

Université de Montréal

Transplantation pulmonaire : Impact du statut pondéral à la greffe et de l'évolution du poids en post-greffe sur le développement de divers phénotypes du rejet chronique

Par
Caroline Beauchamp-Parent

Département de Nutrition, Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en sciences (M. Sc.)
en nutrition

Décembre 2022

©Caroline Beauchamp-Parent, 2022

Université de Montréal

Département de nutrition, Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé

Transplantation pulmonaire : Impact du statut pondéral à la greffe et de l'évolution du poids en post-greffe sur le développement de divers phénotypes du rejet chronique

Présenté par

Caroline Beauchamp-Parent

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Louise St-Denis, Dt.P, M.Sc
Présidente-rapporteure

Geneviève Mailhot, Ph.D., Dt.P
Directrice de recherche

Valérie Jomphe, Dt.P, M.Sc
Codirectrice

Julie Morisset, MD
Membre du jury

Résumé

Contexte : La survie à long terme après la transplantation pulmonaire est compromise par le rejet chronique (*chronic lung allograft dysfunction* (CLAD)), une complication qui touche 50% des patients à 5 ans post-greffe. Le CLAD regroupe quatre phénotypes distincts caractérisés par une atteinte pulmonaire obstructive (*Bronchiolitis obliterans syndrome* (BOS)) ou restrictive (*Restrictive allograft syndrome* (RAS)), ou une combinaison des deux (phénotypes mixte et non défini). L'obésité est associée à une diminution de la fonction pulmonaire en raison de facteurs mécaniques, métaboliques et inflammatoires qui lui sont associés. Le gain de poids suite à la greffe pulmonaire est fréquent et parfois considérable, ce qui peut compromettre la fonction pulmonaire. Or, le lien entre le gain de poids post-greffe et la survenue des phénotypes du CLAD demeure inconnu.

Objectifs : 1) Décrire les trajectoires pondérales post-greffe pulmonaire des patients ayant développé ou non l'un des quatre phénotypes du CLAD; 2) Déterminer si le statut pondéral à la greffe et la variation de poids et d'IMC après la greffe sont associés à la survenue des phénotypes du CLAD; 3) Examiner si les phénotypes du CLAD influencent la survie post-greffe.

Méthodologie : Étude rétrospective des dossiers médicaux de patients ayant reçu une transplantation pulmonaire bilatérale au CHUM entre 2000 et 2020. En utilisant la classification de l'*International Society for Heart and Lung Transplantation*, les patients ont été classés parmi les cinq catégories suivantes :

Absence ou présence de l'un des quatre phénotypes du CLAD. **Résultats :** Parmi les 579 patients inclus; 412 (71.1%) n'ont pas développé de CLAD, et 81 (14.0%), 20 (3.5%), 59 (10.2%) and 7 (1.2%) ont respectivement développé les phénotypes BOS, RAS, mixte et non-défini. Les trajectoires post-greffe de poids des patients qui développent une restriction pulmonaire (RAS, mixte et non-défini) se distinguent par des gains de poids plus importants. Une augmentation du poids (kg) (Hazard ratio [HR] : 1,04, IC 95% [1,01-1,08]; P = 0,008) et de l'IMC (kg/m²) (HR : 1,13, IC 95% [1,03-1,23]; P = 0,008) en post-greffe sont associés à une augmentation du risque de RAS. La survie post-greffe (années) est plus faible chez les patients ayant développé les phénotypes RAS (9,07 [IC 95% 7,43-10,70]), mixte (8,41 [IC 95% 6,56-10,25]) et non défini (9,99 [IC 95% 4,67-15,31]; p<0,001).

Conclusion : Les liens entre le gain de poids post-greffe et la survenue des phénotypes restrictifs du CLAD doivent être clarifiées pour déterminer si une gestion optimale du poids préviendrait leur développement.

Mots clés : Transplantation pulmonaire, Rejet chronique, BOS, RAS, obésité, gain pondéral, trajectoire de poids, survie.

Abstract

Background: Chronic lung allograft dysfunction (CLAD) is a common complication after lung transplant (LTx), affecting 50% of patients by five years post-LTx. It is associated with poor survival, limited to 1 to 5 years after CLAD diagnosis. Four CLAD clinical phenotypes have been defined: Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS), Restrictive allograft syndrome (RAS), mixed and undefined phenotypes. Weight gain is commonly observed after LTx and may negatively impact lung function and post-LTx survival. Yet, the association between post-LTx weight gain and the development of CLAD and its phenotypes remains to be explored. **Objectives:** 1) To describe post-LTx weight trajectories of CLAD-free patients and patients who developed the various CLAD phenotypes; 2) To determine the associations between BMI at transplant, post-LTx variation of weight and BMI, and the risk of developing the various CLAD phenotypes and; 3) To examine whether the development of the CLAD phenotypes impacted post-LTx survival. **Methods:** This is a retrospective cohort study of patients who received a first bilateral LTx at the CHUM between 2000 and 2020. We extracted demographic, anthropometric, and clinical data from medical charts. Using the 2019 International Society for Heart and Lung Transplantation classification, patients were categorized among these five categories: CLAD-free or presence of one of the four CLAD phenotypes. **Results:** Our sample consisted of 579 patients; 412 (71.1%) remained CLAD-free, and 81 (14.0%), 20 (3.5%), 59 (10.2%), and 7 (1.2%) developed BOS, RAS, the mixed and the undefined phenotype, respectively. Weight trajectories showed that patients who developed restrictive CLAD (RAS, mixed and undefined) experienced weight gains of greater amplitude within the first five years post-LTx than CLAD-free patients and patients with BOS. An increase in weight (kg) (Hazard ratio [HR]: 1.04, 95% CI [1.01-1.08]; P = 0.008) and BMI (kg/m²) (HR: 1.13, 95% CI [1.03-1.23]; P = 0.008) during post-LTx follow-up was associated with a greater risk of RAS. Worse survival (years) was seen in patients who developed the RAS (9.07 [95% CI 7.43-10.70]), mixed (8.41 [95% CI 6.56-10.25]), and undefined (9.99 [95% CI 4.67-15.31]; p<0.001) phenotypes. **Conclusion:** Future studies must clarify the associations between post-LTx weight gain and the onset of restrictive CLAD and whether it could be prevented with appropriate weight management strategies.

Keywords: Lung transplant, Chronic Lung Allograft Dysfunction, Bronchiolitis Obliterans Syndrome, Restrictive Allograft Syndrome, weight gain, obesity, weight trajectory, survival.

Table des matières

<i>Résumé</i>	3
<i>Abstract</i>	4
<i>Liste des tableaux</i>	8
<i>Liste des figures</i>	9
<i>Liste des sigles et abréviations</i>	10
<i>Remerciements</i>	12
<i>Chapitre 1 – Introduction</i>	13
<i>Chapitre 2 – Revue de la littérature</i>	15
2.1 : Maladies pulmonaires nécessitant une transplantation pulmonaire.....	15
2.1.1 : Maladie pulmonaire obstructive chronique	15
2.1.2 : Bronchiectasie et fibrose kystique	16
2.1.3 : Fibrose pulmonaire.....	18
2.1.4 : Autres maladies pulmonaires.....	19
2.2 : Portrait de la transplantation pulmonaire.....	20
2.3 : Sélections des candidats admissibles à la transplantation pulmonaire	22
2.3.1 : Contre-indications absolues	25
2.3.2 : Facteurs de risque considérables	25
2.3.3 : Facteurs de risque	25
2.4 : Caractéristiques des receveurs.....	26
2.5 : Paramètres de la fonction pulmonaire.....	27
2.5.1 : Paramètres respiratoires physiologiques	28
2.5.2 : Paramètres respiratoires radiologiques	30
2.6 : Classification du CLAD	31
2.6.1 : <i>Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS)</i>	32
2.6.2 : <i>Restrictive Allograft Syndrome (RAS)</i>	32
2.6.3 : Phénotype mixte	33
2.6.4 : Phénotype non défini	33
2.7 : Physiopathologie du CLAD.....	33
2.7.1 : Immunité innée	33
2.7.2 : Immunité adaptative (humorale)	35
2.7.3 : Physiopathologie du BOS.....	35
2.7.4 : Physiopathologie du RAS.....	36
2.8 : Impact du statut pondéral sur la fonction pulmonaire	37
2.8.1 : Facteurs mécaniques.....	38
2.8.2 : Facteurs inflammatoires.....	39
2.8.3 : Facteurs métaboliques	40
2.9 : Variation de poids après la transplantation pulmonaire.....	42

2.10 : Traitements du CLAD.....	44
2.10.1 : Reflux gastro-œsophagien.....	45
2.10.2 : Vitamine D.....	47
<i>Chapitre 3 – Problématique, hypothèses et objectifs.....</i>	<i>49</i>
3.1 Problématique.....	49
3.2 Hypothèses de recherche.....	50
3.3. Objectifs.....	50
<i>Chapitre 4 – Méthodologie.....</i>	<i>51</i>
4.1 : Population à l'étude et critères d'inclusion et d'exclusion.....	51
4.2 : Collecte de données.....	52
4.2.1 : Données démographiques et cliniques.....	52
4.2.2 : Mesures anthropométriques.....	53
4.2.3 : Fonction pulmonaire.....	53
4.2.4 : Imagerie pulmonaire.....	54
4.2.5 : Classification du CLAD.....	54
4.2.6 : Survie post-greffe.....	55
4.3 : Analyses statistiques.....	56
4.4 : Rôles et responsabilités de la candidate.....	57
4.5 : Considérations éthiques.....	58
<i>Chapitre 5 – Résultats.....</i>	<i>59</i>
Introduction.....	61
Materials and methods.....	62
Study population.....	62
Data collection.....	62
Outcomes of interest.....	63
Statistical analysis.....	65
Results.....	65
Baseline characteristics.....	65
Post-transplant weight evolution.....	67
Risk factors for the development of the CLAD categories.....	69
Impact of post-LTx weight and BMI evolution.....	71
Post-transplant survival.....	72
Discussion.....	77
References.....	81
<i>Chapitre 6 – Discussion générale.....</i>	<i>86</i>
6.1: Impact des caractéristiques des patients sur le développement des catégories du CLAD.....	86
6.2 : Trajectoires de poids post-greffe des catégories du CLAD.....	89
6.3 : Impacts de la variation de poids post-greffe sur le développement des catégories du CLAD.....	92
6.4 : Survie à la suite de la transplantation pulmonaire.....	93
6.5 : Forces et limites de l'étude.....	95

Conclusion97
Références bibliographiques99
Annexes123
Annexe 1 : Approbation du comité d'éthique 123

Liste des tableaux

Tableaux dans le mémoire

Tableau 1. – Critères de sélection des candidats à la transplantation pulmonaire selon l’ISHLT.	23
Tableau 2. – Évolution des caractéristiques des receveurs au moment de la transplantation pulmonaire	27
Tableau 3. – Critères diagnostiques des phénotypes du CLAD selon la classification de l’ISHLT 2019	31
Tableau 4. – Facteurs de risque du BOS et du RAS.....	37

Tableaux dans l'article

Table 1. Criteria of the different CLAD phenotypes.	63
Table 2. Patient characteristics stratified by CLAD categories.	67
Table 3. Impact of patient characteristics on the development of CLAD phenotypes.....	70
Table 4. Impact of post-LTx weight and BMI evolution on the development of the CLAD phenotypes	71
Table 5. Mortality rates and causes of post-LTx death by CLAD categories.....	72
Table 6. Survival among the CLAD categories	73
Table 7. Survival before and after CLAD-onset by CLAD phenotypes.	75

Liste des figures

Figures dans le mémoire

Figure 1. – Impact de l’emphysème (A) et de la bronchite chronique (B) sur les structures pulmonaires.....	16
Figure 2. – Impact de la bronchiectasie sur les structures pulmonaires.	17
Figure 3. – Impact de la fibrose pulmonaire sur les structures pulmonaires.	18

Figures dans l'article

Figure 1. Study flowchart.....	66
Figure 2. Post-LTx weight trajectories of all patients stratified by CLAD categories.	68
Figure 3. Post-LTx weight trajectories of patients with a follow-up time ≥ 5 years after LTx stratified by CLAD categories.	69
Figure 4. Short- to mid-term survival curves stratified by CLAD categories.....	74
Figure 5. Long-term survival curves stratified by CLAD categories	75
Figure 6. CLAD-free survival time stratified by CLAD phenotypes.....	76
Figure 7. Survival from CLAD-onset stratified by CLAD phenotypes	77

Liste des sigles et abréviations

ACR : *Acute cellular rejection*

AFOP : *Acute fibrinous and organizing pneumonia*

AMR: *Antibody-mediated rejection*

ATS : *American Thoracic Society*

BCT : Bronchiectasie

BO : Bronchiolite oblitérante

BOS : *Bronchiolitis Obliterans Syndrome*

CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle

CRP: Protéine C réactive

CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*

CLAD : *Chronic Lung Allograft Dysfunction*

CPT : Capacité pulmonaire totale

CVF: Capacité vitale forcée

DAD : Dommages alvéolaires diffus

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DSA : *Donor specific antibody*

DPG : Dysfonction primaire du greffon

FK : Fibrose kystique

FP : Fibrose pulmonaire

FPI : Fibrose pulmonaire idiopathique

HLA : *Human leucocyte antigen*

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

IAFE : Fibroélastose intra-alvéolaire

IMC : Indice de masse corporelle

ISHLT : *International Society for Heart and Lung Transplantation*

LAM : Lymphangioliomyomatose

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

MPI : Maladie pulmonaire interstitielle

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique

RAS : *Restrictive Allograft Syndrome*

RGO : Reflux gastro-œsophagien

RXP : Rayon X des poumons

SM : Syndrome métabolique

TLR : *Toll-like receptors*

VEMS : Volume expiratoire maximal en 1 seconde

VR : Volume résiduel

Remerciements

J'aimerais d'abord remercier mes directrices Dre. Geneviève Mailhot et Madame Valérie Jomphe, sans qui mon parcours académique aurait été tout autre. Merci pour votre rigueur scientifique, le partage de vos connaissances, votre accompagnement infallible, mais surtout pour tout le temps précieux que vous avez accordé à ce projet. Merci de faire briller la profession de nutritionniste et d'être d'aussi beaux modèles pour moi.

J'aimerais également remercier le Dr Charles Poirier pour sa contribution fort appréciée au projet, ainsi que Mme Louise St-Denis et Dre Julie Morisset d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire.

Enfin, j'aimerais remercier ma famille et mes amis qui ont su m'encourager tout au long de mon parcours académique. Un merci tout spécial à mon conjoint Vitalie qui a su me faire rire malgré les embûches. Ta présence à mes côtés ainsi que ton soutien inconditionnel me sont si précieux.

Chapitre 1 – Introduction

La transplantation pulmonaire est un traitement chirurgical de dernier recours offert aux patients vivant avec une maladie pulmonaire ayant évolué au stade terminal, et dont la survie est limitée à deux ans sans cette intervention.¹ Le but de la transplantation pulmonaire est non seulement de prolonger la durée de vie, mais également d'en améliorer la qualité.^{1,2} Cependant, malgré qu'il s'agisse d'un traitement de dernier recours, le nombre de transplantations pulmonaires augmente partout à travers le monde, y compris au Québec.^{3,4} Au cours de la première année suivant la transplantation pulmonaire, les infections, la défaillance multi-systémique, le rejet aigu ainsi que les complications chirurgicales représentent les causes principales de décès.⁵⁻⁸ Or, des améliorations au niveau de la sélection des donneurs, des techniques chirurgicales, de la préservation des organes, de la thérapie immunosuppressive et du traitement des complications post-opératoires ont permis d'augmenter significativement la survie à court terme.^{9,10} Ainsi, la survie à 1 an après la transplantation pulmonaire s'est graduellement améliorée, passant de 72% entre 1990 et 1998 à 84% entre 2009 et 2015.⁷ Bien que l'amélioration de la survie à 1 an post-greffe ait permis d'augmenter la survie médiane globale à 6,7 ans, la survie à 5 ans post-greffe pulmonaire demeure la plus faible parmi les divers groupes ayant reçu une greffe d'organes solides.¹⁰⁻¹² En effet, la gestion des complications à moyen-long terme étant plus complexe, la survie à 5 ans post-greffe qui était estimée à 46% entre 1990 et 1998 n'a augmenté qu'à 57% entre 2009 et 2015.⁷

Cette survie médiane plus faible par rapport à celle observée à la suite de greffes d'autres organes solides est grandement reliée au rejet chronique, aussi connu sous le nom de *Chronic Lung Allograft Dysfunction* (CLAD; terme qui sera utilisé tout au long de ce mémoire).^{9,13} Il s'agit de la complication la plus fréquente au-delà de la première année suivant la transplantation pulmonaire, et dont le développement a des impacts majeurs sur la morbidité et la mortalité à la suite d'une greffe pulmonaire.⁷ À 5 ans et 10 ans post-greffe, on estime que la proportion de patients qui développent un CLAD s'élève respectivement à 50% et 76%.¹⁴ De plus, le développement du CLAD, menant ultimement à une insuffisance respiratoire, serait la cause de

décès de 40% des patients ayant survécu au-delà de la première année suivant la transplantation pulmonaire.^{7,15}

En 2019, l'*International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) répertoriait quatre phénotypes du CLAD ; le *Bronchiolitis Obliterans Syndrome* (BOS), le *Restrictive Allograft Syndrome* (RAS), le phénotype mixte ainsi que le phénotype non-défini.^{13,16,17} Ces phénotypes se distinguent non seulement au niveau de leurs physiopathologies et manifestations cliniques, mais également en ce qui concerne les critères diagnostiques, la prévalence et le pronostic.¹³ En effet, la majorité (70%) des patients développeront le phénotype BOS, puis une fois le diagnostic posé, la survie est limitée entre 3 et 5 ans pour le BOS, ainsi qu'entre 1 et 2 ans pour le RAS.^{7,18} La morbidité et la mortalité associées au CLAD et ses phénotypes étant importante,¹³ une meilleure connaissance des facteurs de risque et des mécanismes physiopathologiques s'impose afin de mieux prévenir et traiter le CLAD, et ainsi favoriser une meilleure survie à long terme.

Parmi les autres facteurs pouvant avoir un impact sur la survie et les complications en post-greffe se trouve le statut pondéral au moment de la greffe.^{1,2,19} De plus, le gain de poids à la suite d'une transplantation est fréquent, en plus d'être associé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité dans certains cas et à des impacts négatifs sur la fonction pulmonaire.²⁰⁻²⁴ Or, le lien entre le statut pondéral au moment de la transplantation pulmonaire et son évolution à la suite de celle-ci, ainsi que le développement des divers phénotypes du CLAD n'a pas encore été documenté. Ce mémoire vise à clarifier les associations existant entre le statut pondéral au moment de la transplantation pulmonaire, les variations de poids survenant suite à celle-ci et la survenue des divers phénotypes du CLAD.

Chapitre 2 – Revue de la littérature

2.1 : Maladies pulmonaires nécessitant une transplantation pulmonaire

Au Canada, les maladies pulmonaires sont principalement causées par le tabagisme et l'exposition environnementale.²⁵ Touchant près de 12 millions de Canadiens, dont 3 millions de Québécois, les maladies pulmonaires représentent la 2^e cause de décès au Canada.²⁵ Dans plusieurs cas, la maladie pulmonaire peut évoluer vers un stade terminal pouvant nécessiter une transplantation pulmonaire afin d'éviter le décès.² Les maladies pulmonaires principales pour lesquelles une transplantation pulmonaire peut être requise sont la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), la fibrose kystique (FK) et la bronchiectasie (BCT) ainsi que la fibrose pulmonaire (FP). Cependant, d'autres atteintes pulmonaires, telles que l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), la lymphangioléiomyomatose (LAM) et la bronchiolite oblitérante (BO) peuvent également évoluer vers un stade terminal nécessitant une transplantation pulmonaire.¹⁴

2.1.1 : Maladie pulmonaire obstructive chronique

La MPOC se définit par une inflammation chronique et progressive des voies respiratoires causée par l'emphysème et/ou la bronchite chronique, menant à l'obstruction irréversible de celles-ci.^{26,27} L'emphysème est caractérisé par la destruction du parenchyme pulmonaire (bronchioles, alvéoles, conduits alvéolaires), ce qui peut entraîner une perte d'élasticité du tissu pulmonaire, du trappage aérien et de l'hyperinflation nuisant aux échanges gazeux^{26,27} (Figure 1A). Quant à la bronchite chronique, il s'agit d'une inflammation permanente des bronches pouvant provoquer une hypersécrétion de mucus, une destruction des cils vibratiles pulmonaires ainsi qu'un rétrécissement des bronchioles.²⁷ L'obstruction des voies respiratoires rend le passage de l'air plus difficile, ce qui peut se manifester par de la dyspnée, de la toux chronique, une respiration sifflante, la production de mucus et de sécrétions ainsi que par des infections pulmonaires plus fréquentes²⁶ (Figure 1B).

Le tabagisme est le facteur de risque contribuant le plus au développement de la MPOC, mais l'exposition à divers composés environnementaux (poussière, agents chimiques, combustibles fossiles, etc.), la présence de facteurs génétiques (déficience en alpha-1 antitrypsine) ou encore l'inactivité physique peuvent également contribuer à son développement.²⁶ Quoique l'adoption de saines habitudes de vie puisse contribuer à la prévention et au traitement de la MPOC, celle-ci demeure un problème de santé publique majeur et près de 3 millions de personnes en décèdent chaque année à travers le monde.²⁸ On estime que plus de 594 000 Québécois en sont atteints, faisant de la MPOC la 1^{ère} cause d'hospitalisation au Québec et la 4^e cause de décès au Canada.²⁹

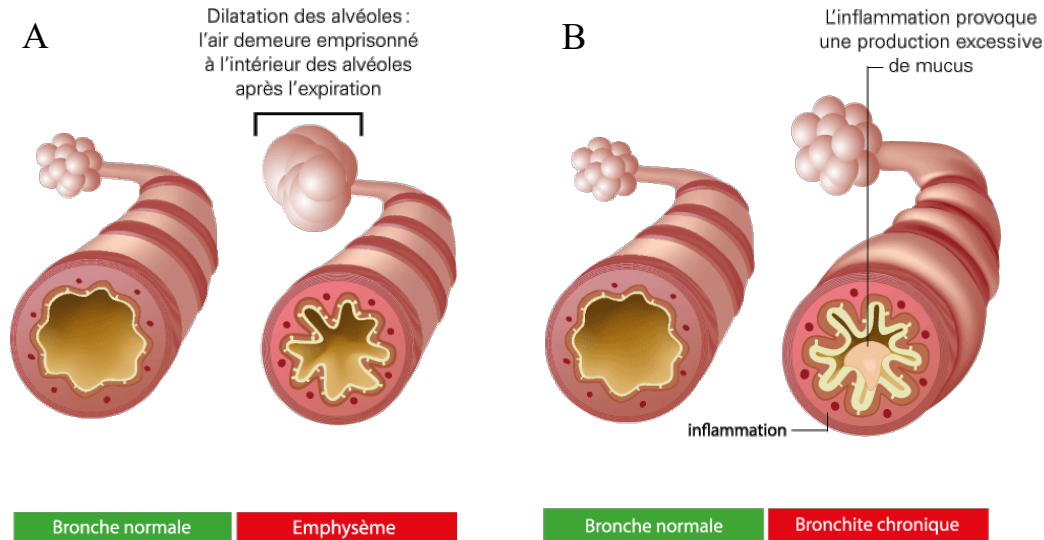


Figure 1. – Impact de l'emphysème (A) et de la bronchite chronique (B) sur les structures pulmonaires.²⁹

2.1.2 : Bronchiectasie et fibrose kystique

La bronchiectasie est une maladie pulmonaire chronique caractérisée par la présence d'infections respiratoires à répétition et d'inflammation, entraînant une dilatation irréversible des bronches et bronchioles et un mauvais fonctionnement des cils vibratiles tapissant les parois internes des bronches^{30,31} (Figure 2). La destruction des structures bronchiques entraîne la prolifération de mucus, ce qui augmente davantage la fréquence des infections respiratoires, créant ainsi un cercle vicieux dans lequel les voies respiratoires sont de plus en plus endommagées.³¹ Le principal

symptôme de la bronchiectasie est une toux grasse associée à une quantité importante de sécrétions, alors que certains individus peuvent également présenter de la dyspnée, de l'hémoptysie ainsi que des sinusites.³¹ La bronchiectasie peut être causée par diverses pathologies, telles que le syndrome de Kartagener, la dyskinésie ciliaire, une malformation congénitale ou encore la fibrose kystique (FK).^{30,31}

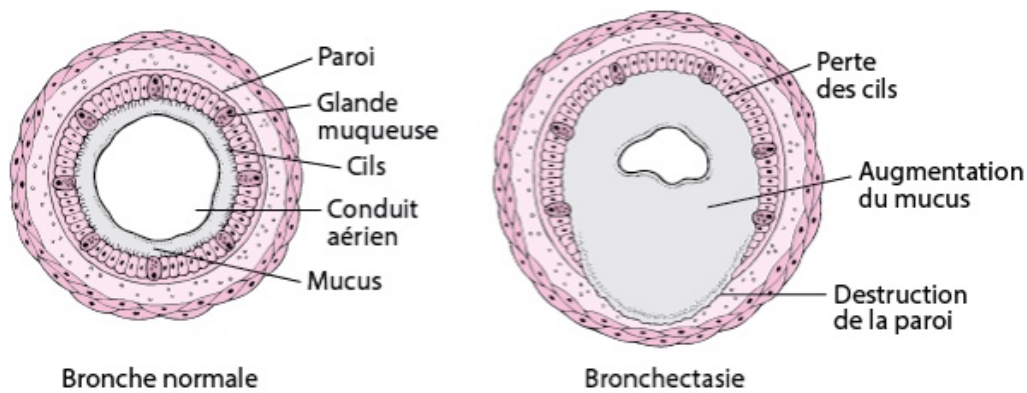


Figure 2. – Impact de la bronchiectasie sur les structures pulmonaires.³²

Au Canada, on estime qu'un enfant sur 3600 né vivant est atteint de la FK, et que 4000 Canadiens, dont 1200 Québécois, vivent actuellement avec celle-ci.³³ La FK est une maladie autosomale récessive causée par une mutation du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), le gène codant pour la protéine CFTR, un canal ionique.³⁴ La dysfonction de la protéine CFTR perturbe le transport d'eau et des ions de sodium et de chlorure à travers la membrane apicale des cellules épithéliales de divers systèmes et organes, tels que les systèmes respiratoire, digestif (intestin, pancréas et voies hépatobiliaires) et reproducteur, les glandes sudoripares et salivaires, ainsi que les muqueuses nasales.³³⁻³⁶ Puisqu'il existe plus de 2000 mutations du gène CFTR, l'évolution et la sévérité des symptômes varient grandement entre les patients. Les systèmes respiratoire et digestif demeurent les plus affectés par la maladie.³⁴ La présence de ce mucus visqueux, abondant et difficile à évacuer entraîne leur obstruction, favorisant ainsi le développement d'infections respiratoires à répétition et la destruction progressive des tissus respiratoires pouvant mener à la bronchiectasie et à une insuffisance respiratoire terminale.³³⁻³⁶ Les symptômes respiratoires les plus fréquents sont la dyspnée, la toux persistante, une respiration sifflante et de l'essoufflement.³³

2.1.3 : Fibrose pulmonaire

La fibrose pulmonaire (FP) est une maladie chronique provoquant une inflammation chronique et une cicatrisation anormale des tissus pulmonaires (alvéoles, bronchioles et vaisseaux sanguins pulmonaires) (Figure 3) à la suite d'une agression sévère et répétée dont l'origine est variable.³⁷ Les dommages pulmonaires menant à la FP peuvent être causés par diverses maladies pulmonaires interstitielles (MPI) sous-jacentes (sarcoïdose, lupus systémique érythémateux, polyarthrite rhumatoïde) ou encore par l'exposition importante à certains produits organiques (foin moisi, excréments d'oiseaux, etc.) ou inorganiques (silice, amiante, talc, aérosols, fumée, radiation, médicaments, etc.).³⁷

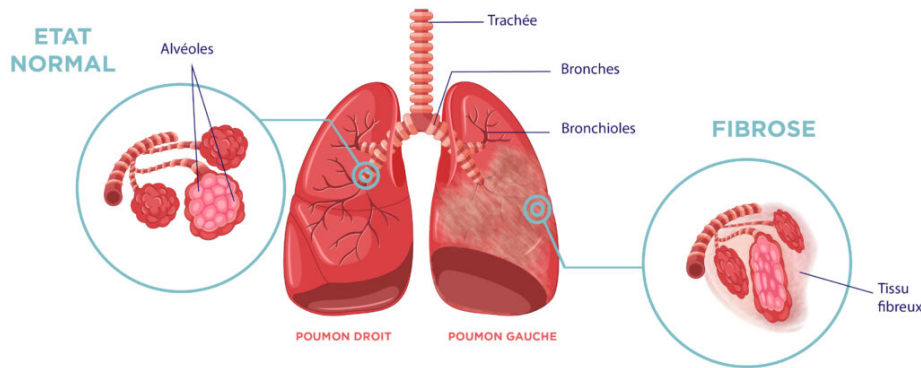


Figure 3. – Impact de la fibrose pulmonaire sur les structures pulmonaires.³⁸

En revanche, dans près de la moitié des cas de FP où la cause demeure inconnue, le diagnostic final sera la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).³⁹ En Amérique du Nord et en Europe, l'incidence de la FPI est estimée à 0,9-9,3 nouveaux cas par 100 000 personnes par année, particulièrement chez des âgés ≥ 60 ans.⁴⁰ Dans les cas de FPI, contrairement à la FP, on n'aperçoit pas les signes inflammatoires habituels pouvant expliquer le déclenchement du processus de cicatrisation menant au développement de fibrose.³⁹ En fait, la cicatrisation pulmonaire serait plutôt causée par un agent inconnu menant à une altération de la composition des cellules pulmonaires et à une dysfonction des cellules immunitaires au niveau des poumons.^{39,41} Ces altérations auraient pour effet d'endommager les sacs alvéolaires et de mener à une accumulation excessive de matrice extracellulaire empêchant la réparation adéquate des

dommages causés.^{39,41} Malgré le fait que la cause de la FPI demeure inconnue, la présence de certains facteurs de risque, tels que le tabagisme, l'exposition aux polluants environnementaux ou encore les infections pulmonaires fréquentes, sont souvent observés chez les individus qui développent la FPI.³⁹ La formation de fibrose engendre une perte d'élasticité des poumons ainsi qu'un épaissement des parois alvéolaires, ce qui limite les échanges gazeux. Ainsi, les individus atteints de FP ou FPI peuvent présenter divers symptômes respiratoires, tels que de la toux sèche, de la dyspnée avec ou sans effort, de la cyanose et de la fatigue.³⁷

2.1.4 : Autres maladies pulmonaires

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) affecte environ 25 personnes/1 million, particulièrement les hommes âgés de > 65 ans.⁴² Il s'agit d'une condition caractérisée par une élévation anormale de la pression sanguine au niveau des artères pulmonaires entraînant de la dyspnée à l'effort.⁴² De nombreuses conditions sous-jacentes peuvent mener au développement de l'HTAP. Parmi celles-ci se trouvent certaines maladies auto-immunes (maladie des tissus conjonctifs, sclérodermie), des infections virales, l'hypertension portale, la cardiopathie congénitale et l'usage important de certaines drogues.⁴² Tout comme la FPI, l'HTAP peut également être idiopathique.⁴² Les causes connues de l'HTAP étant variées, les mécanismes menant au développement de la condition sont également variés. Cependant, le développement d'une dysfonction des cellules endothéliales pulmonaires serait un point commun dans l'apparition des symptômes. En effet, cette dysfonction instaurerait une prolifération incontrôlable des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses et des fibroblastes, en plus de favoriser l'infiltration de cellules pro-inflammatoires entre les couches des parois vasculaires.⁴² Un remodelage des parois vasculaires s'ensuit, menant à une réduction importante de la lumière des artères pulmonaires ou encore à leur obstruction complète dans certains cas.⁴²

La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une maladie pulmonaire rare et lentement progressive affectant surtout les femmes de 20 à 40 ans, et caractérisée par l'infiltration de cellules musculaires lisses atypiques au niveau du parenchyme pulmonaire.⁴³ Une déformation de

l'architecture pulmonaire ainsi qu'une destruction kystique des poumons s'ensuivent, ce qui a pour effet de détériorer progressivement la capacité pulmonaire.⁴³ Parmi les symptômes les plus fréquents se trouvent la dyspnée ainsi que l'apparition de pneumothorax spontané, mais les individus atteints peuvent également présenter des douleurs thoraciques, de l'hémoptysie ou encore des chylothorax.⁴³

La bronchiolite oblitérante (BO) est une maladie pulmonaire obstructive causée par des lésions faites au niveau des bronchioles engendrant l'obstruction partielle ou complète de celles-ci.⁴⁴ Les lésions peuvent être causées par une variété de phénomènes, notamment l'exposition à certains agents (oxyde d'azote, sous-produits des vapeuses), certaines maladies sous-jacentes, telles que la polyarthrite rhumatoïde, ainsi que des virus respiratoires, en particulier les adénovirus à la suite d'une transplantation pulmonaire.⁴⁴ Les lésions faites aux bronchioles favorisent un état inflammatoire qui, à long terme, provoque une cicatrisation des tissus pulmonaires.⁴⁴ Les symptômes pouvant en découler sont la dyspnée à l'effort, une toux sèche et productive, une respiration sifflante et rapide, ainsi que de la fatigue.⁴⁴

2.2 : Portrait de la transplantation pulmonaire

L'augmentation constante des transplantations pulmonaires depuis les dernières décennies s'explique par plusieurs facteurs, notamment l'augmentation des donneurs potentiels en lien avec la sensibilisation faite auprès du public à l'égard du don d'organes, ainsi que la souplesse au niveau des critères de contre-indications absolues quant à l'admissibilité des receveurs.¹⁻⁴ Ainsi, 11 000 transplantations pulmonaires ont été faites à travers le monde entre janvier 1992 et décembre 2000, alors qu'on en compte près de 34 000 entre janvier 2010 et juin 2018.³ En 2019, plus de 4500 transplantations pulmonaires ont été effectuées à travers plus de 260 centres hospitaliers, dont le Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) fait partie. Il s'agit du centre de référence en transplantation pulmonaire pour le Québec, l'Est de l'Ontario et les provinces maritimes, ce qui fait du CHUM le 2^e centre en importance en termes d'activité en transplantation pulmonaire parmi les 5 centres de référence actuels au Canada.³

Ces augmentations à l'échelle mondiale se reflètent également au Québec. En effet, en 2019, 2020 et 2021 respectivement, 70, 69 et 72 transplantations pulmonaires ont été effectuées au CHUM, alors qu'on en comptait 33 en 2012.⁴ Cette augmentation a eu un impact positif sur le temps d'attente moyen, passant ainsi de 770 jours en 2012 à 144 jours en 2021, ce qui représente une diminution de 80%.⁴ Toutefois, bien que la sensibilisation faite auprès du public ait contribué à augmenter la proportion de Québécois désirant faire don de leurs organes au décès à près de 50%, le nombre de patients requérant une transplantation pulmonaire demeure plus élevé que le nombre de poumons disponibles, ce qui en fait une ressource rare dont la disponibilité et l'acceptabilité sont limitées par de nombreux facteurs.^{4,45}

En effet, le donneur et le receveur doivent être non seulement compatibles en termes de groupe sanguin, mais également en termes d'âge et de dimensions des poumons et de la cage thoracique.^{46,47} De plus, malgré la fragilité des poumons, ceux-ci doivent être exempts de toutes anomalies pouvant faire leur apparition avant ou après le décès du donneur. Ainsi, la présence de dommages pulmonaires pouvant être causés par une infection, des microaspirations par un reflux gastro-œsophagien (RGO) récurrent, une ventilation mécanique prolongée ou quelconque trauma peut disqualifier un grand nombre de poumons qui auraient autrement été acceptés.^{46,47} Le temps d'ischémie acceptable contribue également à la faible disponibilité de poumons greffables. Ce temps est le délai s'écoulant entre le clampage de l'aorte du donneur et la réanastomose des vaisseaux sanguins permettant la reperfusion de l'organe auprès du receveur.⁷ En cas de transplantation pulmonaire bilatérale, le temps d'ischémie se termine lorsque la perfusion du deuxième poumon est reprise.⁷ Bien qu'aucune limite supérieure acceptable n'ait été établie, on estime qu'un temps d'ischémie allant au-delà de 6 heures est associé à une survie significativement plus faible au cours des 30 jours suivant la transplantation pulmonaire.⁷ Ainsi, bien que l'émergence des appareils de perfusion *ex vivo* et l'augmentation des donneurs par décès circulatoires aient permis d'améliorer la préservation des organes, la majorité des centres de transplantation tente de limiter le temps d'ischémie entre 4 et 6 heures, ce qui peut être contraignant considérant l'étendue du territoire géographique à desservir.⁴⁶ Toutes ces

contraintes contribuent au fait que moins de 30% des poumons faisant l'objet d'un don d'organes sont considérés comme étant greffables.⁴⁵

2.3 : Sélections des candidats admissibles à la transplantation pulmonaire

La transplantation pulmonaire étant une option thérapeutique de dernier recours, seuls les patients dont la maladie pulmonaire a évolué vers un stade terminal et dont l'espérance de vie est grandement limitée sont considérés pour recevoir ce traitement. En effet, il s'agit d'un traitement considéré chez les patients dont la survie est estimée à moins de deux ans et dont les chances de survie cinq ans après la procédure sont de $\geq 80\%$.^{1,2} Or, la transplantation pulmonaire étant un traitement complexe et invasif pouvant entraîner de nombreuses complications, il est important d'assurer le respect et/ou l'absence de certaines conditions afin d'optimiser la survie et la qualité de vie à la suite de la procédure, particulièrement en contexte de ressource limitée. En 2021, l'ISHLT a publié une mise à jour des critères de sélection permettant d'évaluer les candidats potentiels à la transplantation pulmonaire.² Pour assurer le respect des divers critères de sélection, une évaluation multidisciplinaire complète est nécessaire afin d'évaluer la sévérité de la maladie, l'anatomie, la présence de comorbidités, le statut nutritionnel, la capacité physique et de réadaptation ainsi que les circonstances psychosociales.² Cette évaluation fait donc appel à une grande variété de professionnels spécialisés en transplantation, tels que des pneumologues, chirurgiens thoraciques, infirmières, nutritionnistes, physiothérapeutes, travailleurs sociaux, etc. Le Tableau 1 présente les contre-indications absolues ainsi que les divers facteurs de risque associés à la transplantation pulmonaire permettant de sélectionner les candidats éligibles. La présence de certaines contre-indications ou facteurs de risque peut changer au fil du temps. Cependant, leur présence au moment d'inscrire les patients sur la liste d'attente pourrait augmenter les risques d'impacts négatifs après la transplantation pulmonaire.^{1,2}

Tableau 1. – Critères de sélection des candidats à la transplantation pulmonaire selon l'ISHLT.²

Contre-indications absolues
<ul style="list-style-type: none">• Manque de motivation ou refus du patient face à la transplantation• Cancer avec un risque élevé de récurrence ou de décès relié au cancer• Débit de filtration glomérulaire (DFG) < 40 ml/min/1,73m², sauf si une transplantation rénale est également considérée• Syndrome coronarien aigu ou infarctus du myocarde dans les 30 derniers jours• Accident cardio-vasculaire dans les 30 derniers jours• Cirrhose hépatique avec hypertension portale, sauf si une transplantation hépatique est également considérée• Dysfonction hépatique (albumine < 2,0 g/dl, <i>International Normalised Ratio</i> (INR) > 1,8 ou la présence d'ascite sévère ou d'encéphalopathie hépatique), sauf si une transplantation hépatique est également considérée• Insuffisance hépatique aiguë• Insuffisance rénale avec créatinine en augmentation ou sous dialyse avec un faible potentiel de récupération• Choc septique• Infection extra-pulmonaire active ou disséminée• Tuberculose active• VIH avec charge virale détectable• Statut fonctionnel limité avec faible potentiel de réadaptation• Déficience cognitive progressive• Antécédents de non-adhérence sans preuve d'amélioration• Usage actif ou dépendance à diverses substances (tabac, vapoteuse, cannabis ou drogues intraveineuses)• Toutes autres conditions médicales sévères incontrôlables pouvant limiter la survie après la greffe
Facteurs de risque considérables
<ul style="list-style-type: none">• Âge > 70 ans• Maladie coronarienne sévère nécessitant un pontage coronarien à la transplantation• Fraction d'éjection du ventricule gauche < 40%• Maladie cérébrovasculaire importante• Dysmotilité œsophagienne sévère• Désordre hématologique intraitable• Indice de masse corporelle (IMC) < 16 kg/m² ou > 35 kg/m²• Statut fonctionnel limité avec potentiel de réadaptation après la transplantation• Condition psychiatrique, psychologique ou cognitive pouvant limiter l'adhérence aux traitements, en l'absence de soutien social ou soutien social peu fiable• Manque de compréhension de la maladie et/ou de la transplantation malgré l'enseignement

Tableau 1 (suite). – Critères de sélection des candidats à la transplantation pulmonaire selon l'ISHLT.²

Facteurs de risque considérables (suite)
<ul style="list-style-type: none">• Infection à <i>Mycobacterium abscessus</i>, <i>Lomentospora prolificans</i>, <i>Burkholderia cenocepacia</i> ou <i>gladioli</i>• Infection à Hépatite B ou C avec une charge virale détectable et la présence de fibrose hépatique• Déformation de la paroi thoracique ou de la colonne vertébrale pouvant engendrer de la restriction pulmonaire après la transplantation• Circulation extracorporelle requise avant la transplantation pulmonaire• Retransplantation < 1 an suivant la transplantation pulmonaire initiale• Retransplantation pour RAS ou <i>Antibody-mediated rejection</i> (AMR)

Facteurs de risque
<ul style="list-style-type: none">• Âge entre 65 et 70 ans• DFG entre 40 et 60 ml/min/1,73m²• Maladie coronarienne légère à modérée ou sévère pouvant être revascularisée par voie percutanée avant la transplantation• Patients ayant subi un pontage coronarien• Fraction d'éjection du ventricule gauche entre 40 et 50%• Maladie vasculaire périphérique• Maladie du tissu conjonctif (sclérodémie, lupus, myopathie inflammatoire)• Reflux gastro-œsophagien (RGO) sévère• Dysmotilité œsophagienne• Thrombocytopénie, leucopénie ou anémie avec un risque élevé de persistance après la transplantation• Ostéoporose• IMC 16 – 17 kg/m² ou de 30 – 34,9 kg/m²• Faibles réserves physiologiques ou statut fonctionnel réduit• Hypoalbuminémie (Albumine < 3,5 g/dl)• Diabète mal contrôlé• Usage de cannabis comestible• Infection à <i>Scedosporium apiospermum</i>• VIH avec charge virale indétectable• Antécédents de chirurgie thoracique• Antécédents de pleurodèse (acte médical permettant de refermer la cavité pleurale à la suite d'un pneumothorax ou d'un épanchement pleural⁴⁸)• Ventilation mécanique• Retransplantation > 1 an pour BOS

2.3.1 : Contre-indications absolues

Les contre-indications absolues réfèrent à des conditions dont la présence est associée à un risque trop élevé pour effectuer la procédure avec succès, une augmentation significative des risques d'effets néfastes après la chirurgie ou encore une dangerosité quant au fait de procéder à la transplantation.² En présence de contre-indications absolues, les centres de transplantation ne devraient pas procéder à la transplantation pulmonaire, sauf en cas de circonstances exceptionnelles ou atténuantes.²

2.3.2 : Facteurs de risque considérables

Les facteurs de risque considérables sont des conditions qui, lorsque présentes, augmentent de façon substantielle les risques d'effets néfastes, ou pour lesquelles la littérature actuelle est insuffisante pour recommander une transplantation pulmonaire.² Dans le cas de conditions modifiables, telles que l'IMC, celles-ci devraient être prises en charge avant la transplantation pulmonaire lorsque possible.² En effet, un IMC marginal ($< 16 \text{ kg/m}^2$ et $> 35 \text{ kg/m}^2$), tout comme un faible statut fonctionnel et la fragilité sont notamment associés à une augmentation du risque de complications pendant et après la transplantation et de mortalité après la greffe pulmonaire.^{19,49} Cela souligne l'importance d'assurer une évaluation et des suivis en nutrition ainsi qu'en physiothérapie pour assurer un statut pondéral et fonctionnel adéquat en vue de la transplantation pulmonaire. Cependant, certaines conditions, telles que l'âge, ne sont pas modifiables. Malgré qu'aucun âge maximal ne soit considéré comme étant une contre-indication absolue, une augmentation de l'âge à la greffe est associée à une survie post-greffe réduite.^{3,7} (Tableau 1).

2.3.3 : Facteurs de risque

Les patients présentant une ou plusieurs conditions dans la liste des facteurs de risque (Tableau 1) pourraient développer des effets indésirables à court et/ou à long terme après la transplantation, surtout en présence de plusieurs de ces conditions. Par exemple, la présence de

RGO, d'une dysmotilité œsophagienne ou encore de la gastroparésie, est associée à une augmentation des risques d'aspiration et de CLAD.^{50,51} Un contrôle optimal de ces conditions avant et après la transplantation pulmonaire est donc de mise pour limiter les complications post-greffe.

2.4 : Caractéristiques des receveurs

Au fil du temps, le portrait des receveurs de transplantation pulmonaire a changé, notamment dû à une variation au niveau de la répartition des maladies de base indiquant la nécessité d'une transplantation pulmonaire³ (Tableau 2). En effet, l'arrivée de nouveaux modulateurs de la protéine CFTR a permis de réduire considérablement le nombre de patients avec FK requérant une transplantation pulmonaire, alors que de plus en plus de patients avec FP atteignent un stade terminal nécessitant une transplantation pulmonaire.^{2,3} Cela dit, les patients avec FP sont généralement des hommes plus âgés chez qui l'obésité abdominale est plus fréquente, alors que les patients avec FK sont plus jeunes et présentent un poids plus faible lorsqu'une transplantation pulmonaire est requise.^{3,21} Ces changements ont également eu des répercussions au niveau de la répartition des sexes ainsi que de l'âge médian et du statut pondéral au moment de l'admission pour la transplantation pulmonaire (Tableau 2). En effet, selon les plus récentes données issues du registre international de l'ISHLT, la proportion d'hommes recevant une transplantation pulmonaire a augmenté de façon constante et significative, passant ainsi de 52% entre les années 1992 et 2000 à 58% entre les années 2010 et 2018.³ Quant à l'âge médian, bien que le vieillissement général de la population et une plus grande acceptation des candidats plus âgés aient joué un rôle, celui-ci a augmenté de 50 à 57 ans entre les années 1992-2000 et 2010-2018.³ La plus grande proportion de receveurs avec FP semble également avoir eu un impact sur le statut pondéral au moment de la greffe. Effectivement, entre les années 1992 et 2000, le poids et l'IMC médians étaient respectivement estimés à 75,7 kg et 25,0 kg/m², alors que ceux-ci étaient estimés à 80,0 kg et 26,5 kg/m² entre 2010 et 2018.³ Des changements ont également été observés quant à la proportion des receveurs vivant avec un diabète avant la transplantation, qui est passée de 6,1% à 20,1% entre les années 1992 et 2000 et les années 2010 et 2018³ (Tableau 2).

Tableau 2. – Évolution des caractéristiques des receveurs au moment de la transplantation pulmonaire

Caractéristiques des receveurs	1992 – 2000	2001 – 2009	2010 – 2018
Maladies pulmonaires de base (%)			
MPOC	50,7	37,4	24,9
FK	14,5	13,9	11,5
FP	14,7	27,8	36,6
Retransplantation	2,5	3,8	3,8
Autres	17,6	17,1	23,2
Âge médian à la greffe (années)	50	54	57
Sexe (%)			
Hommes	51,9	55,6	58
Femmes	48,1	44,4	42
Poids à la greffe (kg)	75,7	78,0	80,0
IMC à la greffe (kg/m ²)	25,0	25,7	26,5
Diabète (%)	6,1	15,2	20,1

Note : Données tirées du registre international de l'ISHLT de 2021³

2.5 : Paramètres de la fonction pulmonaire

Les tests de fonction pulmonaire, tels que la spirométrie et la pléthysmographie, sont d'une grande utilité pour procéder au diagnostic et à la gestion d'une variété d'atteintes pulmonaires, dont la fonction du greffon à la suite d'une transplantation pulmonaire. Il s'agit de tests de physiologie respiratoire permettant de mesurer divers volumes et débits respiratoires, donnant ainsi un indice quant à la capacité à faire passer l'air dans les voies respiratoires et faire entrer l'oxygène dans la circulation sanguine.⁵² En plus des paramètres physiologiques, certains paramètres radiologiques pouvant être observés par techniques d'imagerie, telles que les scans thoraciques et la radiographie (rayons X) des poumons (RXP) permettent d'obtenir davantage d'informations pour mieux comprendre les changements observés au niveau des tests de fonction respiratoire.

2.5.1 : Paramètres respiratoires physiologiques

La spirométrie est un test de fonction pulmonaire simple et rapide qui permet de mesurer le volume d'air pouvant être expiré des poumons et la vitesse avec laquelle l'air sort des voies respiratoires, ce qui en fait un outil essentiel pour procéder au diagnostic et à la gestion de diverses atteintes pulmonaires.⁵³ Lors de ce test effectué par des inhalothérapeutes, les patients doivent prendre une inspiration forcée, complète et profonde, puis expirer l'air le plus rapidement possible dans un tube connecté au spiromètre, et ce jusqu'à l'atteinte de l'expiration forcée.⁵² Le test est répété à trois reprises afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles. La spirométrie permet entre autres de mesurer le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et la capacité vitale forcée (CVF), des volumes et débits respiratoires importants pour évaluer la fonction pulmonaire.^{13,53}

Le VEMS est défini comme étant le volume d'air expulsé lors de la première seconde d'une expiration forcée effectuée à la suite d'une inspiration complète.⁵³ Le VEMS est influencé par la résistance du passage de l'air dans les poumons, le calibre des voies respiratoires, le recul élastique ainsi que la compliance des poumons.^{22,54} Quant à la CVF, il s'agit du volume d'air expiré lors d'une expiration forcée faite à la suite d'une inspiration forcée.⁵² Tout comme le VEMS, la CVF est également influencée par la compliance des poumons, mais aussi par la force des muscles respiratoires ainsi que le trappage aérien.²² D'ailleurs, le temps alloué pour compléter l'expiration forcée lors de la spirométrie doit être assez long afin de ne pas sous-estimer la CVF. Le ratio VEMS/CVF, aussi connu sous le nom d'indice de Tiffeneau, permet de différencier une atteinte pulmonaire obstructive d'une atteinte pulmonaire restrictive.⁵⁵ Un désordre pulmonaire obstructif est caractérisé par une diminution du ratio VEMS/CVF $< 0,7$ causé par une diminution du VEMS sans diminution marquée de la CVF, reflétant ainsi une diminution de la vitesse du passage de l'air dans les voies respiratoires due à une réduction de leur diamètre.^{22,53,56,57} Lorsque la CVF est également abaissée et que le ratio VEMS/CVF demeure $\geq 0,7$, cela indique plutôt la présence d'une restriction respiratoire.^{22,53} La restriction pulmonaire correspond à une diminution de la capacité à atteindre l'expansion optimale des poumons, se reflétant ainsi par une diminution de la capacité pulmonaire totale (CPT) et de la CVF.^{54,57} Celle-ci peut être due à

de nombreux désordres neuromusculaires, tels qu'une diminution de la force des muscles respiratoires, une paralysie du diaphragme, une augmentation de la rigidité du parenchyme ou de la cage thoracique, la présence de myasthénie ou encore une blessure de la colonne cervicale.⁵⁵ Un désordre pulmonaire restrictif peut également se développer en présence d'obésité^{22,55} et lors de la formation de fibrose pulmonaire ou d'atélectasie menant à une perte d'alvéoles pulmonaires fonctionnels.⁵⁴ Cependant, lors d'une obstruction pulmonaire sévère, la CVF peut être faussement abaissée par la présence de trappage aérien augmentant ainsi le volume d'air restant dans les poumons à la fin de l'expiration complète.^{13,17} L'interprétation d'une CVF abaissée doit donc être faite avec précaution. Ainsi, la CPT est la mesure la plus fiable permettant d'identifier la présence de restriction pulmonaire.⁵³ Cette mesure est définie comme étant le volume d'air se trouvant dans les poumons à la suite d'une inspiration maximale, et est influencée par la force des muscles inspiratoires ainsi que la compliance des poumons et du thorax.^{22,54} Or, puisque la CPT ne peut pas être mesurée par la spirométrie, l'utilisation de la pléthysmographie est requise.

La pléthysmographie est un test qui permet de déterminer le volume d'air dans les poumons à la suite d'une inspiration profonde, puis le volume d'air restant dans les poumons après une expiration complète et forcée.⁵² Cette technique nécessite que le patient se tienne debout dans une cabine étanche à laquelle est branché un spiromètre qui enregistre les variations de pression lors des inspirations et expirations.⁵⁴ Ainsi, en plus de mesurer la CPT, la pléthysmographie permet d'obtenir le VEMS et la CVF, mais également le volume résiduel (VR).^{52,54} Le VR correspond au volume d'air se trouvant dans les poumons à la suite d'une expiration forcée effectuée à la suite d'une inspiration forcée.⁵⁴ Celui-ci est déterminé par la force des muscles expiratoires, la compliance du système respiratoire et la présence d'obstruction pulmonaire.⁵⁴ En effet, en cas d'obstruction pulmonaire, la présence d'hyperinflation peut augmenter le VR.^{13,54}

2.5.2 : Paramètres respiratoires radiologiques

Les diverses techniques d'imagerie thoracique permettent de bien compléter les tests de physiologie respiratoire en fournissant des informations supplémentaires sur l'atteinte respiratoire. Lors d'une atteinte obstructive, les imageries thoraciques peuvent montrer la présence d'anomalies au niveau des voies respiratoires, notamment le développement de bronchiectasie ou encore de trappage aérien.¹³ En effet, la présence de bronchiectasie peut également être développée à la suite de la transplantation pulmonaire due à des infections pulmonaires répétées, entraînant ainsi une dilatation irréversible des bronches et un épaississement des parois bronchiques.⁵⁸ Quant au trappage aérien, ce dernier est généralement observé lors des imageries faites pendant l'expiration et correspond à une rétention d'air dans les voies respiratoires engendrant une obstruction partielle de celles-ci.⁵⁸

Dans le cas d'une atteinte restrictive, les anomalies observées par le biais des techniques d'imagerie se situent plutôt au niveau du parenchyme pulmonaire et/ou de la plèvre.^{13,17} Parmi ces anomalies se trouvent les opacités en verre dépoli, les consolidations ainsi que l'épaississement pleural, dont la présence est associée à une diminution de la CPT.^{13,17} Une opacité est un terme non-spécifique permettant de désigner la présence de tout élément pouvant atténuer le rayonnement des rayons-X, rendant ainsi une région des poumons plus opaque sur les images radiologiques.⁵⁸ Cependant, les opacités pulmonaires et l'épaississement pleural peuvent être causés par une grande variété de phénomènes (affaissement des alvéoles, épaississement interstitiel, infections pulmonaires, cancer pulmonaire, RAS, toxicité médicamenteuse) et n'indiquent en rien la nature des anomalies observées sur les imageries pulmonaires.^{13,17,58-60} L'interprétation adéquate de ces anomalies par les radiologistes ainsi que les chercheurs étudiant les phénotypes du CLAD est donc primordiale afin de poser le bon diagnostic. Les opacités en verre dépoli ainsi que les consolidations sont des types d'opacités causées par l'épaississement des parois alvéolaires ou le remplissage des espaces alvéolaires par un quelconque élément, tels que des fluides, des cellules ou encore du tissu fibreux.^{58,59} Cependant, dans le cas des consolidations, l'atteinte pulmonaire s'étend jusqu'au vaisseaux sanguins entourant les alvéoles, rendant ainsi les poumons plus fermes et solides.⁵⁸

2.6 : Classification du CLAD

Le diagnostic du CLAD se fait lors d'une diminution irréversible du VEMS $\geq 20\%$ par rapport au VEMS de base en l'absence de causes sous-jacentes connues, telles qu'une pneumonie, une sténose des voies respiratoires ou encore un gain de poids.¹³ Le VEMS de base correspond à la moyenne des deux meilleures valeurs de VEMS mesurées après la greffe, avec un intervalle ≥ 3 semaines entre les deux mesures.¹³ La baisse $\geq 20\%$ du VEMS de façon prolongée et irréversible est un critère essentiel pour poser un diagnostic de rejet chronique. Ainsi, une diminution des volumes pulmonaires ne serait pas considérée comme étant un rejet chronique si le VEMS n'est pas abaissé $\geq 20\%$.¹³ On s'appuie ensuite sur d'autres paramètres physiologiques ainsi que des paramètres radiologiques pour déterminer le phénotype développé chez un patient.^{13,17} Ces caractéristiques sont résumées dans le Tableau 3. Compte tenu des pronostics grandement variables entre les phénotypes, la classification adéquate est d'une grande importance.

Tableau 3. – Critères diagnostiques des phénotypes du CLAD selon la classification de l'ISHLT 2019¹³

Phénotypes	Critères diagnostiques		
	VEMS/CVF < 0,7 ¹	CPT $\leq 90\%$ et/ou CVF $\leq 80\%$ ²	Opacités parenchymateuses ³
BOS	X		
RAS		X	X
Mixte ⁴	X	X	X
Non-défini ⁵	X	X	
	X		X

Notes :

1. Un ratio VEMS/CVF < 0,7 est associé à une obstruction pulmonaire
2. La restriction pulmonaire est définie par une diminution de $\geq 10\%$ de la CPT et/ou de $\geq 20\%$ de la CVF par rapport à leur valeur de base respective
3. Les opacités pulmonaires réfèrent à des opacités parenchymateuses causées par le développement de fibrose pulmonaire et/ou pleurale, telles que des opacités en verre dépoli, des consolidations ou encore des opacités linéaire ou réticulaire, avec ou sans épaissement pleural
4. Le phénotype mixte inclut également les cas de transition d'un BOS vers un RAS et vice-versa
5. Le phénotype non défini regroupe 2 sous-catégories : un ratio VEMS/CVF < 0,7 accompagné soit d'une diminution de la CPT et/ou de la CVF, ou par la présence d'opacités parenchymateuses persistantes.

2.6.1 : Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS)

Le BOS est le phénotype du CLAD le plus commun. On estime que près de 70% des patients développent ce type de rejet.^{16,61-63} Il s'agit d'un phénotype obstructif causé par la formation de tissu fibreux dans les petites voies respiratoires, rendant ainsi le passage de l'air plus difficile.¹⁷ Le BOS est donc défini par une diminution du VEMS sans diminution marquée de la CVF, ce qui engendre une diminution du ratio VEMS/CVF $< 0,7$.¹³ (Tableau 3). De plus, les imageries thoraciques des patients développant un BOS peuvent présenter un trappage aérien sans signe de fibrose pulmonaire.

2.6.2 : Restrictive Allograft Syndrome (RAS)

Le RAS est un phénotype affectant environ 30% des greffés pulmonaires développant un CLAD.^{16,61-63} Celui-ci est caractérisé par le développement d'une restriction pulmonaire causée par la formation de fibrose au niveau des tissus pulmonaires périphériques ayant pour effet de réduire les volumes pulmonaires.¹⁷ Ainsi, le RAS est défini par une diminution de $\geq 10\%$ de la CPT et/ou de $\geq 20\%$ de la CVF par rapport à leur valeur de base respective^{13,17,64} (Tableau 3). La CVF de base est définie comme étant la moyenne entre les deux mesures de la CVF obtenues au même moment que les deux mesures de VEMS utilisées pour déterminer le VEMS de base.^{13,17} Quant à la CPT de base, celle-ci est définie comme étant la valeur moyenne entre les deux mesures de CPT obtenues en même temps ou le plus près possible des deux mesures de VEMS utilisées pour déterminer le VEMS de base.^{13,17} La fibrose entraînant la baisse de la CVF et/ou de la CPT pourra être observée sur les imageries thoraciques par la présence d'opacités parenchymateuses (opacités en verre dépoli, consolidations, opacités linéaires ou réticulaires) avec ou sans épaissement pleural et ce, de façon persistante, soit pendant ≥ 3 mois consécutifs malgré l'application des traitements thérapeutiques adéquats, tels que la prise d'antibiotiques en cas de d'infection respiratoire pouvant engendrer le développement d'anomalies radiographiques.⁶³

2.6.3 : Phénotype mixte

Certains patients peuvent développer un phénotype mixte qui se caractérise par la coexistence d'obstruction et de restriction. Ainsi, le phénotype mixte est défini par un ratio VEMS/CVF $< 0,7$, une diminution $\geq 20\%$ de la CVF et/ou $\geq 10\%$ de la CPT, et par la présence d'opacités parenchymateuses persistantes observées aux imageries thoraciques¹³ (Tableau 3). Cependant, les imageries thoraciques pourraient également révéler la présence de trappage aérien causé par l'obstruction pulmonaire.⁶⁵ Le phénotype mixte inclut également les patients dont le BOS évolue vers un RAS au fil du temps et vice-versa.¹³

2.6.4 : Phénotype non défini

Le dernier phénotype connu de la littérature est le phénotype non défini. Il s'agit d'un phénotype regroupant deux sous-catégories dont le point commun est un ratio VEMS/CVF $< 0,7$.¹³ D'un côté, la baisse du ratio VEMS/CVF est accompagnée par une diminution $\geq 20\%$ de la CVF et/ou $\geq 10\%$ de la CPT, alors que de l'autre, cette diminution est accompagnée par la présence d'opacités parenchymateuses observées aux imageries thoraciques¹³ (Tableau 3).

2.7 : Physiopathologie du CLAD

Après une greffe, la prise de médicaments immunosuppresseurs à vie est essentielle pour limiter l'activité du système immunitaire et ainsi limiter les risques de rejet du greffon. Or, l'immunité innée et l'immunité adaptative (ou acquise) peuvent être réactivées par divers phénomènes, pouvant ainsi déclencher la cascade menant au développement des divers phénotypes du CLAD.⁶⁶

2.7.1 : Immunité innée

Le système immunitaire inné peut être stimulé via l'activation des *toll-like receptors* (TLR), une famille de récepteurs exprimés à la surface de plusieurs types de cellules, dont les cellules épithéliales des voies respiratoires.⁶⁷ Les récepteurs TLR peuvent être activés par une variété

d'éléments exogènes (bactéries, virus, champignons, polluants, allergènes) ou endogènes (RGO, ischémie de reperfusion, dysfonction primaire du greffon (DPG), dommages alvéolaires diffus (DAD)).^{65,66,68-71} L'activation des récepteurs TLR engendre la libération d'une multitude de cytokines pro-inflammatoires, chimiokines et facteurs de croissance, qui ont pour effet de stimuler le recrutement de neutrophiles, éosinophiles, et cellules *natural killers* (NK).^{66,72-74} Parmi les cytokines libérées se trouvent l'interleukine (IL)-8, un médiateur important du recrutement et de l'activation des neutrophiles, ainsi que l'IL-1 α , dont la libération est généralement déclenchée par une infection à *Pseudomonas* et qui aura pour effet d'activer les fibroblastes.^{66,72,75,76}

Le recrutement des neutrophiles a pour effet d'augmenter la production de radicaux libres et de diverses protéases, dont la présence prolongée engendre des dommages aux cellules épithéliales des poumons, suivi d'une formation excessive de fibrose telle qu'observée lors du développement du CLAD.^{66,77,78} Ainsi, la présence élevée de neutrophiles au lavage broncho-alvéolaires (LBA) des greffés pulmonaires est considérée comme un facteur prédictif du CLAD.^{63,66,77,79-81} Tout comme les neutrophiles, les éosinophiles auraient également pour effet d'augmenter la production de radicaux libres, engendrant ainsi des dommages au greffon par un remodelage inadéquat de ce dernier.⁶⁶ La présence d'éosinophiles au LBA serait également associée au développement du CLAD, plus particulièrement le RAS.^{63,66,80,82,83} Quant aux cellules NK, celles-ci seraient peu affectées par la thérapie immunosuppressive et auraient tendance à migrer vers les poumons en cas de développement du CLAD.⁶⁶ Malgré le fait que l'activation des cellules NK engendre la libération de protéines cytolytiques et de cytokines (*Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α , interféron (IFN)- γ), certains travaux suggèrent des effets favorables et une meilleure fonction du greffon à long terme lorsque les cellules NK sont activées.^{66,84-86}

L'exposition soutenue aux radicaux libres, facteurs de croissance, protéases et molécules pro-inflammatoires a pour effet de favoriser une activation immunitaire continue ainsi qu'un état inflammatoire chronique qui engendre la formation excessive et irréversible de tissu fibreux et de lésions tissulaires excédant la capacité de réparation et de régénération adéquate du greffon.^{65,66} L'altération des processus de remodelage et de cicatrisation mène à une destruction

graduelle du greffon.⁶⁶ L'activation de l'immunité innée et la dégradation du greffon qui s'ensuivent favorisent l'activation de l'immunité adaptative, engendrant ainsi une rétroaction positive qui amplifie les réponses immunitaires en plus de contribuer à la transition d'un phénomène aigu vers un processus chronique.⁶⁶

2.7.2 : Immunité adaptative (humorale)

L'immunité adaptative peut également être activée par le développement d'un rejet cellulaire aigu (*acute cellular rejection* ; ACR), d'une bronchiolite lymphocytaire ou encore par un mésappariement du complexe *human leucocyte antigen* (HLA) entre le donneur et le receveur.^{63,66,87,88} Ces phénomènes sont associés au développement de *donor-specific antibodies* (DSA), un groupe d'anticorps dirigés vers le complexe HLA du donneur.^{14,66,87,89} Le développement de DSA a pour effet d'activer le système du complément, une cascade biochimique lors de laquelle de nombreuses enzymes engendrent la libération de molécules pro-inflammatoires et le recrutement de cellules immunitaires.^{66,87} L'activation du système du complément favorise donc des dommages aux cellules épithéliales des voies respiratoires ainsi que la destruction du greffon.^{66,87} Ainsi, la production de DSA est associée à un développement plus précoce du CLAD, en particulier du phénotype RAS.^{89,90}

2.7.3 : Physiopathologie du BOS

Le BOS et le RAS sont tous deux caractérisés par le développement de fibrose et partagent plusieurs facteurs de risque (Tableau 4), ce qui suggère la présence de certains mécanismes physiopathologiques communs. Toutefois, leur développement respectif se distingue à plusieurs niveaux, notamment le moment d'apparition d'un DAD. En effet, les DAD sont des changements histologiques non spécifiques, c'est-à-dire des modifications faites au niveau de la structure des tissus pulmonaires pouvant être causés par une multitude de facteurs, tels que des infections, des médicaments, l'exposition à des particules aériennes ou tout autre élément pouvant endommager les poumons.⁹¹ Lorsque développé de façon précoce (≤ 3 mois après la greffe), le développement d'un DAD est associé au BOS, alors qu'un DAD plus tardif (> 3 mois après la

greffe) est plutôt associé au RAS.^{71,92} Lors du développement du BOS, l'exposition aux divers facteurs endogènes et exogènes engendrent des dommages au niveau des bronchioles. Ainsi, la cascade immunologique, au cours de laquelle des cytokines pro-inflammatoires sont libérées et la formation irréversible de fibrose enclenchée, a lieu au niveau des bronchioles, ce qui obstrue partiellement ou complètement la lumière des bronchioles et limite le passage de l'air dans celles-ci.^{13,93}

2.7.4 : Physiopathologie du RAS

Comme le RAS est un phénotype qui a été défini plus récemment, sa physiopathologie est moins bien connue que celle du BOS. La physiopathologie du RAS serait caractérisée par une progression séquentielle de l'atteinte dont la pneumopathie organisée fibreuse aiguë (*acute fibrinous and organizing pneumonia*; AFOP) constituerait la première phase.^{17,94,95} En effet, en plus de déclencher la cascade suivant l'activation de l'immunité innée et humorale, l'exposition aux divers facteurs endogènes et exogènes cause des DAD pouvant évoluer vers une AFOP.^{17,95-97} L'AFOP est caractérisée par le dépôt de fibrine intra-alvéolaire au niveau péri-bronchiolaire, sous-pleural et para-septal, accompagné d'une prolifération fibroblastique dans les espaces alvéolaires.^{17,96} Or, un fonctionnement défectueux des macrophages ou la présence de DAD répétés peut favoriser une transition de l'AFOP vers une fibroélastose intra-alvéolaire (*intra-alveolar fibroelastosis*; IAFE) en raison d'une résolution incomplète de l'AFOP.^{17,94,98} Ainsi, l'IAFE constituerait la seconde phase du RAS, au cours de laquelle la fibrose se forme au niveau pleural et sous-pleural, et qu'un mélange de tissu fibreux et élastique s'accumule dans les espaces intra-alvéolaires.^{17,98} Le développement de la fibrose engendre des dommages permanents au niveau du parenchyme pulmonaire, avec ou sans atteinte pleurale, ce qui détériore la fonction du greffon de façon graduelle et irréversible.^{16,17,61,71,81,95,98,99}

Tableau 4. – Facteurs de risque du BOS et du RAS.

Facteurs de risques	BOS	RAS	Références
DAD précoce	X		71,92
DAD tardif		X	71,92
RGO et microaspirations	X		66,70,81,100-102
↑ IL-8	X		63,66,79
↑ IL-6		X	80
↑ neutrophiles	X	X	63,66,77,79-81
↑ éosinophiles		X	63,66,80,82,83
Stress oxydatif	X		88
Ischémie de reperfusion	X	X	66,88
Mésappariement du complexe HLA	X	X	71,81,100
DSA		X	61,89,90
Infections (bactériennes, virales, fongiques)	X	X	13,63,81,100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	X	X	63,100,103
AMR		X	13,17,61,90,100
ACR	X	X	13,17,63,81,92,100,104
Bronchiolite lymphocytaire		X	63,82
Dysfonction primaire du greffon	X		61,71,81
↑ CRP	X	X	82,105
Femmes		X	61,106
↓ âge		X	16,62

ACR, *Acute cellular rejection*; AMR, *Antibody-mediated rejection*; CRP, Protéine C réactive; DAD, dommage alvéolaire diffus; DSA, *Donor specific antibody*; HLA, *Human leucocyte antigen*; IL, Interleukine; RGO, Reflux gastro-œsophagien

2.8 : Impact du statut pondéral sur la fonction pulmonaire

L'obésité est un problème de santé publique majeur affectant tous les groupes d'âge et classes sociales, et dont la prévalence mondiale a triplé depuis 1975.¹⁰⁷ En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids et plus de 650 millions d'entre eux, soit 11% de la population mondiale, étaient obèses.¹⁰⁷ Or, l'embonpoint et l'obésité abdominale constituent un facteur de risque majeur de morbidité et de mortalité. En effet, chaque augmentation d'IMC causée par un

gain de poids abdominal est associée à une augmentation du risque de développer diverses maladies non transmissibles, telles que des maladies cardiovasculaires, le diabète, des désordres musculosquelettiques ainsi que certains types de cancers.¹⁰⁷ De plus, l'obésité augmente les risques d'infections en plus d'être reconnue pour avoir un impact négatif sur la fonction pulmonaire, non seulement en lien avec des facteurs mécaniques, mais également par le biais de facteurs pro-inflammatoire et métaboliques.^{22,108,109}

2.8.1 : Facteurs mécaniques

Il est bien documenté que l'accumulation de tissu adipeux au niveau de la cage thoracique et/ou de la cavité abdominale altère les propriétés mécaniques du système respiratoire.^{22,110-112} En effet, la présence excessive de tissu adipeux au niveau de la cage thoracique réduit la compliance des poumons en exerçant une pression sur ceux-ci et en limitant l'espace disponible à leur expansion optimale, l'accumulation de tissu adipeux au niveau abdominal limite donc la capacité d'abaissement du diaphragme lors de l'inspiration.^{22,109,112-114} Ainsi, la capacité inspiratoire est limitée, ce qui réduit la capacité expiratoire par le fait même.^{110,111,113} De plus, certains facteurs, tels qu'une augmentation du volume sanguin thoracique, la fermeture de certaines voies respiratoires entraînant de l'atélectasie ainsi qu'une augmentation de la surface de tension alvéolaire pourraient jouer un rôle dans la diminution de la compliance respiratoire suite à une augmentation de l'IMC.¹¹³

Les facteurs mécaniques découlant de l'embonpoint et de l'obésité abdominale peuvent ainsi avoir des répercussions sur les divers paramètres de la fonction pulmonaire.^{22,108} En effet, l'augmentation de l'IMC est significativement corrélée à la diminution de certains volumes respiratoires, notamment le volume de réserve expiratoire et la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), dont la diminution est la plus documentée auprès des individus en surpoids ou obèses.^{22,108,109,111,114} De plus, le VEMS, la CVF et la CPT seraient également réduits en cas d'embonpoint ou d'obésité abdominale, bien que les données portant sur la réduction de ces paramètres pulmonaires en cas d'embonpoint/obésité semblent mitigées. En effet, certains

auteurs ont constaté une diminution significative du VEMS, de la CVF et de la CPT seulement en cas d'obésité sévère ($IMC > 50,0 \text{ kg/m}^2$),^{22,115} alors que d'autres auteurs ont observé une diminution significative du pourcentage de la valeur prédite du VEMS et de la CVF chez les individus en embonpoint et obèses par rapport aux individus dont l'IMC est classé comme étant normal.¹⁰⁸ Toutefois, l'IMC ne tient pas compte de la composition corporelle et ne permet pas de distinguer la masse adipeuse de la masse musculaire.¹¹⁶ Ainsi, le tour de taille et le ratio taille/hanche seraient davantage pertinents pour décrire l'association entre le statut pondéral et la fonction pulmonaire étant donné que ceux-ci prédisent davantage la réduction des volumes respiratoires.^{22,109,116} De plus, le changement de poids aurait également un impact sur la fonction pulmonaire. En effet, malgré le fait que le VEMS et la CVF diminuent de façon naturelle avec le vieillissement,^{13,117} un gain de poids modéré ($0,25 - 1,0 \text{ kg/an}$) ou élevé ($> 1,0 \text{ kg/an}$) au fil du temps est associé à un déclin accéléré du VEMS et de la CVF, autant pour les personnes de poids normal, que les personnes en embonpoint ou obèses.¹¹² À l'inverse, une perte de poids modérée ($< 0,25 \text{ kg/an}$) chez des individus obèses a été associée à une atténuation du déclin de la fonction pulmonaire au fil du temps.¹¹²

Considérant que l'embonpoint et l'obésité sont fortement associés à une diminution de la CRF, et que tout processus réduisant la CRF a pour conséquence d'augmenter la résistance du passage de l'air dans les voies respiratoires,²² cela suggère qu'un surplus pondéral est associé à la présence d'une obstruction pulmonaire. Toutefois, étant donné qu'un gain pondéral a pour effet de réduire davantage la CVF que le VEMS, menant à un ratio VEMS/CVF inchangé ou même augmenté, cela suggère plutôt que les facteurs mécaniques de l'embonpoint et de l'obésité sont plutôt associés à une restriction pulmonaire.^{22,108,112}

2.8.2 : Facteurs inflammatoires

Les impacts mécaniques associés à l'embonpoint et l'obésité découlent surtout d'un surplus pondéral au niveau abdominal. Toutefois, l'obésité en soi, même lorsque périphérique, est caractérisée par un changement au niveau des fonctions du tissu adipeux pouvant engendrer le

développement d'une inflammation systémique.^{22,118,119} Or, l'inflammation systémique découlant de l'obésité a pour effet d'augmenter la libération de divers médiateurs pro-inflammatoires par le tissu adipeux et les macrophages, dont la présence est augmentée dans le tissu adipeux viscéral et sous-cutané.^{22,109,112,120-123} Parmi ces médiateurs pro-inflammatoires se trouvent la protéine C réactive (CRP), le TNF- α , le chemokine ligand 2 (CCL2), ainsi que plusieurs interleukines (IL-1 β , IL-6 et IL-8), dont la libération peut avoir des impacts négatifs sur la fonction pulmonaire.^{109,112,118,124-126}

L'augmentation des niveaux de CRP constitue un facteur de risque d'une baisse de la fonction pulmonaire. En effet, même lorsque l'on considère le sexe, l'IMC, le statut tabagique ainsi que la présence d'asthme ou d'autres problèmes de santé, une augmentation de la CRP est significativement corrélée avec une diminution du VEMS et de la CVF.^{118,127} Cependant, l'augmentation de la CRP chez les hommes est associée à une diminution plus importante de la CVF par rapport aux femmes.¹¹⁸ Quant au TNF- α , il s'agit d'une cytokine pro-inflammatoire dont la production par le tissu adipeux est associée au développement d'emphysème et de fibrose pulmonaire, ainsi qu'au recrutement des neutrophiles au niveau des voies respiratoires.^{128,129} Pour ce qui est des interleukines, leur impact sur la fonction pulmonaire demeure à élucider. Toutefois, l'IL-8 étant un facteur de risque du CLAD, son augmentation contribue à la formation de fibrose dans le greffon en favorisant le recrutement et l'activation des neutrophiles.^{63,66,79} Ainsi, il serait possible que son augmentation en contexte d'obésité contribue à la dysfonction du greffon et au développement du CLAD.

2.8.3 : Facteurs métaboliques

En plus d'avoir des impacts mécaniques et inflammatoires affectant la fonction pulmonaire, l'obésité s'accompagne de changements métaboliques pouvant engendrer le développement d'un syndrome métabolique (SM) et ainsi nuire à la fonction pulmonaire.^{109,130} Parmi ces changements métaboliques se trouvent des modifications au niveau de la sécrétion de leptine et d'adiponectine, deux hormones sécrétées par le tissu adipeux.¹³¹ La leptine est une hormone pro-inflammatoire impliquée dans la régulation des signaux de satiété et le métabolisme des

lipides.¹³¹⁻¹³³ Toutefois, celle-ci serait également impliquée dans la modulation de diverses fonctions immunitaires et respiratoires, notamment le développement néonatal des poumons et la production de surfactant, en plus de contribuer au réflexe respiratoire ainsi qu'au tonus des voies respiratoires.^{109,134-136} En revanche, bien que la leptine soit augmentée en cas d'obésité ainsi qu'à la suite d'une transplantation pulmonaire, la présence d'obésité est plutôt associée à une résistance à la leptine, ce qui peut avoir des impacts négatifs sur les fonctions pulmonaires assurées par celle-ci.^{23,112} En effet, même lorsque qu'ajusté pour l'âge et l'IMC, une augmentation de la leptine est associée à une diminution du VEMS¹³⁷, en plus de favoriser l'hypersensibilité des voies respiratoires et le développement de l'asthme.¹⁰⁹ À l'inverse, l'obésité est associée à une diminution de l'adiponectine, une hormone anti-inflammatoire ayant des effets bénéfiques au niveau du métabolisme des lipides et des glucides, et qui réduit le recrutement d'éosinophiles dans les voies respiratoires.^{23,131,138} D'ailleurs, avant la transplantation pulmonaire, la masse maigre est positivement corrélée avec les niveaux d'adiponectine.²³ Toutefois, après la greffe, le métabolisme énergétique est altéré par une augmentation de la leptine et une diminution de l'adiponectine, ce qui fait en sorte d'augmenter considérablement la masse adipeuse en plus de réduire la masse maigre.²³

Quant au SM, celui-ci est défini comme un ensemble de facteurs de risque favorisant le développement de maladies cardiovasculaires et du diabète.¹³⁹ Le SM est diagnostiqué lorsque trois des cinq facteurs de risque suivants sont présents : 1) hyperglycémie à jeun ou résistance à l'insuline; 2) hypertension artérielle; 3) taux sanguin élevé de triglycérides; 4) diminution des niveaux sanguins de HDL-cholestérol et; 5) tour de taille élevé reflétant une obésité abdominale.¹³⁹ Or, le développement du SM est associé à une diminution du VEMS et de la CVF, et ce, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'IMC, de la pratique d'activité physique ainsi que du statut tabagique.¹⁴⁰ En effet, en plus de l'obésité abdominale, la dyslipidémie, l'hyperglycémie à jeun ainsi que l'hypertension artérielle sont considérés comme étant des facteurs de risque indépendants de la diminution du VEMS et de la CVF.^{108,140} De plus, la résistance à l'insuline ainsi que la dyslipidémie contribuent aux dommages épithéliaux et à la prolifération des cellules musculaires lisses des voies respiratoires.^{141,142} Cela étant dit, les altérations métaboliques en lien

avec l'obésité et le SM sont davantage associées au développement d'une restriction pulmonaire plutôt qu'une obstruction.^{140,143-145}

Le développement d'un SM est fréquent à la suite d'une transplantation pulmonaire, notamment causé par une augmentation de la leptine et une diminution de l'adiponectine modifiant le métabolisme énergétique, mais également par la thérapie immunosuppressive.^{23,24} En effet, les corticostéroïdes ont pour effet d'augmenter la néoglucogenèse et de réduire la production d'insuline par les cellules β , tout en réduisant l'utilisation périphérique de glucose, ce qui favorise le développement d'une résistance à l'insuline.¹⁴⁶ D'ailleurs, bien que le développement d'un diabète à la suite d'une transplantation (*new-onset diabetes after transplantation* ; NODAT) soit fréquent, celui-ci serait davantage lié à la thérapie immunosuppressive qu'au développement d'une obésité post-greffe.²⁴ De plus, les corticostéroïdes augmentent la conversion des VLDL en LDL contribuant au développement de dyslipidémie, et augmentent la résistance vasculaire et la stimulation des muscles vasculaires lisses pouvant mener à l'hypertension artérielle.¹⁴⁶ Quant à la prise d'inhibiteurs de la calcineurine, ceux-ci peuvent également entraîner un gain de poids, le développement d'une dyslipidémie et d'une hypertension artérielle, en plus d'avoir des effets néphrotoxiques.¹⁴⁶

2.9 : Variation de poids après la transplantation pulmonaire

Le gain de poids est très fréquent à la suite d'une transplantation pulmonaire. En effet, au cours des deux premières années suivant la transplantation pulmonaire, la grande majorité des greffés pulmonaires accusent une augmentation significative et rapide du poids pouvant engendrer un changement d'IMC vers les catégories d'IMC plus élevées, dont l'obésité.^{6,21,23,24,147-149} Ainsi, à deux ans post-greffe, on estime que la prévalence d'embonpoint et d'obésité atteint un sommet.¹⁴⁸ Le gain de poids à la suite de la transplantation est en partie dû à la thérapie immunosuppressive, en particulier les corticostéroïdes, dont la prise est associée à une augmentation de la masse adipeuse abdominale ainsi que de l'appétit, surtout envers les aliments riches en lipides et en sucres simples.¹⁴⁶ Cependant, puisque le gain de poids se poursuit malgré

la diminution des doses de corticostéroïdes,¹⁵⁰ celui-ci serait influencé par d'autres facteurs, notamment le sexe, la maladie pulmonaire de base ainsi que le statut pondéral à la greffe.^{6,21,147} Effectivement, bien que le gain de poids post-greffe ait majoritairement lieu au cours des deux premières années, celui-ci est significativement moins élevé chez les femmes que chez les hommes.²¹ Toutefois, malgré un gain de poids plus faible observé chez les femmes, d'autres études rapportent que cette différence n'est pas significative.⁶

Quant à l'impact de la maladie pulmonaire de base, celle-ci serait prédictive du changement de poids jusqu'à 5 ans post-greffe.²¹ En effet, un diagnostic de FP est associé à une perte de poids initiale au cours de la première année post-greffe, suivie d'un gain de poids, mais dont l'amplitude est significativement plus faible que celle observée chez les patients avec MPOC.²¹ Chez les patients avec MPOC ou FK, on observe plutôt un gain de poids dès la greffe pulmonaire, dont l'amplitude est plus importante chez les patients avec MPOC malgré une stabilité de leurs apports nutritionnels et une diminution de leur masse maigre.²¹ En revanche, les patients avec FK gagnent du poids en post-greffe immédiat malgré une diminution des apports nutritionnels et la persistance de l'insuffisance pancréatique.^{6,149-151} Cette différence s'explique entre autres par la correction de l'hypermétabolisme énergétique pré-greffe des patients FK provenant notamment d'une diminution importante de la fréquence des infections respiratoires, ainsi qu'une diminution de l'énergie requise pour assurer des fonctions respiratoires adéquates.^{6,149,150} De plus, le faible IMC à la greffe fréquemment observé chez les patients FK contribue au gain de poids en post-greffe immédiat observé dans ce sous-groupe.^{21,150}

Effectivement, un gain de poids est observé dès la greffe pulmonaire chez les patients dont l'IMC est $< 25,0 \text{ kg/m}^2$ au moment de celle-ci.²¹ D'ailleurs, jusqu'à deux ans post-greffe, les patients dont l'IMC est $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ à la greffe gagnent plus de poids que les patients dont l'IMC se situe entre $18,5$ et $24,9 \text{ kg/m}^2$ au moment de la transplantation pulmonaire. À l'inverse, les patients dont l'IMC est $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ au moment de la transplantation pulmonaire perdent du poids dans les premiers mois suivant la greffe. Cette perte initiale de poids est de courte durée et laisse rapidement place à un gain de poids à 1 an et 2 ans post-greffe pour les patients en embonpoint

ou obèses à la greffe respectivement. Ce gain de poids est potentiellement causé par une diminution de l'adhérence aux recommandations nutritionnelles et de la pratique d'activité physique.²¹ Ainsi, jusqu'à deux ans post-greffe, le statut pondéral à la greffe est considéré comme un facteur prédictif du changement de poids à la suite de la transplantation pulmonaire.²¹

2.10 : Traitements du CLAD

Comme le CLAD peut engendrer une détérioration sévère de la fonction pulmonaire et qu'il existe peu de traitements efficaces pour le CLAD, une retransplantation peut être envisagée dans de rares cas afin d'éviter une insuffisance respiratoire menant au décès. Toutefois, les critères de sélection s'appliquent de la même façon que lors de la première transplantation et les chances d'obtenir des poumons viables compatibles avec le receveur demeurent limitées.² De plus, la retransplantation est associée à l'atteinte d'un moins bon VEMS maximal et constitue un facteur de risque de complications et de mortalité en soi, surtout lorsque celle-ci est effectuée à la suite d'un RAS.^{2,152,153} La retransplantation étant un traitement associé à une survie limitée, d'autres avenues ont été tentées afin de prévenir ou traiter le CLAD, mais peu d'entre elles se sont montrées efficaces. En effet, le maintien de hautes doses de corticostéroïdes (≥ 30 mg/jour) a été tenté afin de traiter le BOS.¹⁵⁴ Toutefois, en plus d'être associée à de nombreux effets secondaires indésirables, cette avenue n'a pas permis de ralentir la détérioration de la fonction pulmonaire.^{81,154} Parmi les autres approches, on retrouve l'azithromycine, un antibiotique macrolide, dont l'usage est démontré efficace dans la prévention et le traitement du BOS.^{155,156} En effet, la prise prophylactique d'azithromycine dès la transplantation pulmonaire a été associée à une augmentation significative du VEMS ainsi qu'une diminution également significative de la CRP et du niveau de neutrophiles au LBA.¹⁵⁵ Toutefois, aucune différence n'a été observée au niveau de la survie globale ainsi que de la prévalence de rejet aigu, de bronchiolite lymphocytaire ou encore de RGO.¹⁵⁵ De plus, la prise d'azithromycine chez des patients dont le BOS est déjà développé a permis de réaugmenter de façon significative le VEMS.¹⁵⁶ Bien que l'azithromycine se soit montré efficace pour la prévention et le traitement du BOS, aucune étude randomisée contrôlée ou prospective n'a été effectuée pour le RAS, le phénotype mixte et le phénotype non

défini. Or, ces phénotypes étant associés à une survie significativement plus faible à la suite de leur apparition, il est impératif d'explorer d'autres avenues afin d'identifier des traitements ou mesures préventives permettant de maintenir une bonne fonction pulmonaire le plus longtemps possible chez ces patients. Parmi les traitements potentiels à explorer se trouvent la gestion du RGO ainsi que la supplémentation en vitamine D.

2.10.1 : Reflux gastro-œsophagien

Le RGO augmente lorsque l'inspiration requiert un plus grand effort.⁸ Ainsi, la prévalence du RGO est plus élevée auprès des patients atteints d'une maladie pulmonaire terminale que dans la population générale, et sa prévalence est d'autant plus élevée après la transplantation pulmonaire.¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ Le RGO est caractérisé par le reflux du contenu gastrique et/ou duodénal qui renferme de l'acide gastrique, du mucus, des enzymes digestives ainsi que des sels biliaires.^{159,161} Bien que son mécanisme d'action demeure à éclaircir, le RGO est considéré comme étant un facteur de risque bien répertorié du CLAD, plus particulièrement le phénotype BOS.^{8,50,51,66,70,100-102}

L'augmentation de la prévalence du RGO à la suite de la transplantation pulmonaire serait non seulement en lien avec la thérapie immunosuppressive, mais également en lien avec les dommages au nerf vague pouvant être causés lors de la chirurgie.^{88,158,160} Des dommages au nerf vague peuvent engendrer de la gastroparésie, une dysmotilité œsophagienne qui augmente le temps d'exposition du bolus dans l'œsophage, et une diminution de la capacité à protéger les voies respiratoires par les réflexes de toux.^{88,157,162} De plus, à la suite de la transplantation pulmonaire, l'intubation endotrachéale ainsi qu'une fonte musculaire reliée à un séjour prolongé aux soins intensifs peuvent engendrer une dysfonction laryngo-pharyngée réduisant davantage la capacité de protection des voies respiratoires, en plus de contribuer au développement d'une dysphagie oropharyngée et à une diminution de la clairance des sécrétions.¹⁶³ Ainsi, la combinaison d'une augmentation du RGO et d'une diminution de la protection des voies respiratoires accroît de façon significative la fréquence des microaspirations de contenu gastrique et duodénal chez les greffés pulmonaires.¹⁶¹ Or, l'exposition prolongée des poumons au RGO est associée à une augmentation des neutrophiles et de diverses cytokines pro-inflammatoires (IL-8,

IL-10 et IL-1 β) pouvant déclencher la cascade immunologique menant au développement d'une inflammation chronique et à la formation de fibrose qui caractérisent le CLAD.^{66,70,100-102} En effet, la présence de pepsine et de sels biliaires au LBA constitue un marqueur d'aspiration du contenu gastrique et duodéal, et leur augmentation est associée au développement du BOS.^{70,102,161}

Toutefois, la fréquence et l'intensité des symptômes, tels que la toux et les bronchospasmes, ne seraient pas associés au degré d'atteinte du greffon.^{164,165} Ainsi, l'absence de symptômes n'indique en rien l'absence de RGO. Le RGO non-acide n'est généralement pas associé à la présence de symptômes, mais puisque des microaspirations peuvent tout de même survenir, le RGO non-acide peut également engendrer des dommages au greffon.^{8,81} Il est donc recommandé d'évaluer régulièrement la fonction œsophagienne ainsi que la présence de pepsine et de sels biliaires au LBA afin de déterminer la présence de RGO et de microaspirations.¹⁶⁶

Bien que la gestion du RGO semble être une solution efficace dans la prévention et le traitement du CLAD, les résultats présentement disponibles sont mitigés, notamment en lien avec l'approche utilisée pour réduire le RGO.^{51,70,157} En effet, la correction du RGO en vue de protéger le greffon devrait viser à réduire le plus possible la fréquence des microaspirations.⁸¹ Le traitement pharmacologique du RGO via la prise d'inhibiteurs de pompe à protons (IPP) s'est toutefois révélé inefficace et même contre-productif dans la prévention et le traitement du CLAD dans certains cas.^{8,81} Effectivement, la prise d'IPP serait associée à une augmentation du reflux non-acide favorisant les microaspirations, en plus de fournir un pH idéal contribuant à la colonisation bactérienne.⁵¹ Selon les lignes directrices de l'ISHLT/ATS/ERS, il serait plutôt recommandé de considérer une fundoplicature auprès des patients présentant un BOS avec un RGO concomitant.⁸¹ La fundoplicature consiste en une intervention chirurgicale lors de laquelle la partie supérieure de l'estomac (fundus) est enroulée autour de la partie inférieure de l'œsophage dans le but d'empêcher le contenu gastrique de remonter vers l'œsophage.¹⁶⁷ La correction du RGO par la fundoplicature a démontré un ralentissement de la perte de fonction pulmonaire, permettant de ralentir le développement du BOS et de réduire sa sévérité, améliorant la survie par le fait même.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ La fundoplicature étant associée à certains risques⁸¹, il serait pertinent

d'explorer d'autres options thérapeutiques, telles qu'une meilleure gestion du gain de poids post-greffe afin de réduire l'exposition des poumons au contenu gastrique et duodéal. En effet, l'obésité est associée à une augmentation de la dysmotilité œsophagienne, une diminution du tonus du sphincter œsophagien inférieur et à une augmentation du risque d'hernie hiatale, ce qui augmente de façon significative le risque de RGO subséquent.^{171,172} D'ailleurs, une perte de poids serait recommandée auprès des individus en embonpoint ou obèses afin de traiter le RGO.^{164,172,173}

2.10.2 : Vitamine D

La prévalence de l'ostéoporose est très élevée chez les patients en attente de greffe pulmonaire.¹⁷⁴ De plus, la thérapie immunosuppressive prise à la suite de la transplantation pulmonaire contribue à détériorer la densité minérale osseuse, augmentant ainsi les risques de fractures.^{175,176} Toutefois, une déficience en vitamine D pourrait également contribuer au développement du CLAD. En effet, en plus de son rôle bien connu au niveau du métabolisme phosphocalcique et osseux, la vitamine D aurait également des impacts sur les fonctions pulmonaire et immunitaire. Au niveau de la fonction pulmonaire, la vitamine D exercerait des effets anti-inflammatoires via l'inhibition du NF- κ B et de l'activité de la *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), ce qui atténue par le fait même le stress oxydatif et la libération des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et IL-8) impliquées dans la pathogenèse du CLAD.^{66,177} Au niveau du système immunitaire, la vitamine D augmenterait la maturation des monocytes en macrophages, ce qui lui confère des propriétés anti-infectieuses.¹⁷⁷ De plus, la vitamine D serait impliquée dans le remodelage tissulaire en inhibant l'expression de la métalloprotéinase matricielle, le recrutement des macrophages au niveau alvéolaire ainsi que l'activation des fibroblastes.¹⁷⁸ Enfin, la vitamine D permettrait d'inhiber la prolifération, la différenciation ainsi que l'activité des lymphocytes T.¹⁷⁷

Le statut en vitamine D est déterminé par le niveau sanguin de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D).¹⁷⁹ Bien qu'il n'y ait pas de consensus quant au niveau optimal de 25(OH)D, il est suggéré de viser un niveau suffisant de 75 à 125 nmol/L (30 à 50 ng/ml) afin de permettre à la

vitamine D d'assurer ses fonctions immunitaires et pulmonaires de façon optimale.¹⁷⁹ En effet, une déficience en vitamine D a été associée à une augmentation de l'incidence d'ACR et d'infections ainsi qu'une diminution de la survie post-greffe, en plus d'une augmentation de la prévalence des cancers et des maladies cardiovasculaires et auto-immunes dans la population générale.¹⁸⁰⁻¹⁸²

Considérant qu'une déficience en vitamine D est fréquente chez les greffés pulmonaires, et engendre de nombreux effets indésirables¹⁸³, il est anticipé qu'une supplémentation en vitamine D (utilisée de routine en contexte de greffe pulmonaire pour protéger la masse osseuse) mènera à une amélioration ou un meilleur maintien de la fonction pulmonaire à la suite d'une transplantation. Toutefois, lors d'un essai contrôlé randomisé fait à double aveugle auprès de greffés pulmonaires, la prise mensuelle de 100 000 UI de vitamine D pendant 2 ans ne s'est pas montrée efficace dans le maintien de la fonction pulmonaire par rapport au groupe contrôle recevant un placebo.¹⁷⁹ En effet, bien que les niveaux de vitamine D étaient supérieurs dans le groupe d'intervention trois ans après la greffe, la prévalence de CLAD, d'ACR, de bronchiolite lymphocytaire et d'infection ainsi que la survie sans CLAD étaient similaires dans les deux groupes.¹⁷⁹ Cela étant dit, le CLAD pouvant se développer sur une période supérieure à 3 ans suivant la transplantation pulmonaire pour un nombre considérable de patients, il serait pertinent de refaire des études similaires sur une plus longue période d'observation.

Chapitre 3 – Problématique, hypothèses et objectifs

3.1 Problématique

Partout à travers le monde, la prévalence de maladies pulmonaires évoluant vers un stade terminal qui nécessite une transplantation pulmonaire est en augmentation.^{2,3,25} Toutefois, les poumons considérés acceptables pour un don d'organe constituent une ressource rare à laquelle un nombre limité de patients ont accès.⁴ Ainsi, un grand nombre de critères de sélection et de facteurs de risque doivent être considérés afin que les poumons disponibles soient octroyés aux patients qui en tireront les meilleurs bénéfices en termes de survie et de qualité de vie à la suite de la transplantation pulmonaire.²

Bien que la qualité de vie soit améliorée à la suite de la transplantation pulmonaire, le CLAD est une complication fréquente qui réduit de façon marquée la survie à moyen-long terme.^{9,13} Le CLAD regroupe quatre phénotypes distincts (BOS, RAS, mixte et non défini) qui se manifestent par la présence d'une atteinte pulmonaire obstructive ou restrictive, ou encore une combinaison des deux. Les mécanismes menant au développement des divers phénotypes du CLAD demeurent peu connus, en particulier pour les phénotypes mixte et non défini, ce qui limite l'identification d'avenues thérapeutiques potentielles visant à prévenir le développement du CLAD ou sa progression. Toutefois, certains facteurs de risque du CLAD sont bien établis, dont plusieurs peuvent être engendrés par des facteurs mécaniques, inflammatoires ou métaboliques associés à l'obésité et qui ont des effets indésirables sur la fonction pulmonaire, notamment le développement d'une restriction pulmonaire.^{22,80,108,112,140,143-145} L'obésité à la greffe est associée à une augmentation des risques de complication et de décès après la greffe, en plus de favoriser un gain de poids post-greffe plus important.^{2,21} D'ailleurs, le gain de poids après la greffe pulmonaire est fréquent et peut également avoir un impact sur la survie post-greffe.²⁰⁻²⁴

Ainsi, il serait attendu que les patients obèses à la greffe et ceux dont le gain de poids post-greffe est plus important développent davantage les phénotypes du CLAD caractérisés par la présence de restriction pulmonaire (RAS, mixte, non défini), et que cela leur confère une moins bonne

survie après la greffe. Toutefois, aucune étude n'a permis de documenter l'évolution pondérale post-greffe des diverses catégories du CLAD ou encore de démontrer que la restriction observée en contexte d'obésité soit associée au développement des phénotypes restrictifs du CLAD. De plus, aucune étude n'a permis de savoir si le statut pondéral à la greffe et son évolution en post-greffe influencent la survie par l'entremise des divers phénotypes du CLAD ou si d'autres facteurs sont en jeu. Pourtant, de telles connaissances pourraient contribuer à mieux adapter les interventions faites visant à limiter le développement du CLAD et sa progression. Enfin, bien que la présence de restriction pulmonaire et d'opacités parenchymateuses contribue à réduire de façon significative la survie post-greffe chez les patients développant le RAS par rapport à ceux développant le phénotype BOS,^{16-18,63,71,98,99,184} très peu d'informations sont disponibles quant à la survie des patients qui développent les phénotypes mixte ou non défini.

3.2 Hypothèses de recherche

Les hypothèses qui guident ce projet sont les suivantes :

- 1) L'évolution pondérale à la suite de la transplantation pulmonaire est différente entre les patients qui n'ont pas développé de CLAD et ceux qui ont développé l'un des quatre phénotypes du CLAD ;
- 2) Le statut pondéral à la greffe ainsi que son évolution à la suite de celle-ci influencent le développement subséquent ou non des divers phénotypes du CLAD ;
- 3) Le développement ou non des divers phénotypes du CLAD exercera un impact distinct sur la survie à la suite de la transplantation pulmonaire.

3.3. Objectifs

Les objectifs spécifiques de ce projet sont :

- 1) Décrire l'évolution pondérale en post-greffe des patients n'ayant pas développé de CLAD et de ceux ayant développé l'un des quatre phénotypes du CLAD;
- 2) Déterminer si le statut pondéral à la greffe et la variation de poids et d'IMC après la greffe sont associés au développement des divers phénotypes du CLAD ;
- 3) Déterminer s'il y a une association entre la survenue ou non de l'un des quatre phénotypes du CLAD et la survie post-greffe.

Chapitre 4 – Méthodologie

4.1 : Population à l'étude et critères d'inclusion et d'exclusion

Le présent devis est une étude rétrospective d'une cohorte de patients ayant reçu leur première transplantation pulmonaire bilatérale au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2021.

Les patients ont été inclus dans l'étude si des données de poids et d'IMC étaient disponibles au moment de la transplantation pulmonaire et si des données de poids, d'IMC, de fonction pulmonaire (spirométrie ou pléthysmographie) et d'imagerie thoracique (scans thoraciques ou RXP) étaient disponibles au moins 6 mois après la transplantation pulmonaire.

Les patients ont été exclus en cas de transplantation combinée (poumons-foie, poumons-reins), de transplantation pulmonaire unilatérale, de décès causé par un cancer du poumon, de décès post-greffe prématuré (≤ 6 mois après la greffe), de manque de données permettant la classification du CLAD au-delà de 6 mois post-greffe ou de perte au suivi. Dans le cas des patients ayant eu une retransplantation, seule la première transplantation pulmonaire a été incluse dans les analyses. Les patients ayant reçu une greffe unilatérale ont été exclus afin que la baisse des paramètres de fonction respiratoire ne soit pas surestimée par la présence d'obstruction ou de restriction pouvant se développer dans le poumon natif en lien avec d'autres phénomènes que le CLAD.

Les patients ont été suivis jusqu'au dernier test de fonction pulmonaire disponible avant le 31 décembre 2021, le décès, la retransplantation (n = 14), la transplantation d'un autre organe solide (n = 5) ou encore l'arrivée d'une grossesse chez quelques femmes (n = 5).

4.2 : Collecte de données

Les dossiers médicaux des patients ont été consultés à l'aide des logiciels Oacis et Transplant 7 pour colliger les données démographiques, telles que le sexe et l'âge au moment de la transplantation et la maladie pulmonaire de base, ainsi que les données anthropométriques, telles que le poids, la taille et l'IMC. La consultation des dossiers médicaux a également permis de colliger des données relatives à l'évolution de la fonction pulmonaire à la suite de la transplantation, notamment les paramètres de fonction respiratoires ainsi que les rapports d'imagerie thoracique. Enfin, un grand nombre de données cliniques a pu être colligé, entre autres le type de transplantation et la date à laquelle celle-ci a été effectuée, la date et la cause du décès ou encore la survenue d'une retransplantation, de la greffe d'un autre organe solide ou d'une grossesse.

4.2.1 : Données démographiques et cliniques

Les maladies pulmonaires primaires et l'âge au moment de la transplantation ont été regroupés en catégories. Les maladies pulmonaires de base ont été regroupées en quatre catégories, soit la MPOC, la fibrose kystique et la bronchiectasie, la fibrose pulmonaire, et les autres maladies (lymphangioléiomyomatose, hypertension pulmonaire artérielle, bronchiolite oblitérante). Cette catégorisation est basée sur la catégorisation utilisée par l'ISHLT et reflète les maladies pulmonaires de base pour lesquelles une transplantation pulmonaire est le plus souvent requise

Quant à l'âge au moment de la transplantation, celui-ci a été réparti en trois catégories, soit ≤ 30 ans, 31 – 55 ans et > 55 ans. Cette catégorisation a été choisie afin de répartir les patients en fonction de l'âge auquel la transplantation pulmonaire est généralement requise en fonction de la maladie pulmonaire de base. En effet, l'atteinte d'un stade terminal se fait à un âge plus avancé en contexte de MPOC ou FP, alors que les patients avec FK/BCT sont plus jeunes lorsqu'une transplantation pulmonaire est requise.

4.2.2 : Mesures anthropométriques

La taille des patients a été mesurée sans souliers, au centimètre le plus près, à l'aide d'un stadiomètre standard par une infirmière ou une nutritionniste de l'équipe de transplantation pulmonaire du CHUM lors de l'évaluation pré-greffe. Le poids est mesuré sans souliers et en vêtements légers à l'aide d'une balance digitale au 0,1 kg près. Le poids est mesuré à l'admission pour la transplantation par le personnel infirmier ainsi que par une nutritionniste ou une infirmière de l'équipe de transplantation lors de chaque suivi médical suivant la transplantation. Ainsi, tous les poids mesurés au moment de la transplantation pulmonaire ainsi qu'après celle-ci ont été colligés et ce, jusqu'à la fin de la période de suivi marquée soit par la date de fin de suivi si le patient était toujours vivant (31 décembre 2021) ou par la survenue de l'un de ces événements : le décès, la retransplantation, la transplantation d'un autre organe solide ou l'annonce d'une grossesse.

La variation de poids post-greffe a donc été calculée pour chaque mesure de poids colligée après la transplantation pulmonaire comme étant la différence entre le poids mesuré à un suivi post-greffe particulier et celui mesuré au moment de la transplantation pulmonaire. À partir du poids et de la taille, l'IMC a été calculé comme étant le rapport entre la masse (kg)/taille (m) au carré. Lorsque pertinent, les IMC mesurés ont été classés selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé ; <18.5 kg/m² (poids insuffisant), 18.5-24.9 kg/m² (poids normal), 25-29.9 kg/m² (embonpoint), ≥ 30 kg/m² (obésité).¹⁸⁵

4.2.3 : Fonction pulmonaire

Afin d'établir la présence d'un CLAD et le phénotype développé, toutes les mesures de VEMS, de CVF et de CPT ont été colligées. La spirométrie, qui permet de mesurer le VEMS et la CVF, est effectuée par un inhalothérapeute lors de chaque visite de suivi médical à la suite de la transplantation pulmonaire, sauf en cas de contre-indication médicale ou bien lorsque le patient n'est pas en mesure de procéder au test. En tenant compte de toutes les mesures de VEMS et de CVF prises à la suite de la transplantation pulmonaire, le ratio VEMS/CVF a pu être déterminé

pour chacune des visites post-greffe. De plus, les VEMS et CVF de base ont pu être calculées pour chaque patient tel que décrit dans la littérature.¹³ Ainsi, le VEMS de base a été calculé comme étant la moyenne des deux meilleures valeurs de VEMS mesurées à ≥ 3 semaines d'intervalles après la greffe. Quant à la CVF de base, celle-ci a été calculée comme étant la moyenne des deux valeurs de CVF mesurées au même moment que les 2 meilleures valeurs de VEMS utilisées pour calculer le VEMS de base. Le calcul de la CVF de base n'utilise donc pas nécessairement les deux meilleures valeurs de CVF prise en post-greffe.

Quant à la pléthysmographie permettant de mesurer la CPT, celle-ci ne fait pas partie intégrante des suivis de routine après la transplantation pulmonaire, et n'est effectuée que lorsque nécessaire. Les mesures de CPT en contexte post-greffe sont donc peu présentes ou absentes pour la majorité des patients. La CPT de base a donc été calculée que lorsque plusieurs mesures de CPT étaient disponibles après la greffe. Ainsi, la CPT de base a été calculée comme étant la valeur moyenne entre les deux mesures de CPT obtenues en même temps ou le plus près possible des deux mesures de VEMS utilisées pour déterminer le VEMS de base.^{13,17}

4.2.4 : Imagerie pulmonaire

Les scans thoraciques ainsi que les RXP sont effectués à la suite de la transplantation pulmonaire par des radiologistes lorsque jugés pertinents par l'équipe médicale. Un rapport est ensuite dicté par les radiologistes afin de documenter ce qui a été observé sur les images radiologiques. Ainsi, les rapports de tous les scans thoraciques et RXP faits à la suite de la transplantation pulmonaire ont été consultés pour chacun des patients afin de déterminer si la présence d'opacités parenchymateuses et/ou d'épaississement pleural avait été documentée par les radiologistes.

4.2.5 : Classification du CLAD

La présence de CLAD a été déterminée selon la classification de l'ISHLT de 2019 présentée précédemment ([Tableau 3](#)). Ainsi, les patients présentant une diminution de $\geq 20\%$ du VEMS par rapport au VEMS de base, et ce de façon prolongée (≥ 3 mois consécutifs), ont été considérés

comme ayant un CLAD. La présence du CLAD et ses phénotypes a ensuite été confirmée par un pneumologue faisant partie de l'équipe de transplantation pulmonaire du CHUM. Les patients dont le VEMS est demeuré $> 80\%$ par rapport au VEMS de base ont donc été classés dans la catégorie « Absence de CLAD », tout comme les patients dont le VEMS était abaissé de $\geq 20\%$, mais dont la diminution n'était pas causée par le développement d'un CLAD selon l'évaluation clinique du cas par le pneumologue de l'équipe. Tel qu'indiqué par la classification de l'ISHLT, les patients dont le VEMS était abaissé de $\geq 20\%$ pendant une certaine période, mais ayant eu une amélioration subséquente du VEMS au-delà de 80% du VEMS de base ont également été classés dans la catégorie « Absence de CLAD ». La classification parmi les divers phénotypes s'est faite selon les critères établis par l'ISHLT (Tableau 3). Pour fin d'analyses, cinq catégories ont été établies, soit l'absence de CLAD, ou la présence de l'un des quatre phénotypes du CLAD. La date de la survenue du CLAD (*CLAD-onset*) a été déterminée comme étant la date à laquelle la première diminution $\geq 20\%$ du VEMS par rapport au VEMS de base a été enregistrée.

4.2.6 : Survie post-greffe

La survie à la suite de la transplantation pulmonaire a été déterminée comme étant le délai (années) entre la greffe pulmonaire et le décès. Dans le cas des patients qui ne sont pas décédés au cours de la période d'observation, la date de censure correspond soit au 31 décembre 2021, à la date où une retransplantation ou la greffe d'un autre organe solide a été faite, ou encore à la date où le début d'une grossesse a été déclaré à l'équipe médicale. Les diverses causes de décès ont été regroupées en huit catégories, soit l'insuffisance respiratoire (CLAD, dysfonction primaire du greffon), les infections (pneumonie, sepsis, COVID-19), le cancer, l'insuffisance rénale chronique, les causes cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC)), la défaillance multisystémique, les causes « autres » qui ne pouvaient être classées dans aucune des catégories précédentes ainsi que les causes inconnues. Pour les patients ayant développé un des phénotypes du CLAD, la survie avant le CLAD correspond au délai écoulé (années) entre la transplantation pulmonaire et le diagnostic du CLAD (*CLAD-onset*).

4.3 : Analyses statistiques

La comparaison des caractéristiques de base parmi les cinq sous-groupes de patients a été analysée à partir des tests de χ^2 de Pearson pour les variables catégorielles (sexe et maladie pulmonaire de base), et de Kruskal-Wallis pour l'âge et l'IMC exprimés en variables continues. Ces analyses ont été produites à l'aide du logiciel SPSS (version 27).

Pour ce qui est de l'analyse des trajectoires de poids parmi les catégories du CLAD, toutes les mesures de poids prises à la suite de la transplantation pulmonaire ont été utilisées afin de calculer la variation de poids moyenne annuelle sous forme de pourcentage par rapport au poids mesuré au moment de la transplantation pulmonaire. Les trajectoires de poids représentent donc des « splines » passant par la variation de poids moyenne exprimée sous forme de pourcentage observée chaque année suivant la transplantation pulmonaire. Les trajectoires de poids ont d'abord été générées en considérant l'ensemble des 579 patients inclus dans l'étude, et ce pour l'entièreté de la période d'observation. Dans un second temps, des trajectoires de poids ont été générées en ne considérant que les patients dont la durée de suivi était d'au moins 5 ans à la suite de la transplantation pulmonaire. Le logiciel SAS (version 9.4) a été utilisé pour générer les trajectoires de poids.

Afin de déterminer si les caractéristiques de base avaient un impact sur le développement des diverses catégories du CLAD, des modèles de régression multiple de Cox ont été réalisés. Ces analyses ont également été faites à l'aide du logiciel SPSS (version 27).

Quant à l'impact de la variation de poids et de l'IMC après la transplantation pulmonaire sur le développement des diverses catégories du CLAD, celui-ci a été analysé en utilisant des modèles de régression de Cox multivariés avec *count process*. Le principe de *count process* consiste à tenir compte du fait que les paramètres à l'étude varient dans le temps, tout comme c'est le cas pour le poids et l'IMC à la suite de la transplantation pulmonaire. Les modèles ont été ajustés pour les variables démographiques et cliniques suivantes : âge à la greffe, sexe, catégorie de maladie pulmonaire de base. Le logiciel Stata (version 16.1) a été utilisé pour procéder à ces analyses.

La comparaison des taux de mortalité, ainsi que la répartition des causes de décès parmi les catégories du CLAD ont également été faites à l'aide des tests de Chi² de Pearson. L'analyse de la survie globale parmi les catégories du CLAD a été faite en générant des courbes de Kaplan-Meier puis en appliquant le test du log-rank pour déterminer si les survies différaient entre les catégories du CLAD. Afin de mieux décrire l'impact des diverses catégories du CLAD sur la survie à court moyen terme et à long terme, les patients ont été stratifiés en deux catégories en fonction d'une survie $<$ ou \geq à la durée de suivi post-greffe médiane de 5,35 ans. Des courbes de Kaplan-Meier avec test du log-rank ont également été générées pour comparer les délais entre la transplantation pulmonaire et la survenue du CLAD, ainsi qu'entre la survenue du CLAD et le décès entre les divers phénotypes du CLAD. Les analyses des taux de mortalité, des causes de décès et des courbes de survie ont également été faites à l'aide du logiciel SPSS (version 27).

Pour toutes les analyses statistiques effectuées, une valeur $p < 0,05$ a été utilisée comme seuil afin de déterminer si les résultats obtenus étaient statistiquement significatifs.

4.4 : Rôles et responsabilités de la candidate

Mes rôles et responsabilités au cours de ce projet furent variés. D'abord, j'ai complété la collecte de données au niveau de la base de données existantes. J'ai analysé les données pour me permettre de classer les patients parmi les catégories du CLAD. J'ai également contribué à certaines analyses statistiques (Répartition des caractéristiques de bases parmi les catégories du CLAD, facteurs de risque du développement des diverses catégories du CLAD, taux de mortalité, causes de décès post-greffe et analyses de survie) et j'ai collaboré étroitement avec le Service de consultation statistique de l'Université de Montréal pour les analyses plus complexes. Toutefois, j'ai procédé à l'interprétation de tous les résultats obtenus. Enfin, j'ai contribué à la communication des résultats obtenus au cours de cette étude en agissant en tant qu'auteure principale à la rédaction du présent mémoire et de l'article scientifique présenté au Chapitre 5, ainsi qu'en présentant le projet lors de divers événements académiques.

4.5 : Considérations éthiques

Puisque ce projet n'a nécessité aucun contact avec les patients et leur entourage, le comité d'éthique à la recherche du CHUM a approuvé cette étude sans obligation d'obtenir un consentement écrit de la part des patients (Annexe 1). L'autorisation de la Direction des services professionnels du CHUM a été obtenue pour la collecte de données dans les dossiers médicaux.

Chapitre 5 – Résultats

Les résultats de ce projet de recherche seront présentés sous forme d'article scientifique qui sera soumis au journal *Transplantation* au début de l'année 2023.

Impact of weight status on the development of chronic lung allograft dysfunction phenotypes in lung transplant recipients

Beauchamp-Parent, C.,¹ RD, Jomphe, V., MSc, RD,² Poirier, C., MD,^{2,3} Nasir, B., MD,^{2,4} Ferraro, P., MD,^{2,4} Mailhot, G., PhD, RD.^{1,5}

1. Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada.
2. Lung Transplant Program, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada.
3. Department of Medicine, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada.
4. Division of Thoracic Surgery, Department of surgery, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada.
5. Research Centre, CHU Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada

Background: Chronic lung allograft dysfunction (CLAD) is a common complication after lung transplant (LTx), affecting 50% of patients by five years post-LTx. It is associated with poor survival, limited to 1 to 5 years after CLAD diagnosis. Four CLAD clinical phenotypes have been defined: Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS), Restrictive allograft syndrome (RAS), mixed and undefined phenotypes. Weight gain is commonly observed after LTx and may negatively impact lung function and post-LTx survival. Yet, the association between post-LTx weight gain and the development of CLAD and its phenotypes remains to be explored. **Objectives:** 1) To describe post-LTx weight trajectories of CLAD-free patients and patients who developed the various CLAD phenotypes; 2) To determine the associations between BMI at transplant, post-LTx variation of weight and BMI, and the risk of developing the various CLAD phenotypes and; 3) To examine whether the development of the CLAD phenotypes impacted post-LTx survival. **Methods:** This is a retrospective cohort study of patients who received a first bilateral LTx at the CHUM between 2000 and 2020. We extracted demographic, anthropometric, and clinical data from medical charts. Using the 2019 International Society for Heart and Lung Transplantation classification, patients were categorized among these five categories: CLAD-free or presence of one of the four CLAD phenotypes. **Results:** Our sample consisted of 579 patients; 412 (71.1%) remained CLAD-free, and 81 (14.0%), 20 (3.5%), 59 (10.2%), and 7 (1.2%) developed BOS, RAS, the mixed and the undefined phenotype, respectively. Weight trajectories showed that patients who developed restrictive CLAD (RAS, mixed and undefined) experienced weight gains of greater amplitude within the first five years post-LTx than CLAD-free

patients and patients with BOS. An increase in weight (kg) (Hazard ratio [HR]: 1.04, 95% CI [1.01-1.08]; P = 0.008) and BMI (kg/m²) (HR: 1.13, 95% CI [1.03-1.23]; P = 0.008) during post-LTx follow-up was associated with a greater risk of RAS. Worse survival (years) was seen in patients who developed the RAS (9.07 [95% CI 7.43-10.70]), mixed (8.41 [95% CI 6.56-10.25]), and undefined (9.99 [95% CI 4.67-15.31]; p<0.001) phenotypes. **Conclusion:** Future studies must clarify the associations between post-LTx weight gain and the onset of restrictive CLAD and whether it could be prevented with appropriate weight management strategies.

Keywords: Lung transplant, Chronic Lung Allograft Dysfunction, Bronchiolitis Obliterans Syndrome, Restrictive Allograft Syndrome, weight gain, obesity, weight trajectory, survival

Abbreviations

BOS: Bronchiolitis obliterans syndrome

BMI: Body mass index

BCT: Bronchiectasis

CF: Cystic fibrosis

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

FEV1: Forced expiratory volume in 1 second

FVC: Forced vital capacity

ILD: Interstitial lung disease

ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation

LTx: Lung transplant

PFT: Pulmonary function test

RAS: Restrictive allograft syndrome

TLC: Total lung capacity

Introduction

Lung transplant (LTx) is a life-saving treatment for patients with end-stage pulmonary diseases. However, median post-LTx survival lags behind other solid organ transplants,¹ mainly due to chronic lung allograft dysfunction (CLAD), which affects approximately 50% of LTx recipients within the first 5 years after transplant surgery.²⁻⁶ According to the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) 2019 consensus, CLAD is classified into four phenotypes; bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), restrictive allograft syndrome (RAS), the mixed phenotype, and the undefined phenotype.³ Phenotypes differ in terms of survival, with median survival after CLAD-onset limited to 3-5 years for BOS and 1-2 years for RAS.⁷⁻⁹ Pathological mechanisms leading to CLAD remain unclear, especially for the mixed and undefined phenotypes. Several risk factors for CLAD have been identified, some of which may be promoted by mechanical, inflammatory, or metabolic factors related to obesity.¹⁰⁻¹⁷ Therefore, weight and body mass index (BMI) at transplant and their evolution after LTx may have a role in post-LTx development of CLAD and mortality.¹⁸⁻²¹ However, the associations between weight status at LTx and post-LTx weight variation patterns and the development of the different phenotypes of CLAD have never been explored.

To address these gaps, we classified LTx recipients from our cohort into five categories: absence of CLAD (CLAD-free), BOS, RAS, mixed or undefined, and modeled their post-LTx weight trajectories. We then determined the associations between BMI at transplant, post-LTx variation of weight and BMI, and the various CLAD categories. Lastly, we evaluated whether the development of the CLAD phenotypes impacted post-LTx survival. We hypothesized that: 1) post-LTx weight trajectories would differ among the CLAD categories; 2) BMI at transplant and weight and BMI variation after LTx would be associated with the onset of specific CLAD phenotypes; 3) post-LTx survival would differ between CLAD phenotypes.

Materials and methods

Study population

We performed a single-center retrospective cohort study of all patients who underwent bilateral LTx at the *Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)* in Montreal, Canada, between January 1st, 2000, and December 31st, 2020. Included patients had available data on weight and BMI at transplant and data on weight, BMI, pulmonary function tests (PFT), and chest imaging at least six months after transplantation. The exclusion criteria were as follows: multiple solid organ transplants, single-LTx, death due to lung cancer, early post-LTx death due to graft failure, death before six months post-LTx, lack of post-LTx data and patients lost to follow-up. For patients who had retransplantation, only the first lung transplant was considered. Patients were followed until the last available PFT before December 31st, 2021, or until death, retransplantation, transplantation of another solid organ, or pregnancy, whichever occurred first. The CHUM Research Ethics Committee approved this study and waived the requirement for consent.

Data collection

Data were collected from medical charts and our institutional transplant database and included demographics (sex and age at transplant), anthropometrics (weight, height, and BMI), and clinical data (primary lung disease, pulmonary function parameters, and chest imaging reports). Other clinical data such as the type and date of transplant, the occurrence of retransplantation, transplant of another solid organ (kidney, liver) or pregnancy, survival status, and cause of death were also collected. Underlying lung diseases were categorized into four categories consisting of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cystic fibrosis (CF) and bronchiectasis, interstitial lung disease (ILD), and others (pulmonary arterial hypertension, lymphangioleiomyomatosis, obliterative bronchiolitis).

Outcomes of interest

Classification of CLAD

The presence of CLAD was determined based on the 2019 ISHLT classification.³ CLAD is defined by a persistent (> 3 months) and irreversible fall of $\geq 20\%$ of the forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) from the post-LTx baseline value in the absence of any other clinical confounders (e.g., pleural effusion, lung edema, airway stenosis, diaphragmatic dysfunction, and weight gain).³ Baseline FEV₁ was defined as the mean of the two best post-operative FEV₁ values obtained at least three weeks apart.³ CLAD-onset date corresponds to the first time a value of FEV₁ $\leq 80\%$ of baseline FEV₁ was recorded.³ Once CLAD was confirmed by a pulmonologist, phenotyping was also based on the 2019 ISHLT classification using pulmonary function parameters (FEV₁, FVC (forced vital capacity), and TLC (total lung capacity)) and chest imaging reports³ ([Table 1](#)). The first author reviewed all data and classified patients into one of the five categories: CLAD-free, BOS, RAS, mixed, or undefined. A pulmonologist subsequently reviewed cases to ensure that the final adjudication was accurate.

Table 1. Criteria of the different CLAD phenotypes.

Phenotypes	FEV ₁ /FVC < 0.7 ¹	TLC and/or FVC decline ²	Chest opacities ³
BOS	X		
RAS		X	X
Mixed ⁴	X	X	X
Undefined ⁵	X	X	
	X		X

1. FEV₁/FVC < 0.7 is associated with obstruction
2. The restriction is defined by a TLC fall of $\geq 10\%$ from baseline and/or an FVC fall of $\geq 20\%$ from baseline
3. Chest opacities refer to parenchymal opacities that are consistent with pulmonary and/pleural fibrosis (ground glass, consolidations, small linear or reticular opacities with or without pleural thickening)
4. The mixed phenotype also includes all cases of transition from BOS to RAS and vice-versa
5. The undefined phenotype includes two possible combinations: FEV₁/FVC < 0.7 with a TLC and/or FVC decline or the presence of chest opacities.

The standardized immunosuppressive protocol in our institution consisted of a calcineurin agent (tacrolimus or cyclosporin), an antiproliferative agent (mycophenolate mofetil), and corticosteroids tailored according to serum dosage. Maintenance therapy for corticosteroids is typically 10-15 mg/d. Azithromycin was given to patients when CLAD was suspected.

Weight and BMI

Weight was measured using a digital scale by a dietitian or nurse. Weights were measured in light clothing with shoes off to the nearest 0,1 kg at the admission for LTx and at every post-LTx follow-up visit. Height was also measured with shoes off, using a stadiometer. BMI was computed as the ratio of weight (kilograms) and height (meter) squared. Patients were categorized according to the World Health Organization's BMI classification: <18.5 kg/m² (underweight), 18.5-24.9 kg/m² (normal range), 25.0-29.9 kg/m² (overweight), ≥ 30 kg/m² (obese).²²

Pulmonary function parameters and chest imaging

The physiologic performance of the pulmonary graft was assessed by a respiratory therapist using spirometry or plethysmography. Spirometry was performed at every post-LTx follow-up visit to measure FEV₁ and FVC, whereas plethysmography was performed if necessary to measure TLC in addition to FEV₁ and FVC. Chest imaging (chest X-ray (CXR) and computed tomography (CT) scan) were performed by radiologists when necessary. Radiology reports were consulted to determine if radiologists documented the presence of chest opacities consistent with parenchymal and/or pleural fibrosis.

Survival

Patients were followed until death, retransplantation, transplantation of another solid organ, the occurrence of pregnancy, or the end of the observation period on December 31st, 2021, whichever occurred first. Causes of death were grouped into eight categories: respiratory failure (CLAD, primary graft dysfunction), infection (pneumonia, sepsis, COVID-19), cancer, chronic kidney failure, cardiovascular (myocardial infarction, stroke), multiorgan failure, other causes and unknown. Survival from LTx to CLAD-onset (CLAD-free survival) and from CLAD-onset to end of follow-up (survival from CLAD-onset) were also analyzed for patients who developed a CLAD phenotype.

Statistical analysis

To compare baseline characteristics between CLAD categories, we performed Pearson's chi-square test for categorical variables and the Kruskal-Wallis test for continuous variables. All individual weight data at transplant and after LTx were used to compute mean annual weight (%) variation from weight measured at LTx. Post-LTx weight trajectories were then generated by spline interpolation with a time scale expressed as years from transplant. Post-LTx weight trajectories were modeled for all patients from transplant to the end of the observation period and for the first five years post-LTx for patients with a follow-up period of ≥ 5 years after LTx. Cox proportional hazards models were used to evaluate the associations between baseline characteristics (e.g., age at transplant, sex, primary lung disease, and transplant BMI category) and the development of the different CLAD categories. Cox proportional hazards models with count process were used to assess the impact of post-LTx weight and BMI variation on the subsequent development of the CLAD phenotypes. These Cox models were adjusted for age, sex, primary lung disease, and BMI category at transplant. Kaplan-Meier curves with the log-rank test as a statistical contrast were used to illustrate post-LTx survival among the CLAD categories. Analyses were performed using IBM SPSS version 27, Stata version 16.1, and SAS version 9.4, with the statistical significance level set at $p < 0.05$.

Results

Baseline characteristics

Based on our inclusion and exclusion criteria, 579 patients were included in the analysis ([Figure 1](#)), among whom 412 (71.1%) remained CLAD-free during the observation period, whereas 81 (14.0%), 20 (3.5%), 59 (10.2%) and 7 (1.2%) patients developed BOS, RAS, the mixed and the undefined phenotype respectively. Patient characteristics stratified according to CLAD categories are presented in [Table 2](#).

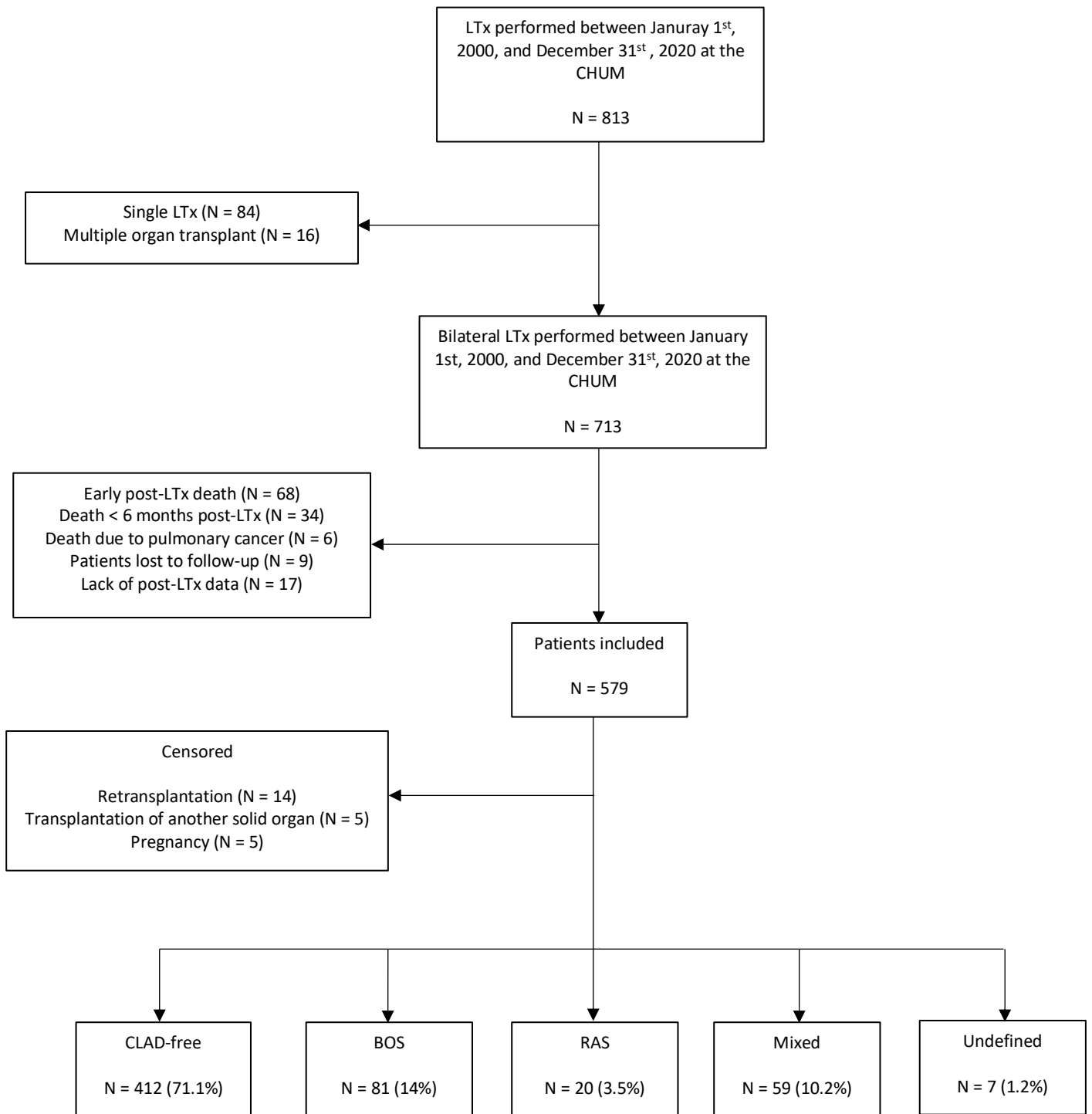


Figure 1. Study flowchart

Table 2. Patient characteristics stratified by CLAD categories.

Characteristics	CLAD-free (n = 412)	BOS (n = 81)	RAS (n = 20)	Mixed (n = 59)	Undefined (n = 7)	p
Age at transplant, y	48.6 (14.9)	44.4 (15.4)	49.4 (11.0)	42.9 (13.4)	55.4 (7.0)	0.004
Sex, n (%)						0.339
Male	228 (55.3)	44 (54.3)	8 (40.0)	32 (54.2)	6 (85.7)	
Female	184 (44.7)	37 (45.7)	12 (60.0)	27 (45.8)	1 (14.3)	
Primary lung disease, n (%)						0.001
COPD	98 (23.8)	21 (25.9)	3 (15.0)	16 (27.1)	4 (57.1)	
CF/BCT	145 (35.2)	36 (44.4)	4 (20.0)	30 (50.8)	0 (0.0)	
ILD	147 (35.7)	15 (18.5)	10 (50.0)	9 (15.3)	2 (28.6)	
Other	22 (5.3)	9 (11.1)	3 (15.0)	4 (6.8)	1 (14.3)	
Transplant BMI, kg/m ²	23.1 (4.2)	22.6 (3.6)	24.1 (4.3)	22.2 (4.2)	25.3 (3.1)	0.116

Continuous variables are expressed as mean (SD) and analyzed using the Kruskal-Wallis test with the Bonferroni post hoc analysis for pairwise comparisons. Categorical variables are expressed as frequency (%) and analyzed using the Pearson's Chi² test.

Patient characteristics differed between the CLAD categories for age at transplant ($p = 0.004$) and primary lung diseases ($p = 0.001$). CLAD-free patients and patients with the undefined phenotype were older at LTx than patients who developed the mixed phenotype. CLAD-free patients were mostly CF/BCT and ILD patients. CF/BCT patients mainly developed the BOS and mixed phenotypes, whereas the RAS phenotype regrouped a predominance of ILD patients. The undefined category included more patients with COPD. Sex and transplant BMI categories distributions were similar between the CLAD categories.

Post-transplant weight evolution

We used all available post-LTx weights to generate weight trajectories for each CLAD category over time. Weight trajectories show annual percent post-LTx weight variations from transplant of all patients during the whole observation period ([Figure 2](#)) and of patients with a follow-up period of ≥ 5 years after LTx ([Figure 3](#)).

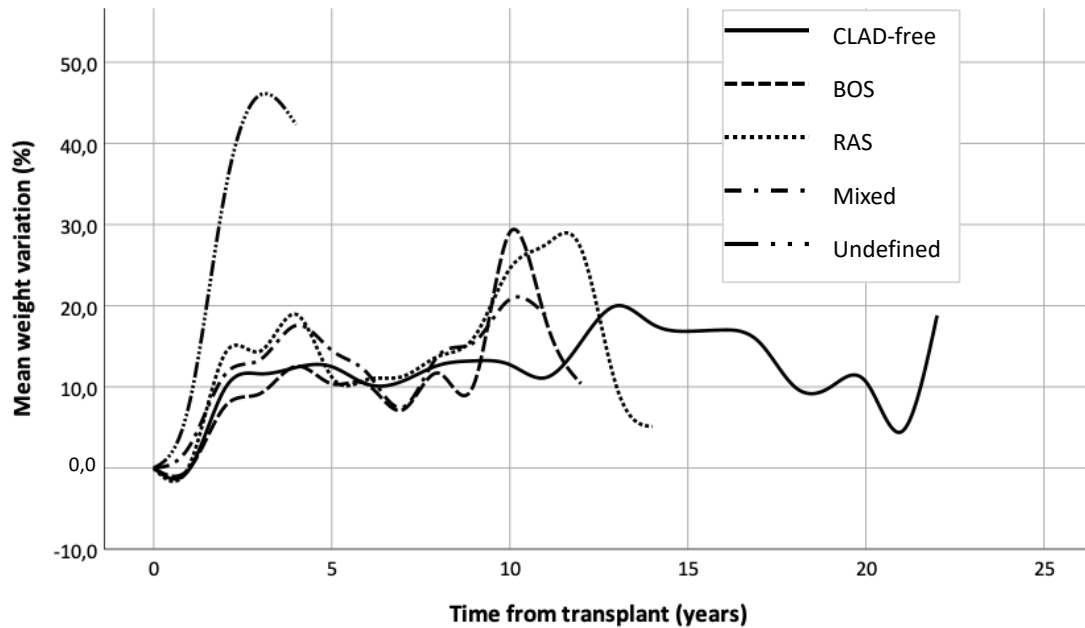


Figure 2. Post-LTx weight trajectories of all patients stratified by CLAD categories.

Overall, trajectories show that most LTx recipients gained weight soon after transplant, regardless of their CLAD categories. However, patterns of weight changes, especially their magnitude, varied considerably between groups. After a slight decrease in weight (< 5%) during the early post-LTx period, CLAD-free patients experienced a subsequent weight gain of 10-15% during the first two years after LTx, which remained in the 10-20% range up to 20 years post-LTx (Figure 2). The changes seen after 20 years may not represent all CLAD-free patients since only a few individuals managed to survive past this time.

Similarly, BOS and RAS patients experienced an early post-LTx weight loss, followed by a rapid gain over the first 2 years after LTx that was more pronounced in patients who developed the RAS phenotype. Patients who developed RAS demonstrated a greater weight gain within the first 5 years post-LTx than individuals with BOS. As opposed to individuals with BOS and RAS, patients who developed the mixed phenotype experienced an immediate post-LTx weight gain. This weight gain was similar to that of individuals with RAS within the first 5 years after LTx. The BOS, RAS, and mixed phenotype groups all showed a peak in weight gain that occurred 10 years after transplant. Post-LTx weight changes of patients who developed the undefined phenotype differ strikingly from the other categories. Patients quickly gained substantial weight within the first years after transplant (Figure 2).

Given that recipients who died early after LTx may display different post-LTx weight trajectories, we generated post-LTx weight trajectories for recipients who survived at least the first five years post-LTx (Figure 3). Since only three patients with an undefined phenotype had a follow-up period ≥ 5 years, this category was not included. Only the first five years post-LTx were illustrated, as we previously showed that post-LTx weight changes mostly occurred over that period.²³

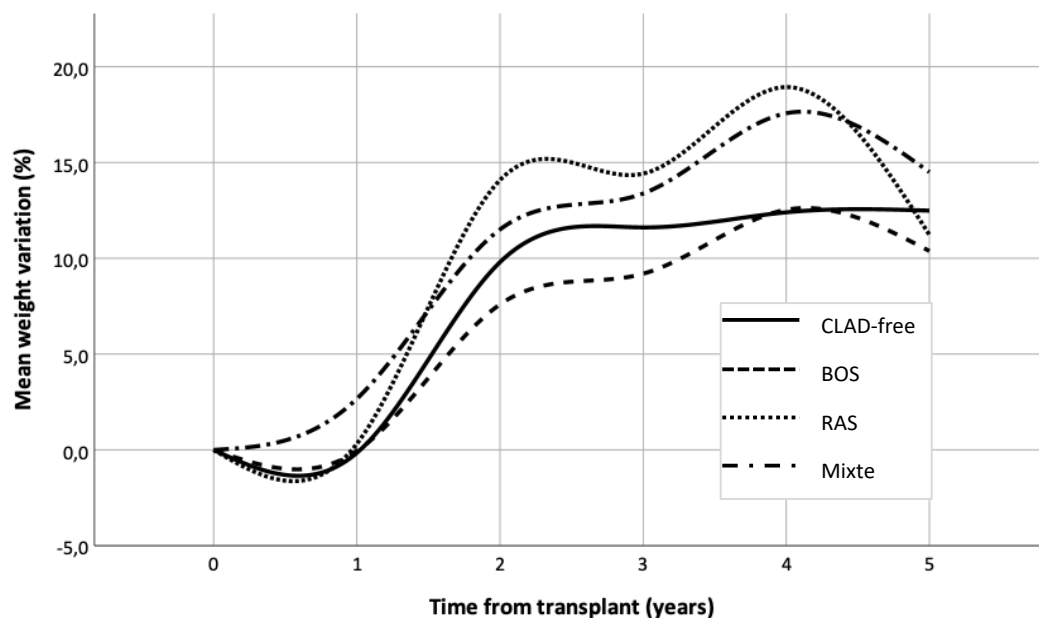


Figure 3. Post-LTx weight trajectories of patients with a follow-up time ≥ 5 years after LTx stratified by CLAD categories.

Post-LTx weight trajectories of CLAD-free, BOS, and RAS patients who survived at least five years post-LTx displayed an initial weight loss followed by a subsequent weight gain within the first four years after LTx. Moreover, the magnitude of the post-LTx weight gain was higher in the RAS patients than in other categories. Patients who developed the mixed phenotype displayed a trajectory characterized by a steady gain in weight from LTx up to four years post-LTx (Figure 3).

Risk factors for the development of the CLAD categories

Cox regression models were generated to evaluate the association between patient characteristics and the subsequent risk of developing the different CLAD categories (Table 3).

Table 3. Impact of patient characteristics on the development of CLAD phenotypes

Characteristics	CLAD (all phenotypes)		BOS		RAS		Mixed		Undefined	
	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
Age, y										
≤ 30	Ref		Ref		Ref		Ref		Ref	
31-55	1.06 [0.67-1.68]	0.811	0.83 [0.44-1.58]	0.578	4.28 [0.45-40.88]	0.207	1.19 [0.57-2.46]	0.644	-	0.956
>55	0.90 [0.49-1.66]	0.740	0.96 [0.41-2.27]	0.927	4.66 [0.39-56.37]	0.226	0.72 [0.26-2.03]	0.539	-	0.961
Sex										
Male	Ref	-	Ref	-	Ref		Ref	-	Ref	
Female	0.92 [0.67-1.26]	0.590	0.87 [0.55-1.36]	0.535	1.68 [0.65-4.38]	0.288	0.89 [0.53-1.51]	0.663	0.19 [0.22-1.66]	0.134
Primary lung disease										
COPD	Ref		Ref		Ref		Ref		Ref	
CF/BCT	0.71 [0.43-1.17]	0.177	0.80 [0.39-1.67]	0.560	0.92 [0.17-5.02]	0.918	0.74 [0.33-1.67]	0.467	0.00 [-]	0.927
ILD	0.58 [0.37-0.91]	0.019	0.50 [0.26-0.98]	0.043	2.43 [0.66-8.94]	0.182	0.40 [0.18-0.93]	0.033	0.31 [0.06-1.78]	0.180
Other	1.28 [0.70-2.33]	0.417	1.57 [0.67-3.66]	0.299	3.36 [0.62-18.27]	0.160	0.74 [0.23-2.35]	0.612	0.90 [0.09-8.75]	0.927
Transplant BMI, kg/m ²										
< 18.5	1.00 [0.62-1.63]	0.986	0.46 [0.19-1.08]	0.073	2.96 [0.73-12.10]	0.130	1.67 [0.84-3.30]	0.142	0.00 [-]	0.957
18.5-24.9	Ref		Ref		Ref		Ref		Ref	-
25.0-29.9	1.11 [0.75-1.63]	0.609	0.90 [0.51-1.59]	0.712	1.97 [0.69-5.63]	0.203	1.12 [0.56-2.26]	0.751	1.76 [0.39-7.99]	0.467
≥ 30.0	1.87 [0.87-4.02]	0.110	1.53 [0.45-5.22]	0.495	5.00 [0.93-26.73]	0.060	2.33 [0.65-8.39]	0.195	0.00 [-]	0.976

Cox regression models were adjusted for age at transplant, sex, primary lung disease category and transplant BMI category. Continuous variables are expressed as mean (range) and categorical variables are expressed as frequency (%).

Patients with ILD demonstrated a lower risk of developing CLAD compared to the reference group made up of COPD patients (Hazard ratio [HR]: 0.58, 95% CI [0.37-0.91]; P = 0.019) when adjusting for sex, age, and BMI categories at LTx. Specifically, ILD diagnosis was associated with a 50% and 60% lower risk of BOS (HR: 0.50, 95% CI [0.26-0.98]; P = 0.043) and mixed phenotype onset (HR: 0.40; 95% CI [0.18-0.93]; P = 0.033) compared to patients with COPD. Sex, age, and BMI categories at LTx were not associated with the risk of belonging to any of the CLAD categories.

Impact of post-LTx weight and BMI evolution

The impact of post-LTx weight and BMI evolution on the development of the CLAD phenotypes were analyzed using Cox regression models with count process that included the following variables: weight (kg), BMI (kg/m²), weight variation (%) and BMI variation (kg/m²).

Table 4. Impact of post-LTx weight and BMI evolution on the development of the CLAD phenotypes

Variables	BOS		RAS		Mixed		Undefined	
	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
Weight (kg) ¹	0.99 [0.97-1.01]	0.199	1.04 [1.01-1.08]	0.008	1.02 [0.99-1.04]	0.095	1.044 [1.00-1.09]	0.064
BMI (kg/m ²) ²	0.98 [0.93-1.03]	0.330	1.13 [1.03-1.23]	0.008	1.05 [0.99-1.12]	0.133	1.19 [0.94-1.49]	0.144
Weight variation (%) ³	0.99 [0.98-1.00]	0.162	1.03 [1.01-1.06]	0.009	1.02 [1.00-1.03]	0.074	1.02 [0.98-1.07]	0.315
BMI variation (kg/m ²) ⁴	0.96 [0.90-1.02]	0.178	1.18 [1.06-1.31]	0.003	1.08 [0.99-1.17]	0.097	1.14 [0.90-1.45]	0.266

Models were adjusted for age at transplant, sex, primary lung disease category and transplant BMI category.

1. Every weight (kg) measured after LTx were included in this Cox regression model with count process. Globally, the variable weight (kg) is defined as the weight (kg) measured at a certain post-LTx follow-up visit
2. Every BMI (kg/m²) computed after LTx were included in this Cox regression model with count process. Globally, the variable BMI (kg/m²) is defined as the BMI (kg/m²) computed at a certain post-LTx follow-up visit
3. Every weight variation (%) computed after LTx were included in this Cox regression model with count process. Percent weight variation (%) was computed as the difference between the weight measured at a certain follow-up visit and the transplant weight, expressed in percentage, and is globally defined as the relative weight change at a certain post-LTx follow-up visit from the transplant weight.
4. Every BMI (kg/m²) variation computed after LTx were included in this Cox regression model with count process. The variable BMI variation (kg/m²) was computed as the difference between BMI at a certain post-LTx follow-up visit and transplant BMI and is defined as the absolute BMI variation (kg/m²) at a certain post-LTx follow-up visit from the transplant BMI.

Cox regression models with count process showed that an increase in weight (kg) (HR: 1.04, 95% CI [1.01-1.08]; P = 0.008) and BMI (kg/m²) (HR: 1.13, 95% CI [1.03-1.23]; P = 0.008) at a certain post-LTx follow-up visit was associated with a higher risk of RAS. Results were similar when percent weight variation (HR: 1.03, 95% CI [1.01-1.06]; P = 0.009) and BMI variation (kg/m²) (HR: 1.18, 95% CI [1.06-1.31]; P = 0.003) from transplant were entered as variables in the regression models. Post-LTx weight and BMI evolution were not associated with the development of the other CLAD phenotypes.

Post-transplant survival

Out of 579 patients, 191 (33%) died during the post-LTx follow-up period. Mortality rates were significantly different among the CLAD categories (p < 0.001), with higher mortality rates in the RAS, mixed and undefined phenotypes, and a lower mortality rate for CLAD-free patients (Table 5).

Table 5. Mortality rates and causes of post-LTx death by CLAD categories

Variables	CLAD-free N (%)	BOS N (%)	RAS N (%)	Mixed N (%)	Undefined N (%)	p
Mortality rate	94 (22.8)	34 (42.0)	14 (70.0)	44 (74.6)	5 (71.4)	< 0.001
Causes of death						0.002
Respiratory failure	10 (10.6)	9 (26.5)	9 (64.3)	19 (43.2)	2 (40.0)	
Pulmonary infection	38 (40.4)	9 (26.5)	1 (7.1)	10 (22.7)	1 (20.0)	
Malignancy	9 (9.6)	4 (11.8)	1 (7.1)	2 (4.5)	0 (0.0)	
Kidney failure	4 (4.3)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (4.5)	0 (0.0)	
Cardiovascular	7 (7.4)	2 (5.9)	1 (7.1)	2 (4.5)	2 (40.0)	
Multiple organ failure	5 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	0 (0.0)	
Other	9 (9.6)	7 (20.6)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	
Unknown	12 (12.8)	3 (8.8)	1 (7.1)	6 (13.6)	0 (0.0)	

Mortality rates and causes of death were analyzed by Pearson's Chi² test.

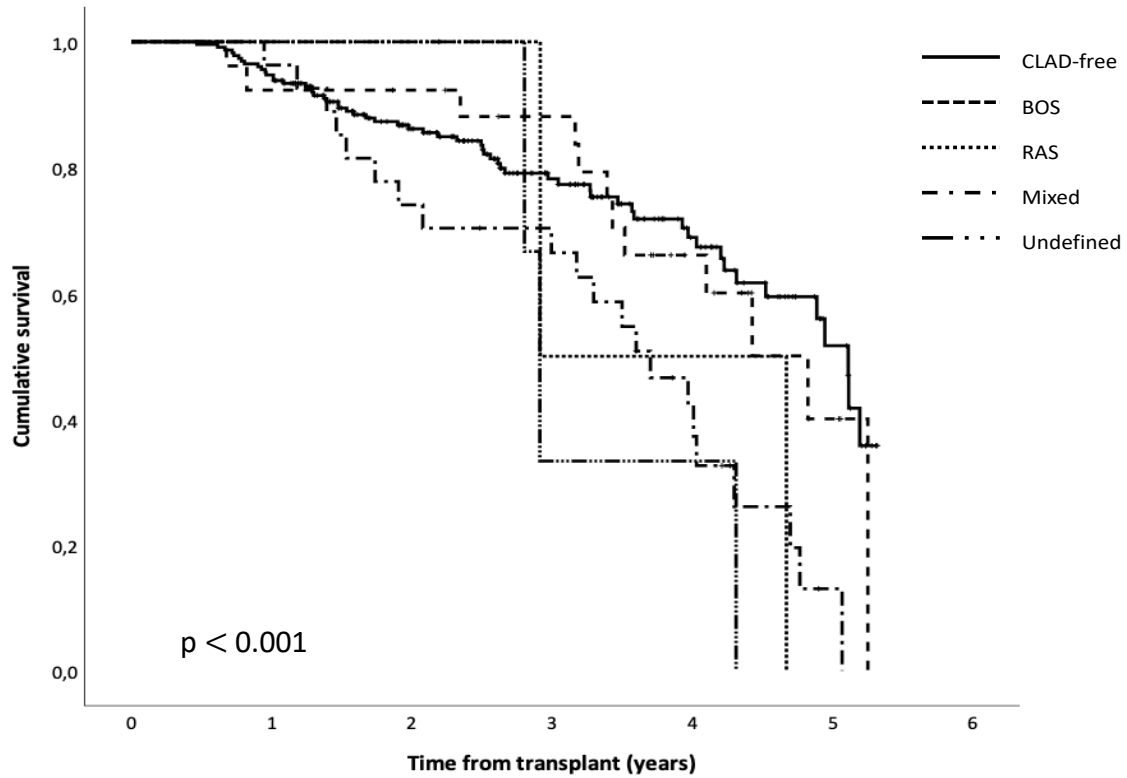
The distribution of mortality causes differed significantly between the CLAD categories (p = 0.002). Expectedly, respiratory failure was the primary cause of mortality in patients with RAS, mixed and undefined phenotypes whereas a higher proportion of CLAD-free patients died from infections.

To compare short- to mid-term, and long-term post-LTx survivals between the CLAD categories, patients were stratified according to a survival \leq or $>$ the overall median follow-up time of 5.35 years (range 0.47-21.91) (Table 6).

Table 6. Survival among the CLAD categories

CLAD categories	Short- to mid-term survival (y)		Long-term survival (y)	
	Median [95% CI]	p	Median [95% CI]	p
CLAD-free	5.11 [4.87-5.36]	<0.001	20.90 [14.82-26.97]	<0.001
BOS	4.82 [3.86-5.78]		12.56 [10.97-14.16]	
RAS	2.92 [-]		9.07 [7.43-10.70]	
Mixed	3.70 [2.93-4.48]		8.41 [6.56-10.25]	
Undefined	2.91 [2.74-3.09]		9.99 [4.67-15.31]	

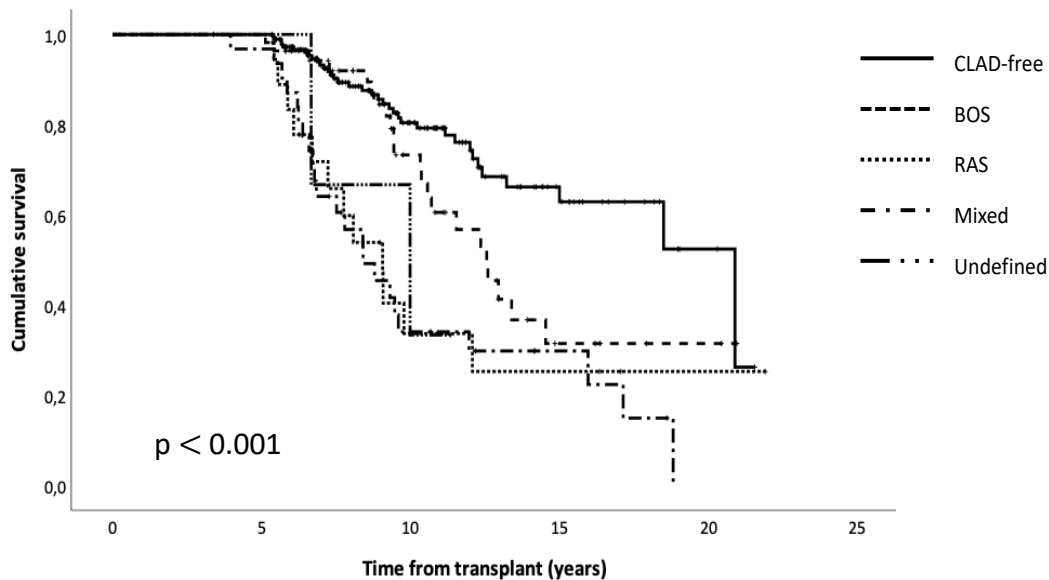
Short- to mid-term post-LTx survival was significantly different among the CLAD categories (log-rank, $p < 0.001$), with a longer survival time in the CLAD-free (5.11 y [95% CI 4.87-5.36]) and BOS (4.82 y [95% CI 3.86-5.78]) categories than in the mixed (3.70 y [95% CI 2.93-4.48]) and undefined (2.91 y [95% CI 2.74-3.09]) categories (Table 6). Short- to mid-term survival curves are displayed in Figure 4.



No. at risk						
CLAD-free	227	187	120	70	32	7
BOS	26	23	22	18	8	2
RAS	2	2	2	1	1	0
Mixed	27	26	19	16	7	1
Undefined	4	4	3	1	1	0

Figure 4. Short- to mid-term survival curves stratified by CLAD categories

Similarly, long-term median survival differed significantly among the CLAD categories (log-rank, $p < 0.001$). CLAD-free (20.90 [95% CI 14.82-26.97]) and BOS (12.56 [95% CI 10.97-14.16]) categories had longer survival than the RAS (9.07 [95% CI 7.43-10.70]), mixed (8.41 [95% CI 6.56-10.25]) and undefined (9.99 [95% CI 4.67-15.31]) categories (Table 6). Long-term survival curves are displayed in Figure 5.



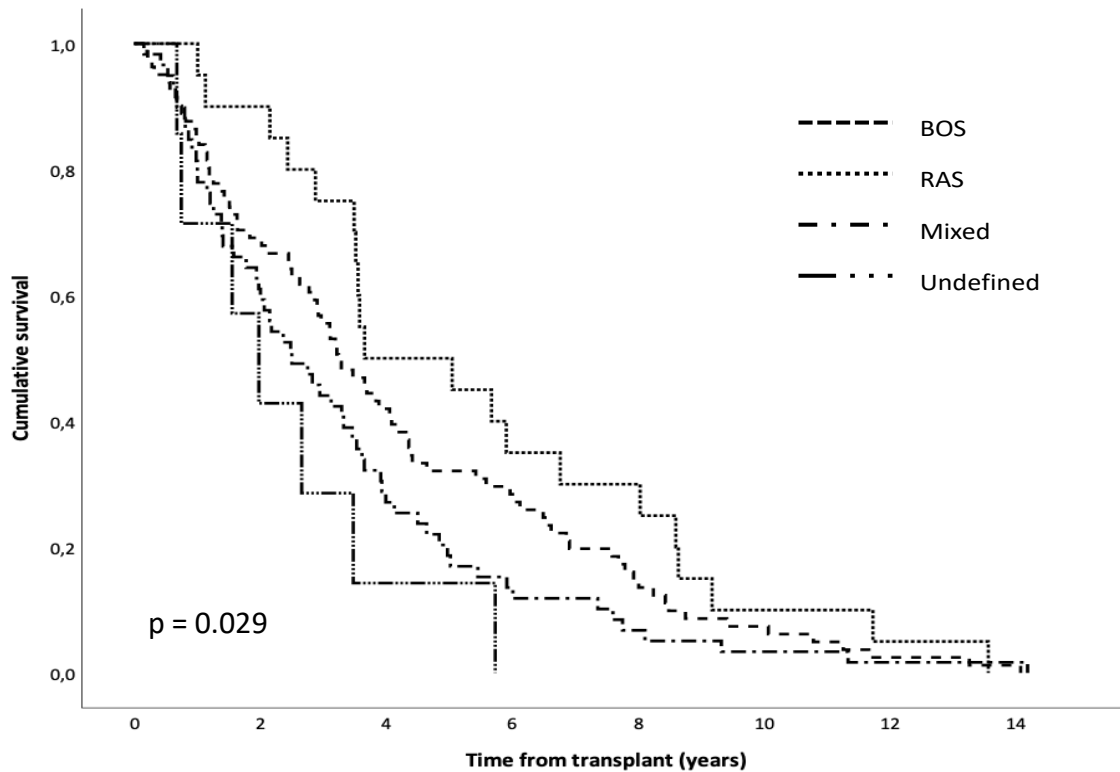
No. at risk					
CLAD-free	185	176	63	16	2
BOS	55	53	22	5	1
RAS	18	18	4	3	1
Mixed	32	30	8	4	0
Undefined	3	3	1	0	0

Figure 5. Long-term survival curves stratified by CLAD categories

Kaplan-Meier curves were also drawn to assess CLAD-free survival time from transplant to CLAD-onset (Figure 6) and survival time from CLAD onset to death or end of follow-up (Figure 7) among the CLAD phenotypes.

Table 7. Survival before and after CLAD-onset by CLAD phenotypes.

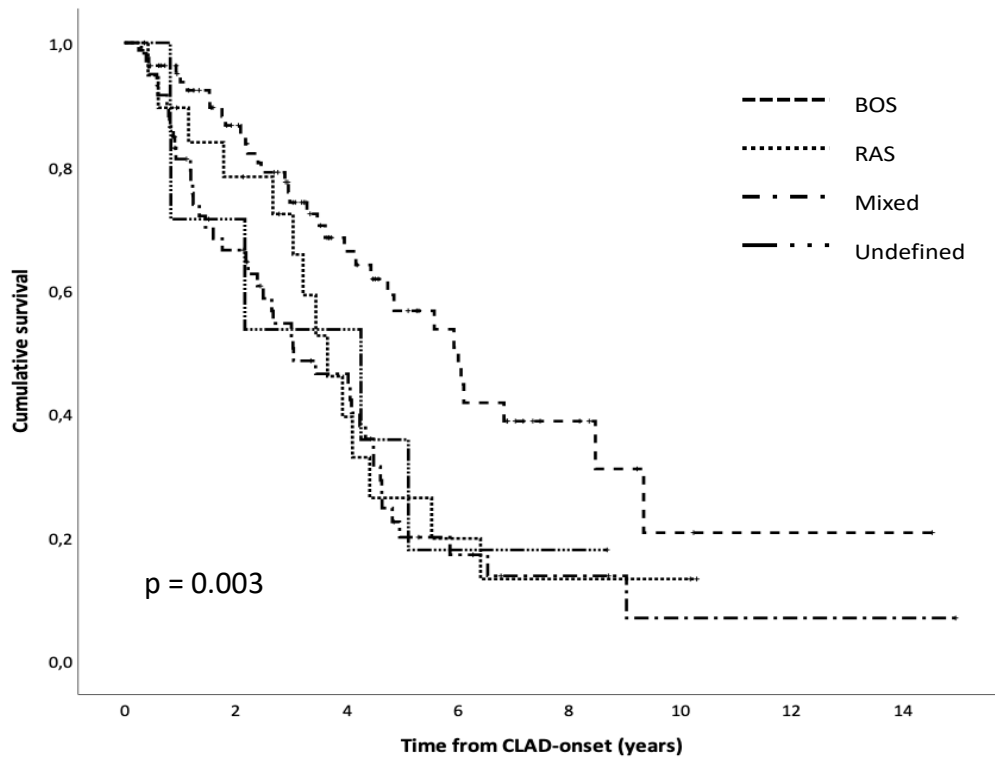
CLAD phenotypes	CLAD-free survival (y)		Survival from CLAD onset (y)	
	Median [95% CI]	p	Median [95% CI]	p
BOS	3.24 [2.53 – 3.96]	0.029	6.01 [4.53 – 7.49]	0.003
RAS	3.66 [0.44 – 6.88]		3.65 [2.77 – 4.53]	
Mixed	2.50 [1.65 – 3.36]		3.04 [1.53 – 4.55]	
Undefined	1.98 [0.89 – 3.07]		4.26 [0.54 – 7.97]	



No. at risk								
BOS	81	56	34	23	12	6	2	1
RAS	20	18	10	7	6	2	1	0
Mixed	59	36	16	8	4	2	1	1
Undefined	7	3	1	0	0	0	0	0

Figure 6. CLAD-free survival time stratified by CLAD phenotypes

Post-LTx CLAD-free survival was significantly different among the CLAD phenotypes (log-rank, $p = 0.029$) (Figure 6). Patients who developed the BOS (3.24 y [95% CI 2.53-3.96]) or RAS (3.66 y [95% CI 0.44-6.88]) had a longer CLAD-free survival than patients who developed the mixed phenotype (2.50 y [95% CI 1.65-3.36]) or the undefined phenotype (1.98 y [95% CI 0.89-3.07]) (Table 7). Survival from CLAD-onset also differed between the CLAD phenotypes (log-rank, $p = 0.003$) (Figure 7) and was longer among patients with BOS (6.01 [95% CI 4.53-7.49]) or the undefined phenotype (4.26 [95% 0.54-7.97]) than patients with RAS (3.65 [95% CI 2.77-4.53]) or the mixed phenotype (3.04 [95% CI 1.53-4.55]) (Table 7).



No. at risk								
BOS	74	50	26	14	5	1	1	0
RAS	19	13	6	3	2	1	0	0
Mixed	57	34	20	5	2	1	1	0
Undefined	6	4	3	1	0	0	0	0

Figure 7. Survival from CLAD onset stratified by CLAD phenotypes

Discussion

This study describes post-LTx weight trajectories in LTx recipients who developed or did not develop one of the four CLAD phenotypes. We also report the impact of weight status at LTx and its evolution after LTx on the subsequent development (or not) of the phenotypes of CLAD and the impact on post-LTx survival.

Consistent with our first hypothesis, we found that post-LTx weight trajectories differed among the CLAD categories. In the immediate post-LTx period, CLAD-free patients and recipients who developed

BOS and RAS demonstrated a weight loss of short duration, whereas patients who had the mixed or the undefined phenotype gained weight. Previous work reported that ILD patients experienced weight loss up to one year post-LTx, followed by a subsequent weight gain.²³ The fact that the CLAD-free and RAS categories included a high proportion of ILD patients likely explained the observed weight trajectories in these groups. Post-LTx weight trajectories observed in the mixed and undefined categories are consistent with the current literature. The mixed and undefined categories are mostly made up of CF and COPD patients. As reported previously, these recipients promptly gained weight in the immediate post-LTx period without experiencing prior weight loss.²³

It is largely documented that unintentional weight gain occurs after transplant in LTx recipients.^{18,21,23-28} Our findings add novel evidence by showing that patients who developed restrictive phenotypes of CLAD experienced weight gains of greater amplitude within the first five years post-LTx than recipients who developed BOS and CLAD-free patients. These observations were supported by our Cox regression results showing that an increased weight or BMI during post-LTx follow-up was associated with a higher risk of RAS. Post-LTx weight and BMI changes were not associated with an increased risk of BOS, mixed and undefined phenotypes, potentially related to the presence of a pulmonary obstruction in these phenotypes rather than pulmonary restriction alone. Our results suggest that weight or BMI gain after transplant may lead to pulmonary restriction and precipitate the onset of RAS in some recipients. Interestingly, a trend was observed between a transplant BMI in the obese range and an increased risk of RAS, which lends support to the assumption of obesity predisposing to RAS development. It is documented that fat accumulation, especially in the abdominal area, results in a loss of FVC by decreasing the diaphragm mobility and impairing respiratory mechanics. However, the mechanical effects of fat deposition are not the only factors involved. Adipose tissue dysfunction, which leads to systemic inflammation, insulin resistance, and manifestations of metabolic syndrome, may also contribute to pulmonary restriction and fibrosis.¹⁰⁻¹⁷ We recently reported that 71% LTx recipients had three or more metabolic syndrome criteria after transplantation and that more than 80% of recipients with obesity had MS.²⁵ It is plausible to speculate that weight management interventions aimed at limiting the unintentional post-LTx weight gain may prevent or delay the onset of the RAS phenotype.

Future intervention studies are needed to clarify the associations between post-LTx weight gain and the onset of RAS and whether this could be prevented with appropriate strategies.

The finding that post-LTx survival differed between CLAD phenotypes has been reported before.^{3-5,7-9,29} The onset of CLAD significantly reduced post-LTx survival, especially in recipients who developed the RAS phenotype.^{5,7,29-34} Such reduced survival is thought to be related to developing pulmonary restriction and chest opacities. Indeed, patients with FVC and/or TLC loss at CLAD onset experienced a worse post-LTx survival than patients with preserved FVC and TLC.^{35,36} Moreover, chest imaging anomalies suggestive of pulmonary restriction (e.g., parenchymal opacities and pleural thickening) are associated with worse post-LTx survival than chest anomalies suggestive of pulmonary obstruction (e.g., air trapping, hyperinflation).^{35,36} Our findings show similar results, with higher post-LTx survival in CLAD-free and BOS categories than in the RAS, mixed, and undefined categories. Pulmonary restriction and parenchymal or pleural fibrosis being diagnostic criteria for the RAS, mixed and undefined phenotypes could explain the reduced post-LTx survival observed in these categories.

Shorter median CLAD-free survivals were observed in patients who developed the mixed (2.5 years) and the undefined (1.98 years) phenotypes, indicating an earlier onset of these phenotypes compared with the BOS (3.24 years) and RAS (3.66 years) phenotypes. Levy et al. reported median CLAD-free survivals of 1.70, 1.92, 1.65, and 1.29 years for patients who developed BOS, RAS, and mixed and undefined phenotypes, respectively.²⁹ These findings highlight the importance of considering CLAD development even in the early post-LTx period and allowing a long enough observation period for future research regarding CLAD and its phenotypes.

Survival from CLAD onset was also significantly different between clinical phenotypes, with a lower median survival after the onset of the RAS and mixed phenotype. These results suggest that the RAS and mixed phenotype may affect lung function more aggressively once established. Median survival from CLAD-onset was higher than previously reported for all CLAD phenotypes; however, survival after CLAD-onset was also worse among patients who developed RAS or the mixed phenotype.^{5,7,8,29,34,37} The higher survival from CLAD onset observed in this study may be related to improved management of lung function after CLAD onset in patients from our cohort.

The main strength of our study lies in its novelty. It is the first time post-LTx weight trajectories of LTx recipients who developed (or did not) one of the four reported CLAD phenotypes are described. This study addresses an important gap in knowledge by examining the impact of post-LTx changes in weight and BMI on the development of all CLAD phenotypes. Moreover, the long observation period enabled us to study a large number of patients over a sufficient period to allow CLAD development. This study also has a few limitations. First, this is a single-center study reflecting practices in one setting. Second, the retrospective design limits data collection to variables available in the medical records. For instance, TLC measurement is not part of the post-LTx standard care in most transplant centers and was unavailable for most patients after LTx, increasing the risk of misclassification of CLAD phenotypes. The loss of FVC was used as a surrogate criterion to identify pulmonary restriction, as recommended by the ISHLT. Future studies regarding CLAD phenotypes should include multiple lung transplant centers and more frequent measurements of post-LTx TLC. Third, the number of patients in the different CLAD categories being limited, this may have prevented us from detecting certain associations with post-LTx weight and BMI changes.

In conclusion, post-LTx gain in weight and BMI increases the risk of RAS, a clinical phenotype associated with worse post-LTx survival. A better understanding of the association between post-LTx weight and BMI evolution and the onset of restrictive CLAD is needed to develop tailored weight management strategies to prevent the onset and progression of CLAD.

References

1. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1056-66.
2. Royer PJ, Olivera-Botello G, Koutsokera A, et al. Chronic Lung Allograft Dysfunction: A Systematic Review of Mechanisms. *Transplantation* 2016;100:1803-14.
3. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:493-503.
4. Bos S, Vos R, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant* 2020;25:268-73.
5. Van Herck A, Verleden SE, Sacreas A, et al. Validation of a post-transplant chronic lung allograft dysfunction classification system. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:166-73.
6. McInnis MC, Ma J, Karur GR, et al. Chronic lung allograft dysfunction phenotype and prognosis by machine learning CT analysis. *Eur Respir J* 2022;60.
7. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:735-42.
8. Chambers DC, Yusef RD, Cherikh WS, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1047-59.

9. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1042-55.
10. Peters U, Suratt BT, Bates JHT, Dixon AE. Beyond BMI: Obesity and Lung Disease. *Chest* 2018;153:702-9.
11. Forno E, Han YY, Mullen J, Celedon JC. Overweight, Obesity, and Lung Function in Children and Adults-A Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:570-81 e10.
12. Hegewald MJ. Impact of obesity on pulmonary function: current understanding and knowledge gaps. *Curr Opin Pulm Med* 2021;27:132-40.
13. Leone N, Courbon D, Thomas F, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:509-16.
14. Verleden SE, Ruttens D, Vos R, et al. Differential cytokine, chemokine and growth factor expression in phenotypes of chronic lung allograft dysfunction. *Transplantation* 2015;99:86-93.
15. Lin WY, Yao CA, Wang HC, Huang KC. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1654-61.
16. Nakajima K, Kubouchi Y, Muneyuki T, Ebata M, Eguchi S, Munakata H. A possible association between suspected restrictive pattern as assessed by ordinary pulmonary function test and the metabolic syndrome. *Chest* 2008;134:712-8.
17. Ford ES, Cunningham TJ, Mercado CI. Lung function and metabolic syndrome: Findings of National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010. *J Diabetes* 2014;6:603-13.

18. Lederer DJ, Wilt JS, D'Ovidio F, et al. Obesity and underweight are associated with an increased risk of death after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:887-95.
19. Chandrashekar S, Keller CA, Kremers WK, Peters SG, Hathcock MA, Kennedy CC. Weight loss prior to lung transplantation is associated with improved survival. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:651-7.
20. Clausen ES, Frankel C, Palmer SM, Snyder LD, Smith PJ. Pre-transplant weight loss and clinical outcomes after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:1443-7.
21. Upala S, Panichsillapakit T, Wijarnpreecha K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Underweight and obesity increase the risk of mortality after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int* 2016;29:285-96.
22. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:1-452.
23. Jomphe V, Nguyen C, Durette G, et al. Trends, Determinants, and Impact on Survival of Post-Lung Transplant Weight Changes: A Single-center Longitudinal Retrospective Study. *Transplantation* 2019;103:2614-23.
24. Beckmann S, Nikolic N, Denhaerynck K, et al. Evolution of body weight parameters up to 3 years after solid organ transplantation: The prospective Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Transplant* 2017;31.
25. Jomphe V, Belanger N, Beauchamp-Parent C, et al. New-onset Obesity After Lung Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *Transplantation* 2022.

26. Singer LG, Brazelton TR, Doyle RL, Morris RE, Theodore J, International Lung Transplant Database Study G. Weight gain after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:894-902.
27. Forli L, Bollerslev J, Simonsen S, et al. Disturbed energy metabolism after lung and heart transplantation. *Clin Transplant* 2011;25:E136-43.
28. Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 2005;5:2922-8.
29. Levy L, Huszti E, Renaud-Picard B, et al. Risk assessment of chronic lung allograft dysfunction phenotypes: Validation and proposed refinement of the 2019 International Society for Heart and Lung Transplantation classification system. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:761-70.
30. Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:483-92.
31. Sato M, Hwang DM, Ohmori-Matsuda K, et al. Revisiting the pathologic finding of diffuse alveolar damage after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:354-63.
32. Sato M, Hwang DM, Waddell TK, Singer LG, Keshavjee S. Progression pattern of restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:23-30.
33. Ofek E, Sato M, Saito T, et al. Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Mod Pathol* 2013;26:350-6.
34. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome: do risk factors differ? *Transplantation* 2013;95:1167-72.

35. DerHovanesian A, Todd JL, Zhang A, et al. Validation and Refinement of Chronic Lung Allograft Dysfunction Phenotypes in Bilateral and Single Lung Recipients. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:627-35.
36. Verleden GM, Vos R, Verleden SE, et al. Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation* 2011;92:703-8.
37. Todd JL, Jain R, Pavlisko EN, et al. Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:159-66.

Chapitre 6 – Discussion générale

Les objectifs de cette étude étaient les suivants : 1) Décrire l'évolution pondérale en post-greffe des diverses catégories du CLAD; 2) Déterminer si le statut pondéral à la greffe et la variation de poids après la greffe sont associés au développement des divers phénotypes du CLAD ; 3) Déterminer s'il y a une association entre les catégories du CLAD et la survie post-greffe.

Dans un premier temps, cette étude a permis de décrire les trajectoires de l'évolution pondérale à la suite de la transplantation pulmonaire des patients qui ont développé ou non l'un des quatre phénotypes du CLAD. Bien que le statut pondéral à la greffe ne soit pas associé au développement subséquent du CLAD et de ses phénotypes, nos résultats ont permis de montrer que l'évolution du poids et de l'IMC à la suite de la transplantation pulmonaire est associée au risque de développer le phénotype RAS. Finalement, cette étude a permis de confirmer que le développement des catégories du CLAD a un impact significatif sur le taux de mortalité et la survie post-greffe, autant à court moyen qu'à long terme. De plus, cette étude démontre que le délai d'apparition des divers phénotypes du CLAD varie de façon significative, et que le phénotype développé influence grandement la survie à la suite du diagnostic.

6.1: Impact des caractéristiques des patients sur le développement des catégories du CLAD

Au cours de cette étude faite auprès de 579 patients ayant reçu leur première transplantation pulmonaire bilatérale au CHUM, 412 (71,1%) patients n'ont pas développé de CLAD au cours de la période d'observation. Parmi les 167 patients ayant développé un des phénotypes du CLAD, le BOS, le RAS, le phénotype mixte ainsi que le phénotype non défini ont été respectivement développés par 81 (48,5%), 20 (12,0%), 59 (35,3%) et 7 (4,2%) patients. Cette répartition parmi les phénotypes développés diffère par rapport à ce qui a précédemment été observé pour plusieurs raisons. D'abord, la plupart des études n'incluent pas le phénotype mixte et le phénotype non défini dans les analyses. Ainsi, on rapporte généralement que parmi les patients

qui développent un CLAD, 70% d'entre eux développent un BOS, alors que le 30% restant développent un RAS.^{16,61-63} Toutefois, lorsque les quatre phénotypes sont inclus dans les analyses, on rapporte plutôt que le BOS, le RAS, ainsi que les phénotypes mixte et non défini sont respectivement développés auprès de 59,8%, 9,2%, 5,2% et 10,9% des patients.^{16,61-63} Cette répartition des phénotypes étant également différente de ce qui a été observé au cours de notre étude, il est possible que cette différence soit due à l'utilisation de la CVF plutôt que de la CPT. En effet, il a été rapporté que l'usage de la CVF comme marqueur de restriction pulmonaire augmente le nombre de patients classés comme ayant développé le phénotype non défini, alors que ceux-ci auraient été classés comme ayant un BOS si la CPT avait été utilisée pour identifier la restriction pulmonaire.¹⁸⁴ Or, puisque seulement 7 patients ont développé le phénotype non défini au cours de cette étude, il est peu probable que la prévalence de ce phénotype ait été surestimée par l'utilisation de la CVF.

Considérant que la répartition des maladies pulmonaires nécessitant une transplantation pulmonaire a évolué au fil du temps,¹⁸⁴ en plus de varier d'un centre à l'autre, cela a pu avoir un impact sur la répartition des patients parmi les catégories du CLAD. Effectivement, les résultats obtenus indiquent que la répartition des maladies pulmonaires de base est différente parmi les catégories du CLAD, et que celle-ci a un impact sur le développement subséquent des diverses catégories du CLAD. Ainsi, un diagnostic de FP est associé à un risque plus faible de développer un CLAD de façon générale par rapport aux patients MPOC, plus particulièrement les phénotypes BOS et mixte.

Bien que la catégorie du phénotype mixte regroupe une proportion élevée de patients avec FK ou BCT, cette catégorie de maladie pulmonaire de base ne semble pas avoir d'impact significatif sur le développement subséquent du phénotype mixte. L'absence d'association pourrait s'expliquer par le fait que les patients avec FK sont plus à risque de développer des DSA à la suite de la transplantation pulmonaire.⁸⁷ Ainsi, puisque le développement de DSA est un facteur de risque au développement du RAS,^{61,89,90} il aurait été attendu de voir une association entre la FK et l'apparition subséquente du RAS. Or, considérant que les phénotypes RAS, mixte et non défini ont

tous les trois une composante restrictive, il serait possible de croire que le développement de DSA soit associé à une restriction pulmonaire et que leur développement soit également présent lors du phénotype mixte et/ou du phénotype non défini. Le cas échéant, il est possible que cela ne permette pas de faire une association claire entre la FK et les divers phénotypes du CLAD.

Des résultats similaires ont été observés auprès des patients ayant développé le phénotype non défini. En effet, cette catégorie regroupe surtout des patients MPOC, mais les résultats obtenus indiquent que le diagnostic de MPOC n'influence pas le développement subséquent du phénotype non défini. Il a été rapporté que les patients avec MPOC tendent à maintenir un ratio VEMS/CVF $< 0,7$ malgré le développement d'un RAS.¹⁸⁶ Or, lors du développement du phénotype non défini, un ratio VEMS/CVF $< 0,7$ peut être observé avec une restriction pulmonaire concomitante. Toutefois, puisque seulement sept patients ont développé le phénotype non défini au cours de la période d'observation, ces résultats sont à interpréter avec prudence.

Pour ce qui est de l'âge, il a été documenté que les patients développant un RAS sont plus jeunes.⁶³ Or, les résultats obtenus indiquent que l'âge moyen à la greffe est plus élevé dans les catégories « Absence de CLAD » et du phénotype non défini que dans la catégorie du phénotype mixte. Il ne s'agit donc pas d'un facteur ayant un impact sur le développement des diverses catégories du CLAD. En effet, lorsque nos modèles sont ajustés pour le sexe, la catégorie d'IMC à la greffe et la maladie pulmonaire de base, la catégorie d'âge à la greffe n'est pas associée au développement de l'une des catégories du CLAD. Ces résultats pourraient entre autres s'expliquer par la répartition des patients avec FP et MPOC parmi les catégories du CLAD. Effectivement, les patients avec FP ou MPOC étant plus âgés lorsqu'une transplantation pulmonaire est nécessaire³, ce qui a pu avoir un impact sur la différence observée en termes d'âge moyen entre les catégories. D'ailleurs, considérant que la catégorie du phénotype mixte regroupait davantage de patients avec FK/BCT, et que ces patients sont greffés plus jeunes³, cela a également pu contribuer à l'âge moyen plus faible observé dans cette catégorie.

Quant au sexe, bien que les femmes aient été associées à un risque augmenté de développer le phénotype RAS, les résultats obtenus indiquent que la répartition des sexes n'est pas différente

parmi les catégories du CLAD et que celui-ci n'influence pas le développement du CLAD et ses phénotypes. En effet, il a été rapporté que les patients développant le phénotype RAS seraient surtout des femmes et que celles-ci seraient plus à risque de développer des DSA et d'avoir une CVF réduite ainsi que des anomalies radiologiques suggérant une restriction pulmonaire lors du diagnostic du CLAD.^{61,89,187} Cependant, les phénotypes mixte et non défini étant peu étudiés lorsque ces études ont été effectuées, la présence de restriction et d'opacités parenchymateuses n'était qu'associée au RAS. Cela étant dit, la restriction pulmonaire ainsi que les opacités parenchymateuses peuvent également être observées lors du développement des phénotypes mixte et non défini,¹³ ce qui a pu neutraliser la différence précédemment observée.

Les résultats obtenus n'ont pas permis de démontrer que le statut pondéral à la greffe est associé au développement des diverses catégories du CLAD. Effectivement, l'IMC moyen à la greffe ne diffère pas parmi les catégories du CLAD. De plus, nos modèles statistiques indiquent que les catégories d'IMC à la greffe n'influencent pas le développement subséquent des catégories du CLAD. Par ailleurs, un grand nombre de patients requièrent une perte ou un gain de poids en pré-greffe afin de respecter les critères de sélection en vue de la transplantation pulmonaire.^{2,188} Ainsi, la réduction de l'étendue et de la variabilité des IMC vers des IMC dans l'intervalle de normalité au moment de la greffe a pu masquer l'association potentielle entre le statut pondéral pré-greffe et le développement des catégories du CLAD.

6.2 : Trajectoires de poids post-greffe des catégories du CLAD

Les résultats obtenus ont permis de constater que les trajectoires de poids à la suite de la transplantation pulmonaire se distinguent entre les catégories du CLAD, autant à court-moyen terme qu'à long terme. Tout comme il a été rapporté précédemment,^{6,21,148} les trajectoires pondérales des patients de ce projet mettent en lumière un gain de poids à la suite de la greffe pulmonaire qui survient majoritairement au cours des 4 à 5 premières années suivant la greffe, mais dont l'augmentation est la plus rapide et importante pendant les deux premières années. En revanche, bien que le gain de poids soit plus important au cours des premières années post-greffe, les trajectoires de poids indiquent une perte de poids en post-greffe immédiate de faible

amplitude et de courte durée chez les patients n'ayant pas développé de CLAD, ainsi que chez les patients ayant développé les phénotypes BOS ou RAS.

Considérant que la catégorie « Absence de CLAD » regroupe beaucoup de patients avec FP, et qu'il a été rapporté que les patients avec FP présentent une perte de poids immédiate suivie d'un gain de poids à la suite de transplantation,²¹ cette perte initiale de poids n'est pas surprenante. De plus, une trajectoire caractérisée par une perte de poids initiale de faible amplitude et de courte durée, suivie d'un gain de poids modéré et soutenu au fil du temps a été observé auprès des patients dont la survie post-greffe est la plus longue.²¹ Cette trajectoire de poids a également été observée chez nos patients qui n'ont pas développé de CLAD et qui présentent une survie post-greffe significativement plus élevée, ce qui s'avère cohérent avec les données publiées.²¹

Malgré la perte de poids initiale observée chez les patients ayant développé le phénotype RAS, il s'agit de la catégorie du CLAD dont le gain de poids subséquent est le plus rapide et important, même lorsque l'on ne considère que les patients dont le suivi est ≥ 5 ans à la suite de la transplantation pulmonaire. Bien que l'IMC à la greffe ne se soit pas démontré comme étant différent parmi les catégories du CLAD, et qu'aucune association n'ait pu être faite entre la catégorie d'IMC à la greffe et le développement du RAS, ces résultats sont cohérents avec les autres résultats obtenus au cours de cette étude et la littérature actuelle. En effet, nos résultats indiquent que l'augmentation du poids et de l'IMC à la suite de la transplantation pulmonaire est associée à une augmentation du risque de développer le phénotype RAS. De plus, il a été précédemment rapporté que, suite à une perte initiale de poids, les patients en embonpoint ou obèses à la greffe regagnent du poids de manière significative à 1 an et 2 ans post-greffe et retrouvent ainsi le poids mesuré lors de l'évaluation pour la greffe pulmonaire.²¹ À plus long terme, la trajectoire de poids des patients ayant développé le RAS suit une pente ascendante, indiquant une augmentation soutenue et considérable du poids. Considérant que la survie médiane à long terme dans la catégorie du RAS est estimée à 9,07 ans, il est raisonnable de suggérer que cette augmentation soutenue du poids pourrait avoir eu des répercussions néfastes sur la fonction pulmonaire et potentiellement contribuer à la détérioration menant au décès. D'ailleurs, la diminution rapide de poids qui s'ensuit pourrait quant à elle refléter le déclin

précèdent le décès des patients ayant eu ce gain pondéral important, ou encore une survie plus longue des patients dont le poids est demeuré plus stable au fil du temps.

Un portrait similaire est observé chez les patients ayant développé le BOS qui connaissent eux aussi une réaugmentation rapide et marquée du poids à plus long terme après la greffe, suivie d'une diminution tout aussi rapide que celle observée chez les patients avec RAS. Or, ce pic de changement de poids a lieu plus tôt que la survie médiane à long terme (12,6 ans) des patients BOS, ce qui suggère une succession d'événements potentiellement différente. En effet, il est possible que le gain de poids observé vers 9 ans post-greffe influence la fonction pulmonaire mais que ceci n'ait pas d'impact immédiat sur le développement du BOS et la survie associée. L'une des explications à la perte de poids qui s'ensuit pourrait être reliée à la difficulté des patients à combler les besoins nutritionnels réaugmentés par la détérioration de la fonction pulmonaire suivant l'évolution naturelle du BOS.

Quant aux patients ayant développé le phénotype mixte ou le phénotype non défini, on observe un gain de poids dès le début, ce qui concorde également avec la littérature actuelle. En effet, la catégorie du phénotype mixte regroupe surtout des patients avec FK ou BCT ainsi qu'une proportion non négligeable de patients MPOC. Il a été précédemment rapporté que les patients avec MPOC ou FK, ainsi que les patients dont l'IMC à la greffe est $< 25,0 \text{ kg/m}^2$ gagnent du poids dès la greffe, en particulier les patients dont l'IMC est $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ au moment de la greffe.²¹

Pour ce qui est des patients ayant développé le phénotype non défini, les trajectoires de poids indiquent que ce sont les patients qui ont connu le gain de poids le plus rapide et important, atteignant près de 45% du poids à la greffe en moins de 5 ans. Les patients retrouvés dans la catégorie du phénotype non défini sont surtout des patients MPOC et ces patients sont reconnus pour avoir un gain de poids rapide suite à la greffe. En effet, les patients MPOC connaissent un gain de poids dès la greffe, mais dont l'amplitude est plus élevée que les patients avec FK qui gagnent également du poids en post-greffe immédiat.²¹ De plus, bien qu'un gain de poids d'environ 10% au cours des premières années suivant la transplantation pulmonaire soit associé

à une amélioration de la survie post-greffe, un gain de poids important et soutenu sur une période prolongée est plutôt associé à une diminution de la survie post-greffe.⁶ D'ailleurs, le développement ou le maintien d'un IMC associé à l'obésité à la suite de la transplantation pulmonaire est associé à une survie post-greffe réduite.²⁴ La survie post-greffe des patients ayant développé le phénotype non défini au cours de notre étude est significativement réduite. Ainsi, nos résultats indiquent qu'un gain de poids rapide et important sans stabilisation subséquente concorde avec une diminution considérable de la survie post-greffe.

6.3 : Impacts de la variation de poids post-greffe sur le développement des catégories du CLAD

Cette étude permet de confirmer que les variations positives de poids et d'IMC à la suite d'une transplantation pulmonaire sont associées au développement d'au moins un des phénotypes du CLAD. En effet, une augmentation du poids (kg) et de l'IMC (kg/m²) à une certaine visite de suivi post-greffe, ainsi qu'une augmentation du poids (%) et de l'IMC (kg/m²) par rapport aux poids et IMC mesurés à la greffe augmentent de façon significative les risques de développer le RAS. Toutefois, aucune association n'a pu être faite entre l'évolution post-greffe du poids et de l'IMC ainsi que le développement des phénotypes BOS, mixte et non défini. Ces résultats concordent avec la littérature actuelle concernant l'impact du gain de poids sur la fonction pulmonaire. En effet, un gain de poids important ainsi que le développement d'une obésité, surtout si celle-ci est abdominale, sont associés à une restriction pulmonaire, non seulement en lien avec des facteurs mécaniques, mais également en raison de l'influence de multiples facteurs inflammatoires et métaboliques associés à l'obésité.^{22,80,108,112,140,143-145} Cela étant dit, puisque les phénotypes mixte et non défini sont également caractérisés par la présence de phénomènes restrictifs, il aurait été attendu de voir une association entre une augmentation de poids et/ou d'IMC et le développement subséquent de ces phénotypes. Or, ces phénotypes sont également caractérisés par la présence d'obstruction pulmonaire, dont le développement semble moins affecté par le statut pondéral. De plus, le nombre de patients ayant développé le phénotype non défini était

seulement de 7, ce qui a contribué à limiter notre puissance statistique à détecter une association entre ces paramètres.

6.4 : Survie à la suite de la transplantation pulmonaire

Les résultats indiquent que les taux de mortalité diffèrent de façon significative parmi les catégories du CLAD, avec des taux de mortalité plus élevés dans les catégories des phénotypes RAS, mixte et non défini. Ces résultats sont en accord avec les courbes de survie générées démontrant une survie plus courte pour les phénotypes RAS, mixte et non défini, autant à court-moyen qu'à long terme. Quoiqu'il soit bien documenté que le développement du CLAD réduit la survie à moyen-long terme, en particulier auprès des patients qui développent le phénotype RAS,^{16-18,63,71,98,99,184} peu d'informations sont disponibles quant à la survie des patients développant le phénotype mixte ou non défini. Cependant, nos résultats convergent avec ce qui est rapporté dans la littérature actuelle. En effet, la présence de restriction pulmonaire, pouvant être présente lors du développement des phénotypes RAS, mixte et non-défini,¹³ est associée à une diminution de la survie post-greffe.^{16,61,106,189} Il a été rapporté que la survie post-greffe est plus faible chez les patients dont la CPT ou la CVF est abaissée lors du diagnostic du CLAD par rapport aux patients dont la CVF est préservée.^{61,190} De plus, la présence de fibrose ou niveau parenchymateux ou pleural suggérant une restriction pulmonaire est associée à une diminution de la survie à la suite de la transplantation pulmonaire.^{106,191} Toutefois, considérant que la catégorie du phénotype mixte regroupe surtout des patients FK, et que la survie post-greffe des patients avec FK est estimée comme étant plus longue comparativement à celle des autres catégories de maladies pulmonaires de base⁷, il est anticipé d'observer une survie post-greffe plus élevée chez les patients de la catégorie mixte. En effet, la survie post-greffe du phénotype mixte est estimée comme étant inférieure à celle du BOS, mais supérieure à celle observée en contexte de RAS, ce qui n'a toutefois pas été observé au niveau de la survie à long terme chez nos patients.¹³ Dans notre étude, la catégorie mixte regroupe une proportion non négligeable de patients MPOC, ce qui suggère que ces patients influencent considérablement la survie post-greffe lorsque le phénotype mixte est développé.

Le délai entre la transplantation pulmonaire et le développement du CLAD est un autre élément influençant la survie. En effet, un CLAD développé de façon précoce, soit ≤ 2 ans à la suite de la transplantation pulmonaire, est associé à une augmentation de la mortalité après le diagnostic du CLAD.¹⁰⁶ Nos résultats montrent que le délai avant l'apparition du CLAD varie de façon significative entre les phénotypes du CLAD et qu'il est plus court chez les patients qui développent le phénotype mixte et le phénotype non défini. Le délai médian d'apparition du CLAD se situe entre 1,98 et 3,66 ans pour l'ensemble des phénotypes, ce qui souligne l'importance d'avoir des études dont la période d'observation est suffisamment longue pour mieux étudier le CLAD et ses phénotypes. De plus, ces courts délais d'apparition supportent l'idée qu'un CLAD peut se développer à court-moyen terme suite à la greffe et qu'en cas de diminution de la fonction pulmonaire, il est important d'envisager ce diagnostic. Des délais précédant l'apparition du CLAD de 1,70, 1,92, 1,65 et 1,29 an pour les phénotypes BOS, RAS, mixte et non défini respectivement ont été précédemment rapportés.¹⁸⁴ Le protocole standard de thérapie immunosuppressive étant différent entre cette étude et la nôtre, cela pourrait expliquer les divergences observées au niveau du délai d'apparition des phénotypes du CLAD.

Quant à la survie une fois que le diagnostic du CLAD est établi, celle-ci varie également de façon significative entre les divers phénotypes, avec une survie encore une fois plus faible des patients ayant développé le RAS ou le phénotype mixte. Les survies médianes à partir du diagnostic du CLAD observées au cours de notre étude sont légèrement plus élevées que ce qui a été rapporté précédemment. En effet, la survie médiane à partir du diagnostic du CLAD est estimée entre 1,37 et 5,5 ans pour le BOS, entre 0,75 et 1,48 an pour le RAS, entre 0,89 et 3,2 ans pour le phénotype mixte et à 1,42 ans pour le phénotype non-défini.^{7,16,18,61,63,184} Ces différences pourraient s'expliquer par une amélioration des connaissances quant au CLAD et de la prise en charge des patients développant les divers phénotypes du CLAD au cours des dernières années. Considérant que la survie à partir du développement des phénotypes du CLAD est relativement courte et que son diagnostic officiel peut être fait un certain temps après son apparition, ceci souligne l'importance d'intervenir rapidement lorsqu'une baisse des paramètres respiratoires est constatée.

6.5 : Forces et limites de l'étude

L'une des forces de cette étude est l'aspect novateur du sujet. En effet, il s'agit de la première étude explorant, chez un échantillon élevé de greffés pulmonaires, l'impact du statut pondéral à la greffe et l'évolution pondérale post-greffe sur le développement du CLAD en tenant compte des quatre phénotypes répertoriés par l'ISHLT en 2019. En effet, de nombreuses études portent soit sur le CLAD en général sans faire de distinction entre les phénotypes, ou ne tiennent compte que du BOS et/ou du RAS lorsque les phénotypes sont considérés. Il s'agit également de la première étude ayant modélisé les trajectoires pondérales post-greffe selon les catégories du CLAD, ce qui permet de mieux visualiser les variations de poids. Une autre force de l'étude est la durée de la période d'observation qui est de plus de 20 ans. Cette longue période d'observation a non seulement permis de cumuler un nombre élevé de sujets, mais a également permis d'accorder suffisamment de temps pour constater le développement des phénotypes du CLAD, en plus de voir l'évolution à plus long terme des paramètres à l'étude.

En termes de limites, il s'agit d'une étude monocentrique qui ne reflète que les pratiques et la clientèle traitée au CHUM et limite la généralisation des données obtenues. De plus, le devis de recherche étant rétrospectif, certaines mesures pertinentes, telles que la CPT, n'ont pas été mesurées chez la majorité des patients. L'accès limité à la CPT constitue une limite majeure. En effet, selon la classification de l'ISHLT établie en 2019, la présence de restriction pulmonaire est caractérisée par une diminution $\geq 10\%$ de la CPT par rapport à sa valeur de base. La CPT étant rarement disponible à la suite de la transplantation pulmonaire, l'utilisation de la CVF a été acceptée comme mesure de remplacement pour identifier la présence d'une restriction pulmonaire.⁶⁴ Or, la CVF peut être faussement abaissée dans certains cas d'obstruction pulmonaire, notamment lors de la présence de trappage aérien.¹³ Ainsi, l'utilisation de la CVF comme marqueur de restriction pulmonaire peut influencer la classification adéquate des patients parmi les divers phénotypes du CLAD en classant potentiellement les patients BOS comme ayant développé un phénotype non défini.¹⁸⁴ De plus, bien que la longue durée de la période d'observation ait été une force, la durée de suivi médiane n'était que de 5,35 ans, indiquant ainsi que 50% de la cohorte avait une durée de suivi de moins 5,35 ans malgré une

période d'observation de 20 ans. En effet, l'accroissement important du nombre de transplantations pulmonaires dans les dernières années a augmenté le nombre de patients inclus dans la cohorte dans les dernières années de la période d'observation. Ainsi, considérant que la survie médiane avant le développement des divers phénotypes du CLAD se situe entre 1,98 et 3,66 ans, il est fort probable que la période d'observation se soit terminée avant de pouvoir observer le développement d'un des phénotypes du CLAD chez les patients classés dans la catégorie « Absence de CLAD ». La répartition parmi les catégories du CLAD aurait donc probablement été différente si la durée de suivi avait été plus longue pour une plus grande proportion de la cohorte. De plus, le nombre de patients ayant développé les divers phénotypes du CLAD étant limité, il est possible que cela n'ait pas permis d'obtenir une puissance statistique suffisante pour démontrer la présence d'associations entre le statut pondéral à la greffe et son évolution à la suite de celle-ci, ainsi que le développement de certains phénotypes du CLAD.

Une autre limite de cette étude est le fait de ne pas avoir considéré le statut pondéral au moment de l'évaluation pour la transplantation pulmonaire. En effet, pour un certain nombre de patients, un gain de poids ou une perte de poids est souhaitable afin d'atteindre un poids qui correspond à un intervalle d'IMC acceptable et ainsi limiter le plus possible les complications pendant et après la greffe. Cela a donc eu comme effet de réduire de façon considérable le nombre de patients obèses au moment de la transplantation pulmonaire et par le fait même, de diminuer la possibilité d'établir une association entre un statut pondéral plus élevé en pré-greffe et le développement subséquent d'un des phénotypes du CLAD. D'ailleurs, l'usage de l'IMC comme mesure d'obésité constitue une autre limite de cette étude. Effectivement, l'IMC ne donne aucun indice quant à la composition corporelle et ne permet pas de différencier la masse musculaire de la masse adipeuse.¹¹⁶ Il a été rapporté que le déclin de la fonction pulmonaire serait davantage corrélé avec le tour de taille et le ratio taille/hanches.^{22,140} Comme ces mesures ne sont pas faites de routine chez les greffés pulmonaires au CHUM, nous n'avons pas pu les inclure dans nos modèles statistiques. Considérant que l'IMC demeure une mesure fortement utilisée, il serait pertinent de combiner l'IMC avec diverses mesures d'obésité abdominale et de composition corporelle dans les études à venir dont le statut pondéral est un des paramètres à l'étude.

Conclusion

En conclusion, les résultats obtenus au cours de cette étude démontrent que le développement du phénotype RAS est influencé par la variation à la hausse du statut pondéral après la greffe. Le développement des phénotypes présentant une restriction pulmonaire (RAS, mixte et non défini) est à son tour associé à des taux de mortalité supérieurs, ainsi qu'une survie réduite, autant à court moyen qu'à long terme. Il s'agit de la première étude faisant une association entre le statut pondéral à la greffe et son évolution à la suite de celle-ci, et le développement des phénotypes du CLAD sur une aussi longue période. Les résultats obtenus nous permettent de mieux comprendre l'impact du gain pondéral sur la survenue des divers phénotypes du CLAD. Il s'agit également de la première étude à tracer des trajectoires de poids permettant de mieux visualiser et comprendre l'évolution pondérale à long terme des diverses catégories du CLAD.

En faisant progresser les connaissances sur l'évolution à plus long terme du statut pondéral et son impact sur la survenue des divers phénotypes du CLAD à la suite de la transplantation pulmonaire, cette étude ouvre la voie à de futures avenues de recherche. Des études interventionnelles visant à atténuer l'impact du gain pondéral sur la survenue des phénotypes du CLAD pourraient potentiellement contribuer à raffiner les interventions médicales et nutritionnelles actuelles. En effet, les interventions pourraient éventuellement être adaptées en fonction des facteurs de risque liés aux divers phénotypes du CLAD, tels que la maladie pulmonaire de base, l'évolution pondérale post-greffe, ainsi que les divers facteurs mécaniques, inflammatoires et métaboliques découlant de l'obésité.

Toutefois, il demeure de nombreuses pistes à explorer pour comprendre les facteurs impliqués dans le développement des phénotypes CLAD. En effet, une meilleure compréhension de la physiopathologie des divers phénotypes du CLAD, en particulier les phénotypes RAS, mixte et non défini, permettrait d'identifier des mécanismes sur lesquels il serait éventuellement possible d'agir afin de prévenir le développement des phénotypes du CLAD ou de limiter leur progression une fois développés. L'utilisation systématique de la classification de l'ISHLT serait également à

favoriser, autant en recherche qu'en milieux cliniques, afin de mieux standardiser la classification des patients parmi tous les phénotypes du CLAD. À cet égard, une mesure plus fréquente de la TLC serait pertinente à inclure aux tests de fonction respiratoire afin d'identifier la présence de restriction pulmonaire tel que recommandé par l'ISHLT.

Références bibliographiques

1. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1-15.
2. Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2021;40:1349-79.
3. Chambers DC, Perch M, Zuckermann A, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult lung transplantation report - 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant* 2021;40:1060-72.
4. Transplant Québec, 2021. Statistiques officielles.
https://www.transplantquebec.ca/sites/default/files/bilan_2021_final_public.pdf
5. Costa J, Benvenuto LJ, Sonett JR. Long-term outcomes and management of lung transplant recipients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017;31:285-97.
6. Singer LG, Brazelton TR, Doyle RL, Morris RE, Theodore J, International Lung Transplant Database Study G. Weight gain after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:894-902.

7. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1047-59.
8. Vaquero Barrios JM, Redel Montero J, Santos Luna F. Comorbidities impacting on prognosis after lung transplant. *Arch Bronconeumol* 2014;50:25-33.
9. Bos S, Vos R, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Survival in adult lung transplantation: where are we in 2020? *Curr Opin Organ Transplant* 2020;25:268-73.
10. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1042-55.
11. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1056-66.
12. Wolfe RA, Roys EC, Merion RM. Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010;10:961-72.
13. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:493-503.

14. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1170-84.
15. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:1169-83.
16. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:735-42.
17. Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:483-92.
18. Van Herck A, Verleden SE, Sacreas A, et al. Validation of a post-transplant chronic lung allograft dysfunction classification system. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:166-73.
19. Upala S, Panichsillapakit T, Wijarnpreecha K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Underweight and obesity increase the risk of mortality after lung transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transpl Int* 2016;29:285-96.
20. Chang SH, McDonald SP. Post-kidney transplant weight change as marker of poor survival outcomes. *Transplantation* 2008;85:1443-8.

21. Jomphe V, Nguyen C, Durette G, et al. Trends, Determinants, and Impact on Survival of Post-Lung Transplant Weight Changes: A Single-center Longitudinal Retrospective Study. *Transplantation* 2019;103:2614-23.
22. Hegewald MJ. Impact of obesity on pulmonary function: current understanding and knowledge gaps. *Curr Opin Pulm Med* 2021;27:132-40.
23. Forli L, Bollerslev J, Simonsen S, et al. Disturbed energy metabolism after lung and heart transplantation. *Clin Transplant* 2011;25:E136-43.
24. Jomphe V, Belanger N, Beauchamp-Parent C, et al. New-onset Obesity After Lung Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *Transplantation* 2022.
25. Association pulmonaire du Québec, 2021. Maladies pulmonaires.
<https://poumonquebec.ca/sante-pulmonaire/maladies-pulmonaires/>.
26. Duffy SP, Criner GJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evaluation and Management. *Med Clin North Am* 2019;103:453-61.
27. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
28. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017;389:1931-40.
29. Association pulmonaire du Québec, 2021. MPOC, Emphysème et Bronchite.
<https://poumonquebec.ca/maladies/mpoc/>.
30. O'Donnell AE. Bronchiectasis update. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31:194-8.

31. Association pulmonaire du Québec, 2019. Bronchiectasie.
<https://www.poumon.ca/santé-pulmonaire/maladies-pulmonaires/bronchiectasie>.
32. Merck Manual, 2021. Bronchiectasies. <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-pulmonaires/bronchectasies-et-atélectasies/bronchectasies>.
33. Association pulmonaire du Québec, 2020. Fibrose kystique.
<https://poumonquebec.ca/maladies/fibrose-kystique/>.
34. Lopez-Valdez JA, Aguilar-Alonso LA, Gandara-Quezada V, et al. Cystic fibrosis: current concepts. Bol Med Hosp Infant Mex 2021;78:584-96.
35. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. J Transl Med 2017;15:84.
36. The Thoracic Society of Australia and New Zealand, 2017. Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand.
<https://www.cysticfibrosis.org.au/CysticFibrosis/media/CFA/Policies/NHMRC-NutritionGuidelines-CF-ANZ-final-web.pdf>
37. Association pulmonaire du Québec, 2022. Fibrose pulmonaire.
<https://poumonquebec.ca/maladies/fibrose-pulmonaire/>
38. Santé respiratoire France, 2021. Fibrose pulmonaire idiopathique. <https://sante-respiratoire.com/la-fibrose-pulmonaire-idiopathique/>
39. Association pulmonaire du Québec, 2022. Fibrose pulmonaire idiopathique.
<https://poumonquebec.ca/maladies/fibrose-pulmonaire-idiopathique/>

40. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet* 2022;400:769-86.
41. Podolanczuk AJ, Wong AW, Saito S, Lasky JA, Ryerson CJ, Eickelberg O. Update in Interstitial Lung Disease 2020. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:1343-52.
42. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:2361-76.
43. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, Yu JJ, McCormack FX. Lymphangiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med* 2021;9:1313-27.
44. Colom AJ, Teper AM. Post-infectious bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:212-9.
45. Keshavamurthy S, Rodgers-Fischl P. Donation after circulatory death (DCD)-lung procurement. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;37:425-32.
46. Orens JB, Bohler A, de Perrot M, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1183-200.
47. Copeland H, Hayanga JWA, Neyrinck A, et al. Donor heart and lung procurement: A consensus statement. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:501-17.
48. Mercer RM, Hassan M, Rahman NM. The role of pleurodesis in respiratory diseases. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:323-34.

49. Ramos KJ, Kapnadak SG, Bradford MC, et al. Underweight Patients With Cystic Fibrosis Have Acceptable Survival Following Lung Transplantation: A United Network for Organ Sharing Registry Study. *Chest* 2020;157:898-906.
50. Lo WK, Burakoff R, Goldberg HJ, Feldman N, Chan WW. Pre-transplant impedance measures of reflux are associated with early allograft injury after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:26-35.
51. King BJ, Iyer H, Leidi AA, Carby MR. Gastroesophageal reflux in bronchiolitis obliterans syndrome: a new perspective. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:870-5.
52. Bonnie F, Marianna S, Suzanne L, American Thoracic S. Patient information series. Pulmonary function tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:P17-8.
53. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e70-e88.
54. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
55. Liou TG, Kanner RE. Spirometry. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;37:137-52.
56. Culver BH. How should the lower limit of the normal range be defined? *Respir Care* 2012;57:136-45; discussion 43-5.

57. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
58. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722.
59. Cozzi D, Cavigli E, Moroni C, et al. Ground-glass opacity (GGO): a review of the differential diagnosis in the era of COVID-19. *Jpn J Radiol* 2021;39:721-32.
60. Saito A, Hakamata Y, Yamada Y, et al. Pleural thickening on screening chest X-rays: a single institutional study. *Respir Res* 2019;20:138.
61. Todd JL, Jain R, Pavlisko EN, et al. Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:159-66.
62. Verleden GM, Vos R, Verleden SE, et al. Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation* 2011;92:703-8.
63. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome: do risk factors differ? *Transplantation* 2013;95:1167-72.
64. Verleden SE, Vos R, Verleden GM. Chronic lung allograft dysfunction: light at the end of the tunnel? *Curr Opin Organ Transplant* 2019;24:318-23.
65. Venado A, Kukreja J, Greenland JR. Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Thorac Surg Clin* 2022;32:231-42.
66. Royer PJ, Olivera-Botello G, Koutsokera A, et al. Chronic Lung Allograft Dysfunction: A Systematic Review of Mechanisms. *Transplantation* 2016;100:1803-14.

67. Alegre ML, Leemans J, Le Moine A, et al. The multiple facets of toll-like receptors in transplantation biology. *Transplantation* 2008;86:1-9.
68. Mertens V, Blondeau K, Vanaudenaerde B, et al. Gastric juice from patients "on" acid suppressive therapy can still provoke a significant inflammatory reaction by human bronchial epithelial cells. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e230-5.
69. Bhinder S, Chen H, Sato M, et al. Air pollution and the development of posttransplant chronic lung allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2014;14:2749-57.
70. D'Ovidio F, Mura M, Tsang M, et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1144-52.
71. Sato M, Hwang DM, Ohmori-Matsuda K, et al. Revisiting the pathologic finding of diffuse alveolar damage after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:354-63.
72. Elssner A, Jaumann F, Dobmann S, et al. Elevated levels of interleukin-8 and transforming growth factor-beta in bronchoalveolar lavage fluid from patients with bronchiolitis obliterans syndrome: proinflammatory role of bronchial epithelial cells. Munich Lung Transplant Group. *Transplantation* 2000;70:362-7.
73. Jaramillo A, Smith CR, Maruyama T, Zhang L, Patterson GA, Mohanakumar T. Anti-HLA class I antibody binding to airway epithelial cells induces production of fibrogenic growth factors and apoptotic cell death: a possible mechanism for bronchiolitis obliterans syndrome. *Hum Immunol* 2003;64:521-9.

74. Proud D, Leigh R. Epithelial cells and airway diseases. *Immunol Rev* 2011;242:186-204.
75. DiGiovine B, Lynch JP, 3rd, Martinez FJ, et al. Bronchoalveolar lavage neutrophilia is associated with obliterative bronchiolitis after lung transplantation: role of IL-8. *J Immunol* 1996;157:4194-202.
76. Borthwick LA, Suwara MI, Carnell SC, et al. Pseudomonas aeruginosa Induced Airway Epithelial Injury Drives Fibroblast Activation: A Mechanism in Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Am J Transplant* 2016;16:1751-65.
77. Devouassoux G, Drouet C, Pin I, et al. Alveolar neutrophilia is a predictor for the bronchiolitis obliterans syndrome, and increases with degree of severity. *Transpl Immunol* 2002;10:303-10.
78. Behr J, Maier K, Braun B, Schwaiblmair M, Vogelmeier C. Evidence for oxidative stress in bronchiolitis obliterans syndrome after lung and heart-lung transplantation. The Munich Lung Transplant Group. *Transplantation* 2000;69:1856-60.
79. Neurohr C, Huppmann P, Samweber B, et al. Prognostic value of bronchoalveolar lavage neutrophilia in stable lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:468-74.
80. Verleden SE, Ruttens D, Vos R, et al. Differential cytokine, chemokine and growth factor expression in phenotypes of chronic lung allograft dysfunction. *Transplantation* 2015;99:86-93.
81. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014;44:1479-503.

82. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, et al. Predictors of survival in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:1078-84.
83. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, et al. Elevated bronchoalveolar lavage eosinophilia correlates with poor outcome after lung transplantation. *Transplantation* 2014;97:83-9.
84. Biron CA, Nguyen KB, Pien GC, Cousens LP, Salazar-Mather TP. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. *Annu Rev Immunol* 1999;17:189-220.
85. Trapani JA, Smyth MJ. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. *Nat Rev Immunol* 2002;2:735-47.
86. Kwakkel-van Erp JM, van de Graaf EA, Paantjens AW, et al. The killer immunoglobulin-like receptor (KIR) group A haplotype is associated with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:995-1001.
87. Lobo LJ, Aris RM, Schmitz J, Neuringer IP. Donor-specific antibodies are associated with antibody-mediated rejection, acute cellular rejection, bronchiolitis obliterans syndrome, and cystic fibrosis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:70-7.
88. Jadcherla AV, Litzenberg K, Balasubramanian G. Esophageal Dysfunction in Post-lung Transplant: An Enigma. *Dysphagia* 2022.
89. Verleden SE, Vanaudenaerde BM, Emonds MP, et al. Donor-specific and -nonspecific HLA antibodies and outcome post lung transplantation. *Eur Respir J* 2017;50.

90. Roux A, Bendib Le Lan I, Holifanjaniaina S, et al. Antibody-Mediated Rejection in Lung Transplantation: Clinical Outcomes and Donor-Specific Antibody Characteristics. *Am J Transplant* 2016;16:1216-28.
91. Parambil JG, Myers JL, Aubry MC, Ryu JH. Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest* 2007;132:50-7.
92. Shino MY, Weigt SS, Li N, et al. CXCR3 ligands are associated with the continuum of diffuse alveolar damage to chronic lung allograft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1117-25.
93. Verleden GM, Vos R, De Vleeschauwer SI, et al. Obliterative bronchiolitis following lung transplantation: from old to new concepts? *Transpl Int* 2009;22:771-9.
94. Jonigk D, Rath B, Borchert P, et al. Comparative analysis of morphological and molecular motifs in bronchiolitis obliterans and alveolar fibroelastosis after lung and stem cell transplantation. *J Pathol Clin Res* 2017;3:17-28.
95. von der Thusen JH, Vandermeulen E, Vos R, Weynand B, Verbeken EK, Verleden SE. The histomorphological spectrum of restrictive chronic lung allograft dysfunction and implications for prognosis. *Mod Pathol* 2018;31:780-90.
96. Paraskeva M, McLean C, Ellis S, et al. Acute fibrinoid organizing pneumonia after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1360-8.
97. Montero MA, Osadolor T, Khiroya R, et al. Restrictive allograft syndrome and idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: do they really have the same histology? *Histopathology* 2017;70:1107-13.

98. Ofek E, Sato M, Saito T, et al. Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Mod Pathol* 2013;26:350-6.
99. Sato M, Hwang DM, Waddell TK, Singer LG, Keshavjee S. Progression pattern of restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:23-30.
100. Dugger DT, Fung M, Zlock L, et al. Cystic Fibrosis Lung Transplant Recipients Have Suppressed Airway Interferon Responses during *Pseudomonas* Infection. *Cell Rep Med* 2020;1.
101. Biswas Roy S, Elnahas S, Serrone R, et al. Early fundoplication is associated with slower decline in lung function after lung transplantation in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:2762-71 e1.
102. Tangaroonsanti A, Lee AS, Crowell MD, et al. Impaired Esophageal Motility and Clearance Post-Lung Transplant: Risk For Chronic Allograft Failure. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e102.
103. Vos R, Vanaudenaerde BM, Geudens N, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Verleden GM. Pseudomonal airway colonisation: risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation? *Eur Respir J* 2008;31:1037-45.
104. Sato M, Keshavjee S. Bronchiolitis obliterans syndrome: alloimmune-dependent and -independent injury with aberrant tissue remodeling. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008;20:173-82.

105. Vos R, Vanaudenaerde BM, De Vleeschauwer SI, et al. Circulating and intrapulmonary C-reactive protein: a predictor of bronchiolitis obliterans syndrome and pulmonary allograft outcome. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:799-807.
106. DerHovanesian A, Todd JL, Zhang A, et al. Validation and Refinement of Chronic Lung Allograft Dysfunction Phenotypes in Bilateral and Single Lung Recipients. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:627-35.
107. World Health Organization, 2021. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
108. Forno E, Han YY, Mullen J, Celedon JC. Overweight, Obesity, and Lung Function in Children and Adults-A Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:570-81 e10.
109. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:755-67.
110. Peralta GP, Marcon A, Carsin AE, et al. Body mass index and weight change are associated with adult lung function trajectories: the prospective ECRHS study. *Thorax* 2020;75:313-20.
111. Watson RA, Pride NB, Thomas EL, et al. Reduction of total lung capacity in obese men: comparison of total intrathoracic and gas volumes. *J Appl Physiol (1985)* 2010;108:1605-12.
112. Peters U, Suratt BT, Bates JHT, Dixon AE. Beyond BMI: Obesity and Lung Disease. *Chest* 2018;153:702-9.

113. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* (1985) 2010;108:206-11.
114. Behazin N, Jones SB, Cohen RI, Loring SH. Respiratory restriction and elevated pleural and esophageal pressures in morbid obesity. *J Appl Physiol* (1985) 2010;108:212-8.
115. Marillier M, Bernard AC, Reimao G, et al. Breathing at Extremes: The Restrictive Consequences of Super- and Super-Super Obesity in Men and Women. *Chest* 2020;158:1576-85.
116. Centers for Disease Control and Prevention, 2016. Body Mass Index: Considerations for Practitioners. <https://www.cdc.gov/obesity/downloads/bmiforpractitioners.pdf>
117. Schikowski T, Schaffner E, Meier F, et al. Improved air quality and attenuated lung function decline: modification by obesity in the SAPALDIA cohort. *Environ Health Perspect* 2013;121:1034-9.
118. Hancox RJ, Poulton R, Greene JM, et al. Systemic inflammation and lung function in young adults. *Thorax* 2007;62:1064-8.
119. Ferrante AW, Jr. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med* 2007;262:408-14.
120. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006;83:461S-5S.
121. Periyalil HA, Wood LG, Wright TA, et al. Obese asthmatics are characterized by altered adipose tissue macrophage activation. *Clin Exp Allergy* 2018;48:641-9.

122. Rodriguez-Hernandez H, Simental-Mendia LE, Rodriguez-Ramirez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol* 2013;2013:678159.
123. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.
124. Bullo M, Garcia-Lorda P, Salas-Salvado J. Plasma soluble tumor necrosis factor alpha receptors and leptin levels in normal-weight and obese women: effect of adiposity and diabetes. *Eur J Endocrinol* 2002;146:325-31.
125. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3338-42.
126. Roth CL, Kratz M, Ralston MM, Reinehr T. Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children. *Metabolism* 2011;60:445-52.
127. Shaaban R, Kony S, Driss F, et al. Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: a longitudinal population-based study. *Respir Med* 2006;100:2112-20.
128. Lundblad LK, Thompson-Figueroa J, Leclair T, et al. Tumor necrosis factor-alpha overexpression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1363-70.

129. Williams AS, Mathews JA, Kasahara DI, Wurmbrand AP, Chen L, Shore SA. Innate and ozone-induced airway hyperresponsiveness in obese mice: role of TNF- α . *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;308:L1168-77.
130. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1039-49.
131. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-49.
132. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
133. Zhang Y, Scarpace PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol Behav* 2006;88:249-56.
134. Chen H, Zhang JP, Huang H, Wang ZH, Cheng R, Cai WB. Leptin promotes fetal lung maturity and upregulates SP-A expression in pulmonary alveoli type-II epithelial cells involving TTF-1 activation. *PLoS One* 2013;8:e69297.
135. Yao Q, Pho H, Kirkness J, et al. Localizing Effects of Leptin on Upper Airway and Respiratory Control during Sleep. *Sleep* 2016;39:1097-106.
136. Arteaga-Solis E, Zee T, Emala CW, Vinson C, Wess J, Karsenty G. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme body weight-associated asthma. *Cell Metab* 2013;17:35-48.
137. Sin DD, Man SF. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population based study. *Thorax* 2003;58:695-8.

138. Medoff BD, Okamoto Y, Leyton P, et al. Adiponectin deficiency increases allergic airway inflammation and pulmonary vascular remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;41:397-406.
139. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
140. Leone N, Courbon D, Thomas F, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:509-16.
141. Agrawal A, Mabalirajan U, Ahmad T, Ghosh B. Emerging interface between metabolic syndrome and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44:270-5.
142. Dekkers BG, Schaafsma D, Tran T, Zaagsma J, Meurs H. Insulin-induced laminin expression promotes a hypercontractile airway smooth muscle phenotype. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009;41:494-504.
143. Lin WY, Yao CA, Wang HC, Huang KC. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1654-61.
144. Nakajima K, Kubouchi Y, Muneyuki T, Ebata M, Eguchi S, Munakata H. A possible association between suspected restrictive pattern as assessed by ordinary pulmonary function test and the metabolic syndrome. *Chest* 2008;134:712-8.

145. Ford ES, Cunningham TJ, Mercado CI. Lung function and metabolic syndrome: Findings of National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010. *J Diabetes* 2014;6:603-13.
146. Watt KD. Metabolic syndrome: is immunosuppression to blame? *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 3:S38-42.
147. Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 2005;5:2922-8.
148. Beckmann S, Nikolic N, Denhaerynck K, et al. Evolution of body weight parameters up to 3 years after solid organ transplantation: The prospective Swiss Transplant Cohort Study. *Clin Transplant* 2017;31.
149. Hollander-Kraaijeveld FM, van Lanen AS, de Roos NM, van de Graaf EA, Heijerman HGM. Resting energy expenditure in cystic fibrosis patients decreases after lung transplantation, which improves applicability of prediction equations for energy requirement. *J Cyst Fibros* 2020;19:975-80.
150. Madill J, Maurer JR, de Hoyos A. A comparison of preoperative and postoperative nutritional states of lung transplant recipients. *Transplantation* 1993;56:347-50.
151. Bossenbroek L, den Ouden ME, de Greef MH, Douma WR, Ten Hacken NH, van der Bijl W. Determinants of overweight and obesity in lung transplant recipients. *Respiration* 2011;82:28-35.
152. Halloran K, Aversa M, Tinckam K, et al. Comprehensive outcomes after lung retransplantation: A single-center review. *Clin Transplant* 2018;32:e13281.

153. Verleden SE, Todd JL, Sato M, et al. Impact of CLAD Phenotype on Survival After Lung Retransplantation: A Multicenter Study. *Am J Transplant* 2015;15:2223-30.
154. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61:718-22.
155. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J* 2011;37:164-72.
156. Yates B, Murphy DM, Forrest IA, et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:772-5.
157. de Pablo A, Alonso R, Ciriza C, et al. Gastroesophageal Reflux and Esophageal Motility Disorder After Lung Transplant: Influence on the Transplanted Graft. *Transplant Proc* 2021;53:1989-97.
158. Mendez BM, Davis CS, Weber C, Joehl RJ, Fisichella PM. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant patients with cystic fibrosis. *Am J Surg* 2012;204:e21-6.
159. Schneeberger PHH, Zhang CYK, Santilli J, et al. Lung Allograft Microbiome Association with Gastroesophageal Reflux, Inflammation, and Allograft Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2022.
160. Young LR, Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Lung transplantation exacerbates gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2003;124:1689-93.

161. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J* 2008;31:707-13.
162. Bodet-Milin C, Querellou S, Oudoux A, et al. Delayed gastric emptying scintigraphy in cystic fibrosis patients before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1077-83.
163. Black RJ, Novakovic D, Plit M, Miles A, MacDonald P, Madill C. Swallowing and laryngeal complications in lung and heart transplantation: Etiologies and diagnosis. *J Heart Lung Transplant* 2021;40:1483-94.
164. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383-91, 91 e1-5.
165. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus G. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20; quiz 43.
166. Hoppo T, Jobe BA. Diagnosis and management of GERD before and after lung transplantation. *Thorac Surg Clin* 2011;21:499-510.
167. Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, Frazzoni L, Melotti G. Laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:14272-9.

168. Hoppo T, Jarido V, Pennathur A, et al. Antireflux surgery preserves lung function in patients with gastroesophageal reflux disease and end-stage lung disease before and after lung transplantation. *Arch Surg* 2011;146:1041-7.
169. Cantu E, 3rd, Appel JZ, 3rd, Hartwig MG, et al. J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper. Early fundoplication prevents chronic allograft dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1142-51; discussion -51.
170. Burton PR, Button B, Brown W, et al. Medium-term outcome of fundoplication after lung transplantation. *Dis Esophagus* 2009;22:642-8.
171. Chang P, FriedenberG F. Obesity and GERD. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:161-73.
172. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *JAMA* 2020;324:2536-47.
173. National Institute for Health and Care Excellence. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. 2019.
174. Arenas-de Larriva MS, Vaquero-Barrios JM, Redel-Montero J, Santos-Luna F. Bone mineral density in lung transplant candidates. *Transplant Proc* 2010;42:3208-10.
175. Durette G, Jomphe V, Bureau NJ, et al. Long-term bone mineral density changes and fractures in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2021;20:525-32.
176. Hubert G, Chung TT, Prosser C, 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;77:199-202.

177. Heulens N, Korf H, Janssens W. Innate immune modulation in chronic obstructive pulmonary disease: moving closer toward vitamin D therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;353:360-8.
178. Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling. *J Asthma Allergy* 2014;7:23-30.
179. Vos R, Ruttens D, Verleden SE, et al. High-dose vitamin D after lung transplantation: A randomized trial. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:897-905.
180. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
181. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86:50-60.
182. Lowery EM, Bemiss B, Cascino T, et al. Low vitamin D levels are associated with increased rejection and infections after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:700-7.
183. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005;128:3792-8.
184. Levy L, Huszti E, Renaud-Picard B, et al. Risk assessment of chronic lung allograft dysfunction phenotypes: Validation and proposed refinement of the 2019 International Society for Heart and Lung Transplantation classification system. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:761-70.

185. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1995;854:1-452.
186. Koutsokera A, Royer PJ, Antonietti JP, et al. Development of a Multivariate Prediction Model for Early-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Restrictive Allograft Syndrome in Lung Transplantation. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:109.
187. Snyder LD, Wang Z, Chen DF, et al. Implications for human leukocyte antigen antibodies after lung transplantation: a 10-year experience in 441 patients. *Chest* 2013;144:226-33.
188. Jomphe V, Mailhot G, Damphousse V, et al. The Impact of Waiting List BMI Changes on the Short-term Outcomes of Lung Transplantation. *Transplantation* 2018;102:318-25.
189. Glanville AR. Physiology of chronic lung allograft dysfunction: back to the future? *Eur Respir J* 2017;49.
190. Kneidinger N, Milger K, Janitza S, et al. Lung volumes predict survival in patients with chronic lung allograft dysfunction. *Eur Respir J* 2017;49.
191. Verleden SE, de Jong PA, Ruttens D, et al. Functional and computed tomographic evolution and survival of restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:270-7.

Annexes

Annexe 1 : Approbation du comité d'éthique



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

Formulaire de demande d'approbation d'une modification à un projet de recherche

Date de dépôt du formulaire : 2021-03-31 15:09

Déposé par : Jomphe,
Valérie

Date d'approbation du projet par le CER : 2016-04-25

Numéro(s) de projet : 2017-6392, CE 16.039 - CA

Identifiant Nagano :
Nutrition transplantation
pulmonaire

Formulaire : F1-63231

Statut du formulaire : Approuvé

Attestation du CÉR (REBA) // REB Attestation (REBA)

1. FRANÇAIS : La composition du comité d'éthique de la recherche du CHUM est conforme aux exigences réglementaires de la partie C, Division 5 du Food and Drug regulations de Santé Canada; Le comité exerce ses fonctions conformément aux exigences des Bonnes pratiques cliniques ; Le comité d'éthique de la recherche du CHUM a révisé et approuvé le protocole et le formulaire d'information et de consentement pour l'essai clinique mentionné en titre, qui sera réalisé au CHUM par l'investigateur qualifié nommé ci-haut. Cette approbation et les exigences du comité d'éthique ont été documentées par écrit. // ANGLAIS: The composition of the CHUM Research Ethics Board conforms to the regulations of part C, Division 5, of the Food and Drug Regulations of Health Canada; The Board carries out its functions in accordance with the requirements of Good Clinical Practices; The CHUM Research Ethics Board has revised and approved the protocol and the informed consent form for the clinical trial mentioned in the headline, which will be carried out at the CHUM by the qualified investigator named above. This approval and the requirements of the Ethics Board have been documented in writing.

Suivi du BCER

1.

Statut de la demande:
Demande approuvée

2.

La demande a été traitée par :
Me Marie-Josée Bernardi

Renseignements généraux

1. Indiquez, en français, le titre complet du projet de recherche

Évolution longitudinale des paramètres anthropométriques, osseux et nutritionnels
chez les greffés pulmonaires

2. Indiquez le nom du chercheur responsable local (CHUM)

Ferraro, Pasquale

Est-ce que le chercheur principal satisfait aux exigences d'attestation de recherche du
CRCHUM (statut de chercheur en règle)? Oui

3. Y a-t-il des co-chercheurs, collaborateurs du CHUM qui collaborent au projet de recherche?

Oui

Indiquez le nom et les coordonnées des co-chercheurs et collaborateurs CHUM
connus au moment de soumettre le projet.

Jomphe, Valérie

Désignation
Co-chercheur

Statut
Chercheur

Veuillez préciser le rôle du co-chercheur, collaborateur dans le projet:

Analyse des résultats pour publication

scientifique Commentaires:

co-direction, collecte de donnée,
analyse, rédaction

Mailhot, Geneviève

Désignation
Co-chercheur

Statut
Chercheur

Veillez préciser le rôle du co-chercheur, collaborateur dans le projet:
Analyse des résultats pour publication

scientifique Commentaires:

co-direction, collecte de donnée,
analyse, rédaction

Bureau, Nathalie

Désignation
Collaborateur

Statut
Médecin

Veillez préciser le rôle du co-chercheur, collaborateur dans le projet:
Analyse des résultats pour publication
scientifique

Bélanger, Noémie

Désignation
Collaborateur

Statut
Étudiant

Veillez préciser le rôle du co-chercheur, collaborateur dans le projet:
Autre

Veillez préciser:

Collecte de données et analyse d'une partie des résultats

Beauchamp-Parent, Caroline

Désignation
Collaborateur

Statut

Étudiant

Veillez préciser le rôle du co-chercheur, collaborateur dans le projet:

Analyse des résultats pour publication

scientifique Commentaires:

Collecte de données, analyse, rédaction

-
4. Y a-t-il des co-chercheurs, collaborateurs hors-CHUM (****HORS-QUÉBEC****). Si oui, veuillez indiquer le nom, le rôle et les coordonnées des co-chercheurs et collaborateurs hors-CHUM (****HORS-QUÉBEC****). Non
-
5. Est-ce que le formulaire et/ou documents soumis au CER doivent être vus en réunion plénière (Full Board) selon les exigences des organismes subventionnaires (NIH, RTOG, NCIC, etc.)
Non
-
6. Indiquez le statut actuel du projet de recherche
Projet et recrutement en cours

Transfert de données CHUM

1.
Y aura-t-il un transfert de données du CHUM vers un autre établissement/entité ou accès aux données du CHUM par un autre établissement/entité?
Non

Détails de la modification

1. Indiquez la nature de la demande de modification
- Modification du protocole
Oui
Précisez la version:
30 mars 2021
- Modification de la brochure de l'investigateur
Non
- Modification du formulaire d'information et de consentement Non

Ajout d'un formulaire d'information et de
consentement Non

Modification des documents utilisés pour le recrutement
des participants Non

Modification des questionnaires ou modifications aux autres documents de
recherche à remplir Non

Ajout d'un questionnaire ou d'autres documents de
recherche à remplir Non

Modification, ajout et/ou retrait d'un chercheur principal, co-chercheur et/ou
collaborateur CHUM/CRCHUM
EXCLUSIVEMENT
Non

Modification de l'équipe de recherche (si coordonnateur, agent de recherche ou
autre). Également pour l'ajout d'un co-chercheur, collaborateur HORS CHUM. Non

Modification du financement ou du
budget du projet Non

Autre modification, précisez
Non

-
2. Résumez brièvement la modification apportée (sa nature, ses justifications et ses conséquences, notamment pour les participants)

Le projet d'une étudiante à la maîtrise (Caroline Beauchamp-Parent) abordera spécifiquement le 4e objectif du protocole: Investiguer les associations entre le poids post-greffe et certains paramètres cliniques d'intérêt (spécifiquement le rejet chronique).

Ainsi, pour répondre à cet objectif, nous devons ajouter quelques paramètres cliniques à la collecte de données et souhaitons prolonger la période à l'étude afin d'y inclure les patients greffés entre 2016 et 2018.

Les principales modifications apportées au protocole sont les suivantes Méthodologie:

- période à l'étude prolongée de 3 ans afin d'y inclure les patients greffés en 2016, 2017 et 2018
- taille de l'échantillon augmentée de 165 patients pour totaliser un N=680
- variables additionnelles: CVF (capacité vitale forcée), CPT (capacité pulmonaire totale) issues des rapports despirométrie, rapport de scan thoracique

Échéancier:

Ajout d'un échéancier incluant la collecte de données, l'analyse et la rédaction du mémoire de maîtrise de Caroline Beauchamp-Parent se terminant à l'automne 2022.

Les données additionnelles visées par cette modification vont venir enrichir la base de données existantes et renforcer notre puissance statistique.

Puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective sur dossier sans contact avec les patients, les modifications apportées au protocole n'affectent pas la sécurité et l'intégrité des patients ni le caractère éthique du projet.

3. Cette modification nécessite-t-elle une approbation de Santé Canada?

Non

4. Combien de participants sont-ils ou seront-ils visés par la modification?

165

Combien de participants ont été recrutés dans le projet jusqu'à maintenant? 515

5. Cette modification fait-elle en sorte que les participants déjà recrutés doivent renouveler leur consentement?

Non

Formulaire de consentement anglais

1.

Déposez-vous une version anglaise d'un/des formulaire(s) de consentement pour ce projet?

Non

Brochure de l'investigateur et monographie

1. Avez-vous une brochure de l'investigateur?

Non

REPRISE DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE / COVID-19

1.

Est-ce que votre demande concerne une demande d'autorisation de reprise des activités de recherche clinique pour ce projet suite au COVID-19?

Non

Documents révisés

1.

Veillez joindre tout nouveau document demandé par le CÉR et tout autre document sur lequel vous avez apporté des modifications autres que ceux déposés ci-dessus.

[Protocole Nutrition Transplantation pulmonaire Mars 2021.pdf](#)

Veillez indiquer le nom et la version du document

Protocole_Nutrition Transplantation pulmonaire_Mars 2021

Signature

1. J'atteste que les renseignements fournis dans le présent formulaire sont exacts.

Nom et prénom de la personne qui a complété ce formulaire

Valérie Jomphe