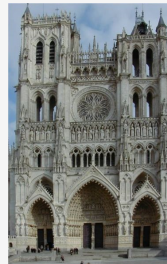


Mycobactéries et BPCO

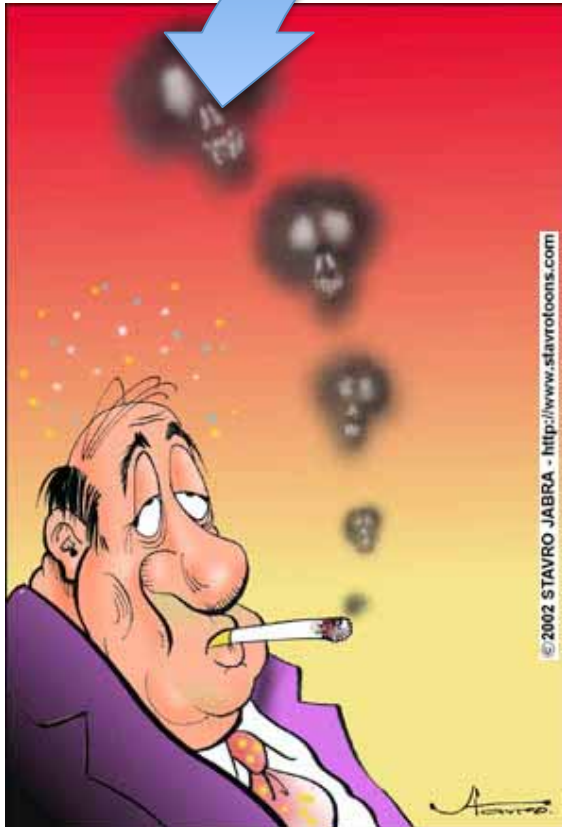
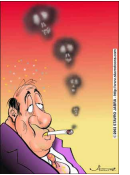


Pr Claire Andrėjak
CHU Amiens





BPCO et MNT = 2 entités très liées...





BPCO et MNT = 2 entités très liées...



- **BPCO: facteur de risque d'infection à MNT ?**



Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis

Claire Andréjak,^{1,2,3,4} Rikke Nielsen,¹ Vibeke Ø Thomsen,⁵ Pierre Duhaut,^{3,6}
Henrik Toft Sørensen,¹ Reimar Wernich Thomsen¹ *Thorax* 2013



- Étude cas- contrôle
- Pourquoi le Danemark?
 - « Quand toute la population est une cohorte! »

Franck, Science 2000

- Un seul identifiant
- Plusieurs bases de données
- Un laboratoire unique pour les mycobactéries



Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis

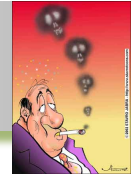
Claire Andréjak,^{1,2,3,4} Rikke Nielsen,¹ Vibeke Ø Thomsen,⁵ Pierre Duhaut,^{3,6}
Henrik Toft Sørensen,¹ Reimar Wernich Thomsen¹ *Thorax* 2013



- **Étude cas- contrôle**
 - Cas= patients avec une infection pulmonaire à MNT
 - Contrôles = 10 par cas, en population générale, appariés par âge, sexe et adresse
- **Régression logistique pour évaluer les différents OR**
 - Pour les infections à MNT parmi les patients:
 - Avec et sans maladie respiratoire chronique
 - Avec ou sans BPCO
 - Ajustement
 - Sur le niveau de comorbidités
 - Sur la prise d'alcool



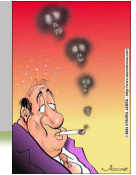
Résultats



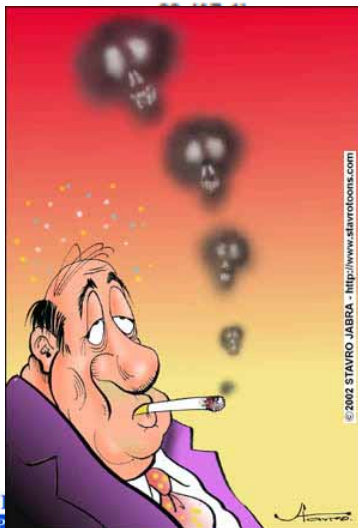
- **332 cas d'infection à MNT**
- **3320 témoins**
- **167 cas (50.3%) et 205 témoins (6.2%) avec une maladie respiratoire chronique**
 - BPCO : 140 cas (42.2%) vs 4.8% témoins
 - Asthme: 50 cas (15.1%) vs 2.1% témoins
 - Séquelles de tuberculose 55 cas (16.6%) vs 0.2% des témoins



BPCO = facteur de risque d'infection à MNT...



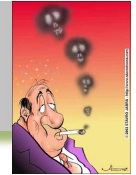
Exposure	Cases (n= 332), n (%)	Population controls (n=3320), n (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Any chronic respiratory disease				
Absent	165 (49.7)	3115 (93.8)	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
Present	167 (50.3)	205 (6.2)	18.0 (13.4 to 24.2)	16.5 (12.2 to 22.2)
COPD				
Absent	192 (57.8)	3161 (95.2)	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
Present	140 (42.2)	159 (4.8)	17.4 (12.8 to 23.8)	15.7 (11.4 to 21.5)
Present, first COPD diagnosis				
Within 2 years	41 (29.3)	42 (26.4)	23.4 (13.8 to 39.7)	22.5 (13.1 to 38.5)
2–5 years earlier	39 (27.8)	30 (18.9)	18.4 (11.2 to 30.1)	16.2 (9.8 to 26.7)
>5 years earlier	60 (42.8)	87 (54.7)	14.4 (9.6 to 21.5)	12.9 (8.58 to 19.4)
Present, with hospitalised COPD exacerbation				
0 within last year		134 (84.2)	7.6 (5.1 to 11.1)	6.3 (4.2 to 9.4)
1 within last year		12 (7.5)	43.9 (21.9 to 87.7)	44.0 (21.8 to 88.9)
2 within last year		6 (3.7)	18.3 (5.9 to 57.0)	17.5 (5.6 to 54.7)
≥3 within last year		7 (4.4)	65.2 (29.1 to 146.0)	64.5 (28.5 to 146.2)



COPD	
Absent	1.0 (ref.)
Present	15.7 (11.4 to 21.5)



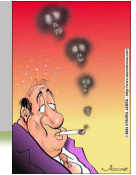
BPCO et MNT = 2 entités très liées...



- **BPCO = facteur de risque d'infection à MNT**
- **Un risque correctement estimé ?**



BPCO : un risque sous estimé ?



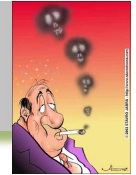
Evidence of mycobacterial disease in COPD patients with lung volume reduction surgery; the importance of histological assessment of specimens: a cohort study

Char et al. *BMC Pulmonary Medicine* 2014, **14**:124

- **142 patients pour réduction de volume (emphysème)**
- **10% lésions histologiques de granulome avec nécrose caséuse**
 - 80% avec Ziehl positif
 - 50% avec identification de MNT (majoritairement *M. xenopi*)
- **Donc 10% de Patients AVEC une atteinte parenchymateuse à MNT non suspectée cliniquement...**



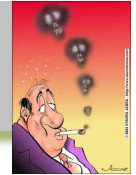
....plus grave...plus exacerbateurs...



	No Mycobacterium	Mycobacterium	P value 95% CI
No. of patients	112	14	
Male: Female ratio	89:23	9:5	0.303
Age, years	57.5 ± 10.39	63.0 ± 6.02	0.054 (95% CI: -0.096-11.15)
BMI	23.9 ± 4.04	22.1 ± 4.36	0.110 (95% CI: -4.15-0.42)
Exacerbations/Year	2.2 ± 2.40	5.3 ± 2.69	<0.001 (Mann-Whitney Test, 95% CI not possible)
FEV₁, % predicted	37.7 ± 17.17	25.0 ± 6.58	<0.001 (95% CI: -17.55 -7.84)
FVC, % predicted	81.7 ± 21.44	74.1 ± 15.00	0.207 (95% CI: -19.23-4.20)
TLCO, % predicted	42.6 ± 17.88	30.7 ± 9.11	<0.001 (95% CI: -18.05- 5.85)
RV, % predicted	218.1 ± 59.20	215.6 ± 63.17	0.881 (95% CI: -36.11-31.02)
TLC, % predicted	127.8 ± 21.49	130.0 ± 23.10	0.722 (95% CI: -9.99- 14.39)



BPCO et MNT = 2 entités très liées...



- **BPCO = facteur de risque d'infection à MNT**
 - Risque sous estimé !
 - Y penser chez les patients exacerbateurs fréquents/ qui s'aggravent...



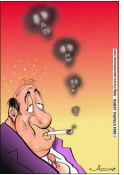
BPCO et MNT = 2 entités très liées...



- **BPCO = facteur de risque d'infection à MNT**
 - Risque sous estimé !
 - Y penser chez les patients exacerbateurs fréquents/ qui s'aggravent...
- **Un impact des MNT sur la BPCO ?**



Quelle influence de l'infection à MNT sur la BPCO ?



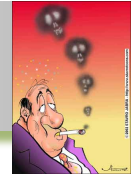
Impact of non-tuberculous mycobacteria on pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease

C-T. Huang,^{**} Y-J. Tsai,[‡] H-D. Wu,^{*} J-Y. Wang,^{*} C-J. Yu,^{*} L-N. Lee,[§] P-C. Yang^{*} INT J TUBERC LUNG DIS 16(4):539-545 © 2012 The Union

Characteristic	Patients in analysis* <i>n</i>	Rate of FEV ₁ decline, ml/year mean ± SD	Coefficient	95% confidence interval	Multivariate <i>P</i> value
Smoking status					
Current	66	-66.2 ± 37.5	Reference		
Former	177	-59.5 ± 30.7	8.54	-0.70 to 17.78	0.070
Sex					
Male	174	-62.8 ± 34.1	Reference		
Female	69	-57.5 ± 29.0	5.91	-3.17 to 14.99	0.201
Age, years					
≤65	64	-72.7 ± 36.2	Reference		
>65	179	-57.2 ± 30.5	14.21	5.57 to 22.85	0.001
BMI, kg/m ²					
≤24	157	-63.6 ± 33.7	Reference		
>24	86	-57.2 ± 30.6	1.72	-6.34 to 9.78	0.674
Exacerbation					
<1.0 per annum	181	-55.1 ± 28.5	Reference		
≥1.0 per annum	62	-79.4 ± 37.5	-19.37	-28.40 to -10.35	<0.001
Mycobacterial culture					
Multiple NTM isolates	39	-79.4 ± 32.8	Reference		
Single NTM isolate	63	-61.6 ± 31.9	17.53	5.03 to 30.04	0.006 [†]
No NTM isolate	141	-56.2 ± 31.5	20.77	9.35 to 32.19	<0.00 [†]



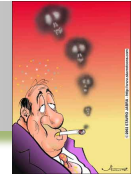
BPCO et MNT = 2 entités très liées...



- **BPCO = facteur de risque d'infection à MNT**
 - Risque sous estimé !
 - Y penser chez les patients exacerbateurs fréquents / qui s'aggravent...
- **L'infection à MNT aggrave la BPCO =**
 - Accélération du déclin du VEMS



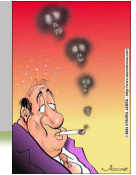
BPCO et MNT = 2 entités très liées...



- **BPCO = facteur de risque d'infection à MNT**
 - Risque sous estimé !
 - Y penser chez les patients exacerbateurs fréquents / qui s'aggravent...
- **L'infection à MNT aggrave la BPCO =**
 - Accélération du déclin du VEMS
- **Et si on prenait le problème dans l'autre sens ?**



....Et si on prenait le problème dans l'autre sens ?



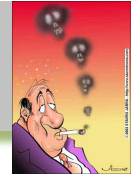
- Impact de la MNT sur la fonction ventilatoire ?
- 12 patients avec infection à *M. avium* sans pathologie respiratoire chronique et 9 volontaire sains
- TDM haute résolution et EFR



Pulmonary Infection with *Mycobacterium Avium-intracellulare* Leads to Air Trapping Distal to the Small Airways

AM J RESPIR CRIT CARE MED 1998;158:979-984.

KEISHI KUBO, YOSHITAKA YAMAZAKI, TAKESHI MASUBUCHI, AKEMI TAKAMIZAWA, HIROSHI YAMAMOTO, TOMONOBU KOIZUMI, KEISAKU FUJIMOTO, YUKINORI MATSUZAWA, TAKAYUKI HONDA, MINORU HASEGAWA, and SHUSUKE SONE



PULMONARY FUNCTION TEST RESULTS OF PATIENTS WITH PMAI AND NORMAL VOLUNTEERS*

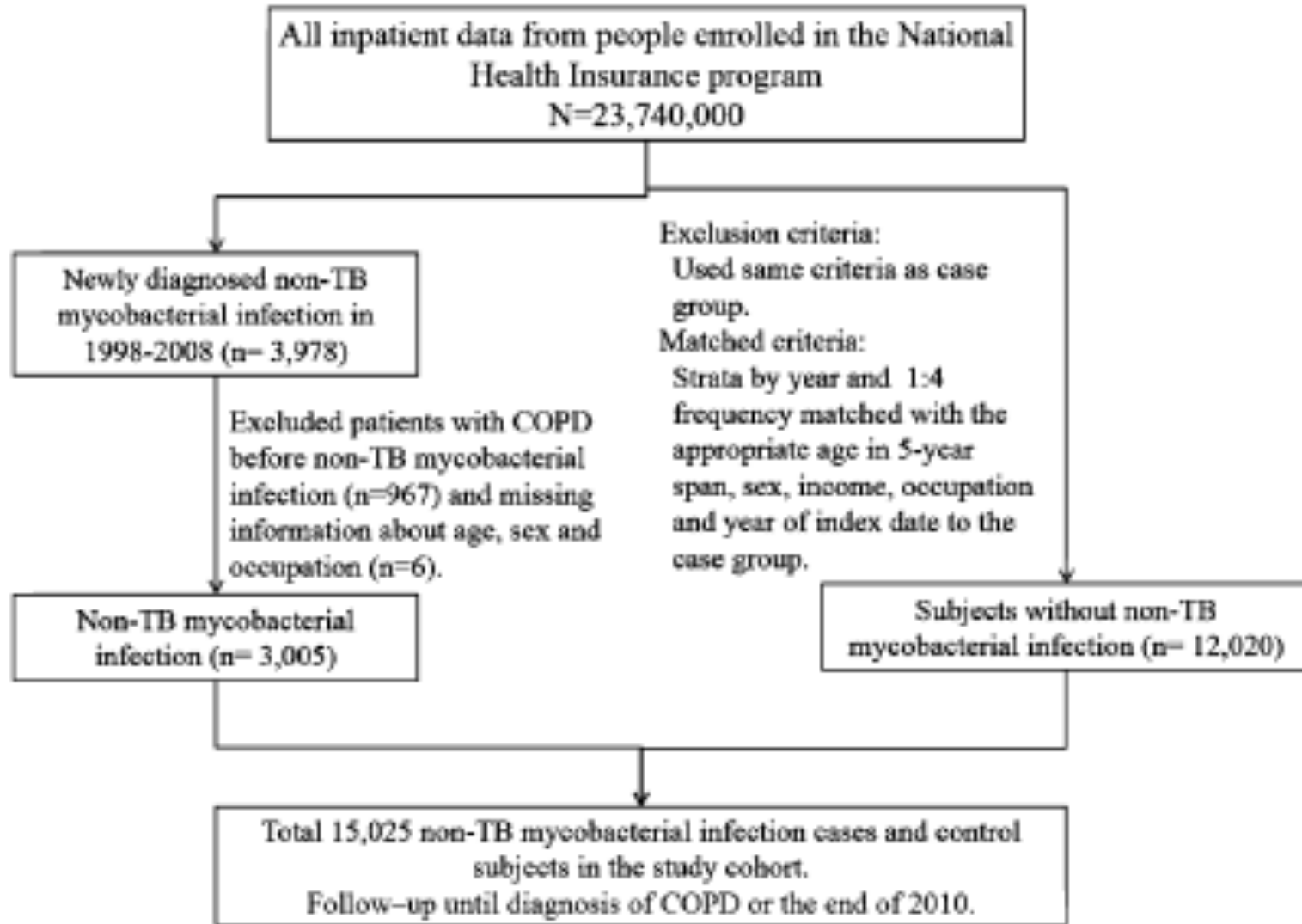
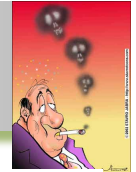
	Patients with PMAI (n = 12)	Normal Volunteers (n = 9)
VC, % pred	103.6 ± 17.5 [†]	119.9 ± 11.4
FEV ₁ , % pred	78.0 ± 14.3	82.0 ± 6.3
FEF ₂₅₋₇₅ , L/s	1.57 ± 0.60 [†]	2.82 ± 0.95
TLC, % pred	109.0 ± 20.3	108.1 ± 10.9
RV/TLC, %	46.0 ± 8.1 [†]	32.1 ± 6.0
RV (%), % predicted	161.1 ± 31.8 [†]	119.2 ± 28.3
\dot{V}_{50} , L/s	2.75 ± 1.22 [†]	4.02 ± 1.01
\dot{V}_{25} , L/s	0.83 ± 0.44 [†]	1.43 ± 0.52
$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ ratio	3.54 ± 0.95	2.95 ± 0.72
D _{LCO} , % pred	97.6 ± 21.7	101.6 ± 17.9
D _{LCO} /VA, ml/min/mm Hg/L	5.0 ± 1.7	6.3 ± 1.2
CV/VC, %	12.9 ± 8.1	12.7 ± 5.7
ΔN_2 , %/L	5.6 ± 3.6 [†]	1.8 ± 0.8
PaO ₂ , mm Hg	85.4 ± 6.3	88.7 ± 2.0
PaCO ₂ , mm Hg	41.4 ± 3.4	39.9 ± 2.3

E/I RATIO IN FOUR LUNG FIELDS IN PATIENTS WITH PMAI AND IN NORMAL VOLUNTEERS*

	Patients with PMAI (n = 12)	Normal Volunteers (n = 9)
Right lung		
Upper field [†]	0.94 ± 0.03 [†]	0.88 ± 0.07
Lower field	0.92 ± 0.03	0.86 ± 0.06
Left lung		
Upper field	0.94 ± 0.02 [†]	0.86 ± 0.09
Lower field	0.91 ± 0.02	0.86 ± 0.09
Total lung field	0.93 ± 0.02 [†]	0.87 ± 0.07



....Et si on prenait le problème dans l'autre sens ?





Nontuberculosis Mycobacterium Disease is a Risk Factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Cohort Study



Jun-Jun Yeh · Yu-Chiao Wang · Fung-Chang Sung ·
Christine Yi-Ting Chou · Chia-Hung Kao

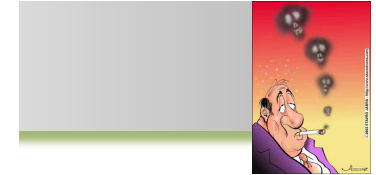
Lung (2014) 192:403–411

Variables	Non-TB mycobacterial infection						Compared to without non-TB mycobacterial infection	
	No			Yes			IRR (95 % CI)	Adjusted HR ^a (95 % CI)
	Event	PY	Rate	Event	PY	Rate		
All	364	59,526	6.11	256	11,773	21.75	3.56 (3.24–3.90)***	3.08 (2.56–3.71)***
Age (years) ^a								
<65	42	42,433	0.99	93	9,054	10.27	10.38 (9.10–11.84)***	6.08 (4.03–9.17)***
≥ 65	322	17,093	18.84	163	2,718	59.96	3.18 (2.75–3.68)***	2.25 (1.81–2.81)***
Comorbidity								
No	163	51,096	3.19	43	6,088	7.06	2.21 (1.92–2.55)***	3.55 (2.53–4.98)***
Yes	201	8,430	23.84	213	5,685	37.47	1.57 (1.34–1.84)***	2.59 (2.12–3.17)***
Women	101	23,897	4.23	88	4,795	18.35	4.34 (3.74–5.04)***	3.57 (2.56–4.97)***
Age (years) ^a								
<65	8	16,090	0.50	35	3,559	9.83	19.78 (15.39–25.42)***	11.11 (4.94–25.01)***
≥ 65	93	7,808	11.91	53	1,236	42.88	3.60 (2.87–4.51)***	2.24 (1.49–3.37)***
Men	263	35,628	7.38	168	6,978	24.08	3.26 (2.89–3.68)***	2.89 (2.31–3.61)***
Age (years) ^a								
< 65	34	26,343	1.29	58	5,495	10.55	8.18 (6.96–9.61)***	4.69 (2.86–7.67)***
≥ 65	229	9,285	24.66	110	1,482	74.21	3.01 (2.49–3.64)***	2.25 (1.73–2.92)***

En particulier patiente de moins de 65 ans....

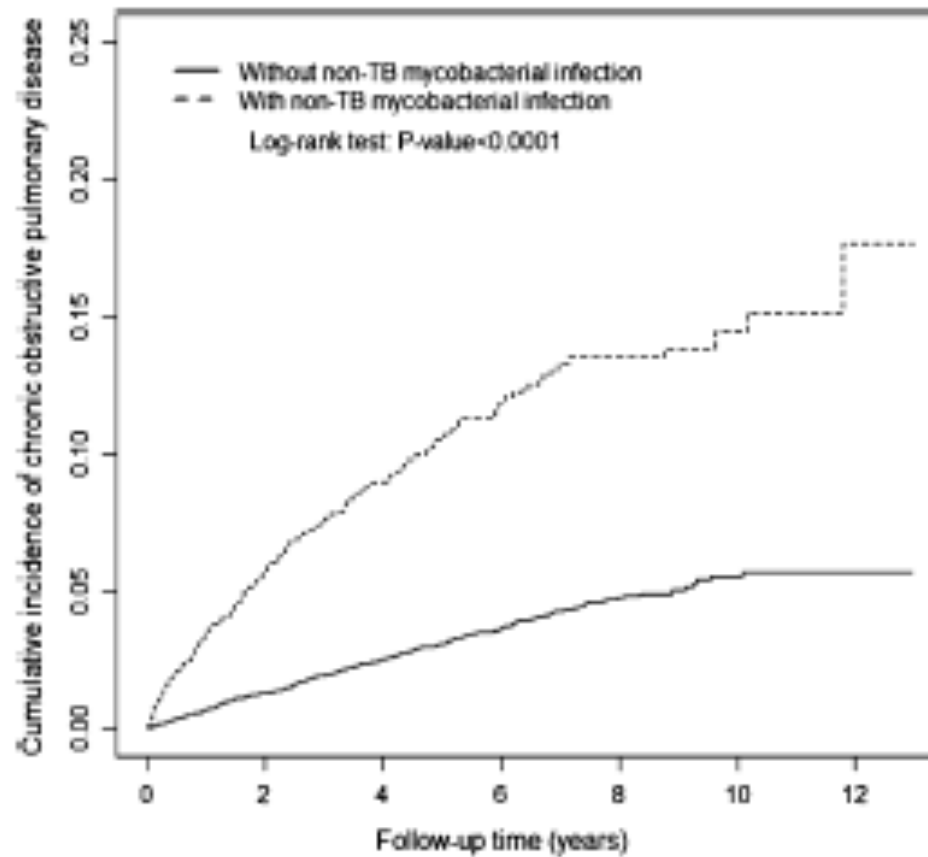


Nontuberculosis Mycobacterium Disease is a Risk Factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Cohort Study



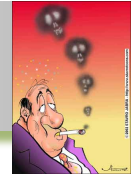
Jun-Jun Yeh · Yu-Chiao Wang · Fung-Chang Sung ·
Christine Yi-Ting Chou · Chia-Hung Kao

Lung (2014) 192:403–411





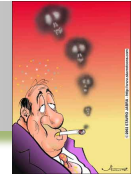
... et si on prenait le problème dans l'autre sens ?



- **Probablement un biais...**
- **Tabagisme non connu**
 - Favorise la BPCO
 - Mais probablement aussi les infections à MNT par action directe de la cigarette sur l'immunité locale
- **Peut être BPCO non diagnostiquée**
 - Mais probablement plus symptomatique en cas d'infection à MNT
- **Intérêt de rechercher une BPCO si un diagnostic d'infection à MNT est posé...**



BPCO et MNT = 2 entités très liées...



- **BPCO = facteur de risque d'infection à MNT**
 - Risque sous estimé !
 - Y penser chez les patients exacerbateurs fréquents/ qui s'aggravent...
- **L'infection à MNT aggrave la BPCO =**
 - Accélération du déclin du VEMS
- **Patients avec infection à MNT = à risque de BPCO?**
 - Notion de causalité non démontré
 - Mais signifie rechercher BPCO en cas de diagnostic d'infection à MNT

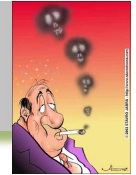


.... Et les traitements de la BPCO ?





.... Et les traitements de la BPCO ?



- **Corticoïdes inhalés:**
 - Normalement réservés aux exacerbateurs fréquents
 - Des effets systémiques:
 - Inhibition adrénargique
 - Cataracte
 - Glaucome
 - Déminéralisation
 - Augmentation du risque infectieux

Lipworth BJ. Arch intern Med 1999

Lung health study research group, N Engl J Med 2000

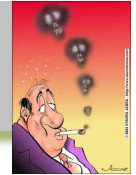
Ernst P et al. Eur Respir J 2006

Cumming RG et al. N Engl J Med 2007

Calverley PM et al. N Engl J Med 2007



Augmentation du risque d'infection avec CSI...



- **Augmentation du risque de pneumopathie**
 - Études épidémiologique

Calverley et al, N Engl J Med 2007

- **Aspergillose pulmonaire?**

Leav, N Engl J Med 2000

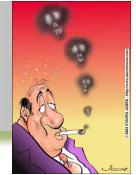
- **Augmentation du risque de passage à tuberculose maladie**

Lee et al, Thorax 2013

- **CSI et mycobactéries ?**



CSI et BK....



Inhaled Corticosteroids and Risk of Tuberculosis in Patients with Respiratory Diseases

Paul Brassard^{1,2,3}, Samy Suissa^{1,3}, Abbas Kezouh¹, and Pierre Ernst^{1,4}

AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 183 2011

Inhaled Corticosteroid Is Associated With an Increased Risk of TB in Patients With COPD

CHEST 2013; 143(4):1018–1024

Jung-Hyun Kim, MD; Ji-Soo Park, MD; Kyung-Ho Kim, MD; Hye-Cheol Jeong, MD; Eun-Kyung Kim, MD; and Ji-Hyun Lee, MD

Inhaled corticosteroids and the increased risk of pulmonary tuberculosis: a population-based case–control study

W.-S. Chung,^{1,2,*} Y.-F. Chen,^{2,3} J.-C. Hsu,⁴ W.-T. Yang,¹ S.-C. Chen,⁵ J. Y. Chiang^{6,7}

THE INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE

Use of High-Dose Inhaled Corticosteroids is Associated With Pulmonary Tuberculosis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Chin-Chung Shu, MD, Huey-Dong Wu, MD, Ming-Chih Yu, MD, Jann-Tay Wang, MD, PhD, Hih-Hsin Lee, MD, Hao-Chien Wang, MD, PhD, Jann-Yuan Wang, MD, PhD, Li-Na Lee, MD, PhD, Chong-Jen Yu, MD, PhD, Pan-Chyr Yang, MD, PhD.

(*Medicine* 2010;89: 53–61)



Inhaled corticosteroids (ICS) and risk of mycobacterium in patients with chronic respiratory diseases: a meta-analysis



J Thorac Dis 2014;6(7):971-978 Songshi Ni*, Zhenxue Fu*, Jing Zhao, Hua Liu

Table 1 Characteristic of included studies

Author	Study design	No. of subjects: all (cases/controls)	Population	NOS	Follow-up (months)	Cases
Brassard <i>et al.</i> 2011 (16)	A population-based cohort design with a nested case-control	6,204 (564/5,640)	Respiratory diseases	6	12	TB
Andrejak <i>et al.</i> 2013 (18)	Case-control	1,232 (112/1,120)	Chronic respiratory diseases	8	6	NTM
Shu <i>et al.</i> 2010 (15)	A case-control	554 (16/538)	COPD	5	46	Pulmonary TB
Lee <i>et al.</i> 2013 (20)	A nested case-control study	24,722 (4,139/20,583)	Chronic airway diseases	7	12	TB
Kim <i>et al.</i> 2013 (19)	Retrospective cohort study	616 (20/596)	COPD	6	37	Pulmonary TB

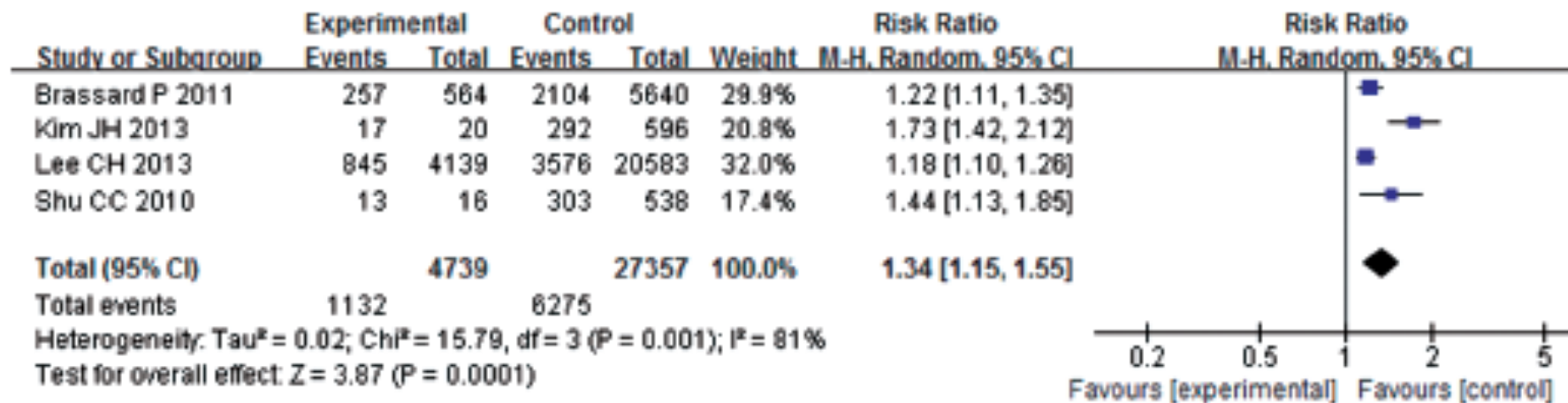
NO, number; NOS, Newcastle-Ottawa Scale; TB, tuberculosis; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; NTM, non-tuberculosis mycobacteria.

Inhaled corticosteroids (ICS) and risk of mycobacterium in patients with chronic respiratory diseases: a meta-analysis



J Thorac Dis 2014;6(7):971-978

Songshi Ni*, Zhenxue Fu*, Jing Zhao, Hua Liu



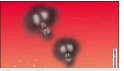
RR de tuberculose avec CSI chez les patients ayant une maladie respiratoire chronique = 1.34 (IC95% 1.15-1.55)



.... Retour au Danemark....



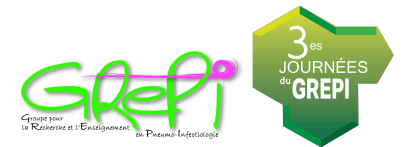
- **Données disponible sur l'utilisation de CSI**
- **112 cas et 1120 témoins**
- **64 cas (57.1%) avec maladies respiratoires chroniques vs. 84 chez les témoins (7.5%)**
 - BPCO 48.2% des cas vs. 6% des témoins
 - 70% des patients BPCO avaient des CSI....

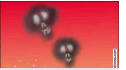


Exposure	Case patients (n=112)	Population controls (n=1120)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) for Denmark as a whole
COPD					15.6 (11.4 to 21.5)
Absent	58 (51.8)	1053 (94.0)	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)	
Present	54 (48.2)	67 (6.0)	16.2 (9.8 to 26.6)	13.1 (7.4 to 23.3)	

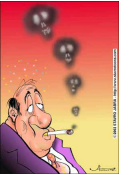


BPCO
OR= 13.1





Exposure	Case patients (n=112)	Population controls (n=1120)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) for Denmark as a whole
COPD					15.6 (11.4 to 21.5)
Absent	58 (51.8)	1053 (94.0)	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)	
Present	54 (48.2)	67 (6.0)	16.2 (9.8 to 26.6)	13.1 (7.4 to 23.3)	
Present with no history of ICS use	13/54 (24.1)	31/67 (46.3)	7.9 (3.8 to 16.6)	7.6 (3.4 to 16.8)	
Present with ever use of ICS	41/54 (75.9)	36/67 (53.7)	24.6 (163.5 to 45.1)	19.6 (9.7 to 39.6)	



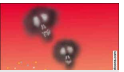
Jamais de CSI
OR= 7.6



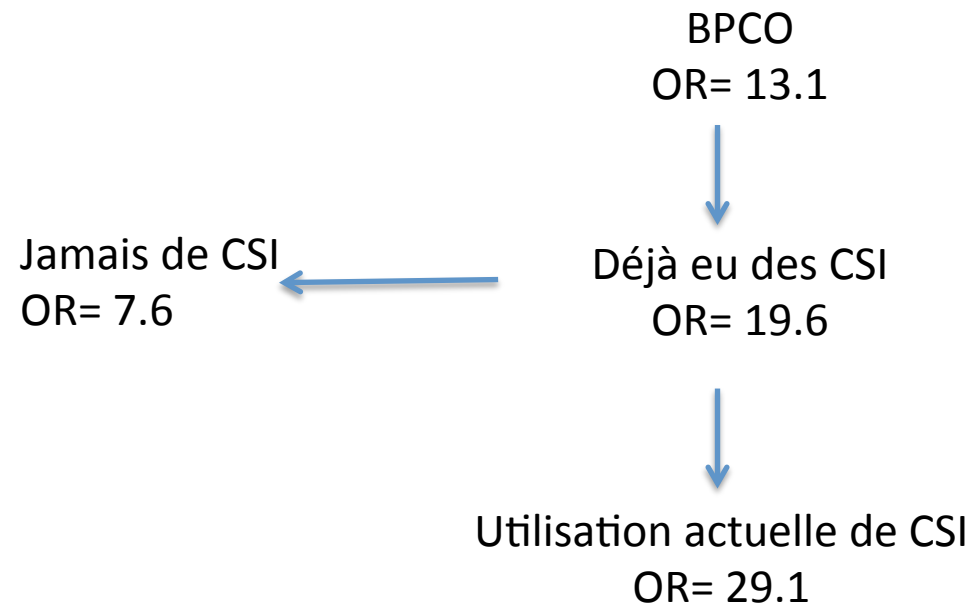
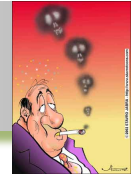
BPCO
OR= 13.1

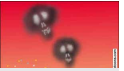


Déjà eu CSI
OR= 19.6

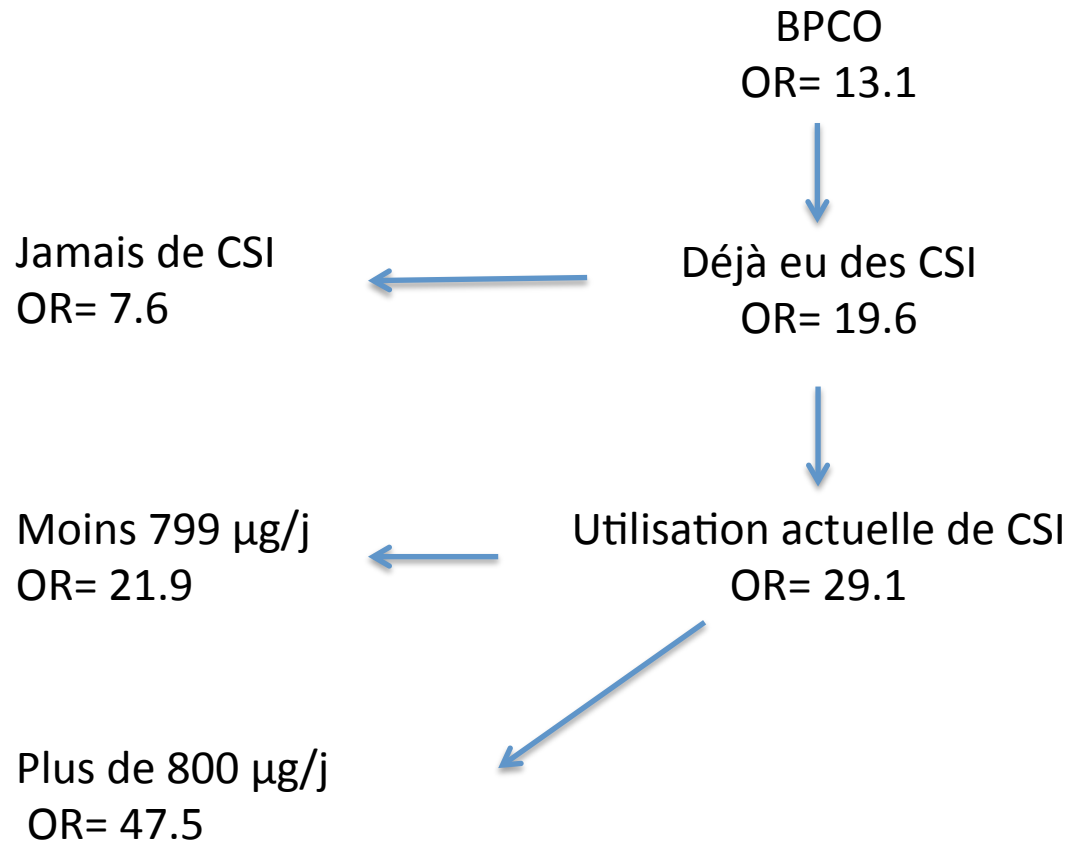
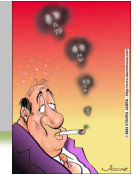


Exposure	Case patients (n=112)	Population controls (n=1120)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) for Denmark as a whole
COPD					15.6 (11.4 to 21.5)
Absent	58 (51.8)	1053 (94.0)	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)	
Present	54 (48.2)	67 (6.0)	16.2 (9.8 to 26.6)	13.1 (7.4 to 23.3)	
Present with no history of ICS use	13/54 (24.1)	31/67 (46.3)	7.9 (3.8 to 16.6)	7.6 (3.4 to 16.8)	
Present with ever use of ICS	41/54 (75.9)	36/67 (53.7)	24.6 (16.3 to 45.1)	19.6 (9.7 to 39.6)	
Ever use of ICS					
Current ICS use (within 6 months)	38/41 (92.7)	26/36 (72.2)	30.4 (15.9 to 58.0)	29.1 (13.3 to 63.8)	
Former ICS use (>6 months ago)	3/41 (7.3)	10/36 (27.8)	7.3 (1.9 to 28.6)	3.8 (0.9 to 16.8)	

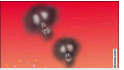




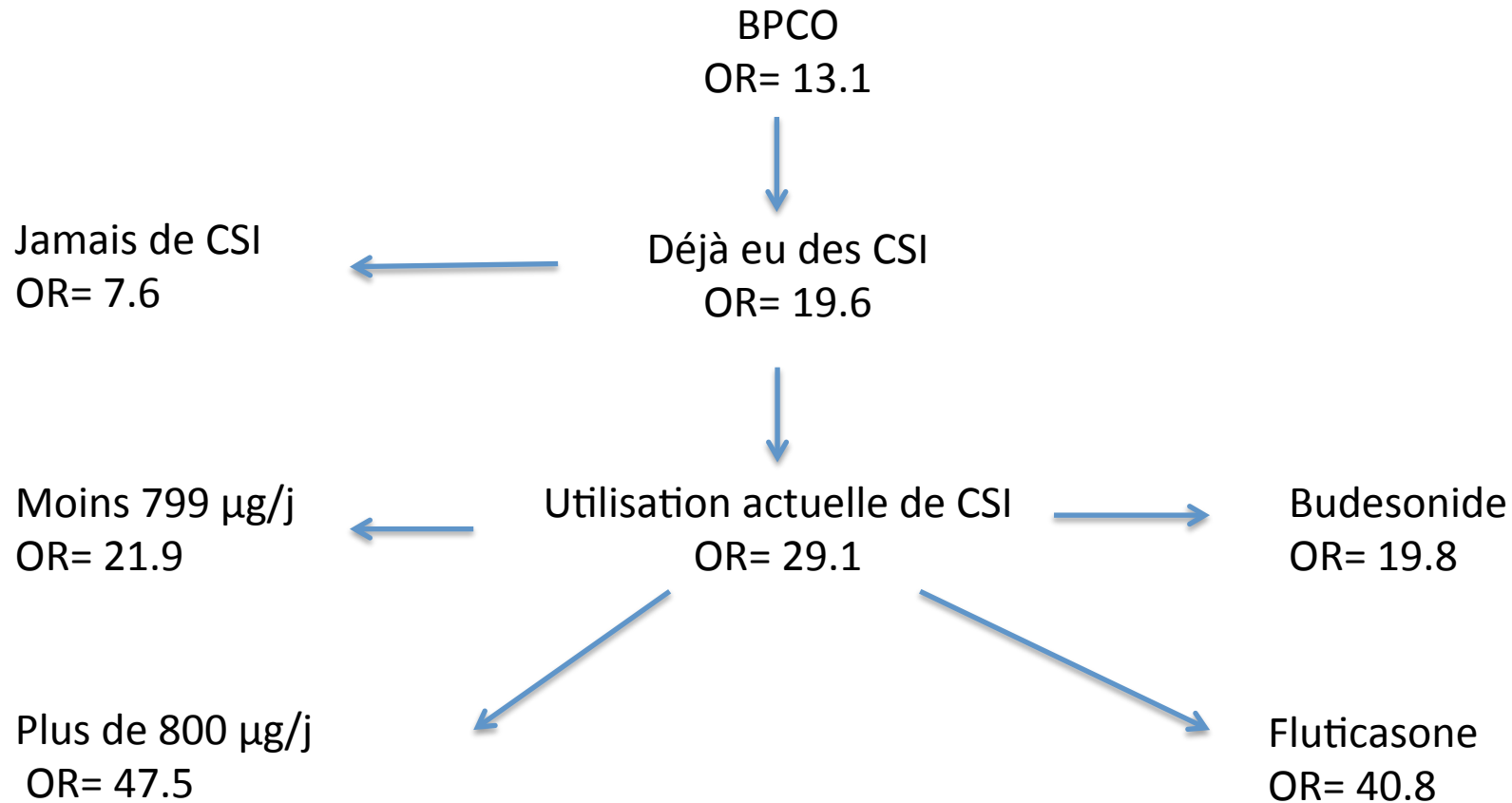
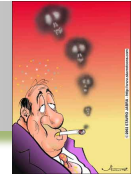
Exposure	Case patients (n=112)	Population controls (n=1120)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) for Denmark as a whole
COPD					15.6 (11.4 to 21.5)
Absent	58 (51.8)	1053 (94.0)	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)	
Present	54 (48.2)	67 (6.0)	16.2 (9.8 to 26.6)	13.1 (7.4 to 23.3)	
Present with no history of ICS use	13/54 (24.1)	31/67 (46.3)	7.9 (3.8 to 16.6)	7.6 (3.4 to 16.8)	
Present with ever use of ICS	41/54 (75.9)	36/67 (53.7)	24.6 (163.5 to 45.1)	19.6 (9.7 to 39.6)	
Ever use of ICS					
Current ICS use (within 6 months)	38/41 (92.7)	26/36 (72.2)	30.4 (15.9 to 58.0)	29.1 (13.3 to 63.8)	
Former ICS use (>6 months ago)	3/41 (7.3)	10/36 (27.8)	7.3 (1.9 to 28.6)	3.8 (0.9 to 16.8)	
Current use, mean daily dose of ICS					
Low (0–799 µg/day over 365 days)	15/38 (39.4)	15/26 (57.7)	21.9 (9.4 to 50.7)	28.1 (10.7 to 73.4)	
High (800+ µg/day over 365 days)	7/38 (18.4)	3/26 (11.5)	52.7 (12.1 to 230.0)	47.5 (9.5 to 236.7)	
Missing dose	16/38 (42.1)	8/26 (30.8)	37.5 (14.5 to 97.0)	26.3 (8.7 to 79.0)	



Risque Dose
dépendant



Exposure	Case patients (n=112)	Population controls (n=1120)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) for Denmark as a whole
COPD					15.6 (11.4 to 21.5)
Absent	58 (51.8)	1053 (94.0)	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)	
Present	54 (48.2)	67 (6.0)	16.2 (9.8 to 26.6)	13.1 (7.4 to 23.3)	
Present with no history of ICS use	13/54 (24.1)	31/67 (46.3)	7.9 (3.8 to 16.6)	7.6 (3.4 to 16.8)	
Present with ever use of ICS	41/54 (75.9)	36/67 (53.7)	24.6 (163.5 to 45.1)	19.6 (9.7 to 39.6)	
Ever use of ICS					
Current ICS use (within 6 months)	38/41 (92.7)	26/36 (72.2)	30.4 (15.9 to 58.0)	29.1 (13.3 to 63.8)	
Former ICS use (>6 months ago)	3/41 (7.3)	10/36 (27.8)	7.3 (1.9 to 28.6)	3.8 (0.9 to 16.8)	
Current use, mean daily dose of ICS					
Low (0–799 µg/day over 365 days)	15/38 (39.4)	15/26 (57.7)	21.9 (9.4 to 50.7)	28.1 (10.7 to 73.4)	
High (800+ µg/day over 365 days)	7/38 (18.4)	3/26 (11.5)	52.7 (12.1 to 230.0)	47.5 (9.5 to 236.7)	
Missing dose	16/38 (42.1)	8/26 (30.8)	37.5 (14.5 to 97.0)	26.3 (8.7 to 79.0)	
Current use, type of ICS					
Beclometasone	1/38 (2.6)	0			
Budesonide	16/38 (42.1)	15/26 (57.7)	22.2 (9.5 to 51.8)	19.8 (7.2 to 54.4)	
Fluticasone	21/38 (55.3)	10/26 (38.5)	42.3 (16.6 to 107.9)	40.8 (14.0 to 119.5)	

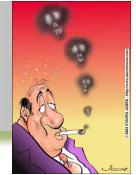


Risque Dose
dépendant

Risque Molécule
dépendant



The Environment and Disease: Association or Causation?



by Sir Austin Bradford Hill CBE DSC FRCP(hon) FRS
(*Professor Emeritus of Medical Statistics,
University of London*)

Meeting January 14 1965

(1) *Strength:*

(6) *Plausibility:*

(2) *Consistency:*

(7) *Coherence:*

(3) *Specificity:*

(8) *Experiment:*

(4) *Temporality:*

(9) *Analogy:*

(5) *Biological gradient:*



CSI, BPCO et MNT



- Critères de Bradford Hill de causalité
- Force:
 - OR= 29



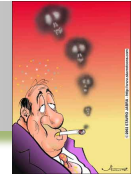
CSI, BPCO et MNT



- Critères de Bradford Hill de causalité
- Force: **OUI**
- CONSISTENCE: Non, une seule étude pour l'instant



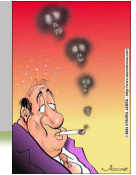
CSI, BPCO et MNT



- Critères de Bradford Hill de causalité
- Force: **OUI**
- CONSISTENCE: **NON**
- TEMPORALITE: utilisation actuelle ou passée



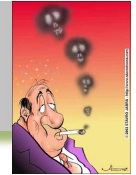
CSI, BPCO et MNT



- Critères de Bradford Hill de causalité
- Force: **OUI**
- CONSISTENCE: **NON**
- TEMPORALITE: **OUI**
- RELATION DOSE-EFFET:
 - Moins 799 $\mu\text{g}/\text{j}$ OR= 21.9
 - Plus de 800 $\mu\text{g}/\text{j}$ OR= 47.5



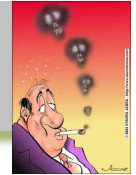
CSI, BPCO et MNT



- Critères de Bradford Hill de causalité
- Force: **OUI**
- CONSISTENCE: **NON**
- TEMPORALITE: **OUI**
- RELATION DOSE-EFFET: **OUI**
- SPECIFICITE
 - Risque lié à la BPCO ou aux CSI ?



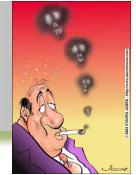
CSI ou BPCO ?



- **CSI associé à un plus haut risque d'infection à MNT**
OU
- **CSI = reflet de la sévérité de la BPCO**
- **Parmi les BPCO avec CSI**
 - 65% = pas d'exacerbations pendant l'année qui précède
 - =CSI probablement pas un reflet de la sévérité
- **Les plus hauts OR avec les plus hautes doses de CSI**
 - Même après ajustement sur corticothérapie systémique
 - Même après ajustement sur les comorbidités
 - = consistant avec le fait que CSI = vrai facteur de risque d'infection à MNT



CSI, BPCO et MNT



- Critères de Bradford Hill de causalité
- Force: **OUI**
- CONSISTENCE: **NON**
- TEMPORALITE: **OUI**
- RELATION DOSE-EFFET: **OUI**
- SPECIFICITE ?
- PLAUSABILITE: immunodépression locale



CSI et MNT



- **Parmi les effets des CSI**
 - Réduction de la production de TNF α par le macrophage
 - Dépletion en cellules T par induction de l'apoptose
 - Réduction de la réponse T



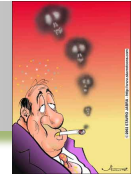
CSI, BPCO et MNT



- Critères de Bradford Hill de causalité
- Force: **OUI**
- CONSISTENCE: **NON**
- TEMPORALITE: **OUI**
- RELATION DOSE-EFFET: **OUI**
- SPECIFICITE ?
- PLAUSABILITE: **OUI**
- COHERENCE ET ANALOGIE
 - CSI augmente les autres types d'infection...
 - Et pour l'asthme ?



Asthme et CSI

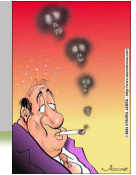


Asthma				
Absent	102 (91.1)	1097 (98)	1.0 (ref.)	1.0 (ref.)
Present	10 (8.9)	23 (2.1)	4.4 (2.1 to 9.4)	1.6 (0.6 to 3.9)
Present with no history of ICS use	1/10 (10.0)	2/23 (8.7)	5.0 (0.5 to 55.2)	4.3 (0.4 to 51.2)
Present with ever use of ICS	9/10 (90.0)	21/23 (91.3)	4.4 (2.0 to 9.6)	1.4 (0.5 to 3.7)
Ever use of ICS				
Current ICS use (within 6 months)	8/9 (88.9)	16/21 (76.2)	5.0 (2.1 to 11.7.)	1.5 (0.5 to 4.1)
Former ICS use (>6 months ago)	1/9 (11.1)	5/21 (23.8)	2.1 (6.2 to 18.1)	1.6 (0.5 to 9.7)
Current use, mean daily dose of ICS				
Low (0–799 µg/day over 365 days)	5/8 (62.5)	11/16 (68.7)	4.5 (1.6 to 13.1)	
High (800+ µg/day over 365 days)	0	2/16 (12.5)		
Missing dose	3/8 (37.5)	3/16 (18.8)	10.2 (2.1 to 50.6)	1.8 (0.3 to 11.9)
Current use, type of ICS				
Beclometasone	1/8 (12.5)	1/16 (6.2)	10.0 (0.6 to 159.9)	20.4 (1.2 to 341.0)
Budesonide	2/8 (25.0)	7/16 (43.8)	2.9 (0.6 to 13.8)	0.6 (0.1 to 4.2)
Fluticasone	5/8 (62.5)	8/16 (50.0)	6.3 (2.1 to 19.3)	1.5 (0.4 to 5.8)

Pas d'augmentation du risque après CSI...



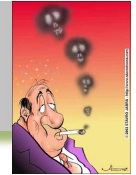
BPCO et pas asthme?



- **BPCO et asthme = facteur de risque d'infection à MNT**
- **Mais CSI semble seulement à risque pour les BPCO**
- **CSI = base du taritement de l'asthme**
 - Grande majorité des patients de l'étude avaient CSI
 - Vrai bénéfice pour les patients
 - Diminue l'inflammation
 - Peuvent donc limiter le risque d'infection à MNT



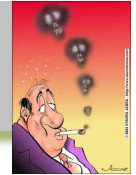
CSI, BPCO et MNT



- Critères de Bradford Hill de causalité
- Force: **OUI**
- CONSISTENCE: **NON**
- TEMPORALITE: **OUI**
- RELATION DOSE-EFFET: **OUI**
- SPECIFICITE ?
- PLAUSABILITE: **OUI**
- COHERENCE ET ANALOGIE: **OUI**



Risque dépendant de la molécule

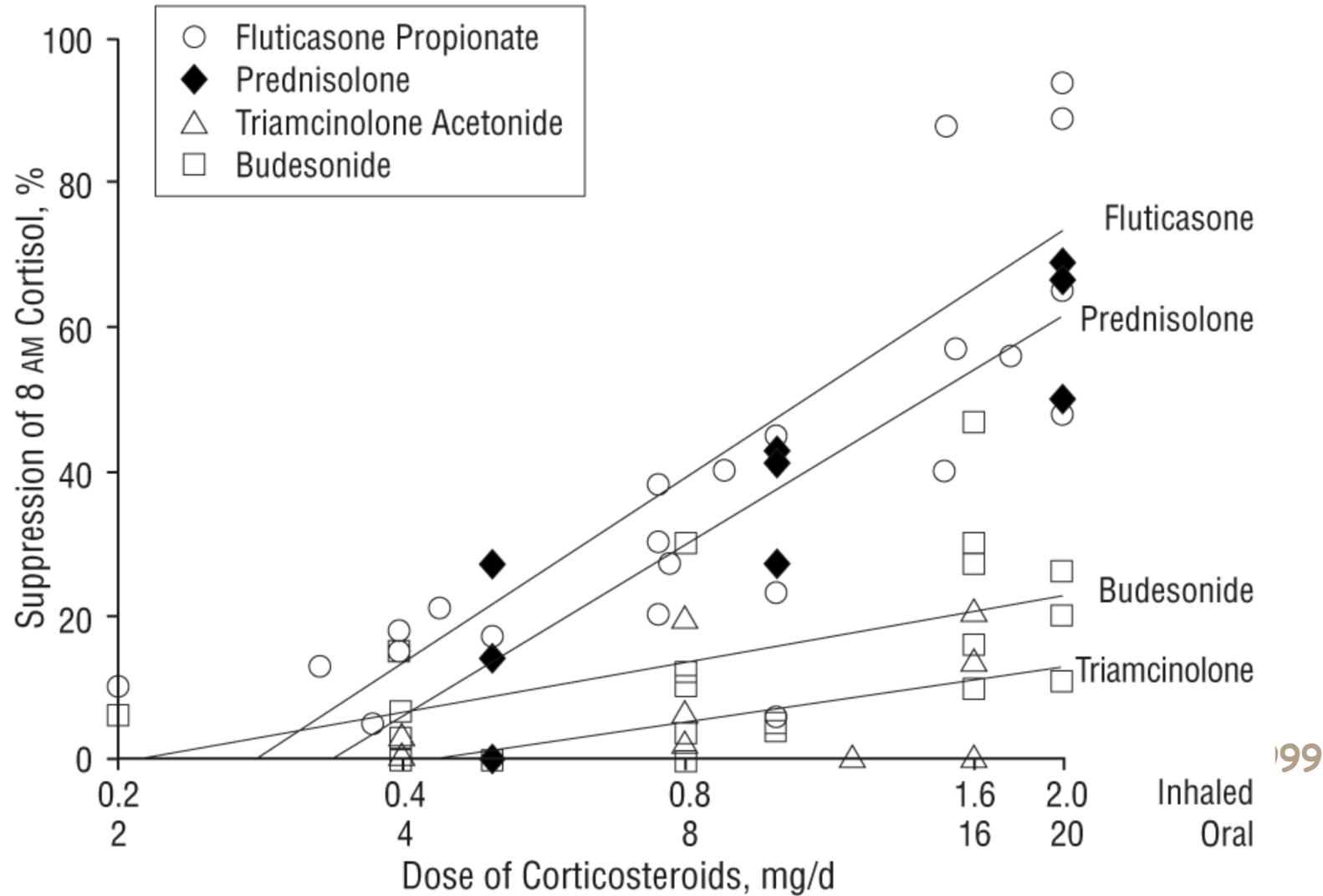
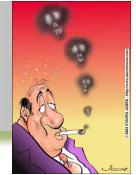


- **Risque plus important pour la fluticasone:**
 - OR budésonide= 19.8
 - OR fluticasone= 40.8
- **Clairance des CSI variable d'une molécule à l'autre**
 - Demi-vie budésonide = 4.6h
 - Demi-vie fluticasone = 7.7h
 - Demi-vie budésonide 60% plus courte que celle de la fluticasone

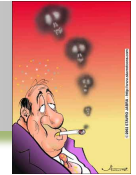
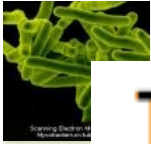
Esmailpour N, Eur J Pharm Sci 1998



CSI et immunosuppression cortisolée



199

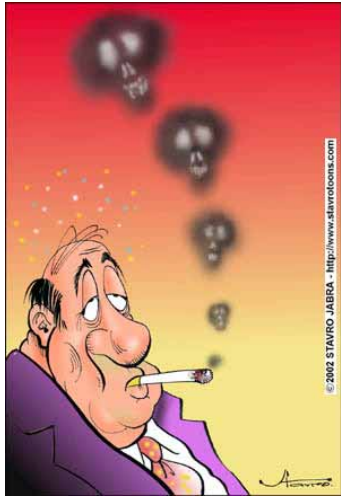
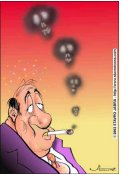


The yin and the yang of immunosuppression with inhaled corticosteroids

Sabroe I, et al. *Thorax* December 2013



- **Bénéfice clair des CSI dans l'asthme**
 - Diminue les exacerbations d'asthme
 - Améliore la fonction respiratoire
 - Par immunomodulation locale appropriée
- **Bénéfice potentiel des CSI**
 - Pour certains sous groupes spécifiques
 - A la dose la plus faible possible
- **Avec une augmentation du risque d'infection à MNT en général chez les patients BPCO**



+



+

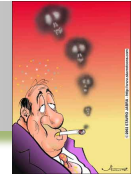


=





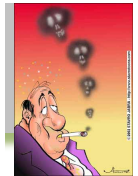
Et les macrolides ?



- Une des causes d'échec de traitement des infections à MAC = résistance aux macrolides
- Macrolides = pilier du traitement des infections à MAC
- Toujours en association avec d'autres molécules pour éviter l'émergence de résistances...
 - Monothérapie avec MAC = sélection de souches résistantes...
- Quid de la monothérapie au long cours par macrolides ?



Reduced risk of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis adults receiving long-term azithromycin



Nathalie Coolen ^{a,b}, Philippe Morand ^{a,c}, Clémence Martin ^{a,b}, Dominique Hubert ^{a,b},
 Reem Kanaan ^{a,b}, Jeanne Chapron ^{a,b}, Isabelle Honoré ^{a,b}, Daniel Dusser ^{a,b}, Etienne Audureau ^{a,d},
 Nicolas Veziris ^{e,f,g}, Pierre-Régis Burgel ^{a,b,*}

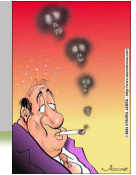
Multivariate analysis of risk factors for NTM in adult CF subjects.

	OR	SE	95% CI	P values
<i>All Cases (n = 41) vs. Controls (n = 155)</i>				
BMI < 18 kg/m ²	3.56	1.69	1.41 – 9.02	0.007
<i>A. fumigatus</i> colonization	2.51	1.05	1.11 – 5.71	0.03
Azithromycin	0.45	0.18	0.19 – 1.00	0.05
<i>ATS + Cases (n = 31) vs. Controls (n = 117)</i>				
BMI < 18 kg/m ²	3.21	1.65	1.17 – 8.78	0.02
<i>A. fumigatus</i> colonization	3.45	1.75	1.27 – 9.35	0.02
Azithromycin	0.40	0.20	0.15 – 1.05	0.06

Diminution du risque d'infection à MNT dans le groupe Azithromycine
 1 souche MAC résistante dans le groupe Azithromycine



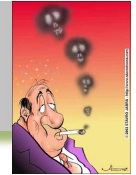
Macrolides et BPCO



- **Pas de données équivalentes à celle de la mucoviscidose**
 - En terme de risque d'infection à MNT
 - En terme d'intérêt !
- **Pas de réelles données permettant d'infirmer le risque de sélection de mutants résistants aux macrolides chez le patient muco**
 - 1 étude
 - Peu de patients
 - Mais intérêt en terme de « prévention »...
- **Et BPCO ≠ mucoviscidose**
 - Patients muco = principales MNT = *M. abscessus* !
 - Patients BPCO MAC >>> *M. abscessus*
 - Risque de sélection MAC résistants macrolides sous monothérapie macrolides démontré



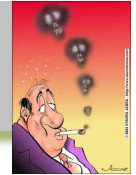
Macrolides et BPCO (2)



- **Pas d'intérêt de manière systématique**
- **Peut être dans un sous groupe spécifique**
- **Limiter la prescription dans cette population**
- **Et avant toute prescription: vérifier l'absence de MNT !**



Au total



- **Interaction majeure entre BPCO et MNT**
- **BPCO= FDR d'infection à MNT**
 - Parfois sous diagnostiqué !
 - Y penser en cas d'exacerbations répétées...peut être avant la mise sous CSI ou macrolides !
- **Infection à MNT**
 - Si pas de BPCO/ maladies respiratoires chroniques =les rechercher !
 - Accélère le déclin du VEMS...
- **ICS = augmente le risque d'infection à MNT ...**
 - Prescription à limiter aux patients réellement exacerbateurs fréquents...
- **Macrolides =**
 - Si indication : rechercher MNT avant toute prescription!



Merci

