

Mémoire de Maîtrise en médecine No 2486

# Comorbidités et risques de décès après transplantation pulmonaire

---

**Etudiant**

Oriane Bilat

**Tuteur**

Prof. John-David Aubert  
Service de pneumologie et  
Centre de Transplantation, CHUV

**Co-tuteur**

Dre Angela Koutsokera  
Service de pneumologie, CHUV

**Expert**

Dr Oriol Manuel PD et MER  
Service des maladies infectieuses, CHUV

Lausanne, le 15 janvier 2016

# Table des matières

Table des matières .....	2
Abstract .....	3
Lexique .....	4
1 Introduction .....	5
1.1 Mortalité après transplantation pulmonaire .....	5
1.2 Transplantation pulmonaire et comorbidités .....	7
1.2.1 Dysfonction chronique du greffon – CLAD .....	8
1.2.2 Maladies et facteurs de risque cardiovasculaires .....	9
1.2.3 Diabète mellitus .....	10
1.2.4 Maladie de reflux gastro-œsophagien (GERD) .....	10
1.2.5 Insuffisance rénale chronique .....	10
1.2.6 Ostéoporose .....	11
1.2.7 Pathologies psychiatriques et troubles neurocognitifs .....	11
1.2.8 Malignité .....	12
2 Méthodologie .....	13
2.1 Objectifs de l'étude .....	13
2.2 Population et design de l'étude .....	13
2.3 Outcomes .....	13
2.4 Comorbidités avant et après la transplantation pulmonaire .....	14
3 Analyses et résultats .....	18
3.1 Analyses statistiques .....	18
3.2 Population de patients sélectionnée .....	19
3.3 Caractéristiques démographiques .....	19
3.4 Mortalité dans la collective du CURT .....	19
3.5 Status fonctionnel en post- transplantation .....	19
3.6 Comorbidités .....	20
3.6.1 Respiratoires .....	20
3.6.2 Cardiovasculaires .....	20
3.6.3 Nutritionnels et métaboliques .....	21
3.6.4 Gastrointestinal .....	21
3.6.5 Insuffisance rénale chronique .....	22
3.6.6 Neurologiques et psychiatriques .....	22
3.6.7 Osseuses .....	22
3.6.8 Malignité .....	22
3.7 Comparaisons des comorbidités avec celles de l'ISHLT et avec la littérature .....	22
3.8 Comorbidités et outcomes post-transplantation pulmonaire .....	23
4 Discussion et conclusions .....	24
5 Références .....	29
6 Annexes .....	

## Abstract

**Contexte:** Bien que la transplantation pulmonaire offre un avantage de survie conséquent, l'intervention chirurgicale et le traitement immunosuppresseur modifient le profil des comorbidités. Le lien entre comorbidités post-transplantation, status fonctionnel et mortalité sont jusqu'à présent méconnus.

**Objectifs:** Déterminer les comorbidités principales et leur prévalence, comparer nos données avec les données du registre international (ISHLT) et évaluer l'association entre comorbidités, status fonctionnel et mortalité.

**Méthodologie :** Tout patient adulte ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire au Centre Universitaire Romand de Transplantation (CURT) entre 2008 et 2014 et ayant survécu un an post-transplantation ont été inclus. Les données cliniques collectées sont données démographiques et comorbidités par système en pré-transplantation et comorbidités à 1 an, status fonctionnel et mortalité en post-greffe. Les **prévalences** des comorbidités avant et à 1 an ont été comparées avec le registre ISHLT. Les associations avec status fonctionnel diminué et mortalité ont été calculées par **régression logique** et exprimées sous **forme de graphiques en planètes et en quartier**.

**Résultats:** Parmi 78 patients, 5 sont décédés et 2 ont été retransplantés pour dysfonction chronique du greffon. Les **causes de décès** ont été dysfonction chronique du greffon, complications neurologiques, mort subite, infection extrapulmonaire, défaillance respiratoire. Le nombre de patients dépendants diminue fortement après un an post-transplantation. Les **comorbidités** dont la prévalence change significativement avant et après transplantation sont BMI, hypertension, coronaropathies, diabète, hyperlipidémie, insuffisance rénale chronique, ostéoporose, pathologies neurologiques et pathologies psychiatriques. L'hyperlipidémie, BMI anormal, malignité, AVC/AIT sont associés à une **diminution du status fonctionnel** et les complications anastomotiques, pathologies hépatiques, reflux gastro-oesophagien (GERD), pathologies rénales et BMI anormal sont associés à la **diminution de la survie**.

**Conclusions :** La prévalence de la majorité des **comorbidités** augmente significativement en post-transplantation. La **survie du patient et du greffon** sont bonnes et la **capacité fonctionnelle** s'améliore après la greffe. L'identification des comorbidités avec effet particulièrement défavorable sur l'évolution permettrait la mise en place de mesures préventives ainsi que l'amélioration du dépistage et de la prise en charge globale des patients.

## Lexique

AIT= accident ischémique transitoire

AVC= accident vasculaire cérébral

BOS= bronchiolitis obliterans syndrome (syndrome de bronchiolite oblitérante)

BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive

CLAD= chronic lung allograft dysfunction (dysfonction chronique du greffon)

CMV=cytomegalovirus

CURT= Centre Universitaire Romand de Transplantation

FPI= fibrose pulmonaire idiopathique

GERD= gastroesophageal reflux disease

GFR= glomerular filtration renal

IPP= inhibiteur de pompe à protons

IQR = interquartile range

IMC= indice de masse corporelle

IRC= insuffisance rénale chronique

ISHLT= International Society of Heart and Lung Transplantation

MIP= maladie interstitielle pulmonaire

NODAT= new-onset diabetes after transplantation

PH=pulmonary hypertension (hypertension pulmonaire)

Post-TP= post-transplantation pulmonaire

Pré- TP= pré-transplantation pulmonaire

RGO= reflux gastro-oesophagien

VEEMS= volume expiratoire maximale par seconde

# 1 Introduction

La transplantation pulmonaire est un traitement standard pour des patients sélectionnés avec une **pathologie pulmonaire en phase terminale**. Lors de la mise en liste, un bilan détaillé permet l'identification des comorbidités et de leur impact sur l'état actuel des patients. Ceci permet d'optimiser la prise en charge de certaines comorbidités et d'en identifier d'autres qui sont potentiellement associées à un risque accru de mauvais outcome en post-transplantation.

En 2015, dans la base de données de l'**International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)**, la population de transplantés pulmonaires suivis recense 47'382 patients. L'ISHLT collecte chaque année des données relatives aux transplantations pulmonaires qui sont publiées dans un rapport annuel permettant ainsi de comparer les données de chaque centre avec celles collectées au niveau international<sup>1</sup>. Un grand nombre de données concernant les outcomes des patients sont publiées, toutefois très peu d'informations sont collectées sur les comorbidités et leur impact sur l'évolution.

Le **Centre Universitaire Romand de Transplantation** a été créé en 2004 par le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG). Entre 20 et 25 transplantations pulmonaires sont effectuées chaque année et chaque patient adressé au CURT pour une transplantation pulmonaire effectue un bilan clinique, biologique et radiologique détaillé qui permet d'identifier les pathologies associées. Après la greffe, les patients sont suivis soit au CHUV, aux HUG, à l'Hôpital de l'Île à Berne ou à l'Hôpital universitaire de Bâle. Dans des intervalles prédéfinis et au moins une fois par année, les patients ont un bilan complet qui permet d'identifier les nouvelles comorbidités et leur impact sur l'état de santé. Bien que les informations cliniques soient collectées systématiquement, aucune analyse globale des comorbidités dans notre collectif n'a été effectuée jusqu'à présent.

## 1.1 Mortalité après transplantation pulmonaire

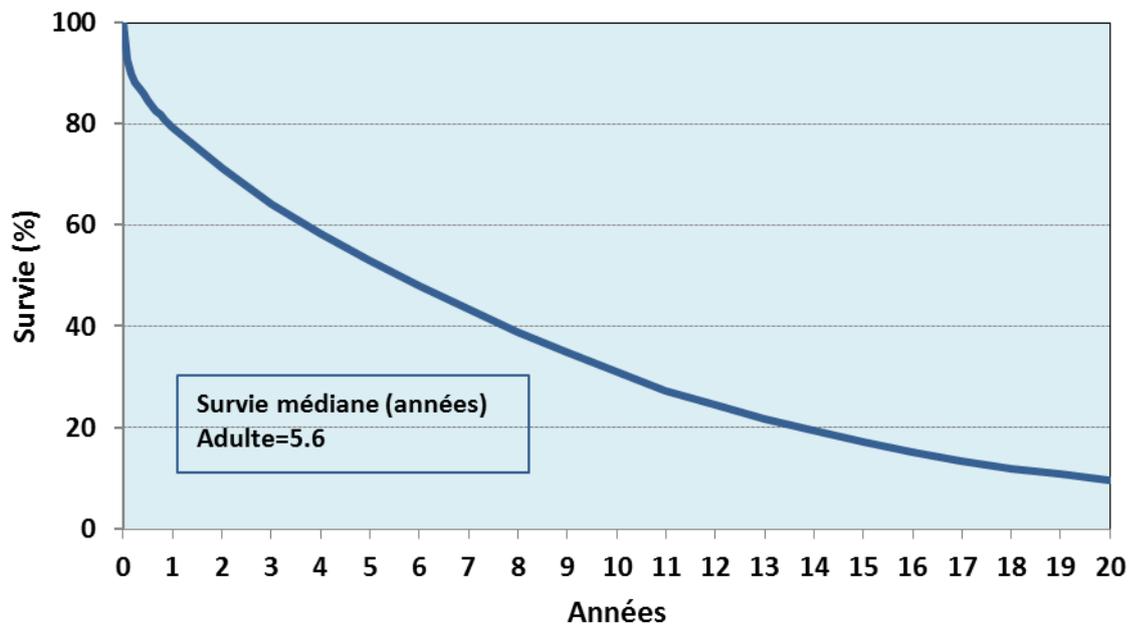
Selon le rapport 2015 de l'ISHLT la survie des transplantés pulmonaires adultes est de 81%, 71%, 63% à respectivement un, deux et trois ans post-transplantation (**Figure 1**). Les causes de mortalité pendant la première année post-transplantation sont premièrement les **complications immédiates postopératoires et périopératoires**. Pour les patients avec un suivi plus long, la dysfonction chronique du greffon et notamment le **syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS – bronchiolite oblitérants syndrome)** devient la cause de décès la plus fréquente. Selon le rapport de 2015 de l'ISHLT, les causes de mortalité entre un et trois ans après transplantation pulmonaire sont principalement le **BOS (38,4%)**, le **rejet aigu du greffon (19,8%)** et les **infections (16,4%)** (**Table 1**).

**Table 1:** Causes de mortalité chez les transplantés pulmonaires adultes (décès entre janvier 1990 et juin 2014)<sup>1</sup>

Cause of Death	0-30 Days (N=253)	31 Days - 1 Year (N=334)	>1 - 3 Years (N=242)	>3 - 5 Years (N=94)	>5 - 10 Years (N=107)	>10 Years (N=24)
Bronchiolitis	5 (2.0%)	29 (8.7%)	93 (38.4%)	38 (40.4%)	28 (26.2%)	7 (29.2%)
Acute Rejection	8 (3.2%)	8 (2.4%)	0	0	0	0
Lymphoma	0	4 (1.2%)	4 (1.7%)	2 (2.1%)	3 (2.8%)	0
Malignancy, Non-Lymphoma	0	3 (0.9%)	12 (5.0%)	6 (6.4%)	11 (10.3%)	3 (12.5%)
CMV	0	4 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0	0
Infection, Non-CMV	51 (20.2%)	107 (32.0%)	40 (16.5%)	19 (20.2%)	18 (16.8%)	2 (8.3%)
Graft Failure	62 (24.5%)	59 (17.7%)	48 (19.8%)	15 (16.0%)	21 (19.6%)	3 (12.5%)
Cardiovascular	23 (9.1%)	17 (5.1%)	10 (4.1%)	2 (2.1%)	3 (2.8%)	1 (4.2%)
Technical	37 (14.6%)	10 (3.0%)	2 (0.8%)	0	1 (0.9%)	1 (4.2%)
Other	67 (26.5%)	93 (27.8%)	30 (12.4%)	12 (12.8%)	22 (20.6%)	7 (29.2%)

Abbreviations: BOS=bronchiolitis obliterans syndrome, CMV=cytomegalovirus

**Figure 1 :** Survie chez les transplantés pulmonaires adultes (n=47.382) (suivis entre janvier 1990- juin 2013) (ISHLT 2015)<sup>1</sup>



## 1.2 Transplantation pulmonaire et comorbidités

L'intervention chirurgicale et le traitement immunosuppresseur peuvent modifier le profil des comorbidités des patients en conduisant à la disparition de **comorbidités préexistantes** et l'apparition de **nouvelles comorbidités**. Concernant les comorbidités avant et après la transplantation pulmonaire, seul un petit nombre est analysé dans le registre de l'ISHLT. Les données publiées par l'ISHLT concernent principalement **l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale, l'hyperlipidémie et le diabète**. Les **incidences cumulées** de ces comorbidités lors de la première année et lors des cinq premières années post-transplantation sont résumées dans la **Table 2**, publié dans le rapport ISHLT de 2015.

**Table 2:** Incidence cumulée chez les transplantés pulmonaires adultes survivant à un an post-transplantation (suivis entre avril 1994 - juin 2014) (ISHLT 2015)<sup>1</sup>

Outcome	Within 1 Year	Total number with <u>known response</u>	Within 5 Years	Total number with <u>known response</u>
Hypertension	51.7%	(N=17,813)	80.7%	(N=5,293)
Renal Dysfunction	22.5%	(N=20,551)	53.3%	(N=7,056)
Abnormal Creatinine ≤ 2.5 mg/dl	15.7%		35.3%	
Creatinine > 2.5 mg/dl	5.0%		14.3%	
Chronic Dialysis	1.7%		3.0%	
Renal Transplant	0.1%		0.8%	
Hyperlipidemia	26.2%	(N=18,510)	57.9%	(N=5,643)
Diabetes	23.0%	(N=20,502)	39.5%	(N=6,941)
Bronchiolitis Obliterans Syndrome	9.3%	(N=19,348)	41.1%	(N=5,987)

Peu d'information est disponible sur l'impact des comorbidités et l'évolution en post-transplantation. Cette analyse est compliquée pour les raisons suivantes :

- La prévalence de certaines comorbidités augmente avec l'âge (p.ex. maladies cardiovasculaires) et est influencée par la durée du suivi post-transplantation (p.ex. dysfonction chronique du greffon, insuffisance rénale).
- Certaines comorbidités sont associées à l'indication de la greffe (p.ex. maladies cardiovasculaires plus fréquentes chez les patients BPCO âgés et connus d'un tabagisme, diabète associé à la mucoviscidose).
- Les événements qui surviennent après la greffe (p.ex. rejets aigus, infections) ainsi que le type et la dose du traitement immunosuppresseur peuvent influencer la prévalence de certains comorbidités.
- La gravité (et pas seulement la présence ou l'absence) d'une pathologie peut influencer l'outcome.
- La présence de multiples comorbidités peut avoir un effet synergique sur l'évolution des patients.
- Quelques comorbidités peuvent induire d'autres comorbidités (p.ex. diabète et insuffisance rénale).

### 1.2.1 Dysfonction chronique du greffon – CLAD

Les multiples progrès depuis les débuts de la transplantation ont conduit à la réduction des complications immédiates post-interventionnelles et une survie à un an d'environ 80%. Malgré la bonne survie à court terme, la survie à long terme post-transplantation est nettement inférieure à celle des autres organes solides. La dysfonction chronique du greffon (Chronic Lung Allograft Dysfunction - CLAD) est une des causes majeures qui contribuent à la péjoration de l'outcome dans ce contexte<sup>2-5</sup>.

Actuellement 2 phénotypes de CLAD sont décrits dans la littérature : le **syndrome de bronchiolite oblitérante** (bronchiolitis obliterans syndrome - BOS) et le **syndrome restrictif de l'allogreffe** (restrictive allograft syndrome – RAS)<sup>6</sup>. Parmi les patients ayant survécu les 3 premiers mois post-transplantation, environ 50 % développeront un BOS<sup>2,7</sup> (**Figure 2**) et la survie à 5 ans après pose du diagnostic de BOS est de 30 à 40 %<sup>8</sup>. Le RAS a été décrit seulement en 2011, il est moins fréquent que le BOS et est généralement associé à un pronostic pire<sup>9,10</sup>.

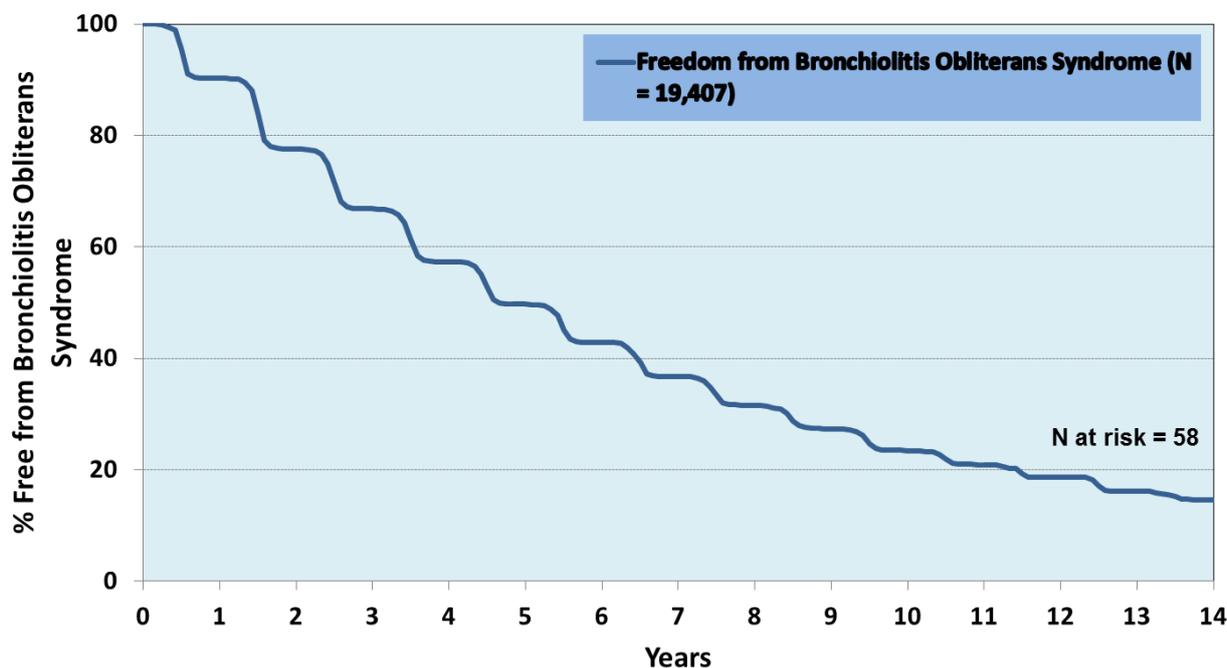
Le mécanisme physiopathologique de la dysfonction chronique du greffon et de ses phénotypes BOS et RAS n'est pas bien connu. La pathologie principale pour le BOS est l'oblitération des voies aériennes par du tissu de granulation qui se dépose excessivement dans les petites voies aériennes et qui induit leur oblitération. Chez les patients qui développent un RAS, la fibrose pulmonaire et le dommage alvéolaire diffus semble jouer un rôle central. Parmi les paramètres identifiés comme des facteurs de la dysfonction chronique du greffon, les plus fréquents sont les épisodes de **rejet aigu**, le **reflux gastroesophagien** et les **infections virales, comme l'infection au cytomégalovirus (CMV)**<sup>5,11</sup>.

Le diagnostic de la dysfonction chronique du greffon se base principalement sur la diminution irréversible des fonctions pulmonaires :

- La valeur du volume expiratoire maximale par seconde (VEMS) à un moment donné est comparée à la **valeur de base**.
- La valeur de base est déterminée par la moyenne des deux meilleures valeurs mesurées depuis la transplantation. Ces deux valeurs doivent avoir un écart dans le temps d'au moins trois semaines pour être considérées comme différentes.
- Si les fonctions pulmonaires sont **en dessous de 80 % de la ligne de base**, le **diagnostic de dysfonction chronique du greffon** est évoqué.
- Avant de confirmer ce diagnostic, des **facteurs confondants** pouvant expliquer une baisse transitoire des fonctions pulmonaires doivent être exclus<sup>5</sup>.

Il demeure difficile de prédire l'apparition de la dysfonction chronique du greffon ainsi que son évolution. La dysfonction du greffon peut **évoluer selon trois schémas** : un début et une régression rapide, un début rapide avec stabilisation, un début et une régression lente<sup>3</sup>. Cliniquement, la CLAD peut être asymptomatique et lors de l'aggravation des fonctions pulmonaires conduit à une **baisse de la tolérance à l'effort et une dyspnée**.

**Figure 2 :** 'Freedom from BOS' chez les patients adultes transplantés pulmonaires (ayant survécus les deux premières semaines) de 9.5%, 22% et 33% à respectivement un an, deux ans et trois ans post-transplantation (ISHLT 2015)<sup>1</sup>.



### 1.2.2 Maladies et facteurs de risque cardiovasculaires

Selon le rapport de l'ISHLT 2015, les prévalences à un an post-transplantation pulmonaire de **l'hypertension artérielle et de l'hyperlipidémie** sont respectivement **51,7% et 26,2%**<sup>1</sup>. Dans l'étude de *Silverborn et al*, 90% des patients transplantés pulmonaires développent au moins un facteur de risque cardiovasculaire nouveau et 40% développent deux facteurs ou plus au bout de 3 ans après l'intervention, principalement de l'hypertension artérielle et de l'hypercholestérolémie<sup>12</sup>.

Selon cette même étude, les paramètres indépendants en pré-transplantation prédictifs de l'apparition de nouveaux facteurs de risque cardiovasculaires en post-transplantation sont **la pression diastolique pour l'hypertension** (odd ratio : 2.1 par 10 mmHg) **et le cholestérol sérique pour l'hypercholestérolémie** (odd ratio : 1.8 par mmol/L)<sup>12</sup>. Bien que le mécanisme de développement de l'hypertension après transplantation demeure peu connu, les atteintes rénale et vasculaire des **immunosuppresseurs** pourraient avoir un rôle essentiel<sup>12</sup>.

Un événement **cardiovasculaire** est **la cause de décès dans 5% des cas à 5 ans post-transplantation**<sup>1</sup>. Très fréquents, les facteurs de risque cardiovasculaires favorisent l'apparition de nombreuses complications et pour certains auteurs même seraient un risque pour la dysfonction chronique du greffon<sup>3</sup>.

### 1.2.3 Diabète mellitus

Selon ISHLT 2015, la prévalence de diabète à un an post-transplantation est de **23%**<sup>1</sup>. L'étude *Hackman et al.* rapporte une prévalence de diabète de **47%, 44% et 40 % après respectivement 3, 12 et 24 mois**<sup>13</sup>. En **pré-transplantation**, le diabète est plus fréquent dans certaines pathologies pulmonaires terminales, comme par exemple la **mucoviscidose** en raison de la destruction des cellules bêta- pancréatiques inhérente à la maladie<sup>13</sup>. En **post-transplantation**, le diabète est une comorbidité particulièrement fréquente, car l'utilisation de doses élevées de **glucocorticoïdes et d'immunosuppresseurs**, en particulier le tacrolimus, favorisent le développement de la résistance à l'insuline et la dysfonction des cellules bêta du pancréas<sup>14,15</sup>. L'incidence du **diabète nouveau (new onset diabetes after transplantation - NODAT)** est particulièrement élevée pendant les trois premiers mois et diminue après 3 mois post-transplantation, probablement en raison de la réduction des doses de glucocorticoïdes administrées<sup>13,15</sup>.

En dehors de l'immunosuppression, les facteurs favorisant l'apparition du diabète sont **l'âge, l'ethnicité, l'obésité, l'histoire familiale et l'hépatite C**<sup>16</sup>. La présence de **diabète en pré-transplantation** est le principal facteur prédisant la présence de diabète après la transplantation<sup>13</sup>.

Selon l'étude de *Hackman et al.*, le diabète augmente le risque de mortalité en post-transplantation d'un **facteur 3.96**<sup>17</sup>. Selon le registre IHSLT de 2012, la survie des patients transplantés atteints de diabète est de 5 ans contre 10 ans pour les patients exempt de la maladie<sup>17</sup>.

### 1.2.4 Maladie de reflux gastro-œsophagien (GERD)

La prévalence de GERD est de 50% en **pré-transplantation**<sup>18</sup>, de 74% à 3 mois et 64% à 12 mois **post-transplantation**<sup>18</sup>. La prévalence est plus élevée chez les patients avec **fibrose pulmonaire idiopathique, mucoviscidose et sclérodermie** et chez les patients ayant bénéficié d'une **transplantation bilatérale**<sup>19</sup>.

La présence de GERD en pré-transplantation est un **facteur prédictif** de GERD post-transplantation<sup>20</sup>. L'impact des immunosuppresseurs sur le développement de la GERD est peu connu. Toutefois, les glucocorticoïdes pourraient être un facteur favorisant le développement de la maladie. Selon *Fisichella et al* et *Berkowitz et al*, la **gastroparésie** consécutive à une **lésion du nerf vagal** pendant la chirurgie pourrait être un facteur causal indépendant ou un facteur favorisant de la GERD<sup>20,21</sup>. La **bronchoaspiration** de liquide gastrique favoriserait ou induirait le développement du BOS<sup>20,21</sup>.

Selon *Young et al*, il existe une **forte association entre GERD et le développement du syndrome de bronchiolite oblitérante**<sup>19</sup>. Malgré la formulation d'un grand nombre d'hypothèses, la physiopathologie de la GERD et son potentiel lien causal avec la dysfonction chronique du greffon demeurent incertains.

### 1.2.5 Insuffisance rénale chronique

Selon l'ISHLT 2015, l'incidence cumulée d'insuffisance rénale chronique est de 22.5% à un an post-transplantation pulmonaire<sup>1</sup>. Une grande étude concernant les transplantations non rénales d'organes solides montre une **incidence d'IRC dans les 36 premiers mois de 16.5 %**<sup>22</sup>. La prévalence d'insuffisance rénale chronique est **plus grande** chez les **patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique**<sup>23-25</sup>.

En pré-transplantation, les facteurs de risque de l'insuffisance rénale chronique chez le transplanté pulmonaire sont **l'âge, le genre et les comorbidités préexistantes** avant la transplantation comme l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale préexistante, le diabète mellitus et l'hépatite C<sup>23</sup>. En post-transplantation, les principaux facteurs de risque sont les épisodes aigus **d'insuffisance rénale en péri- et postopératoire** et l'usage d'inhibiteurs de calcineurine. Le **type d'immunosuppresseurs** utilisés impacte fortement sur la fonction rénale.

Selon *Ojo et al*, les patients atteints d'IRC ont un **risque de mortalité 4 fois plus élevé** que la population générale<sup>22</sup>. Les patients avec IRC meurent principalement de **causes cardiovasculaires**<sup>23</sup>. Malgré les possibilités de traitement et de prévention en constante évolution, deux issues s'offrent au patient atteint de dysfonction rénale chronique terminale : **la dialyse et la transplantation rénale**. La survie du patient est meilleure avec transplantation rénale sans période de dialyse au préalable<sup>23</sup>.

### 1.2.6 Ostéoporose

La prévalence de l'ostéoporose est plus élevée dans la population des transplantés pulmonaires en comparaison des autres transplantations d'organes solides. L'étude *Aris et al*. fait état d'une prévalence d'ostéoporose en **pré- et post-transplantation pulmonaire de 45% et 73%** respectivement<sup>26</sup>.

Les facteurs de risque de l'ostéoporose sont **l'âge, le genre, le diabète mellitus, l'hypertension artérielle et l'hyperlipidémie, un passé de tabagisme et l'utilisation d'inhibiteur de la pompe à proton**<sup>27</sup>. Des études montrent que le développement de l'ostéoporose post-transplantation est **fortement associé à la dose de corticostéroïdes** reçue et faiblement associé à l'indice de poids corporel des patients<sup>26</sup>. Selon *Kulak et al*, le développement de l'ostéoporose se fait en **deux phases : précoce et tardive**. Les corticostéroïdes suppriment la formation osseuse en inhibant la fonction ostéoblastique tandis que la cyclosporine ou le tacrolimus favorise la résorption osseuse ostéoclastique. Lors de la phase précoce, **pendant les 6 à 12 premiers mois, la posologie de corticostéroïde administrée est très élevée**. La formation osseuse est donc fortement inhibée. Lors de la phase tardive, la **posologie de corticostéroïde est diminuée**. La formation osseuse, plus ou moins réactivée, permet alors de contrebalancer partiellement les effets négatifs d'autres immunosuppresseurs comme la cyclosporine. Pour cette raison, la densité osseuse pourrait s'améliorer à long terme post-transplantation en dehors d'un traitement<sup>28</sup>.

L'ostéoporose est une source de morbidité avec diminution de la qualité de vie et un facteur de risque de mortalité non négligeable. La vulnérabilité osseuse augmenterait la **mortalité de 10% à 20%** dans la population des transplantés d'organes solides par rapport à la population générale et jusqu'à un quart de sa population auraient recours à une **assistance de soins**<sup>27</sup>.

### 1.2.7 Pathologies psychiatriques et troubles neurocognitifs

Selon *Baranyi et al*, les études mettent en évidence une **prévalence de symptômes psychiatriques entre 19-54 %**, semblable entre différents types de transplantations, et qui ne dépend pas de la présence de

complications post-interventionnelles. La **dépression et l'anxiété** sont les symptomatologies les plus fréquentes<sup>29</sup>.

D'après *Evon et al*, la présence de symptômes dépressifs avant la transplantation ne joue aucun rôle prédictif de la mortalité post-transplantation<sup>30</sup>. Toutefois, selon *Smith et al*, la **dépression en pré-transplantation est un facteur prédictif de mortalité si elle persiste au-delà des 3 premiers mois après la transplantation** mais elle ne joue aucun rôle prédictif si les symptômes disparaissent en-deçà<sup>31</sup>.

En raison de nombreuses échelles d'évaluation psychiatrique et d'estimation de la qualité de vie, la prévalence et l'impact de la détresse mentale sont difficiles à évaluer et à comparer entre les études. La présence d'une détresse mentale ou d'une maladie psychiatrique déterminée diminuerait la qualité de vie<sup>29</sup>. Dans les guidelines internationaux de sélections des candidats à la transplantation de 2014, une **maladie psychiatrique incurable** impliquant l'incapacité du patient à coopérer et compromettant sa compliance est une **contreindication absolue** à la transplantation<sup>32</sup>.

### 1.2.8 Malignité

Le risque de développer un cancer après une transplantation d'organes solides est **2,5 à 3 fois plus élevé** que dans la population générale<sup>33</sup>. Selon l'IHSLT 2015, l'incidence des cancers est de **3.7%, 16.6% et 29.1 % à respectivement 1 an, 5 ans, 10 ans post-transplantation**<sup>1</sup>. Les cancers les plus prévalents sont respectivement le **lymphome non-hodgkinien à 1 an et les cancers dermatologiques à 5 ans**<sup>1</sup>. Au niveau dermatologique, les **carcinomes épithéliaux et basocellulaires** sont les plus fréquents<sup>34</sup>. En dehors des cancers classiques post-transplantation, **l'incidence de cancers primaires** du poumon est plus élevée après transplantation pulmonaire par rapport aux autres transplantations d'organes solides<sup>35</sup>. D'après *Olland et al*, dans de transplantations unilatérales, l'incidence du cancer du poumon est de 2% dans le poumon explanté, 1% dans le poumon greffé et 9% dans le poumon natif<sup>35</sup>. L'incidence plus élevée chez les patients transplantés pour fibrose pulmonaire idiopathique ou COPD, suggèrerait que certains cancers se développent sur **des cicatrices de lésions pulmonaires** causées par exemple par des états inflammatoires et infections multiples<sup>2,36</sup>.

**L'immunosuppression augmente fortement le risque de cancers induits par des virus oncogènes** (sarcome de Kaposi fois 100-1000 et cancers génitaux associés à HPV fois > 10) et diminue la défense immunitaire anti-tumorale<sup>37</sup>. L'effet cancérigène dépend des types d'immunosuppresseurs (p.ex. inhibition de la réparation de l'ADN pour les inhibiteurs de calcineurine et instabilité des microsatellites pour l'azathioprine)<sup>35</sup>. Les facteurs de risque de développement du cancer du poumon sont la **consommation de tabac chez le donneur ou le receveur, le type d'immunosuppression, l'âge du donneur**<sup>36</sup>.

Les tumeurs solides sont la troisième cause de mortalité après la première année post-transplantation pulmonaire<sup>1</sup>. La survie à 5 ans après un diagnostic de cancer tout type confondu est de **16.6%** selon l'IHSLT 2015 et de **53%** à 5 ans après diagnostic d'un cancer du poumon dans l'ISHLT 2010<sup>1</sup>.

La **Table 3** dans l'annexe présente un résumé des comorbidités et des principales études relatives.

## 2 Méthodologie

### 2.1 Objectifs de l'étude

Cette étude rétrospective effectuée sur un collectif de patients transplantés pulmonaires au Centre Universitaire Romand de Transplantation (CURT) a pour but de :

- déterminer les **comorbidités principales et leur prévalence** avant et à 1 an après transplantation pulmonaire
- **comparer ces données avec les données publiées dans le registre ISHLT**
- évaluer les **outcomes** (mortalité, status fonctionnel) des patients en lien avec ces comorbidités à 1, 2 et 3 ans post-transplantation

L'objectif ultime est d'identifier les comorbidités fréquentes et celles qui ont un effet défavorable sur l'évolution des patients afin de mettre en place des mesures préventives, d'améliorer leur dépistage (diagnostic précoce) et par conséquent d'améliorer la prise en charge globale des patients.

### 2.2 Population et design de l'étude

Tous les patients adultes ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire au CURT entre le 17.08.2008 et le 02.08.2014 étaient éligibles pour cette étude rétrospective. Les patients **ayant survécu au moins jusqu'à un an post-transplantation** ont été identifiés.

Les patients qui remplissaient au moins un des critères suivants ont été exclus :

- **Refus** de participer à l'étude de cohorte suisse STCS et donc d'autoriser l'analyse de leurs données cliniques (consentement demandé lors de la mise en liste).
- Décès pendant **la première année post-transplantation**.
- **Transplantation d'organes combinés** (p.ex. rein-poumons, foie-poumons, cœur-poumons) et **retransplantation** pulmonaire ou d'autres organes.

Pour la population susmentionnée, les données cliniques de pré-transplantation ont été collectées dans la base de données de l'Unité de transplantation pulmonaire du CHUV. Les données du suivi des patients après transplantation ont été récoltées dans les dossiers patients des centres de suivi post-transplantation localisés au CHUV, aux Hôpitaux Universitaires de Genève, à l'Hôpital de l'Île à Berne et à l'Hôpital universitaire de Bâle.

Le protocole de l'étude a été soumis à la Commission d'Ethique Vaudoise et accepté en date du 20.10.2014.

### 2.3 Outcomes

Pour déterminer l' des comorbidités à moyen et long terme post-transplantation, **deux outcomes** primaires ont été évalués: **la mortalité** et le **status fonctionnel**.

- Le taux de **mortalité** a été calculé à un, deux et trois ans post-transplantation et les causes de décès déterminées.

- Concernant le **status fonctionnel**, trois paramètres ont été évalués à un, deux et trois ans post-transplantation :
  - **Stade de dyspnée et impact fonctionnel**: évaluée selon la classification NYHA (**Table 1S**)
  - **L'autonomie** : divisée dans 3 catégories **1) autonome** signifie que le patient est totalement indépendant à domicile, **2) semi-autonome** signifie que le patient bénéficie d'une aide extrahospitalière de type CMS ou qu'il est hospitalisé pour un motif autre qu'un bilan post-greffe, **3) dépendant** signifie que le patient est hospitalisé sur le long terme avec dépendance aux soins intrahospitaliers et faible chance d'un retour à domicile
  - **Test de marche de 6 minutes** : effectué systématiquement lors du bilan à un an post-transplantation. Les paramètres mesurés sont la **distance parcourue**, le **stade de dyspnée au début et à la fin** du test (échelle de Borg) et la **désaturation minimale** atteinte.

**Table 1S:** Status fonctionnel selon NYHA

Classification NYHA	Clinique
Stade I	Le patient n'a aucune limitation dans ses activités quotidiennes.
Stade II	Le patient est limité légèrement à modérément dans ses activités quotidiennes.
Stade III	Le patient est fortement limité dans ses activités.
Stade IV	Le patient ressent des symptômes de dyspnée au moindre effort ou au repos.

Lors de la recherche d'association entre les comorbidités et les outcomes, le paramètre choisi pour représenter l'état fonctionnel est l'autonomie. En raison du faible nombre de patients semi-autonomes, ceux-ci ont été regroupé avec les patients autonomes.

## 2.4 Comorbidités avant et après la transplantation pulmonaire

A partir de la littérature, les variables avec un impact potentiel sur l'évolution ont été sélectionnées et des catégories de comorbidités ont été organisées par système:

- **Respiratoires:**
  - Dysfonction chronique du greffon à 1, 2 et 3 ans : La présence de dysfonction chronique du greffon a été évaluée en récoltant les **fonctions pulmonaires**, notamment les VEMS mesurés à chaque consultation de contrôle depuis la transplantation. La **moyenne des deux meilleures valeurs du VEMS mesurés** depuis la transplantation jusqu'à un point sélectionné dans le temps constitue la ligne de base. Ces deux valeurs doivent avoir un écart dans le temps d'au moins trois semaines pour être considérées comme différentes. **Le pourcentage du VEMS mesurée au time point par rapport à la ligne de base a été calculé :**

% du VEMS par rapport à la baseline
-------------------------------------

Baseline = moyenne de 2 meilleures VEMS mesurés avec un écart d'au moins 3 semaines

- Si le pourcentage était au-dessus de 80 %, le diagnostic de CLAD est **exclu**.
- Si la valeur calculée était en-dessous de 80 %, tout facteur confondant expliquant une baisse transitoire des fonctions pulmonaires a été recherché. Sans facteur confondant, la CLAD est **confirmée**. En présence d'un facteur confondant, la CLAD reste **possible**. Des mesures ultérieures des fonctions pulmonaires ont permis/ permettront de confirmer ou exclure le diagnostic.

- o Complications anastomotiques : sténose, déhiscence de l'anastomose ou mise en place d'un stent endobronchique (confirmés par les rapports de bronchoscopie).

▪ **Cardiovasculaires :**

- o Hypertension artérielle : confirmée si le patient était sous traitement antihypertenseur au moment sélectionné ou si les rapports l'ont clairement mentionné.
- o Maladie coronarienne : syndrome coronarien aigu, angor stable, stent, pontage
- o Autres : pathologies rythmiques, maladies thrombo-emboliques veineuses, valvulopathies, anévrismes aortiques et autres.

▪ **Nutritionnels et métaboliques :**

- o Index de masse corporelle (Body mass index – BMI): calculé comme poids/taille<sup>2</sup>. Les patients ont été classifiés selon la **Table 2S**
- o Diabète mellitus : patient sous traitement antidiabétique oral ou sous insuline au moment sélectionné
- o Hyperlipidémie : patient sous traitement hypolipémiant

**Table 2S:** Caractérisation des patients selon l'index de masse corporelle (BMI)

Etat nutritionnel	BMI
Dénutrition	En-dessous de 18.5
Normal	18.5-24.9
Surpoids	25.0- 29.9
Obésité	30.0 et au-dessus

- **Rénales :** La fonction rénale a été estimée avec la **formule de MDRD** à partir des valeurs de créatinine plasmatique, du sexe et de la race. Le stade d'insuffisance rénale chronique avant et un an après la greffe a été déterminé (**Table 3S**). L'équation MDRD a été largement validée dans les populations caucasienne et afro-américaine âgées entre 18 et 70 ans avec une diminution de la fonction rénale et a

montré de bonnes performances chez les patients atteints de toutes les causes communes de pathologies rénales. La formule MDRD n'est pas fiable chez les patients âgés ou au stade précoce d'une insuffisance rénale chronique. Cet outil est bon si la filtration glomérulaire GFR est > 60, mais est moins précis si la GFR < 60.

**Table 3S :** Classification de l'insuffisance rénale chronique selon les valeurs GFR (glomerular filtration rate).

Stade d'IRC	Description	GFR [ml/min ]
1	Pas d'IRC	>90
2	IRC modérée	60-89
3	IRC sévère	30-59
4	IRC très sévère	15-29
5	IRC terminale	<15 ou dialyse

▪ **Gastrointestinales :**

- **Reflux gastro-oesophagienn :** Le diagnostic de maladie de reflux gastro-oesophagienne a été classée en trois catégories: 1) le GERD est **confirmé** par l'existence d'une **manométrie, pH-métrie ou scintigraphie** confirmant le diagnostic, 2) le GERD est déclaré **possible** si la symptomatologie la fait suspecter fortement malgré l'absence de preuve paraclinique, 3) sans critères cliniques ni preuves fonctionnelles, le GERD est qualifié d'**improbable**.
- **Pathologies hépatiques :** La présence de pathologies hépatiques actives au moment étudié ou passées avec des séquelles pouvant impacter sur la fonction du foie à long terme a été recherchée (p.ex. hépatites chroniques, cirrhose, stéatose hépatique non-alcoolique).

- **Osseuses :** L'état osseux des patients a été déterminé à l'aide des rapports de **densitométries osseuses** effectuées systématiquement lors du bilan à un an post-transplantation (densitométrie axiale et fémorale). **Selon le T-score**, l'état osseux a été classé en trois groupes : **ostéoporose, ostéopénie, normal (Table 4S)**.

**Table 4S:** Classification de l'état osseux des patients selon le T-score

Densité osseuse	T-score
<b>Ostéoporose</b>	En-dessous de -2.5 ou clinique de fracture
<b>Ostéopénie</b>	Entre -1 et -2.5
<b>Normal</b>	En-dessus de -1

- **Neurologiques** : Les événements cérébrovasculaires et toute pathologie neurologique susceptible d'altérer les fonctions sensitivo-motrices ou les fonctions cognitives à long terme chez les patients atteints ont été recherchées (p.ex. AVC/AIT, déficit sensitivo-moteur, déficit cognitif, migraine, épilepsie). Un événement neurologique arrivé en pré-transplantation est considéré comme une comorbidité en post-transplantation s'il se traduit par des séquelles à long terme.
- **Psychiatriques** : Les pathologies psychiatriques chroniques déjà présentes en pré-transplantation et les pathologies psychiatriques apparues après la transplantation, actives ou passées lors du bilan à un an post-transplantation ont été recherchées.
- **Malignité** : les tumeurs ont été classés par localisation systémique : *dermatologique, digestive, pulmonaire, lymphome, autre*.

## 3 Analyse et résultats

### 3.1 Analyses statistiques

La normalité de la distribution a été testée avec le *test de Kolmogorov-Smirnov*. Les variables continues appariées (avant la transplantation pulmonaire et à un an) ont été comparées en utilisant le *test de Wilcoxon* et sont présentées comme médiane (IQR). Les variables catégorielles appariées (avant la transplantation pulmonaires et à un an) ont été comparées en utilisant le *test de McNemar-Mosteller* et sont présentées comme n (%).

Les *méthodes de Kaplan-Meier* et le *modèle à risques proportionnels de Cox* ont été utilisés pour évaluer la survie (mortalité, état fonctionnel).

Les comorbidités, leur prévalence et leur association avec les outcomes étudiés sont représentées par un **graphique en planètes**, modèle développé par *Divo et al* et adapté pour la présente étude<sup>38</sup>. Si le point se trouve à l'intérieur du cercle de rayon 1 (cercle blanc), l'association est positive (l'Odd Ratio est supérieur à 1; par exemple: en cas de Liver.disease, le risque de mortalité est plus grand). Si le point se trouve à l'extérieur du cercle de rayon 1 (cercle blanc), l'association est négative (l'OR est inférieur à 1; par exemple: en cas de Diabetes, il semblerait que le risque de mortalité diminue). Si le point est sur le cercle, il n'y a pas d'association (l'OR est égal à 1). Plus le point s'éloigne du cercle blanc, plus l'association positive ou négative est grande. La significativité statistique n'est pas représentée dans les graphiques.

L'analyse de régression logistique évalue les associations entre comorbidités et mortalité /état fonctionnel (autonomie). Les résultats sont représentés sous forme de **diagrammes en quartier**. Les aires sous chaque quart de cercle sont proportionnelles aux fréquences des variables binaires analysées. Chaque quartier coloré possède un intervalle de confiance. Si les intervalles de confiance des quartiers bleus et rouges se chevauchent (même partiellement), alors l'association n'est pas significative. Lorsque l'association est significative, les quartiers sont plus foncés. Autrement dit, les cercles des quartiers adjacents se superposent si l'hypothèse nulle est acceptée, autrement dit s'il n'y pas d'association et dans ce cas l'OR est égal à un. Si les cercles adjacents ne se superposent pas, l'hypothèse nulle est rejetée. Il existe donc une association entre la comorbidité et l'outcome analysés et l'OR est différent de un. La diagonale passant par les aires opposées les plus grandes montre la tendance de l'association (diagonale entre les quarts opposés de couleur bleue dans les graphiques de l'étude présente). Pour une comorbidité, si la diagonale pointe dans une direction, l'association est positive (OR>1). Si pour une deuxième comorbidité la diagonale pointe dans la direction inverse, l'association est négative (OR<1)<sup>39</sup>.

Pour tous les analyses, la significativité a été définie par p-value <0.05. Toutes les statistiques ont été effectuées avec les logiciels *Analyse-it for MS excel statistical software version 2.30*, *IBM SPSS Statistics 20* et *R version 3.2.2*<sup>40</sup>.

### 3.2 Population de patients sélectionnée

Entre le 17.08.2008 et le 02.08.2014, **110 patients adultes** ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire au CURT. Après avoir appliqué les critères d'exclusion, 78 patients ont été sélectionnés pour **l'analyse statistique**. Le diagramme de flux de la **Figure 1S** dans l'annexe montre en détail la méthodologie utilisée pour la sélection des patients.

### 3.3 Caractéristiques démographiques

Les principales caractéristiques de la population étudiée sont résumées à la **Table 5S** dans l'annexe. L'âge **médian est 55 ans** (range 20-65 ans). La **Figure 2S** dans l'annexe montre une **tendance bimodale** avec un premier pic autour de 30 ans et un deuxième pic autour de 60 ans. Cette dispersion est corrélée avec les différentes pathologies menant à la transplantation, leur évolution et leur fréquence. En effet, tandis que la mucoviscidose est généralement une indication à la transplantation chez des **jeunes patients**, la **broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)** implique un long processus dégénératif du poumon avec indication chez des **patients plus âgés**.

L'indication la plus fréquente à la transplantation est la **BPCO**, suivi par la **mucoviscidose** et les **maladies interstitielles** (cf. **Figure 3S** dans l'annexe). La majorité des patients ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire bilatérale.

### 3.4 Mortalité dans la collective du CURT

La **Figure 4S** dans l'annexe montre la courbe de survie du greffon pour le collectif de 110 patients (les patients regreffés ont été censurés).

Parmi les 78 patients qui ont survécu un an post-greffe sans retransplantation durant la première année, 5 sont décédés et 2 ont été retransplantés après la première année (durée du suivi médian IQR, 976 (429-1334), range 397-1603 jours).

- Les **causes de décès** (n=5): dysfonction chronique du greffon de type RAS, complications neurologiques, mort subite, infection extrapulmonaire, défaillance respiratoire d'origine multifactorielle.
- Les **causes de la retransplantation** (n=2) ont été la dysfonction chronique du greffon

### 3.5 Status fonctionnel en post- transplantation

- **NYHA**: A un an post-transplantation, **58% des patients sont en NYHA stade I et 25.3% en stade 2** contre respectivement **60% et 30%** à 2 ans et **53% et 33%** à 3 ans-post-transplantation. La prévalence de NYHA stade 3 reste stable autour de 9% à 1, 2 et 3 ans post-transplantation. 1.3% des patients présentent un NYHA 4 à un an, aucun à 2 ans et 2% à 3 ans après la greffe.
- **L'autonomie** : A un an post-transplantation, **86.8% des patients sont autonomes** contre **95% et 96%** à respectivement 2 et 3 ans après la greffe. La prévalence de patients semi-autonomes reste stable entre

de 2-3 % pendant les 3 ans de suivi. En revanche, alors que **10.5% de patients sont dépendants** à un an post-greffe, ce chiffre diminue **jusqu'à 2 %** à 2 ans et 3 ans post-transplantation.

- **Test de marche de 6 minutes** : La distance parcourue médiane en pré-transplantation est de **350m** et elle s'élève à **475m** à un an post-greffe. La dyspnée de base avoisine le 0 avant et après la greffe. Toutefois, alors que la médiane de la dyspnée en **fin de test est de 6** sur l'échelle de Borg en pré-transplantation, elle **diminue à 3** en post-transplantation. La saturation minimale médiane passe de **84% d'oxygène** avant à **94%** après la greffe (cf. **Table 6S, Table 7S** dans l'annexe).

## 3.6 Comorbidités

La prévalence des comorbidités pré- et post-transplantation et leur comparaison sont résumées dans le **Table 8S** et à la **Figure 4S** dans l'annexe. Les comorbidités avant et après transplantation ayant une différence significative ( $p < 0.05$ ) sont le **BMI, l'hypertension, les pathologies cardiovasculaires, le diabète, l'hyperlipidémie, l'insuffisance rénale chronique, l'ostéoporose, les pathologies neurologiques et les pathologies psychiatriques.**

### 3.6.1 Respiratoires

- **Dysfonction chronique du greffon**: La **Figure 5S** dans l'annexe montre la prévalence à 1, 2 et 3 ans post transplantation. Chaque année pour un certain nombre de cas le diagnostic reste possible en raison d'un ou plusieurs facteurs confondants qui peuvent contribuer à la diminution des fonctions pulmonaires. Dans notre collectif de patients, les **facteurs confondants** concernés sont des sténoses endobronchiques, transplantation unilatérale avec hyperinflation du poumon natif, infections multiples, ostéosynthèse du sternum et atteinte neurologique ne permettant pas une bonne collaboration lors des fonctions pulmonaires.
- **Complications endobronchiques** observées lors de la première année post- transplantation. Parmi les 19 cas identifiés nous avons pu documenter les complications anastomotiques suivantes :
  - Déhiscence (n=2), dont un cas a nécessité la mise en place d'un stent endobronchique
  - Infection anastomotique à Fusarium (n=1)
  - Nécrose de la muqueuse (n=2)
  - Sténose bronchique (n=12), dont une sténose trachéale et un cas a nécessité la mise en place d'un stent endobronchique
  - Bronchomalacie (n=2)

### 3.6.2 Cardiovasculaires

Dans la population étudiée, la prévalence de l'hypertension ainsi que celles des pathologies cardiovasculaires **augmente** en post-transplantation.

- La prévalence de **l'hypertension artérielle** augmente de 21.3 à 50.7% ( $p < 0.001$ )
- La **maladie coronarienne** augmente de 6.7% à 13.3% ( $p = 0.0253$ ).

- Concernant les **autres pathologies cardiaques**
  - Avant la transplantation : 7 (9%) patients avec un foramen ovale perméable (dont 2 avec un anévrisme intraauriculaire), 1(1%) patient avec une communication intraauriculaire et shunt, 5 (6%) patients avec un trouble du rythme, 1(1%) patient avec des antécédents de Takotsubo et 1 (1%) patient avec une cardiopathie congénitale
  - Après la transplantation 6 (7.6%) patients ont présenté une fibrillation auriculaire en phase périopératoire.

### 3.6.3 Nutritionnels et métaboliques

- **Index de mass corporel (BMI)** (cf. **Figure 6S** dans l'annexe):
  - Avant la transplantation : 35% de la population étudiée a un BMI inférieur à la norme, 35% un BMI normal. Les patients avec un BMI au-delà de 30kg/m<sup>2</sup> étant exclu lors de la sélection des candidats à la transplantation, la prévalence de patients obèses est très faible avant la transplantation.
  - A un an post-transplantation : la fréquence de patients dénutris diminue au profit de la fréquence de patients avec BMI normal ou avec BMI augmenté. En post-transplantation, 60 % des patients ont une BMI normal et 17% ont un surpoids.
- La prévalence de **diabète** est multipliée par **cinq** en post-transplantation. Par conséquent, l'incidence de diabète augmente de **9 à 47% lors de la première année** [7(8.9%) cas avec diabète en pré-transplantation et **28 (35.9%) cas de NODAT** observés lors de la première année].
- Concernant **l'hyperlipidémie**, la prévalence augmente de 23% avant la transplantation à 52% à un an post-transplantation.

### 3.6.4 Gastrointestinal

- En l'absence d'investigation systématique de **GERD** dans la population avant transplantation, la comparaison avant et après l'intervention est non faisable. A un an post-transplantation, 15 % de patients ont un GERD confirmée par des investigations endoscopiques et pour 23% de cas une GERD est possible sur la base de l'appréciation clinique. Un patient a eu une opération anti-reflux pendant la première année post transplantation et 84% des patients sont sous traitement par inhibiteur de pompe à proton prophylactique ou thérapeutique.
- Concernant **l'atteinte hépatique**, nous avons observé 6 (7.9%) cas d'atteinte hépatique (stéatose) et en post-transplantation 14 (18%) cas d'atteinte hépatique (10 cas de stéatose, 3 cas de cirrhose, 1 cas de fibrose – la cirrhose et la fibrose sont associées à une ancienne hépatite C et à un déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine).

### 3.6.5 Insuffisance rénale chronique

En pré-transplantation, 25.4% des patients souffrent d'insuffisance rénale chronique de stade  $\geq 2$  vs 62 (82%) patients avec une insuffisance rénale chronique en post-transplantation. Aucun patient n'a été dialysé à un an après la greffe.

### 3.6.6 Neurologiques et psychiatriques

- Dans la population étudiée, les troubles neurologiques sont multipliés par **trois** en post-transplantation.
- La prévalence **d'AVC/AIT** augmente de 1.2% à 10.5%.
- Concernant les **autres pathologies neurologiques**
  - Avant la transplantation : 3 (4%) patients avec épilepsie généralisée ou focale, 1 (1.2%) patient avec AIT, 1 (1.2%) avec paralysie faciale, 1 (1.2%) patient avec trouble neurologique autre.
  - Après la transplantation : 8 (10.5%) patients avec AVC/AIT, 5 (6.5%) patients avec migraine, 4 (5.2%) patients avec polyneuropathie, 1 (1.3%) patient avec épilepsie, 1 (1.3%) patient avec syndrome cérébelleux d'origine indéterminée, 1 (1.3%) patient avec paresthésie des membres inférieurs, 1 (1.3%) patient avec tétraparésie des membres inférieurs.
- La prévalence des **troubles anxio-dépressifs** est de 21% en pré-transplantation et de 37% à un an post-transplantation pulmonaire.

### 3.6.7 Osseuses

La prévalence d'ostéoporose **double** après la transplantation avec la moitié des patients qui sont atteints. En post-transplantation, la prévalence de l'ostéopénie, multipliée d'un **facteur dix**, est de 37.7%.

### 3.6.8 Malignité

Lors de la sélection des candidats à la transplantation, sont sélectionnés uniquement les patients avec un passé oncologique remontant à plus de cinq ans. La fréquence de **pathologies malignes** passe de 9% avant transplantation à 16% un an après la greffe dans le collectif local.

- En pré-transplantation, nous avons enregistré 3 cas de tumeurs gynécologiques (sein n=2, col utérin n=1), 1 hématologique, 1 cas de tumeur testiculaire, 1 cas de tumeur endocrine, 1 tumeur de la parotide.
- Les pathologies malignes à un an post-transplantation sont dermatologiques (n=5), gastrointestinales (n=3) et autres (n=3).

## 3.7 Comparaisons des comorbidités avec celles de l'ISHLT et avec la littérature

Par comparaison avec le registre de l'ISHLT, les patients de la présente étude ont une prévalence à un an post-transplantation plus grande de **diabète, dysfonction rénale et hyperlipidémie**. La prévalence **d'hypertension** est similaire dans les deux collectifs. Toutefois, des différences de définition sont à prendre en considération. Par exemple, dans le registre ISHLT, les patients sont décrétés atteints d'une dysfonction

rénale si un des critères suivants est présent : une créatinine anormale en-dessous de 221  $\mu\text{mol/L}$ , une créatinine au-dessus de 221  $\mu\text{mol/L}$ , la dialyse chronique et la transplantation rénale chez les patients. Tandis que dans la présente étude, l'insuffisance rénale est déterminée par estimation de la fonction glomérulaire selon la formule MDRD (cf. **Table 9S** dans l'annexe). Afin de valider la comparaison entre les résultats de cette étude et ceux de l'ISHLT, il conviendrait d'utiliser une même définition de la dysfonction rénale.

### 3.8 Comorbidités et outcomes post-transplantation pulmonaire

#### a) Association entre comorbidités et décès/transplantations :

Les **pathologies hépatiques et la GERD** sont fortement prévalentes en post-transplantation et dans notre collectif sont fortement associées avec une augmentation de la mortalité ou la retransplantation. Les **complications anastomotiques**, bien que peu prévalentes sont également fortement associée avec une mortalité augmentée. Les **pathologies rénales et le BMI anormal** sont plutôt fréquents et sont associés à la mortalité augmentée mais dans une moindre mesure. Très prévalents après la transplantation, le diabète, l'hypertension et l'hyperlipidémie ont une association négative, c'est-à-dire que ces comorbidités diminueraient le risque de mortalité. Plutôt prévalentes, les pathologies psychiatriques ont également une association négative (cf. **Figure 7S, Figure 9S, Table 10S** dans l'annexe). Dans le graphique en planète, la significativité statistique n'est pas représentée. En revanche, dans les diagrammes en quartier, l'absence d'association entre CLAD et mortalité augmentée est significative.

#### b) Association entre comorbidités et état fonctionnel (autonomie/ dépendance):

Comorbidités très prévalentes, **l'hyperlipidémie et le BMI anormal** sont fortement associés avec l'état fonctionnel diminué. La **malignité**, de faible prévalence, est également fortement associée avec la diminution de l'état fonctionnel. Les **AVC/AIT** sont peu prévalents et ont une association de moindre mesure avec l'état fonctionnel diminué. La CLAD, les complications anastomotiques, l'hypertension artérielle, les coronaropathies, la GERD, les pathologies hépatiques, les pathologies rénales ont une association négative, c'est-à-dire que ces pathologies amélioreraient l'état fonctionnel. Les pathologies psychiatriques n'ont pas d'association avec l'état fonctionnel (cf. **Figure 8S, Figure 10S, Table 11S** dans l'annexe). Dans le graphique en planète, la significativité statistique n'est pas représentée. En revanche, la GERD a une association négative significative avec l'amélioration de l'état fonctionnel.

## 4 Discussion et conclusions

L'étude des comorbidités et outcomes avant et après transplantation du collectif du CURT a permis de mettre en évidence les points principaux suivants: **1)** Dans notre collectif de patients, bien que plusieurs comorbidités soient déjà présentes avant la greffe pulmonaire, la prévalence de la majorité d'entre-elles augmente de manière significative en post-transplantation. **2)** Malgré l'augmentation des comorbidités, la survie du patient et du greffon sont bonnes après la transplantation et la capacité fonctionnelle s'améliore après la greffe. **3)** Une diminution de la survie est associée aux complications anastomotiques, aux pathologies hépatiques, à la GERD, aux pathologies rénales et au BMI anormal. **4)** Une diminution du status fonctionnel (patient autonome ou pas) est associée aux comorbidités suivantes : hyperlipidémie, BMI anormal, malignité et AVC/AIT.

Les causes de **mortalité** décrites par l'ISHLT sont la BOS, le rejet aigu de greffe et les infections. Dans notre collectif, les causes de mortalité recensées sont la dysfonction chronique du greffon de type RAS, les complications neurologiques (AVC/AIT), les infections extra-pulmonaires et les déficiences respiratoires d'origine multifactorielle. La survie dans collectif est 82% à 3 ans (vs 63% dans le registre ISHLT). Par ailleurs, l'association entre de certaines comorbidités et la mortalité n'est pas spécifiquement étudié par l'ISHLT, notamment les complications neurologiques. Le petit nombre de cas étudié ne permet pas de conclusions définitives toutefois notre étude montre une association entre diminution de la survie et les comorbidités suivantes : **complications anastomotiques, pathologies hépatiques, GERD, pathologies rénales et BMI anormal. L'état fonctionnel** des patients transplantés n'est que peu étudié dans la littérature. Dans notre collectif, les patients ont une amélioration significative de l'état fonctionnel après la transplantation. Lors des trois années de suivi post-greffe, la majorité des patients ont un stade NYHA 1 ou 2 avec peu ou pas de limitation dans les activités quotidiennes. Le nombre de patients dépendants diminue fortement après un an post-transplantation. Le test de marche s'améliore en post-greffe avec une distance parcourue augmentée, moins de dyspnée en début/fin de test et une diminution de la désaturation à l'effort. Par ailleurs, une diminution du status fonctionnel (autonomie/dépendance) est associé aux comorbidités suivantes : **hyperlipidémie, BMI anormal, malignité et AVC/AIT.**

Les comorbidités avec une prévalence significativement augmentée en post-transplantation sont **l'hypertension, la maladie coronarienne, le surpoids, le diabète, l'hyperlipidémie, la GERD, les pathologies hépatiques, l'insuffisance rénale chronique, l'ostéoporose, les pathologies neurologiques et les troubles anxio-dépressifs.** L'unique comorbidité étudiée sans augmentation significative de la prévalence à un an après la greffe est la **malignité.**

La **dysfonction chronique du greffon** et ses deux entités (BOS et RAS) sont les principales causes de mortalité décrites dans la littérature. La dysfonction chronique du greffon est favorisée par le diabète et la maladie de reflux gastro-œsophagienne et l'évolution de l'atteinte est imprédictible. En accord avec la littérature, dans notre collectif, la prévalence de CLAD augmente progressivement avec les années de suivi.

Parmi les 12 patients atteints de dysfonction du greffon prouvée, 2 ont été retransplantés et 1 est décédé à cause d'un CLAD de type RAS. Un seul des patients décédés ou retransplantés avait une CLAD à un an post-transplantation, tandis que d'autres l'ont développée plus tard. C'est la raison pour laquelle la CLAD n'est pas représentée dans le graphique en planète étudiant l'association entre comorbidités et les décès/transplantation à un an post-greffe. Le graphique en planète traitant des comorbidités et de leur association avec le status fonctionnel montre que la CLAD est associée avec une amélioration de l'état fonctionnel. Ce graphique représente la situation à un an post-transplantation. Cette absence d'association avec la diminution de l'état fonctionnel peut s'expliquer d'une part par le faible nombre de patients et d'autre part par le fait qu'en phase précoce, la CLAD peut être asymptomatique. Comme perspective de développement, mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques et les facteurs favorisants du CLAD permettrait de mieux évaluer les risques de développement et de prédire son évolution.

Dans la littérature, la prévalence de **diabète** augmente après la transplantation, puis diminue progressivement parallèlement à la diminution des glucocorticoïdes. Le principal prédicteur de diabète post-transplantation est le diabète préexistant avant la greffe. Le diabète favorise le développement de BOS et de complications cardiovasculaires et augmente la mortalité d'un facteur 4. Les complications cardiovasculaires sont particulièrement élevées chez les patients atteints de NODAT par rapport aux patients avec diabète préexistant. Dans la population étudiée de notre étude, le **diabète est la comorbidité dont la prévalence augmente le plus après transplantation** et notamment la prévalence de NODAT par rapport à celle du diabète préexistant. En revanche dans notre collectif le diabète n'est associé ni avec la mortalité augmentée ni avec l'état fonctionnel diminué.

D'après les études effectuées jusqu'à présent, la **fonction rénale** se péjore dans les 36 premiers mois après l'intervention et est fortement influencée par les pathologies préexistantes avant la greffe comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'insuffisance rénale ainsi que par les événements survenus après la greffe notamment les épisodes d'insuffisance rénale aiguë péri- et post- opératoires. Dans notre collectif, la majorité des patients sont atteints d'une insuffisance rénale chronique de stade 2 après la greffe. Le stade d'insuffisance rénale augmente progressivement lors des 3 années de suivi de l'étude. En raison des multiples facteurs confondants et favorisants de l'insuffisance rénale ainsi que les nombreuses définitions utilisées dans la littérature, sa prévalence et son association avec la mortalité sont difficiles à analyser. Toutefois, dans la présente étude, l'insuffisance rénale chronique est associée avec la mortalité augmentée mais pas avec l'état fonctionnel diminué. Afin de valider la comparaison entre les résultats de cette étude et ceux de l'ISHLT, il conviendrait d'utiliser une même définition.

Dans les études internationales, la majorité des patients développent un ou **plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires, principalement l'hypertension et l'hyperlipidémie**. Dans un nombre de cas non négligeable, les pathologies cardiovasculaires sont la cause de la mortalité post-transplantation. Chez les patients transplantés de notre étude, les prévalences d'hypertension et d'hyperlipidémie augmentent fortement. Les différences avec la littérature dépendent des différentes définitions ainsi que du type

d'immunosuppresseurs utilisés dans les différents centres de transplantation. Dans notre collectif, l'hypertension artérielle n'est associée ni avec la mortalité augmentée ni avec l'état fonctionnel diminué et l'hyperlipidémie est associée avec l'état fonctionnel diminué uniquement.

Concernant la densité osseuse, dans la littérature, une grande partie des patients développent une **ostéoporose** lors des premiers mois post-transplantation avec amélioration de la densité osseuse parallèle à la diminution de glucocorticoïdes entre 3 à 6 mois après transplantation. La densité osseuse est influencée par de nombreux facteurs, notamment l'hypertension, l'hyperlipidémie et le diabète et les traitements. Dans notre collectif, les prévalences d'ostéoporose et surtout d'ostéopénie augmentent à un an post-greffe. Comme perspective de développement, la « cinétique » de l'ostéoporose après un an post-greffe pourrait être suivie et analysée.

D'autres comorbidités peuvent être associées à une mauvaise évolution des patients. La littérature décrit le rôle du **GERD** dans le développement de la CLAD. Dans notre étude, un certain nombre de patient ont une maladie de reflux gastroœsophagien prouvée et la majorité des patients, symptomatiques ou asymptomatiques, sont traités par IPP. Dans la présente étude, la GERD est associée avec la mortalité augmentée mais pas avec l'état fonctionnel diminué. Ce clivage important entre associations avec la mortalité augmentée et l'état fonctionnel diminué pourrait s'expliquer par l'utilisation extensive, parfois systématique d'IPP, pouvant masquer une symptomatologie de pathologie de reflux. Concernant les **troubles neurologiques**, la littérature discute peu de l'association avec les outcome à long terme. Dans notre collectif, un certain nombre de patients ont développé un AVC ou AIT en périopératoire avec association avec l'état fonctionnel diminué. Par la suite, il serait intéressant de comparer leur association avec la mortalité à court terme et à moyen et long terme. Par ailleurs, les troubles **psychiatriques** de type anxio-dépressif sont courants dans notre population étudiée. L'élément psychiatrique et son association avec les outcomes sont difficiles à évaluer car il existe de nombreuses définitions et échelles utilisées dans les études. Dans cette étude, les troubles psychiatriques ne sont associés ni avec la mortalité augmentée ni avec l'état fonctionnel augmenté ou diminué. L'augmentation des néoplasies n'est pas significative dans notre étude, probablement en raison d'une durée de suivi trop courte. Toutefois, dans la littérature, un certain nombre de pathologies malignes se développent suite à la transplantation et sont favorisées par l'immunosuppression (p.ex. lymphomes, cancers dermatologiques). Comme perspective de développement, il serait intéressant de suivre le développement des néoplasies au-delà d'un an post-transplantation. Concernant l'indice de masse corporelle, dans notre étude, la prévalence de dénutrition diminue au profit d'un poids normal ou d'un surpoids. Un indice de masse corporelle anormal, qu'il soit abaissé ou élevé, est associé tant avec la mortalité augmentée qu'avec la diminution de l'état fonctionnel.

Des différences entre nos résultats et ceux de l'ISHLT sont observées. La prévalence d'hyperlipidémie, diabète et insuffisance rénale est nettement plus élevée dans notre étude. Le **manque d'homogénéité** de la population étudiée dans l'ISHLT, les **différences entre les centres** et les **différentes définitions** utilisées pour la récolte des données ont sont les causes principales. Les limitations principales de notre étude sont

principalement la **taille de la population** et son caractère rétrospectif. La taille de la population étudiée dans notre étude est trop petite pour permettre d'identifier de manière fiable l'association des comorbidités avec la mortalité. En raison du **caractère rétrospectif** de l'étude, les définitions des comorbidités prises en compte lors de la récolte des données ont pu être perçues et récoltées différemment au cours du temps. Par ailleurs, il conviendrait de rechercher la significativité des associations positives ou négatives entre comorbidités et outcomes.

Cette étude montre l'importance d'un certain nombre de comorbidités post-transplantation pulmonaire sur le status fonctionnel et la mortalité de notre collectif. Comme perspective de développement, il convient **d'élargir la population** étudiée de cette étude en la comparant par exemple avec le collectif de patients transplantés à Zürich. Par la suite, la réalisation d'un **score prédictif de mortalité à moyen et long terme post-transplantation** pulmonaire, basé sur des paramètres cliniques pourrait être envisagé. Les résultats de telles études permettront une **meilleure prise en charge, multidisciplinaire et précoce, ainsi que l'établissement de mesures préventives de l'apparition de nouvelles comorbidités.**

## **Remerciements**

Les auteurs remercient Mr Jean-Philippe Antonietti, Dre Ann-Kathrin Brill, Dr Peter Grendelmeier, Dre Paola Gasche et Mme Carole Cowalosuor-Noirat pour leur contribution à cette étude.

## **Mots-clés**

Comorbidités- transplantation-pulmonaire-mortalité- risque

## **Titre en anglais**

Comorbidities and mortality risk after lung transplantation

## 5 Références

1. <http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>. International Society for Heart and Lung Transplantation.
2. Raviv Y, Shitrit D, Amital A, et al. Lung cancer in lung transplant recipients: experience of a tertiary hospital and literature review. *Lung Cancer* 2011;74:280-3.
3. Boehler A, Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J* 2003;22:1007-18.
4. Boehler A, Kesten S, Weder W, Speich R. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: a review. *Chest* 1998;114:1411-26.
5. 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.
6. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:127-33.
7. Sundaresan S. The impact of bronchiolitis obliterans on late morbidity and mortality after single and bilateral lung transplantation for pulmonary hypertension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998;10:152-9.
8. Valentine VG, Robbins RC, Berry GJ, et al. Actuarial survival of heart-lung and bilateral sequential lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:371-83.
9. 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.
10. 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.
11. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome: do risk factors differ? *Transplantation* 2013;95:1167-72.
12. Silverborn M, Jeppsson A, Martensson G, Nilsson F. New-onset cardiovascular risk factors in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1536-43.
13. Hackman KL, Snell GI, Bach LA. Prevalence and predictors of diabetes after lung transplantation: a prospective, longitudinal study. *Diabetes Care* 2014;37:2919-25.
14. Bodziak KA, Hricik DE. New-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transpl Int* 2009;22:519-30.
15. Driscoll CJ. Risk factors for posttransplant diabetes mellitus: a review of the literature. *Prog Transplant* 2007;17:295-300; quiz 1.
16. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178-85.
17. Hackman KL, Bailey MJ, Snell GI, Bach LA. Diabetes is a major risk factor for mortality after lung transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:438-45.
18. Raviv Y, D'Ovidio F, Pierre A, et al. Prevalence of gastroparesis before and after lung transplantation and its association with lung allograft outcomes. *Clin Transplant* 2012;26:133-42.
19. Young LR, Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Lung transplantation exacerbates gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2003;124:1689-93.
20. Fisichella PM, Jalilvand A. The role of impaired esophageal and gastric motility in end-stage lung diseases and after lung transplantation. *J Surg Res* 2014;186:201-6.
21. Berkowitz N, Schulman LL, McGregor C, Markowitz D. Gastroparesis after lung transplantation. Potential role in postoperative respiratory complications. *Chest* 1995;108:1602-7.
22. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.
23. Clajus C, Hanke N, Gottlieb J, et al. Renal comorbidity after solid organ and stem cell transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:1691-9.
24. Esposito C, De Mauri A, Vitulo P, et al. Risk factors for chronic renal dysfunction in lung transplant recipients. *Transplantation* 2007;84:1701-3.
25. Nowicki M, Zwiech R. Chronic renal failure in non-renal organ transplant recipients. *Ann Transplant* 2005;10:54-8.

26. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996;109:1176-83.
27. Tung-Min Yu MC-LL, MS; Shih-Ni Chang, MS; Fung-Chang Sung P, MPH; Shih-Ting Huang, MD; and Chia-Hung Kao, MD. Osteoporosis and fractures after solid organ transplantation: a nationwide population-based cohort study. *MayoClinProc* 2014;89(7):888-95.
28. Kulak CA, Borba VZ, Kulak Junior J, Campos DJ, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:143-9.
29. Baranyi A, Krauseneck T, Rothenhausler HB. Overall mental distress and health-related quality of life after solid-organ transplantation: results from a retrospective follow-up study. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:15.
30. Evon DM, Burker EJ, Galanko JA, Dedert E, Egan TM. Depressive symptoms and mortality in lung transplant. *Clin Transplant* 2010;24:E201-6.
31. Smith PJ, Blumenthal JA, Carney RM, et al. Neurobehavioral functioning and survival following lung transplantation. *Chest* 2014;145:604-11.
32. Transplantation. ISfHaL. <https://www.ishlt.org/guidelines/standardsStatements.asp>. International Society for Heart and Lung Transplantation.
33. Na R, Grulich AE, Meagher NS, McCaughan GW, Keogh AM, Vajdic CM. Comparison of de novo cancer incidence in Australian liver, heart and lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13:174-83.
34. D. Nashan PR, N. C. Kösters, B. Nashan. Hauttumoren transplantierter Patienten. *Hautarzt* 2007;58:48–53.
35. Olland AB, Falcoz PE, Santelmo N, Kessler R, Massard G. Primary lung cancer in lung transplant recipients. *Ann Thorac Surg* 2014;98:362-71.
36. Espinosa D, Baamonde C, Illana J, et al. Lung cancer in patients with lung transplants. *Transplant Proc* 2012;44:2118-9.
37. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer* 2009;125:1747-54.
38. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:155-61.
39. A fourfold display for 2 by 2 by k tables. Technical Report 217, York University, Psychology Department,. 1994. at <http://datavis.ca/papers/4fold/4fold.pdf>.
40. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2015. at <https://www.R-project.org>.