



Les pneumopathies à MAC de l'immunodéprimé existent elles encore ?

Pr Claire Andréjak

Pneumologie CHU Amiens Picardie



Les pneumopathies à MAC de l'immunodéprimé existent elles encore ?

Plusieurs problèmes dans la question !

Est ce encore un problème d'actualité ?

Quel type d'infection à MNT chez l'immunodéprimé ?

Quel(s) immunodéprimés ?

Conflits d'intérêt

- Insméd (coordinatrice INS 212 et 312)

Plan

- MAC et VIH
- Quels facteurs de risque d'infections pulmonaires à MAC en 2018?
- Quels immunodéprimés en 2018 ?

Infections pulmonaires à MAC

- MAC= groupe de MNT
 - Principalement *M. avium*, *M. intracellulare* et *M. chimaera*
 - Mais aussi d'autres espèces reliées à ce complexe (*M. colombiense*, *M. triplex*....)
 - Principal complexe isolé en France
- MNT
 - = mycobactérie non tuberculeuse
 - Pathogène non strict de l'homme
 - Pathogène opportuniste
 - = terrain sous jacent

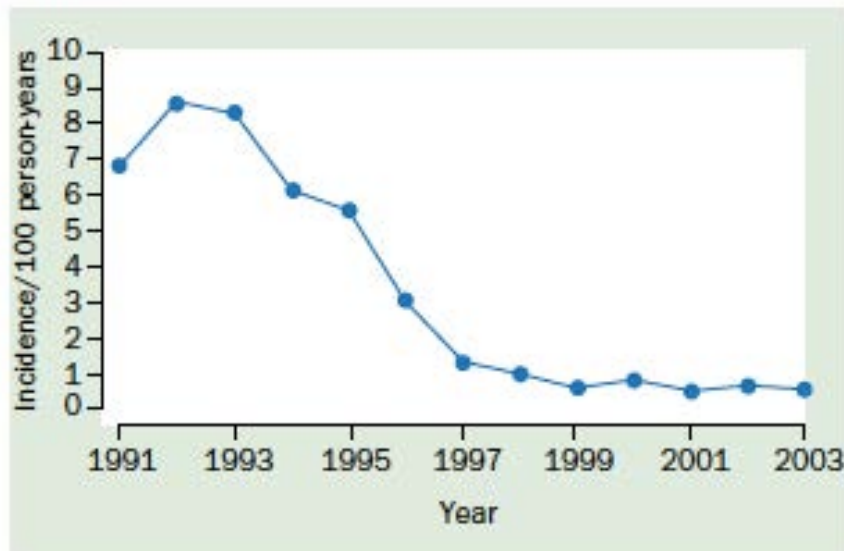
ÇA C'ÉTAIT
AVANT!

**MAC ET VIH
= MAC ET IMMUNODÉPRIMÉS IL YA
30 ANS...**

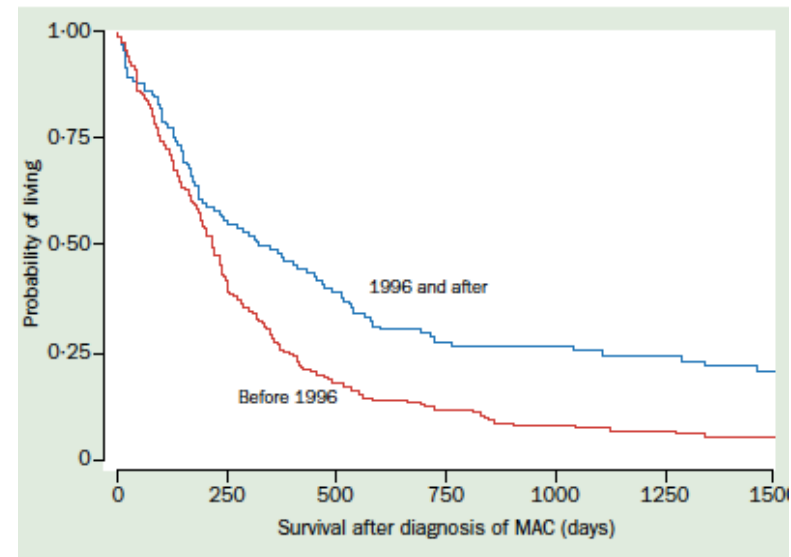
MAC et immunodéprimés il y a 30 ans...

- Majoritairement patients VIH+
- Une des pathologies opportunistes, classant stade SIDA
- Période où MAC devient la principale MNT isolée
- Nombreuses publications....

MAC et VIH en 2018



Nette diminution du nombre de cas



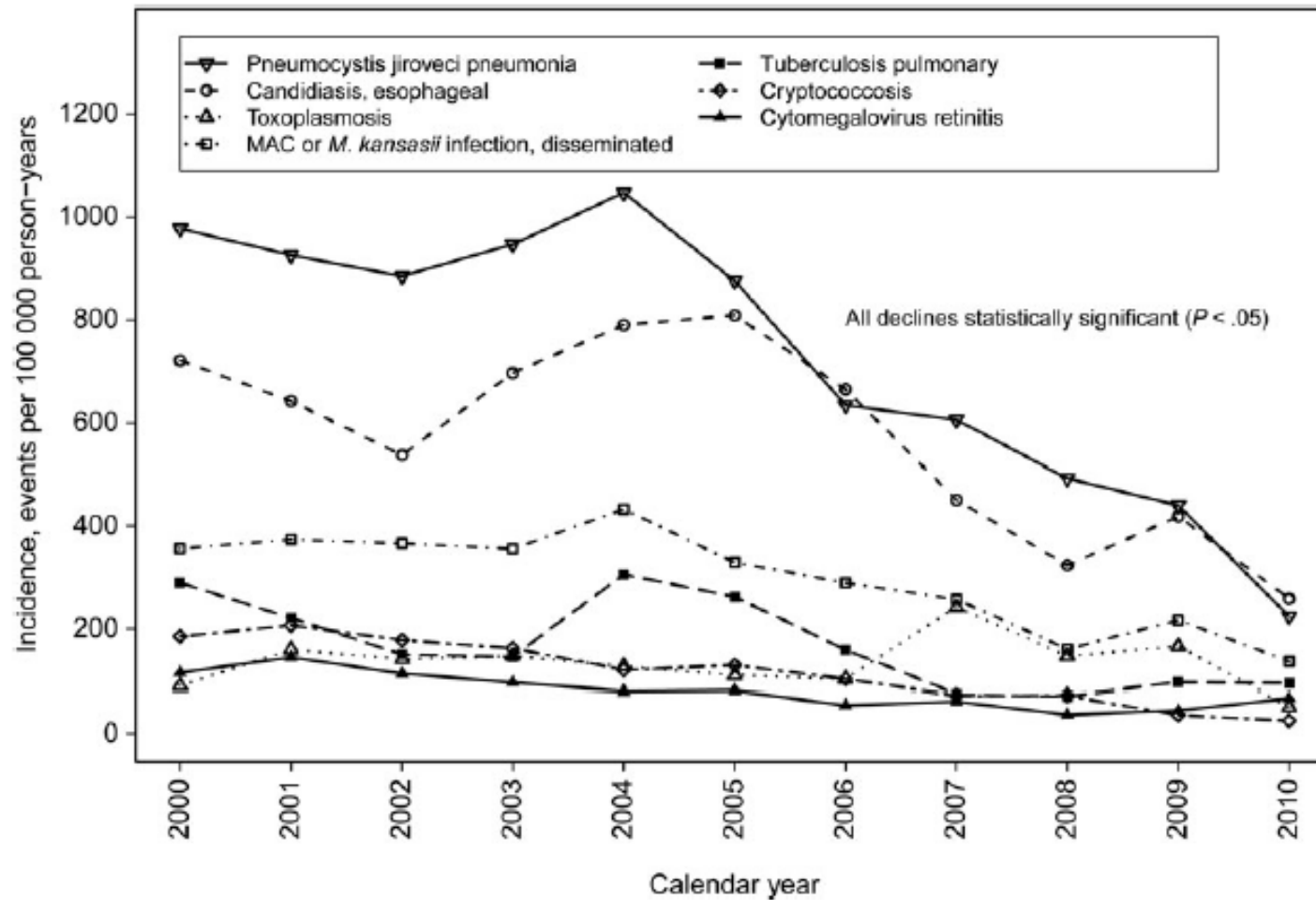
Nette amélioration du pronostic

Lancet Infect Dis 2004; 4: 557-65

8

GREPI
Groupe pour la Recherche et l'Évaluation de Pratiques Infectiologiques

6^{es}
JOURNÉES
du
GREPI



Quelle(s) infection(s) chez le patient VIH avec moins de 200 CD4+ ?

- Infections disséminées++
 - Inhalation MAC et rapidement dissémination via les lymphatiques
 - Atteinte essentiellement splénique, hépatique et médullaire
 - Fièvre, diarrhées, sueurs nocturnes
- Peu d'atteintes pulmonaires
- Infections pulmonaires uniquement chez des patients VIH avec ... comorbidités respiratoires (BPCO, DDB....) et pas forcément immunodéprimés !

Au total

- Infections à MAC du patient VIH+
 - Formes disséminées et non pulmonaires
 - Cas de plus en plus rares depuis l'apparition des traitements antirétroviraux
- Y - a t-il ~~encore~~ des infections (pulmonaires) à MAC en 2018... chez l'immunodéprimé ?



QUELS FACTEURS DE RISQUE D'INFECTIONS À MNT EN 2018 ?

Infections à MAC : facteurs de risque

- Pubmed
 - Avant 2000: 90% des publications concernent les patients VIH
 - Après 2000: 5% des publications concernent les patients VIH
- Changement d'épidémiologie....
- Et en 2018, quels facteurs de risque ?
- Exemple d'une cohorte de patients danois
 - Inclusion de tous les danois avec au moins 1 prélèvement positif
 - Puis parmi eux les patients avec les critères d'infections
 - Appariement par rapport à la population générale, avec appariement âge, sexe, zone de résidence (1 cas, 10 témoins)

Exposure	Cases (n=332), n (%)	Population controls (n=3320), n (%)	Adjusted OR* (95% CI)
Any chronic respiratory disease			
Absent	165 (49.7)	3115 (93.8)	1.0 (ref.)
Present	167 (50.3)	205 (6.2)	16.5 (12.2 to 22.2)
COPD			
Absent	192 (57.8)	3161 (95.2)	1.0 (ref.)
Present	140 (42.2)	159 (4.8)	15.7 (11.4 to 21.5)
Present, first COPD diagnosis			
Within 2 years	41 (29.3)	42 (26.4)	22.5 (13.1 to 38.5)
2–5 years earlier	39 (27.8)	30 (18.9)	16.2 (9.8 to 26.7)
>5 years earlier	60 (42.8)	87 (54.7)	12.9 (8.58 to 19.4)
Present, with hospitalised COPD exacerbation			
0 within last year	66 (47.1)	134 (84.2)	6.3 (4.2 to 9.4)
1 within last year	28 (20.0)	12 (7.5)	44.0 (21.8 to 88.9)
2 within last year	12 (8.6)	6 (3.7)	17.5 (5.6 to 54.7)
≥3 within last year	34 (24.2)	7 (4.4)	64.5 (28.5 to 146.2)
Asthma			
Absent	282 (84.9)	3249 (97.9)	1.0 (ref.)
Present	50 (15.1)	71 (2.1)	7.8 (5.2 to 11.6)
Pneumoconiosis			
Absent	329 (99.1)	3318 (99.9)	1.0 (ref.)
Present	3 (0.9)	3 (0.1)	9.8 (1.9 to 50.5)
Bronchiectasis			
Absent	314 (94.6)	3318 (99.9)	1.0 (ref.)
Present	18 (5.4)	2 (0.06)	187.5 (25 to 1417)
Previous tuberculosis			
Absent	277 (83.4)	3313 (99.8)	1.0 (ref.)
Present	55 (16.6)	7 (0.2)	178.3 (55.4 to 574.3)

Majoritairement pathologies respiratoires chroniques
Sinon corticothérapie ...

Andréjak et al, Thorax 2012

	Cases	Population controls
Overall Danish population	332	3320
Alcoholism-related conditions, n (%)	10 (8.9)	30 (2.7)
Any inhaled corticoids before diagnosis, n (%)	63 (56.2)	109 (9.7)
Any inhaled corticoids 180 days before diagnosis, n (%)	51 (45.5)	59 (5.3)
Any immunosuppressant 1 year before diagnosis, n (%)	32 (28.6)	69 (60.7)

Immunodéprimés dans les cohortes récentes d'infections à MNT

	Cohort 1, N = 368	Cohort 2, N = 118
Male	151 (41.0)	45 (38.1)
Age, years	72 ± 10	70 ± 10
Smoking history		
Current	20 (5.4)	4 (3.4)
Past	224 (60.9)	76 (64.4)
Never	114 (31.0)	38 (32.2)
Unknown	10 (2.7)	0 (0.0)
Comorbidity		
Respiratory diseases	110 (29.9)	41 (34.7)
Old pulmonary tuberculosis	31 (8.4)	24 (20.3)
Emphysema	40 (10.9)	14 (11.9)
Interstitial pneumonia	29 (7.9)	6 (5.1)
Lung cancer	31 (8.4)	6 (5.1)
Asthma	12 (3.3)	6 (5.1)
Bronchiectasis	20 (5.4)	5 (4.2)
Systemic diseases		
Chronic heart diseases	45 (12.2)	18 (15.3)
Diabetes mellitus	40 (10.9)	10 (8.5)
Collagen vascular diseases	27 (7.3)	13 (11.0)
Malignancy ^a	86 (23.4)	27 (22.9)
Chronic liver diseases	8 (2.2)	6 (5.1)
Neurological diseases	33 (9.0)	12 (10.2)
Chronic renal diseases	7 (1.9)	9 (7.6)
Steroid use	14 (3.8)	7 (6.0)
Immunosuppressant use ^b	19 (5.2)	5 (4.3)

Comorbidités =

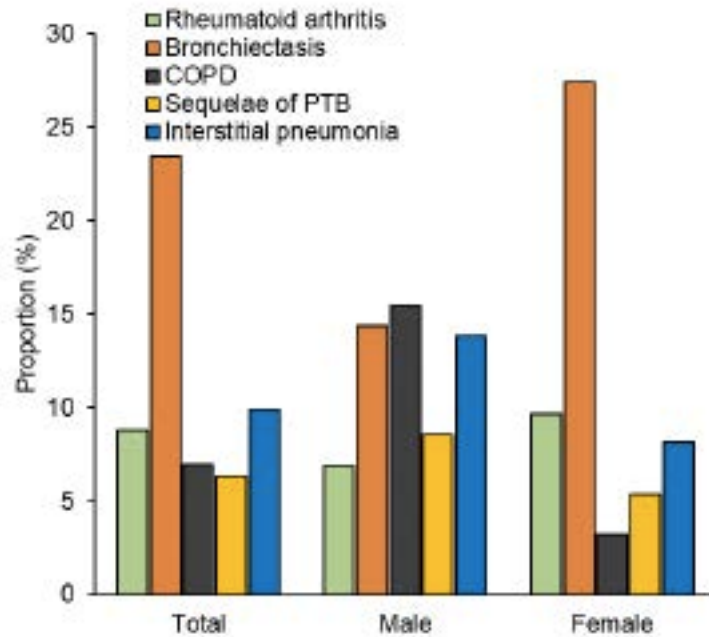
- Essentiellement pulmonaires
- Parmi les facteurs d'immunodépression:
 - Cancer
 - Corticothérapie
 - Immunosuppresseurs
- Pas de patients VIH

Kumagai *et al.* *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:436

Baseline Patient Characteristics	Met Case Criteria*	
	Microbiology during Follow-Up	Culture Conversion
Total	49	29 (59.2)
<i>Mycobacterium avium</i> complex	40	24 (60.0)
<i>Mycobacterium abscessus/chelonae</i> complex	6	3 (50.0)
Other (includes unspciated)	3	2 (66.7)
Treated	39	25 (64.1)
Not treated	10	4 (40.0)
Cavitation	12	8 (66.7)
No cavitation	37	21 (56.8)
Age ≥67 yr	22	10 (45.5)
Age <67 yr	27	19 (70.4)
Women	38	21 (55.3)
Men	11	8 (72.7)
COPD	19	12 (63.2)
No COPD	30	17 (56.7)
Bronchiectasis [†]	43	26 (60.5)
No bronchiectasis	6	3 (50.0)
Any steroid use [‡]	10	4 (40.0)
No steroid use	39	25 (64.1)

Seule cause d'immunodépression dans cette cohorte: corticothérapie

AnnalsATS Volume 14



Izumi et al, Annals ATS 2018

Pas de VIH...

Polyarthrite rhumatoïde... Anti TNF ?

	Definite NTM Disease (n = 335)
Age, years, mean ± SD	61.2 ± 16,5
Males	197 (58.8)
Comorbidity diagnosed before the NTM	
Myocardial infarction	22 (6.5)
Congestive heart failure	26 (7.8)
Cerebrovascular disease	20 (5.9)
Chronic pulmonary disease†	154 (46)
COPD	125 (37.3)
Asthma	46 (13.7)
Bronchiectasis	17 (5.1)
Cystic fibrosis	17 (5.1)
Connective tissue disease	17 (5.1)
Diabetes (I and II)	13 (3.9)
Moderate to severe renal disease	8 (3.4)
Solid cancer	30 (9)
HIV infection	8 (2.4)

Andréjak et al, AJRCCM 2010

2,4 % VIH... (tous plus de 200 CD4...)

5% maladies systémiques, 9% de cancers

Au total

- Actuellement:
 - Principaux facteurs de risque = pathologies respiratoires chroniques
 - Corticothérapie systémique ou inhalée
 - Peu ou pas de patients VIH



MAC ET IMMUNODÉPRIMÉS EN 2018

MAC et immunodéprimés

Table 1
Immunosuppressive conditions and risks for nontuberculous mycobacteria (NTM)

Underlying Disease or Treatment	No. of NTM Cases in References	Pulmonary (%)	Disseminated (%)	Skin/Soft Tissue/ Catheter (%)	Overall Risk/ Relative Risk (RR)	References
AIDS	972		(100)		24%	2
Hairy cell leukemia	9		(100)		5%	56
Hematopoietic stem cell transplant	97	18	9	70	0.4-4.9	
Hematologic malignancies	34	76	24		1.2%	55
Solid organ transplant	40	50	15	35	0.02 (various organs) 1.1 (lung) per 100 person-	49,51
Biological therapy for immune-mediated inflammatory diseases	123	56-67	8	35	74/100,000	15,25
Corticosteroid therapy for chronic respiratory disease	182	(100)			RR Oral: 8 Inhaled: 24.3	13,34

Formes
disséminées



Formes
pulmonaires



En 2018 (1)

- SIDA/VIH =
 - Très peu de patients VIH+ grâce aux traitements antirétroviraux
- Corticothérapie :
 - Per os: risque multiplié par 8 d'infections pulmonaires à MNT
 - Dose >15 mg/J ?
 - Inhalé: risque multiplié par 24,3 d'infections pulmonaires à MNT
 - Dose > 800 µg/J ?
 - Risque dose dépendant

Jick SS et al, Arthritis Rheum 2006
Dirac et al Am J Respir Crit Care Med 2012
Hojo et al Respiriology 2012,
Andréjak C et al Thorax 2013

En 2018 (2)

- Transplantation d'organes solides
 - Série de 293 cas:
 - Majorité de cas de transplantations pulmonaires (61%)
 - 26% des transplantés cardiaques et 31% des transplantés hépatiques
 - 17% de transplantés hépatiques
 - Majoritairement infections pleuro-pulmonaires
 - 100% des transplantés hépatiques infectés
 - 78,9% des transplantés pulmonaires
 - MAC et *M. abscessus*
- Cancers solides
 - Risque un peu augmenté du fait du traitement
 - Parmi eux plutôt cancer bronchique du fait des lésions parenchymateuses
- Maladies hématologiques: environ 1,2%

Knoll BM, Curr Infect Dis Resp 2014
Longworth SA et al, Transpl Infect Dis 2014
Chen CY et al. Eur J Clin Microbiol Dis 2016



En 2018 (3)

- Allogreffés de moëlle
 - Risque plus important avant la greffe et pendant la phase de reconstitution immune
 - Risque également lors des rejets du à m'augmentation des traitements immunosuppresseurs
 - Surtout infections de cathéter et bactériémie
 - 18% des cas infections pulmonaires
 - 28% MAC

Doucette K et al. Clin Infect Dis 2004

Quid des médicaments hors corticothérapie ?

Target	Example(s)	Element of NTM immune response targeted?				Theoretical risk for NTM †
		T cells	Mononuclear phagocytes	Key cytokines	Other Th1 cytokines	
TNF	Infiximab Certolizumab Adalimumab Etanercept Golimumab	N	N	Y	N	+++
IL-12/23	Ustekinumab	N	N	Y	N	+++
JAK	Ruxolitinib Tofacitinib	?	Y	Y	N	+++
CD52	Alemtuzumab	Y	Y	N	?	++
CD25/IL2R	Basiliximab Daclizumab	Y	?	N	?	++
CD3	Muromonab	Y	N	N	N	++
α 4-integrin component	Natalizumab	Y	Y	N	N	++
IL-6R	Tocilizumab	N	N	N	Y	+
CTLA-4 (agonist)	Abatacept Belatacept	N	Y	?	Y	+
IL-1R1/IL-1 β	Anakinra Rilonacept	N	N	N	Y	+
CD30	Brentuximab	Y	N	N	N	±
RANKL	Denosumab	Y	Y	N	N	±

Anti TNF +++

- Polyarthrite Rhumatoïde : risque multiplié par 5 à 10 chez les patients sous anti TNF α
 - 35 cas pour 100 000 patients pour étanercept
 - 116 pour infliximab
 - 122 par adalimumab

Winthrop et al, Ann Rheum Dis 2013

Et ceux a priori non responsables d'infections

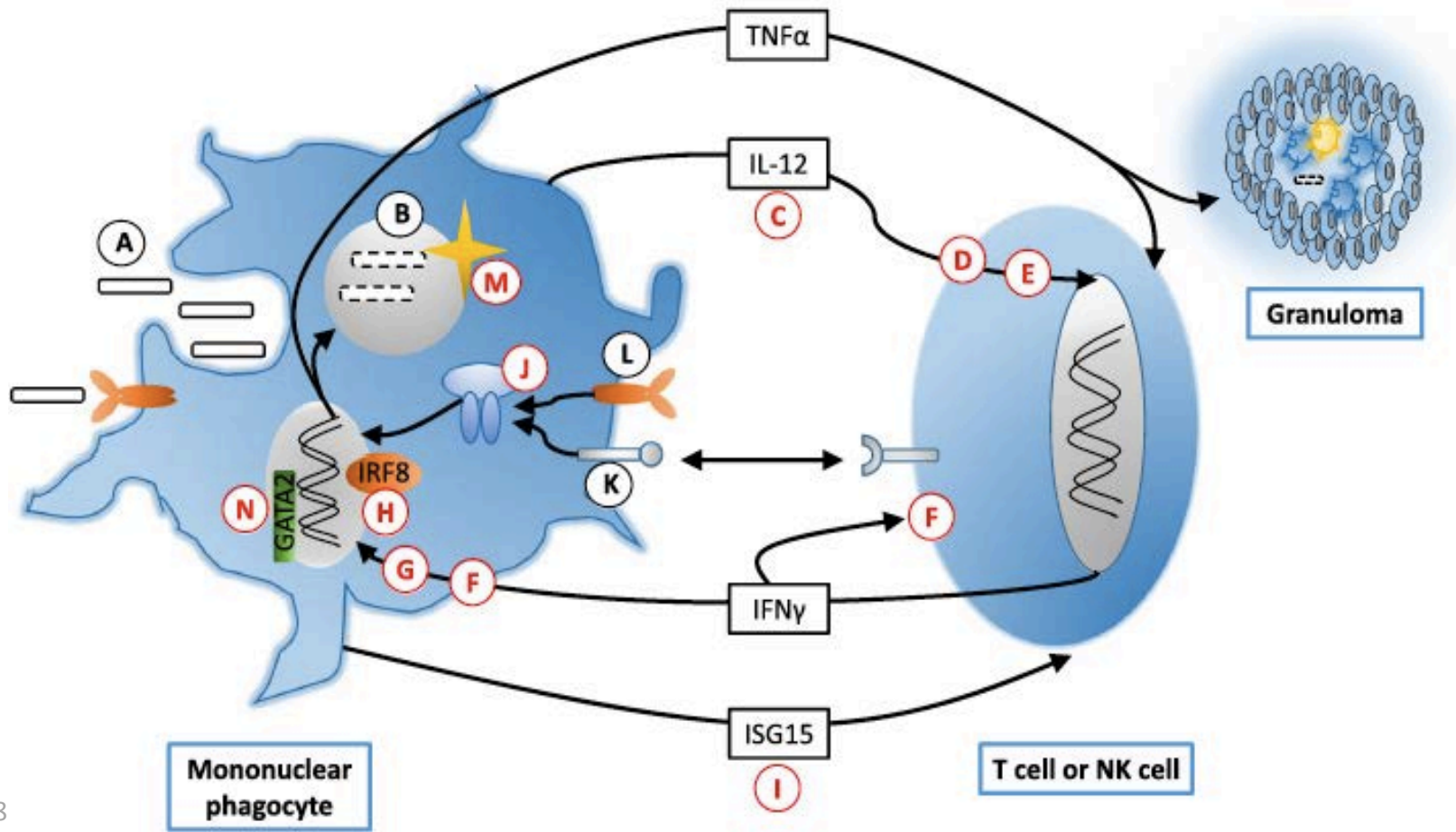
Target	Example(s)	Element of NTM immune response targeted?				Theoretical risk for NTM †
		T cells	Mononuclear phagocytes	Key cytokines	Other Th1 cytokines	
CD20	Rituximab * Ofatumumab *	N	N	N	N	-
BLyS/BAFF	Belimumab *	N	?	N	N	-
Btk	Ibrutinib *	N	?	N	N	-
HER-2/erbB	Trastuzumab Pertuzumab Erlotinib	N	N	N	N	-
VEGF/VEGFR	Bevacizumab Ranibizumab Aflibercept Axitinib Lapatinib	N	N	N	N	-
EGFR	Panitumumab Afatinib Gefitinib	N	N	N	N	-
BcrAbl	Bosutinib Nilotinib	N	N	N	N	-
C5	Eculizumab	N	N	N	N	-
IgE	Omalizumab	N	N	N	N	-
GPIIb/IIIa	Abciximab	N	N	N	N	-



Et les déficits primitifs immuns ?

- Le futur ?
 - Hypogammaglobulinémie
 - Atteinte axe IL12/interferon γ
 - Surtout MAC
 - Plus fréquents que l'infection VIH
 - Infections disséminées et pulmonaires
- Se poser des questions chez les patients « sans comorbidités connues » avec:
 - Infections pulmonaires à répétition sur « poumon sain »
 - Infections disséminées

Mécanismes



Novel STAT1 Alleles in a Patient with Impaired Resistance to Mycobacteria

Ines Ackerl Kristensen • Jens Erik Veirum •
Bjarne Kuno Møller • Mette Christiansen

Mutations in *GATA2* are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome

Anticytokine
Autoantibody-Associated
Immunodeficiency*

Sarah K. Browne

An association between pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex infections and biomarkers of Th2-type inflammation

Paul E. Pfeffer^{1,2}, Susan Hopkins¹, Ian Cropley¹, David M. Lowe^{1,3} and Marc Lipman^{1,4*}

Partial recessive IFN- γ R1 deficiency: genetic, immunological and clinical features of 14 patients from 11 kindreds

 GREPI
Groupement de Recherche en Pédiatrie
et Pneumologie Infantile



'Immunocompetent'

Host Associations

- Age > 65
- BMI low
- Female gender
- Greater height
- Mitral valve prolapse
- Thoracic skeletal abnormality
- Vitamin D deficiency

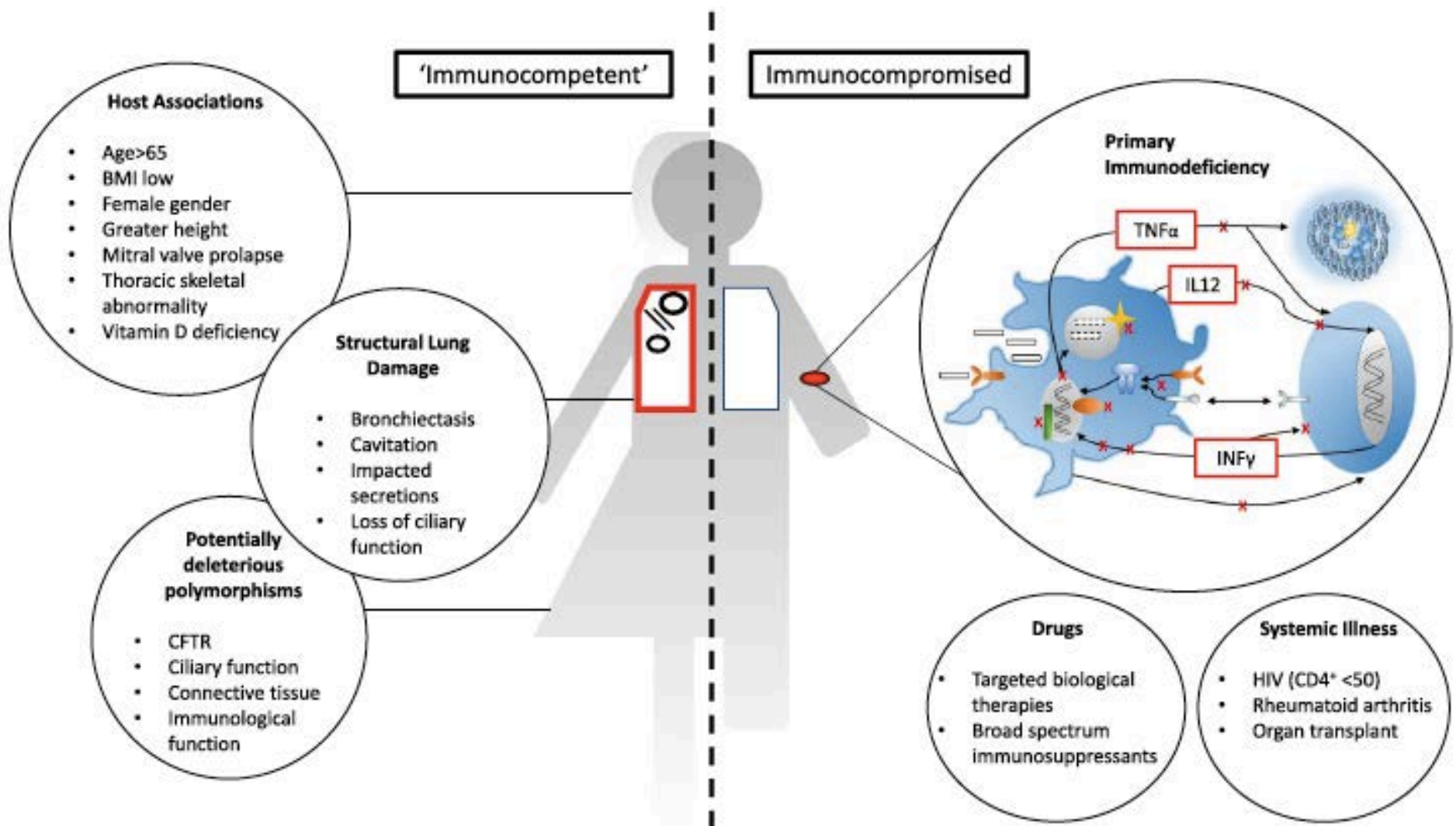
Structural Lung Damage

- Bronchiectasis
- Cavitation
- Impacted secretions
- Loss of ciliary function

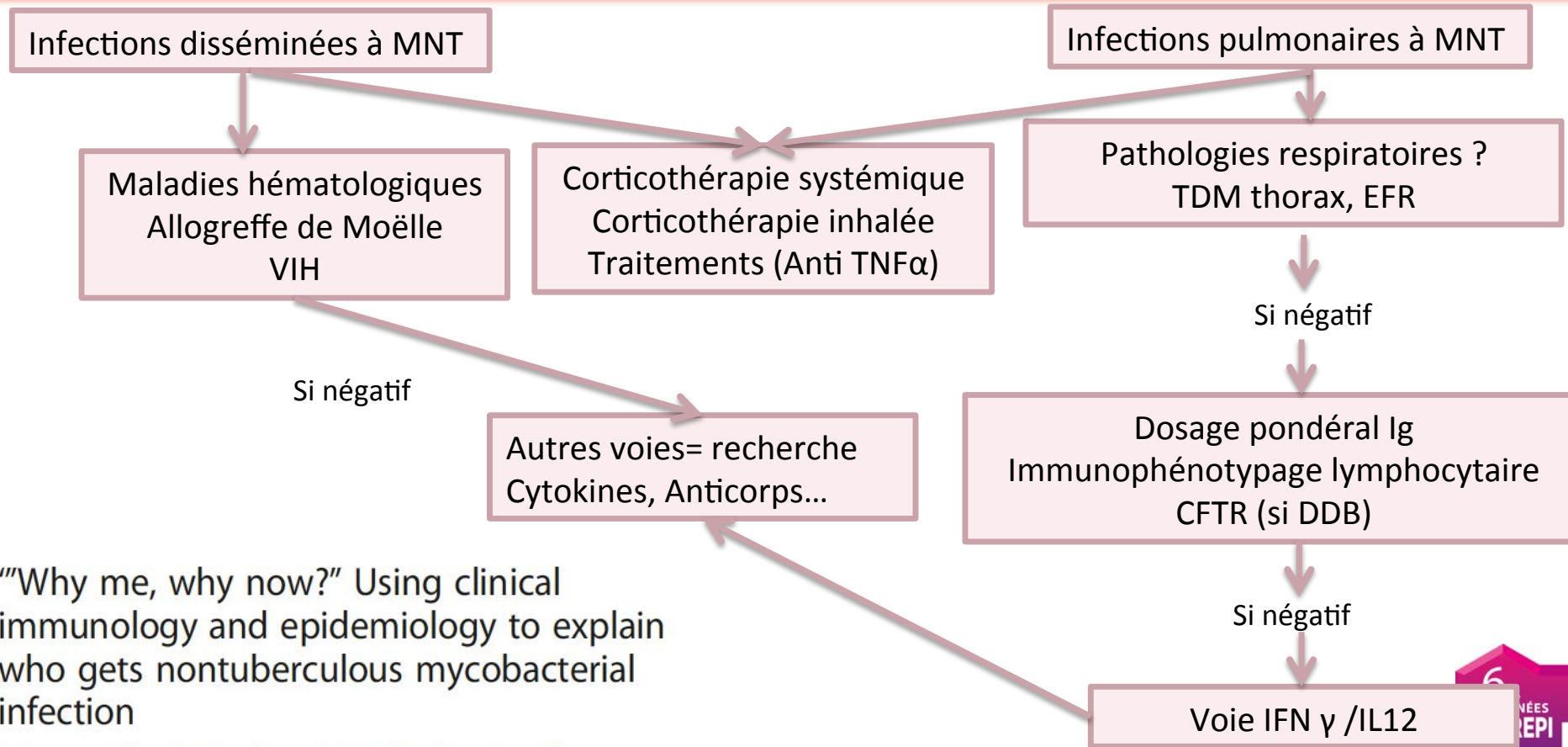
Potentially deleterious polymorphisms

- CFTR
- Ciliary function
- Connective tissue
- Immunological function





Infections à MNT



“Why me, why now?” Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection

M. Alexandra Lake^{1,2}, Lyn R. Ambrose³, Marc C. I. Lipman^{1,4} and David M. Lowe^{1,3*}

Au total

- Pneumopathie à MAC du patient VIH
 - N'a jamais vraiment existé...
- Infections disséminées à MAC ont quasi disparues
- Majorité de causes "locales" d'infections pulmonaires
- Immunodépression et MAC = souvent infections disséminées
 - En 2018 = médicaments ++++
 - Voie IFN/IL12
- Mais penser quand même à rechercher une immunodépression chez un patient avec infections pulmonaires récidivantes "sans comorbidités respiratoires"
 - Corticothérapie
 - Voie IFN γ /IL12



Jeudi 28 novembre
Vendredi 29 novembre 2019

Campus Capgemini
Les Fontaines -
67 route de Chantilly
Gouvieux
60501 Chantilly Cedex
France

7^{es} JOURNÉES
du GREPI

GREPI
Groupe pour la Recherche et l'Enseignement en Pneumologie Infantile

SPiF

Organisation Margaux Orange – Tél. 01 42 21 15 25 – email : JourneesGREPI@margauxorange.com

GREPI
Groupe pour la Recherche et l'Enseignement en Pneumologie Infantile

6^{es} JOURNÉES
du GREPI