

Pneumonie de l'immunodéprimé

Diagnostic et prise en charge

DESMIR d'Ile-de-France

24 avril 2024

Etienne de Montmollin

Médecine Intensive et Réanimation Infectieuse
Hôpital Bichat - Claude Bernard, AP-HP, Paris



AP-HP. Nord
Université
Paris Cité



Université
Paris Cité



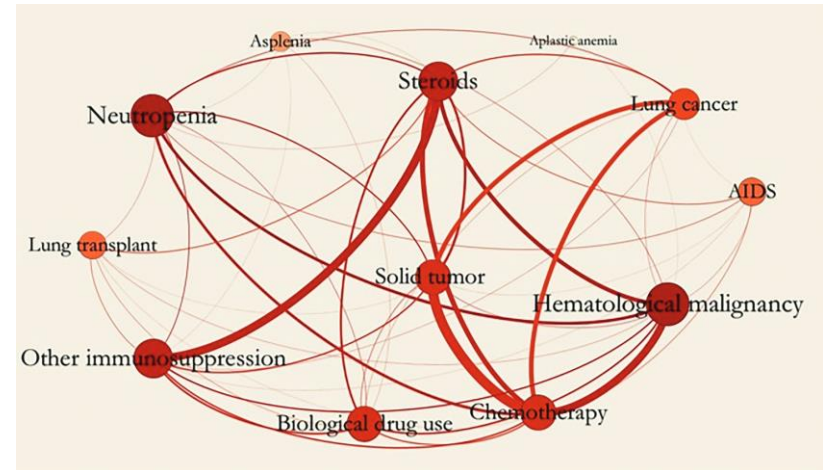
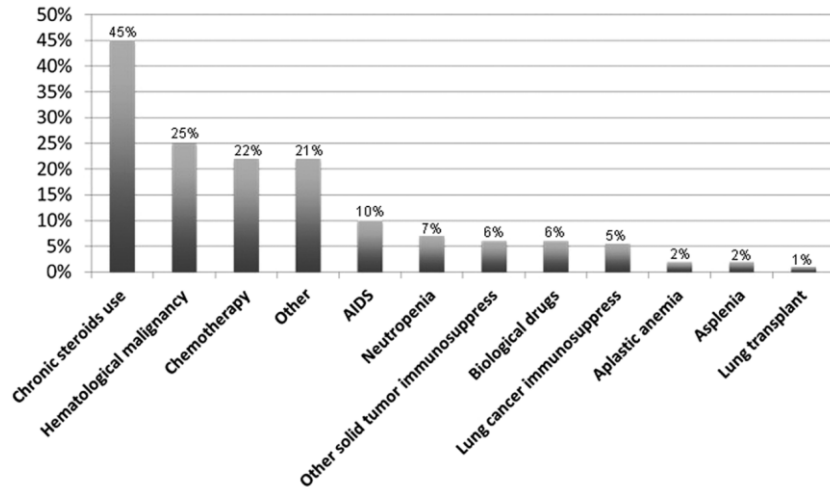


Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer en rapport avec cette présentation

Epidémiologie

▷ Patients immunodéprimés de plus en plus nombreux

- 2.7% de la population US
- 18% des patients admis pour CAP



Vignette clinique

- ▷ Homme, 75 ans
- ▷ Evalué pour insuffisance respiratoire aiguë
- ▷ ATCD
 - Mélanome métastatique avec atteinte osseuse vertébrale et épidurite T11
 - 12/03 : début immunothérapie par anti-BRAF (Dabrafénib + trametinib) et corticothérapie systémique prednisone 1mg/kg
- ▷ Anamnèse
 - 21/04 : AEG, diarrhées non glairo-sanglantes. PEC par réhydratation.
 - 23/04 : hypoxémie nécessitant O₂ 9L/min, polypnée, tirage. T° 38,4. PA conservée

Radiographie de thorax



Question 1

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques?

IRA de l'immunodéprimé : 4 éléments clés

Toujours considérer les pathogènes de l'immunocompétent

- Pneumocoque, Legionella, Hemophilus, etc..
- Certaines bactéries sont plus fréquentes : Staph doré, Pseudomonas, entérobactéries

Le type d'immunodépression va orienter la recherche de pathogènes

- Immunodépression cellulaire/humorale/neutropénie
- Délai / profondeur de l'immunodépression

Plusieurs pathogènes peuvent cohabiter

Pensez aux causes non infectieuses ++

- Spécifique pathologie sous jacente / Toxicité médicamenteuse pulmonaire
- Cardiogénique

Immunodépression : un statut hétérogène

Immunodépression T

Causes

- VIH
- Hémopathies lymphoïdes T
- Corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus, MMF, azathioprine, alemtuzumab, ibrutinib, fludarabine

Pathogènes

- Virus ++ : herpes virus
- Fongique : cryptococcose, aspergillus, mucorales
- Bactéries : BK, Listeria, Nocardia
- Parasitaires : toxoplasmose

Immunodépression B, hypogammaglobulinémie

Causes

- Myélome, LLC
- Déficit en complément
- Asplénie
- Rituximab

Pathogènes

- Bactéries : pneumocoque, méningo, Hemophilus
- Virus : VZV, CMV

Neutropénie

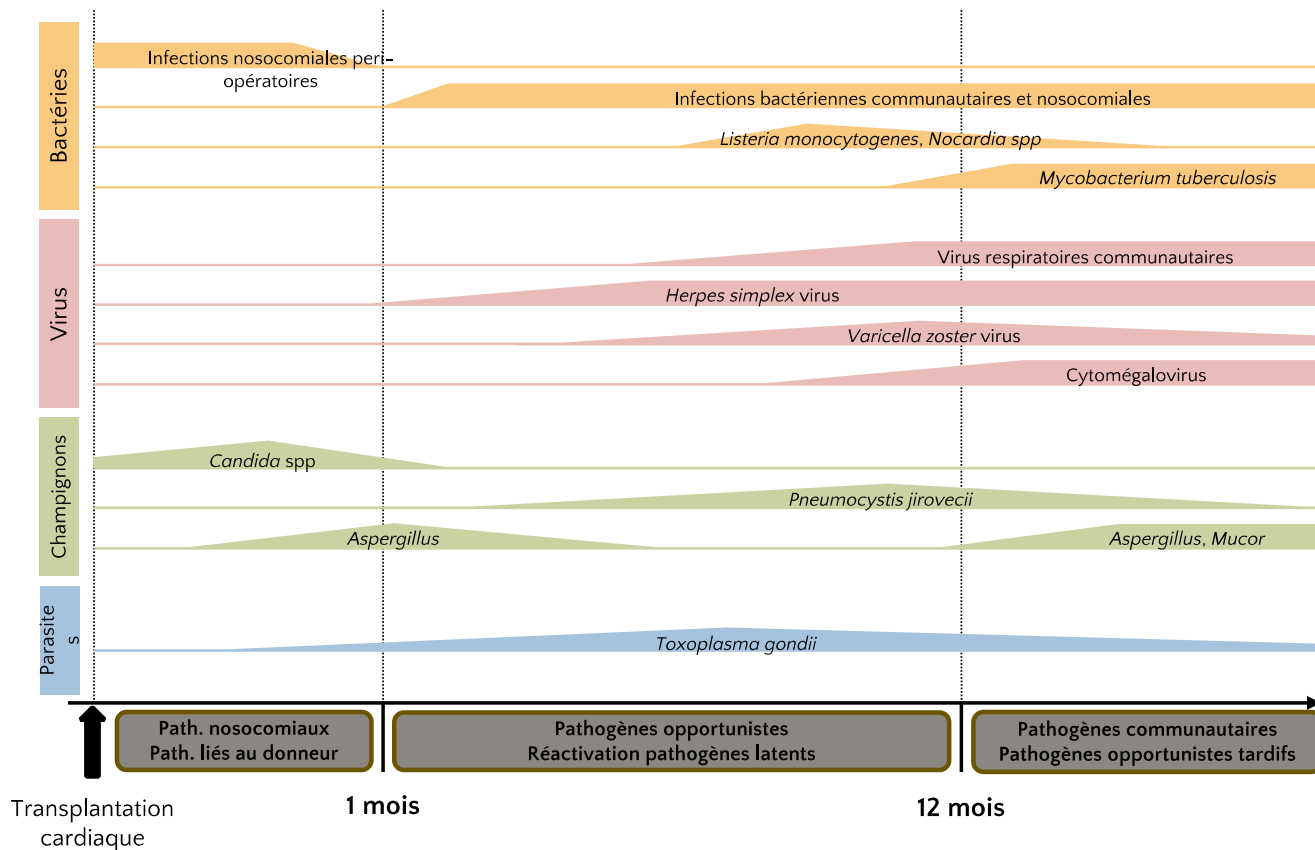
Causes

- Insuffisance médullaires
- Chimiothérapies cytotoxiques

Pathogènes

- Bactéries
- Fongique : aspergillus, mucorales
- Virus : CMV, HSV

Immunodépression : un statut hétérogène



Algorithme

1

Localized infiltration

Initial treatment ineffective or pneumonia occurring during antimicrobial use

2

Pneumonia of drug-resistant bacteria is considered

Pseudomonas aeruginosa
Serratia
Aspergillus
Cryptococcus
Nocardia
Actinomyces
Legionella
Mycobacterium tuberculosis
 Non-tuberculosis mycobacteria

3

When treatment is ineffective

Neutropenia

Humoral immunodeficiency

Cellular immunodeficiency

Diffuse infiltration

Aspergillus
Pneumocystis
 Cytomegalovirus
Mycobacterium tuberculosis

Pneumococcus
Haemophilus influenzae

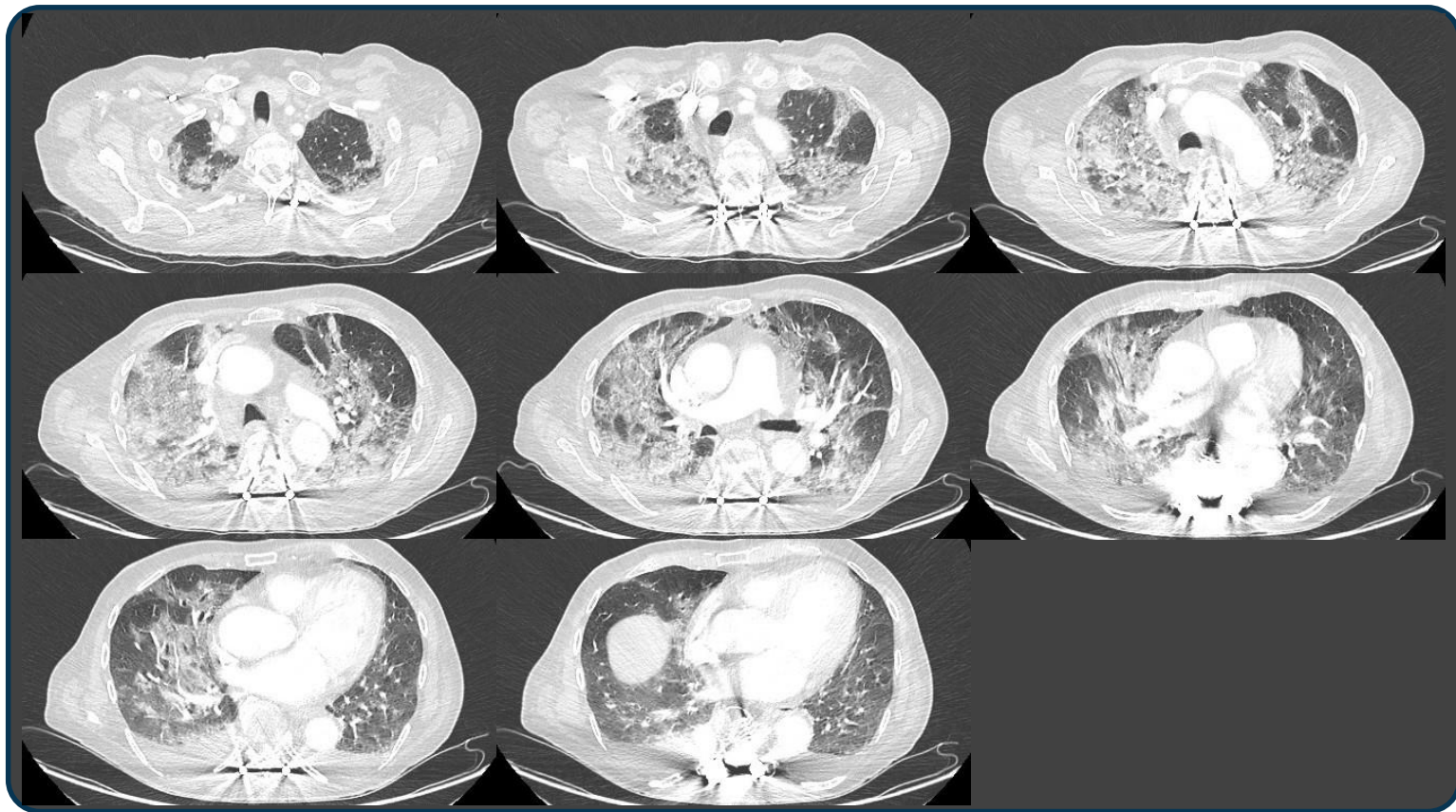
Pneumocystis
 Cytomegalovirus
 (rare in HIV patients)
Mycobacterium tuberculosis
 Non-tuberculosis mycobacteria
Cryptococcus
Nocardia
 Herpes simplex virus
 RS virus
 Varicella, herpes zoster virus
 Adenovirus
 Parainfluenza virus
Legionella
Pneumococcus
 (considered in HIV patients)

1

The following should always be considered:

Pulmonary lesions related to the underlying disease
 Drug-induced pneumonia associated with treatment of the underlying disease

Suite de la vignette : TDM thoracique



Bilan biologique

NFS			
Leucocytes	4.93	G/L	
PNN	4.64	G/L	
Lymphocytes	0.16	G/L	
Hémoglobine	7.9	g/dL	
Plaquettes	130	G/L	

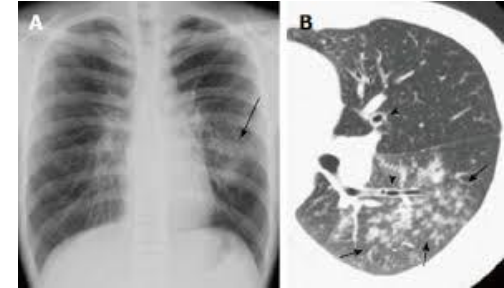
Biochimie			
Na	137	mmol/L	
K	3.6	mmol/L	
Urée	7.8	mmol/L	
Créatininémie	80	μmol/L	
ASAT/ALAT	35/21	U/L	
GGT	32	U/L	
Bilirubine totale	4	μmol/L	
LDH	589	U/L	
PCT	1.67	μg/L	
NT Pro-BNP	4000	ng/L	

Question 2

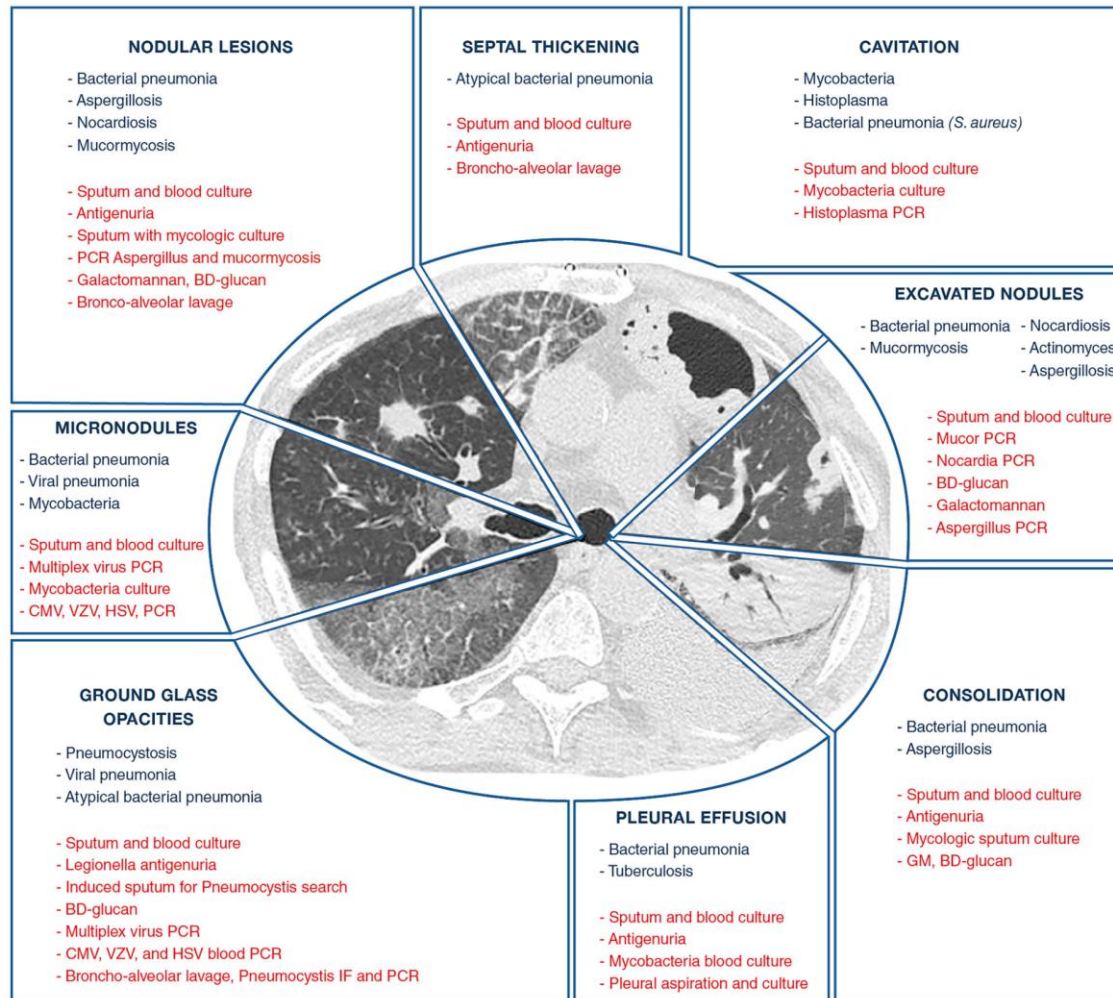
Affinez-vous vos hypothèses
diagnostiques?

Apport de la TDM thoracique

- ▷ Meilleure Se et Sp pour la diagnostic de CAP
- ▷ Informatif sur parenchyme et médiastin
- ▷ Diagnostics différentiels



	Physician CAP Probability Level after Chest CT Scan				Total	Changes in Classifications	
	Definite	Probable	Possible	Excluded		Number	Modification Rates (95% CI)
Physician CAP probability level before chest CT scan							
Definite	107	15	10	11	143 (44.8%)	36	25.2% (18.1–32.3)
Probable	41	16	13	48	118 (36.9%)	102	86.4% (80.3–92.6)
Possible	12	4	7	31	54 (16.9%)	47	87.0% (78.1–96)
Excluded	2	0	0	2	4 (1.25%)	2	50.0% (1.0–99.0)
Total	162 (50.8%)	35 (10.9%)	30 (9.4%)	92 (28.8%)	319	187	58.6% (53.2–64.0)



Question 3

Quels examens microbiologiques demandez vous?

L'arsenal diagnostique à disposition

Nasopharynx

Viro

- PCR multiplex

Sang

Bactério

- Hémocultures

Myco

- PCR asperg/mucor
- BD-Glucan, Ag asperg
- PCR cryptocoque

Viro

- PCR HSV/VZV/CMV

Parasito

- PCR toxoplasmose

LBA

Bactério

- ED, culture, nocardia, BK
- PCR multiplex

Viro

- PCR HSV/CMV/VZV
- PCR multiplex

Myco

- ED, culture
- PCR asperg/mucor
- Ag aspergillaire
- PCR Pneumocystis
- PCR cryptocoque

Parasito

- ED
- PCR toxoplasmose

Urines

Bactério

- Antigénuries

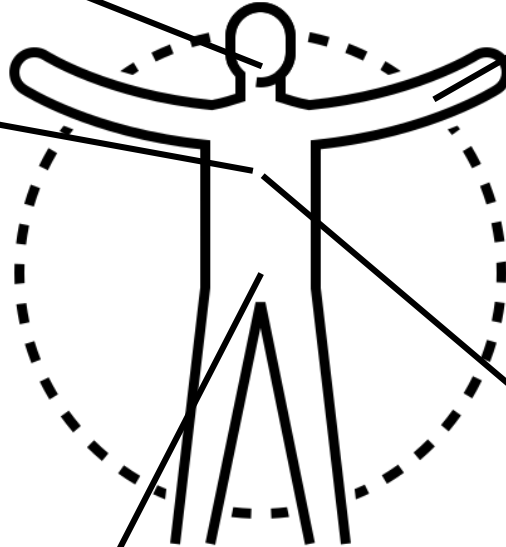
ECBC

Bactério

- ED, culture

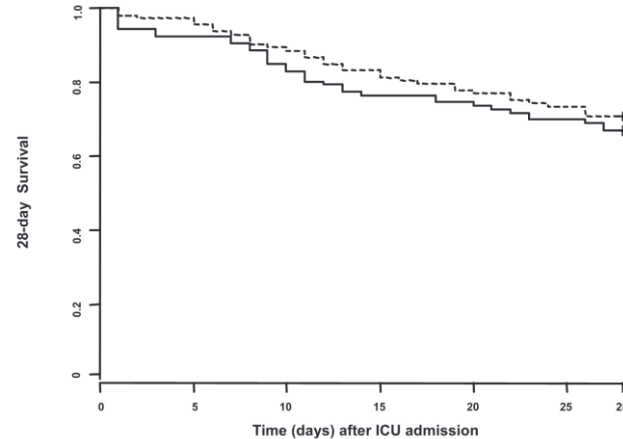
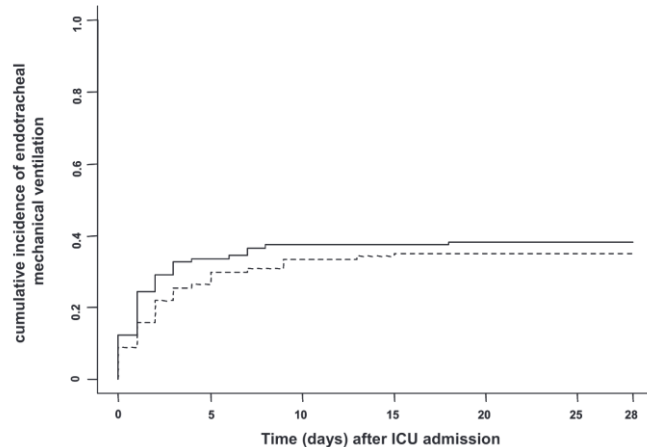
Myco

- ED, culture
- PCR Pneumocystis



Place du LBA

- ▷ Examen invasif, risque d'aggravation respiratoire
 - Evaluation du rapport **bénéfice/risque** ++
 - Patients SOT, VIH, probabilité de PCP élevée, verre dépoli au TDM
- ▷ Pas de supériorité diagnostique chez le patient d'onco-hématologie



Place du LBA

- ▷ Examen invasif, risque d'aggravation respiratoire
 - Evaluation du rapport **bénéfice/risque** ++
 - Patients SOT, VIH, probabilité de PCP élevée, verre dépoli au TDM

Question 6: When should bronchoscopy with bronchoalveolar lavage be performed in hospitalized patients with CAP who are immunocompromised?

We suggest that the decision to perform a bronchoscopy or bronchoalveolar lavage should be individualized.

Suite de la vignette : résultats des explorations

Lavage broncho-alvéolaire

Bactériologie	Examen direct négatif PCR multiplex panel bas négative
---------------	---

Myco/parasito	Examen direct négatif
---------------	-----------------------

Anapath	Prélèvement non contributif
---------	-----------------------------

Autres

Antigénuries	négative
--------------	----------

BD-glucan	> 523	pg/mL
-----------	-------	-------

Question 4

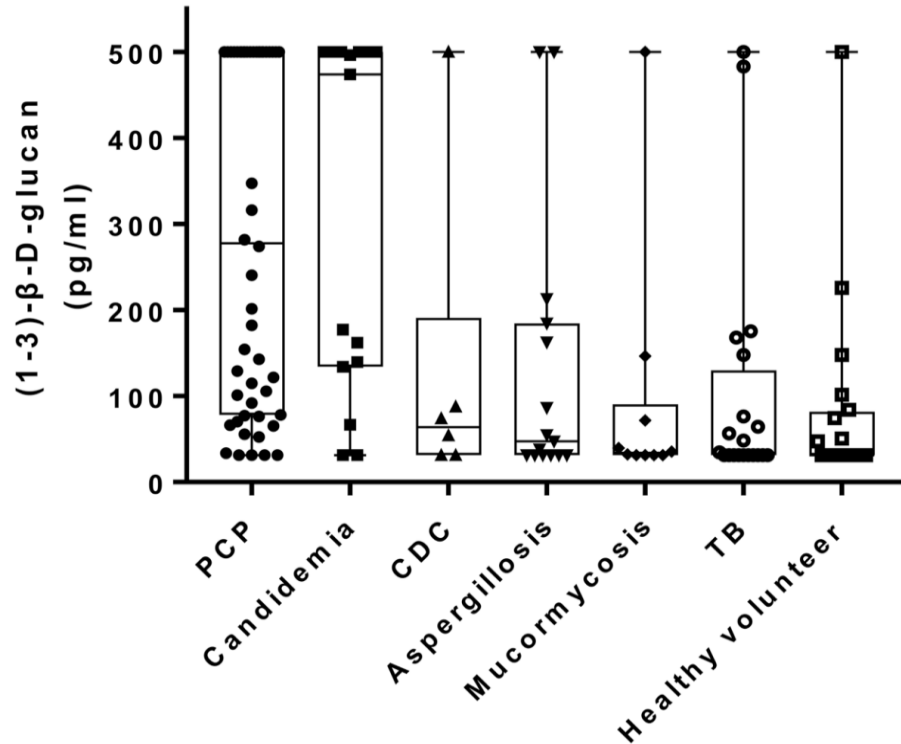
Quel diagnostic est désormais le plus probable?

Question 4

- ▷ Pneumocystose pulmonaire
 - Terrain (corticoïdes, absence de prophylaxie)
 - Verre dépoli bilatéral, absence d'état de choc
 - Marqueurs associés : LDH / β -D-glucan

- ▷ Confirmation par biologie moléculaire
 - PCR salivaire + 313 000 copies/mL
 - PCR LBA + : 25 cycles (soit $1.28 \cdot 10^6$ copies/mL)

(1-3)- β -D-glucane et pneumocystose



Pneumocystose hors VIH

Characteristic	AIDS patients, n = 223	Non-AIDS patients, n = 321	p value
Clinical features			
Prophylaxis prescribed†	3 (1)	12 (4)	0.06
Temperature >38°C	165 (74)	263 (82)	0.05
Days from constitutional symptom onset to diagnosis, median (IQR)	30 (14–60)	7 (2–15)	<0.0001
Shock	5 (2.2)	23 (7)	0.01
Respiratory symptoms			
Cough	170 (76.2)	173 (54)	<0.0001
Dyspnea	176 (79)	234 (73)	0.10
Days from respiratory symptom onset to diagnosis, median (IQR)	21 (7–30)	5 (1–15)	<0.0001
Radiologic findings			
Chest radiograph results typical for PCP	183 (82)	247 (77)	0.23
Chest radiograph results atypical for PCP‡	31 (14)	48 (15)	0.66
Pneumothorax	7 (3.1)	7 (2.2)	0.50
Chest radiograph results unremarkable	9 (4)	26 (8)	0.34
Atypical computed tomography scan pattern§	15 (14)	22 (14)	0.47

Pneumocystose hors VIH

Characteristic	AIDS patients, n = 223	Non-AIDS patients, n = 321	p value
Days from admission to treatment initiation, median (IQR)	1 (0–2)	2 (0–6)	<0.0001
Intensive care admission	65 (35)	134 (50)	0.0015
Immediate oxygen needed	87 (49)	160 (69)	<0.0001
Oxygen flow rate, L/min, mean (95% CI)	2 (1.3–2.8)	3.8 (2.8–4.8)	0.015
Mechanical ventilation			
Noninvasive needed	17 (8)	50 (16)	0.0053
Noninvasive failed	16 (8)	46 (15)	0.013
Invasive needed	25 (11.0)	98 (30.5)	<0.0001
Hospital deaths	8 (4)	75 (27)	<0.0001

- ▷ Formes cliniquement plus brutales, moins typiques
- ▷ Formes pauci-kystiques
 - Moins bonne rentabilité des techniques standards du LBA
 - Intérêt de la PCR ++
- ▷ Retards diagnostiques/thérapeutiques => moins bon pronostic

Pneumocystose, traitement probabiliste?

Chez quels patients immunodéprimés faut-il couvrir *Pneumocystis jirovecii* en probabiliste?

▷ Éléments cliniques

- Atteinte pulmonaire diffuse, bilatérale
- Infiltrats interstitiels ou alvéolaires

▷ Terrain

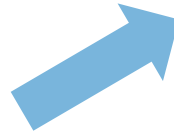
- Patient ne recevant pas de prophylaxie
- VIH au diagnostic ou avec $CD_4 < 200/mm^3$
- Immunodépression cellulaire forte (corticoïdes ++)

Immunodépression et pneumonie bactérienne

Pathogen	Patients, No. (%)		PValue
	Immunocompetent (n = 2626)	Immunocompromised (n = 596)	
Pathogens covered by CAP therapy			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	218 (8.3)	50 (8.4)	>.99
Atypical	50 (1.9)	13 (2.2)	.78
<i>Legionella</i>	21 (0.8)	10 (1.7)	.08
MRSA	83 (3.2)	12 (2.0)	.17
MSSA	73 (2.8)	20 (3.4)	.53
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	98 (3.7)	35 (5.9)	.02
<i>Haemophilus influenzae</i>	65 (2.5)	10 (1.7)	.31
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	89 (3.4)	22 (3.7)	.81
Fungi			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	10 (0.4)	8 (1.3)	.01
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	5 (0.2)	13 (2.2)	<.001
Viruses			
Influenza virus	126 (4.8)	28 (4.7)	>.99
RSV	7 (0.3)	6 (1.0)	.03
MDR pathogens	231 (8.8)	54 (9.0)	.54

Immunodépression et pneumonie bactérienne

Variable	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Severe COPD	2.89 (1.34–6.22)
Tracheostomy	6.95 (2.87–16.85)
ICS use	1.76 (1.09–2.82)
Indwelling catheter	2.49 (1.02–6.06)
Prior <i>Pseudomonas</i>	19.20 (11.71–31.50)
COPD	...
Severe CAP	...
AIDS	...
Hematological cancer	...
Malnutrition	...



Question 3: What pathogens should be considered “core respiratory pathogens” in patients with CAP who are immunocompromised?

We suggest that the list of core respiratory pathogens able to cause CAP in the immunocompromised patient should be the same as those for the nonimmunocompromised.

Question 8: What empirical therapy should be started in hospitalized patients with CAP who are immunocompromised?

We suggest that immunocompromised patients without any additional risk factors for drug-resistant bacteria can receive initial empirical therapy targeting only the core respiratory pathogens.

Conclusion

- ▷ Pneumonie de l'immunodéprimé => situation fréquente
- ▷ Avant toute chose
 - Prendre en compte les pathogènes de l'immunocompétent
 - Evoquer les causes non-infectieuse
- ▷ Possibilités diagnostiques vastes, la réflexion doit être cadrée par
 - Type et profondeur de l'immunosuppression
 - Les prophylaxies en cours
 - La clinique et surtout les données d'imagerie (TDM++)

Merci!

Des questions?



etienne.demontmollin@aphp.fr



@demontmol
@MIR_Bichat