

# PRISE EN CHARGE D'UNE PNEUMOPATHIE CHEZ UN ADULTE IMMUNODEPRIME

16<sup>ème</sup> Réunion

Association Franco-Méditerranéenne de Pneumologie

Heraklion -Crête

6-10 octobre 2021

Pr Louis-Jean COUDERC

Hôpital Foch

Plateforme Exhalomics

Université Paris-Saclay

# Les immunodéprimés : qui ? combien ?

## 1 – Oncologie

Nombre de cures de chimiothérapie ambulatoire en 2017 : 2 704 706

## 2 – Hématologie

Lymphome 15 000 nouveaux cas (85 % LNH)

Myélome 5 500 nouveaux cas

Leucémies 3 300 aigues

5 200 chroniques

## 3 – VIH

173 000 ppVIH ( 26 % diagnostic au stade de SIDA)

## 4 – Transplantés

|        | n | greffe     | greffés vivants |
|--------|---|------------|-----------------|
| Rein   |   | 3 643      | 42 049          |
| Foie   |   | 1 356      | 14 948          |
| Cœur   |   | 425        | 5 093           |
| Poumon |   | 384        | 2 576           |
| CSH    |   | 3 168 auto |                 |
|        |   | 1 964 allo |                 |

## 5 – Médecine interne/rhumato/dermato/gastro

(Crohn-RCH ; SPA ; polyarthrite rhumatoïde ; psoriasis)

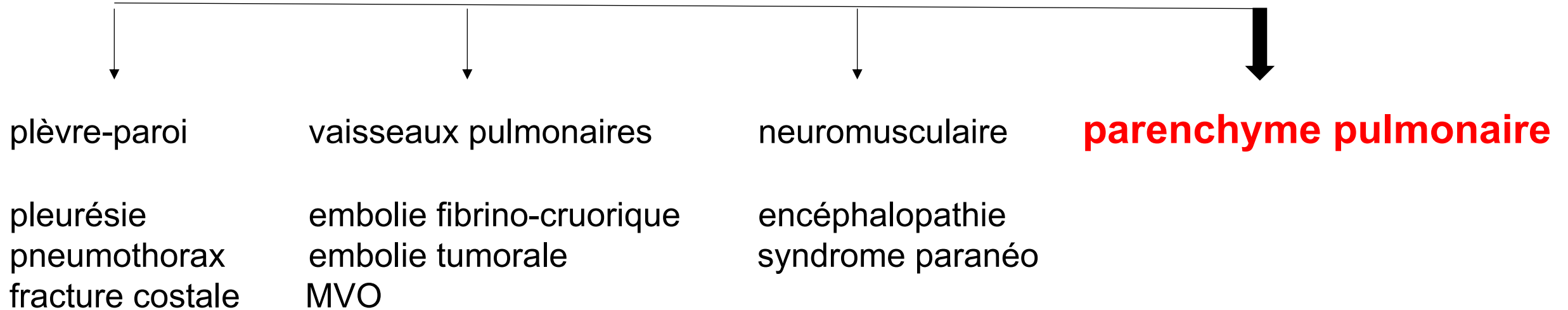
en 2016 : 126 600 malades traités par anti-TNF

## 6 – Déficits Immunitaires Héréditaires

CEREDIH : 7000

# Onco-Hématologie

## Causes d'insuffisance respiratoire aigue



# Principes généraux de prise en charge

Démarche simultanément

|   |                     |                                                                                                       |
|---|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| { | <u>diagnostique</u> | pneumopathie infectieuse<br>et/ou                                                                     |
|   | <u>pronostique</u>  | pneumopathie non infectieuse<br>selon la pneumopathie<br>les co-morbidités<br>la maladie sous-jacente |

⇒ Analyse personnalisée  
multidisciplinaire

⇒ radiologue, microbiologiste, réanimateur

⇒ oncologue, hématologue, interniste, infectiologue

⇒ Réseau de soins multidisciplinaire préalablement organisé

# Etiologies d'une pneumopathie chez un immunodéprimé

## INFECTIEUSE

Bactérie (s)

+/-

Virus

+/-

Champignon(s)

+/-

Mycobactérie(s)

ET/OU

## NON INFECTIEUSE

œdème pulmonaire cardiogénique

pneumopathie médicamenteuse

pneumopathie radique

localisation tumorale

pneumonie d'inhalation

---

leucostase

post-transfusion (TRALI)

hémorragie alvéolaire

syndrome de lyse

pneumopathie à éosinophiles

protéïnose alvéolaire

---

pneumopathie interstitielle post-allogreffe

# Pneumonie chez l'immunodéprimé :quel pathogène?

"Any infectious agent can cause pulmonary disease in any immunocompromised host "

**FAKE NEWS**

# Facteurs favorisants et pathogènes principaux selon le type de déficit immunitaire

## I – Neutropénie

|            |                                                                              |
|------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Maladie    | leucémie aigüe<br>syndrome myélodysplasique<br>aplasie                       |
| Traitement | chimiothérapie cytotoxique                                                   |
| Pathogènes | bactéries gram +<br>bactéries gram –<br><i>Aspergillus</i><br><i>Candida</i> |

# Pneumopathie chez le neutropénique : des caractéristiques

- Sémiologie **trompeuse** :
  - pas de crachat, pas de crépitants
  - radiologiquement  $\Rightarrow$  obtenir un scanner thoracique sans injection (positif dans 50 % des cas de neutropénie fébrile > 48 h vs 10 % des RT )
- Privilégier les investigations non invasives
- Traitement empirique : antibiothérapie à large spectre +/- anti-fongique
- Aggravation possible de l'insuffisance respiratoire lors de la reconstitution hématologique

# Facteurs favorisants et pathogènes principaux selon le type de déficit immunitaire

## **II – Monocytopénie – déficit macrophagique**

---

|         |                                                                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Maladie | leucémie à tricholeucocytes<br>leucémie aigüe myéloïde<br>leucémie myéloïde chronique<br>hémophagocytose<br>allogreffe de moelle-GVH |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

---

|             |                                                           |
|-------------|-----------------------------------------------------------|
| Traitements | corticoïdes<br>SAL<br>tacrolimus<br>mycophénolate mofétil |
|-------------|-----------------------------------------------------------|

---

|            |                                                                                                                                                           |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pathogènes | mycobactéries : <i>M. tuberculosis</i> et MNT<br>bactéries intra-cellulaires : <i>Légionella</i><br><i>Histoplasma</i><br><i>VRS, PIV, herpès simplex</i> |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

---

# Facteurs favorisants et pathogènes principaux selon le type de déficit immunitaire

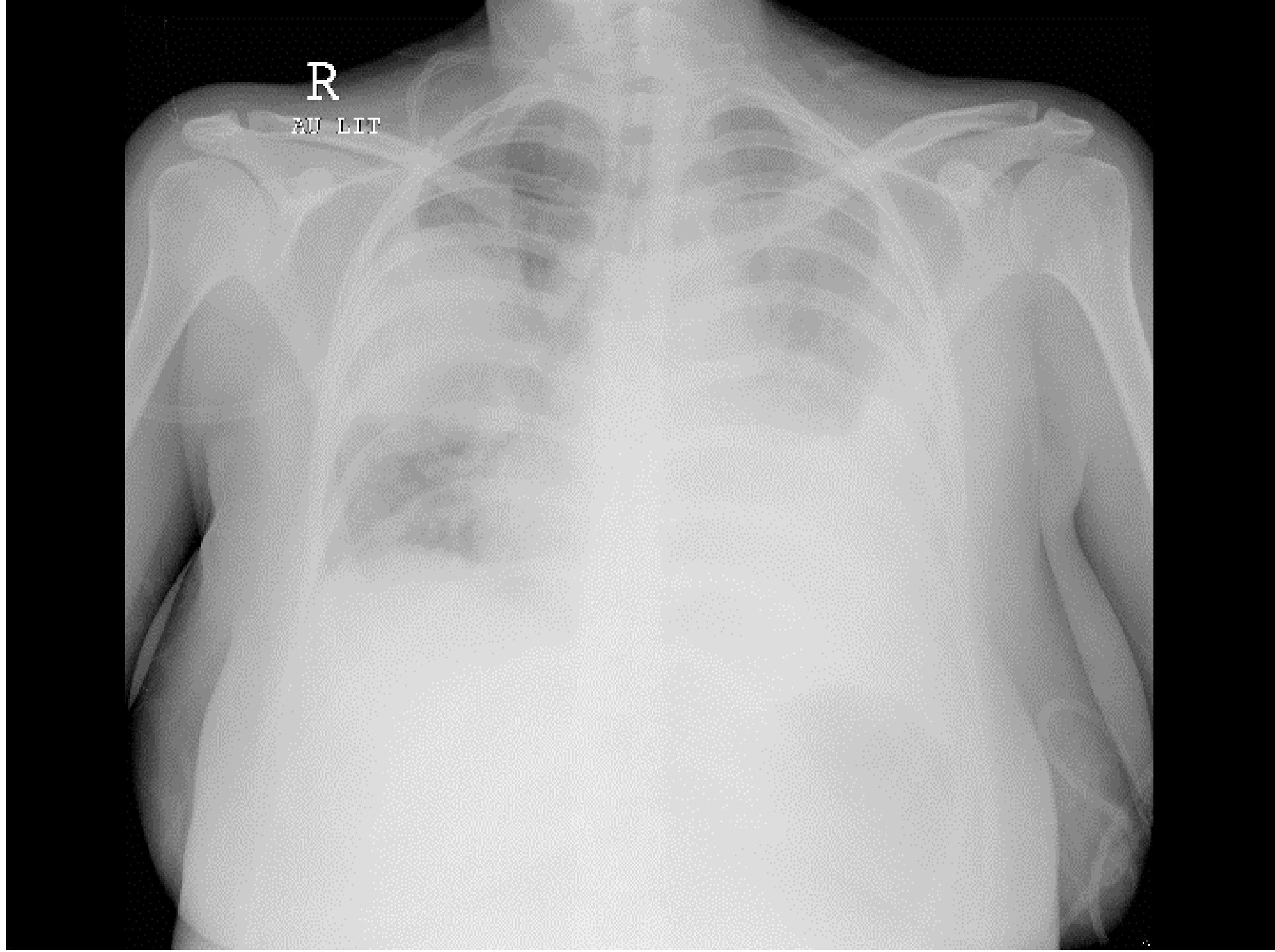
## III – Lymphocytes T

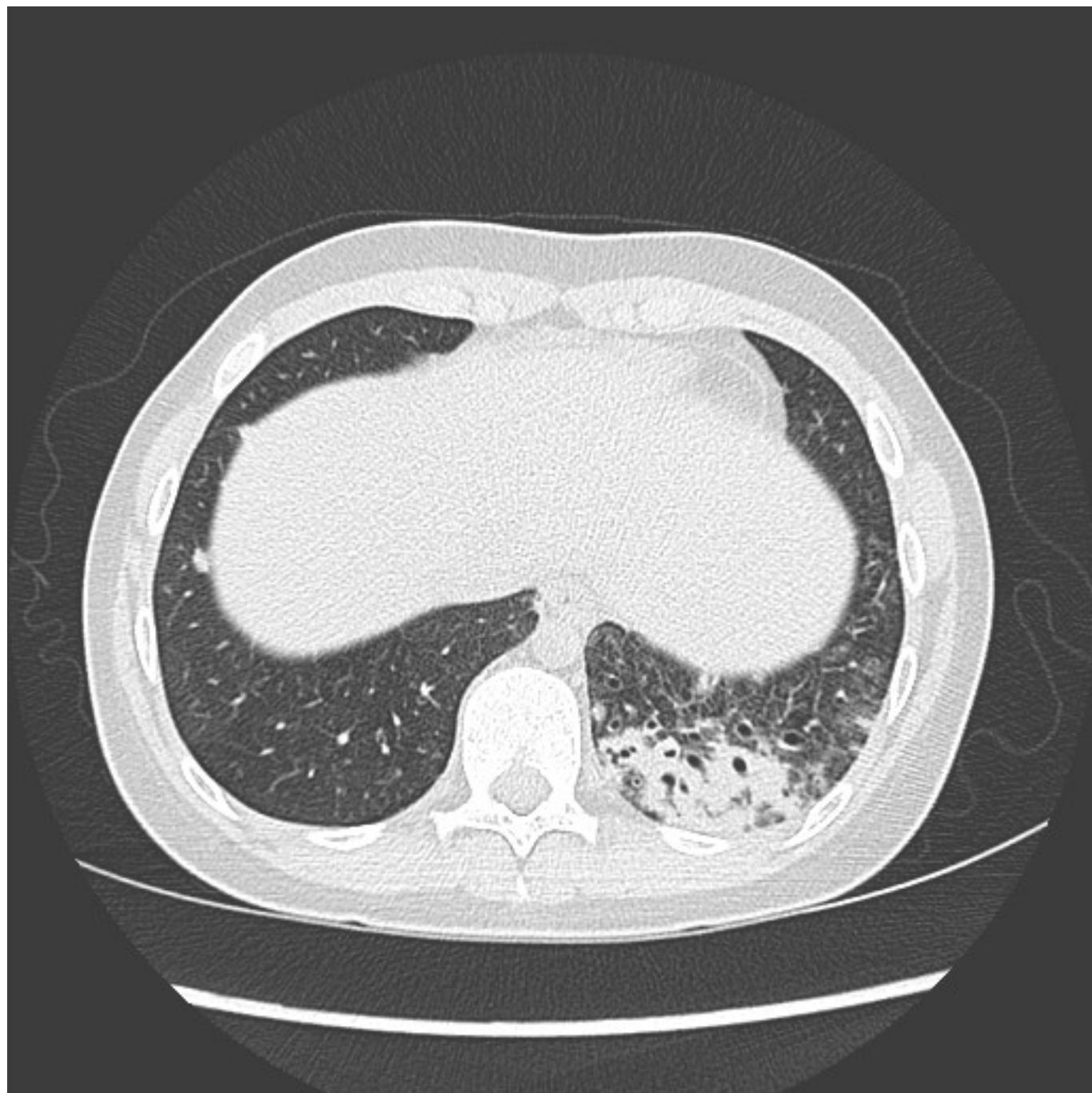
|             |                                                                                                                                                                                                      |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Maladie     | lymphome T<br>Hodgkin                                                                                                                                                                                |
| Traitements | corticoïdes<br>fludarabine<br>cyclophosphamide<br>azathioprine, méthotrexate<br>mycophénolate mofétil<br>cyclosporine<br>sirolimus, tacrolimus<br>alemtuzumab (anti-CD52)<br>daratumimab (anti-CD38) |
| Pathogènes  | <i>Pneumocystis jirovicii</i><br><i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i><br><i>Mycobactéries</i><br><i>CMV</i>                                                                                      |

# Facteurs favorisants et pathogènes principaux selon le type de déficit immunitaire

## IV – Lymphocytes B

|             |                                                                       |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Maladie     | splénectomie<br>myélome<br>LLC                                        |
| Traitements | Corticoïdes<br>ibrutinib<br>rituximab<br>cyclophosphamide             |
| Pathogènes  | bactéries encapsulées<br><i>S. pneumoniae</i><br><i>H. influenzae</i> |





# Tous les immunodéprimés ne sont pas égaux vis-à-vis du risque de pneumopathie

| <u>Hématologie</u>             | % pneumopathie |
|--------------------------------|----------------|
| leucémie aigüe lymphoblastique | 7-18           |
| lymphomes                      | 8              |
| <b>leucémie aigüe myéloïde</b> | 22-84          |
| syndrome myélodysplasique      | 29             |
| autogreffe CSH                 | 5-28           |
| <b>allogreffe CSH</b>          | 25-30          |
| <u>Oncologie</u>               |                |
| cancers solides                | 1-10           |
| <b>cancer bronchique</b>       | 25-50          |
| <u>Transplantation</u>         |                |
| rénale                         | 3-5            |
| cardiaque                      | 12             |
| pulmonaire                     | 14             |

# Détresse respiratoire du malade d'Hématologie

## Elements pronostiques

La mortalité par détresse respiratoire chez un malade ventilé

- \* est importante,  $\approx 50 \%$
- \* n'est pas en rapport avec la maladie hématologique sous-jacente
- \* est accrue ( $\approx 90 \%$ ) si neutropénie  
absence d'identification de la cause de la détresse respiratoire
- \* concerne une part importante d'allogreffés de CSH  
25 %/1011 malades, avec une mortalité de 29,9 %

# Prise en charge d'une pneumopathie chez un immunodéprimé

## Imagerie thoracique

Obtenir un scanner thoracique sans injection ( IV si suspicion d'embolie pulmonaire ou hémoptysie)

**Aucune image n'est diagnostique mais suggestive**

Guide le siège d'éventuels prélèvements endo-bronchiques

Rappel : circuit rapide organisé

# Prise en charge d'une pneumopathie chez un immunodéprimé

## Investigations non invasives

### **Bilan standard**

- 1 – éliminer un œdème pulmonaire cardiogénique : échocardiographie – BNP
- 2 – ECBC
- 3 – antigène urinaire *L. pneumophila* et *S. pneumoniae*
- 4 – PCR virale multiplex virus respiratoires (*adénovirus*, *métapneumovirus*, *PIV*, *influenzae*, *VRS*, *rhinovirus*) +/- PCR *L. pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*
- 5 – PCR nasale COVID-19
- 6 – hémocultures
- 7 – sérologie VIH

### **Selon la situation clinique-radiologique-immunologique:**

Antigène galactomannane ; 1,3  $\beta$ -D-glucane sérique

PCR CMV sanguine

PCR aspergillus, PCR pneumocystis sur expectoration ,PCR mucor sanguine

Mycobactérie dans l'expectoration

Prélèvement d'une éventuelle atteinte extra-pulmonaire = **EXAMEN CLINIQUE COMPLET**

# Pneumopathie chez un immunodéprimé

Un test négatif peut être important

1,3  $\beta$ -D-glucane

737 malades d'hématologie avec pneumopathie

78 (10,6 %) avec infection fongique :

aspergillose 54

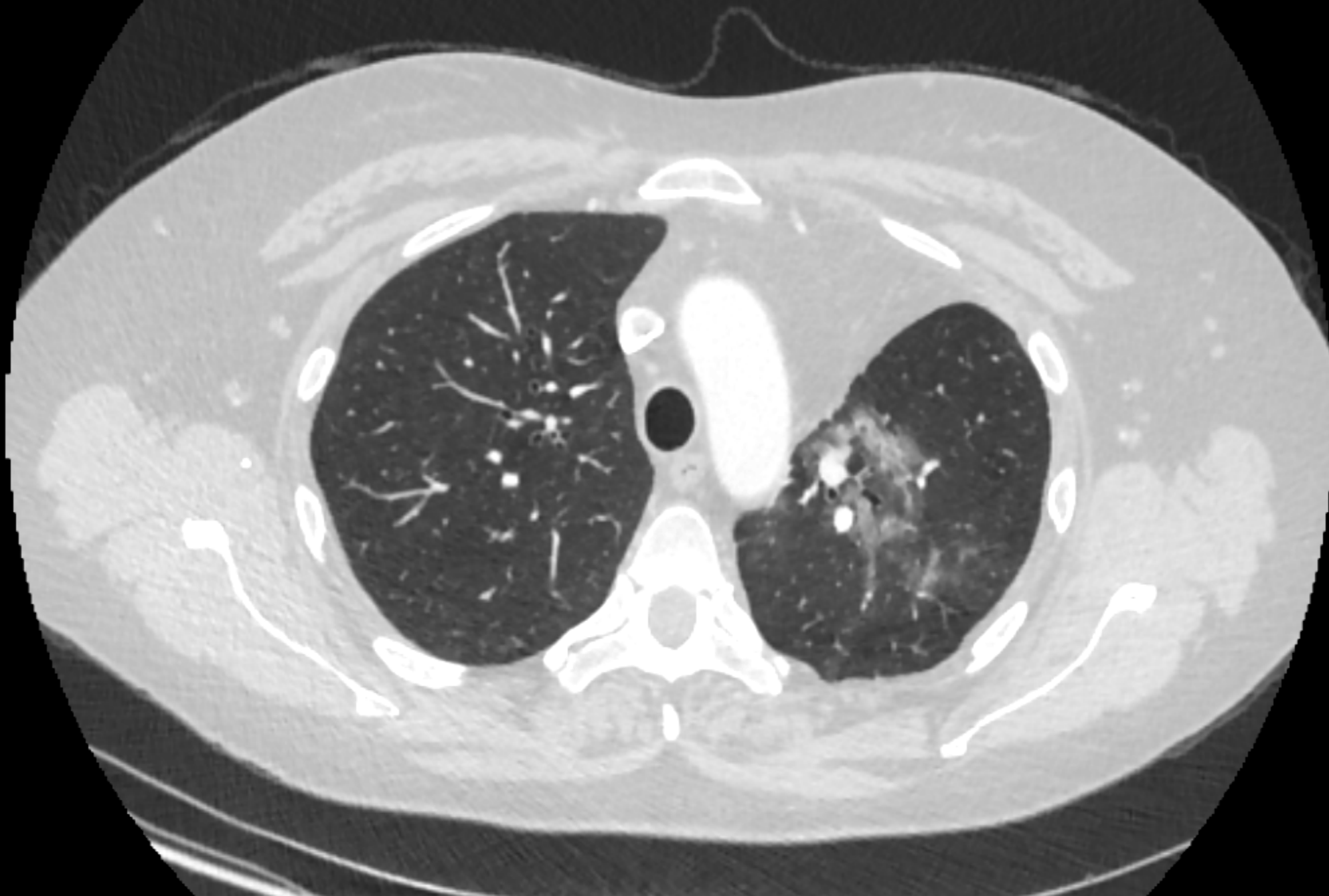
PCP 13

candidose 13

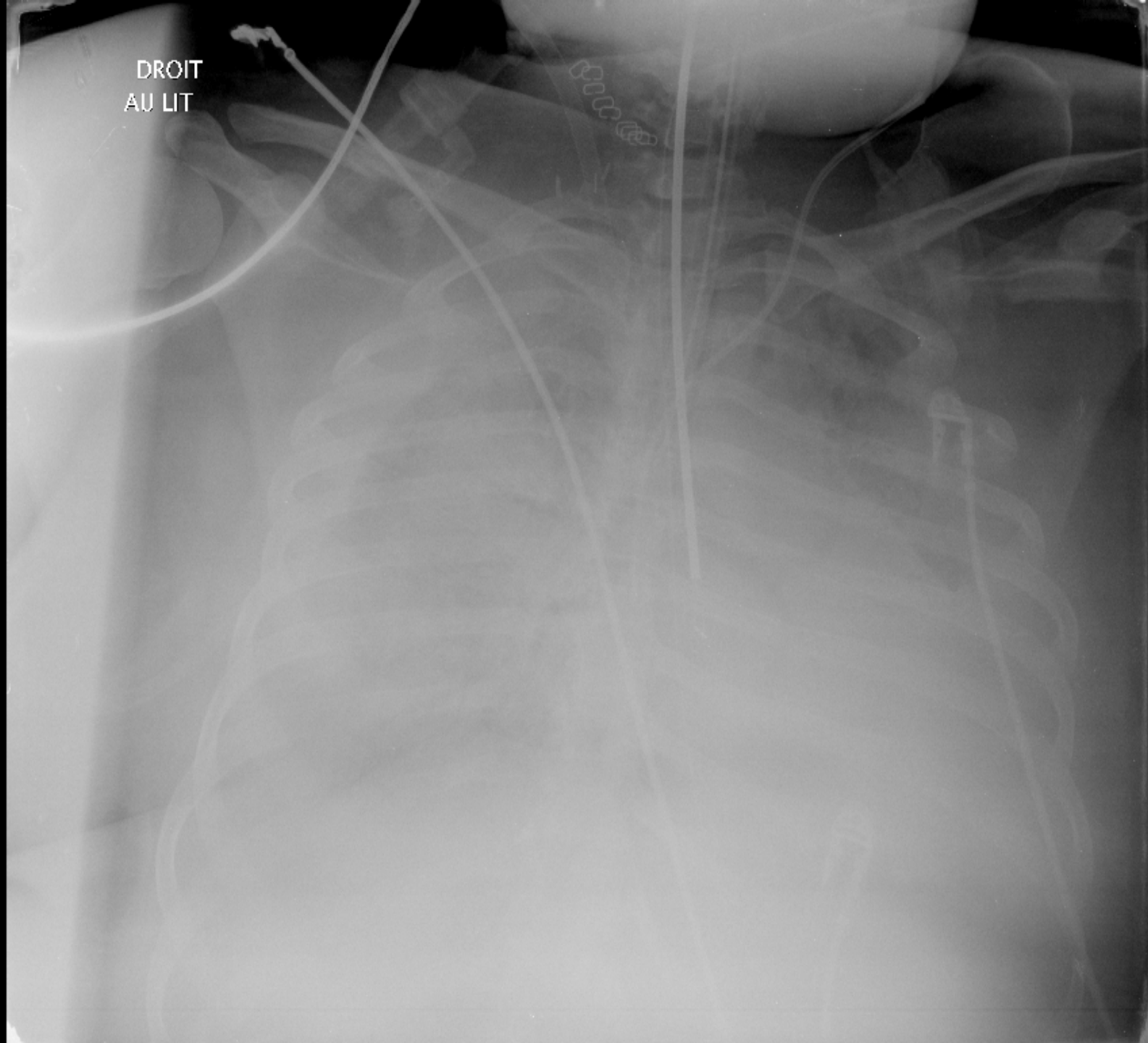
fusariose 3

Valeur prédictive négative (seuil 80 pg/ml) = 94 %

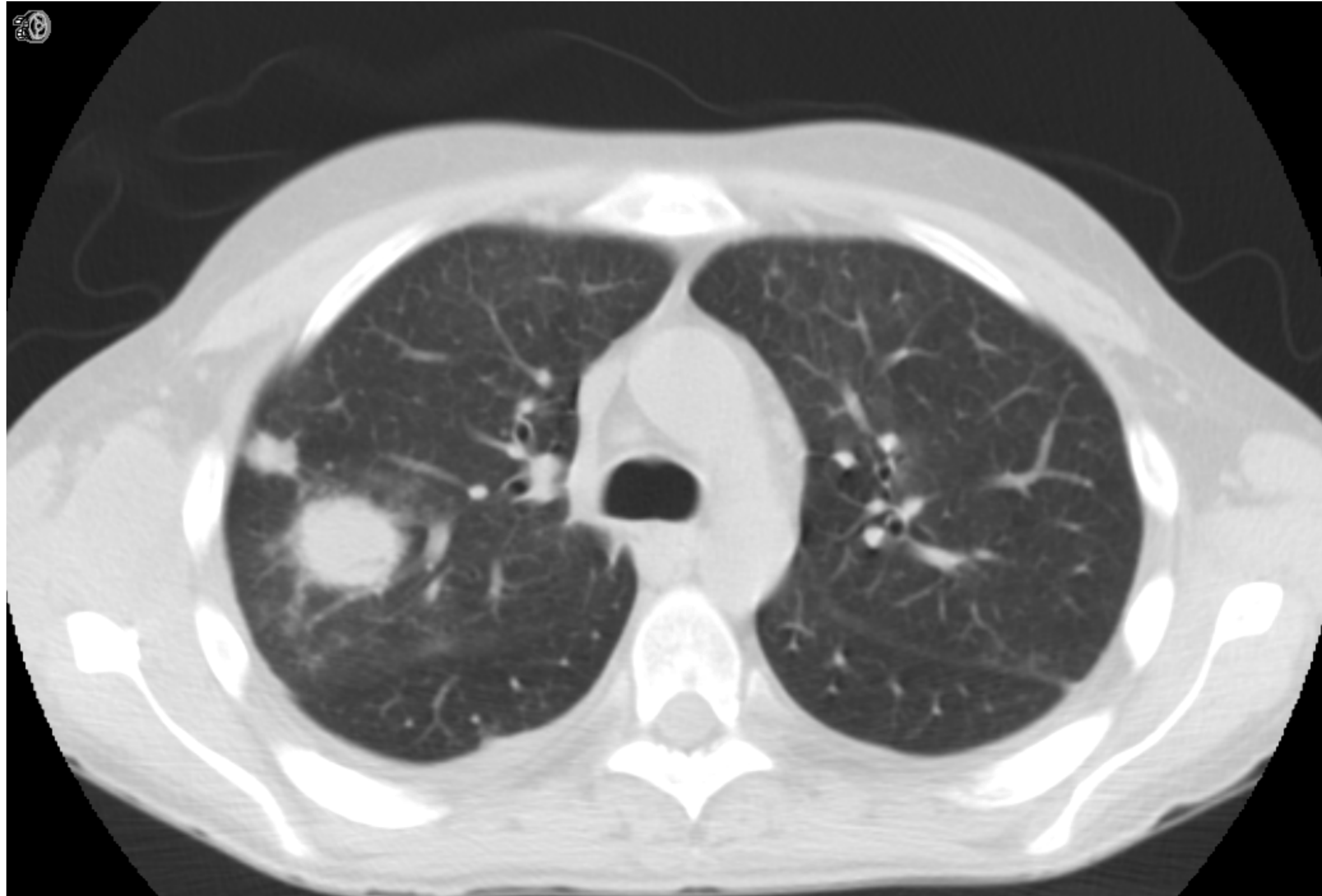
Valeur prédictive positive = 21 %

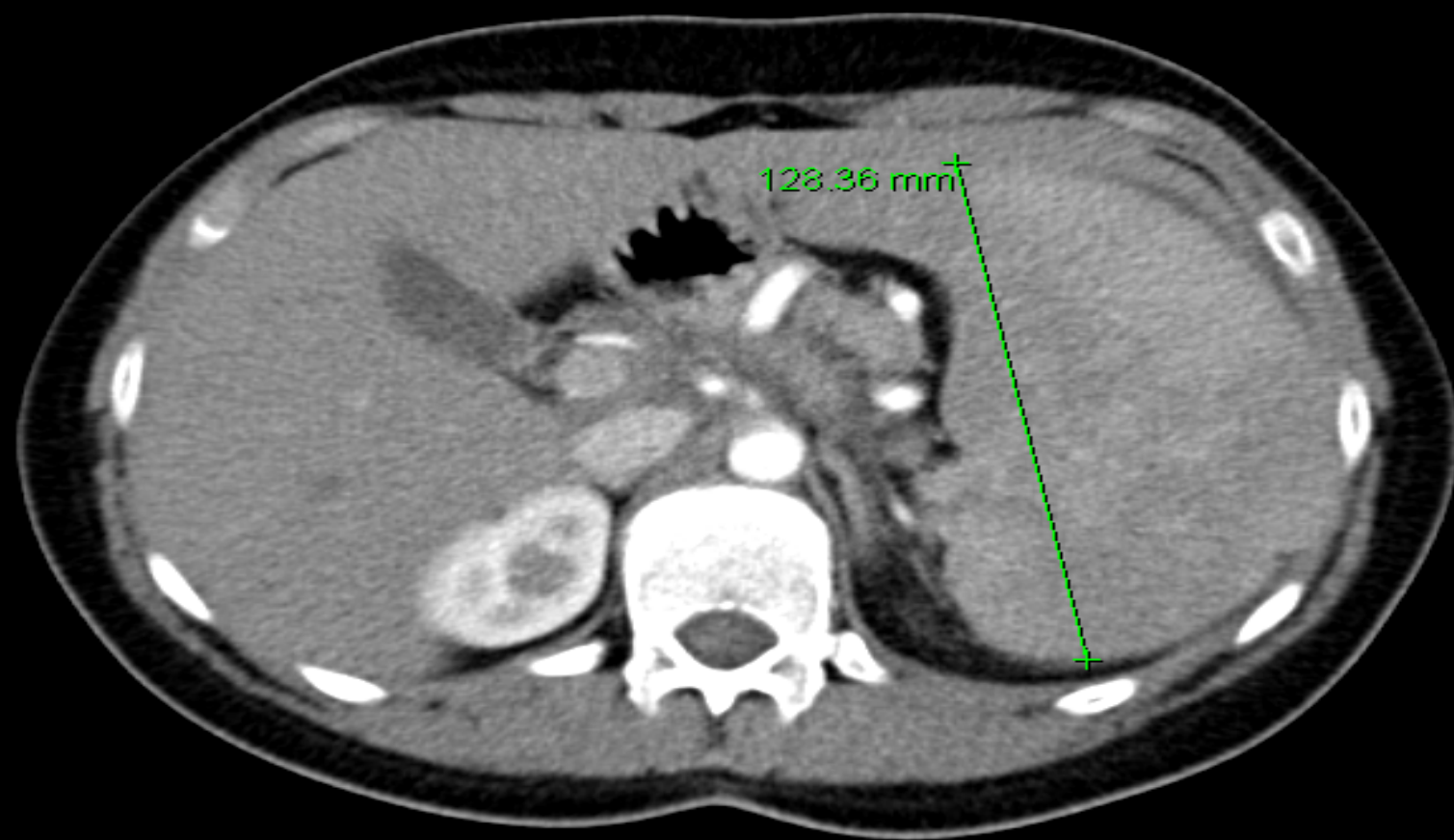


DROIT  
AU LIT

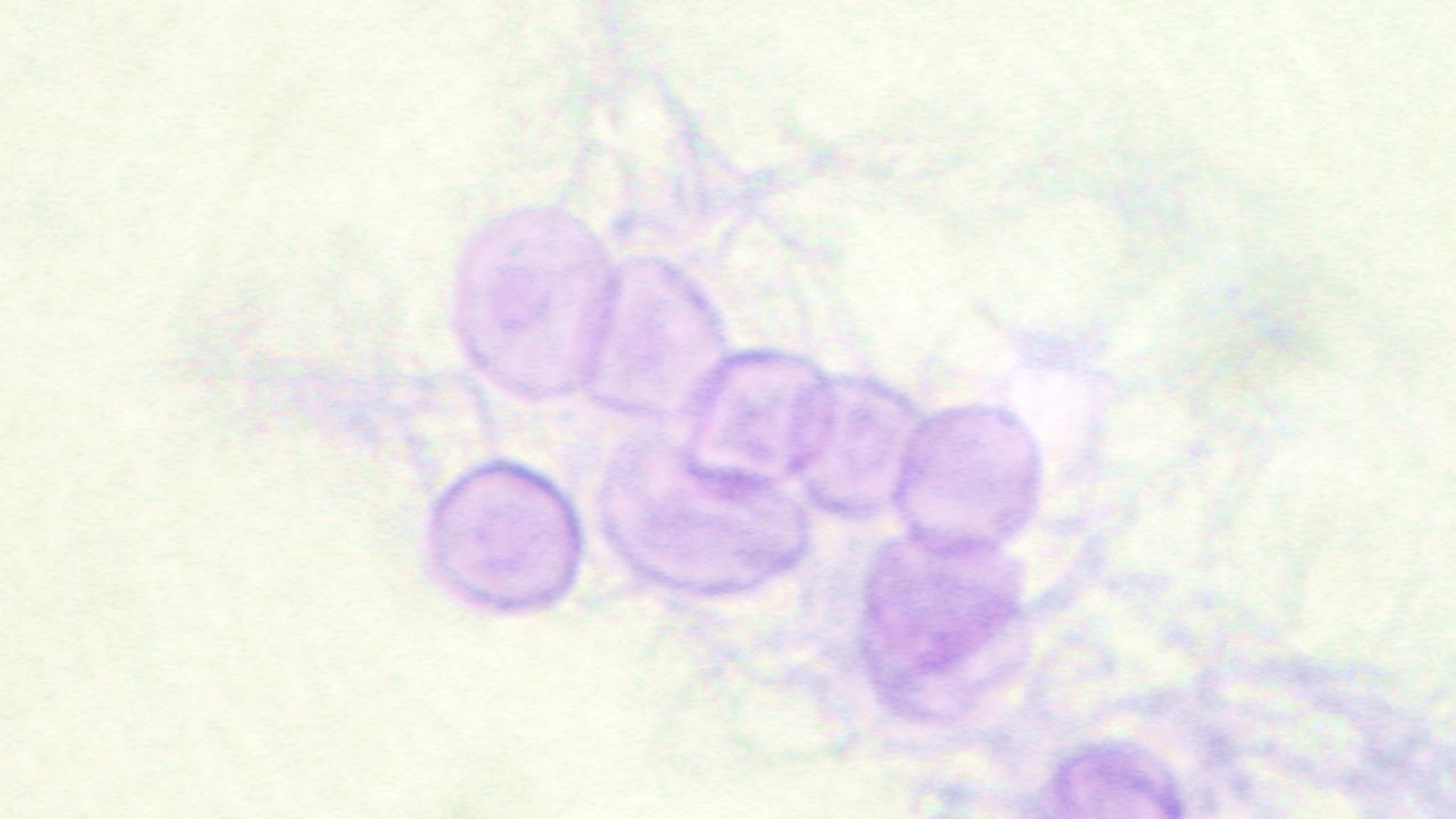








128.36 mm



# Pneumocystose du sujet non-VIH

## \* Caractéristiques différentes de la PCP du SIDA :

- évolution plus rapide (1 semaine vs 3)
- peu de kystes dans le liquide alvéolaire : cytologie souvent négative.
- intérêt de la PCR quantitative pour distinguer maladie vs colonisation
- mortalité élevée

## \* Facteurs prédictifs du diagnostic

- **absence de prophylaxie** (6 % des PCP en recevaient)
- hémopathie lymphoïde
- évolution > 3 jours
- aspect radiologique non alvéolaire



# Aspergillose pulmonaire invasive

## Critères diagnostiques EORTC révisés

### I – Liés à l'hôte

PNN < 500/mm<sup>3</sup> x 10 jours

allogreffe de CSH

corticoïdes > 0,3 mg/kg, x 3 semaines

immunosuppresseurs T : anti-TNF, ciclosporine, alemtuzumab dans les 90 jours

granulomatose septique chronique

### II– Cliniques

au scanner : cavité ; croissant gazeux ; condensation bien limitée avec ou sans halo

endoscopie : ulcération trachéo-bronchique

### III– Mycologiques

direct, culture d'un prélèvement respiratoire

antigène galactomannane positif dans plasma ou LBA

**PROUVEE** culture d'un site normalement stérile ; histologie

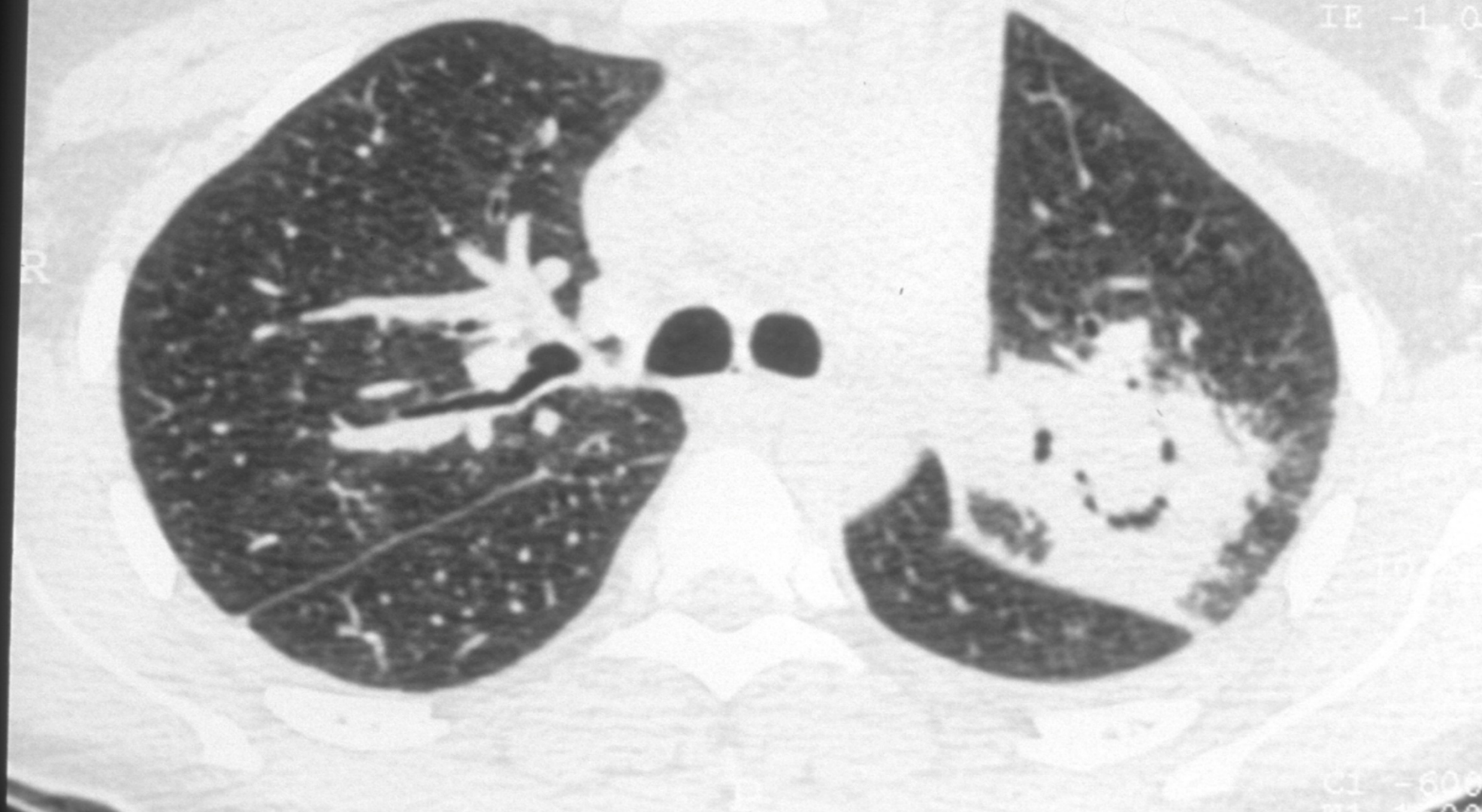
**PROBABLE** critère d'hôte + culture LBA

**POSSIBLE** critères d'hôte + aspect TDM sans microbiologie

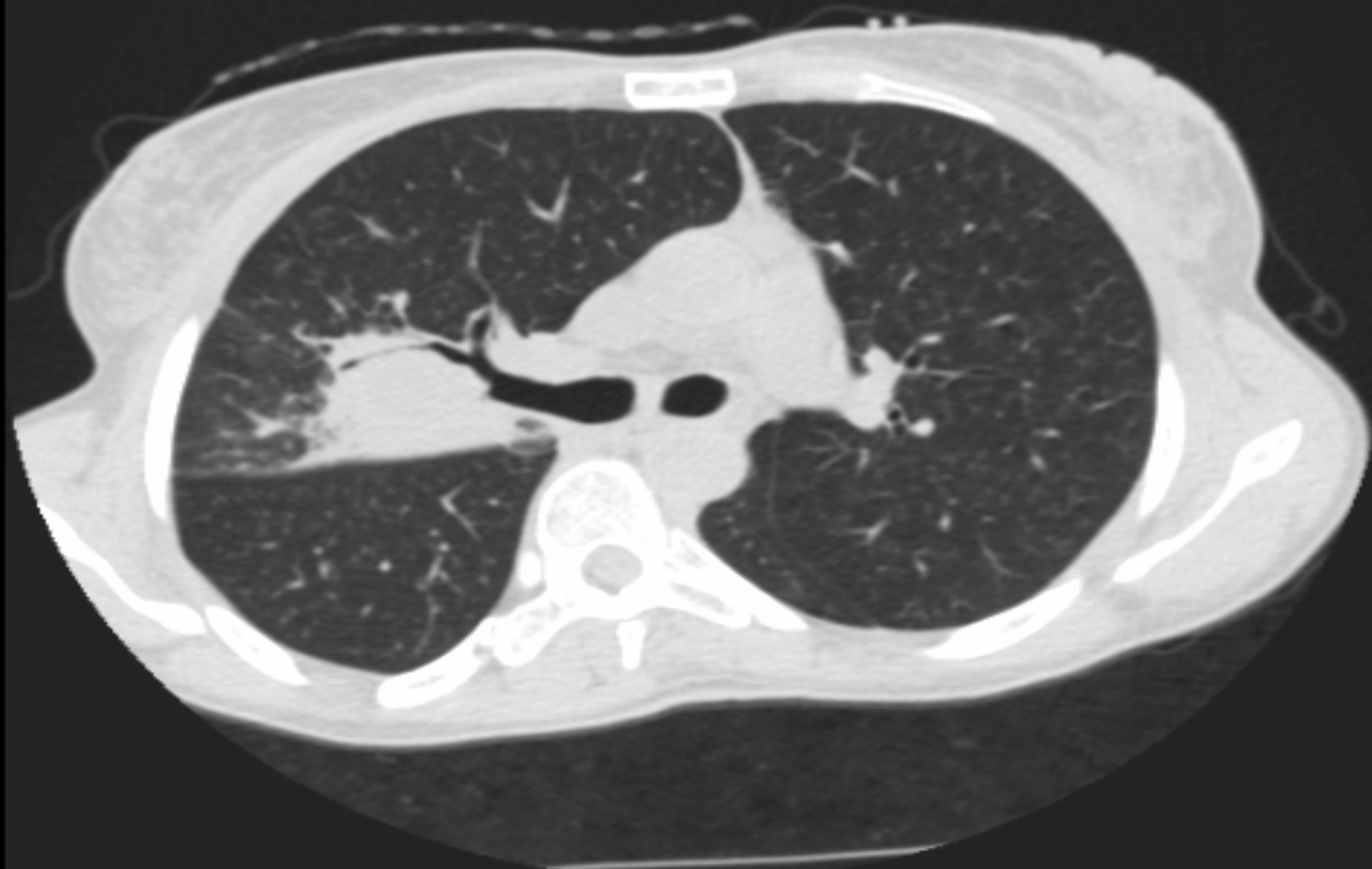


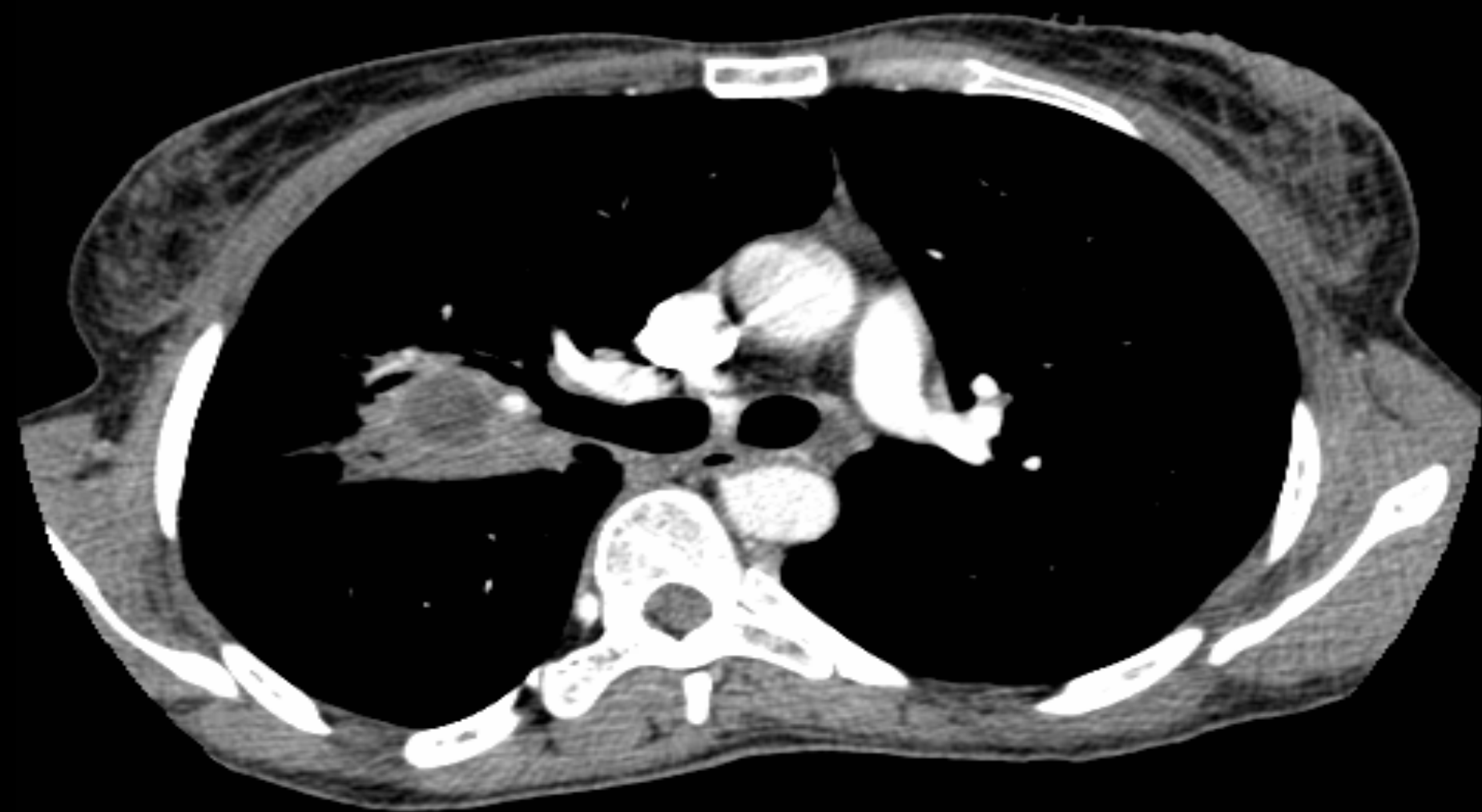
9587-3  
37.50 mm

Philips Mx8000  
Nov 2003 14:27:05.4  
120kV 200mAs  
SC 278.0 mm  
SW 1.0 mm  
ST 0.75s  
Z 1.31  
IE -1.00



CI -600  
WI 1500





# Aspergillose trachéo-bronchique et infections respiratoires virales

## Influenzae Associated Pulmonary Aspergillosis (IAPA)

Mortalité accrue vs grippe ventilée sans IAPA

J90 : 51 % (42/83) vs 28 % (99/349)

## Covid-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA)

Mortalité 44-74 % vs 19-33 % sans CAPA

Absence de facteurs classiques de risque d'aspergillose invasive dans  
30 à 78 % des IAPA      80 - 90% des CAPA

## Physiopathologie

- ulcération muqueuse causée par les virus
- nécrose en rapport avec l'orage cytokinique du Covid-19
- usage des corticoïdes pour les pneumonies sévères à Covid-19
- IAPA plus précoce que CAPA (2jrs vs 6-7 après admission en USC) et angio invasion plus fréquente

# Mucormycose : des difficultés

## 1 – Diagnostiques

Ressemble radiologiquement à une aspergillose invasive

En faveur de la mucormycose : épanchement pleural, sinusite, nombreux nodules, signe du halo inversé

Pas d'augmentation du taux sérique du 1,3  $\beta$ -D-glucan

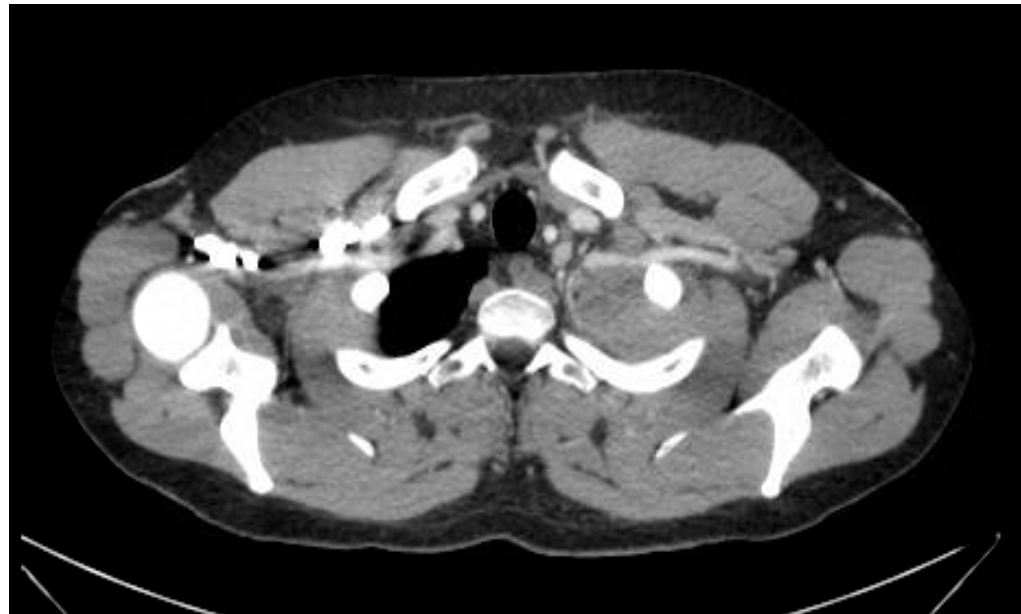
Attente ORL fréquente

## 2 – Thérapeutiques

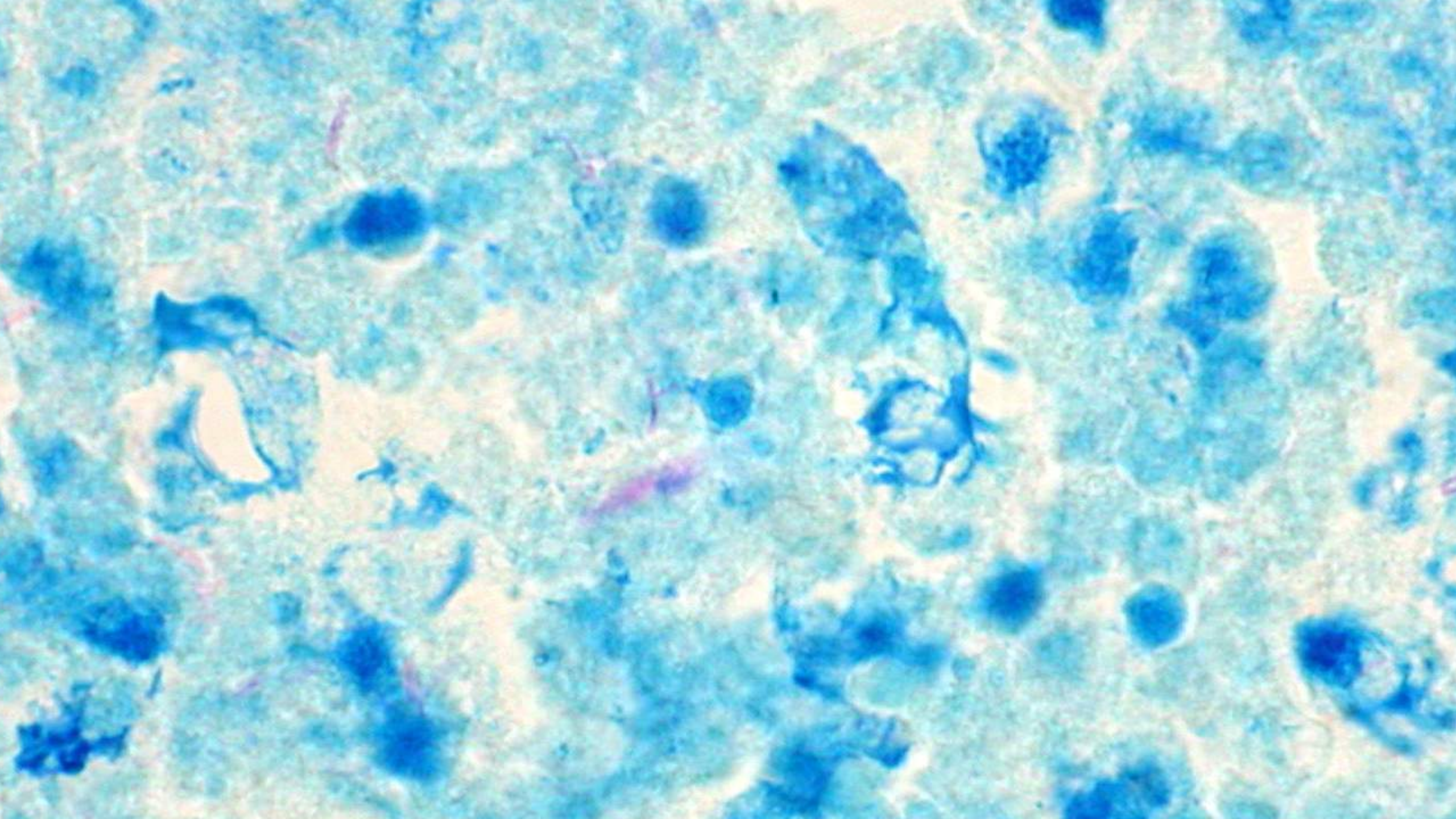
Voriconazole inefficace

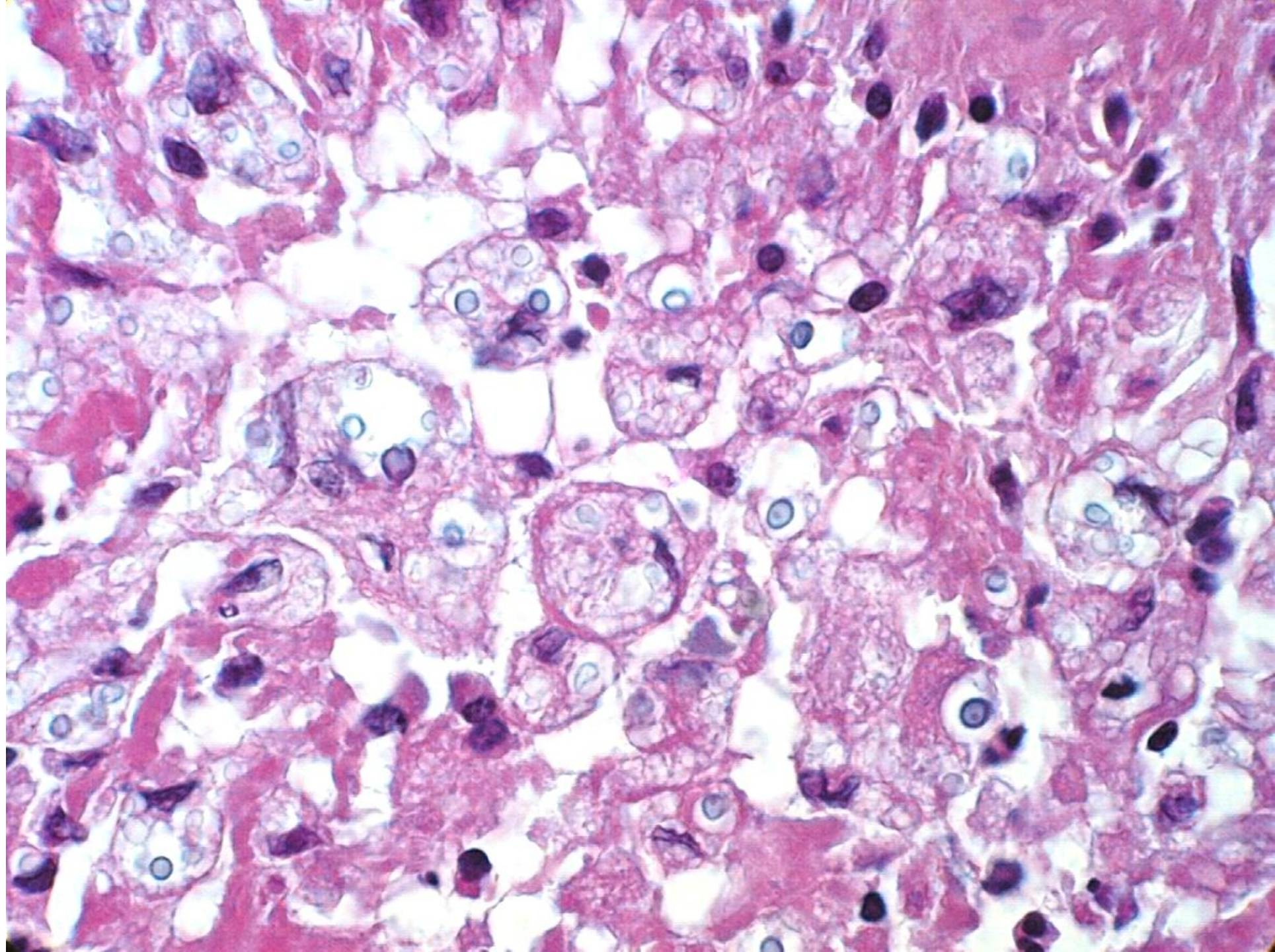
Amphotericine B liposomiale en 1<sup>ère</sup> ligne ou posaconazole

# IFI: CT findings









# PNEUMONIA in IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

## EMPIRICAL THERAPY (1)

Initial therapy extended to

- Cover MRSA: history of colonisation or infection in the previous 12 months  
(recent hospitalisation, hemodialysis, woundcare)  
vancomycin or linezolid
- Cover pseudomonas aeruginosa  
history of colonisation or infection within the previous 12 months  
trachostomy, neutropenia, bronchiectasis, recurrent COPD exacerbations with  
glucocorticoid use  
piperacillin-tazobactam or a carbopenem
- Cover MDR gram-negative bacilli  
recent history of colonization or infection with MDR gram negative bacilli  
ceftazidime-avibactam, meropenem-vabarbactam  
ceftazidime-tazobactam

# PNEUMONIA in IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

## EMPIRICAL THERAPY (2)

### → Cover PCP

bilateral interstitial or alveolar infiltrates and not receiving PCP prophylaxis in HIV patient with  $CD4 < 200/mm^3$ , severe T-cell deficiency

TPS-SMX, with glucocorticoid in HIV patient with  $PaO_2 < 70$  mmHg

### → Cover asperillus

chemotherapy with severe neutropenia treatment with TNF-inhibitor and nodular pattern surrounded by a halo of ground glass alteration or cavitation

amphotericine liposomal, or isavuconazole

### → Cover mucorales

chemotherapy with severe neutropenia, receiving voriconazole prophylaxis nodular pattern, reverse halo sign, pleural effusion

liposomal amphotericin, isavuconazole

### → Cover nocardia

transplant recipient, lung abscess, no PCP-prophylaxis

TMP-SMX, linezolid

# PNEUMONIA in IMMUNOCOMPROMISED PATIENT

## EMPIRICAL THERAPY (3)

### To cover varicella-zostervirus

bilateral reticulonodular infiltrates and a vesicular rash  
acyclovir

### To cover strongyloides stercoralis

organ or HSC transplant recipient, high dose corticosteroids ; living in  
endemic area  
ivermectine

# Infection à SARS-CoV-2

## Facteurs de risque de forme grave

---

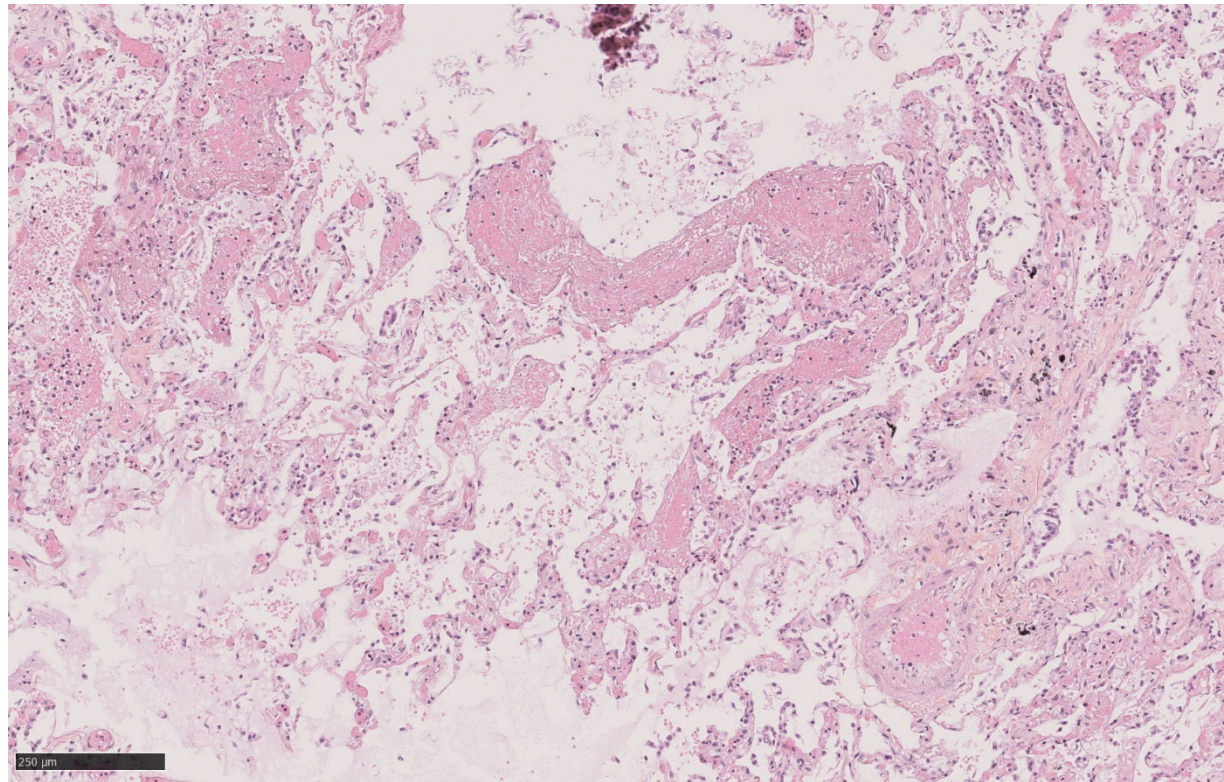
|                        |           |
|------------------------|-----------|
| Age > 65 ans, > 75 ans | 2,88/4,32 |
| Diabète                | 1,40      |
| Insuffisance rénale    | 1,30      |
| Cardiopathie           | 1,30      |
| Obésité IMC > 35, > 40 | 1,22/1,50 |

---

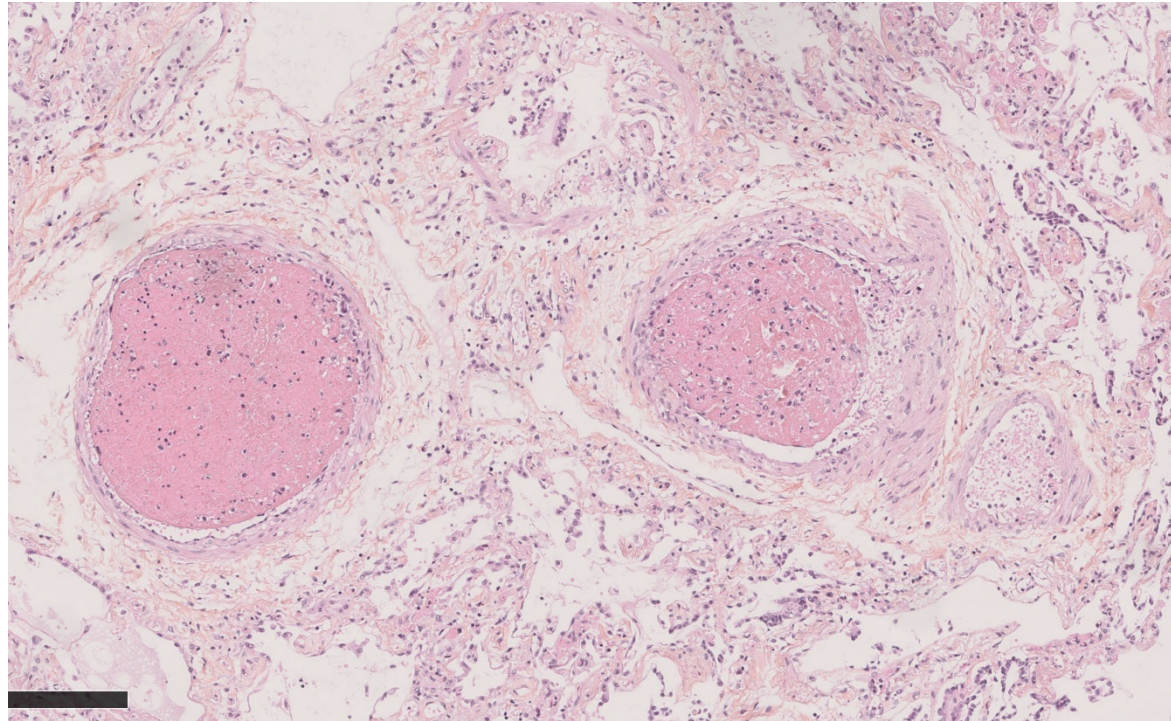
|                         |      |
|-------------------------|------|
| Auto-AC anti IFN type 1 | > 50 |
|-------------------------|------|

---

# ALVEOLITE FIBREUSE x 10



# Thrombi artériels pulmonaires



# Toxicité pulmonaire des chimiothérapies

Diagnostic difficile :

- chronologie très variable/date d'administration
- clinique aspécifique
- aspects radiologiques variables : verre dépoli, opacités interstitielles, condensation, nodule, pleurésie
- aucun test diagnostique
- plusieurs traitements administrés simultanément

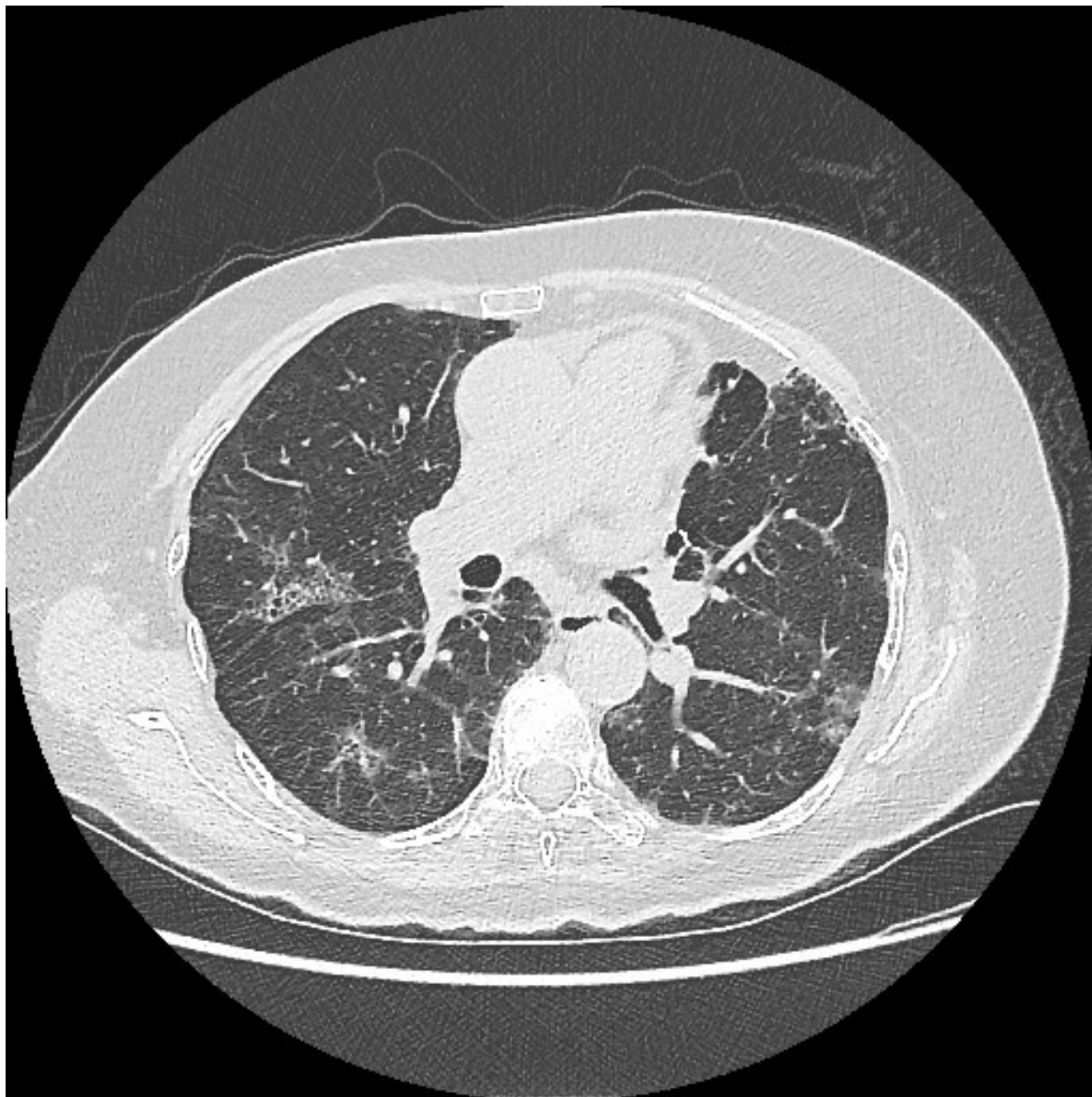
⇒ 2 critères pour le diagnostic :

1° Eliminer | infection +++  
hémorragie alvéolaire  
localisation tumorale

⇒ **LBA** rôle majeur

2° Chronologie compatible vis-à-vis d'un produit connu comme ayant une toxicité pulmonaire  
**PNEUMOTOX**





# Principales chimiothérapies conventionnelles pneumotoxiques

## Alkylants

busulfan  
cyclophosphamide  
melphalam  
chlorambucyl

## Antimétabolites

methotrexate  
gemcitabine  
cytarabine  
fludarabine

## Taxanes

paclitaxel  
docetaxel

## Podophylotoxines

étoposide (VP16)

## Antibiotiques

bléomycine  
mitomycine C

# Immunothérapies anti-tumorales

| Cible         | Molécules                              |
|---------------|----------------------------------------|
| CTLA-4        | Ipilimumab                             |
| PD-1          | Nivolumab<br>Pembrolizumab             |
| PD-L1         | Atézolizumab<br>Durvalumab<br>Avelumab |
| PD-1 + CTLA-4 | Nivolumab + Ipilimumab                 |

# Toxicité pulmonaire des immunothérapies

Fréquence : variable selon la pathologie

mélanome 1 - 4,4 %

cancer rénal 2,7 - 4,8 %

CBNPC 1,4 - 4,8 %

augmentée par les associations d'immunothérapie

Aspects TDM : pneumopathie organisée

PINS

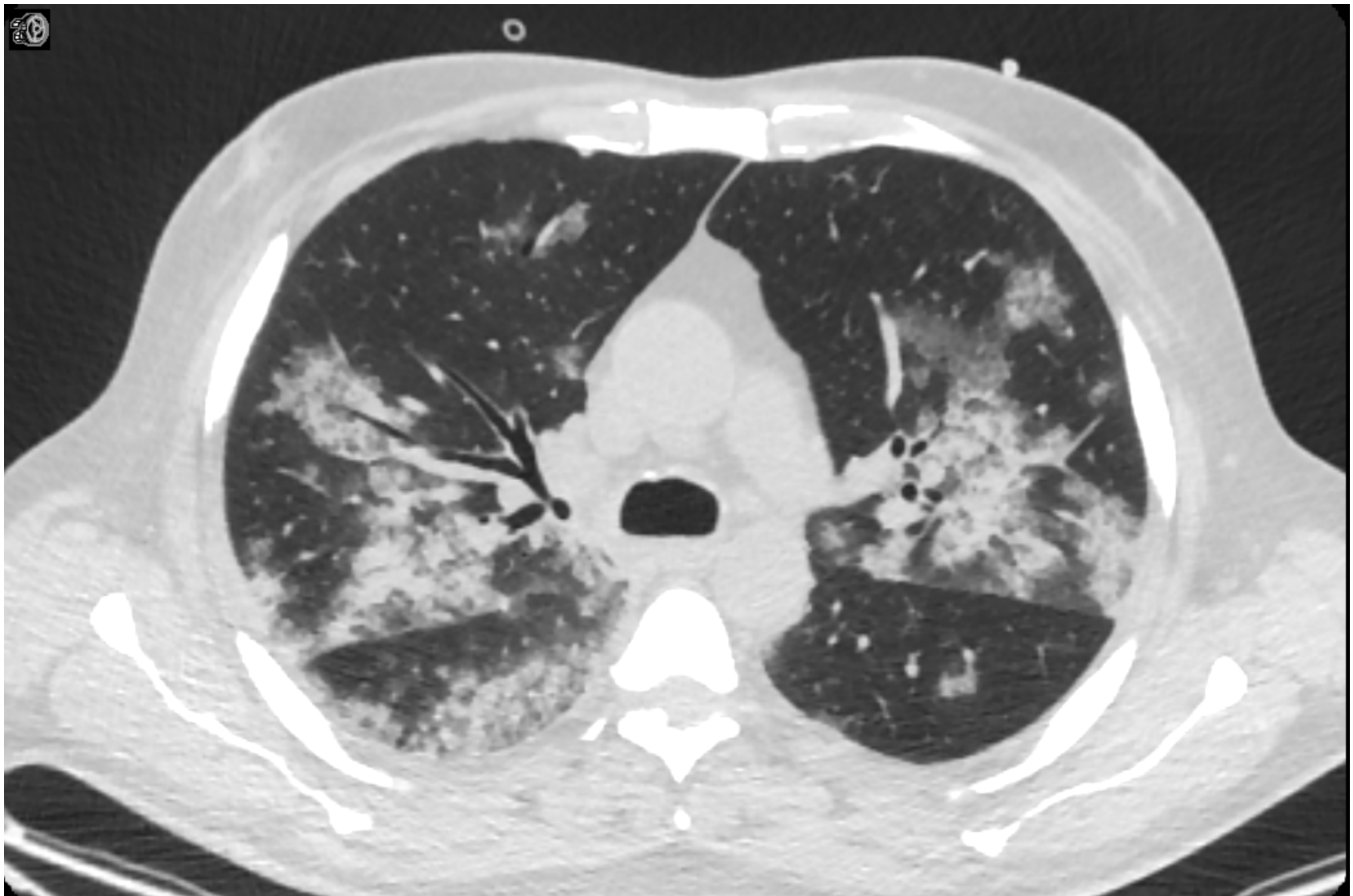
PHS

"granulomatose sarcoidose-like"

LBA : élimine infection, hémorragie

alvéolite lymphocytaire T

attention : cas de tuberculose, apparus assez tôt (15 semaines de délai médian)



# Toxicité pulmonaire des immunothérapies anti-tumorales

## Recommandations de l'ASCO

G1 asymptomatique  
≥ 1 lobe ou < 25 % du parenchyme

arrêt ICPI  
3<sup>e</sup> semaine : guérison = reprise  
pas d'amélioration = G2

G2 symptomatique  
> 1 lobe ou 25-50 % du parenchyme

arrêt ICPI  
CS 1-2 mg/kg/j, diminuer en 4-6 semaines  
pas d'amélioration G3  
LBA à discuter

G3 sévère – hospitalisation  
> 50 % du parenchyme

arrêt définitif ICPI  
méthylprednisolone IV 1-2 mg/kg/j, diminuer en  
4-6 semaines  
éliminer infection ; LBA

G4 réanimation

G3 + ventilation

# Pneumopathie radique

Fréquence : - augmentée par certaines chimiothérapies

taxanes

gemcitabine

cyclophosphamide

bleomycine

doxorubicine

- corrélée avec le volume de poumon normal ayant reçu 20 gy ou plus

- diminuée avec la radiothérapie stéréotaxique

Diagnostic : - le plus souvent 3 à 12 semaines après la fin de la RT, mais délais jusqu'à 1 an

- symptômes aspécifiques

- étendue radiologique mal corrélée avec les symptômes ++

- opacités condensées, pneumopathie organisée, le plus souvent dans le champ d'irradiation mais aussi en dehors ++

- nécessite d'éliminer une infection

Evolution : - corticosensibilité

- rechute possible à la décroissance des CS ou avec des chimiothérapies (recall)

# Taking Home Messages

## 1 – Analyse complète du dossier

- Type(s) de déficit(s) immunitaire(s)
- Traitements préalables PREVENTIFS et CURATIFS
- Aspects radiologiques
- Vitesse de développement

## 2 – Identifier le/les pathogène(s) responsable(s ): élément pronostique majeur

## 3 – Rechercher des étiologies associées infectieuse(s) et non-infectieuse(s) : **check-list**

# Pneumopathie du malade d'Onco-Hématologie

Changement de paradigme:

Auparavant: pneumopathie liée uniquement à l'immuno-dépression

Actuellement: pneumopathie liée à l'immunodépression et/ou à  
l'IMMUNO-STIMULATION

Covid-19

Immunothérapies anti-tumorales

Car-T cells

TOUJOURS une Pneumologie personnalisée consciencieuse

# **REMERCIEMENTS**

**Pneumologues** Emilie Catherinot - Elisabeth Rivaud-Colas Tchérakian - Alexandre Chabrol-  
Céline Goyard

**Radiologues** François Mellot- Anne Laure Brun- Marie Laure Chabi Charbillat- Jérôme Lucas

**Réanimateurs** Charles Cerf- Benjamin Zuber-Mathilde Neuville

**Pathologistes** Elisabeth Longchamp

**Microbiologistes** Eric Farfour-Emilie Cardot -Pierre Cahen

**Chirurgien Thoracique** Philippe Puyo

## **Hématologues**

Pitié: Jean-Paul Vernant-Stéphanie N Guyen-Laetitia Souchet-Magdalena Uzinov

Necker : Félipe Suarez-Ambroise Marcais-Olivier Hermine

Morgane Cheminant-Olivier Lortholary-Caroline Charlier

Alain Fischer – Nizar Malhaoui

Saint-Antoine: Florian Malard

Curie-René Huguenin : Jacques Vargaftig

**et aux MALADES surtout**

