démographique, anthropométrique, clinique, pharmacologique et osseuse des variations du poids (kg) et de la DMO (%) pour divers points de suivi. En raison des données de poids colligées régulièrement par l'équipe de soins, il a été possible de constituer des modèles de régression pour la variation de poids (kg) à quatre points de suivis en post-greffe (6 mois, 1 an, 2 ans et 5 ans). Nous n'avons pas réalisé de modèle à 10 ans post-greffe en raison de la petite taille de l'échantillon à ce point de suivi. Quant aux variations de DMO en post-greffe (%), quatre modèles décrivant les résultats lombaires et fémoraux des suivis de 1 an et de 5 ans ont été élaborés. Ces points de suivis ont été spécifiquement choisis pour décrire la situation à court terme et à long terme, tout en assurant un nombre suffisant de sujets.

Certaines variables spécifiques ont été sélectionnées pour être testées dans des analyses univariées préalablement à leur intégration aux modèles multivariés en raison de leur intérêt clinique et de leur association dans le corpus scientifique avec les variables étudiées. Seules les variables obtenant un seuil de signification  $< 0,2$  dans les analyses univariées ont été introduites dans les modèles de régression linéaire multivariée.

Dans les modèles de régression de la variation du poids (kg) depuis la greffe, pour les variables d'intérêt étant de nature continue, des tests de corrélation de Spearman ont été effectués pour étudier la corrélation bivariée avec les variables indépendantes suivantes pour les divers points de suivi:

- Âge à la greffe
- Âge au suivi étudié
- Poids à l'évaluation
- Poids à la greffe
- Poids au suivi précédent
- Poids au suivi étudié
- IMC à l'évaluation
- IMC à la greffe
- IMC au suivi précédent
- IMC au suivi étudié
- VEMS à la greffe
- VEMS au suivi précédent
- VEMS au suivi étudié
- Durée d'hospitalisation
- Dose cumulative de BP au suivi précédent
- Dose cumulative de BP au suivi étudié

- Dose cumulative de GC au suivi précédent
- Dose cumulative de GC au suivi étudié
- Dose cumulative de tacrolimus au suivi précédent
- Dose cumulative de tacrolimus au suivi étudié
- Dose cumulative de mycphénolate au suivi précédent
- Dose cumulative de mycphénolate au suivi étudié
- Albuminémie au suivi précédent
- Albuminémie au suivi étudié
- Phosphatase alcaline au suivi étudié
- Phosphatase alcaline au suivi précédent

Également des tests de Kruskal-Wallis ont été employés pour la variable catégorielle à trois catégories génotype (Homozygote delta F508, hétérozygote delta F508 et Autres). Des tests d’U-Mann-Withney ont permis d’évaluer le lien univarié entre la variation du poids et les variables d’intérêts à deux catégories (oui/non). Ces variables sont détaillées ci-dessous.

- Génotype
- Sexe
- ATCD de diabète
- ATCD d’hypertension artérielle
- ATCD d’hypertension portale
- ATCD de dyslipidémie
- ATCD de maladie gastro-intestinale
- ATCD de soutien nutritionnel
- ATCD d’insuffisance pancréatique

Dans les modèles de variation de la DMO, voici les variables d’intérêt de nature continue pour lesquelles des corrélations de Spearman ont été effectuées pour les divers points de suivi:

- Âge à la greffe
- Âge au suivi étudié
- Poids à l’évaluation
- Poids à la greffe
- Poids au suivi précédent
- Poids au suivi étudié
- IMC à l’évaluation
- IMC à la greffe
- IMC au suivi précédent
- IMC au suivi étudié
- Variations du poids(kg)au suivi précédent
- Variations du poids(kg)au suivi étudié
- VEMS à la greffe
- VEMS au suivi précédent
- VEMS au suivi étudié
- DMO à l’évaluation
- Dose cumulative de BP au suivi précédent
- Dose cumulative de BP au suivi étudié
- Dose cumulative de GC au suivi précédent
- Dose cumulative de GC au suivi étudié
- Dose cumulative de tacrolimus au suivi précédent
- Dose cumulative de tacrolimus au suivi étudié
- Dose cumulative de mycphénolate au suivi précédent
- Dose cumulative de mycphénolate au suivi étudié
- Dose cumulative de vitamine D au suivi précédent
- Dose cumulative de vitamine D au suivi étudié
- Dose cumulative de calcium au suivi précédent
- Dose cumulative de calcium au suivi étudié
- Dose cumulative de magnésium au suivi précédent
- Dose cumulative de magnésium au suivi étudié
- Dose cumulative de phosphore au suivi précédent
- Dose cumulative de phosphore au suivi étudié
- Phosphorémie au suivi précédent
- Phosphorémie au suivi étudié
- Albuminémie au suivi précédent
- Albuminémie au suivi étudié
- Calcémie corrigée au suivi précédent
- Calcémie corrigée au suivi étudié
- Phosphatase alcaline au suivi précédent
- Phosphatase alcaline au suivi étudié
- PTH intacte au suivi précédent
- PTH intacte au suivi étudié
- Magnésémie au suivi précédent
- Magnésémie au suivi étudié
- 25-hydroxyvitamine D au suivi précédent
- 25-hydroxyvitamine D au suivi étudié

Également des tests de Kruskal-Wallis ont été employés pour les variables catégorielles à trois catégories génotype (Homozygote delta F508, hétérozygote delta F508 et Autres) et fracture (Absence de fracture, ATCD de fracture avant la greffe et Fractures post-greffe). Des tests d'U-Mann-Withney ont permis d'évaluer le lien univarié entre la variation de la DMO et les variables d'intérêts à deux catégories (oui/non). Ces variables sont les suivantes :

- Génotypes
- Sexe
- Fractures
- Diabète à l'évaluation

Malheureusement, des paramètres de grand intérêt clinique en santé osseuse (ostéocalcine, C-Télopeptides et pour certains suivis la PTH intacte) et certaines doses cumulatives de médicaments (Azathioprine (Imuran), Basiliximab (Simulect), Cyclosporine A (Neoral), calcitonine de saumon et Tériparatide (Forteo)) n'ont pu être intégrés aux modèles multivariés pour la variation de la DMO, puisque seul un petit nombre de résultats était disponible (n<15).

Suite à la sélection des variables d'intérêt ayant un lien avec nos variables à l'étude, des modèles de régression linéaire pour chacun des points de suivi sélectionnés ont été développés en suivant la méthode « Entrer » de SPSS. Les modèles finaux devaient posséder certaines caractéristiques spécifiques pour être retenus. Ainsi, la multicolinéarité entre les variables du modèle a été testée à l'aide du facteur d'inflation de la variance (VIF). Les variables retenues pour le modèle final devaient présenter un VIF inférieur à 5. Les variables ayant des coefficients standardisés nuls ont été retirées des modèles puisqu'ils n'avaient que très peu d'effet sur la variable dépendante. Par la suite, la qualité des modèles de régression a été évaluée à l'aide du test de Durbin-Watson, qui assure que les valeurs résiduelles ne sont pas corrélées entre les individus. La valeur obtenue pour ce test pour chacun des modèles devait se situer entre 1 et 3 pour que le modèle soit jugé adéquat. L'ensemble des analyses a été effectué à l'aide du logiciel SPSS, version 24.

### **3.8 Rôle de la candidate**

Le développement du protocole de recherche a été effectué par la candidate sous la supervision de ses directrices de mémoire. La base de données initiale utilisée (nom, numéro de dossier, date de l'inscription, date de la greffe, date de naissance, etc.) a été développée pour des projets de recherches antérieurs (37,68). Dans le cadre du présent projet, la candidate



à la maîtrise a complété la collecte des données dans les dossiers médicaux des variables d'intérêt manquantes, notamment en lien avec la santé osseuse. Spécifions que les données de poids ont été colligées par une étudiante en stage de recherche au Baccalauréat en nutrition supervisée par la candidate. La candidate a par la suite procédé à la création de variables issues des données colligées, à leur analyse ainsi qu'à leur interprétation.

### **3.9 Budget**

Aucun budget n'a été alloué pour cette étude. L'étudiante a reçu une bourse d'études des cycles supérieurs du Département de nutrition de l'Université de Montréal provenant de la Faculté des études supérieures et postdoctorales (FÉSP) et du Fonds Jean-Paul Houle à l'automne 2016 et 2017.

### **3.10 Considérations éthiques**

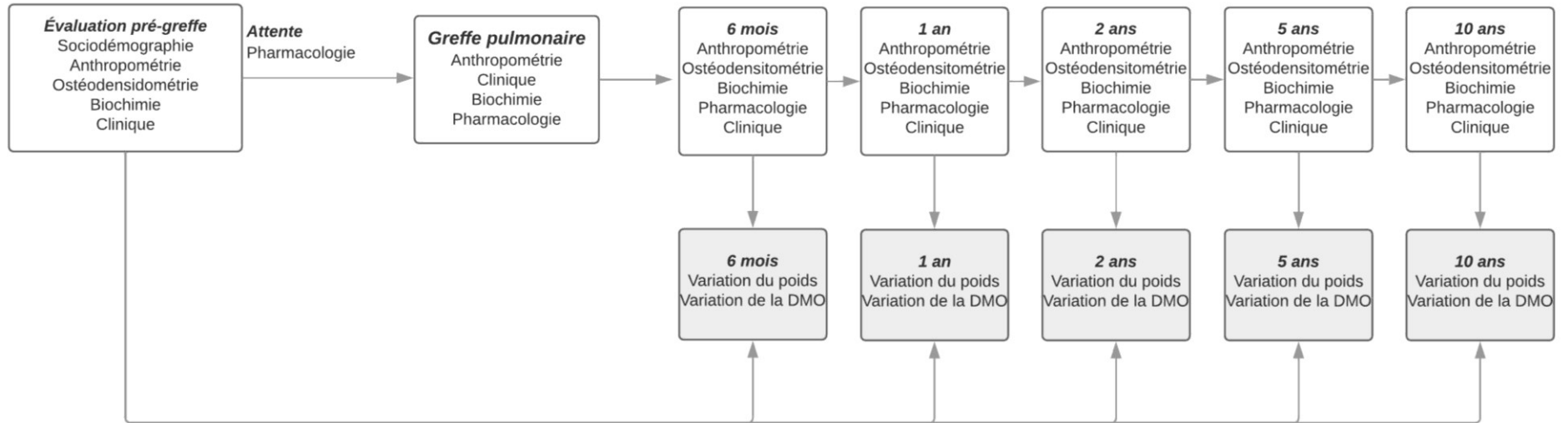
Cette revue de dossiers médicaux, sans consentement des sujets, s'est faite dans le plus grand respect de la confidentialité des données critiques. Seuls les dossiers ont été consultés, le projet ne nécessitait pas de contact avec les participants ni leur entourage. La base de données ainsi créée est accessible par un mot de passe, connu seulement des membres actifs du projet. Dans le but de respecter la confidentialité des données, les noms des sujets n'ont pas été inclus dans la base de données, les participants sont identifiés par un numéro propre à la base de données. Un second fichier, lui aussi sécurisé par un mot de passe, contient les noms ainsi que leur numéro d'identification dans la base de données. Ce fichier est accessible seulement aux membres de l'équipe qui ont collecté les informations dans les dossiers médicaux de même qu'aux chercheurs impliqués dans le projet, afin de s'assurer de l'exactitude de l'identité des participants lors de la collecte et ainsi s'assurer de la validité des données.

À terme, la diffusion des résultats de l'étude dans des colloques ou dans les journaux scientifiques ne permettra pas de retracer l'identité d'un individu en particulier. En effet, la diffusion des résultats ne se fera pas à petite échelle, c'est-à-dire qu'ils ne porteront pas sur l'étude d'un sujet en particulier, mais porteront plutôt sur une sous-catégorie de notre échantillon ou sur l'ensemble de notre échantillon. Il sera donc possible de connaître le lieu et l'époque étudiée par le présent projet ainsi que les caractéristiques globales de notre

échantillon (âge moyen, sexe, etc.) sans pour autant être en mesure de retracer un individu spécifique.

L'approbation du Directeur des services professionnels ainsi que du Comité d'éthique à la recherche du CHUM a été nécessaire pour effectuer cette collecte de données (voir certificat à l'annexe 4).

### 3.11 Cadre conceptuel



Adapté de Jomphe, 2010(37)

DMO : densité minérale osseuse

## 4. Résultats

### 4.1 Caractéristiques de la population à l'étude

Tableau II. Caractéristiques des participants de l'étude en période pré-greffe

<b>Données démographiques</b>	
Sexe, n(%)	
Hommes	60(45,8)
Femmes	71(54,2)
Âge à l'inscription sur la liste d'attente (années)	29,2 ± 8,6
Hommes	31,3 ± 8,4*
Femmes	27,5 ± 8,4*
<b>Attente pour la greffe pulmonaire</b>	
Durée d'attente (mois)	19,2 ± 10,8
<b>Données anthropométriques</b>	
IMC à l'évaluation (kg/m <sup>2</sup> )	19,5 (17,6 – 21,2)
Hommes	20,6 (18,8-22,3)*
Femmes	18,1 (17,1-20,0)*
IMC à la greffe (kg/m <sup>2</sup> )	19,7 (18,3-21,4)
Hommes	20,6 (19,0 – 22,4)*
Femmes	19,1 (17,6 – 20,7)*
<b>Données cliniques</b>	
Insuffisance pancréatique, n(%)	126 (96,2)*
Diabète associé à la fibrose kystique, n(%)	68 (51,9)
Génotype, n(%)	
Homozygote deltaF508	76 (58,0)*
Hétérozygote deltaF508	46 (35,1)*
Autres	9 (6,9)*
VEMS% à l'évaluation (% prédit)	27,8± 6,5
Hommes	26,5 ± 6,4
Femmes	28,8 ± 6,5
<b>Données biochimiques à l'évaluation (valeurs de référence)</b>	
Magnésémie (0,7-1,01 mmol/L) (n=124)	0,82 (0,75-0,88)
25-hydroxyvitamine D (déficience <50 nmol/L) (n=114)	74,5 (55,8-95,0)
Phosphorémie (H=0,72-1,57 mmol/L et F=0,87-1,54 mmol/L) (n=52)	1,3 (1,0-1,5)
Calcémie corrigée (2,17-2,56 mmol/L) (n=127)	2,4 ± 0,1
Albuminémie (36-45 g/L) (n=128)	36,9 ± 4,1
Clairance de la créatinine (1,2-2,4 mL/s) (n=88)	1,9 ± 0,5
PTH intacte (1,4-6,8 pmol/L) (n=113)	3,6 (3,0-4,7)

Ostéocalcine (14-42 ng/mL) (n=44)	21,8 ±10,8
Phosphatase alcaline (36-110 U/L) (n=129)	99,0 (79,5-123,5)
C-télopeptides (H=0,016-0,584 ng/mL/, F=0,025-0,573 ng/mL) (n=59)	0,45 ±0,27
<b>Paramètres osseux à l'évaluation(1,9 ±1,1 an avant la greffe)</b>	
Statuts osseux à l'évaluation, au site de mesure obtenant le pire score T (n=115), n(%)	
Normal	27 (23,5)*
Ostéopénie	57 (49,6)*
Ostéoporose	31 (27,0)*
DMO g/cm <sup>2</sup> à l'évaluation	
Lombaire (n=121)	1,0 (0,9-1,1)
Fémur (n=121)	0,8 (0,7-0,9)
DMO Score Z	
Lombaire (n=87)	-1,5 ± 1,1
Hommes (n=41)	-1,8 ± 1,0*
Femmes (n=46)	-1,1 ± 1,1*
Fémur (n=81)	-1,0 ± 1,0
Hommes (n=39)	-1,1 ± 1,0
Femmes (n=42)	-0,9 ± 1,0
DMO Score T	
Lombaire (n=114)	-1,5±1,1
Fémur (n=113)	-1,2 ± 1,0
Nombre de participants avec fractures pré-greffe, n(%)	
	8 (6,1)
<b>Pharmacologie</b>	
Bisphosphonates	
Prescription à l'inscription sur la liste d'attente, n(%)	10 (7,6)
Prescription au cours des 3 mois pré-greffe, n(%)	26 (19,8)
Dose moyenne quotidienne au cours des 3 mois pré-greffe (mg/jour) (n=26)	7,0 (5,0–10,0)
Glucocorticoïdes (intraveineux et per os)	
Prescription au cours des 3 mois pré-greffe, n(%)	28 (21,4)
Dose moyenne quotidienne en équivalents de prednisone au cours des 3 mois pré-greffe (mg/jour) (n=28)	17,7 (7,5 - 43,8)

Les variables continues suivantes sont présentées en termes de médiane et d'IQR puisque leur distribution ne suit pas la loi normale : IMC à l'évaluation, IMC greffe, magnésémie, phosphorémie, 25-hydroxyvitamine D, PTH intacte, phosphatase alcaline, DMO g/cm<sup>2</sup>, dose moyenne quotidienne de Bisphosphonates et dose moyenne quotidienne de Glucocorticoïdes. Les autres variables continues sont présentées sous forme de moyennes ± écarts-types. Les variables catégorielles sont sous forme de fréquences (n) et de proportions (%). Pour la majorité des variables, les données étaient disponibles pour l'échantillon complet (n=131) sauf lorsqu'indiqué entre parenthèses. Des tests non paramétriques U de Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer les moyennes d'âge à l'inscription, d'IMC à l'évaluation et à la greffe entre les sexes. Le test de t pour échantillons indépendants a été utilisé pour comparer les moyennes de VEMS% à l'évaluation entre les sexes. Des tests de khi deux ont été utilisés pour comparer les proportions des groupes suivant : sexe, insuffisance pancréatique, diabète, génotypes et statut osseux. La présence d'astérisque signifie qu'une différence significative entre les variables a été observée selon un p < 0,05.

Tel qu'indiqué au tableau II, l'échantillon totalise 131 individus atteints de FK transplantés au CHUM. L'âge moyen au moment de l'inscription sur la liste d'attente était de  $30,0 \pm 8,6$  ans. Un peu plus de femmes (54,2 %) que d'hommes (45,8 %) constituent notre cohorte. Au moment de l'inscription sur la liste d'attente, 3,1 % avait moins de 18 ans ( $n=4$ ) et 40,5 % moins de 25 ans ( $n=53$ ) (données non présentées). Au moment de la greffe, en raison de la durée d'attente, ces proportions avaient légèrement chuté; deux participants avaient maintenant moins de 18 ans (1,5 %) et 39 avaient moins de 25 ans (29,8 %) (données non présentées). Les autres tranches d'âge se détaillaient ainsi ; 25-34 ans : 42,0 %, 35- 44 ans : 20,6 % et 45 ans et plus : 7,6 %. La durée moyenne d'attente pour la greffe pulmonaire a été de  $1,6 \pm 0,9$  an.

À l'évaluation, les hommes avaient significativement un meilleur IMC que les femmes (hommes : médiane de  $20,6 \text{ kg/m}^2$  (IQR :  $18,8$  à  $22,3 \text{ kg/m}^2$ ) et femmes : médiane de  $18,1 \text{ kg/m}^2$  (IQR :  $17,1$  à  $20,0 \text{ kg/m}^2$ )). Les IMC médians étaient toutefois plus faibles que la recommandation pour la population générale de FK (homme :  $23 \text{ kg/m}^2$  et femme :  $22 \text{ kg/m}^2$ ) (102). Le VEMS moyen à la greffe était de  $27,8 \pm 6,5$  %, ce qui concorde avec la recommandation émise par le Conseil de greffe pulmonaire de la société internationale de greffe du cœur et des poumons (VEMS < 30 %) (123).

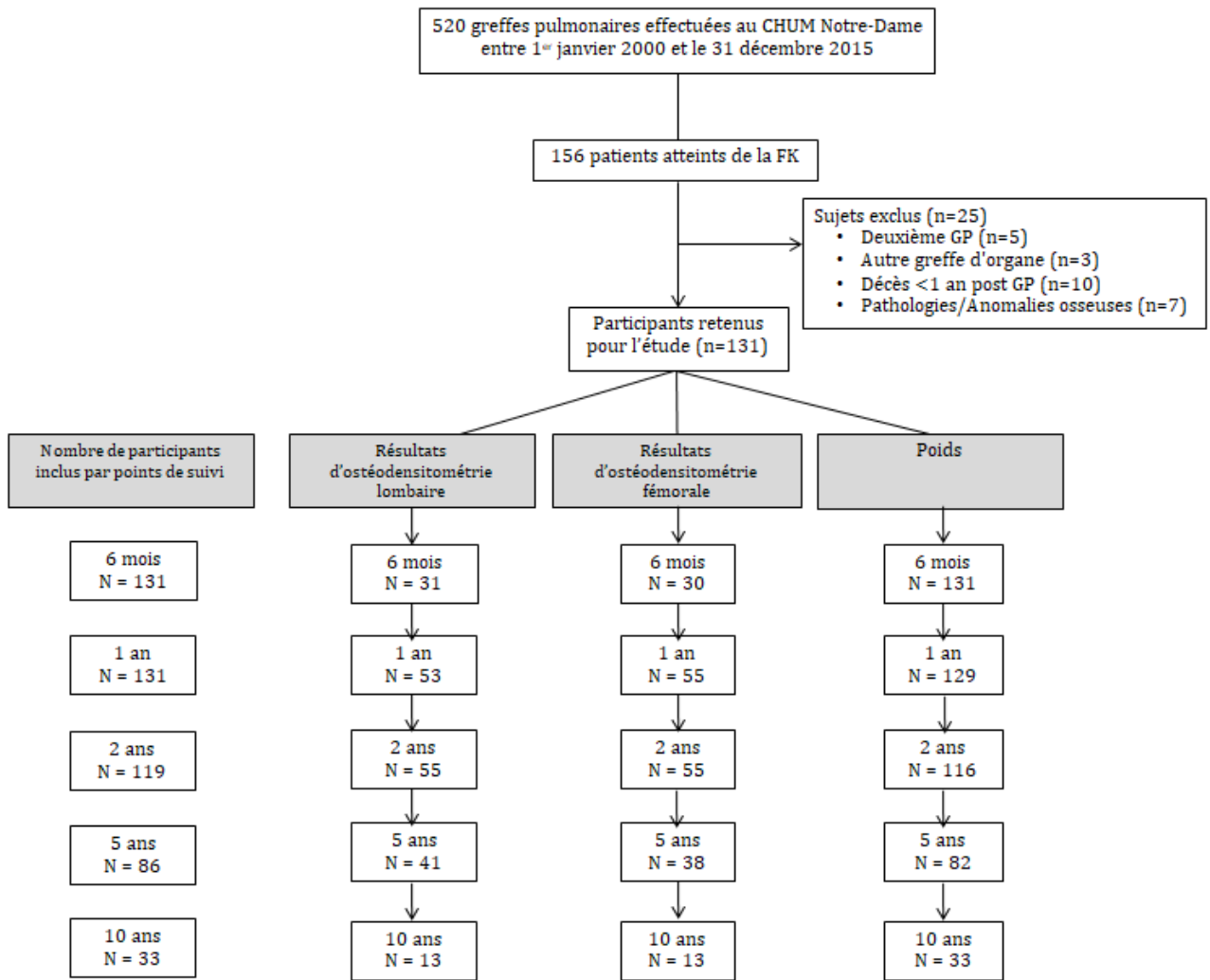
En ce qui à trait aux données cliniques au moment de l'évaluation, presque la totalité des participants souffrait d'insuffisance pancréatique (96,2 %) et un peu plus de la moitié de diabète (51,9 %). Le génotype le plus fréquent était Homozygote DeltaF508 (58,0 %). Similairement à la proportion dans la population québécoise atteinte de FK (89,2 %), la majorité (93,1 %) de notre cohorte portait au moins un allèle DeltaF508 (1).

Quant aux données biochimiques, les moyennes ou les médianes rencontraient les valeurs normales de laboratoires.

L'analyse des paramètres osseux a démontré une santé osseuse amoindrie. Les scores T à l'évaluation démontraient que moins du quart des participants ont une densité osseuse normale (23,5 %) selon les critères diagnostiques de l'OMS (87). Près de la moitié des sujets avait au moins un site osseux caractérisé d'ostéopénique (49,6 %) et plus du quart (27 %) au moins un site d'ostéoporotique. À l'évaluation, les scores Z lombaires des hommes étaient

significativement plus faibles que les femmes (H :  $-1,8 \pm 1,0$  vs. F :  $-1,1 \pm 1,1$ ). Seulement 8 sujets (6,1 %) avaient un antécédent de fracture (traumatique ou ostéoporotique) consigné à leur dossier médical. Cette proportion sous-estime toutefois la réalité puisque certaines fractures ne sont probablement pas diagnostiquées. Dans les trois mois précédents la greffe, 19,8 % (n=26) des participants avait une ordonnance de BP à son dossier et de ceux-ci seulement 10 en avaient déjà une au moment de leur inscription sur la liste d'attente pour la greffe. Parmi ceux sous traitement de BP à la greffe, la moitié avait de l'ostéopénie au moment de l'ostéodensitométrie pré-greffe et un peu plus du tiers (34,8 %) de l'ostéoporose. Il est possible que la DMO des individus avec des scores T normaux en pré-greffe se soit détériorée durant l'attente justifiant l'utilisation de BP peu de temps avant la greffe. Un peu moins du quart des participants (21,4 %) avaient une prescription de glucocorticoïdes à son dossier pour usage continu ou sporadique, dans les trois mois précédents la greffe.

**Figure 4. Représentation du nombre de participants avec des données de DMO et de poids par points de suivi**



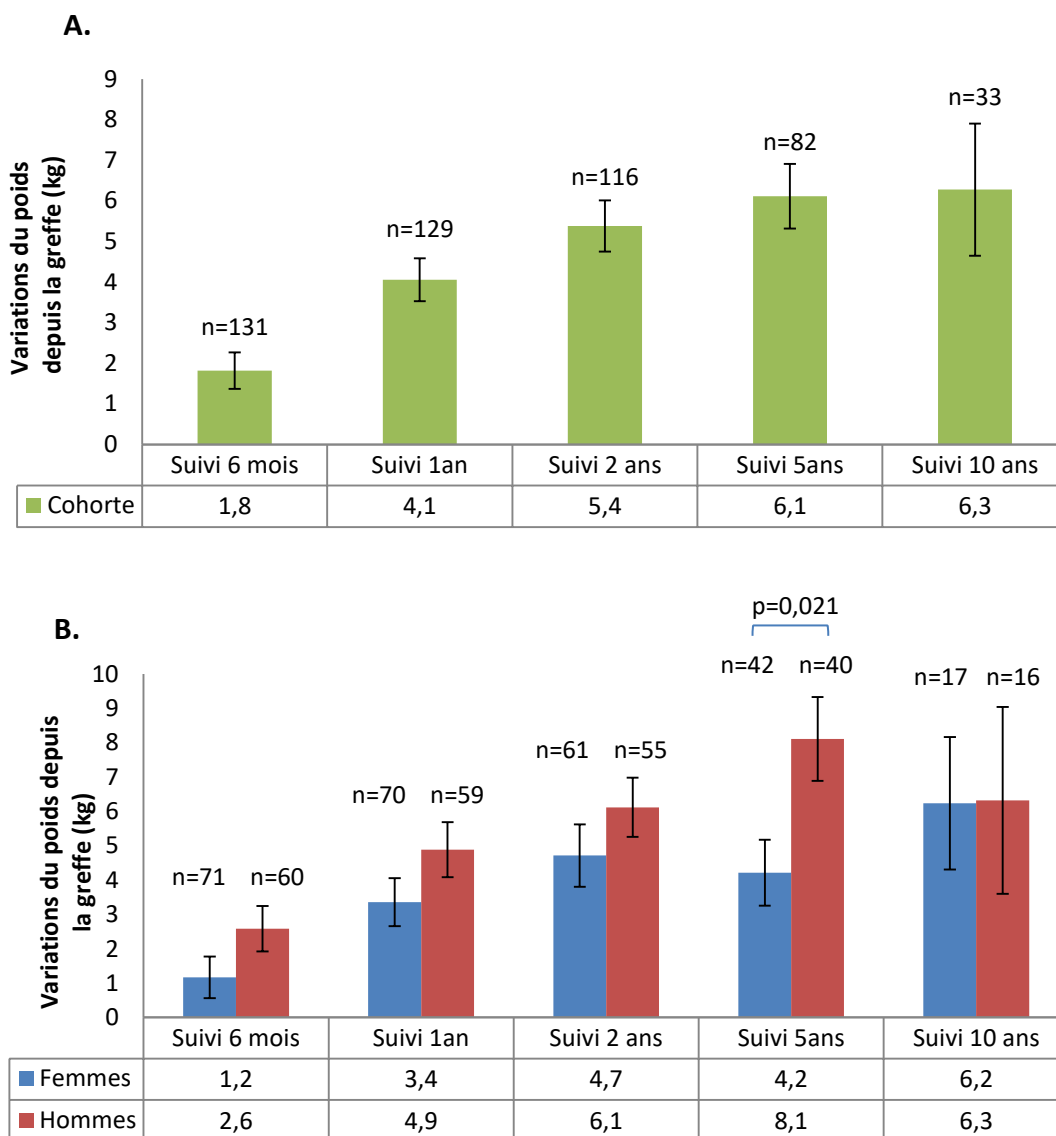
GP : greffe pulmonaire



## 4.2 Portrait descriptif de l'évolution des paramètres anthropométriques après la greffe

### 4.2.1 Variations du poids depuis la greffe

Figure 5. Variations du poids depuis la greffe (kg) par points de suivi

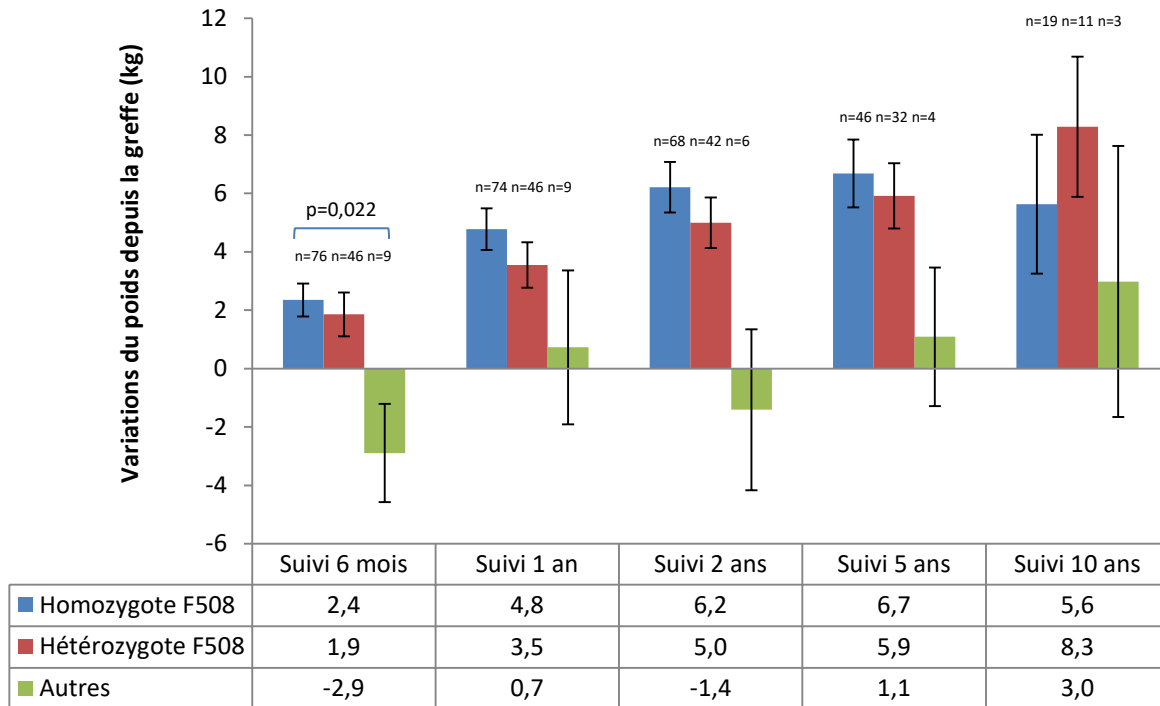


(A) Variations du poids en kg depuis la greffe de la cohorte. (B) Variations du poids en kg depuis la greffe en fonction du sexe. La différence de gains de poids entre les sexes a été testée à l'aide du test U-Mann de Whitney pour chacun des points de suivi. Les variations de poids en kg ont été obtenues en soustrayant le poids du suivi étudié (kg) par le poids au moment de la greffe. Les valeurs positives de variations signifient des gains de poids, tandis que les négatives correspondent à des pertes de poids depuis la greffe. Les valeurs exprimées dans les graphiques sont des moyennes  $\pm$  écarts types (SD).

Les cliniciens œuvrant en greffe pulmonaire observent chez les FK un gain de poids constant après la greffe. Dans l'objectif de valider cette observation clinique, un portrait de l'évolution du poids depuis la greffe a été dressé en représentant la variation du poids survenue depuis la greffe pour les suivis à court, moyen et long terme (6 mois, 1 an, 2 ans, 5ans et 10 ans). La figure 5 A illustre bel et bien une augmentation graduelle du gain moyen de poids à chaque suivi post-greffe. Les variations moyennes du poids observées depuis la greffe à 6 mois, 1 an, 2 ans, 5 ans et 10 ans sont respectivement de  $1,8 \pm 5,1$  kg,  $4,1 \pm 6,0$  kg,  $5,4 \pm 6,8$  kg,  $6,1 \pm 7,2$  kg et  $6,3 \pm 9,3$  kg. On observe également un ralentissement du gain de poids entre les suivis. Entre 6 mois et 1 an, le rythme annualisé de variation du poids est de  $+4,6$  kg/an. Par la suite, les rythmes de variations annualisées entre 1 et 2 ans, 2 et 5 ans, 5 ans et 10ans sont respectivement de  $+ 1,3$  kg/an,  $+ 0,2$  kg/an et  $+ 0,04$  kg/an. Ces valeurs démontrent qu'en moyenne la prise de poids est beaucoup plus rapide dans la première année suivant la greffe que lors des années subséquentes.

Afin de déterminer, l'influence du sexe sur la variation du poids en post-greffe, les résultats ont été segmentés entre les hommes et les femmes à la figure 5 B. Les hommes ont en moyenne une variation de poids plus importante que les femmes à tous les suivis. Cette différence atteint la signification seulement au suivi de 5 ans où les hommes ont une variation de leur poids depuis la greffe de  $8,1 \pm 7,7$  kg contre  $4,2 \pm 6,2$  kg chez les femmes.

**Figure 6. Variations du poids depuis la greffe (kg) en fonction des classes de génotypes**

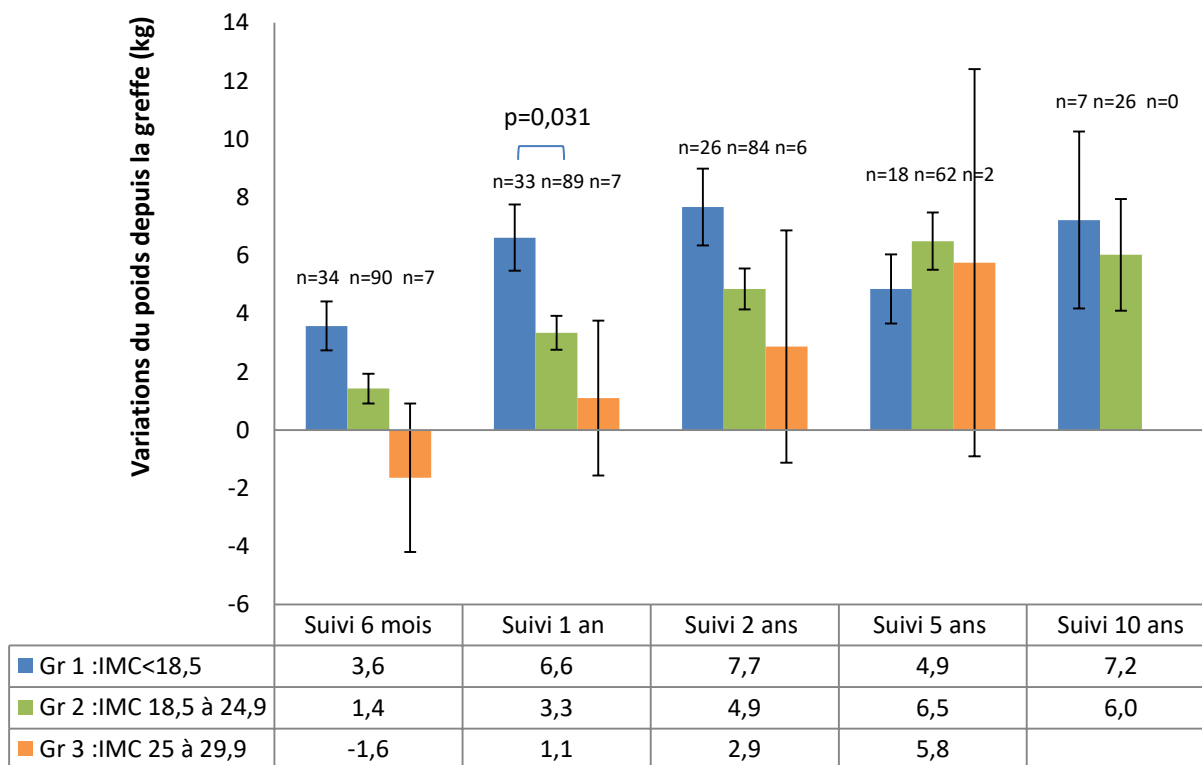


Les génotypes ont été classés selon la présence de l'allèle deltaF508. Des tests de Kruskal Wallis suivi de tests post-hoc Dunn avec correction de Bonferroni ont été utilisés pour comparer les trois sous-groupes de génotypes entre eux, par suivi. Les variations de poids en kg ont été obtenues en soustrayant le poids du suivi étudié par le poids au moment de la greffe. Les valeurs positives de variations signifient des gains de poids, tandis que les négatives correspondent à des pertes de poids depuis la greffe. Les valeurs exprimées dans les graphiques sont des moyennes  $\pm$  écarts-type (SD).

En FK, les divers génotypes influencent la sévérité des manifestations de la maladie. Afin d'examiner si le génotype exerce également une influence sur les variations de poids en post-greffe, nous avons comparé ces dernières selon les trois classes de génotype les plus prédominantes. Tel qu'illustré à la figure 6, les participants du sous-groupe Autres, c'est-à-dire ne possédant aucun allèle DeltaF508, présentent une variation de poids plus petite que celle des deux autres sous-groupes. Notons qu'au moment de la greffe, le sous-groupe Autres se différenciait également des deux autres sous-groupes en raison d'un IMC moyen significativement plus élevé ( $p < 0,05$ ). En effet, l'IMC moyen du sous-groupe Autres était de  $23,2 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$ , alors que ceux des sous-groupes Homozygote DeltaF508 et Hétérozygote DeltaF508 étaient respectivement de  $19,6 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$  et  $20,2 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$  (données non présentées). Aux suivis de 6 mois et 2 ans après la greffe, les moyennes obtenues par le sous-

groupe Autres s'avèrent négatives soit respectivement de - 2,9 kg (IQR : - 7,5 à 0,4 kg) et - 1,4 kg (IQR : -7,7 à 3,7 kg), alors que les variations obtenues pour les autres sous-groupes sont positives. À 6 mois, la variation de poids du sous-groupe Autres est significativement plus petite que le sous-groupe Homozygote DeltaF508 (p=0,022). Le sous-groupe Homozygote DeltaF508 présente jusqu'à 5 ans une variation du poids légèrement supérieure que celle du sous-groupe hétérozygote DeltaF508, mais sans différence significative. Bien que les résultats du suivi de 10 ans semblent démontrer l'inversement de cette tendance, le faible nombre de sujets à ce point de suivi représente une limite importante à l'interprétation de ces résultats.

**Figure 7. Variations du poids depuis la greffe (kg) selon les catégories d'IMC à la greffe par points de suivi**

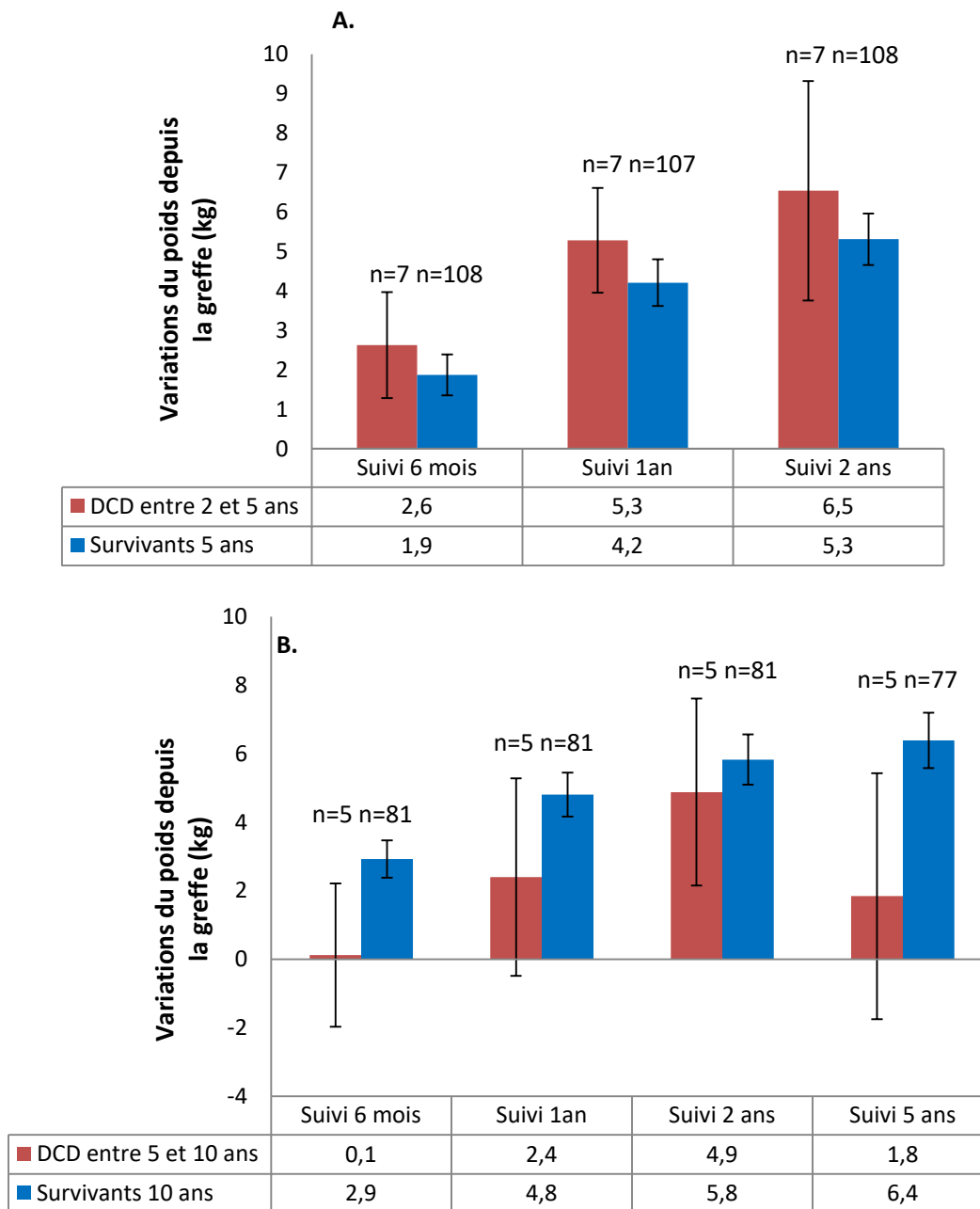


Des tests de Kruskal Wallis suivi de tests post-hoc U de Dunn avec correction de Bonferroni ont été utilisés pour comparer les trois groupes d'IMC à la greffe entre eux par suivi. Les variations de poids en kg ont été obtenues en soustrayant le poids du suivi étudié par le poids au moment de la greffe. Les valeurs positives de variations signifient des gains de poids, tandis que les négatives correspondent à des pertes de poids depuis la greffe. Les valeurs exprimées dans les graphiques sont des moyennes ± écarts-type (SD).

Les interventions cliniques en nutrition ont notamment pour objectif la prise de poids chez les personnes en sous-poids (IMC <18,5 kg/m<sup>2</sup>) et un maintien ou parfois une perte de poids chez

ceux dont l'IMC reflète de l'embonpoint (IMC 25 à 29,9 kg/m<sup>2</sup>) ou de l'obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>). Ainsi, il est intéressant d'évaluer la variation du poids (kg) en fonction de l'IMC à la greffe afin d'évaluer si les objectifs des interventions nutritionnelles sont globalement atteints au sein de notre cohorte. En observant la figure 7, on remarque d'emblée l'absence du groupe Obésité (IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) à la greffe. On observe également que le groupe en sous-poids soit d'IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup> à la greffe gagne en moyenne plus de poids que les deux autres groupes pour les suivis de 6 mois à 2 ans. Cette différence entre les groupes sous-poids et IMC normal atteint toutefois seulement la signifiante au suivi de 1 an. L'absence de signifiante entre les groupes sous-poids et poids normal avec le groupe embonpoint est probablement liée à la grande variabilité des variations du poids de ce dernier dû au faible nombre de sujets (n ≤ 7). Notons que la perte de poids observée entre les suivis de 2 et 5 ans chez le groupe en sous-poids à la greffe peut être occasionnée par une réelle perte de poids ou par la réduction de la taille du groupe étudié. Chez le groupe d'IMC normal, un gain de poids est observé à tous les points de suivi post-greffe, mais avec un rythme de gain plus lent que chez ceux en sous-poids. Finalement le groupe en embonpoint perd du poids dans les premiers mois suivant la greffe telle qu'illustrée par la variation négative du poids entre la greffe et 6 mois. Cette perte est toutefois rattrapée par la suite entre 6 mois et 1 an. Bien que les données illustrent un maintien du rythme de gain de poids aux suivis de 2 et 5 ans, la très grande variabilité limite grandement l'interprétation de ces données.

**Figure 8. Variations du poids depuis la greffe (kg), selon les statuts de survie à 5 ans et 10 ans**

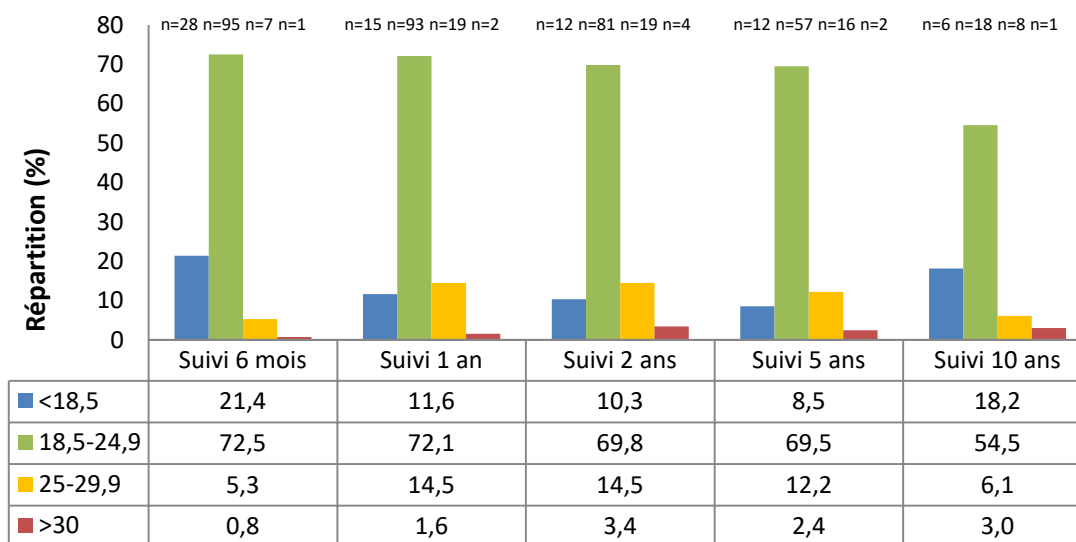


A) Variations du poids depuis la greffe en kg chez le groupe des participants décédés entre 2 et 5 ans (n=7) et le groupe survivants à 5 ans (n=108). B) Variations du poids depuis la greffe en kg chez le groupe des participants décédés entre 5 et 10 ans (n=5) et le groupe survivants à 10 ans (n=81). Les variations du poids depuis la greffe en kg ont été obtenues en soustrayant le poids de chacun des suivis au poids au moment de la greffe. Les valeurs positives de variations signifient des gains de poids, tandis que les négatives correspondent à une perte de poids depuis la greffe. Les valeurs exprimées dans les graphiques sont des moyennes  $\pm$  écarts-type (SD). Des tests U de Mann-Whitney ont permis de comparer les moyennes des deux groupes pour chacun des trois suivis. Aucune différence entre les groupes de survivants et des individus décédés n'a été décelée pour les points de suivis.

Il est intéressant d'examiner si les survivants en post-greffe présentent un profil de variations du poids distinct de celui des individus décédés durant l'étude, afin d'évaluer si un changement de poids pourrait être un signe précurseur d'une détérioration globale et précéder le décès. Ainsi, les figures 8 A et B illustrent les variations du poids (kg) survenues en post-greffe à tous les points de suivi étudiés selon le statut de survie à 5 ans et 10 ans. Cette analyse n'a pu être effectuée à 2 ans en raison d'un petit nombre de décès entre 1 et 2 ans (n=2). De prime abord, l'interprétation de ces résultats demeure limitée par le faible nombre de participants décédés dans notre cohorte entre 2 et 5 ans (n=7) et entre 5 et 10 ans (n=5). À 5 ans, les survivants ont gagné en moyenne moins de poids que les participants décédés entre 2 et 5 ans. Alors qu'à 10 ans, les survivants avaient en moyenne une variation moyenne de poids plus élevée que chez les individus décédés entre 5 et 10 ans.

#### 4.2.2 L'IMC en post-greffe

**Figure 9. Répartition des catégories d'IMC par points de suivi**

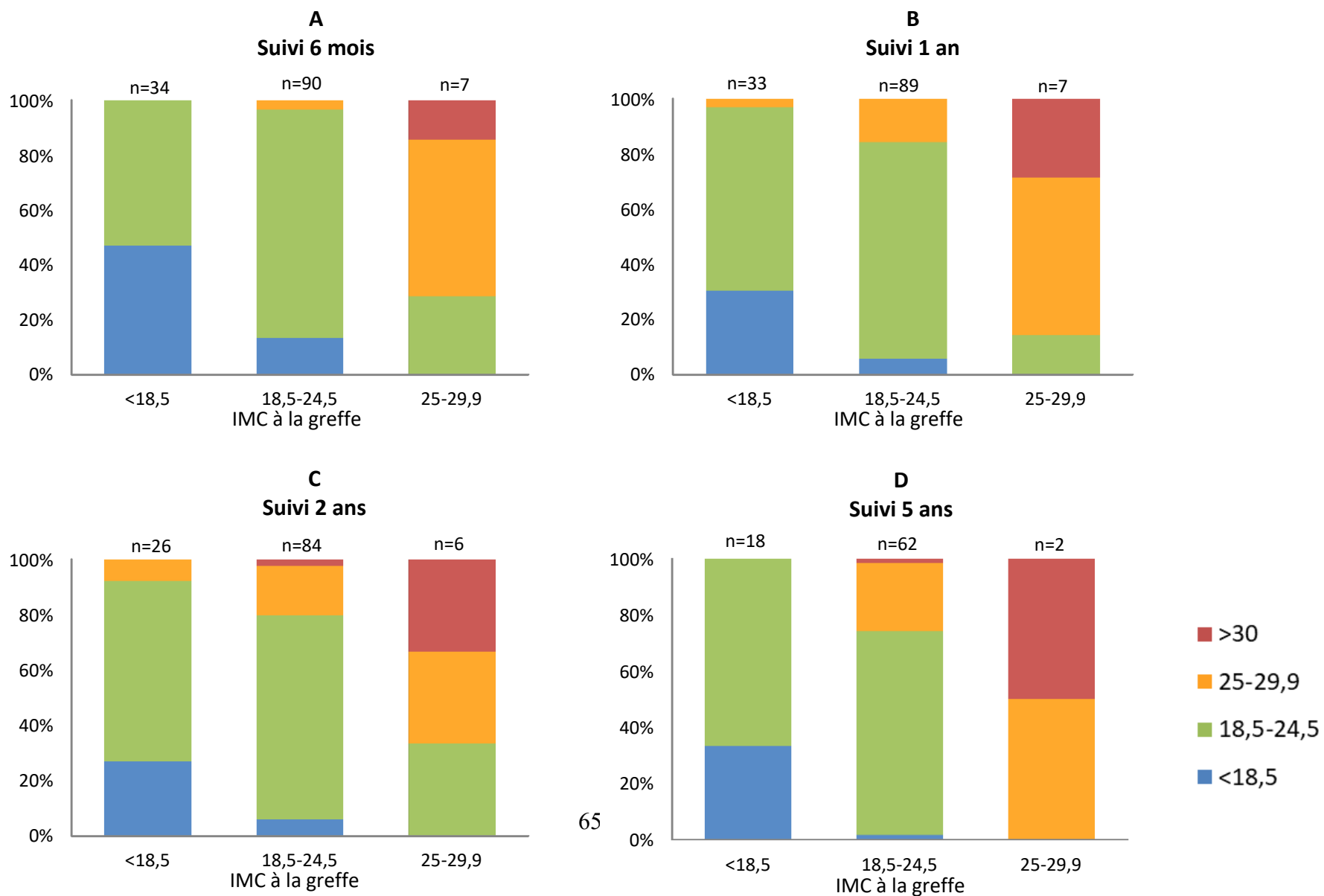


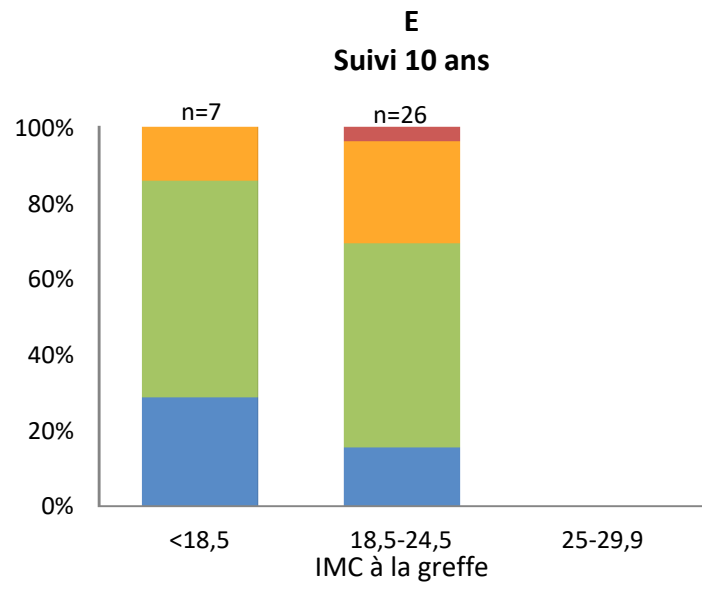
Le portrait des IMC des participants pour chacun des suivis permet de visualiser leur répartition ainsi que leur évolution à travers les suivis. La figure 9 illustre que la majorité des sujets présente un IMC normal (18,5 à 24,9 kg/m<sup>2</sup>). La proportion de sujets en sous-poids chute de façon importante entre l'évaluation (36,6 %, donnée non présentée), la greffe (26,0 %) et le suivi 5 ans post-greffe (8,5 %), ce qui indique une amélioration du statut pondéral pendant l'attente ainsi qu'en période post-greffe chez plusieurs participants.

Toutefois, entre 5 ans et 10 ans, il y a une augmentation de la proportion de personnes en sous-poids. En pré-greffe, aucun participant ne souffrait d'obésité ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) alors qu'en post-greffe entre 0,8 % et 3,4 % des sujets se retrouvent dans cette catégorie selon les points de suivi. On retrouve dès 6 mois, 6,1 % des participants en surpoids ( $IMC > 24,9 \text{ kg/m}^2$ ), proportion qui culmine à 17,8 % au suivi de 2 ans pour ensuite diminuer à 9,1 % à 10 ans.



**Figure 10. Répartition des IMC en fonction des IMC à la greffe, par points de suivis**





Un lien inverse entre l'IMC à la greffe et le gain de poids post-greffe a été démontré chez certains groupes de greffés pulmonaires (65). Une telle observation reste à valider en FK. La représentation des IMC des suivis post-greffe selon les IMC à la greffe permet de dresser l'évolution des IMC des individus selon les statuts pondéraux à la greffe ; sous-poids, poids normal ou en embonpoint.

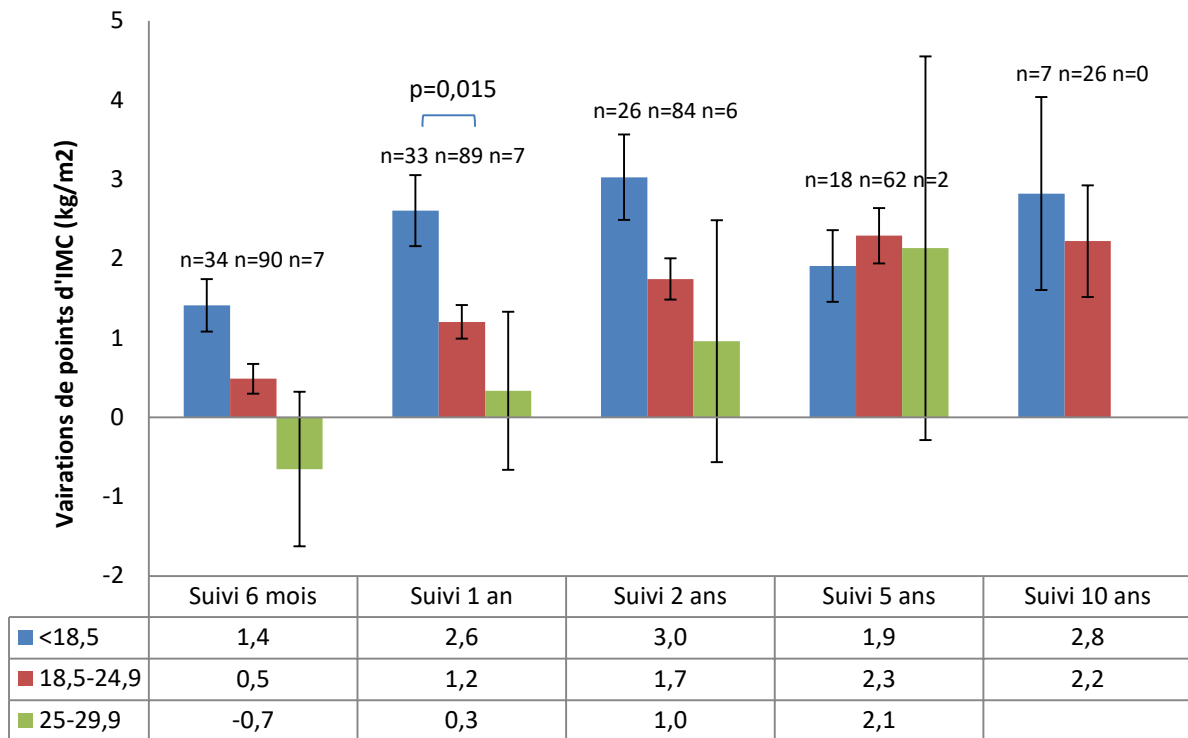
Les figures 10 A à E présentent le portrait des IMC par points de suivi selon les classes d'IMC à la greffe. Chez ceux en sous-poids au moment de la greffe ( $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), une majorité (53 %) a gagné du poids rapidement après la greffe et a atteint à 6 mois un IMC normal. Cette proportion a augmenté à 1 an (67 %), reste stable d'un an à 5 ans et a baissé légèrement à 10 ans (57 %). Un faible nombre d'individus en sous-poids à la greffe se retrouve en embonpoint à 1 an ( $n=1$ ), 2 ans ( $n=2$ ), 5 ans ( $n=0$ ) et 10 ans ( $n=1$ ).

Les participants d'IMC normal sont demeurés dans cette classe d'IMC en majorité de 6 mois à 10 ans. À tous les points de suivis, un petit segment de sujets d'IMC normal à la greffe a perdu du poids depuis la greffe et a atteint la classe d'IMC en sous-poids, cette proportion étant la plus élevée à 6 mois. À l'inverse, la proportion d'individus ayant passé d'un IMC normal à embonpoint est devenue de plus en plus importante au cours des suivis (3 % à 6 mois et 27 % à 10 ans). Au suivi de 2 ans, deux personnes d'IMC normal à la greffe ont présenté un  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ .

En ce qui concerne le groupe embonpoint ( $IMC 25-29,9 \text{ kg/m}^2$ ), leur évolution est plutôt variable. Pour les suivis de 6 mois à 2 ans, certains ont perdu du poids et se sont retrouvés dans les catégories d'IMC normal, d'autres sont restés dans la classe embonpoint alors que d'autres ont gagné du poids pour atteindre la catégorie obésité. Dans ce groupe, la proportion d'individus ayant atteint un IMC normal diminue à chacun des suivis post-greffe à l'exception de celui de 2 ans (à 6 mois 29 %, à 1 an 14%, à 2 ans 33%, à 5 ans 0 % et à 10 ans 0 %). À l'inverse, la proportion d'obèses augmente constamment d'un suivi à l'autre, de 14 % à 6 mois, elle passe à 50 % à 5 ans. Aucun participant en embonpoint à la greffe n'a survécu ou n'a eu un suivi de plus de 10 ans dans notre échantillon.

La classification d'obésité à la greffe ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) n'est pas présente dans les figures 10, puisqu'aucun participant n'était dans cette catégorie à la greffe.

**Figure 11. Variations de points d'IMC selon l'IMC à la greffe, par points de suivi**



Des tests de Kruskal Wallis suivi de tests post-hoc de Dunn avec corrections de Bonferroni ont été utilisés pour comparer les trois groupes de génotypes entre eux par suivi. Les variations de points d'IMC ont été obtenues en soustrayant l'IMC des suivis étudiés par l'IMC au moment de la greffe. Les valeurs positives de variations signifient des gains d'IMC et donc un gain de poids, tandis que les négatives correspondent à une diminution de l'IMC et donc une perte de poids depuis la greffe. Les valeurs exprimées dans les graphiques sont des moyennes  $\pm$  écart-types.

Les résultats de la figure 11 illustrent les variations des gains d'unité d'IMC. En clinique, la classification des individus selon leur IMC est souvent utilisée dans le suivi, d'où l'intérêt d'examiner notre cohorte sous cette forme. Les résultats par catégories d'IMC permettent d'observer l'évolution anthropométrique par catégorie d'IMC. Globalement, on remarque que les participants en sous-poids à la greffe (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) sont ceux qui ont gagné le plus d'unités d'IMC à court et à moyen terme (6 mois, 1 an et 2 ans). Bien que le test de Kruskal-Wallis démontre une différence significative intergroupe au suivi de 6 mois et 1 an, seuls les groupes sous-poids et de poids normal se différencient significativement suite au test post-hoc de Dunn avec correction de Bonferroni. À moyen long terme (suivis de 5 ans et 10 ans), les variations d'IMC observées depuis la greffe ne semblent plus être influencées par les classes d'IMC à la greffe.

### **4.2.3 Prédicteurs des variations du poids après la greffe**

Le tableau III présente les modèles finaux de régression linéaire multiple utilisés pour identifier les variables associées aux variations du poids depuis la greffe pour les suivis 6 mois, 1 an, 2 ans et 5 ans. Les variables incluses dans les modèles finaux sont celles qui étaient significatives à un seuil  $p < 0,2$  dans les corrélations bivariées avec les variations de poids aux différents temps de suivi. Les résultats de ces corrélations bivariées sont présentés à l'annexe 2.

Les modèles finaux de variations de poids post-greffe à 6 mois, 1 an, 2 ans et 5 ans prédisent entre 98,3 % et 98,9 % de la variance de la variable dépendante. Dans les quatre modèles, l'IMC à la greffe est négativement corrélé à la variation du poids, tandis que pour l'IMC du suivi étudié il prédit positivement la prise de poids. De plus, à 6 mois, à 1 an et à 5 ans, les hommes connaissent une plus grande variation du poids que les femmes. À 6 mois, la durée d'hospitalisation suite à la greffe influence négativement la variation du poids depuis la greffe. Les classes de génotypes, l'albuminémie, les VEMS, le soutien nutritionnel, le diabète, l'hypertension artérielle et l'hypertension portale ont également été inclus dans les modèles finaux, mais aucune de ces variables ne prédisait de manière indépendante la variation de poids depuis la greffe.

**Tableau III. Prédicteurs de la variation du poids (kg) entre la greffe et les suivis post-greffe**

<b>Variables incluses</b>	<b>B standardisés</b>	<b>B non-standardisés (IC 95 %)</b>		<b>p</b>
<b>6 mois post-greffe (n=130)</b>				
<b>Sexe</b>	<b>-0,024</b>	<b>-0,251</b>	<b>(-0,476 - -0,027)</b>	<b>0,024</b>
Génotype Homo. DeltaF508 par rapport à Hétéro. DeltaF508	-0,009	-0,094	(-0,309 - 0,122)	0,391
Génotype Homo. DeltaF508 par rapport à Autres	-0,005	-0,105	(-0,541 - 0,330)	0,632
<b>Durée de l'hospitalisation de la greffe</b>	<b>-0,022</b>	<b>-0,007</b>	<b>(-0,013 - -0,001)</b>	<b>0,029</b>
<b>IMC à la greffe</b>	<b>-1,418</b>	<b>-2,641</b>	<b>(-2,703 - -2,578)</b>	<b>0,000</b>
<b>IMC à 6 mois</b>	<b>1,537</b>	<b>2,644</b>	<b>(2,587 - 2,701)</b>	<b>0,000</b>
Albumine à 6 mois	-0,011	-0,013	(-0,040 - 0,013)	0,322
Phosphatase alcaline 6 mois	-0,001	0,000	(-0,001 - 0,001)	0,931
Dose cumulative de mofétil mycophenolate (immunosuppresseur) à 6 mois	-0,002	0,000	(0,000 - 0,000)	0,809
Dose cumulative de bisphosphonates à 6 mois	0,002	0,000	(0,000 - 0,000)	0,836
<b>R<sup>2</sup>=98,9 %</b>				
<b>1 an post-greffe (n=128)</b>				
<b>Sexe</b>	<b>-0,051</b>	<b>-0,614</b>	<b>(-0,906 - -0,322)</b>	<b>0,000</b>
ATCD de soutien nutritionnel	-0,007	-0,093	(-0,412 - 0,227)	0,545
Génotype Homo DeltaF508 par rapport à Hétéro. DeltaF508	-0,011	-0,135	(-0,409 - 0,139)	0,33
Génotype Homo. DeltaF508 par rapport à Autres	-0,004	-0,082	(-0,639 - 0,476)	0,772
Albumine à 6 mois	-0,001	-0,001	(-0,036 - 0,034)	0,748
<b>IMC à la greffe</b>	<b>-1,181</b>	<b>-2,601</b>	<b>(-2,671 - -2,531)</b>	<b>0,000</b>
<b>IMC à 1 an</b>	<b>1,361</b>	<b>2,612</b>	<b>(2,553 - 2,672)</b>	<b>0,000</b>
Phosphatase alcaline à 6 mois	-0,019	0,001	(-0,004 - 0,002)	0,407
Phosphatase alcaline à 1 an	0,017	-0,001	(-0,002 - 0,004)	0,45
Dose cumulative de glucocorticoïdes à 6 mois	-0,007	0,000	(0,000 - 0,000)	0,554
Dose cumulative de mofétil mycophenolate (immunosuppresseur) à 1 an	-0,003	0,000	(0,000 - 0,000)	0,844
<b>R<sup>2</sup>:98,8 %</b>				
<b>2 ans post-greffe (n=106)</b>				
Âge	0,016	0,013	(-0,011 - 0,036)	0,289
ATCD de diabète en pré-greffe	-0,012	-0,167	(-0,541 - 0,206)	0,376
Génotype Homo. DeltaF508 par rapport à Hétéro. DeltaF508	-0,001	-0,014	(-0,400 - 0,372)	0,943
Génotype Homo. DeltaF508 par rapport à Autres	-0,015	-0,451	(-1,294 - 0,391)	0,29
<b>IMC à la greffe</b>	<b>-1,005</b>	<b>-2,540</b>	<b>(-2,642 - -2,439)</b>	<b>0,000</b>
IMC à 1 an	0,026	0,058	(-0,063 - 0,1788)	0,343
<b>IMC à 2 ans</b>	<b>1,295</b>	<b>2,576</b>	<b>(2,463 - 2,688)</b>	<b>0,000</b>
VEMS à 1an	-0,02	-0,007	(-0,027 - 0,012)	0,463
VEMS à 2 ans	0,036	0,014	(-0,007 - 0,035)	0,202
<b>R<sup>2</sup>:98,4 %</b>				

<b>5 ans post-greffe (n=77)</b>				
<b>Sexe</b>	<b>-0,067</b>	<b>-0,971</b>	<b>(-1,499 - -0,443)</b>	<b>0,000</b>
ATCD de soutien nutritionnel en pré-greffe	0,002	0,034	(-0,540 - 0,608)	0,905
ATCD de diabète en pré-greffe	0,001	0,014	(-0,456 - 0,484)	0,954
<b>IMC à la greffe</b>	<b>-0,875</b>	<b>-2,723</b>	<b>(-2,847 - -2,599)</b>	<b>0,000</b>
<b>IMC à 5 ans</b>	<b>1,241</b>	<b>2,731</b>	<b>(2,638 - 2,823)</b>	<b>0,000</b>
VEMS à la greffe	-0,013	-0,007	(-0,025 - 0,010)	0,403
Dose cumulative de bisphosphonates à 2 ans	-0,03	0,000	(0,000 - 0,000)	0,284
Dose cumulative de bisphosphonates à 5 ans	0,028	0,000	(0,000 - 0,000)	0,32
				<b>R<sup>2</sup>:98,3 %</b>

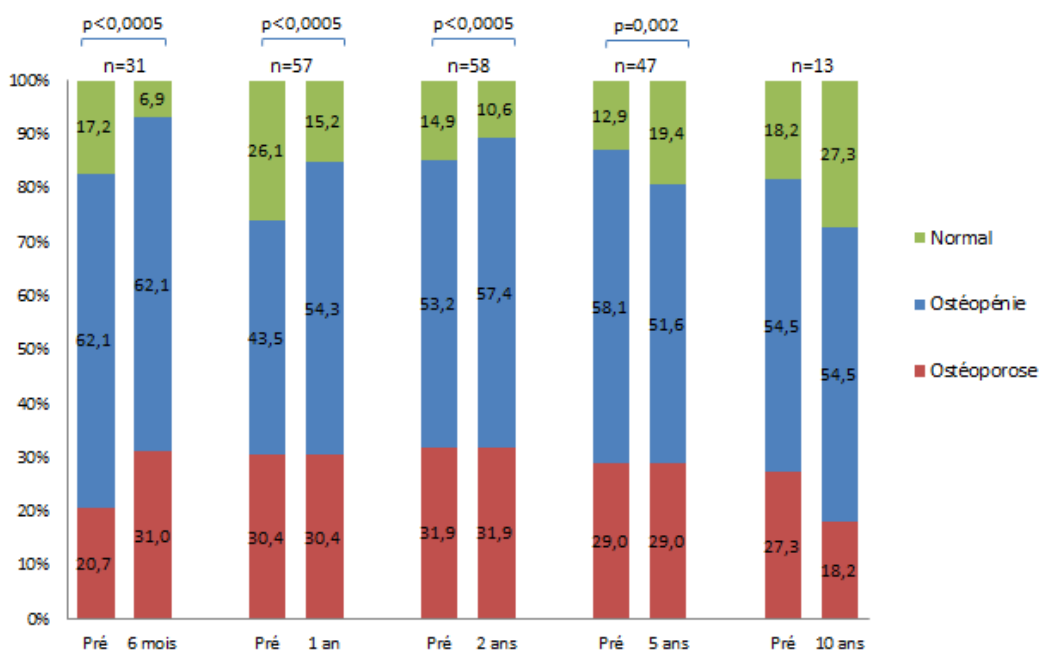
ATCD; antécédents, VEMS; Volume d'expiration maximale par seconde comme pourcentage de la valeur prédite

### 4.3 Portrait descriptif des changements de la densité minérale osseuse après la greffe pulmonaire

En raison de la fréquence irrégulière des tests d'ostéodensitométrie au cours du suivi clinique de la population à l'étude, il est impossible de dresser l'évolution de la DMO d'un patient sur tous les points de suivi en post-greffe. Pour pallier à cette lacune, pour plusieurs des figures les résultats d'ostéodensitométrie post-greffe ont été appariés aux ostéodensitométries faites au moment de l'évaluation à l'entrée du programme de greffe pulmonaire au CHUM. Ceci permet d'évaluer les changements globaux de DMO à travers le temps. Cette fréquence irrégulière des ostéodensitométries entraîne une variabilité de la taille des échantillons au fil des points de suivi (figures 12 à 16).

#### 4.3.1 Changements des statuts osseux

Figure 12. Comparaison des statuts osseux en pré-greffe et post-greffe



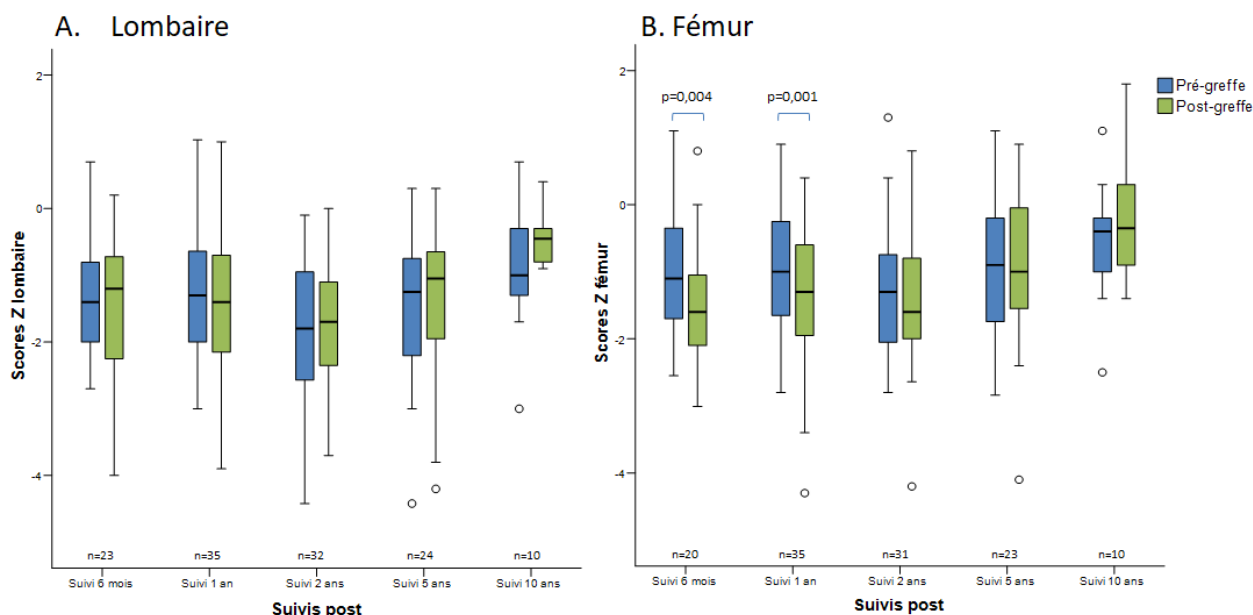
Les statuts osseux ont été déterminés à partir du score T le plus faible obtenu lors de l'ostéodensitométrie. Un score T supérieur à -1 est normal, l'ostéopénie correspond à un score T entre -1 et -2,5 et l'ostéoporose lorsqu'inférieur à -2,5. Les statuts osseux des individus en post-greffe ont été appariés à leur statut pré-greffe, c'est-à-dire au moment de l'évaluation afin de permettre de dresser les changements des statuts à travers le temps. Des tests de Fischer ont permis de comparer les proportions des statuts osseux en pré-greffe à ceux en post-greffe (p < 0,05).



Des différences significatives entre les répartitions des statuts osseux à l'évaluation et celles des suivis étudiés ont été notées aux suivis de 6 mois à 5 ans. On remarque une détérioration des statuts osseux pour les suivis de 6 mois, 1 an et 2 ans par rapport à leurs statuts à l'évaluation. En effet, la part (%) de statuts normaux a chuté entre l'évaluation et les trois points de suivis. De plus, une augmentation des cas d'ostéopénie est observée à 1 an et 2 ans ainsi qu'une augmentation des cas d'ostéoporose à 6 mois. À moyen long terme (5 ans et 10 ans), la situation s'inverse puisque survient une stabilisation ou une diminution des statuts ostéopéniques et ostéoporotiques ainsi qu'une augmentation des statuts osseux normaux par rapport à l'évaluation.

### 4.3.2 Évolution de la DMO en post-greffe

**Figure 13. Scores Z appariés pré-post par point de suivi en post-greffe, selon le site étudié**

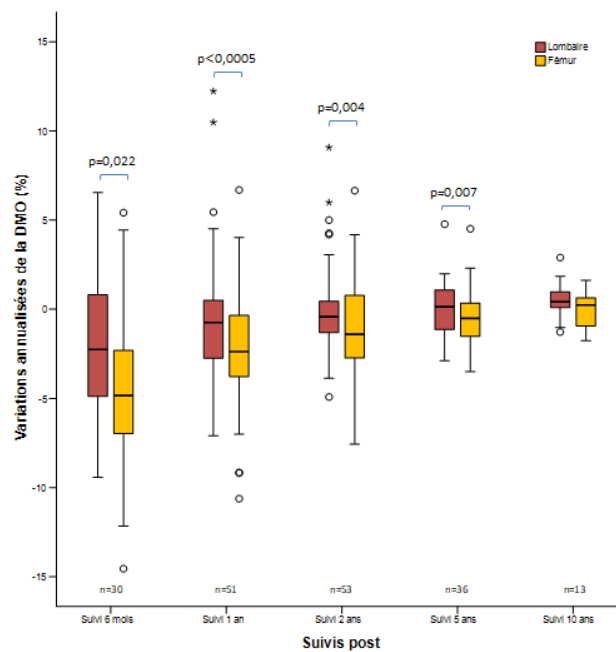


A) Résultats des ostéodensitométries au site lombaire appariés pré-post. B) Résultats des ostéodensitométries au site fémoral appariés pré-post. Les boîtes à moustache bleues et vertes correspondent respectivement aux résultats appariés pré-greffe (au moment de l'évaluation) et au suivi post-greffe étudié. Un test de normalité de Shapiro Wilk et un test de t pour échantillons appariés ont été effectués pour comparer les moyennes pré et post appariées ( $p < 0,05$ ).

La littérature en post-greffe pulmonaire démontre une altération de la densité osseuse plus importante au fémur qu'en lombaire (48,50,106). Ainsi, il est pertinent d'évaluer si c'est également le cas spécifiquement chez les greffés pulmonaires atteints de FK. La figure 13 A et B présente les scores Z par points de suivi post-greffe appariés pour chaque individu à son

score Z pré-greffe (au moment de l'évaluation) selon le site lombaire et fémoral. Notons également que les résultats de score Z présentés sont tributaires des participants ayant passé une ostéodensitométrie au suivi post-greffe étudié, ce qui explique la variabilité des scores pré-greffe présentés aux figures 13 A et B. En lombaire (figure 13 A), les médianes de scores Z post sont plus élevées que celles en pré-greffe à tous les points de suivi sauf à 1 an. Cette tendance d'amélioration n'atteint toutefois pas la signifiante pour aucun des suivis en lombaire. Au fémur (figure 13 B), les changements de scores Z observés en post-greffe correspondent à des pertes de scores, à l'exception du suivi de 10 ans où les médianes pré-greffe et post-greffe sont similaires. Aux suivis de 6 mois et 1 an, les scores Z sont significativement moindres que les scores Z en pré-greffe. Observons qu'à 5 et 10 ans, les scores Z médians pré-greffe des sujets semblent être meilleurs que de ceux des suivis précédents. Ceci suggère que les survivants de plus de 5 ans avaient une meilleure DMO pré-greffe que ceux ayant des suivis de moins longues durées (décès ou suivis plus courts).

**Figure 14. Variations annualisées de la DMO depuis l'évaluation, aux sites lombaire et fémoral, par points de suivi**

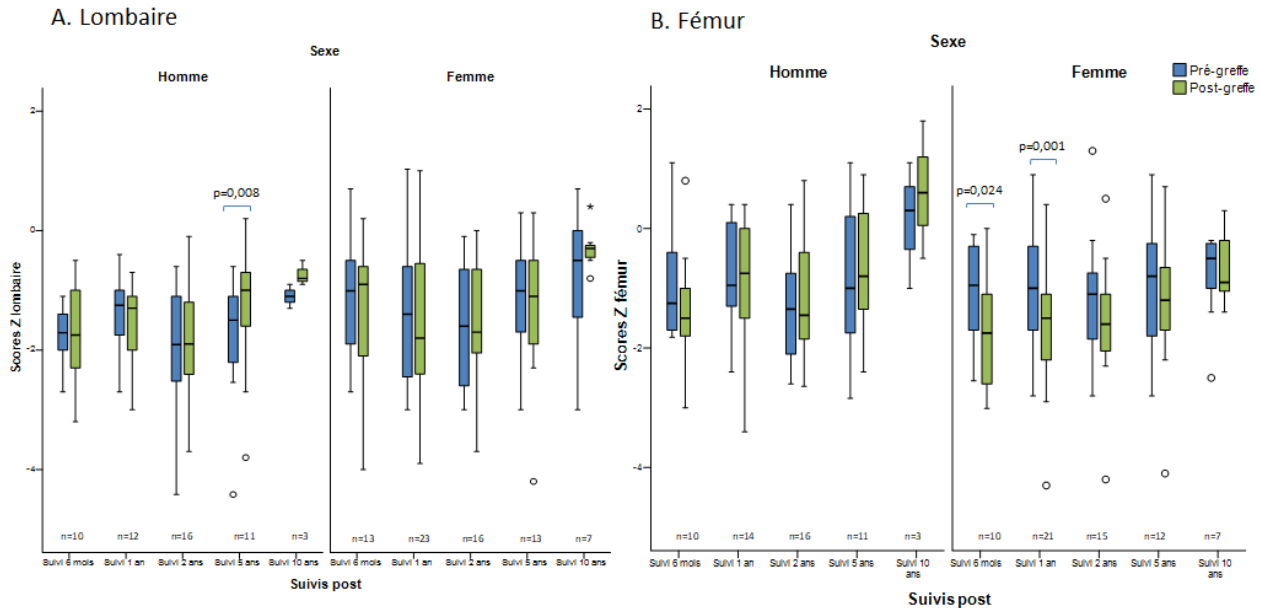


Les variations annualisées de DMO ont été obtenues en divisant la variation de la DMO entre la DMO de l'évaluation et celle du suivi, par la durée en années s'étant écoulée entre la DMO de l'évaluation et la date de la DMO étudiée. Un résultat positif de variation annualisée de DMO signifie une amélioration de la DMO entre l'évaluation et le suivi, et inversement, une valeur négative signifie une perte de DMO. Les boîtes à moustache rouges et jaunes correspondent respectivement aux résultats appariés aux sites lombaire et fémoral. Un test de Wilcoxon a été effectué pour comparer les moyennes en lombaire et au fémur ( $p < 0,05$ ).

Les variations de la DMO entre la mesure pré-greffe et les points de suivis post-greffe ont été annualisées, c'est-à-dire qu'elles sont rapportées en termes de pourcentage de changement de la DMO par année (figure 14). Ceci permet de comparer les résultats d'ostéodensitométrie effectuée à divers moments à partir d'une base équivalente. À la figure 14, on remarque pour l'ensemble des suivis que les variations négatives de DMO au niveau lombaire depuis l'évaluation sont significativement plus petites qu'au niveau du fémur de 6 mois à 10 ans. Au suivi de 6 mois, les moyennes de variation depuis l'évaluation sont négatives, signifiant que chez les participants évalués à 6 mois, une perte moyenne annuelle de 2 % en lombaire et de 4,5 % au fémur de DMO ( $\text{g/cm}^2$ ) est survenue. Considérant que la durée moyenne entre la DMO à l'évaluation et celle de 6 mois est de  $2,2 \pm 0,9$  ans, ainsi la perte totale moyenne de DMO depuis l'évaluation s'élève à 3,5 % au site lombaire et à 8,6 % au fémur (données non présentées). Les variations annualisées moyennes de DMO fémorale et lombaire observées pour les suivis de 1 an sont également négatives (F : - 2,2 % et L : - 0,4 %) À 2 ans, une perte globale est toujours observée au fémur et une valeur de zéro est obtenue en lombaire signifiant que la perte précédemment survenue a été corrigée et que la DMO moyenne est maintenant la même qu'au moment de l'évaluation (F : -1,0 % et L : 0,0 %). Au suivi de 5 ans, la variation annualisée moyenne au site lombaire est pour la première fois positive (0,3 %), signifiant que les résultats de DMO à 5 ans sont légèrement meilleurs que ceux obtenus à l'évaluation. À 10 ans, la DMO lombaire moyenne est toujours légèrement meilleure qu'à l'évaluation (0,5 %) et au fémur, la perte initiale de DMO a été corrigée, puisque la DMO à 10 ans est la même qu'au moment de l'évaluation (0,0 %).

### 4.3.2.1 Influence du sexe sur l'évolution de la DMO

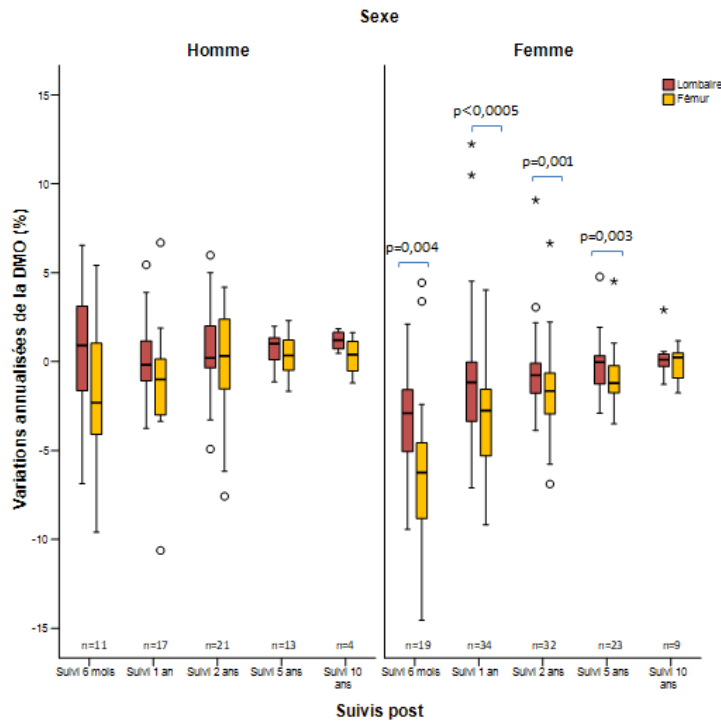
**Figure 15. Changements de scores Z par point de suivi en post-greffe, selon le site étudié et le sexe**



A) Résultats des ostéodensitométries au site lombaire par points de suivi et par sexe. B) Résultats des ostéodensitométries au site fémoral par points de suivi et par sexe. Les boîtes à moustache bleues et vertes correspondent respectivement aux résultats appariés pré-greffe (au moment de l'évaluation) et au suivi post-greffe étudié. Un test de normalité par Shapiro Wilk et un test de t pour échantillons appariés ont été effectués pour comparer les moyennes pré-post appariées ( $p < 0,05$ ).

Comme les femmes sont plus à risque d'ostéoporose dans la population générale (124), il était pertinent d'évaluer si le sexe a également un effet sur la DMO en greffe pulmonaire. La figure 15 A indique chez les hommes en post-greffe des scores Z lombaire similaires ou améliorés la différence significative au suivi de 5 ans (figure 15 A). Du côté des femmes, le portrait est plus sombre puisque seules des améliorations du score Z médian sont notées à 6 mois et 10 ans alors que des réductions du score Z médian sont présentes à 1 an, 2 ans et 5 ans. Au fémur, chez les hommes, les scores Z sont parfois moindres et parfois meilleurs qu'en pré-greffe selon les suivis étudiés. Alors que chez les femmes une réduction des scores Z en post-greffe est systématique à tous les points de suivi. Des différences significatives pré-post chez les femmes sont observables à 6 mois et 1 an, mais à aucun suivi chez les hommes. Bref, il semblerait que l'évolution des scores Z chez les femmes soit plus négative que chez les hommes.

**Figure 16. Variations annualisées de la DMO depuis l'évaluation, aux sites lombaire et fémoral, selon le sexe, par points de suivi**



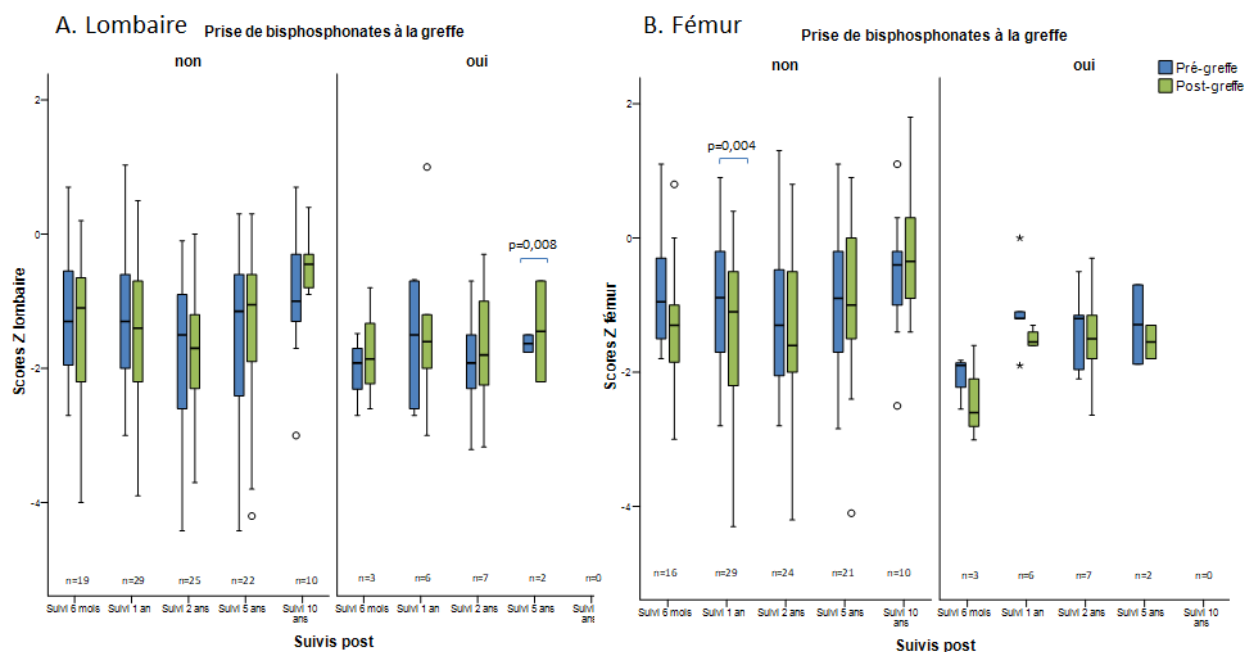
Les variations annualisées de DMO ont été obtenues en divisant la variation de la DMO entre la DMO de l'évaluation et celle du suivi, par la durée en années s'étant écoulée entre la DMO de l'évaluation et la date de la DMO étudiée. Un résultat positif de variation annualisée de DMO signifie que globalement une amélioration de la DMO est survenue entre l'évaluation et le suivi, et inversement, une valeur négative signifie une perte de DMO. Les boîtes à moustache rouges et jaunes correspondent respectivement aux résultats de variations de DMO appariés en lombaire et en fémorale. Un test de Wilcoxon a été effectué pour comparer les moyennes en lombaire et au fémur ( $p < 0,05$ ).

Similairement aux graphiques 15 A et B, les pertes de DMO observées chez les femmes sont plus importantes que chez les hommes. En effet, chez les hommes, les variations lombaires et fémorales sont près de zéro, alors que chez les femmes, pour les suivis de 6 mois, de 1 an et de 2 ans, d'importantes pertes sont visualisées. Chez les femmes les pertes fémorales sont significativement plus grandes qu'en lombaire de 6 mois à 5 ans. Cette tendance est également visible chez les hommes, mais dans une moindre grande ampleur. L'examen des différences de variations de DMO depuis l'évaluation entre les sexes par le test de U-Mann Whitney indique des différences significatives ( $p < 0,05$ ) au fémur à 6 mois, 1 an, 2 ans, 5 ans ainsi qu'en

lombaire à tous les suivis (données non présentées). Ceci corrobore donc l'analyse de la figure 15, c'est-à-dire que l'évolution de la variation de la DMO est différente selon le sexe.

#### 4.3.2.2 Influence des bisphosphonates sur l'évolution de la DMO

**Figure 17. Changements de scores Z par point de suivi post-greffe, selon la prise de bisphosphonates avant la greffe**

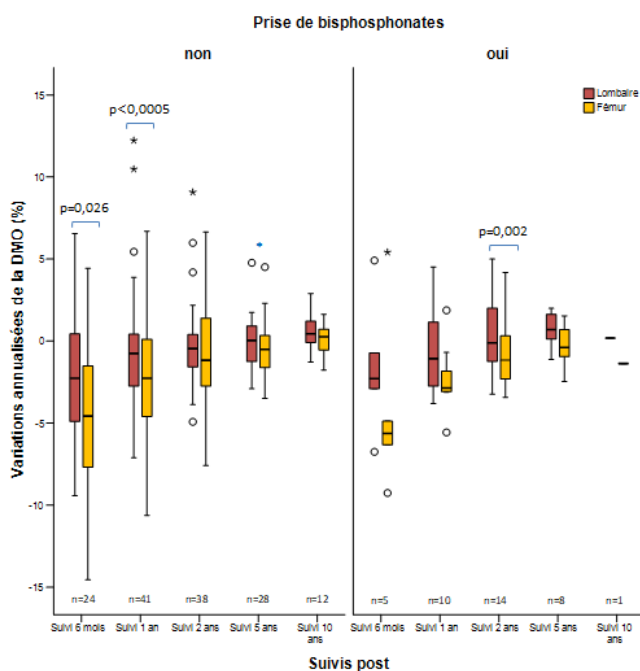


A) Résultats des ostéodensitométries au site lombaire par points de suivi et selon la prise de bisphosphonates dans les trois mois précédant la greffe (oui/non). B) Résultats des ostéodensitométries au site fémoral par points de suivi, selon la prise de bisphosphonates dans les trois mois précédents la greffe (oui/non). Les boîtes à moustache bleues et vertes correspondent respectivement aux résultats appariés pré-greffe (au moment de l'évaluation) et au suivi post-greffe étudié. Un test de normalité de Shapiro Wilk et un test de t pour échantillons appariés ont été effectués pour comparer les moyennes pré post appariées ( $p < 0,05$ ).

Les BP influencent la DMO puisqu'ils inhibent la résorption osseuse (121). Ainsi, afin de voir l'effet de l'utilisation de longue durée de ce médicament, il a été jugé pertinent de segmenter les résultats en fonction de son utilisation dans les trois mois précédents la greffe (oui/non). L'examen des résultats indique qu'un faible nombre de participants prenaient des BP au moment de la greffe ( $n=26$ ), ce qui limite l'interprétation des résultats. Notons par contre que les scores Z initiaux étaient moindres chez les patients sous traitement de BP. En lombaire, chez les deux groupes, on observe des pertes et des gains de points de scores Z dépendamment des points de suivi. Au fémur, des pertes de scores Z sont observables à la fois chez les

patients traités aux BP et non traités aux BP. De façon moins marquée en lombaire qu’au fémur, les patients traités avaient des scores Z initiaux moindres. Globalement, les changements n’indiquent pas une évolution différente entre les groupes.

**Figure 18. Variations annualisées de la DMO depuis l’évaluation, aux sites lombaire et fémoral, selon la prise de bisphosphonates à la greffe, par points de suivi**



Les variations annualisées de DMO ont été obtenues en divisant la variation de la DMO entre la DMO de l’évaluation et celle du suivi, par la durée en années s’étant écoulées entre la DMO de l’évaluation et la date de la DMO étudiée. Un résultat positif de variation annualisée de DMO signifie que globalement une amélioration de la DMO est survenue entre l’évaluation et le suivi, et inversement, une valeur négative signifie une perte de DMO. Les boîtes à moustache rouges et jaunes correspondent respectivement aux résultats de variations de DMO appariés en lombaire et en fémorale. Un test de Wilcoxon a été effectué pour comparer les moyennes en lombaire et au fémur ( $p < 0,05$ ).

Tout comme précédemment, le faible nombre de participants avec des BP dans les trois mois précédents la greffe limite l’interprétation. Chez ceux traités aux BP au moment de la greffe, les pertes moyennes de DMO au fémur sont plus importantes qu’en lombaire aux suivis de 6 mois à 5 ans. Du côté de ceux qui prenaient des BP, une différence significative est également présente au suivi de 2 ans ( $n=14$ ), mais pas aux autres, et ce probablement en lien avec le faible nombre de participants et de certaines valeurs extrêmes.

### **4.3.2.3 Influence du génotype sur l'évolution de la DMO**

Tout comme pour le poids (section 4.2) nous avons voulu évaluer si le génotype affecte la variation de la DMO pour la période post-greffe. Or, l'analyse de la variation de la DMO selon le génotype s'est avérée peu concluante (données non présentées), et ce, en raison de la variabilité importante ainsi que des petits échantillons selon le génotype. Une plus grande cohorte ou une surreprésentation du génotype Autres aurait été nécessaire pour évaluer l'effet du génotype sur la variation de la DMO en post-greffe.

### **4.3.3 Prédicteurs des variations annualisées de la densité minérale osseuse après la greffe**

Le tableau IV présente les modèles finaux de régression linéaire multiple pour les variations annualisées de la DMO (%) au niveau du fémur et en lombaire aux points de suivis de 1 an et 5 ans. Les variables incluses dans les modèles finaux avaient une probabilité inférieure au seuil de signifiante ( $p \leq 0,2$ ) lors des corrélations bivariées avec les variations de DMO aux différents temps de suivi. Les résultats de ces corrélations bivariées sont présentés à l'annexe 2. Les variables testées non significatives et donc non incluses dans les modèles sont les suivantes; l'âge, le génotype, les fractures, la DMO initiale, la PTH sanguine, la phosphatase alcaline, la magnésémie, la vitamine D sérique, le statut de diabète à l'évaluation et la dose cumulative de suppléments de magnésium.

Les modèles à 1 an au fémur et en lombaire prédisent respectivement 27,5 % et 28,3 % de la variance de la variation de la DMO (%) depuis l'évaluation. Quant au suivi de 5 ans, au niveau fémoral 47,7 % de la variance est prédite alors qu'aucun modèle multivarié n'a atteint la signifiante en lombaire. L'albuminémie à 1 an est associée positivement à la variation de la DMO fémorale à 1 an, tandis que la dose cumulative de BP à 1 an est associée négativement à la variation de la DMO lombaire à 1 an. La phosphorémie à 5 ans est inversement corrélée à la variation de la DMO fémorale à 5 ans.



**Tableau IV. Prédicteurs de la variation annualisée de la DMO (kg) entre la greffe et les suivis post-greffe**

<b>Variables incluses</b>	<b>B standardisés</b>	<b>B non-standardisés (IC 95 %)</b>		<b>p</b>
<b>Fémoral : 1 an post-greffe (n=54)</b>				
Sexe	-0,006	-0,041	(-2,145 - 2,063)	0,969
IMC à 1 an	0,141	0,144	(-0,199 - 0,487)	0,401
Variation du poids (kg) entre la greffe et 1an	0,101	0,058	(-0,116 - 0,231)	0,507
VEMS à 1 an	0,094	0,015	(-0,026 - 0,055)	0,466
Albuminémie à 6 mois	0,097	0,075	(-0,148 - 0,298)	0,503
<b>Albuminémie à 1an</b>	<b>0,320</b>	<b>0,223</b>	<b>(0,026 - 0,421)</b>	<b>0,028</b>
Dose cumulative de vitamine D à 1an	-0,250	0,000	(0,000 - 0,000)	0,057
<b>R<sup>2</sup>=27,5 %</b>				
<b>Lombaire : 1 an post-greffe (n=53)</b>				
Sexe	-0,081	-0,581	(-2,859 - 1,698)	0,610
IMC à 1 an	0,102	0,116	(-0,217 - 0,450)	0,486
Phosphorémie à 6 mois	0,150	1,985	(-1,692 - 5,663)	0,283
Phosphorémie à 1 an	0,121	2,023	(-2,531 - 6,576)	0,376
Albuminémie à 1 an	0,191	0,142	(-0,067 - 0,351)	0,178
<b>Dose cumulative de bisphosphonates à 1 an</b>	<b>-2,90</b>	<b>-0,001</b>	<b>(-0,001 - 0,000)</b>	<b>0,031</b>
Dose cumulative de mofétil mycophenolate à 1 an	-0,176	0,000	(-0,000 - 0,000)	0,183
<b>R<sup>2</sup> : 28,3 %</b>				
<b>Fémoral : 5 ans post-greffe (n=36)</b>				
Sexe	-0,188	-0,634	(-2,172 - 0,905)	0,406
IMC à 5 ans	-0,060	-0,028	(-0,270 - 0,213)	0,811
Variation du poids (kg) entre la greffe et 5 ans	0,164	0,043	(-0,102 - 0,189)	0,547
<b>Phosphorémie à 5ans</b>	<b>-0,370</b>	<b>-2,120</b>	<b>(-4,129 - -0,111)</b>	<b>0,039</b>
Dose cumulative de bisphosphonates à 5 ans	-0,196	0,000	(0,000 - 0,000)	0,218
Dose cumulative de glucocorticoïdes à 5 ans	0,003	0,000	(0,000 - 0,000)	0,986
Dose cumulative de calcium à 5 ans	0,282	0,000	(0,000 - 0,000)	0,117
Dose cumulative de phosphore à 5 ans	-0,332	-0,003	(-0,007 - 0,000)	0,053
<b>R<sup>2</sup> :47,7 %</b>				
<b>Lombaire : 5 ans post-greffe (n=40)</b>				
<b>Aucun modèle multivarié n'est significatif à partir des variables significatives des corrélations bivariées.</b>				

## **5. Discussion**

La greffe pulmonaire est essentielle à la survie des personnes atteintes de la FK en phase terminale. Il est reconnu que cela a un impact positif important sur la vie des greffés ; amélioration de la qualité de vie et de la survie. Cependant, les patients transplantés sont exposés à de nombreuses complications liées à l'immunosuppression à vie, notamment la détérioration accentuée de la santé osseuse et le gain de poids potentiel. Le corpus scientifique spécifique aux individus atteints de FK en post-greffe pulmonaire demeure toutefois mince. Les études sur le sujet étudient fréquemment l'évolution post-greffe pulmonaire chez les greffés sans tenir compte de la maladie pulmonaire alors qu'elles sont multiples et de causes très distinctes. Ainsi, les personnes atteintes de FK sont souvent étudiées avec ou comparées à des groupes plus âgés et en surpoids.

Dans le but de mieux documenter l'évolution clinique des greffés pulmonaires atteints de FK, le présent projet comportait quatre objectifs: 1) Décrire les changements à court, moyen et long terme du poids en période post-greffe pulmonaire; 2) Investiguer les associations entre le poids post-greffe et certains paramètres cliniques et démographiques d'intérêt; 3) Décrire les changements à court, moyen et long terme de la DMO dans le contexte de post-greffe pulmonaire et 4) Investiguer les associations entre la DMO et certains paramètres cliniques et démographiques d'intérêt.

### **5.1 Population à l'étude**

Notre population comportait 131 participants atteints de FK et ayant survécu plus d'un an après leur greffe pulmonaire. Parmi les études similaires en greffe pulmonaire, mais tous diagnostics confondus, seule l'étude de Singer et coll. évaluant les variations du poids avait un échantillon plus important que le nôtre (n=587, dont 24 % était atteinte FK ou de bronchiectasies). Toutefois, aucun résultat de cette étude ne porte spécifiquement sur les individus ayant la FK, puisque ces derniers sont englobés dans le groupe de maladies suppuratives qui combine la FK et les bronchiectasies (65).

Notre cohorte est homogène pour l'âge. L'âge moyen à la greffe est de 30,0 ans +/- 8,6 ans (donnée non présentée). Deux sujets étaient âgés de moins de 18 ans au moment de la greffe. Ceux-ci avaient 15 et 17 ans, il est donc possible que leur période de croissance ne fût pas terminée au moment de la greffe. Cet élément n'a toutefois qu'un faible impact sur l'ensemble des résultats, en raison de leur petit nombre (1,5 %).

En raison de la phase terminale de la maladie, notre population est en moins bonne santé que la population canadienne atteinte de FK (1). Leur IMC médian est plus faible, une majorité d'entre eux sont en insuffisance pancréatique et la moitié ont le diabète. L'IMC médian observé dans notre cohorte au moment de la greffe est inférieur aux recommandations d'IMC pour la population FK (102) tant chez les hommes (20,6 kg/m<sup>2</sup> vs. 23 kg/m<sup>2</sup> (recommandation)) que chez les femmes (18,1 kg/m<sup>2</sup> vs. 22 kg/m<sup>2</sup> (recommandation)). Lorsque l'IMC de notre cohorte est comparé aux autres études portant sur les FK au moment de la greffe, l'IMC moyen (20,0 kg/m<sup>2</sup>) est légèrement supérieur à celui rapporté par Madill et coll. (18,9 kg/m<sup>2</sup>) (64) et l'IMC médian à la greffe de notre cohorte (19,7 kg/m<sup>2</sup>) est similaire à celui documenté par Hollander et coll. (19,2 kg/m<sup>2</sup>) (63). Malgré cette similarité, 39 % des participants de cette dernière étude ont un IMC inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup>, soit plus du double de notre cohorte (18,5 %). Ainsi, globalement, au moment de la greffe nos candidats présentent un IMC plus optimal que ceux de ces deux cohortes (63,64). Dans le cas de l'étude de Madill et coll., les suivis post-greffe ont eu lieu entre 1983 et 1992. Une évolution des connaissances ayant mené à une amélioration de la prise en charge des greffés atteints de FK contribue à expliquer la divergence de nos résultats et ceux de cette étude. Par contre pour l'étude d'Hollander et coll., les suivis ont été effectués durant une période similaire à la nôtre (1998-2011) (63). Il est par contre plausible que les pratiques cliniques en vigueur aux Pays-Bas soient différentes de celles au Québec puisque le taux de survie des personnes atteintes de FK non greffées semble être plus bas aux Pays-Bas qu'au Canada. En effet, les taux de survie des Pays-Bas des cohortes nées entre 1985-89 et 1990-94 étaient similaires à ceux des États-Unis (125). Or, en 2011, l'âge médian de survie sans greffe aux États-Unis était inférieur de 10 ans à celui du Canada (126). Ceci semble indiquer une différence d'espérance de vie entre les Pays-Bas et le Canada, ce qui soutient l'hypothèse d'une prise en charge différente dans ces deux pays, et explique les différences observées entre l'étude d'Hollander et coll. et la nôtre. Nos candidats à la greffe sont plus nombreux à avoir une insuffisance

pancréatique (96,2 %) que les Canadiens ayant la FK (84,5 %) (1). Cela s'explique probablement par la présence accrue de porteurs de la mutation delta F508 dans notre cohorte (93,1 % vs. 89,2 % parmi l'ensemble des Canadiens avec FK (1)). La moitié (51,9 %) de nos participants était diabétiques au moment de la greffe, proportion plus élevée que l'ensemble des individus avec la FK au Canada (35,2 %) (1). Hollander et coll. ont observé un plus grand taux de diabète que dans notre cohorte (63 %) (63). Le diabète étant une comorbidité dont la prévalence s'accroît avec la sévérité de la maladie, il est donc attendu que sa prévalence est plus élevée chez les candidats à la greffe atteints de FK en phase terminale de leur maladie pulmonaire.

Afin de corriger une faible masse osseuse, 19,8 % de la cohorte (n=26) prenait des BP dans les trois mois précédents la greffe. De ceux-ci seulement dix (7,6 %) en prenaient déjà au moment de l'inscription sur la liste d'attente pour la greffe. L'*European Cystic Fibrosis Society* en 2011 stipule qu'un score Z ou T inférieur à -1,5 associé à une future greffe justifie l'utilisation de BP (82). Rétrospectivement, pour l'ensemble de la durée de l'étude (2000-2015), une majorité de nos candidats avait un score T ou Z inférieur à -1,5 à l'évaluation, soit respectivement 61,7 % et 54,5 %. De plus, au moment de la greffe, 6,1 % des participants avaient au moins une fracture d'origine traumatique ou non traumatique documentée à son dossier médical. Ces résultats laissent suggérer qu'un plus grand nombre de patients aurait pu bénéficier d'un traitement aux BP, sur la simple base de leur score Z ou T inférieur à -1,5.

## **5.2 Évolution des paramètres anthropométriques après la greffe**

### **5.2.1 Variations de poids après la greffe**

Tel qu'attendu, un gain de poids a été observé au suivi de 6 mois. Ceci semble indiquer une amélioration rapide de l'état nutritionnel après la greffe se traduisant par un gain de poids net observable dès 6 mois. Il est toutefois fort probable qu'une perte de poids soit survenue lors de la phase post-opératoire en raison de l'état catabolique et de l'augmentation des besoins pour permettre la cicatrisation et combattre les infections (18). Cette perte potentielle peut avoir été suivie d'un gain de poids plus important permettant la récupération du poids perdu et un gain de poids net. C'est ce qui semble être observé chez le groupe de FK de Habedank et coll, puisque trois mois après la greffe, le poids est similaire à celui de la greffe (+0,13 kg, +0,3 %)

et augmente de manière marquée entre 3 et 6 mois (+2,3 kg +5 %) (66). L'étude du poids entre 1 mois et 6 mois post-greffe pourrait permettre de mieux cerner les variations de poids à court terme chez ces individus. Deux études à court terme ont observé des gains de poids (kg) à 6 mois plus élevés; 1,3 fois dans l'étude de Habedank et 3,3 fois plus élevée dans l'étude de Madill (64).

À moyen terme après la greffe, nos résultats ne convergent pas tout à fait avec ceux décrits dans la littérature puisque certaines études décrivent des gains de poids plus faibles et d'autres plus élevés. Dans l'étude de Madill et coll. le gain moyen (kg) observé à 1 an chez le sous-groupe FK est 2,4 fois plus élevé que le nôtre (64). Alors que chez Habedank et coll., le sous-groupe FK a gagné moins de poids (kg) que notre cohorte; à 1 an (0,7 fois moins) et à 2 ans (0,5 fois moins) (66). Hollander et coll. ont observé à 18-24 mois un gain de poids moyen similaire à celui observé pour notre cohorte à 2 ans (63). Ainsi, dans les études d'Habedank coll. et de Madill et coll., le gain de poids semble être survenu plus tôt après la greffe, tel qu'observé par un gain de poids plus important que nous dès 6 mois. Ces gains de poids plus élevés à court terme après la greffe pourraient s'expliquer par l'état nutritionnel plus dégradé de leur cohorte; 80 % de la cohorte de Madill et coll. était modérément à sévèrement malnutri sur la base de l'Évaluation globale subjective (SGA : subjective global assessment) et que 100 % de la cohorte par Habedank et coll. avait un IMC <21 kg/m<sup>2</sup> (64,66). À titre comparatif, 70,1 % de notre cohorte avait un IMC inférieur à 21 au moment de la greffe. Tel qu'observé dans notre étude et corroboré par plusieurs autres études (63,65,66), un faible IMC à la greffe occasionne un gain de poids plus important en post-greffe, ce qui expliquerait le gain de poids plus élevé à court terme chez Madill et coll. et Habedank et coll. Notons également que des paramètres cliniques non étudiés pourraient avoir influencé les variations observées. Par exemple, le développement de complications et d'infections est associé à des gains de poids moindres. De plus, l'étude de Madill et coll. a eu lieu avant 1993, l'évolution des pratiques cliniques et des médicaments utilisés pourraient aussi expliquer en partie les divergences. Les lignes directrices actuelles visent chez les individus en sous-poids un gain de poids lent afin de favoriser un gain de masse maigre plutôt que de masse grasse (44), ce qui diffère d'auparavant.

L'examen des études portant sur l'évolution du poids en post-greffe chez l'ensemble des greffés pulmonaires indique des gains de poids plus élevés que dans notre cohorte. Chez Singer et coll. le gain de poids médian pour les maladies suppuratives (combinaison de FK et des bronchiectasies) est deux fois plus important que dans notre cohorte à 1 an post-greffe (65), tout comme les gains moyens (%) observés à 1 an, 2 ans et 4 ans par Kyle et coll. chez l'ensemble des greffés pulmonaires (67). Dans plusieurs études, les greffés pulmonaires sont regroupés en un seul groupe alors que les différentes maladies pulmonaires menant à la greffe comportent des caractéristiques différentes et ont une évolution pondérale post-greffe différente. Singer et coll. ont démontré dans leur modèle que les diagnostics de maladie pulmonaire dits vasculaires (hypertension pulmonaire primitive, maladie cardiaque congénitale, malformation artério-veineuse) et suppuratifs (FK et bronchiectasies) avaient des gains de poids plus faibles que les classes de maladies pulmonaires obstructives (emphysème, déficience en  $\alpha$ -1 antitrypsine) et interstitielles (fibroses pulmonaires idiopathiques et autres maladies interstitielles pulmonaires) (65). Ceci explique donc pourquoi Kyle et coll. ont observé des gains de poids plus importants dans leur cohorte de greffés que dans notre étude en FK. Similairement, dans l'étude de Singer et coll. où les FK et les bronchiectasies ont été combinés sous la classe des maladies suppuratives, le gain de poids plus important observé pourrait s'expliquer par la mise en commun de maladies dont l'étiologie et les caractéristiques sont différentes (18) et dont l'évolution pondérale pourrait être différente, mais ceci reste à être validé.

### **5.2.2 Facteurs associés aux variations de poids après la greffe**

Nos analyses univariées ont démontré l'effet de plusieurs variables sur la variation du poids après la greffe. La première est le sexe; le sexe masculin influence positivement le gain de poids post-greffe (kg). Cette différence persiste lorsque le gain de poids est rapporté en pourcentage par rapport au poids à la greffe, en raison d'un poids plus élevé chez les hommes. Par exemple, 6 mois après la greffe, le gain observé chez les femmes est de 2,9 % contre 5,0 % chez les hommes. Ce constat demeure le même à tous les points de suivi sauf à 2 ans post-greffe, où les gains observés (%) sont exactement les mêmes. Nos résultats sont corroborés par l'étude d'Hollander et coll. qui rapporte un gain de poids (%) plus élevé chez les hommes atteints de FK que chez les femmes atteintes de FK (63). Cette différence de gain

de poids pourrait être en partie liée à l'image corporelle. Une étude sur l'image corporelle a révélé que les femmes minces atteintes de FK étaient plus souvent satisfaites de leur image corporelle contrairement aux hommes qui recherchaient davantage un gain de masse musculaire (127). Il est donc possible que certaines femmes de notre cohorte aient adopté des comportements visant à minimiser la prise de poids après la greffe et que certains hommes aient modifié leurs habitudes dans le but de gagner de la masse musculaire.

Le second élément influençant le gain de poids est l'IMC à la greffe. Dans notre cohorte, les personnes d'IMC  $<18,5 \text{ kg/m}^2$  à la greffe ont en effet gagné plus de poids à 6 mois et à 1 an post-greffe que ceux d'IMC normal à la greffe ( $18,5$  à  $24,9 \text{ kg/m}^2$ ). Ces résultats concordent avec les observations faites chez les individus atteints de FK (63) et chez l'ensemble des greffés pulmonaires (63,65,66). En absence de complications post-greffe, la résolution des difficultés respiratoires diminue la dépense énergétique et facilite le gain de poids (64). De plus, les patients en sous-poids font l'objet d'un suivi plus serré par le corps médical afin de rétablir un IMC normal. Ainsi, le gain de poids plus important observé chez les sujets en sous-poids à la greffe pourrait refléter une prise en charge efficace de ces individus.

Nos analyses ont démontré qu'à court terme (6 mois), un troisième élément, soit le génotype influence la variation du poids après la greffe (kg). Les participants du sous-groupe génotype Autres gagnent significativement moins de poids que les porteurs d'au moins un allèle DeltaF508. Dans la littérature, peu d'études se sont attardées sur l'effet du génotype sur le poids en FK. Panagopoulou et coll. ont observé chez une jeune cohorte de patients FK que ceux en embonpoint et en obésité étaient plus souvent non porteurs de la mutation Delta F508 et qu'il y avait plus d'individus malnutris parmi les porteurs homozygotes de la mutation DeltaF508 (128). Dans notre cohorte, le sous-groupe Autres possède un IMC à la greffe significativement plus élevé ( $p < 0,05$ ) (IMC moyen  $23,2 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$ ) que les sous-groupes Homozygote DeltaF508 (IMC moyen  $19,6 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$ ) et Hétérozygote DeltaF508 (IMC moyen  $20,2 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$ ). L'influence négative de l'IMC à la greffe (63,65,66) pourrait donc expliquer le gain de poids moindre du sous-groupe Autres.

### **5.2.3 Variations de poids et survie après la greffe**

Dans le but de vérifier si le gain de poids post-greffe est lié à la mortalité, nous avons comparé les gains de poids des survivants atteints de FK avec ceux des individus décédés pour les

points de suivis à 5 et 10 ans post-greffe. Il était attendu que les individus décédés présenteraient une perte de poids avant leur décès au contraire des survivants, tel qu'observé par Kyle et coll. Lors du rejet chronique (bronchiolite oblitérante), cette équipe avait observé chez les greffés une perte de poids, de masse grasse et de masse maigre (67). Nos résultats n'ont toutefois pas permis de valider cette hypothèse. Peu de décès sont survenus entre les suivis de 2 et 5 ans (n=7) ainsi qu'entre 5 et 10 ans (n=5) dans notre cohorte, limitant ainsi notre capacité à détecter des différences. Néanmoins, ce faible nombre de décès permet d'émettre le postulat qu'à contrario des IMC élevés à la greffe (68), les variations de poids en post-greffe ont peu à voir avec la mortalité post-greffe des greffés FK. Si ceci avait été le cas, une tendance se serait dessinée entre les deux groupes en dépit du petit nombre de décès.

#### **5.2.4 Indice de masse corporelle (IMC) après la greffe**

Nos résultats nous permettent de constater qu'un gain de poids survient chez plusieurs individus suite à la greffe. En effet, le gain de poids survenu entre l'évaluation initiale pré-greffe et le suivi 1 an post-greffe a occasionné la réduction de la proportion de personnes en sous-poids (IMC < 18,5) du deux tiers (36,6 % à 11,6 %). Toutefois, les proportions de sujets en embonpoint (5,0 % à 14,5 %) et en obésité (0 % à 1,6 %) ont également augmenté. Similairement, Singer et coll. avaient noté que 4 % et 1 % des individus avec maladies suppuratives (FK et bronchiectasies) présentaient respectivement de l'embonpoint et de l'obésité en pré-greffe et qu'à 1 an post-greffe, ces proportions passaient respectivement à 16 % et à 4 % (65). En raison de leurs multiples comorbidités et complications, l'IMC de la population atteinte de la FK évolue différemment de la population québécoise où l'embonpoint et l'obésité sont nettement plus présents. En 2015, parmi les Québécois de 25 à 44 ans, 1,9 % était en insuffisance pondérale, 46,4 % de poids normaux, 33,1 % en embonpoint et 18,7 % en obésité (129). Étant donné le caractère récent de l'obésité en FK, aucune étude n'a documenté les impacts de l'obésité en post-greffe.

#### **5.2.5 Analyses multivariées des facteurs associés aux variations de poids après la greffe (kg)**

Nos modèles multivariés de 6 mois à 5 ans prédisent entre 98,4 et 98,9 % de la variance des variations du poids entre la greffe et les divers points de suivis (6 mois, 1 an, 2 ans et 5 ans).



Les variables significatives sont le sexe, l'IMC à la greffe et l'IMC au point de suivi étudié. Dans la littérature, le seul modèle multivarié de variations de poids post-greffe pulmonaire disponible est celui publié par Singer et coll. qui prédit 14 % de la variance des variations de poids à 1 an post-greffe chez l'ensemble des greffés pulmonaires (65). Les variables prédictrices significatives de ce modèle sont l'âge, la durée d'ischémie du greffon, la ventilation mécanique et les maladies respiratoires sous-jacentes. Le sexe, le nombre d'augmentations des doses de GC et l'IMC pré-greffe font également partie du modèle, mais n'atteignent pas la significiance. Il est probable que le faible résultat de prédiction ( $R^2$ ) du modèle de Singer s'explique par la mise en commun de tous les diagnostics menant à la greffe pulmonaire dans un même modèle. Ceux-ci ont pourtant des profils cliniques et sociodémographiques très hétérogènes (18).

Dans notre étude, le **sexe** s'est avéré être un prédicteur de la variation du poids depuis la greffe (kg) dans les modèles de 6 mois, 1 an et 5 ans, mais pas dans celui de 2 ans. Ainsi, les hommes atteints de FK ont gagné plus de poids (kg) que les femmes. À 2 ans, l'absence d'effet du sexe est liée au fait que le gain de poids (%) est le même chez les hommes que chez les femmes. Similairement à nos résultats, le modèle de Singer présente une faible corrélation positive non significative ( $p=0,08$ ) avec le sexe masculin (65).

L'**IMC à la greffe** s'est avéré un prédicteur dans nos quatre modèles de variations du poids. La corrélation obtenue étant négative, cela signifie qu'un faible IMC à la greffe est associé à un meilleur gain de poids depuis la greffe pour chacun des modèles. Ce résultat diffère légèrement de celui obtenu dans les analyses univariées où un IMC à la greffe inférieur à  $18,5 \text{ kg/m}^2$  occasionnait un gain de poids plus important à 6 mois et à 1 an et une tendance à 2 ans. Ce lien entre le gain de poids et l'IMC à la greffe a été observé dans plusieurs études en FK et en greffe pulmonaire (63,65,66). Ce résultat concorde également avec la pratique clinique, où les patients en sous-poids sont encouragés à optimiser leurs apports dans l'optique de gagner du poids alors que ceux en surpoids sont encouragés à adopter des habitudes de vie visant à maintenir ou ralentir leur prise de poids.

Dans les quatre modèles, une corrélation positive entre l'**IMC au point de suivi étudié** et la variation de poids depuis la greffe a été observée. Contrairement à la corrélation avec l'IMC au moment de la greffe, cette association s'explique par le fait qu'un gain de poids depuis la

greffe augmente nécessairement le numérateur servant au calcul de l'IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), ce qui a pour conséquence d'augmenter le résultat de l'IMC.

Dans notre modèle de 6 mois, la **durée de l'hospitalisation** pour la greffe influence négativement la variation du poids (kg). Ainsi, plus le séjour hospitalier est long moins le gain de poids à 6 mois est important. Jomphe et coll. ont observé chez une cohorte de greffés pulmonaires, que la durée d'hospitalisation suite à la greffe était associée significativement au développement de complications post-opératoires et à une évolution inadéquate de l'IMC (37). Ces deux éléments étant liés à une balance énergétique négative, ils influencent négativement la variation du poids en post-greffe. En effet, les complications augmentent la dépense énergétique et l'évolution inadéquate de l'IMC est le symptôme d'une balance énergétique négative. En soutien à ce raisonnement, des pertes de poids ont été observées chez les greffés pulmonaires ayant nécessité une ventilation mécanique prolongée et chez ceux souffrant de bronchiolite oblitérante, manifestation clinique d'une forme de rejet chronique du greffon (65,67). La ventilation mécanique prolongée et la bronchiolite oblitérante sont deux éléments indiquant une mauvaise évolution clinique après la greffe tout comme la durée d'hospitalisation. L'absence de lien entre la durée d'hospitalisation et la variation du poids (kg) pour les points de suivi à moyen et long terme indique que l'influence de la durée d'hospitalisation ne semble pas perdurer dans le temps.

Nos modèles n'ont pas permis d'établir une association entre la variation du poids et la **prise de GC**, ce qui concorde avec les résultats d'études précédentes portant sur l'ensemble des greffés pulmonaires (65–67). Suite à l'analyse de deux sous-groupes de patients selon la dose de GC administrée en post-greffe, Kyle et coll. ont postulé que l'utilisation d'une dose moindre de GC occasionnait un meilleur gain de masse maigre ainsi qu'un gain plus faible de masse adipeuse. À l'inverse, une dose plus élevée de GC favoriserait un gain de masse grasse (67). Ainsi, la prise de GC pourrait modifier la répartition de la composition corporelle des individus avec la FK sans pour autant modifier leur poids. Des études sur la composition corporelle en post-greffe dans un contexte de FK sont nécessaires pour élucider cette question.

## 5.2.6 Implications cliniques pour le suivi de l'anthropométrie

Globalement, une réduction du nombre d'individus en sous-poids est observée dès la greffe ainsi qu'en post-greffe à long terme, ce qui indique que la résolution de l'insuffisance respiratoire et la réduction de l'inflammation sont probablement des facteurs qui exercent un effet positif sur le gain de poids chez ce sous-groupe. Simultanément, bien que leur nombre ne soit pas alarmant, on observe une augmentation du nombre de cas d'embonpoint et d'obésité dans notre cohorte, signe d'un problème émergent. Les personnes atteintes de FK vivent dans le même environnement obésogène que le reste des Québécois, environnement qui favorise la consommation d'aliments de pauvre qualité nutritionnelle et la sédentarité. Il a donc été émis comme hypothèse que cet environnement exerce une influence négative sur l'anthropométrie des personnes atteintes de FK étant donné que des cas d'embonpoint (10,1 % en 2016) et d'obésité (5 % en 2016) en pré-greffe sont plus fréquents qu'auparavant (1). Les GC peuvent également expliquer en partie le surplus de poids puisqu'ils sont reconnus pour augmenter l'appétit (130) et pour modifier la répartition corporelle de la masse grasse (70), ce qui joue probablement un rôle dans le gain de poids spécifique au contexte post-greffe en dépit du fait qu'aucun lien n'ait été démontré dans notre étude. L'écoute des signaux de faim et satiété ainsi que la pratique de saines habitudes de vie peuvent limiter la prise de poids associée au GC. Un travail d'acceptation de l'image corporelle modifiée est également un élément clé du suivi nutritionnel post-greffe (18).

Au contraire du contexte pré-greffe en FK où les patients sont encouragés à une alimentation permissive riche en énergie et en lipides, en post-greffe cette diète sans restriction n'est souvent plus nécessaire (18). Malheureusement, la modification des habitudes de consommation en post-greffe pour en améliorer la qualité nutritionnelle et réduire le nombre de calories consommées peut s'avérer tout un défi. En amont, lorsque le suivi anthropométrique pré-greffe le permet, la qualité nutritionnelle de la diète hyperénergétique, notamment la qualité des acides gras, devrait être abordée afin de réduire le risque de complications cardiaques à long terme (55).

## 5.3 Santé osseuse

Le corpus de littérature sur la DMO en greffe pulmonaire est plutôt mince. Au total, trois études portent sur des greffés pulmonaires tous diagnostics pulmonaires confondus (48,50,106) et deux études sur des cohortes de greffés pulmonaires atteints de la FK (81,107).

### 5.3.1 Détérioration des statuts osseux après la greffe

Quelques études en FK et en greffe pulmonaire ont observé, tout comme nous, une détérioration des statuts osseux après la greffe par rapport à la mesure pré-greffe (50,81,106). Dans notre cohorte, le taux d'ostéoporose à 6 mois est élevé (31 %). Il se stabilise de 1 an à 5 ans (entre 29 % et 32 %) et chute à 10 ans (18,2 %). Hubert et coll. ont colligé, chez des individus avec la FK, des données d'ostéodensitométrie en pré-greffe ainsi qu'en post-greffe (combinaison des suivis de 9 et 18 mois). Une augmentation de la proportion d'ostéoporose (score  $T < -2$ ) a été observée entre le suivi pré et post-greffe en lombaire (33 % vs. 58 %) et au fémur (17 % vs. 33 %). Dans cette étude, le seuil d'ostéoporose (score  $T < -2$ ) diffère de celui établi par l'OMS et employé dans notre étude (score  $T < -2,5$ ) (87), ce qui explique un taux d'ostéoporose plus élevé chez Hubert (81). Dans la seconde étude en FK et greffe pulmonaire, Aris et coll. mentionnent que dans le sous-groupe d'individus avec la FK ( $n=20$ ), 90 % avait un score  $Z < -2$  en post-greffe (entre 3 mois à 3 ans post-greffe), indiquant une santé osseuse altérée (107). Cette étude s'est déroulée une décennie avant le début de la nôtre. L'amélioration des pratiques et de la prise en charge pourrait expliquer cette différence de résultats.

Du côté des études portant sur l'ensemble des greffés pulmonaires, le constat est le même, il y a augmentation du taux d'ostéopénie et d'ostéoporose après la greffe (50,106). L'étude de Wang et coll. est similaire à la nôtre sur deux points : le critère diagnostic et la période de l'étude (2000-2011). Leur cohorte avait en pré-greffe des taux d'ostéopénie et d'ostéoporose respectivement de 36 % et de 31 %. Le taux d'ostéopénie est resté stable à 1 an, mais a augmenté rapidement par la suite (1 an : 33 %, 2 ans : 47 % et  $>2,5$  ans : 80 %). Quant au taux d'ostéoporose, il a augmenté à 1 an et s'est amélioré aux suivis de 2 ans et de  $>2,5$  ans (1 an : 40 %, 2 ans : 32 %,  $>2,5$  ans : 20 %) (50). En comparaison, les taux observés d'ostéopénie dans notre étude étaient de 62 % à 6 mois et entre 52 % et 57 % aux suivis de 1 an à 10 ans

post-greffe alors que les taux d'ostéoporose étaient entre 29 et 32 % de 6 mois à 5 ans et de 18 % à 10 ans. L'évolution du taux d'ostéoporose s'est donc déroulée similairement à la nôtre, mais ceci n'a pas été le cas pour l'ostéopénie, puisque dans notre cohorte le taux augmente à 1 an et demeure stable pour les autres suivis. Notons que chez Wang et coll., au suivi de 2,5 ans et plus, aucun participant n'avait un statut osseux normal, alors que dans notre cohorte ce taux entre les suivis de 2 à 10 ans se situe entre 10,6 % et 27,3 %. La seconde étude effectuée par Spira et coll. ont noté 32 % d'ostéoporose en lombaire et 54 % au fémur. En post-greffe (6-12mois), la moitié avait de l'ostéoporose en lombaire (50 %) et le trois quarts au fémur (78 %) (106). Ainsi, en comparaison à notre cohorte, le nombre d'individus souffrant d'ostéoporose est nettement plus élevé en pré-greffe et en post-greffe. Tout comme l'étude d'Aris et coll., celle-ci s'est déroulée avant la nôtre (1996-1998 vs. 2000-2015), ainsi un changement de pratique et de prise en charge pourrait expliquer ce taux plus élevé et cette détérioration importante chez Spira et coll.

### **5.3.2 Évolution de la DMO après la greffe**

Les variations de DMO ont été obtenues en comparant la DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) à l'évaluation pré-greffe avec la DMO ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) obtenue à chacun des points de suivi post-greffe. Notons que l'ostéodensitométrie de l'évaluation a eu lieu en moyenne 1,9 an avant la greffe. Ainsi, nos variations de DMO sont le reflet de la variation de la DMO survenue durant la période d'attente pour la greffe ainsi que durant la période post-greffe. Ces variations étant indissociables, la variation observée est la somme des variations des deux périodes.

Les changements de scores Z observés (figure 13) et les variations de la DMO (figure 14) illustrent l'évolution de la DMO survenue depuis l'évaluation. En examinant les changements spécifiques au site lombaire et fémoral, on note des trajectoires différentes. Au niveau du fémur, des pertes de DMO sont observées entre l'évaluation et les suivis post-greffe. Les scores Z fémoraux inférieurs des suivis post-greffe par rapport à l'évaluation (figure 13B) et les variations négatives de DMO fémorale (figure 14) illustrent bien ces pertes. En lombaire, le constat diffère. Dépendamment du suivi étudié, on répertorie des gains ou des pertes par rapport à l'évaluation pré-greffe (figure 13A). Les variations de la DMO sont quant à elles négatives, mais de moindre ampleur qu'au fémur (figure 14). À prime à bord, ces deux résultats lombaires (figures 13A et 14) ne semblent pas concorder. Or, les scores Z illustrent la

comparaison de la DMO d'un individu atteint de FK par rapport à celle de personnes en santé du même âge et sexe. Les scores Z prennent donc en compte l'âge et les pertes potentielles de DMO liée au temps écoulé, pertes associées au vieillissement de l'individu atteint de FK, entre la mesure pré-greffe et post-greffe de DMO. Ainsi, il n'est pas anormal d'observer de faibles pertes de DMO ( $\text{g/cm}^2$ ) (figure 14), sans que cela soit le cas pour les scores Z (figure 13A).

Nous avons observé entre l'évaluation et 6 mois post-greffe une perte moyenne de - 3,5 % (- 1,8 %/an) au niveau lombaire ainsi que de - 8,5 % au site fémoral (- 4,3 %/an). Ces pertes importantes pourraient être le fruit d'une perte constante de DMO entre l'évaluation et 6 mois post-greffe. Or, les données colligées ne permettent pas de valider ou d'infirmer cette hypothèse. Un an après la greffe, les résultats démontrent une amélioration des variations de DMO pour chacun des points de suivi au site fémoral et lombaire (figure 14). Aux suivis de 5 et 10 ans, les DMO observées sont similaires à celles de l'évaluation, signifiant qu'en moyenne la perte initiale de DMO a été compensée par un gain de DMO. Cette compensation des pertes initiales par des gains de DMO en post-greffe ne modifie toutefois pas le constat préalablement initial établi pour les candidats à la greffe, c'est-à-dire que leur DMO était altérée. Dans notre échantillon à 5 ans et 10 ans respectivement 51,6 % et 54,5 % sont ostéopéniques et 29 % et 18,2 % sont ostéoporotiques selon leurs scores T. Il est possible que l'étude de la DMO au-delà de 10 ans post-greffe nous indique un gain net de DMO par rapport à la DMO pré-greffe. Or, comme la survie médiane des greffés atteints de la FK est de 10,2 ans (1), idéalement il faudrait que la perte de DMO soit réduite à son maximum et la récupération post-greffe de la DMO se fasse plus rapidement afin que les greffés puissent bénéficier d'une meilleure santé osseuse.

Contrairement à l'étude d'Hubert et coll. auprès de sujets FK (81), nous avons observé une différence significative pré-post pour les scores Z au fémur à 6 mois et 1 an (figure 13). Le petit nombre de participants ( $n=12$ ) de l'étude d'Hubert et coll. explique possiblement l'absence de différence. Ils ont tout de même noté une augmentation importante du nombre de sujets avec un score  $T < - 2$  après la greffe, démontrant une dégradation de la santé osseuse au sein de leur cohorte (81), ce qui soutient que l'absence de différence significative est liée au petit échantillon. Dans cette étude, aucune indication n'est présente concernant la période écoulée entre l'ostéodensitométrie pré-greffe et la greffe, ce qui complexifie la comparaison

de leurs résultats avec les nôtres. Il est donc également possible que cette durée indéterminée joue un rôle dans l'absence de différence significative.

Du côté des études en post-greffe pulmonaire tous diagnostics confondus, elles ont, tout comme nous, observé des pertes de DMO dans les premiers points de suivi post-greffe suivis de gains, le tout sur une durée de 6 mois à 2,5 ans après la greffe. Toutefois, les variations observées dans les diverses études ne concordent pas avec les variations observées dans notre étude (48,50,106,113). Aux fins de comparaisons, les variations de DMO non annualisées observées depuis l'évaluation dans notre cohorte sont de - 3,5 % en lombaire et de - 8,6 % au fémur à 6 mois. À 1 an, la perte moyenne totale depuis l'évaluation était de - 1,8 % en lombaire et de - 6,7 % au fémur et respectivement de -0,4 % (lombaire) et de -4,0 % (fémur) à 2 ans. Nos résultats ont été désannualisés afin que leurs valeurs soient comparables aux résultats de variations de DMO présentées dans les études. À court terme, Ferrari et coll. ont obtenu des pertes lombaires similaires aux nôtres; à 6 mois post-greffe (Ferrari: -4 % vs. Durette -3,5 %). À 1 an, Ferrari et coll., Wang et coll. et Shane et coll., ont obtenu des pertes lombaires similaires à nous (respectivement de -2,1 %, de - 2,4 % et -1,3 % vs. Durette de -1,8 %) alors que Spira et coll. (6-12 mois) ont obtenu des pertes plus élevées (-4,8 % vs. Durette à 6 mois de -3,5 % et à 1 an de -1,8 %). Toutefois, la perte observée au fémur à 6 mois dans notre cohorte est plus élevée que celles de Ferrari et coll. (-0,8 % vs. Durette de -8,6 %). À 1 an, Wang et coll. ont observé une perte similaire (-5,6 % vs. Durette -6,7 %), mais nous avons noté une perte plus élevée que Ferrari et coll. et Shane et coll. (respectivement de +1 % et -2,8 % vs. Durette -6,7 %). Spira et coll., pour leur suivi de 6-12 mois, ont observé une perte de -5,3 % soit moins que nos suivis de 6 mois et 1 an. Wang et coll. est la seule étude ayant étudié l'évolution à moyen terme après la greffe. Deux ans après la greffe, ils ont observé des variations similaires aux nôtres en lombaire et au fémur (L : 0 % et F : -3,5 % vs. Durette L : -0,4 % et F : -3,9 %). Cette équipe a également évalué les variations à plus long terme, soit pour les suivis de plus de 2,5 ans (moyenne 4 ans post-greffe). Celles-ci sont comparables à nos résultats à 5 ans au fémur (Wang : -3,0 % vs. Durette : -3,9 %), mais pas au niveau lombaire où le gain observé par leur équipe est beaucoup plus important (Wang : +6,0 % vs. Durette : +1,6 %).

À la lumière de ces résultats, seule l'étude de Wang a obtenu des résultats similaires aux nôtres, sauf à long terme. Il est possible qu'à long terme l'évolution de la DMO diffère chez les différents diagnostics pulmonaires puisque ces deux études n'étudient pas spécifiquement la même population. Il semblerait que notre cohorte ait globalement subi une plus grande perte initiale au fémur que les cohortes de greffés pulmonaires tous diagnostics confondus, à l'exception de la plus récente, celle de Wang.

La dégradation plus importante au fémur observée dans notre étude concorde avec plusieurs études en greffe pulmonaire tous diagnostics pulmonaires confondus (48,50,106). Les vertèbres lombaires, formées majoritairement d'os trabéculaire, subissent un taux de remodelage osseux plus rapide que le fémur, formé surtout d'os cortical (72). Pour cette raison, l'os trabéculaire lombaire réagit plus promptement aux agents pharmacologiques qui influencent la formation osseuse et/ou la résorption, tels les bisphosphonates. Nos résultats démontrent que le fémur perd beaucoup plus de points de scores Z et subit une perte de DMO plus importante que le site lombaire riche en os trabéculaire. Wang et coll. ont émis l'hypothèse que les GC auraient un effet plus néfaste sur le fémur que les lombaires, tout comme l'efficacité des BP serait moindre au fémur qu'en lombaires (50). Or, nos analyses n'ont pas révélé d'effet significatif des GC. Nous croyons plutôt que la perte de DMO observée à court terme après la greffe reflète celle survenue durant la période d'attente pour la greffe. La phase terminale de la maladie pulmonaire ainsi que la greffe pulmonaire pourraient avoir un effet négatif plus important sur la DMO fémorale, que l'effet observé dans le cadre de l'ostéoporose primaire. Certaines caractéristiques spécifiques à la phase terminale pourraient expliquer cette évolution différente de la DMO de celle observée dans l'ostéoporose primaire; l'inflammation chronique, la malnutrition, l'IMC sous-optimal, la réduction de l'activité physique, etc. La lente récupération post-greffe de la DMO fémorale par rapport à celle lombaire pourrait quant à elle s'expliquer par le remodelage osseux plus lent de l'os cortical, ce qui occasionne une réaction moins rapide de l'os fémoral aux effets des BP.

### **5.3.2.1 Hétérogénéité des études en greffe pulmonaire**

Les études ayant documenté la santé osseuse post-greffe pulmonaire présentent des caractéristiques variables ce qui complexifie les comparaisons entre elles. Premièrement, deux périodes d'études se dessinent ; la première dans les années 90 où les études de Ferrari, Spira



et Shane ont eu lieu et la seconde, après 2000, durant laquelle notre étude et celle de Wang se sont déroulées. Ces périodes se différencient notamment par l'évolution des pratiques cliniques et des médicaments employés. Par exemple, la Cyclosporine A (Neoral), un immunosuppresseur employé pour prévenir le rejet, était utilisé en plus grande proportion dans les trois études des années 90 que dans les deux plus récentes. L'absence de mention des BP dans les études de la première période suggère que ceux-ci n'étaient pas employés au courant de cette période. Deuxièmement, les études se sont déroulées dans trois pays différents soit le Canada, les États-Unis et la Suisse. Les divers contextes sociodémographiques, géographiques ainsi que les populations étudiées influencent probablement aussi les résultats observés. Par exemple, les apports alimentaires des différentes cultures pourraient varier en vitamine D et calcium ainsi que la gratuité des soins de santé pourrait influencer positivement l'adhésion au suivi. Troisièmement, la durée entre l'ostéodensitométrie initiale et la greffe est très variable dans les diverses études. Notre étude possède la durée la plus longue entre la mesure pré-greffe et la greffe (1,9 an en moyenne entre l'évaluation et la greffe). Chez Wang et coll. cette période est de 9 mois, alors que dans les études de Ferrari, Spira et Shane, elle était inférieure à 6 mois (48,50,106,113). Comme la variation observée en pré-greffe s'additionne à celle après la greffe, les variations à court terme de DMO post-greffe dans notre étude sont majoritairement influencées par la variation survenue en pré-greffe. Ceci pourrait expliquer les plus grandes pertes observées dans notre étude ainsi que dans celle de Wang. Nous émettons l'hypothèse que la perte de DMO plus importante au fémur observée dans notre étude et celle de Wang est survenue durant la période pré-greffe et que certaines caractéristiques propres aux individus atteints de FK accentuent cette perte par rapport aux autres greffés pulmonaires.

### **5.3.3 Facteurs associés aux variations de DMO après la greffe**

Deux éléments ont été évalués afin de déterminer leur influence sur la DMO après la greffe; le sexe et la prise de BP. Le sexe féminin semble exercer un impact négatif sur l'évolution de la DMO par rapport au sexe masculin. Chez les femmes, on observe une dégradation des scores Z après la greffe à tous les suivis au fémur ainsi qu'à plusieurs des suivis en lombaire (figures 15A et B). En termes de variations de la DMO, ceci se traduit par des valeurs négatives en lombaire et au fémur à tous les suivis post-greffe (figure 16). On observe des différences significatives entre les sexes à plusieurs points de suivis post-greffe en lombaire et

au fémur démontrant une réelle différence entre les sexes (figure 16). Chez les hommes, le portrait est plus positif en lombaire puisque les scores Z sont soit similaires ou plus élevés qu'en pré-greffe et au fémur ils alternent entre des diminutions et des gains de points de score Z (figures 15 A et B). Ceci se traduit en lombaire par des variations de DMO nulles ou positives selon les suivis et au fémur par des variations nulles ou négatives, mais de moindres envergures que celles observées chez les femmes (figure 16). Un modèle murin étudiant la MOAFK a démontré une formation osseuse différente chez les sexes par rapport aux souris contrôles ; les souris femelles avaient une formation osseuse plus faible et inversement, les mâles avaient un taux de formation plus élevé (131). Cette différence chez les femmes combinée à l'altération du remodelage osseux propre à la FK (51) pourrait expliquer les différences d'évolution observées entre les sexes dans notre étude.

Alors que les BP sont prescrits pour ralentir la résorption osseuse et favoriser la formation osseuse (132), dans notre cohorte, les résultats descriptifs en lien avec la prise de BP n'ont pas permis de mettre en lumière un lien entre son utilisation et une amélioration de la DMO. Il était attendu d'observer des résultats similaires à l'étude d'Aris et coll.(133) Au cours d'une étude d'une durée de deux ans, Aris et coll. ont démontré chez une cohorte de greffés pulmonaires atteints de FK, l'effet positif du *Pamidronate* intraveineux, un BP, par rapport au groupe contrôle constitué également de greffés atteints de FK. Le groupe traité avec le *Pamidronate* a connu un gain de DMO significatif en lombaire et au fémur alors que le groupe contrôle (vitamine D et calcium) n'a pas démontré de variation significative (133). Dans notre étude, il est probable que l'absence de résultat soit liée à la constitution des sous-groupes d'analyse des BP. Les participants de notre cohorte ont été divisés selon leur statut de traitement aux BP (oui/non) dans les trois mois précédents la greffe. Le nombre de sujets dans le groupe Oui s'est révélé plutôt faible (20 %), ce qui, combiné à la fréquence irrégulière des ostéodensitométries en post-greffe, a occasionné des échantillons de petite taille pour les suivis post-greffe. De plus, parmi le groupe Non, plusieurs participants ont commencé à prendre des BP peu de temps après la greffe. En effet, entre la greffe et le suivi 6 mois post, la majorité de notre cohorte (83 %) avait débuté un traitement de BP. Ainsi, il est possible que l'évolution de la DMO ait été similaire dans les deux groupes en raison de la prise de BP par plusieurs participants des deux groupes. En comparant la DMO à l'évaluation des groupes

Oui et Non, des scores Z médians plus faibles ont été notés chez les individus du groupe Oui (L : - 1,91 (IQR : - 2,28 à - 1,49) et F : - 1,67 (IQR : - 2,08 à - 1,13)) par rapport à ceux du groupe Non (L : - 1,2 (IQR : - 2,03 à - 0,60) et F : -0,98 (IQR : - 1,70 à - 0,20)). Ce résultat reflète un statut osseux plus altéré, ce qui justifie la prescription de BP. Par contre à la lumière de ces scores Z, certains participants du groupe Non auraient potentiellement pu bénéficier de BP en pré-greffe, puisque leur DMO était inférieure à un score Z de -1,5, critère justifiant l'utilisation de BP (82). Le faible gain de DMO en post-greffe chez les utilisateurs de BP laisse croire que dans un contexte de post-greffe et de FK, les BP ont une efficacité moindre que lorsqu'utilisés pour l'ostéoporose secondaire à la ménopause. Augoulea et coll. ont observé chez des femmes ménopausées prenant des BP (n=62) depuis 12 mois, un gain moyen net de DMO de 3,8 % ± 7,3 % au fémur et de 4,5 % ± 11,6 % en lombaire (134). La différence observée pour les gains nets entre l'étude de Augoulea et coll. et la nôtre suite au traitement de BP semble valider cette hypothèse. Cette efficacité moindre pourrait être due à l'altération du remodelage osseux propre au candidats à la greffe atteints de FK (51) et l'influence plus importante d'éléments qui exercent une influence négative sur la DMO. Dans l'étude de Augoulea et coll. l'efficacité des BP a été comparée au *Denosumab* et ce dernier offrait un meilleur résultat (134). Ce nouvel agent anti-résorption pourrait donc potentiellement mieux traiter le MOAFK (3), mais à ce jour aucune étude n'a étudié son effet en contexte de FK.

### **5.3.4 Analyses multivariées des facteurs associés aux variations de DMO après la greffe**

Nos modèles multivariés à 1 an prédisent environ 28 % de la variance des variations annualisées de la DMO et à 5 ans au fémur, ceci s'élève à 48 %. Les variables prédictives observées sont l'albuminémie à 1 an, la dose cumulative de BP à 1 an ainsi que la phosphorémie à 5 ans. Aucun modèle multivarié pour la DMO en post-greffe pulmonaire n'est disponible dans la littérature, ce qui empêche toute comparaison.

Dans notre modèle de variation de la DMO au fémur entre l'évaluation et 1 an post-greffe, l'**albuminémie** à 1 an s'est révélée être un prédictif positif. Ainsi, une albuminémie élevée est associée à une variation annualisée de la DMO fémorale à 1 an plus élevée. L'hypoalbuminémie peut-être occasionnée par de l'inflammation (135,136) et l'inflammation

a des effets négatifs sur l'évolution de la santé osseuse (109,137,138). Il est donc logique de croire qu'une meilleure albuminémie est liée à moins d'inflammation se traduisant, entre autres, par un effet positif sur la santé osseuse.

Toujours à 1 an, mais en lombaire, la **dose cumulative de BP** à 1 an est un prédicteur négatif de la variation de la DMO. Ainsi, une dose cumulative élevée est associée à une perte plus importante de DMO depuis l'évaluation qu'une dose cumulative plus faible. Pour chaque augmentation de 1000 mg de BP (en dose cumulative), une diminution de la variation de DMO de 2,9 % est observée. Comme la dose cumulative est le produit de la dose quotidienne et de la durée, les individus qui présentent une dose cumulative plus élevée de BP en prennent soit des doses plus élevées et/ou soit depuis plus longtemps. Ceci-ci suggère une santé osseuse plus détériorée et possiblement une réponse différente aux effets des BP (p.ex. efficacité moindre, délai de réponse) ce qui peut expliquer une variation de DMO. À noter que l'analyse univariée des BP et de la DMO n'utilisait pas la même variable, cette dernière étant plutôt catégorielle (2 catégories : oui/non) et évaluait la prise de BP dans les trois mois précédents la greffe. Alors que la dose cumulative de BP employée dans le modèle est une variable continue qui correspond à la dose totale de BP prise depuis la greffe.

Au fémur, au suivi de 5 ans, la **phosphorémie** à 5 ans est inversement associée à la variation annualisée de la DMO entre l'évaluation et le suivi de 5 ans. Ainsi, une phosphorémie élevée est associée à une variation plus faible de la DMO qu'une phosphorémie basse. Une hyperphosphorémie peut être un signe d'insuffisance rénale secondaire à la néphrotoxicité des immunosuppresseurs (139,140). Or, l'apparition de cette comorbidité post-greffe peut avoir une incidence négative sur la santé osseuse (140), ce qui expliquerait le lien entre la phosphorémie et la mauvaise évolution de la DMO observé dans notre modèle.

Nous avons émis l'hypothèse que la **dose cumulative de GC** aurait une influence négative sur la variation annualisée de la DMO, or ceci n'a pas été le cas. Il est possible que la dose cumulative (dose quotidienne x durée) ne soit pas une mesure adéquate pour évaluer l'effet des GC sur la DMO. Selon Ostéoporose Canada, la prise de GC au-delà de 7,5 mg/jour pour une durée de plus de trois mois est un facteur de risque de fractures (108), ainsi il aurait peut-être été préférable de dénombrer les jours où la dose était supérieure à 7,5 mg ou le nombre de périodes de trois mois où la dose était plus élevée.

Il avait également été émis que la prise de **vitamine D** et de **calcium**, la **DMO initiale** et l'**IMC pré-greffe** auraient une influence positive sur l'évolution de la DMO. Or, ces variables n'ont pas démontré d'association avec la variation annualisée de la DMO en post-greffe dans notre cohorte. Il est vrai qu'en dépit des recommandations émises (82), la dose de suppléments de **vitamine D** et de **calcium** per os était très variable. Il aurait probablement été préférable d'employer la vitamine D sérique afin d'évaluer le lien entre la vitamine D et la santé osseuse, au lieu de la vitamine D per os dont l'absorption peut être variable chez ces patients. Dans notre cohorte, la vitamine D sérique a été colligée, mais comme la fréquence de prélèvement n'est pas systématique, le nombre de résultats colligés demeure plutôt limité. Ceci a probablement affecté le résultat de la corrélation bivariée avec la variation de la DMO (tableaux XII à XV). Il est également possible que les gains potentiels associés à la prise de suppléments de vitamine D et calcium, soient nettement amortis par les facteurs en post-greffe qui occasionnent des pertes de DMO.

Nous avons postulé que l'**IMC pré-greffe** aurait un lien avec la variation de la DMO en post-greffe, étant donné qu'un faible IMC en pré-greffe a été associé à une santé osseuse amoindrie chez les individus FK (141). Or, dans un contexte de greffe pulmonaire, il semblerait que l'**IMC pré-greffe** ne soit pas lié aux variations de la DMO observées en post-greffe. Toutefois, le poids et l'**IMC post-greffe** étaient des déterminants positifs des variations de DMO dans les analyses univariées mais cette influence disparaissait dans les modèles multivariés.

La **DMO à l'évaluation** n'a pas prédit les variations subséquentes de la DMO, ce qui laisse sous-entendre que les facteurs pathogéniques d'une faible DMO en pré-greffe ne sont pas les mêmes que ceux qui entraînent une perte de DMO dans un contexte de greffe.

Somme toute, nos modèles expliquent qu'une faible proportion de la variance de la variation annualisée de la DMO en post-greffe dans notre cohorte. Ceci suggère que d'autres variables non colligées ont une influence non négligeable sur la variation de la DMO. Parmi celles-ci pourraient se retrouver le niveau d'activité physique, la présence de complications et de comorbidités, l'inflammation (Protéine C réactive, TNF-alpha et interleukine-6)(109,137,138,142). L'étude des marqueurs de formation et de résorption osseuse (ostéocalcine, C-telopeptides, N-telopeptides, etc.) pourrait permettre d'établir leur potentiel de prédiction de la variation de la DMO en post-greffe (49,109).

### **5.3.5 Implications cliniques du suivi de la santé osseuse**

Selon les résultats obtenus en post-greffe, les BP sont couramment prescrits en transplantation pulmonaire au CHUM. Par contre, une plus grande utilisation des BP en pré-greffe dès l'évaluation chez les candidats satisfaisant les critères émis par l'*European Cystic Fibrosis Society* en 2011 réduirait probablement l'incidence ou l'aggravation de la maladie osseuse au sein des greffés FK (82). Bien entendu, les contre-indications et l'apparition d'effets secondaires sont des éléments non explorés dans notre étude, mais qui peuvent avoir influencé le taux de prescription des BP en contexte clinique.

## 6. Limites et forces de l'étude

### 6.1 Limites

La collecte de données rétrospective dans les dossiers médicaux a limité les variables incluses dans le présent projet de recherche a contrario des études prospectives. Cette étude rétrospective a toutefois l'avantage de couvrir une période de 10 ans, rarement possible pour les devis prospectifs, surtout en greffe pulmonaire. Les variables colligées dans notre étude (anthropométrie, ostéodensitométrie, cliniques et biochimie) sont tributaires du suivi médical effectué au CHUM. L'utilisation secondaire de données cliniques comporte des lacunes notamment au niveau de la précision des données; utilisation de divers outils de mesures (ostéodensitométrie et diverses balances), données anthropométriques parfois autorapportées parfois mesurées, examens et tests effectués aux moments opportuns du suivi clinique et non à des moments précis du suivi, adhérence aux traitements pharmacologiques non testée, certaines données manquantes, etc. De plus, les résultats obtenus dans cette étude unicentrique ne peuvent être extrapolés aux autres centres qui effectuent des greffes pulmonaires.

Les tests d'ostéodensitométrie ont été effectués au moment opportun d'un suivi médical. Bien que ces derniers n'ont pas été effectués à une fréquence régulière, ils ont été intégrés à notre analyse, lorsque disponibles. Les personnes diagnostiquées ostéopéniques ou ostéoporotiques ont probablement eu un suivi subséquent plus serré et probablement un plus grand nombre d'ostéodensitométries. Ceci pourrait donc occasionner une surreprésentation de ceux-ci dans nos données. Le poids et la taille ont parfois été autorapportés ou encore mesurés au centre hospitalier par diverses balances au fil du temps. Plusieurs données biochimiques auraient été intéressantes à analyser en combinaison avec les ostéodensitométries (C-télopeptides, ostéocalcine, PTH, phosphatase alcaline, etc.). Or, comme ces analyses ne sont pas effectuées systématiquement, l'échantillon de participants possédant à la fois une de ces données biochimiques et un test d'ostéodensitométrie au même point de suivi était trop petit pour permettre des analyses. De plus, en raison du caractère rétrospectif de notre étude, l'adhérence aux traitements prescrits, les apports alimentaires (énergétique, protéines, vitamine D et calcium), l'absorption intestinale des vitamines et minéraux ainsi que les traitements

pharmacologiques prescrits au cours d'une hospitalisation dans un autre centre hospitalier demeurent inconnus. Pour la pharmacothérapie, il a donc été assumé que les participants ont été adhérents aux traitements prescrits qui figuraient au dossier du CHUM. De plus, nous n'avions pas de données sur les fractures qui sont survenues après la greffe, ce qui aurait été fort pertinent dans le cadre de cette étude puisque la prévention de fractures demeure l'objectif ultime.

Parmi les 131 participants, deux d'entre eux ont été greffés avant l'âge de 18 ans (soit à 15 ans et 17 ans). La croissance non terminée de ces jeunes pourrait avoir influencé leur prise de poids et l'évolution de leur DMO, par contre leur faible nombre n'a probablement eu que peu d'influence sur les résultats de la cohorte générale.

Notre étude couvre une longue période (2000 à 2015), durant laquelle les pratiques et la prise en charge clinique ont changé. L'effet de différentes époques de prise en charge («*era effect*») a nécessairement influencé les issues étudiées durant ces quinze années. Par exemple, l'amélioration de la variation lombaire et fémorale moyenne à 6 mois entre les greffes ayant eu lieu avant 2011 (L : - 2,6 % et F : - 5,1 %) et après 2011 (L : + 2,4 % et F : - 0,7 %) concorde avec la démocratisation des BP comme traitement de l'ostéoporose en 2011.

## **6.2 Forces**

La principale force de notre étude est sa représentativité de la population québécoise de greffés pulmonaires atteints de FK. Notre échantillon correspond à 83 % (131/156) des greffes pulmonaires effectuées entre 2000 et 2015 chez les personnes atteintes de FK au CHUM. Ainsi, notre échantillon représente bien cette population. Notre étude est l'une des rares à avoir évalué l'anthropométrie et la santé osseuse après la greffe pulmonaire chez une population FK. Notre étude d'une durée de 10 ans possède 131 participants à l'évaluation jusqu'à 1 an post-greffe. Au suivi de 10 ans, l'anthropométrie et la DMO ont été colligées respectivement chez 33 et 13 sujets. Dans la littérature, les durées maximales documentées pour le poids et la DMO étaient jusqu'à présent de 2 ans et de 1,5 an. Quant à la taille des cohortes des études précédentes, la plus grande évaluant le poids en contexte de FK comportait 75 participants et celle évaluant la DMO, 12 participants. Peu d'études ont entrepris de colliger la dose cumulative de médicaments et de suppléments de vitamines et



minéraux prescrits afin d'évaluer leur influence sur les variables d'intérêt. Pour la première fois à notre connaissance, des modèles multivariés ont été créés pour expliquer les variations du poids et la DMO en post-greffe en FK. Ceci a été possible notamment grâce à la taille de notre échantillon. Les modèles développés pour expliquer les variations de poids après la greffe (tableau III) prédisent fortement la variance a contrario du modèle développé pour l'ensemble des greffés pulmonaires de Singer et coll.

## 7. Perspectives de recherche et conclusion

Ce projet de recherche sur dossiers médicaux visait à décrire les changements à court, moyen et long terme du poids et de la DMO ainsi qu'à investiguer leurs associations avec certains paramètres cliniques et démographiques. À notre connaissance, notre étude est la première à avoir quantifié le gain de poids ainsi que les changements de DMO chez une aussi grande cohorte d'individus atteints de FK, de 6 mois à 10 ans suite à la greffe pulmonaire.

Globalement, tel qu'attendu par les cliniciens, un gain de poids a été observé en post-greffe. Ces gains de poids se sont avérés être positivement associés avec le sexe masculin et négativement avec la durée d'hospitalisation et l'IMC à la greffe. La normalisation des IMC des individus préalablement en sous-poids à la greffe démontre l'importance de la dépense énergétique accrue associée aux difficultés respiratoires dans la balance énergétique. Des cas d'embonpoint et d'obésité ont été rapportés en post-greffe illustrant l'importance d'adapter la prise en charge nutritionnelle à long terme. En amont, l'enseignement lorsque possible de l'importance de la qualité nutritionnelle de la diète hyperénergétique pourrait être un élément clé dans la prévention de ce gain de poids parfois trop important en post-greffe. Ceci pourrait contribuer à la prévention des maladies chroniques dont l'incidence pourrait augmenter avec l'accroissement de l'espérance de vie des personnes atteintes de FK.

Une évolution négative de la DMO a été observée entre l'évaluation et le suivi de 6 mois post-greffe, alors qu'une évolution positive a plutôt été observée à moyen et à long terme (> 6 mois). Bien que la perte de DMO soit réversible après la greffe pulmonaire, le gain net de DMO demeure minime. Ainsi, malgré l'initiation d'une thérapie aux bisphosphonates chez la majorité d'entre eux, les greffés FK récupèrent la masse osseuse perdue, mais ne l'améliore que très peu comparativement aux valeurs de DMO pré-greffe. Ces patients demeurent donc toujours avec un statut osseux sous-optimal.

Les résultats générés par cette étude enrichiront le corpus de connaissances scientifiques en post-greffe en FK. Toutefois, afin de mieux comprendre les diverses phases de changements de la DMO et ses facteurs d'influence, des études de devis prospectif seront nécessaires. Cette forme de devis permettrait d'effectuer les ostéodensitométries et les prélèvements sanguins aux points de suivis désirés, améliorant la précision des données. Une évaluation distincte de la période d'attente et de la période post-greffe permettrait également de documenter séparément l'évolution de la DMO et des paramètres d'influence propres aux deux périodes. La collecte de paramètres inflammatoires ainsi que des marqueurs de formation et de dégradation osseuse devraient être systématiquement mesurés afin de mieux cerner les facteurs prédictifs et d'altération du métabolisme osseux et d'évaluer leur potentiel de prédiction de la variation de la DMO. De plus, des études portant sur l'évaluation de l'effet sur le poids et la santé osseuse des nouvelles molécules modulatrices du gène CFTR (ex : Ivacaftor) parfois utilisées en pré-greffe et des agents ostéoformateurs (Tériparatide, Dénosumab, etc.) en post-greffe en remplacement des BP seront nécessaires pour améliorer la

prise en charge du poids et d'une DMO altérée et idéalement prévenir l'apparition d'un surpoids et de la MOAFK en FK.

## 8. Bibliographie

1. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry -2016 annual report [Internet]. 2017. Disponible à: <http://www.cysticfibrosis.ca/wp-content/uploads/2013/10/Registry2011FINALOnlineFR.pdf>
2. Fajac I, De Boeck K. New horizons for cystic fibrosis treatment. *Pharmacol Ther.* févr 2017;170:205-11.
3. Stalvey MS, Clines GA. Cystic fibrosis-related bone disease: insights into a growing problem. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* déc 2013;20(6):547-52.
4. Andreoli TE, Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of medicine. 8th éd. Andreoli TE, éditeur. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
5. Griesenbach U, Alton EFWF. Recent advances in understanding and managing cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction. *F1000Prime Rep.* 2015;7.
6. Riordan JR. CFTR Function and Prospects for Therapy. *Annu Rev Biochem.* 2008;77(1):701-26.
7. OIIQ. Dépistage néonatal de la fibrose kystique [Internet]. 2018. Disponible à: <https://www.oiiq.org/depistage-neonatale-de-la-fibrose-kystique>
8. Mak DYF, Sykes J, Stephenson AL, Lands LC. The benefits of newborn screening for cystic fibrosis: The Canadian experience. *J Cyst Fibros.* 2016;15(3):302-8.
9. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Clinical Trial Results for ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) [Internet]. ORKAMBI. Disponible à: <https://www.orkambihcp.com/clinical-trials/cfq-r/trials-1-2-Extension-Study>
10. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. What is ORKAMBI® (lumacaftor/ivacaftor) and How Does it Work? [Internet]. ORKAMBI. Disponible à: <https://www.orkambi.com/how-orkambi-works>
11. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med.* 2014;
12. Paccou J, Fardellone P, Cortet B. Cystic fibrosis-related bone disease: *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(6):681-6.
13. Shead EF, Haworth CS, Condliffe AM, McKeon DJ, Scott MA, Compston JE. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is expressed in human bone. *Thorax.* 2007;62(7):650-1.
14. Coraux C, Hajj R, Lesimple P, Puchelle E. Réparation et régénération de l'épithélium respiratoire. *médecine/sciences.* 2005;21(12):1063-9.
15. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(2):194-222.
16. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med.* 2017;15(1).
17. Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(7):1903-1913.
18. Jomphe V, Lands L, Mailhot G. Nutritional Requirements of Lung Transplant Recipients: Challenges and Considerations. *Nutrients.* 2018;10(6):790.

19. Borowitz D, Durie PR, Clarke LL, Werlin SL, Taylor CJ, Semler J, et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(3):273-85.
20. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr.* 2000;19(6):387-94.
21. Freeman AJ, Ooi CY. Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16:S79-86.
22. Adams DD, Cotton PB, Zyromski NJ, Windsor JA. *Pancreatitis: Medical and Surgical Management.* United Kingdom: John Wiley and Sons; 2017.
23. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg.* 2016;59(2):128-40.
24. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2011;10:S24-8.
25. Schwenter F, Dominguez S, Meier R, Oulhaci-de Saussure W, Platon A, Gervaz P, et al. Occlusion grêle aiguë: traitement conservateur ou chirurgical? *Revue médicale suisse.* 2012;
26. O'Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(SUPPL. 12):43-50.
27. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2697-708.
28. Ye X, Kuo H-T, Sampaio MS, Jiang Y, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients: New-onset diabetes after lung transplant. *Clin Transplant.* 2011;25(6):885-91.
29. Kobelska-Dubiel N, Klinecicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Gastroenterol Rev Gastroenterol.* 2014;9(3):136-41.
30. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros.* 2011;10:S29-36.
31. Thornton J, Rangaraj S. Anti-inflammatory drugs and analgesics for managing symptoms in people with cystic fibrosis-related arthritis. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev.* 2016;
32. Botton E, Saraux A, Laselve H, Jousse S, Le Goff P. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine.* 2003;70(5):327-35.
33. Turner MA, Baildam E, Patel L, David TJ. Joint disorders in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1997;90 Suppl 31:13-20.
34. Merkel PA. Rheumatic disease and cystic fibrosis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(8):1563-71.
35. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax.* 2014;69(12):1090-7.

36. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE, et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax*. 2016;71(1):26-34.
37. Jomphe V. Impact de l'évolution du statut nutritionnel durant l'attente d'une transplantation pulmonaire sur la mortalité postopératoire. Montréal: Université de Montréal; 2010. Disponible à: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/4474>
38. Gadre S, Turowski J, Budev M. Overview of Lung Transplantation, Heart-Lung Transplantation, Liver-Lung Transplantation, and Combined Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Lung Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;
39. Lynch J, Sayah D, Belperio J, Weigt S. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis: Results, Indications, Complications, and Controversies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;36(02):299-320.
40. Ricotti S, Martinelli V, Caspani P, Monteleone S, Petrucci L, Dalla Toffola E, et al. Changes in quality of life and functional capacity after lung transplantation: A single-center experience. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2017;87(3).
41. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015;34(3):335-40.
42. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M, Academy Malnutrition Work Group, et al. Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *J Parenter Enter Nutr*. 2012;36(3):275-83.
43. Solomon M, Bozic M, Mascarenhas MR. Nutritional Issues in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):97-107.
44. Cystic Fibrosis Trust. Nutritional Management of Cystic Fibrosis. 2016.
45. Borowitz D, Lubarsky B, Wilschanski M, Munck A, Gelfond D, Bodewes F, et al. Nutritional Status Improved in Cystic Fibrosis Patients with the G551D Mutation After Treatment with Ivacaftor. *Dig Dis Sci*. 2016;61(1):198-207.
46. Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2163-72.
47. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Addesso V, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med*. 1996;101(3):262-9.
48. Shane E, Papadopoulos A, Staron RB, Addesso V, Donovan D, McGregor C, et al. Bone Loss and Fracture after Lung Transplantation. *Transplantation*. 1999;68(2):220–227.
49. Aringer M, Kiener HP, Koeller MD, Artemiou O, Zuckermann A, Wieselthaler G, et al. High turnover bone disease following lung transplantation. *Bone*. 1998;23(5):485–488.
50. Wang TKM, O'Sullivan S, Gamble GD, Ruygrok PN. Bone density in heart or lung transplant recipients-a longitudinal study. *Transplantation proceedings*. Elsevier; 2013. p. 2357–2365.
51. Mailhot G, Dion N, Farlay D, Rizzo S, Bureau NJ, Jomphe V, et al. Impaired rib bone mass and quality in end-stage cystic fibrosis patients. *Bone*. 2017;98:9-17.
52. Barry SC, Gallagher CG. Corticosteroids and skeletal muscle function in cystic fibrosis. *J Appl Physiol*. 2003;95(4):1379-84.

53. González Jiménez D, Muñoz-Codoceo R, Garriga-García M, Molina-Arias M, Álvarez-Beltrán M, García-Romero R, et al. Excess weight in patients with cystic fibrosis: is it always beneficial? *Nutr Hosp.* 2017;34(3):578.
54. Hanna RM, Weiner DJ. Overweight and obesity in patients with cystic fibrosis: A center-based analysis: Overweight and Obesity in Patients With Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(1):35-41.
55. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35(3):557-77.
56. Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, Brotherwood M, Robert R, Darling PB, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):872-7.
57. Ayoub F, Trillo-Alvarez C, Morelli G, Lascano J. Risk factors for hepatic steatosis in adults with cystic fibrosis: Similarities to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2018;10(1):34-40.
58. Upala S, Panichsillapakit T, Wijarnpreecha K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Underweight and obesity increase the risk of mortality after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int.* 2015.
59. Lederer DJ, Wilt JS, D'Ovidio F, Bacchetta MD, Shah L, Ravichandran S, et al. Obesity and Underweight Are Associated with an Increased Risk of Death after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):887-95.
60. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(5):832-9.
61. Cystic Fibrosis Trust. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group [Internet]. 2007. Disponible à: [https://cysticfibrosis.org.uk/media/82016/CD\\_Bone\\_Mineralisation\\_Feb\\_07.pdf](https://cysticfibrosis.org.uk/media/82016/CD_Bone_Mineralisation_Feb_07.pdf)
62. Schwarzenberg SJ, Hempstead SE, McDonald CM, Powers SW, Wooldridge J, Blair S, et al. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. *J Cyst Fibros.* 2016;15(6):724-35.
63. Hollander FM, van Pierre DD, de Roos NM, van de Graaf EA, Iestra JA. Effects of nutritional status and dietetic interventions on survival in Cystic Fibrosis patients before and after lung transplantation. *J Cyst Fibros.* 2014;13(2):212-8.
64. Madill J, Maurer JR, de Hoyos A. A comparison of preoperative and postoperative nutritional states of lung transplant recipients. *Transplantation.* 1993;56(2):347-50.
65. Singer LG, Brazelton TR, Doyle RL, Morris RE, Theodore J, International Lung Transplant Database Study Group. Weight gain after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2003;22(8):894-902.
66. Habedank D, Ewert R, Hetzer R, Anker SD. Reversibility of cachexia after bilateral lung transplantation. *Int J Cardiol.* 2009;133(1):46-50.
67. Kyle UG, Nicod L, Romand JA, Slosman DO, Spiliopoulos A, Pichard C. Four-year follow-up of body composition in lung transplant patients. *Transplantation.* 2003;75(6):821-828.
68. Jomphe V, Mailhot G, Damphousse V, Tahir M-R, Receveur O, Poirier C, et al. The Impact of Waiting List BMI Changes on the Short-term Outcomes of Lung Transplantation. *Transplantation.* 2018;102(2):318-25.

69. Savioli G, Surbone S, Giovi I, Salinaro F, Preti P, Meloni F, et al. Early development of metabolic syndrome in patients subjected to lung transplantation. *Clin Transplant*. 2013;27(3):E237–E243.
70. McPartland KJ, Pomposelli JJ. Update on Immunosuppressive Drugs Used in Solid-Organ Transplantation and Their Nutrition Implications. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(5):467-73.
71. Kugler C, Einhorn I, Gottlieb J, Warnecke G, Schwarz A, Barg-Hock H, et al. Postoperative weight gain during the first year after kidney, liver, heart, and lung transplant: a prospective study. *Prog Transplant*. 2015;25(1):49-55.
72. Marieb EN, Hoehn K. Chapitre 6 Le tissu osseux et les os. *Anatomie et physiologie humaines*. 4<sup>e</sup> éd. Québec: Erpi; 2015.
73. Montague SE, Watson R, Herbert R. *Physiology for nursing practice*. 3e éd. Edinburgh; New York: Elsevier; 2005.
74. Oxygem. Évolution de la masse osseuse au cours de la vie [Internet]. Disponible à: [https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=osteoporose\\_pm](https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=osteoporose_pm)
75. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, Vrielynck S, Heuillon B, Azhar I, et al. Low Bone Mineral Density in Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(9):951-7.
76. Agence de santé publique du Canada. Quel est l'impact de l'ostéoporose au Canada et que font les Canadiens pour veiller à la santé de leurs os? Points saillants de l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes de 2009 - réponse rapide sur l'ostéoporose. [Internet]. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2010. Disponible à: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/migration/phac-aspc/cd-mc/osteoporosis-osteoporose/pdf/osteoporose.pdf>
77. Laursen EM, Mølgaard C, Michaelsen KF, Koch C, Müller J. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1999;81(3):235–240.
78. Baker JF, Putman MS, Herlyn K, Tillotson AP, Finkelstein JS, Merkel PA. Body composition, lung function, and prevalent and progressive bone deficits among adults with cystic fibrosis. *Joint Bone Spine*. 2016;83(2):207-11.
79. Stephenson A, Jamal S, Dowdell T, Pearce D, Corey M, Tullis E. Prevalence of Vertebral Fractures in Adults With Cystic Fibrosis and Their Relationship to Bone Mineral Density. *Chest*. 2006;130(2):539-44.
80. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, Mc LNR, et al. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1999;54(11):961-7.
81. Hubert G, Chung TT, Prosser C, Lien D, Weinkauff J, Brown N, et al. Bone Mineral Density and Fat-Soluble Vitamin Status in Adults with Cystic Fibrosis Undergoing Lung Transplantation: A Pilot Study. *Can J Diet Pract Res*. 2016;77(4):199-202.
82. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros*. 2011;10:S16-23.
83. Aris RM, Renner JB, Winders AD, Buell HE, Riggs DB, Lester GE, et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Intern Med*. 1998;128(3):186-93.
84. Stahl M, Holfelder C, Kneppo C, Kieser M, Kasperk C, Schoenau E, et al. Multiple prevalent fractures in relation to macroscopic bone architecture in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;17(1):114-20.



85. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Sawka A, Hopman WM, Pickard L, et al. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2009;20(5):703–714.
86. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh N, Anastassiades T, Pickard L, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Can Med Assoc J.* 2009;181(5):265–271.
87. WHO. WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level [Internet]. 2004. Disponible à: <http://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf>
88. Boerckel JD, Mason DE, McDermott AM, Alsberg E. Microcomputed tomography: approaches and applications in bioengineering. *Stem Cell Res Ther.* 2014;5(6):144.
89. Amstrup AK, Jakobsen NFB, Moser E, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Association between bone indices assessed by DXA, HR-pQCT and QCT scans in post-menopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2016;34(6):638-45.
90. Jiang H, Yates CJ, Gorelik A, Kale A, Song Q, Wark JD. Peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT) Measures Contribute to the Understanding of Bone Fragility in Older Patients With Low-trauma Fracture. *J Clin Densitom.* 2018;21(1):140-7.
91. Marieb EK, Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines. 4<sup>e</sup> éd. Vol. ERPI. 2015. 1293 p.
92. Haston CK, Li W, Li A, Lafleur M, Henderson JE. Persistent osteopenia in adult cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-deficient mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(3):309-15.
93. Dif F, Marty C, Baudoin C, de Vernejoul M-C, Levi G. Severe osteopenia in CFTR-null mice. *Bone.* 2004;35(3):595-603.
94. Stalvey MS, Clines KL, Havasi V, McKibbin CR, Dunn LK, Chung WJ, et al. Osteoblast CFTR inactivation reduces differentiation and osteoprotegerin expression in a mouse model of cystic fibrosis-related bone disease. *PLoS One.* 2013;8(11):e80098.
95. Ross AC, éditeur. Modern nutrition in health and disease. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 1616 p.
96. Marieb EN, Hoehn K. Chapitre 24 Nutrition, métabolisme et thermorégulation. Anatomie et physiologie humaines. 4<sup>e</sup> éd. Québec: Erpi; 2015.
97. Mailhot G. Vitamin D bioavailability in cystic fibrosis: a cause for concern? *Nutr Rev.* 2012;70(5):280-93.
98. Grossmann RE, Zughaier SM, Liu S, Lyles RH, Tangpricha V. Impact of vitamin D supplementation on markers of inflammation in adults with cystic fibrosis hospitalized for a pulmonary exacerbation. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(9):1072-4.
99. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5:Cd007298.
100. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *Cmaj.* 2010;182(12):E610-8.
101. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1082–1093.

102. Hollander FM, de Roos NM, Heijerman HGM. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: latest evidence and recommendations. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(6):556-61.
103. Schulze KJ, O'Brien KO, Germain-Lee EL, Baer DJ, Leonard A, Rosenstein BJ. Efficiency of calcium absorption is not compromised in clinically stable prepubertal and pubertal girls with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(1):110-6.
104. Bianchi ML, Colombo C, Assael BM, Dubini A, Lombardo M, Quattrucci S, et al. Treatment of low bone density in young people with cystic fibrosis: a multicentre, prospective, open-label observational study of calcium and calcifediol followed by a randomised placebo-controlled trial of alendronate. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):377–385.
105. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest*. 1998;102(2):274.
106. Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. *CHEST J*. 2000;117(2):476–481.
107. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *CHEST J*. 1996;109(5):1176–1183.
108. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *Can Med Assoc J*. 2010;182(17):1864-73.
109. Shead EF, Haworth CS, Barker H, Bilton D, Compston JE. Osteoclast function, bone turnover and inflammatory cytokines during infective exacerbations of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(2):93-8.
110. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Martin L, Elborn JS, Sharples LD, et al. Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(7):613-7.
111. Thrailkill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289(5):E735-45.
112. Rana M, Munns CF, Selvadurai H, Briody J, Craig ME. The impact of dysglycaemia on bone mineral accrual in young people with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol Oxf*. 2013;78(1):36-42.
113. Ferrari SL, Nicod LP, Hamacher J, Spiliopoulos A, Slosman DO, Rochat T, et al. Osteoporosis in patients undergoing lung transplantation. *Eur Respir J*. 1996;9(11):2378–2382.
114. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, éditeur. FRAX ® WHO Fracture Risk Assessment Tool [Internet]. Disponible à: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=19>
115. Spolidorio LC, Herrera BS, Coimbra LS, Spolidorio DM, Muscará MN, Rossa Jr C. Intermittent therapy with 1, 25 vitamin D and calcitonin prevents cyclosporin-induced alveolar bone loss in rats. *Calcif Tissue Int*. 2010;87(3):236–245.
116. Thiébaud D, Krieg MA, GILLARD-BERGUER D, Jacquet AF, Goy JJ, Burckhardt P. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Eur J Clin Invest*. 1996;26(7):549–555.
117. Goffin E, Devogelaer J-P, Lalaoui A, Depresseux G, De Naeyer P, Squifflet J-P, et al. Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. *Transpl Int*. 2002;15(2-3):73-80.

118. Stempfle H-U, Werner C, Siebert U, Assum T, Wehr U, Rambeck WA, et al. The role of tacrolimus (FK506)-based immunosuppression on bone mineral density and bone turnover after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation*. 2002;73(4):547–552.
119. Santé Canada. La vitamine D et le calcium : Révision des Apports nutritionnels de référence [Internet]. 2012. Disponible à: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/vitamin/vita-d-fra.php#a7>
120. Sermet-Gaudelus I, Delion M, Durieu I, Jacquot J, Hubert D. Bone demineralization is improved by ivacaftor in patients with cystic fibrosis carrying the p.Gly551Asp mutation. *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):e67-9.
121. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 .
122. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The Prevalence of Osteoporosis, Osteopenia, and Fractures Among Adults with Cystic Fibrosis: A Systematic Literature Review with Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int*. 2010;86(1):1-7.
123. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15.
124. Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L, et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2000;11(10):897-904.
125. Slieker MG, Uiterwaal CSPM, Sinaasappel M, Heijerman HGM, van der Laag J, van der Ent CK. Birth Prevalence and Survival in Cystic Fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2309-15.
126. Stephenson AL, Sykes J, Stanojevic S, Quon BS, Marshall BC, Petren K, 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(8):537.
127. Tierney S. Body image and cystic fibrosis: A critical review. *Body Image*. 2012;9(1):12-9.
128. Panagopoulou P, Fotoulaki M, Nikolaou A, Nousia-Arvanitakis S. Prevalence of malnutrition and obesity among cystic fibrosis patients: Nutritional status in cystic fibrosis. *Pediatr Int*. 2014;56(1):89-94.
129. Camirand H, Traoré I, Baulne J. Enquête québécoise sur la santé de la population, 2014-2015 [Internet]: Québec, Institut de la Statistique du Québec; 2016. Disponible à: <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/sante/etat-sante/sante-globale/sante-quebecois-2014-2015.pdf>
130. Canadian Pharmacists Association. E-Therapeutics [Internet]. Disponible à: <https://www.e-therapeutics.ca>
131. Pashuck TD, Franz SE, Altman MK, Wasserfall CH, Atkinson MA, Wronski TJ, et al. Murine model for cystic fibrosis bone disease demonstrates osteopenia and sex-related differences in bone formation. *Pediatr Res*. 2009;65(3):311-6.
132. Conway SP. Effect of oral bisphosphonates on bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis: a pilot study. *Thorax*. 2004;59(8):699-703.

133. Aris RM, Lester GE, Renner JB, Winders A, Denene Blackwood A, Lark RK, et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(3):941–946.
134. Augoulea A, Tsakonas E, Triantafyllopoulos I, Rizos D, Armeni E, Tsoltos N, et al. Comparative effects of denosumab or bisphosphonate treatment on bone mineral density and calcium metabolism in postmenopausal women. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2017;17(1):444-9.
135. Adam A. *L'essentiel sur la biologie clinique et la pharmacothérapie.* Acton Vale, Québec; Paris: Edisem ; Maloine; 2003.
136. *Examens et épreuves diagnostiques.* Anjou, Québec: Décarie; 2010.
137. Ionescu AA, Nixon LS, Evans WD, Stone MD, Lewis-Jenkins V, Chatham K, et al. Bone density, body composition, and inflammatory status in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(3 Pt 1):789-94.
138. Aris RM, Stephens AR, Ontjes DA, Denene Blackwood A, Lark RK, Hensler MB, et al. Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(5):1674-8.
139. Hellemons ME, Bakker SJL, Postmus D, Verschuuren EAM, Erasmus ME, Navis G, et al. Incidence of impaired renal function after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(3):238-43.
140. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int.* 2008;74(6):721-31.
141. Legroux-Gérot I, Leroy S, Prudhomme C, Perez T, Flipo RM, Wallaert B, et al. Bone loss in adults with cystic fibrosis: Prevalence, associated factors, and usefulness of biological markers. *Joint Bone Spine.* 2012;79(1):73-7.
142. Forli L, Bollerslev J, Simonsen S, Isaksen GA, Godang K, Pripp AH, et al. Disturbed energy metabolism after lung and heart transplantation. *Clin Transplant.* 2011;25(2):E136–E143.

# Annexe 1

**Tableau V. Tableau sommaire des doses cumulatives des médicaments d'intérêt en pré et post-greffe**

Nom générique (Nom commercial)	Trois mois précédents la greffe (n=131)				6 mois (n=131)				1 an (n=131)			
	Patients traités n(%)	DC chez les patients traités	25e percentile	75e percentile	Patients traités n(%)	DC chez les patients traités	25e percentile	75e percentile	Patients traités n(%)	DC chez les patients traités	25e percentile	75e percentile
Agent inhibiteur de la résorption osseuse												
Bisphosphonates (mg)	26(20)	540	450	900	110(84)	1 376	828	1 693	11(85)	2 786	1 730	3 510
Glucocorticoïdes												
Glucocorticoïdes, en équivalent de prednisone (mg)	28(21)	712	347	1 440	131(100)	4 019	3 604	4 990	130(100)	6 203	5 609	7 287
Immunosuppresseurs (mg)												
Mofétil mycophenolate (Cellcept et Myfortic)	2(2)	1 500	1 000		129(98)	368 500	236 720	478 000	128(98)	675 625	395 000	921 125
Tacrolimus (Prograf)	10(8)	5	3	7	131(100)	680	474	1 041	131(100)	1 704	1 167	2 393
Basiliximab (Simulect)	0(0)	-	-	-	12(9)	23	20	40	14(11)	33	20	40
Cyclosporine A (Neoral)	0(0)	-	-	-	1(1)	500	-	-	1(1)	510	-	-
Azathioprine (Imuran)	0(0)	-	-	-	0(0)	-	-	-	0(0)	-	-	-
Vitamines et minéraux												
Phosphate acide de sodium (mmol)	0(0)	-	-	-	32(24)	38	17	71	33(25)	45	30	89
Vitamine D (UI)	78(60)	144 000	73 500	269 290	130(99)	352 366	239 899	475 898	130(99)	685 464	489 846	918 756
Calcium (mg)	67(51)	90 000	31 500	108 000	131(100)	184 150	120 400	227 600	131(100)	371 400	254 903	448 394
Magnésium (mg)	10(8)	65 500	5 000	448 125	125(95)	678 000	221 250	1 261 000	124(95)	1 082 250	378 050	2 211 125
Régulateur de calcium												
Calcitonine de saumon (UI)	0(0)	-	-	-	2(2)	18 600	1 600	-	3(2)	16 800	1 600	-
Agent ostéoformateur/anabolisant												
Tériparatide(Forteo) (mcg)	0(0)	-	-	-	0(0)	-	-	-	0(0)	-	-	-

Nom générique (Nom commercial)	2 ans (n=117)				5 ans (n=86)				10ans (n=33)			
	Patients traités n(%)	DC chez les patients traités	5e percentile	5e percentile	Patients traités n(%)	DC chez les patients traités	25e percentile	75e percentile	Patients traités n(%)	DC chez les patients traités	25e percentile	75e percentile
Agent inhibiteur de la résorption osseuse												
Bisphosphonates (mg)	103(88)	5 683	3 530	7 140	77(90)	14 620	8 503	18 240	31(94)	28 149	19 918	35 910
Glucocorticoïdes												
Glucocorticoïdes, en équivalent de prednisone (mg)	117(100)	9 941	8 976	11 610	86(100)	20 582	17 687	23 218	33(100)	37 034	30 706	45 794
Immunosuppresseurs (mg)												
Mofétil mycophenolate (Cellcept et Myfortic)	115(98)	1 245 000	707 000	1 798 850	85(99)	3 070 500	1 501 875	4 208 500	33(100)	6 434 735	4 492 133	9 197 375
Tacrolimus (Prograf)	117(100)	3 964	2 732	5 676	86(100)	10 481	7 014	13 014	33(100)	18 340	13 737	27 023
Basiliximab (Simulect)	13(11)	25	20	40	8(9)	33	21	40	1(3)	20	20	-
Cyclosporine A (Neoral)	2(2)	9 055	510	-	2(2)	21 565	17 880	-	1(3)	4 350	-	-
Azathioprine (Imuran)	2(2)	3 650	250		3(3)	6 300	1 450		1(3)	3 250	3 250	
Vitamines et minéraux												
Phosphate acide de sodium (mmol)	33(28)	45	30	123	25(29)	45	30	105	1(3)	40	-	-
Vitamine D (UI)	117(100)	1 395 200	959 824	2 018 424	86(100)	3 494 142	2 320 085	4 860 054	33(100)	6 685 905	3 758 300	8 866 382
Calcium (mg)	117(100)	778 125	627 550	953 425	86(100)	1 995 700	1 689 288	2 446 519	33(100)	4 805 000	3 652 400	5 169 175
Magnésium (mg)	114(97)	1 587 420	677 500	3 755 500	83(97)	2 946 000	1 102 896	7 479 795	33(100)	7 535 000	1 609 100	14 060 600
Régulateur de calcium												
Calcitonine de saumon (UI)	4(3)	71 500	14 200	128 200	4(5)	122 500	21 900	176 300	2(6)	115 200	1 600	-
Agent ostéoformateur/anabolisant												
Tériparatide(Forteo) (mcg)	2(2)	4 220	3 020	-	4(5)	9 140	1 875	13 135	3(9)	12 160	10 840	-

Pour chacun des points de suivi et des médicaments, le tableau présente, le nombre de patients traités ainsi que la médiane des doses cumulatives (DC) calculée chez les patients traités seulement ainsi que son intervalle interquartile. La dose cumulative d'un médicament correspond à la somme des doses prises depuis la greffe (à l'exception du premier point de suivi qui correspond à la prise de médicament dans les trois mois précédents la greffe).

## Annexe 2

**Tableau VI. Corrélations bivariées entre la variation du poids (kg) au suivi de 6 mois post- greffe et les diverses variables à l'étude**

	Âge		Poids			IMC			Durée Hospit	Albuminémie		Phosphatase alcaline		DC Mycophenolate
	greffe	6 mois	Eval	greffe	6mois	eval	greffe	6 mois		greffe	6 mois	greffe	6 mois	6 mois
<b>Corr. de Spearman</b>	-0,015	-0,028	0,035	-0,060	0,370	-0,011	-0,183	0,473	-0,166	0,050	0,153	-0,090	-0,188	0,142
<b>Sig. bilat</b>	0,863	0,749	0,689	0,498	0,000	0,899	0,037	0,000	0,058	0,569	0,081	0,311	0,032	0,108
<b>N</b>	131	131	131	131	131	131	131	131	131	130	130	130	130	131

	DC Bisphosphonates	DC Glucocorticoïdes	DC Tacrolimus	VEMS	
	6 mois	6 mois	6 mois	greffe	6mois
<b>Corr. de Spearman</b>	0,174	0,071	-0,086	0,092	0,037
<b>Sig. bilat</b>	0,046	0,420	0,330	0,306	0,676
<b>N</b>	131	131	131	126	127

IMC; indice de masse corporelle, Durée d'hospit; durée d'hospitalisation lors de la greffe, DC; dose cumulative du médicament depuis la greffe, VEMS; volume expiratoire maximal par seconde. Des tests de Spearman ont été effectués pour les corrélations bivariées. Les résultats ayant obtenu une signification bilatérale entre 0,05 et 0,2 sont indiqués en vert pâle et ceux avec une signifiante bilatérale inférieure à 0,05 en vert foncé. Les variables ayant un seuil de signification < 0,2 ont été introduites dans le modèle de régression linéaire multivariée.

**Tableau VII. Corrélations bivariées entre la variation du poids (kg) au suivi 1 an post-greffe et les diverses variables à l'étude**

	Âge		Poids				IMC				Durée Hospit	Albuminémie		Phosphatase alcaline.	
	greffe	1 an	Eval.	greffe	6mois	1 an	Éval	greffe	6 mois	1 an		6 mois	1 an	6 mois	1 an
<b>Corr. de Spearman</b>	0,036	0,016	0,045	-0,081	0,251	0,424	0,030	-0,174	0,563	0,323	-0,048	0,129	0,110	-0,153	-0,123
<b>Sig. bilat</b>	0,689	0,861	0,613	0,362	0,004	0,000	0,737	0,049	0,000	0,000	0,589	0,146	0,214	0,085	0,166
<b>N</b>	129	129	129	129	129	129	129	129	129	129	129	128	129	128	129
	DC Bisphosphonates		DC Glucocorticoïdes		DC Tacrolimus		DC Mycophenolate		VEMS						
	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an	greffe	6 mois	1 an				
<b>Corr. de Spearman</b>	0,004	0,001	0,145	0,094	-0,089	-0,013	0,143	0,141	0,063	-0,025	-0,016				
<b>Sig. bilat</b>	0,964	0,991	0,102	0,291	0,316	0,880	0,109	0,115	0,490	0,783	0,854				
<b>N</b>	129	129	129	129	129	129	129	129	124	126	129				

IMC; indice de masse corporelle, Durée d'hospit; durée d'hospitalisation lors de la greffe, DC; dose cumulative du médicament depuis la greffe, VEMS; volume expiratoire maximal par seconde. Des tests de Spearman ont été effectués pour les corrélations bivariées. Les résultats ayant obtenu une signification bilatérale entre 0,05 et 0,2 sont indiqués en vert pâle et ceux avec une signifiante bilatérale inférieure à 0,05 en vert foncé. Les variables ayant un seuil de signification < 0,2 ont été introduites dans le modèle de régression linéaire multivariée.



**Tableau VIII. Corrélations bivariées entre la variation du poids (kg) au suivi de 2 ans post-greffe et les diverses variables à l'étude**

	Âge		Poids				IMC				Durée Hospit	Albuminémie		Phosphatase alcaline	
	greffe	2 ans	Eval	greffe	1 an	2 ans	Éval	greffe	1 an	2 ans		1 an	2 ans	1 an	2 ans
<b>Corr. de Spearman</b>	0,121	0,095	0,099	0,003	0,384	0,565	0,041	-0,141	0,417	0,678	0,090	0,079	0,005	-0,049	-0,022
<b>Sig. bilat</b>	0,197	0,311	0,292	0,977	0,000	0,000	0,660	0,132	0,000	0,000	0,336	0,396	0,955	0,599	0,821
<b>N</b>	116	116	116	116	115	116	116	116	115	116	116	116	112	116	111
	DC Bisphosphonates		DC Mycophenolate		DC Glucocorticoïdes		DC Tacrolimus		VEMS						
	1 an	2 ans	1 an	2 ans	1 an	2 ans	1 an	2 ans	greffe	1 an	2 ans				
<b>Corr. de Spearman</b>	-0,038	0,041	0,043	0,072	-0,057	-0,028	0,041	0,053	-0,016	-0,140	-0,221				
<b>Sig. bilat</b>	0,688	0,663	0,652	0,449	0,545	0,763	0,663	0,571	0,867	0,138	0,023				
<b>N</b>	116	116	116	116	116	116	116	116	110	114	106				

IMC; indice de masse corporelle, Durée d'hospit; durée d'hospitalisation lors de la greffe, DC; dose cumulative du médicament depuis la greffe, VEMS; volume expiratoire maximal par seconde. Des tests de Spearman ont été effectués pour les corrélations bivariées. Les résultats ayant obtenu une signification bilatérale entre 0,05 et 0,2 sont indiqués en vert pâle et ceux avec une signifiante bilatérale inférieure à 0,05 en vert foncé. Les variables ayant un seuil de signification < 0,2 ont été introduites dans le modèle de régression linéaire multivariée.

**Tableau IX. Corrélations bivariées entre la variation du poids (kg) au suivi 5 ans post-greffe et les diverses variables à l'étude**

	Âge		Poids				IMC				Durée Hospit	Albuminémie		Phosphatase alcaline	
	greffe	5 ans	Eval	.greffe	2 ans	5 ans	Éval	greffe	2 ans	5 ans		2 ans	5 ans	2 ans	5 ans
<b>Corr. de Spearman</b>	0,059	0,036	0,245	0,154	0,450	0,653	0,148	-0,067	0,452	0,703	-0,101	0,005	0,050	0,045	-0,037
<b>Sig. bilat</b>	0,601	0,748	0,026	0,168	0,000	0,000	0,184	0,550	0,000	0,000	0,366	0,965	0,663	0,693	0,751
<b>N</b>	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	82	80	78	79	77
	DC Bisphosphonates		DC Mycophenolate		DC Glucocorticoïdes		DC Tacrolimus		VEMS						
	2 ans	5 ans	2 ans	5 ans	2 ans	5 ans	2 ans	5 ans	greffe	2 ans	5 ans				
<b>Corr. de Spearman</b>	0,166	0,189	0,110	0,108	-0,006	0,059	0,099	0,088	0,187	0,082	0,007				
<b>Sig. bilat</b>	0,137	0,089	0,330	0,335	0,961	0,597	0,374	0,430	0,103	0,477	0,952				
<b>N</b>	82	82	81	81	82	82	82	82	77	77	75				

IMC; indice de masse corporelle, Durée d'hospit; durée d'hospitalisation lors de la greffe, DC; dose cumulative du médicament depuis la greffe, VEMS; volume expiratoire maximal par seconde. Des tests de Spearman ont été effectués pour les corrélations bivariées. Les résultats ayant obtenu une signification bilatérale entre 0,05 et 0,2 sont indiqués en vert pâle et ceux avec une signification bilatérale inférieure à 0,05 en vert foncé. Les variables ayant un seuil de signification < 0,2 ont été introduites dans le modèle de régression linéaire multivariée.

**Tableau X. Corrélations bivariées entre la variation du poids (kg) et les variables catégorielles à 3 catégories**

	Variation du poids à 6 mois	Variation du poids à 1 an	Variation du poids à 2 ans	Variation du poids à 5 ans
Génotypes				
1-Homozygote delta F508	0,027	0,099	0,062	0,218
2-Hétérozygote delta F508				
3-Autres génotypes				

Des tests de Kruskal-Wallis ont été effectués pour les corrélations bivariées. Les résultats ayant obtenu une signification bilatérale entre 0,05 et 0,2 sont indiqués en vert pâle et ceux avec une signification bilatérale inférieure à 0,05 en vert foncé. Les variables ayant un seuil de signification < 0,2 ont été introduites dans le modèle de régression linéaire multivariée.

**Tableau XI. Corrélations bivariées entre la variation du poids (kg) et les variables dichotomiques**

	Variation du poids à 6 mois	Variation du poids à 1 an	Variation du poids à 2 ans	Variation du poids à 5 ans
Sexe	0,142	0,130	0,255	0,021
ATCD de Diabète	0,309	0,290	0,027	0,029
ATCD HTA	0,293	0,860	0,388	0,241
ATCD HTAP	0,852	0,939	0,594	0,604
ATCD DLP	0,874	0,887	0,529	0,488
ATCD maladie gastro-intestinale	0,365	0,391	0,930	0,684
ATCD soutien nutritionnel	0,236	0,044	0,480	0,026
ATCD insuffisance pancréatique	0,355	0,417	0,988	0,648

ATCD; Antécédents pré-greffe, HTA, Hypertension artérielle, HTAP, hypertension portale, DLP, dyslipidémie. Des tests de U-Mann-Whitney ont été effectués pour les corrélations bivariées. La présence du vert pâle correspond à une signification bilatérale entre 0,05 et 0,2 et de vert foncé à une signification bilatérale inférieure à 0,05. Les variables ayant un seuil de signification < 0,2 ont été introduites dans le modèle de régression linéaire multivariée.

**Tableau XII. Corrélations bivariées entre la variation annualisée (%) de la DMO fémorale au suivi 1 an post-greffe et les diverses variables à l'étude**

	Âge		Poids				IMC				Variation du poids (kg)		VEMS			DMO fémur
	greffe	DMO 1an	Éval	greffe	6 mois	1 an	Éval	greffe	6 mois	1 an	6 mois	1 an	greffe	6 mois	1 an	Éval.
<b>Corr. de Spearman</b>	0,007	0,019	0,219	0,189	0,317	0,304	0,148	0,110	0,265	0,295	0,204	0,237	0,185	0,189	0,272	0,095
<b>Sig. bilat</b>	0,961	0,890	0,108	0,167	0,018	0,024	0,280	0,424	0,051	0,029	0,135	0,082	0,185	0,171	0,045	0,490
<b>N</b>	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	53	54	55	55

	Phosphorémie		Albuminémie		Calcium corr.		PTH		Phosphatase alcaline		Magnésémie		25-OH		DC Bisphosphonates	
	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an
<b>Corr. de Spearman</b>	0,146	0,174	0,229	0,303	-0,060	-0,141		-0,047	-0,155	0,000	0,134	-0,058	0,161	-0,033	-0,096	-0,088
<b>Sig. bilat</b>	0,286	0,203	0,096	0,025	0,665	0,303		0,819	0,263	0,999	0,331	0,674	0,485	0,845	0,483	0,522
<b>N</b>	55	55	54	55	54	55		26	54	55	55	55	21	37	55	55

	DC Glucocorticoïdes		DC Tacrolimus		DC Mycophenolate		DC Vitamine D		DC Calcium		DC Magnésium		DC Phosphore	
	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	6 mois	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an
<b>Corr. de Spearman</b>	0,024	-0,061	0,046	0,084	-0,017	-0,014	-0,212	-0,229	0,036	0,006	-0,070	-0,073	-0,085	-0,134
<b>Sig. bilat</b>	0,860	0,659	0,738	0,542	0,904	0,916	0,121	0,092	0,792	0,967	0,613	0,595	0,536	0,328
<b>N</b>	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55

IMC; indice de masse corporelle, Calcium corr. ; calcémie corrigée, 25-OH; vitamine D sérique, DC; dose cumulative du médicament depuis la greffe, VEMS; volume expiratoire maximal par seconde. Des tests de Spearman ont été effectués pour les corrélations bivariées. Les résultats ayant obtenu une signification bilatérale entre 0,05 et 0,2 sont indiqués en vert pâle et ceux avec une signification bilatérale inférieure à 0,05 en vert foncé. Les variables ayant un seuil de signification < 0,2 ont été introduites dans le modèle de régression linéaire multivariée.

**Tableau XIII. Corrélations bivariées entre la variation annualisée (%) de la DMO fémorale au suivi 5 ans post-greffe et les diverses variables à l'étude**

	Âge		Poids			IMC			Variation du poids (kg)		VEMS			DMO fémur		
	greffe	DMO 5ans	Éval	greffe.	2ans	5ans	Eval	greffe	2ans	5ans	2ans	5ans	greffe	2ans	5ans	Éval
<b>Corr. de Spearman</b>	0,130	0,128	0,261	0,269	0,272	0,426	0,251	0,278	0,274	0,483	0,175	0,519	0,170	0,023	0,126	-0,050
<b>Sig. bilat</b>	0,437	0,445	0,114	0,102	0,099	0,010	0,129	0,091	0,096	0,003	0,292	0,001	0,322	0,890	0,470	0,764
<b>N</b>	38	38	38	38	38	36	38	38	38	36	38	36	36	37	35	38
	Phosphorémie		Albuminémie		Calcium corr.		PTH		Phosphatase alcaline		Magnésémie		25-OH		DC Bisphosphonates	
	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans
<b>Corr. de Spearman</b>	-0,347	-0,541	0,310	0,101	-0,193	-0,129		-0,235	0,061	0,209	-0,101	-0,114	0,163	-0,082	0,189	0,257
<b>Sig. bilat</b>	0,033	0,001	0,058	0,559	0,251	0,453		0,380	0,721	0,221	0,546	0,508	0,447	0,722	0,255	0,119
<b>N</b>	38	36	38	36	37	36		16	37	36	38	36	24	21	38	38
	DC Glucocorticoïdes		DC Tacrolimus		DC Mycophenolate		DC Vitamine		DC Calcium		DC Magnésium		DC Phosphore			
	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	6 mois	6 mois	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans		
<b>Corr. de Spearman</b>	0,237	0,237	-0,118	0,022	-0,118	0,025	0,082	0,163	0,245	0,237	-0,158	0,004	-0,105	-0,229		
<b>Sig. bilat</b>	0,153	0,151	0,480	0,896	0,479	0,881	0,624	0,328	0,138	0,152	0,344	0,982	0,531	0,167		
<b>N</b>	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38	36		

IMC; indice de masse corporelle, Calcium corr. ; calcémie corrigée, 25-OH; vitamine D sérique, DC; dose cumulative du médicament depuis la greffe, VEMS; volume expiratoire maximal par seconde. Des tests de Spearman ont été effectués pour les corrélations bivariées. Les résultats ayant obtenu une signification bilatérale entre 0,05 et 0,2 sont indiqués en vert pâle et ceux avec une signification bilatérale inférieure à 0,05 en vert foncé. Les variables ayant un seuil de signification < 0,2 ont été introduites dans le modèle de régression linéaire multivariée.

**Tableau XIV. Corrélations bivariées entre la variation annualisée (%) de la DMO lombaire au suivi 1 an post-greffe et les diverses variables à l'étude**

	Âge		Poids				IMC				Variation du poids (kg)		VEMS			DMO lomb.
	greffe	DMO 1 an	Eval	greffe.	6 mois	1 an	Eval.	greffe	6 mois	1 an	6 mois	1 an	greffe	6 mois	1 an	Éval.
<b>Corr. de Spearman</b>	0,044	0,051	0,140	0,210	0,216	0,316	0,007	0,139	0,127	0,275	-0,082	0,037	0,068	-0,037	0,008	-0,100
<b>Sig. bilat</b>	0,753	0,717	0,317	0,131	0,120	0,021	0,961	0,321	0,366	0,046	0,561	0,792	0,630	0,796	0,953	0,476
<b>N</b>	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	52	52	53	53
	Phosphorémie		Albuminémie		Calcium corr.		PTH		Phosphatase alc.		Magnésémie		25-OH		DC Bisphosphonates	
	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an
<b>Corr. de Spearman</b>	0,229	0,390	-0,009	0,301	0,157	0,005		-0,206	0,067	0,105	-0,024	-0,055	0,009	-0,181	-0,332	-0,325
<b>Sig. bilat</b>	0,099	0,004	0,950	0,029	0,267	0,969		0,323	0,638	0,454	0,867	0,695	0,971	0,305	0,015	0,018
<b>N</b>	53	53	52	53	52	53		25	52	53	53	53	18	34	53	53
	DC Glucocorticoïdes		DC Tacrolimus		DC Mycophenolate		DC Vitamine D		DC Calcium		DC Magnésium		DC Phosphore			
	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	6 mois	6 mois	1 an	6 mois	1 an	6 mois	1 an		
<b>Corr. de Spearman</b>	0,141	0,037	-0,021	-0,111	-0,174	-0,194	-0,135	-0,113	-0,020	-0,022	-0,026	-0,015	0,085	0,018		
<b>Sig. bilat</b>	0,313	0,791	0,879	0,427	0,213	0,163	0,336	0,421	0,885	0,876	0,853	0,916	0,545	0,896		
<b>N</b>	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53	53		

IMC; indice de masse corporelle, Calcium corr. ; calcémie corrigée, 25-OH; vitamine D sérique, DC; dose cumulative du médicament depuis la greffe, VEMS; volume expiratoire maximal par seconde. Des tests de Spearman ont été effectués pour les corrélations bivariées. Les résultats ayant obtenu une signification bilatérale entre 0,05 et 0,2 sont indiqués en vert pâle et ceux avec une signification bilatérale inférieure à 0,05 en vert foncé. Les variables ayant un seuil de signification < 0,2 ont été introduites dans le modèle de régression linéaire multivariée.

**Tableau XV. Corrélations bivariées entre la variation annualisée (%) de la DMO lombaire au suivi 5 ans post-greffe et les diverses variables à l'étude**

	Âge		Poids				IMC				Variation du poids (kg)		VEMS			DMO Lomb.
	greffe	DMO 5ans	Eval	greffe	2ans	5ans	Eval	greffe	2ans	5ans	2ans	5ans	greffe	2ans	5ans	Éval.
<b>Corr. de Spearman</b>	0,119	0,138	0,200	0,211	0,286	0,336	0,069	0,088	0,186	0,300	0,102	0,257	0,119	-0,151	-0,127	-0,129
<b>Sig. bilat</b>	0,457	0,389	0,211	0,185	0,070	0,034	0,669	0,584	0,244	0,060	0,527	0,110	0,464	0,352	0,441	0,421
<b>N</b>	41	41	41	41	41	40	41	41	41	40	41	40	40	40	39	41
	Phosphorémie		Albuminémie		Calcium corr.		PTH		Phosphatase alc.		Magnésémie		25-OH		DC Bisphosphonates	
	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans
<b>Corr. de Spearman</b>	-0,152	-0,250	0,117	0,330	-0,116	-0,280		-0,069	0,154	0,190	-0,047	-0,057	-0,072	-0,148	-0,051	-0,054
<b>Sig. bilat</b>	0,342	0,120	0,468	0,038	0,474	0,080		0,794	0,343	0,239	0,771	0,725	0,739	0,489	0,753	0,738
<b>N</b>	41	40	41	40	40	40		17	40	40	41	40	24	24	41	41
	DC Glucocorticoïdes		DC Tacrolimus		DC Mycophenolate		DC Vitamine D		DC Calcium		DC Magnésium		DC Phosphore			
	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans	2ans	6 mois	6 mois	5ans	2ans	5ans	2ans	5ans		
<b>Corr. de Spearman</b>	0,072	0,066	-0,289	-0,259	-0,355	-0,154	-0,123	0,005	0,111	0,156	-0,182	-0,078	0,062	-0,050		
<b>Sig. bilat</b>	0,656	0,684	0,067	0,102	0,023	0,338	0,444	0,976	0,489	0,329	0,256	0,627	0,699	0,755		
<b>N</b>	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41	41		

IMC; indice de masse corporelle, Calcium corr. ; calcémie corrigée, 25-OH; vitamine D sérique, DC; dose cumulative du médicament depuis la greffe, VEMS; volume expiratoire maximal par seconde. Des tests de Spearman ont été effectués pour les corrélations bivariées. Les résultats ayant obtenu une signification bilatérale entre 0,05 et 0,2 sont indiqués en vert pâle et ceux avec une signification bilatérale inférieure à 0,05 en vert foncé. Les variables ayant un seuil de signification < 0,2 ont été introduites dans le modèle de régression linéaire multivariée.

**Tableau XVI. Corrélations bivariées entre la variation annualisée (%) de la DMO et les variables catégorielles à 3 catégories**

	Variation de la DMO fémorale à 1an	Variation de la DMO lombaire à 1an	Variation de la DMO fémorale à 5ans	Variation de la DMO lombaire à 5ans
Génotypes 1-Homozygote delta F508 2-Hétérozygote delta F508 3-Autres génotypes	0,631	0,356	0,740	0,457
Fractures 1-Absence de fractures 2-Antécédent de fracture en pré-greffe 3-Fractures post-greffe	0,818	0,797	0,357	0,834

Des tests de Kruskal-Wallis ont été effectués pour les corrélations bivariées. Les résultats ayant obtenu une signification bilatérale entre 0,05 et 0,2 sont indiqués en vert pâle et ceux avec une signification bilatérale inférieure à 0,05 en vert foncé. Les variables ayant un seuil de signification < 0,2 ont été introduites dans le modèle de régression linéaire multivariée

**Tableau XVII. Corrélations bivariées entre la variation annualisée (%) de la DMO et les variables dichotomiques**

	Variation de la DMO fémorale à 1an	Variation de la DMO lombaire à 1an	Variation de la DMO fémorale à 5ans	Variation de la DMO lombaire à 5ans
Sexe	0,033	0,110	0,007	0,043
Statut diabète à l'évaluation 1-oui 2-non	0,906	0,630	0,542	0,937

Des tests de U-Mann-Whitney ont été effectués pour les corrélations bivariées. La présence du vert pâle correspond à une signification bilatérale entre 0,05 et 0,2 et de vert foncé à une signification bilatérale inférieure à 0,05. Les variables ayant un seuil de signification < 0,2 ont été introduites dans le modèle de régression linéaire multivariée.



## Annexe 3

**Tableau XVIII. Sommaire des valeurs moyennes des marqueurs biochimiques osseux en pré et post-greffe**

	Évaluation	Greffe	6 mois	1 an	2 ans	5 ans	10 ans
<b>A. Ostéocalcine : Marqueur de la formation osseuse produit par l'os (91).</b>							
N	44	33	12	11	15	15	6
Médiane	21,0	9,0	10,0	12,0	16,0	13,0	9,0
IQR 25	14,3	7,0	4,0	7,0	9,0	9,0	7,0
IQR 75	30,0	11,5	11,0	18,0	21,0	22,0	17,3
<b>B. C-Telopeptide : Marqueur de la résorption osseuse.</b>							
N	59	34	12	10	15	14	6
Médiane	0,457	0,944	0,144	0,102	0,170	0,210	0,179
IQR 25	0,245	0,443	0,079	0,077	0,107	0,091	0,123
IQR 75	0,613	1,175	0,272	0,223	0,390	0,278	0,232
<b>C. Phosphatase alcaline sérique : Marqueur d'une potentielle formation osseuse.</b>							
N	129	130	130	131	112	80	30
Médiane	99,0	60,5	75,0	66,0	62,5	62,5	70,5
IQR 25	79,5	50,8	55,0	53,0	49,5	49,3	57,8
IQR 75	123,5	86,0	93,3	92,0	78,0	77,8	91,0
<b>D. PTH intacte : Cette hormone stimule la synthèse de vitamine D active, augmente la résorption osseuse et réabsorption du calcium rénal. Son suivi aide au diagnostic différentiel de problèmes parathyroïdiens(136).</b>							
N	113	32	20	44	41	33	12
Médiane	3,6	3,7	4,9	5,7	5,5	6,7	6,9
IQR 25	3,0	2,7	2,8	4,5	4,1	4,4	4,9
IQR 75	4,7	6,6	5,7	7,6	9,6	10,4	12,7
<b>D. Calcémie corrigée : Son suivi aide au diagnostic de problème de la fonction parathyroïdienne, de la fonction rénale et de l'absorption intestinale(136).</b>							
N	125	129	130	131	112	81	28
Médiane	2,39	2,32	2,39	2,37	2,35	2,35	2,38
IQR 25	2,30	2,13	2,32	2,29	2,28	2,27	2,27
IQR 75	2,45	2,49	2,47	2,44	2,42	2,42	2,42

A) Un résultat normal d'ostéocalcine se situe entre 14-42ng/mL.

B) Un résultat normal de C-Telopeptides se situe entre 0,016 et 0,584 ng/mL chez l'homme et entre 0,025 et 0,573 ng/mL chez la femme.

C) Un résultat normal de phosphatase alcaline sérique se situe entre 36-110 U/L.

D) Un résultat normal de PTH intacte se situe entre 1,4 et 6,8 pmol/L.

E) Un résultat normal de la calcémie se situe entre 2,05 et 2,40 mmol/L.

L'ostéocalcine et les C-telopeptides ainsi que certains points de suivis pour la PTH intacte n'ont pas été testés pour les corrélations bivariées en raison du trop petit nombre de données (inférieur à n=15).

## **Annexe 4 Approbation éthique**



Comité d'éthique de la recherche du CHUM  
Pavillon R, 900 rue St-Denis, 3<sup>e</sup> étage  
Montréal (Québec) H2X 0A9

Le 25 avril 2016

Docteur Pasquale Ferraro  
Service de chirurgie thoracique

a/s : Mme Valérie Jomphe  
courriel : valerie.jomphe.chum@ssss.gouv.qc.ca

<b>Objet :</b>	<b>16.039 – Approbation initiale et FINALE CÉR restreint</b>
	<b>Évolution longitudinale des paramètres anthropométriques, osseux et nutritionnels chez les greffés pulmonaires</b>

Docteur,

Nous accusons réception, en date du 25 avril 2016, des documents soumis en vue de l'approbation du projet mentionné en rubrique. Votre projet a été évalué en comité restreint compte tenu qu'il s'agit d'un projet considéré à risque minimal pour les participants. Nous avons examiné les documents suivants :

- Formulaire de demande d'évaluation éthique d'un projet (formulaire 11)
- Protocole de recherche, version finale datée du 21 avril 2016
- Formulaire A signé, version datée du 05 janvier 2016
- Formulaire d'autorisation DSP signé, version datée du 04 mars 2016
- Engagement du chercheur signé, daté du 05 janvier 2016

Le tout étant jugé satisfaisant, il nous fait plaisir de vous informer que la présente constitue l'approbation finale de votre projet de recherche, **valide pour un an à compter du 25 avril 2016**.

Vous devrez compléter le formulaire de renouvellement que nous vous ferons parvenir annuellement. De même, vous devrez soumettre pour approbation préalable, toute demande de modification ou document de suivi requis par le comité d'éthique conformément à ses Statuts et Règlements et ce via Nagano.

Lorsque cela s'applique à votre situation, veuillez noter que le projet ne peut débuter tant que le contrat n'est pas finalisé et dûment signé.

Le comité suit les règles de constitution et de fonctionnement de l'Énoncé de Politique des trois Conseils (ÉPTC 2) et des Bonnes pratiques cliniques de la CIH.

**Pour toute question relative à cette correspondance, veuillez communiquer avec le secrétariat du comité par téléphone ou courriel: [ethique.recherche.chum@ssss.gouv.qc.ca](mailto:ethique.recherche.chum@ssss.gouv.qc.ca) – 514 890-8000, poste 14485.**

Vous souhaitant la meilleure des chances dans la poursuite de vos travaux, nous vous prions d'accepter, Docteur, nos salutations distinguées.



Camille Assemat  
Vice-présidente  
Comité d'éthique de la recherche du CHUM

### SUJET DE L'ÉTUDE

L'impact négatif d'une transplantation d'organe sur la densité minérale osseuse a été amplement étudié dans différents contextes de greffe. Or, l'impact en transplantation pulmonaire n'a été investigué que par quelques équipes. Ces études observationnelles prospectives étaient de petites envergures (21 à 100 sujets) et ont été d'une durée maximale d'un an après la chirurgie. Il est reconnu que les personnes avec une maladie pulmonaire terminale ont d'importants facteurs de risque de l'ostéoporose, facteurs de risques qui s'amplifieront après la transplantation pulmonaire. Sachant que l'ostéoporose a pour principale conséquence les fractures non traumatiques, diminuant la qualité de vie ainsi que les chances de survie, il est nécessaire d'en documenter les causes et les conséquences à long terme.

Des variations anthropométriques ont été observées et quantifiées dans un contexte de greffe pulmonaire, mais seulement pour de courtes périodes. De plus, l'insuffisance pondérale et l'obésité ont été associées à un taux de survie moindre en période post-opératoire. Qu'en est-il du poids et de l'IMC à long terme après la transplantation? De quelles façons varient-ils et influencent la survie ainsi que la survenue de complications cardiométaboliques, de rejet et de cancer? Cela n'a que très peu été étudié.

### OBJECTIF DE L'ÉTUDE

PUBLICATION

CONFÉRENCE

RECHERCHE CLINIQUE

SUIVI

ENSEIGNEMENT

SÉLECTION POUR RECRUTEMENT

AUTRE : COMPLÉTER ÉTUDE DE MAITRISE

### RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

DEMANDE DE DOSSIERS POUR L'HÔPITAL

**515**

HÔTEL-DIEU

NOTRE-DAME

SAINT-LUC

NOMBRE APPROXIMATIF DE DOSSIERS

PÉRIODE OBSERVÉE DU : JANVIER 2000

AU : DÉCEMBRE 2015

ÉTUDE CONJOINTE:  INTER-HÔPITAUX  INSTITUT DE RECHERCHE  UNIVERSITÉ  AUTRE : \_\_\_\_\_

INITIATEUR DU PROJET : GENEVIÈVE MAILHOT

PROJET APPROUVÉ PAR LE COMITÉ DE LA RECHERCHE

DEMANDE EN

DATE : COURS

NUMÉRO : \_\_\_\_\_

LES BÉNÉFICIAIRES OU LEUR FAMILLE SERONT CONTACTÉS :  OUI  NON

FINANCEMENT EXTÉRIEUR :  OUI  NON

PHOTOCOPIES REQUISES :  OUI  NON





Dates prévues par la consultation : De juillet 2016 jusqu'au 2018-05-01

2017.05.08.

**ENGAGEMENT À RESPECTER LA CONFIDENTIALITÉ**

Je soussigné(e), m'engage à :

- Tenir confidentiel, soit verbalement, soit dans la rédaction des rapports, tout renseignement nominatif contenu dans les dossiers que je consulterai.
- Assurer le respect de cette confidentialité par tout collaborateur auquel j'aurai recours pour la révision des dossiers.
- Assurer la protection des renseignements personnels durant la période de conservation et au moment de la destruction des photocopies tirées du dossier médical.
- Adopter un système de codage qui exclut tout élément d'identification des bénéficiaires dans les cas où la communication de photocopies à des tiers est requise (étude conjointe).
- Assurer la sécurité d'accès aux données enregistrées sur support informatique.
- À respecter les directives adoptées par l'établissement pour la consultation des dossiers pour fins de recherche.

	2016.03.04		2016.03.04
SIGNATURE DU REQUÉRANT OU DU RESPONSABLE DE LA RECHERCHE	DATE	SIGNATURE DU CHERCHEUR PRINCIPAL OU DU PROFESSEUR RESPONSABLE	DATE
	2016-03-04		
Signature du collaborateur 1	Date	Signature du collaborateur 7	Date
	2016/03/04		
Signature du collaborateur 2	Date	Signature du collaborateur 8	Date
Signature du collaborateur 3	Date	Signature du collaborateur 9	Date
Signature du collaborateur 4	Date	Signature du collaborateur 10	Date
Signature du collaborateur 5	Date	Signature du collaborateur 11	Date
Signature du collaborateur 6	Date	Signature du collaborateur 12	Date

**SUITE À UNE INACTIVITÉ DE LA RECHERCHE PENDANT PLUS D'UN MOIS, LES DOSSIERS SERONT RECLASSÉS ET UNE NOUVELLE DEMANDE DEVRA ÊTRE SOUMISE ET RÉ-APPROUVÉE**

**AUTORISATION**



2016/04/28

SIGNAT \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_

**AUTORISATION**

SIGNATURE DU DIRECTEUR DES SERVICES PROFESSIONNELS

DATE

Révision: Avril 2003 / Formulaire disponible au Service des archives et à la Direction des services professionnels /cd

Année : \_\_\_\_\_

Période : \_\_\_\_\_

No : \_\_\_\_\_

**SECTION RÉSERVÉE AU SERVICE DES ARCHIVES**

CODE UTILISÉ


SOURCE DE RÉFÉRENCE


DATE DU DÉBUT DU TRAVAIL

--

DATE DE LA FIN DU TRAVAIL

--

TOTAL JOURS/HEURES

--

EXÉCUTÉ PAR

μ HÔTEL-DIEU

--

μ NOTRE-DAME

--

μ SAINT-LUC

--

SIGNATURE

NOMBRE DE DOSSIERS SORTIS

--

X NOMBRE D'UNITÉS

--

TOTAL UNITÉS

--

COÛT TOTAL TEMPS ARCHIVES

--

REQUÉRANT AVERTI DE LA DISPONIBILITÉ  
DES DOSSIERS LE

--

DATES DE RAPPELS


REMARQUES

--