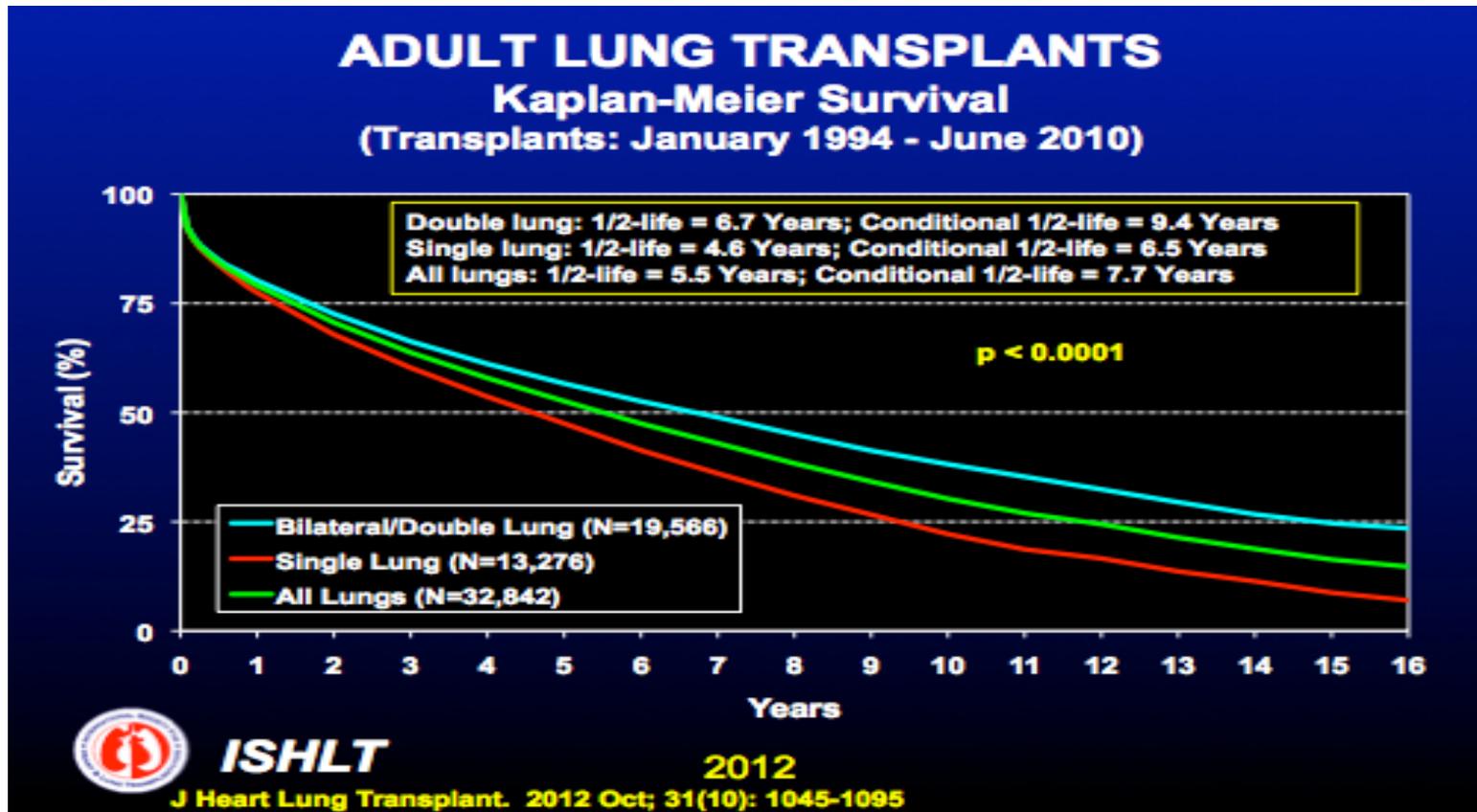


Pollution Transplantation pulmonaire

Mulhouse le 5 octobre 2013
Collège de Pathologies Respiratoires d'Alsace
Armelle Schuller, Tristan Degot
Groupe de transplantation pulmonaire
Service de pneumologie– CHU Strasbourg

Survie et greffe pulmonaire (1/3)



Progression lente avec gain de 1 an de survie médiane depuis 2003

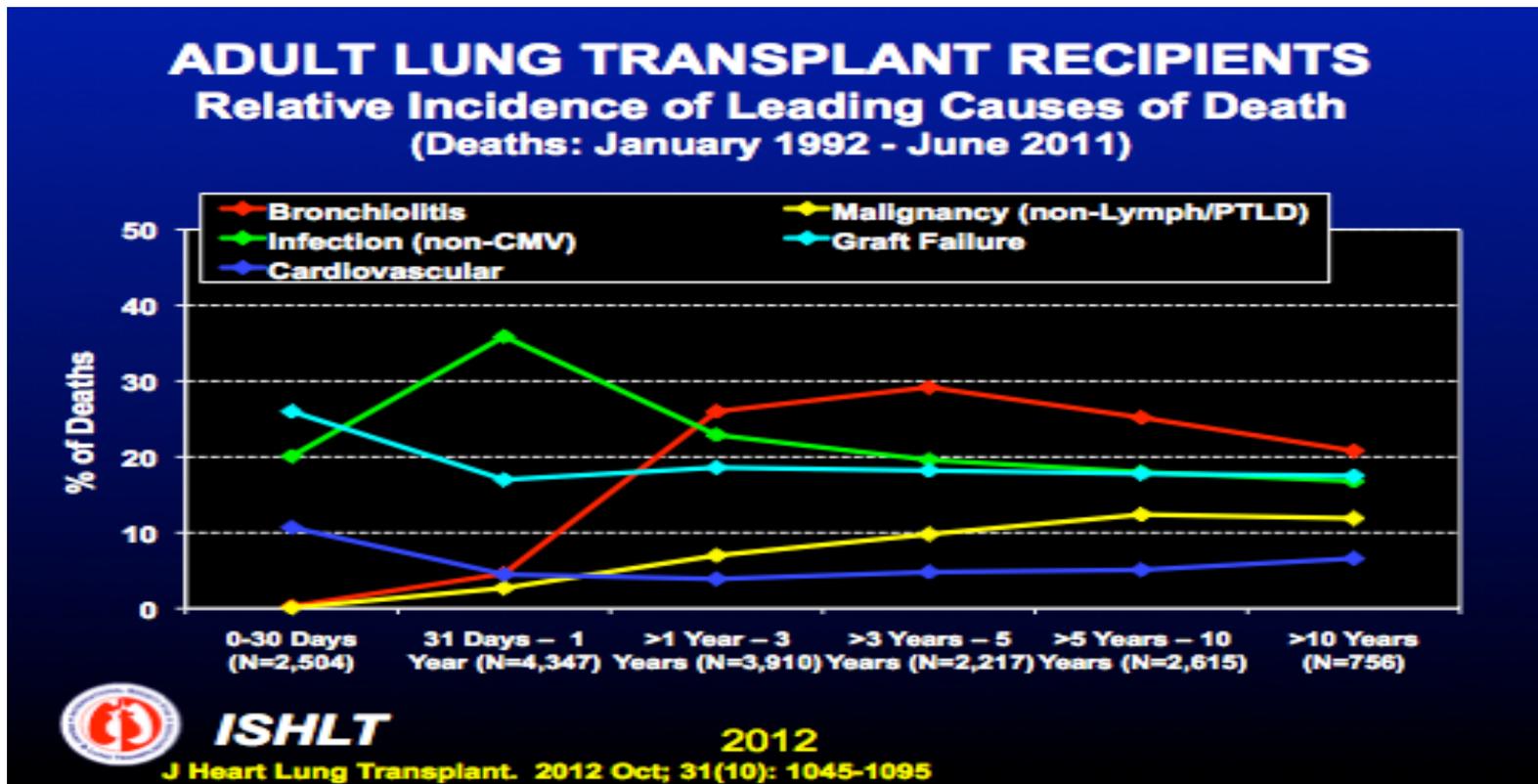
Survie et greffe pulmonaire (2/3)

Taux de survie **le moins élevé** de toutes les greffes d'organes solides

Organe	Survie 1 an	Survie 5 ans	Survie 10 ans
Poumon	79%	52%	29%
Coeur	88%	75%	56%
Foie	88%	74%	60%

→ Rôle de l'exposition avec **le milieu extérieur?**

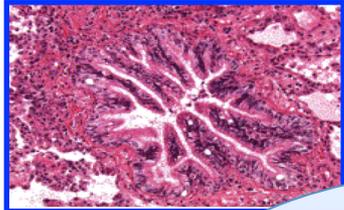
Survie et greffe pulmonaire (3/3)



Survie fortement liée à la bronchiolite
Incidence bronchiolite 23% 3 ans, 49% 5 ans et 75% 10 ans post Tx

Syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) 1/2

Chute du VEMS

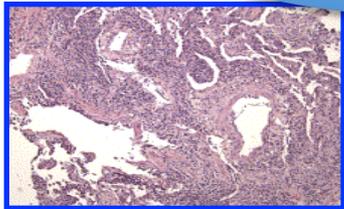


**Bronchiolite
Lymphocytaire
(grade B)**

Infiltrats péri-
bronchiolaires

**REJET AIGU CELLULAIRE
(grade A)**

Infiltrats péri-vasculaires



REJET HUMORAL

**REJET CHRONIQUE
Syndrome de Bronchiolite
Oblitérante (BOS)**

Infiltrats bronchiolaires fibreux

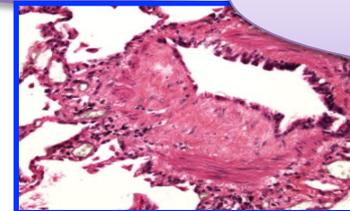
**Bronchiolite
exsudative**

**Upper lobe
fibrosis**

**Neutrophilic
reversible airways
dysfonction**

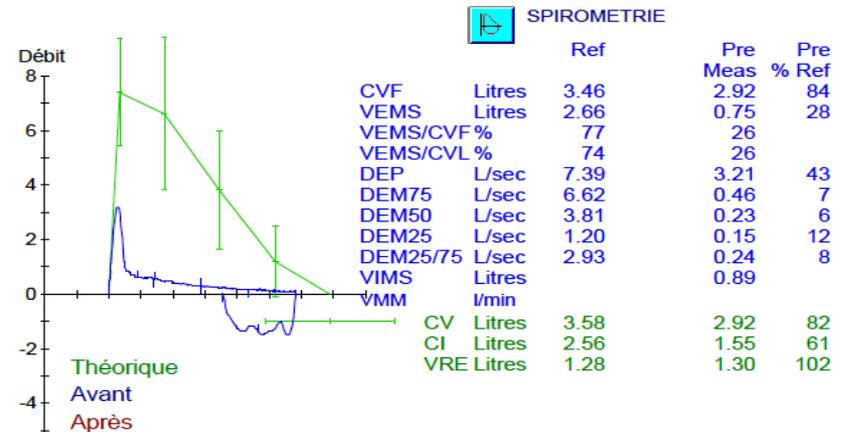
**Inflammation
pleurale
chronique**

**Sténoses
bronchiques
proximales**



Syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) 2/2

- Déclin du VEMS >20 % du MVEMS,
- Mode subaigu++ ou progressif
- **EFR**: trouble ventilatoire obstructif
- **TDM**: piégeage expiratoire et/ou dilatations des bronches
- **Histologie**: obstruction sub-totale de la lumière bronchiolaire / tissu de granulation fibromyxoïde
- **LBA**: polynucléaires neutrophiles



➔ Rôle de l'immunité innée ?

Facteurs de risque de BOS

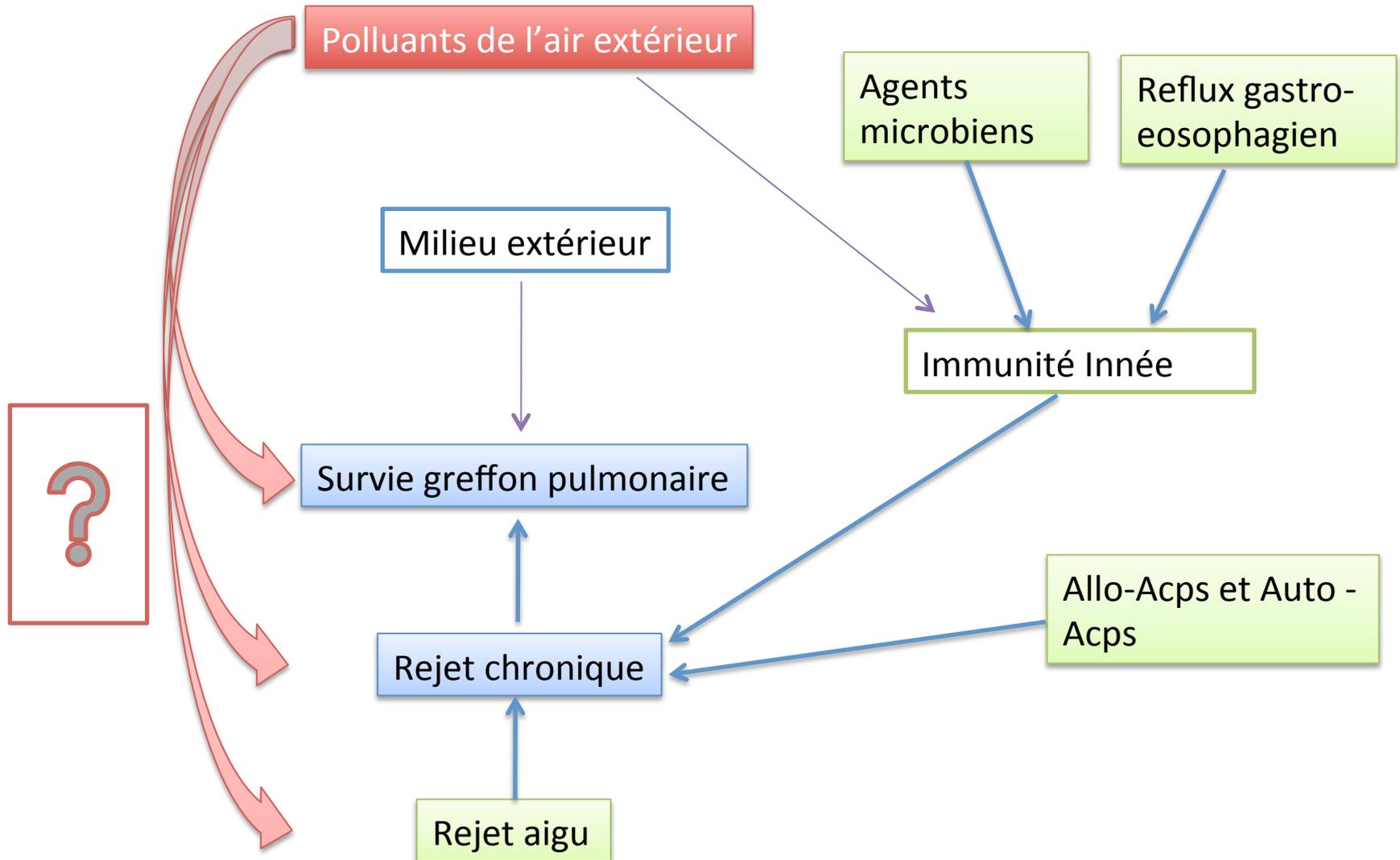
- Rejet aigu cellulaire
- Allo-immuns
 - Mismatch HLA?
 - Apparition d' Acps Anti-HLA
- Auto-immuns
 - Acps anti-collagène de type V, Acps anti K- α 1 tubulin
- Colonisations microbiennes
 - *Pseudomonas aeruginosas*, *Aspergillus fumigatus*, agent viral,
 - Mismatch CMV (D+/R-), pneumonie à CMV
- Reflux gastro oesophagien
- Observance thérapeutique, niveau socio-économique..



Autres?

Facteurs de risque de BOS

Rôle du milieu extérieur?



The impact of traffic air pollution on bronchiolitis obliterans syndrome and mortality after lung transplantation

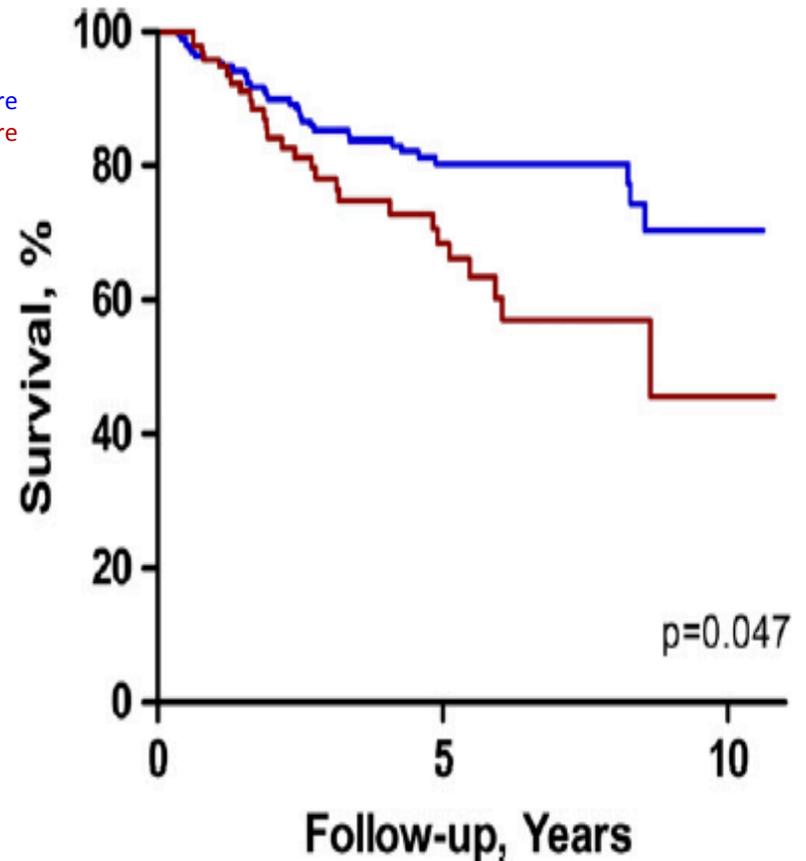
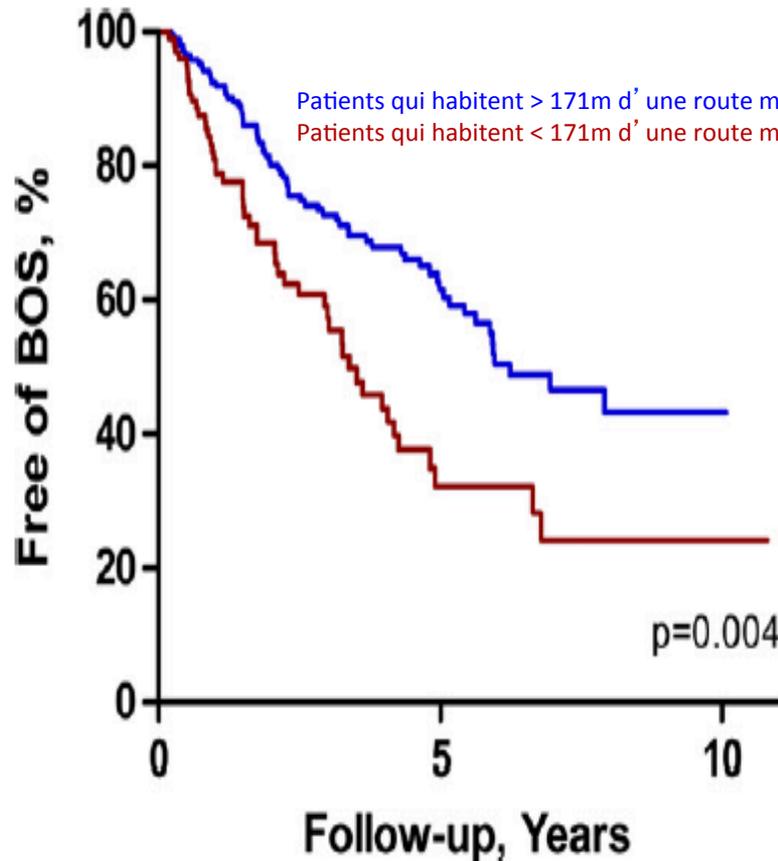
Tim S Nawrot,^{1,2} Robin Vos,^{3,4} Lotte Jacobs,² Stijn E Verleden,^{3,4} Shana Wauters,⁴ Veerle Mertens,⁴ Christophe Dooms,³ Peter H Hoet,² Dirk E Van Raemdonck,^{4,5} Christel Faes,⁶ Lieven J Dupont,^{3,4} Benoit Nemery,² Geert M Verleden,^{3,4} Bart M Vanaudenaerde^{3,4}

- 288 patients greffés pulmonaires entre 1997 et 2009, Université de Leuven
- Calcul des risques pour la bronchiolite et le décès, en fonction de la distance domicile/route « majeure »
 - Ajustement avec d' autres variables: âge, sexe, uni ou bi –pulmonaire, CMV, rejet aigu, année de transplantation, niveau socio-économique..
- Estimation des valeurs moyennes de pollution de l' air pour PM10 et NO2, à l' adresse des patients, grâce a un modèle validé de grilles de 4/4km, basé sur le réseau télémétrique de qualité de l' air belge
 - Cut-off arbitraire de 171m: distance maison/route majeure définie par le plus petit tertile

96 patients vivent à moins de 171m d' un axe routier majeur,
192 vivent à plus de 171m

Table 1 Characteristics of 288 lung transplantations

	Close to a major road (≤ 171 m, n = 96) ⁺	Farther away from a major road (>171 m, n = 192) ⁺	p-Value
Number of BOS events, n (%)	49 (51%)	69 (35%)	0.01
Number of deaths, n (%)	27 (28%)	34 (18%)	0.04
Age at transplantation (years)	47.5 \pm 14.3	46.3 \pm 13.9	0.49
Mean date of transplantation (SD of year)	14/08/2004 \pm 3.2	20/03/2004 \pm 3.0	0.30
Donor age (years)†	40.0 \pm 14.5	38.4 \pm 13.1	0.32
Women, n (%)	51 (53%)	78 (41%)	0.04
Underlying disease, n (%)			0.04
Emphysema (COPD)	47 (49%)	77 (40%)	
Pulmonary fibrosis	14 (15%)	35 (18%)	
Cystic fibrosis	6 (6%)	38 (20%)	
α 1-Antitrypsin deficiency	6 (6%)	10 (5%)	
Pulmonary arterial hypertension	8 (8%)	9 (5%)	
Others	15 (16%)	23 (12%)	
Double lung transplantation, n (%)	74 (77%)	143 (74%)	0.63
Ischaemic time (min)	338 \pm 109	357 \pm 100	0.16
Acute rejections during follow-up			0.75
None	55 (57%)	101 (52%)	
Once	27 (28%)	59 (31%)	
Twice or more	14 (15%)	32 (17%)	
CMV infection ≥ 1 , n (%)	17 (18%)	24 (13%)	0.23
Other infections			0.81
None	49 (51%)	97 (51%)	
Once	24 (25%)	54 (28%)	
Twice of more	23 (24%)	41 (21%)	
<i>Pseudomonas</i> colonisation	32 (33%)	67 (35%)	0.77
Gastro-oesophageal reflux †	42 (33%)	86 (67%)	0.93
Smokers before transplantation, ‡ n (%)	35 (64%)	66 (56%)	0.37
Smokers after transplantation, ‡ n (%)	8 (14%)	12 (9%)	0.33
Socioeconomic status			0.72
Low	55 (57%)	106 (55%)	
Middle	33 (34%)	64 (33%)	
High	8 (8%)	22 (11%)	
Interpolated PM ₁₀ , $\mu\text{g}/\text{m}^3$	31.2 \pm 4.8	29.6 \pm 5.1	0.01
Interpolated NO ₂ , $\mu\text{g}/\text{m}^3$	26.8 \pm 7.6	25.7 \pm 7.7	0.24



La proximité d' une route majeure augmente significativement le risque de BOS et diminue la survie

Risque de BOS X 2,06 et décès X2,20 quand vivent <171m route majeure

Risque non modifié si ajusté aux autres variables

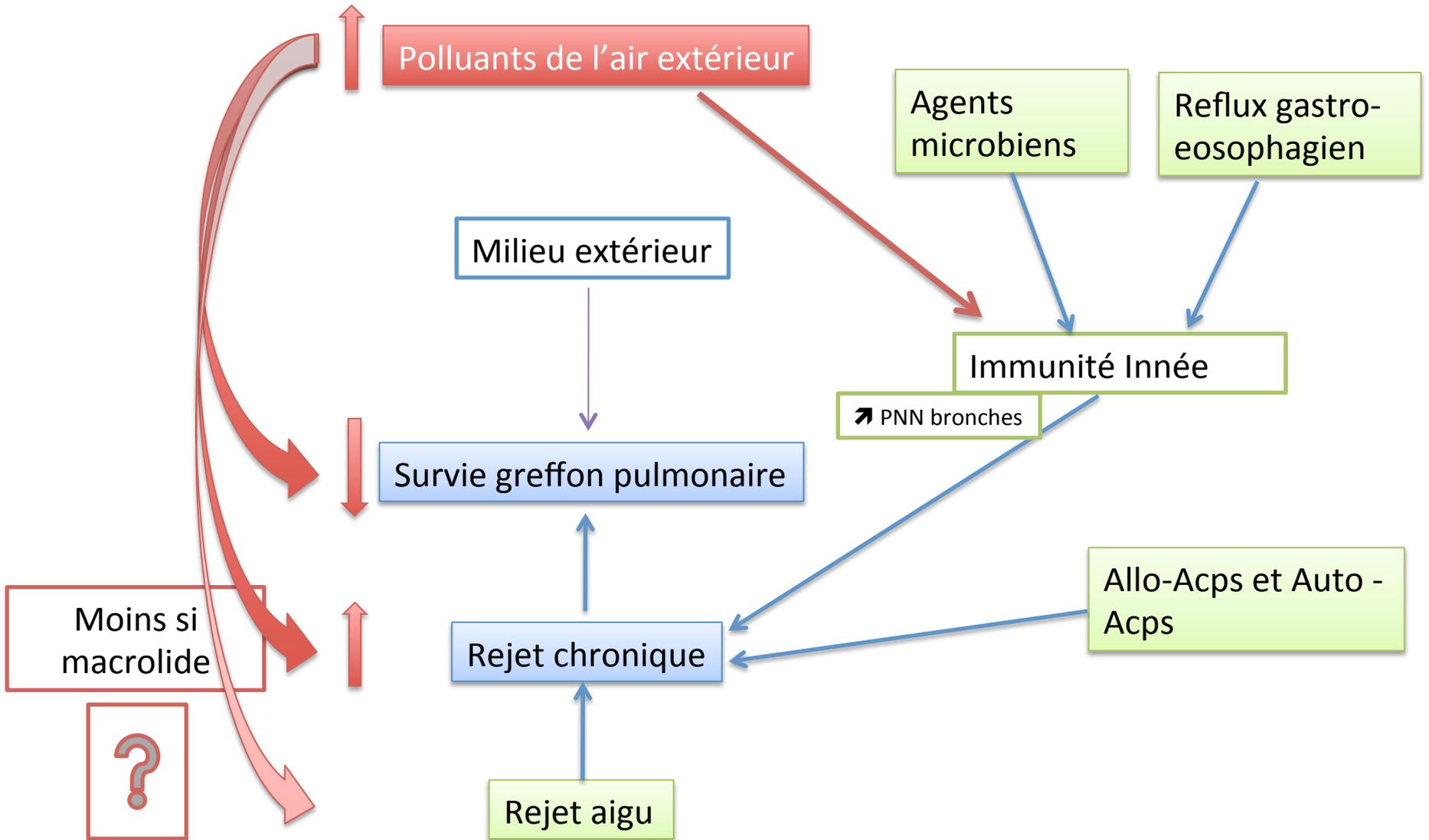
Le risque de BOS diminue de 31% chez les patients sous azithromycine

- Examens para-cliniques réalisés
 - Bilans sanguins
 - Endoscopies bronchiques chez 207 patients
 - A 3,9,12, 18, 24 et 36 mois post transplantation
 - Et si une complication était suspectée
- Recueil de 943 LBA et 929 sérums
 - Dosage IL-6, IL-8 et numération cellulaire
 - Dosage CRP sérum

Relation inverse entre la distance maison/route majeure et marqueurs d'inflammation du LBA (PNN) et sanguin (CRP)

Pollution stimule l'immunité innée locale et systémique chez les greffés pulmonaires

Conclusions (1)



Lymphocytic Bronchiolitis After Lung Transplantation Is Associated With Daily Changes in Air Pollution

S. E. Verleden^{a,†}, H. Scheers^{b,†}, T. S. Nawrot^{b,c},
R. Vos^a, F. Fierens^d, R. Geenens^a, J. Yserbyt^a,
S. Wauters^a, E. K. Verbeken^a, B. Nemery^b,
L. J. Dupont^a, D. E. Van Raemdonck^a,
G. M. Verleden^a and B. M. Vanaudenaerde^{a,*}

Etude prospective: 397 patients transplantés pulmonaires de 2001 à 2011

- Analyse LBA, biopsies bronchiques (BB) et trans-bronchiques (BTB) soit 1276 biopsies
 - Endoscopies à 1 et 3 mois post-Tx et si suspicion rejet ou infection
- Pollution de l'air au domicile des patients estimée grâce à des grilles télémétriques issues du réseau de qualité de l'air belge
 - Recueil des données de PM10 au domicile des patients (ou hôpital) durant les 7 jours précédant l'endoscopie

Influence des **variations quotidiennes de la pollution atmosphérique sur les rejets aigus de grade A et B**, prouvés histologiquement, et sur la cellularité du LBA?

Table 1: Characteristics of 416 transplantations in 397 transplanted patients (19 retransplantations)

	Average (SD)	N (%)
Age at transplantation, years	48.4(13.9)	
Date of first biopsy, dd/mm/yyyy, (SD of year)	23/05/2006 (3.5)	
Female gender		208 (50%)
Underlying disease		
Emphysema (COPD)		201 (48%)
Pulmonary fibrosis		76 (18%)
Cystic fibrosis		64 (15%)
Eisenmenger		10 (2%)
Pulmonary arterial hypertension		21 (5%)
Obliterative bronchiolitis		21 (5%)
Others		23 (6%)
Double lung transplantation		334 (80%)
Ischemic time (min)	400 (80)	
Socioeconomic status		
Low		194 (47%)
Middle		193 (46%)
High		28 (7%)
Number of biopsies per patient	3.1 (1.6)	
A-grade rejection		
No. of positive scores per patient	0.7 (0.9)	
Patients with at least one A \geq 2		86 (21%)
LAD		
No. of positive scores per patient	0.5 (0.8)	
Patients with at least one B \geq 2		61 (15%)

1276 biopsies

- 775 BTB, 208 BB et 293 mixtes
- 431 en routine et 845 diagnostiques
- 1022 analysées pour Rejet grade A dont 272+ (26,6%)
- 1179 analysées pour Rejet grade B dont 193+ (16,3%)

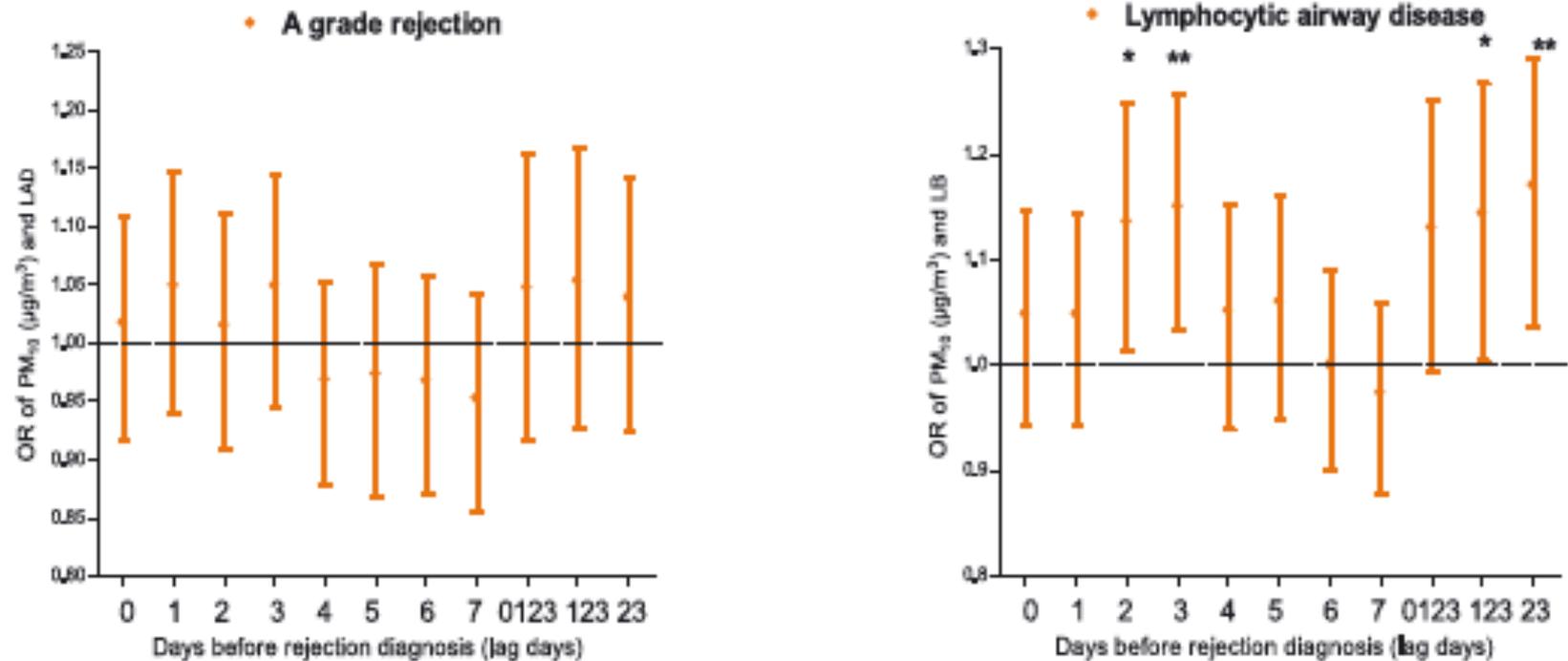


Figure 1: Association between A-grade rejection/lymphocytic airway disease and PM₁₀. (A) Odds ratios (±CI) to develop A-grade rejection per difference of 10 µg/m³ PM₁₀ as a function of days preceding the biopsy (n = 1022). (B) Odds ratios (±CI) to develop LAD per difference of 10 µg/m³ PM₁₀ as a function of days preceding the biopsy (n = 1179). *p<0.05 and **p<0.01.

En analyse uni-variée:

- Une augmentation de 10µg/m³ de PM10 à J3 et J23 avant biopsies est significativement associée à une **augmentation de risque de 15% (OR=1,15) de rejet de grade B**
- Pas d'augmentation significative du risque de rejet de grade A si augmentation de l'exposition particulaire PM10 à J2, J3 ni J23 avant les biopsies

Table 2: Relation between exposure to PM₁₀ 3 days before biopsy (lag 3) and acute rejection

	A-grade rejection				LAD			
	N	OR	95% CI	p	N	OR	95% CI	p
All observations								
Unadjusted	1022 (272) ¹	1.06	0.95–1.15	0.32	1179 (193)	1.15	1.04–1.27	0.004
Adjusted for covariates ²	1003 (265) ³	0.99	0.89–1.11	0.91	1162 (189)	1.12	1.00–1.25	0.049
Patients on azithromycin								
Unadjusted	223 (71)	1.04	0.85–1.28	0.67	285 (63)	1.04	0.88–1.24	0.71
Adjusted for covariates ²	221 (70)	1.02	0.81–1.29	0.87	282 (63)	1.01	0.80–1.27	0.96
Patients without azithromycin								
Unadjusted	799 (201)	1.04	0.94–1.15	0.44	894 (130)	1.19	1.06–1.34	0.003
Adjusted for covariates ²	782 (195)	0.98	0.87–1.10	0.68	880 (126)	1.16	1.02–1.32	0.028

OR is the odds ratio for a change of 10 µg/m³ PM₁₀.

¹Numbers are total numbers of biopsies (biopsies with positive rejection score).

²Adjusted for gender, age, temperature, transplantation date, postoperative day and trough levels of immunosuppressives.

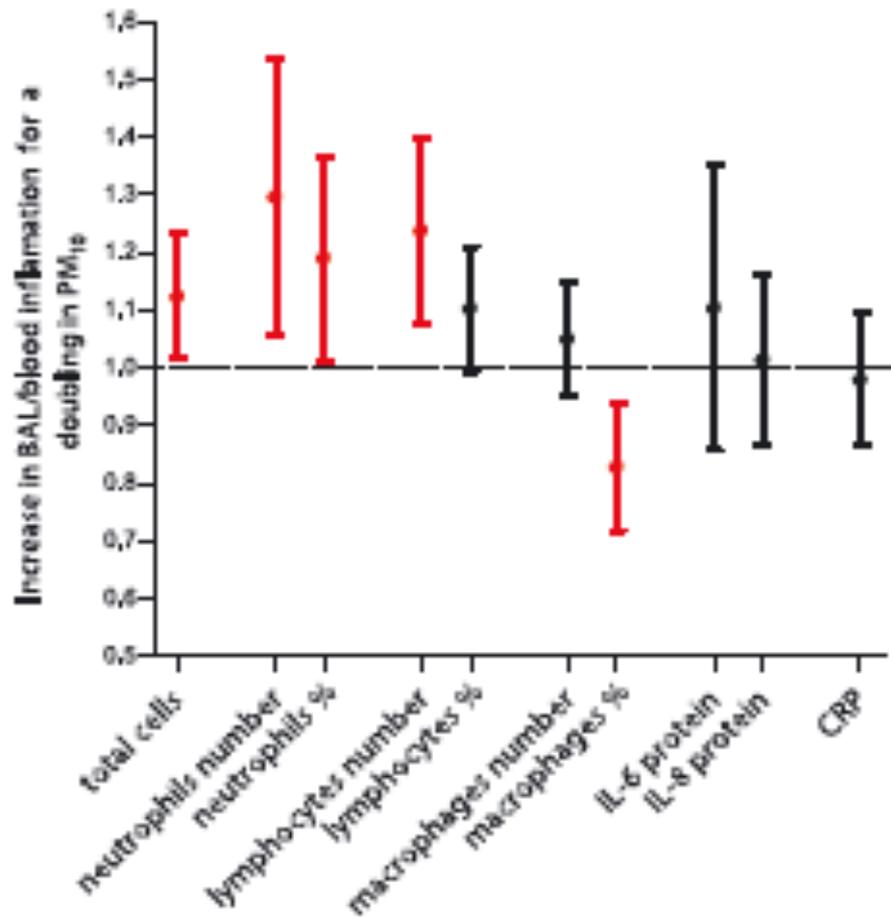
³Numbers in adjusted analyses are slightly smaller due to some missing data in immunosuppressive trough level.

En analyse multi-variée

- L'association rejet grade B/PM10 est limitée (OR=1,12).

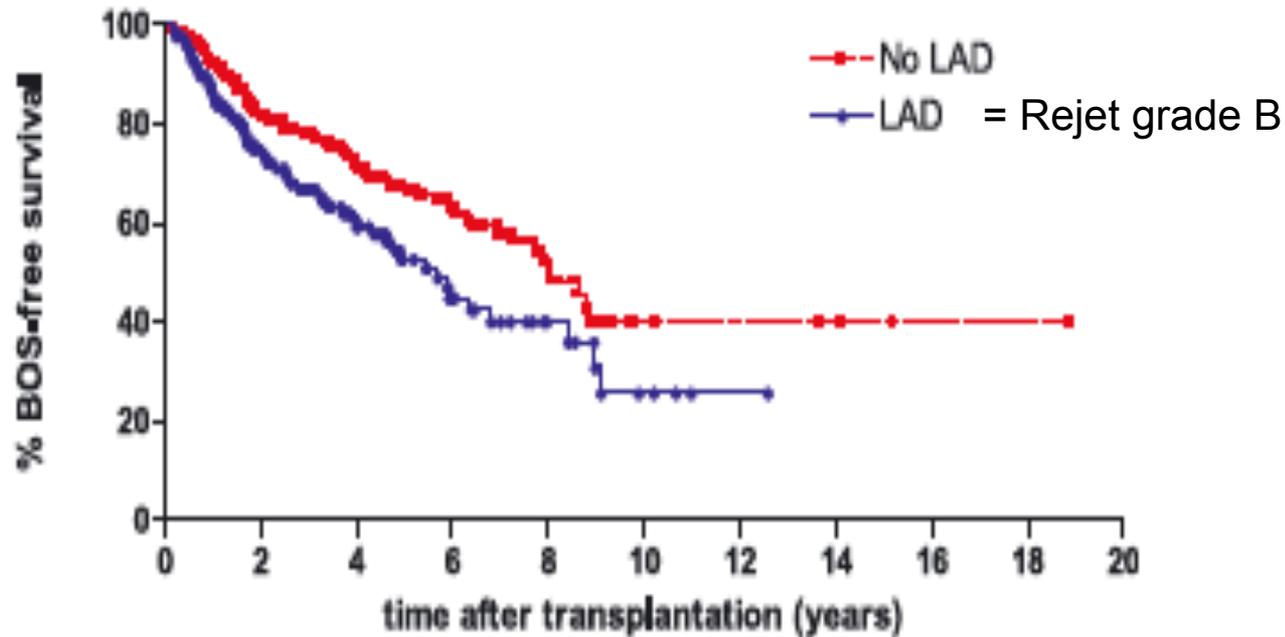
Mais si on ne considère que les patients qui n'ont pas reçu d'azithromycine, une augmentation de **10ug/m³ de PM est associée à 19% de risque en plus d'avoir un rejet de grade B, 3j après**

- L'association rejet de grade A et PM10 n'est pas retrouvée que les patients aient ou non pris de l'azithromycine



Analyse du LBA

- Un doublement du taux de PM10 à J3 est associé à une augmentation de 1,29X le nombre de PNN dans le LBA et 1,24% nombre de lymphocyte
- Pas d'association entre l'exposition au PM 10 et le nombre total de macrophage, taux d'IL 6, d'IL8 et de CRP.



La survenue d'une BOS a été recherchée chez 381 patients

- 130 patients (34%) avaient une BOS dont 50 (38,4%) avaient eu des biopsies avec signes de rejet grade B (LAD= Lymphocytic Airway Disease)
- 251 patients sans BOS, seuls 47 (18,7%) avaient eut des signes LAD aux biopsies

La prévalence de BOS est supérieure chez les patients avec signe de rejet grade B

Le temps médian sans BOS après transplantation est plus petit dans le groupe avec signe de LAD comparé a ceux qui n'en avait pas (5,7 ans vs 8,1 ans; $p=0,0089$)

