

Pronostic des patients colonisés et infectés à mycobactéries non tuberculeuses au Danemark entre 1997 et 2007.

Andréjak C, Lescure FX, Thomsen VØ, Johansen IS, Benfield TL, Sørensen HT, Thomsen RW

Infections à mycobactéries non tuberculeuses

- Pronostic réputé sombre
 - 69% à 3 ans pour infections à *M. xenopi*
 - Etudes en population générale limitées
- Pronostic différent selon
 - Espèce ?
 - Sévérité de la maladie (infection/colonisation)?
 - Comorbidités ? Âge ?

Andréjak et al, Thorax 2009

Danemark

- « When an entire country is a cohort ! »

Frank L, Science 2000:2398

- Numéro unique pour chaque habitant = lien entre différentes databases
- Enregistrement de tout passage chez le médecin généraliste ou à l'hôpital (diagnostic, comorbidités, biologie, radiologie)
- Mise à jour quotidienne du devenir des patients
- Recherche mycobactéries uniquement faite au Sérum Statens Institut, Copenhague, Danemark

Méthodes

- Objectif principal
 - Évaluer la survie des patients ayant au moins un prélèvement positif à Mycobactéries non tuberculeuses (NTM)
 - Rechercher les facteurs pronostiques associés
- Critère de jugement principal : décès
- Critères d'inclusion:
 - Tout Danois âgé de plus de 15 ans
 - Ayant au moins un prélèvement positif à NTM
 - Isolé au Statens Serum Institut entre 1997 et 2007

Définitions

- Adaptation des critères ATS/IDSA 2007 d'infection à NTM
Griffith et al, Am J Respir Crit Care Med 2007
- Infection certaine :
 - Plus de 3 prélèvements positifs
OU
 - 3 prélèvements positifs
 - Dont au moins un prélèvement dirigé selon les données radiologiques OU
 - Dont au moins un prélèvement est un LBA, une biopsie bronchique ou un prélèvement pleural
OU
 - Quelque soit le nombre de prélèvements, au moins une biopsie pulmonaire chirurgicale
- Colonisation
 - 1 seul prélèvement positif sauf s'il s'agit d'une biopsie pulmonaire chirurgicale, un LBA
 - Présence de prélèvements positifs à *M. tuberculosis*
- Infection possible: tous les autres patients

Statistiques

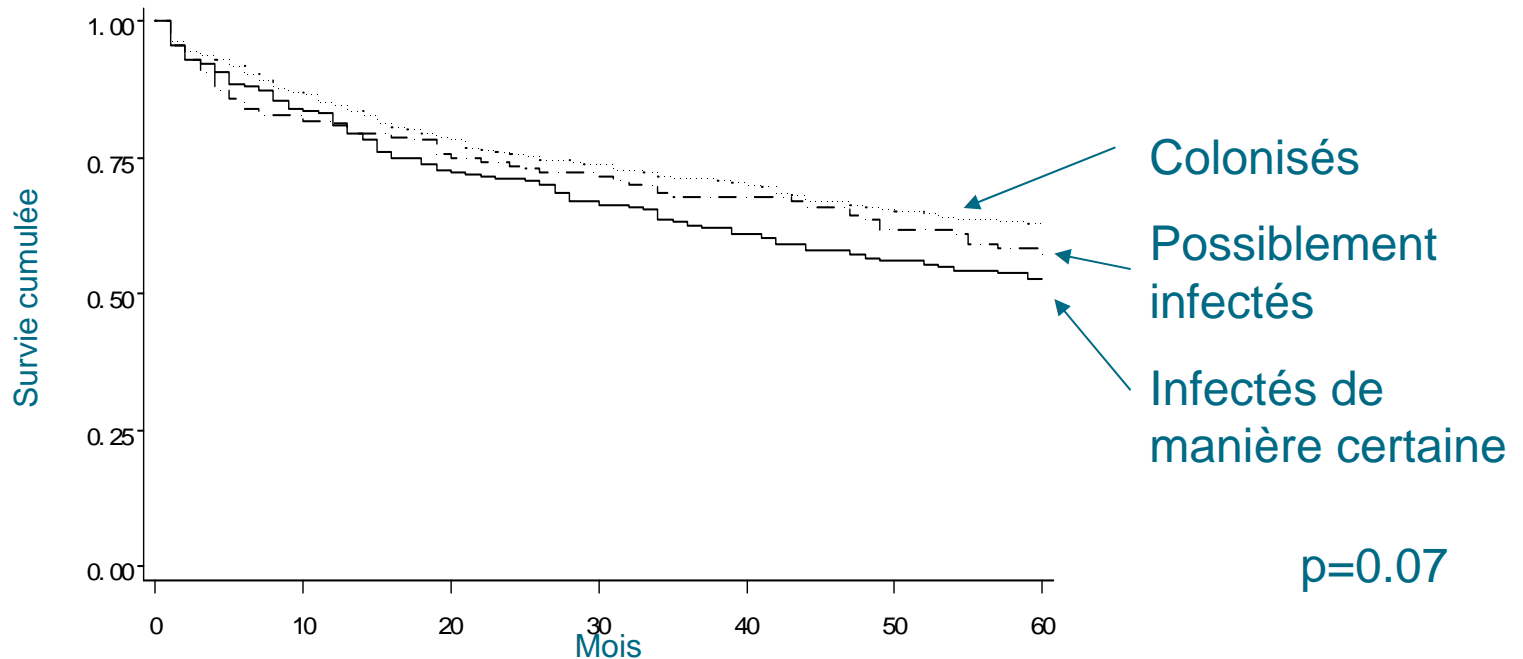
- Survie cumulée par analyse de Kaplan-Meier
- Régression de Cox: calcul des HR bruts et ajustés sur
 - Espèce
 - Statut par rapport à l'infection
 - Âge
 - Comorbidités selon le score de Charlson (bas, moyen, élevé)
 - Sexe
- Comorbidités considérées soit au moment du diagnostic, soit sur l'ensemble de la vie du patient
- Deuxième analyse en considérant tous les patients avec *M.gordonae* comme colonisés

Population

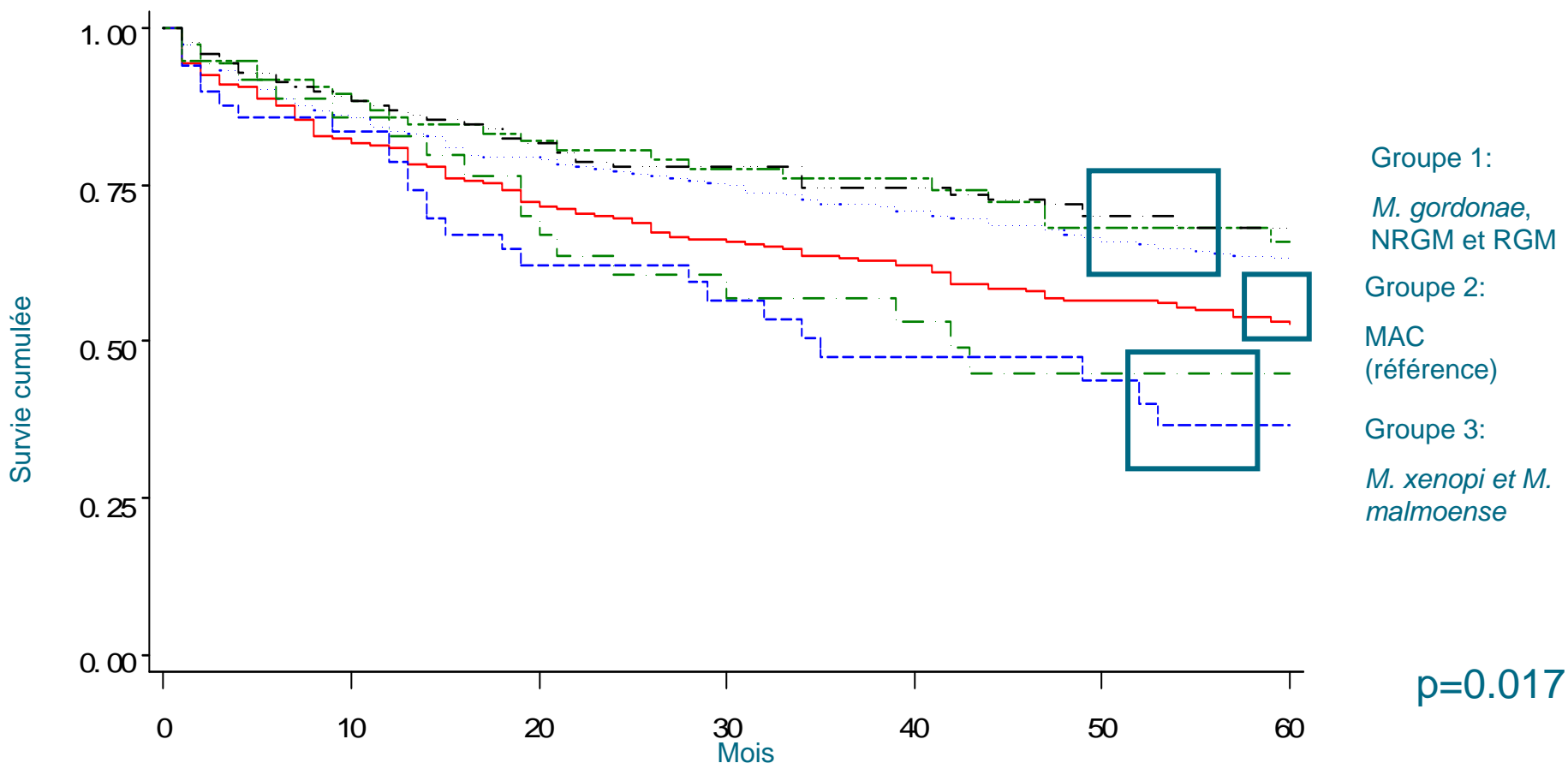
- 1088 patients
 - 292 patients avec une infection certaine à NTM
 - 184 patients avec une infection possible
 - 90% de l'échantillon revu = infection réelle
 - 612 patients avec une colonisation
- Principales mycobactéries:
 - *M. avium* complex (33% de l'ensemble, 57% des infectés)
 - *M. goodii* (37% de l'ensemble, 5% des infectés)
 - *M. xenopi* (4% de l'ensemble, 8% des infectés)
 - *M. malmoense* (3,5% de l'ensemble, 8% des infectés)
- Parmi les dossiers examinés, plus de 80% des patients ayant une infection certaine ont été traités correctement

Devenir

- Mortalité à 3 et 5 ans
 - Infectés 33,6 et 40,1%
 - Colonisés 27,3 et 33,5%



Survie selon l'espèce de NTM (Kaplan-Meier)



Analyse multivariée (Cox)

- Ajustement sur espèce, statut vis-à-vis infection, âge , comorbidités, sexe
- A 5 ans
 - Infection certaine HR 1.15, IC 95% 0.90-1.51 (référence = colonisation)
 - Comorbidités: Charlson élevé HR 2.97 IC 95% 2.20-4.01 (référence Charlson bas)
 - Âge > 65 ans: HR 9.17 IC 95% 4.98-16.86 (référence âge <40 ans)
 - Femme 0.73 IC 95% 0.60-0.91 (référence homme)
 - Espèce: *M. xenopi* (référence *M. avium* complex)
 - HR 1.51, IC 95%: 0.99-2.33 (comorbidités au moment du diagnostic)
 - HR 1.6, IC 95% 1.04-2.45 (comorbidités en général)
- Résultats identiques lorsqu'on considère tous les patients ayant un prélèvement à *M.gordonae* comme colonisés

Limites du travail

- Possibilité d'erreurs de codage
- Manque de données cliniques et radiologiques
 - Mais 90% des probables infectés sont infectés selon ATS/IDSA 2007
- Pas de prise en compte du traitement
- Mais inclusion de l'ensemble des Danois ayant au moins un prélèvement positif à NTM
- Première étude incluant patients infectés et colonisés
- Ajustement de la survie sur les principales comorbidités

Mortalité des infections à NTM = élevée

- Ne semblant pas différente selon le statut vis-à-vis de l'infection
 - Biais: patients avec infection certaine= patients traités
 - Critères ATS/IDSA adaptés ?
- Différente selon le type de mycobactérie
 - *M. xenopi* semblant associée à un plus mauvais pronostic que MAC
- Liée aux comorbidités et à l'âge
 - Comorbidités = probable FDR d'infection à NTM (BPCO, DDB...)
 - Mycobactérie avec le plus de comorbidités = *M. xenopi*
 - Comorbidités = facteur pronostique dans toute pathologie
 - Intérêt d'une analyse de survie relative...
- Liée au sexe
 - Meilleure survie chez la femme: forme différente, terrain différent ?

En conclusion

- Pronostic des patients ayant une infection (traitée) à NTM sombre, proche de celui des colonisés
 - A comparer à celui de la population générale
 - Critères ATS/IDSA adaptés ?
- Facteurs associés à un mauvais pronostic
 - Haut niveau de comorbidité
 - Âge
 - Sexe masculin
- *M. xenopi* = NTM associée à un plus mauvais pronostic
- Travail à poursuivre (augmentation puissance, et analyse de survie relative)

Un grand merci

- Au CMIT qui, grâce à la bourse de recherche 2008, m'a permis le séjour au Danemark et la réalisation de ce travail
- A l'équipe danoise qui m'a accueillie et aidée dans la réalisation de ce travail
- Au RECIF (Réseau d'Epidémiologie Clinique International Francophone)