

DES de Pneumologie d'Ile-de-France

17.02.2023

Approche diagnostique devant une (suspicion d') infection respiratoire de l'immunodéprimé

Frédéric Schlemmer

Unité de Pneumologie – Endoscopie bronchique

HU Henri Mondor – UPEC

Créteil



- **Liens d'intérêt** : Gilead, Pfizer, Chiesi, Boehringer-Ingelheim, Vivisol, VitalAire, Elivie
- En rapport avec cette présentation : Aucun

Atteintes respiratoires de l'ID : ampleur du problème

- Nombre croissant de patients ID, population hétérogène / évolutive (âge ↑, comorbidités)
- Atteintes respiratoires (très) fréquentes
- Spectre étiologique large : infectieux ou non
- Diagnostic parfois difficile (rentabilité diagnostique imparfaite/terrain fragile)
- Morbi-mortalité importante

Immunodéprimés : de qui parle-t-on?

- Déficits immunitaires primitifs – Prédisposition génétique aux infections
 - **VIH** : stade SIDA ou non
 - **Hémopathies malignes**
 - **Cancers solides**
 - **Transplantés**
 - **Cellules souches hématopoïétiques** (allo/auto)
 - **Organes solides** (SOT)
 - **Maladies systémiques** : connectivites/vascularites/m. inflammatoires...
- +/- chimio/radiothérapie - immunothérapie - thérapie ciblée - CAR-T cells / corticoïdes / autres IS
- *ID « légère/modérée »* : diabète - CS inh/topiques - NET/brûlés - ID post-agressive - Cushing – S. âgé/dénutri
 - ID locale : pathologie respiratoire s/jacente

Management of HIV-infected patients in the intensive care unit

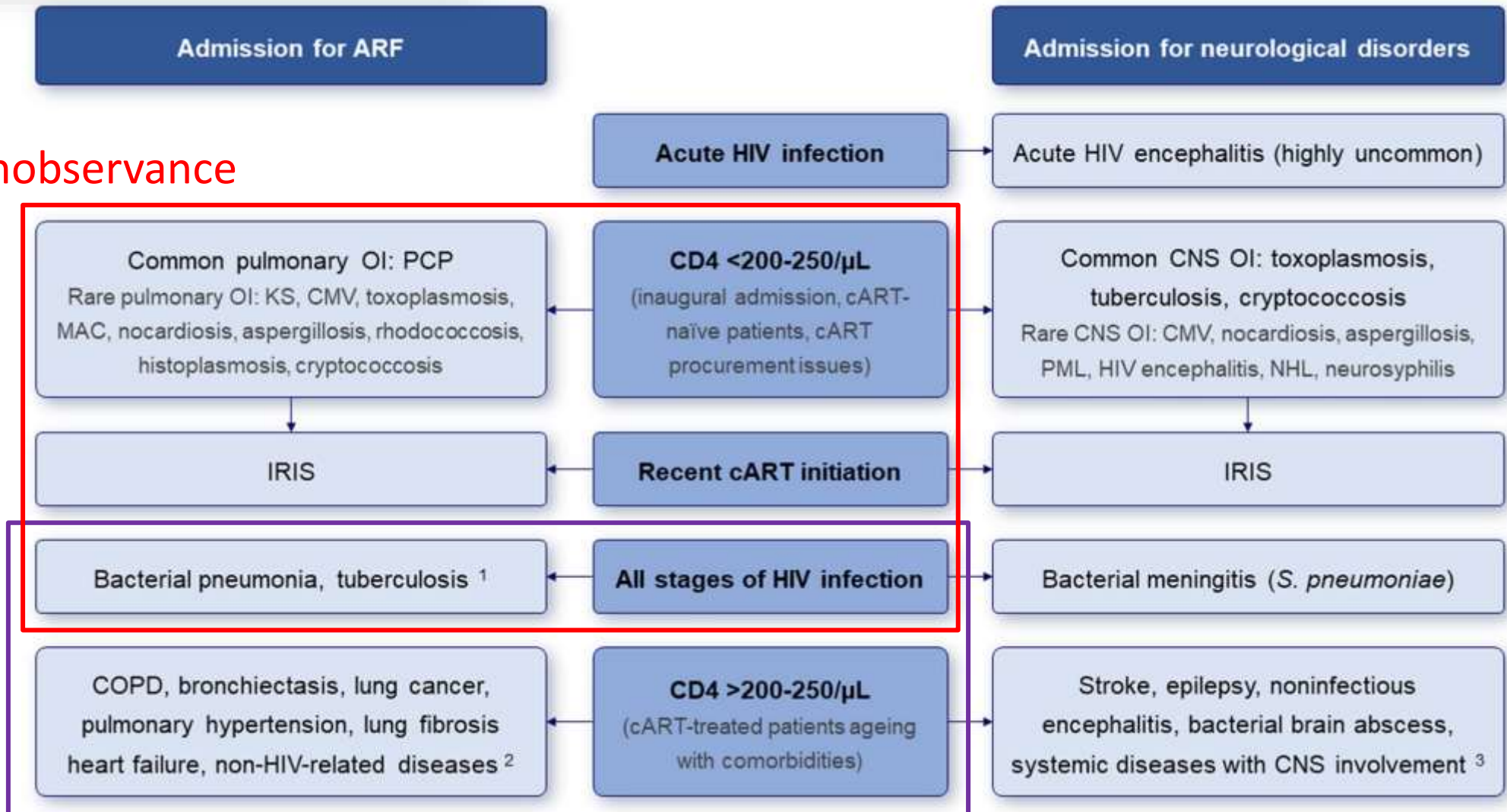


François Barbier^{1*}, Mervin Mer^{2,3}, Piotr Szychowiak¹, Robert F. Miller⁴, Éric Mariotte⁵, Lionel Galicier⁶, Lila Bouadma^{7,8}, Pierre Tattevin⁹ and Élie Azoulay^{5,10*}

Admission for ARF

Admission for neurological disorders

Inaugural / inobservance



VIH contrôlé

Acute respiratory failure in immunocompromised adults

Elie Azoulay, Djamel Mokart, Achille Kouatchet, Alexandre Demoule, Virginie Lemiale

	Incidence of respiratory events	Need for ICU admission	Hospital respiratory mortality
Haematological malignancies			
Acute myeloid leukaemia ^{5,18-23}	22-84%	66%	45%
Acute lymphoblastic leukaemia ^{18,22,23}	7-18.5%	12-15%	38.5%
Lymphoproliferative diseases ⁵	8%	8%	40-50%
Myelodysplastic syndrome ¹⁸	29.4%	20%	17%
Autologous haemopoietic stem cell therapy ^{24,25}	3-28%	42%	3-55%
Allogeneic haemopoietic stem cell therapy ^{26,27}	24-30%	50%	51%
Prolonged neutropenia ^{6,28}	8-29.5%	11-16%	5-12%
Solid tumours			
Lung cancer ^{29,30}	26-50%	100%	11.2-60%
Other solid tumours ^{5,30,31}	0.7-10.3%	100%	6.1-55%
Patients on immunotherapy ^{32,33}	1.3-3.6%	1.3%*	..
Solid organ transplantation			
Lung transplantation ³⁴	14%	All	65%
Heart transplantation ³⁵	12.5%	All	76.5%
Kidney transplantation ^{36,37}	3.3-4.8%	All	16.4-22.5%
Data on patients with drug-related immunosuppression are sparse. *Refers to grade 3-4 toxicities. ICU=intensive care unit.			
Table 1: Incidence of respiratory events in various types of immunocompromised patients			

Faut-il préciser le diagnostic étiologique ?

RESEARCH

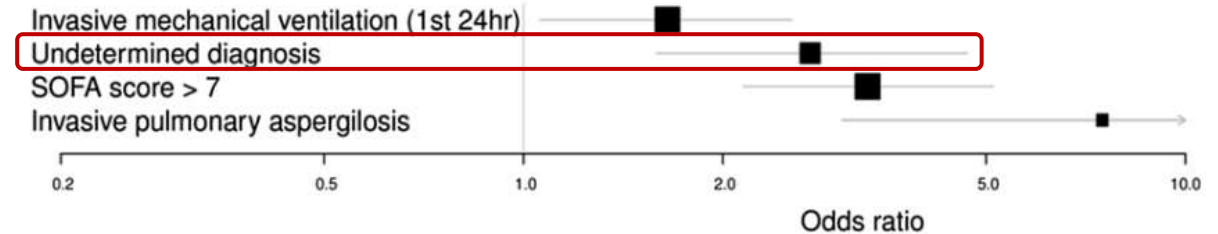
Open Access



Increased mortality in hematological malignancy patients with acute respiratory failure from undetermined etiology: a *Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie (Grrr-OH)* study

Adrien Contejean¹, Virginie Lemiale¹, Matthieu Resche-Rigon², Djamel Mokart^{3,17}, Frédéric Pène⁴, Achille Kouatchet⁵, Julien Mayaux⁶, François Vincent⁷, Martine Nyunga⁸, Fabrice Bruneel⁹, Antoine Rabbar⁴, Pierre Perez¹⁰, Anne-Pascale Meert¹¹, Dominique Benoit¹², Rebecca Hamidfar¹³, Michael Darmon¹⁴, Mercé Jourdain¹⁵, Anne Renault¹⁶, Benoît Schlemmer¹ and Elie Azoulay^{1,17*}

Risque de mortalité



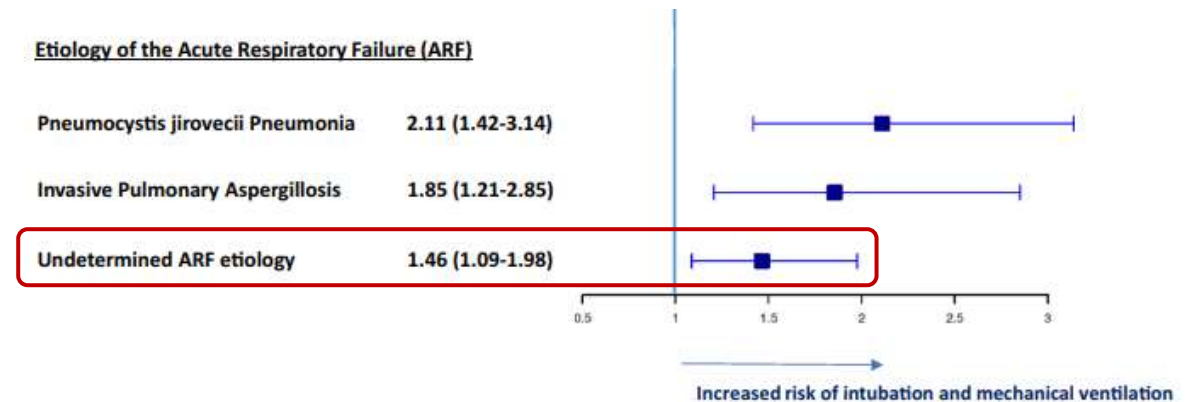
SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION



Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study

Elie Azoulay^{1*}, Peter Pickkers², Marcio Soares³, Anders Perner⁴, Jordi Rello⁵, Philippe R. Bauer⁶, Andry van de Louw⁷, Pleun Hemelaar², Virginie Lemiale¹, Fabio Silvio Taccone⁸, Ignacio Martin Loeches^{9,10}, Tine Sylvest Meyhoff⁴, Jorge Salluh³, Peter Schellongowski¹¹, Katerina Rusinova¹², Nicolas Terzi¹³, Sangeeta Mehta¹⁴, Massimo Antonelli¹⁵, Achille Kouatchet¹⁶, Andreas Barratt-Due¹⁷, Miia Valkonen¹⁸, Precious Pearl Landburg¹⁹, Fabrice Bruneel²⁰, Ramin Brandt Bukan²¹, Frédéric Pène²², Victoria Metaxa²³, Anne Sophie Moreau²⁴, Virginie Souppart¹, Gaston Burghi²⁵, Christophe Girault²⁶, Ulysses V. A. Silva²⁷, Luca Montini¹⁵, François Barbier²⁸, Lene B. Nielsen^{29,30}, Benjamin Gaborit³¹, Djamel Mokart³² and Sylvie Chevret³³ for the Efraim investigators and the Nine-I study group

Risque d'intubation



Faut-il préciser le diagnostic étiologique ?

- Impacte le pronostic
 - Précocité des explorations => meilleur rendement
- Permet d'adapter le traitement empirique
 - Intérêt médical, écologique et économique
- Fréquence des co-infections $\geq 30\%$
 - des étiologies non infectieuses (diagnostic d'élimination++) $\approx 15\%-30\%$
 - des étiologies multiples $\approx 15\%$

Azoulay, Medicine 2004

Von Eiff, Eur J Haematol 1995

Rano, Thorax, 2001

Rano, Chest 2002

Bauer, Eur Respir J 2019

Azoulay, Lancet Respir Med 2019

Une patiente de 78 ans

- Tabagisme = 0, pas de voyage, pas de changement d'environnement récent
- Thyroïdite de Hashimoto
- **Multinévrite sensitivo-motrice ataxiante**
 - **Vascularite nécrosante des petites vaisseaux**, Dg - 3 ans (biopsie neuro-musculaire)
 - Bilan étiologique négatif
 - Traitements successifs :
 - ✓ **Corticostéroïdes à fortes doses**
 - ✓ **Cyclophosphamide x 6 cures i.v.**
 - ✓ **Méthotrexate**
- Complications de la corticothérapie (myopathie, ostéoporose fracturaire, HTA)
- **Fibrillation auriculaire sous AC**

Traitements actuels

Cortancyl 20 mg/j

Méthotrexate 15 mg/sem

Speciafoldine

Orocal D3

Diffu-K

Sotalex

Pradaxa

Levothyrox

Pantoprazole

Motilium

Symbicort Turbuhaler

Lexomil

Laroxyl

Contramal LP

Doliprane

Lyrica

Voltarène gel

Histoire de la maladie (1)

- Depuis 1 mois : **AEG, confusion**, notion de chutes à répétition, **fièvre? dyspnée?**
Prise incertaine des traitements (dont CS +/- MTX) / **vaccination?**
- Chute à domicile => SAU

38,7°C

FC 60/min PA 130/50 mmHg

SpO2 85% (AA) FR 25/min

Crépitations des bases, IVD=0

Ex. neurologique : RAS

Hb 10g/dl, GB 8000/mm³

Ionogramme sg/fn rénale/BHC : N

Hémocultures

Gaz du sang (AA): pH 7,49, PaO₂ 46 mmHg, PaCO₂ 42 mmHg, CO₂total 33 mEq/l



Comment participer ?



1

Allez sur wooclap.com

2

Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code
d'événement
KRJFQ



1

Envoyez [@KRJFQ](https://www.instagram.com/KRJFQ) au 06 44 60 96 62

2

Vous pouvez participer

Quelle prise en charge initiale proposez-vous?

1. Hospitalisation
2. TDR grippe / COVID
3. Antigénuries légionelle et pneumocoque
4. TDM thoracique
5. Endoscopie bronchique + lavage broncho-alvéolaire
6. Antibiothérapie probabiliste
7. Cotrimoxazole (Bactrim®) curatif
8. Modification de la posologie de la corticothérapie
9. Suspension du méthotrexate
10. Réévaluation précoce

Quelle prise en charge initiale proposez-vous?

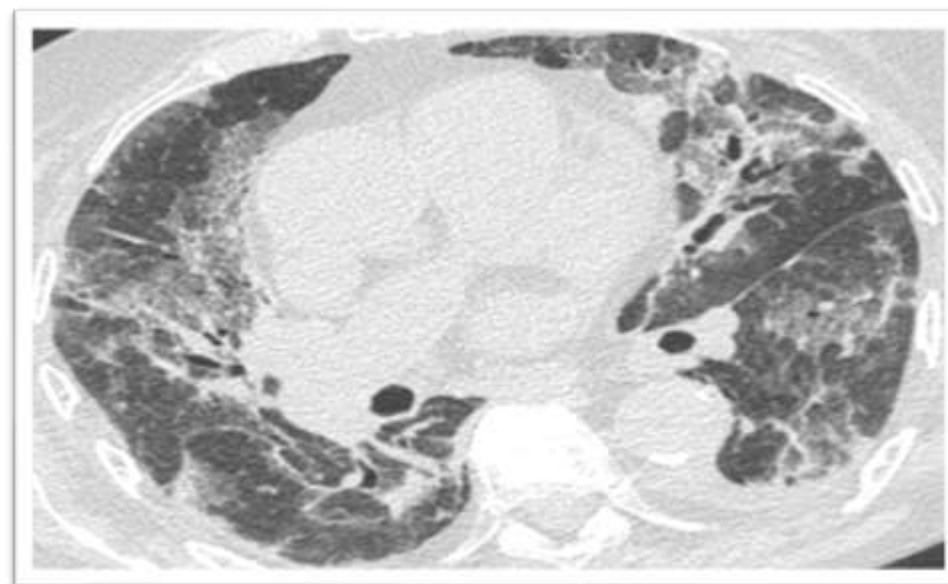
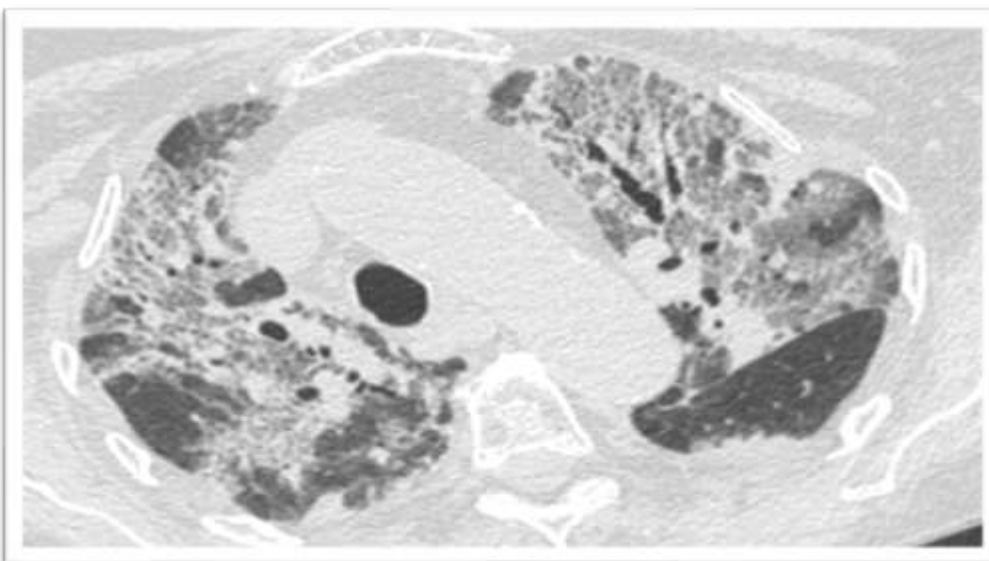
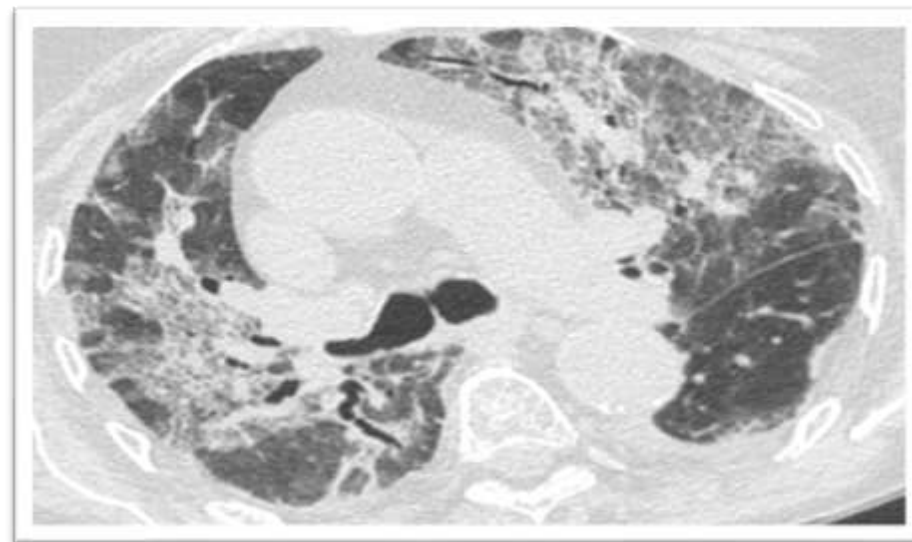
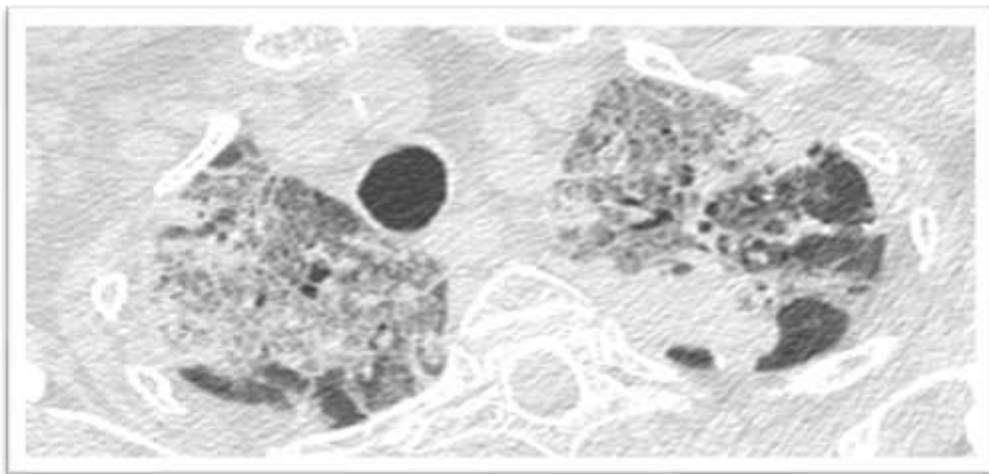
1. Hospitalisation
2. TDR grippe / COVID (voire PCR multiplex d'emblée)
3. Antigénuries légionelle et pneumocoque
4. TDM thoracique
5. Endoscopie bronchique + lavage broncho-alvéolaire : Pradaxa[®] à suspendre
6. Antibiothérapie probabiliste : active sur PAC (+ oseltamivir en T épidémique)
7. Cotrimoxazole (Bactrim[®]) curatif (selon données TDM?)
8. Modification de la posologie de la corticothérapie
9. Suspension du méthotrexate
10. Réévaluation précoce

Histoire de la maladie (2)

- Diagnostic initial : pneumopathie aigue communautaire
- Pas d'exploration complémentaire réalisée
- Prise en charge :
 - Oxygénothérapie 3L/min
 - Antibiothérapie : C3G + spiramycine
 - Poursuite des CS à la posologie habituelle
 - Transfert en clinique
- Evolution à J+3 :
 - Persistance de la fièvre
 - Majoration des besoins en O₂ > 6L/min
 - Troubles de la conscience fluctuants

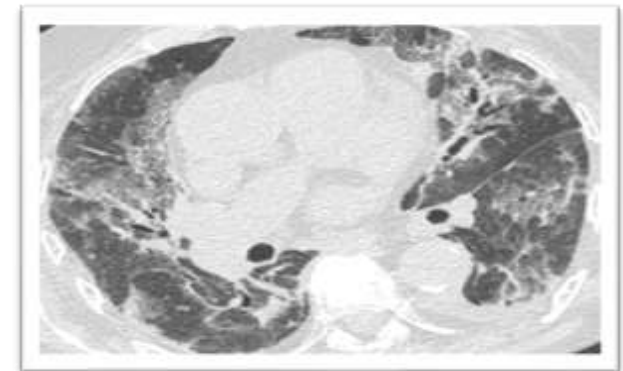
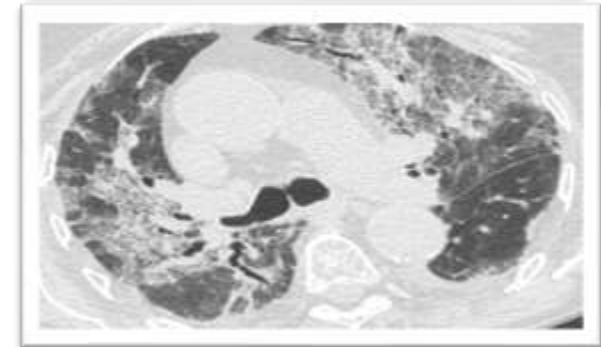
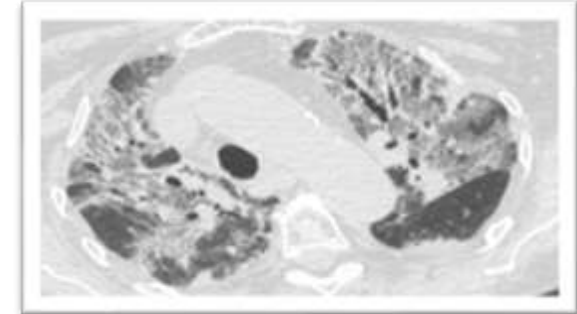
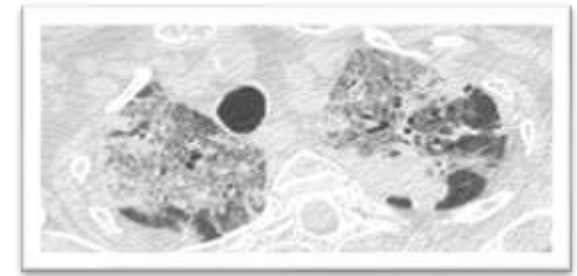


TDM thoracique à J+3



Quels diagnostics « infectieux » évoquez-vous?

1. Pneumopathie à pyogènes (dont Pseudomonas)
2. Pneumopathie à germes « atypiques »
3. Grippe
4. COVID-19
5. Pneumocystose pulmonaire
6. Tuberculose ou mycobactériose atypique
7. Infection à germe à croissance lente
8. Aspergillose pulmonaire invasive



Quels sont les éléments à prendre en compte?

ANAMNESE

➤ Terrain

- Age
- Pays d'origine - voyages passés/récents
- Expositions : environnement – W
- Contage? (saison)

➤ Pathologie(s) sous-jacente(s)

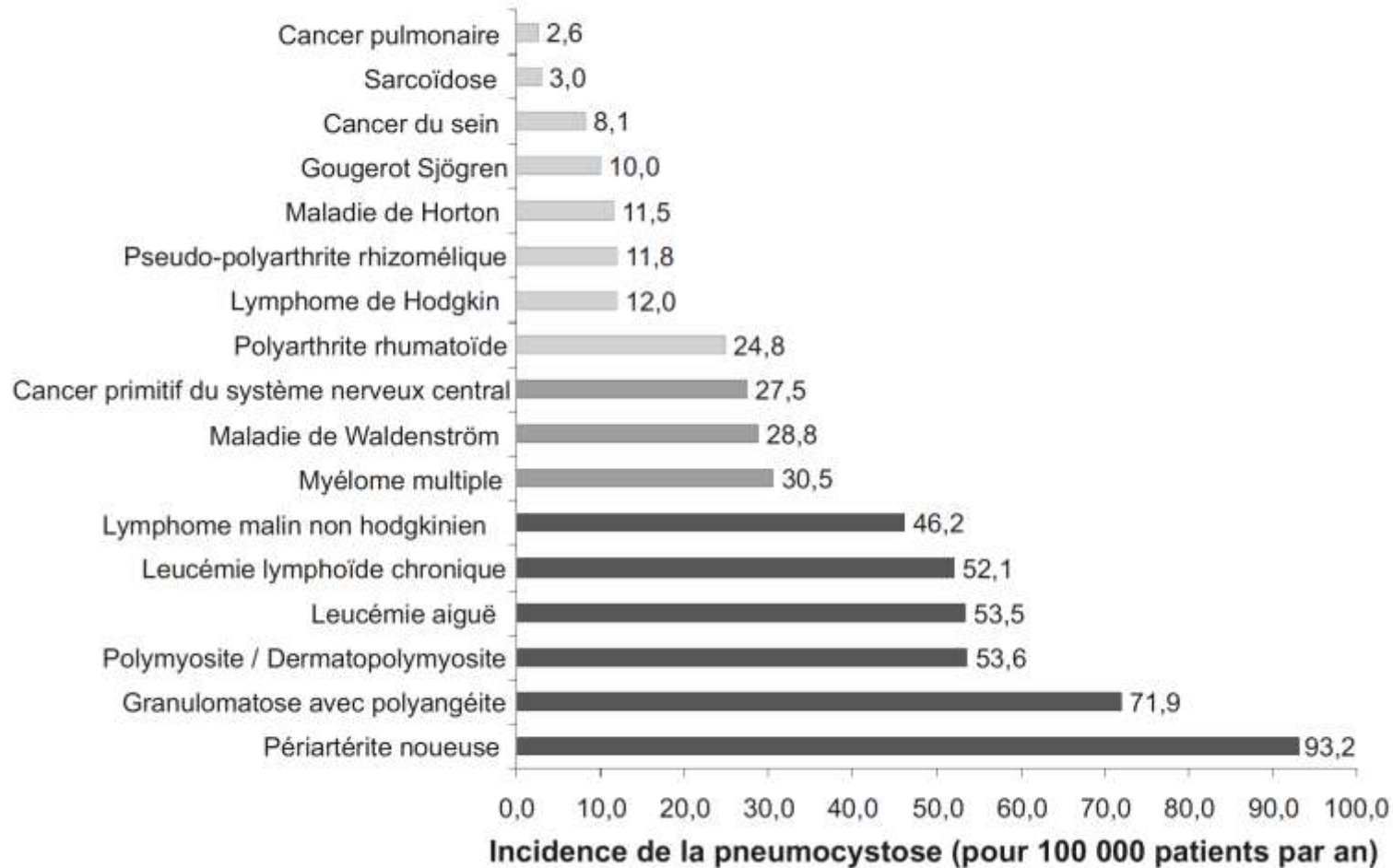
- Risques infectieux spécifiques?
- Localisation spécifique potentielle?
- Délai / dg initial – transplant./rejet – poussée
- Passé thérapeutique
 - Nouveau traitement récent?
 - Toxicité potentielle? Retardée?
 - Maladie contrôlée?

➤ Histoire clinique / thérapeutique

- Colonisations connues (SARM? BLSE? etc.)
- Episodes infectieux antérieurs
- Etat sérologique : VIH, SARS-CoV-2, CMV, EBV, toxo, etc.
 - PCR récentes?
- Traitements antérieurs et actuels
 - Corticostéroïdes : dose / durée (seuil?)
 - Immunosuppresseurs (dosage)
 - TOUS les traitements => PNEUMOTOX
- Prophylaxies anti-infectieuses / vaccinations (réponse?)
 - Anti-pneumocystis / fongique / virale / bactérienne
 - Observance / dosage adapté / malabsorption / interactions médicamenteuses ?
- 1^{ère(s)} ligne(s) de traitement(s) pour l'épisode actuel
 - Molécule(s) / durée / posologie / effet ?

Risque de pneumocystose

Pathologie sous jacente +/- corticostéroïdes (dose/durée)
autre IS



Lymphopénie ?

Prophylaxie+++

✓ Observance?

✓ Malabsorption?

Quels sont les éléments à prendre en compte?

➤ SYMPTOMATOLOGIE

- Mode d'apparition des symptômes : Ä - subÄ / chr.
- Fièvre
 - non spécifique
 - Son absence n'élimine pas une infection!
 - Et vice versa...
- Autres s. généraux
- SF respi : toux, expectoration, hémoptysie, douleur thoracique, palpitations, s. IVG/IVD, etc.
- Symptomatologie rhino-sinusienne
- Symptomatologie extra-respiratoires : peau, tb dig., neuro., ostéo-artic.,...

➤ EXAMEN CLINIQUE COMPLET

Examen cardio-pulmonaire : souvent pauvre...

Crépitants – souffle tubaire

Ronchis – sibilants – frein expiratoire

Squeaks / sous-crépitants (bronchiolite)

Frottement – (nouveau?) souffle cardiaque

Sd pleural

Signes extra-respiratoires +++

- cutanés / digestifs / neurologiques / etc.
- kT/picc-line/PAC?

➤ EVALUATION DU RETENTISSEMENT

- S. de détresse respiratoire aiguë?
- S. de choc?

➤ Statut réanimatoire ou NON ?

Scanner thoracique

- Examen d'imagerie de **référence**
- Différents « **patterns** »
- **Sensibilité** TDM >> radio thorax
 - ne dispense pas de faire une radio (suivi)

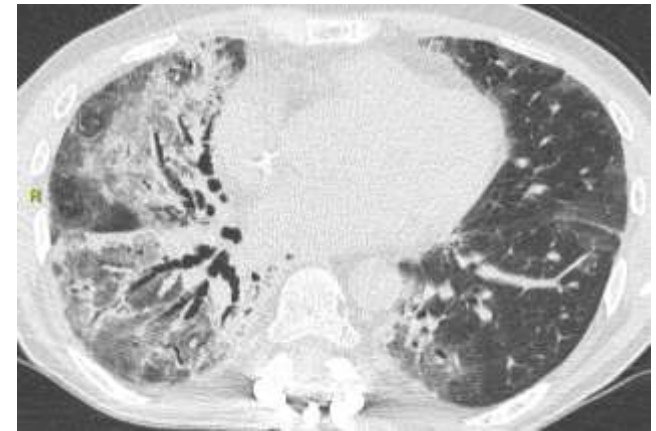
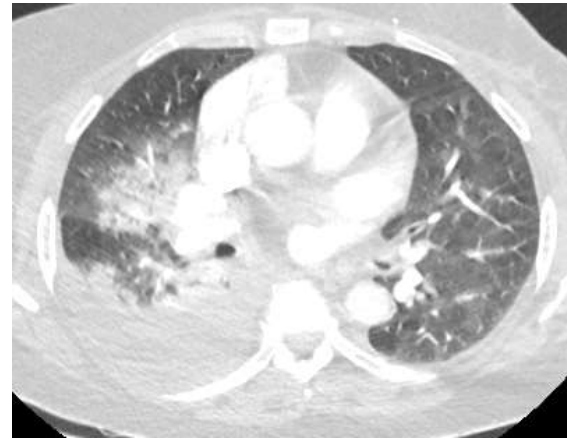
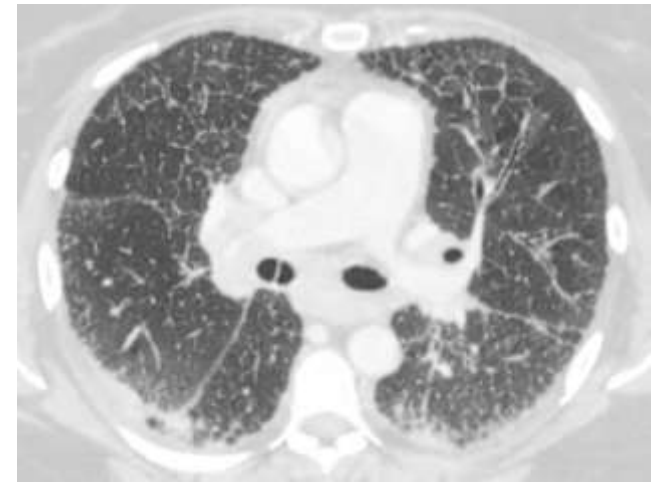
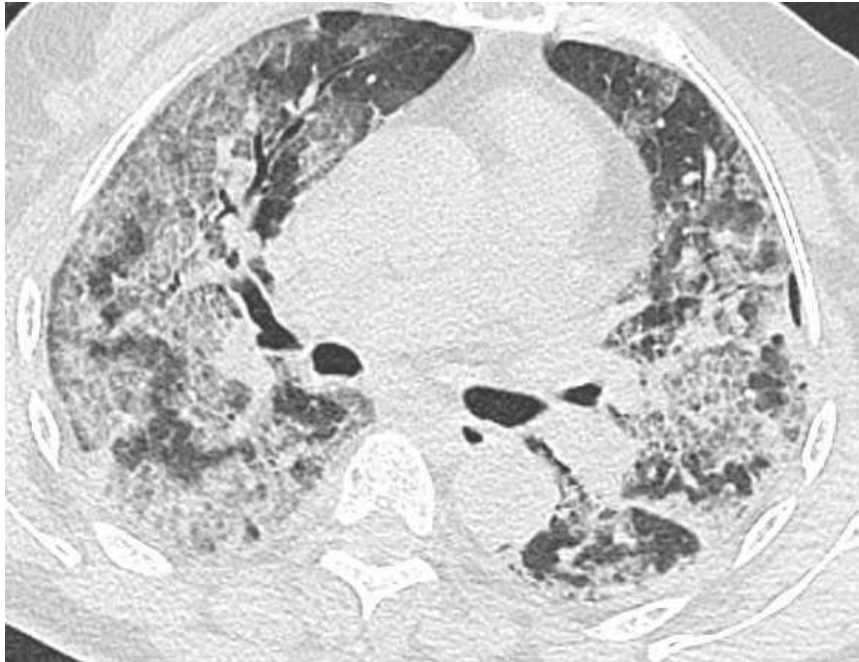


Orientation(s) diagnostique(s)
Guide les prélèvements microbiologiques

Interprétation du TDM

- **Analyse** précise du TDM : toutes les anomalies peuvent avoir leur importance... mais peuvent avoir des explications différentes
- **L'interprétation** doit tenir compte :
 - du contexte
 - de la clinique (et de son évolution)
 - des résultats des autres examens pratiqués :
 - microbiologiques ou non
 - imageries antérieures +++

Verre dépoli



OAP

Pneumocystose

Virus : COVID-19 / grippe / VRS / CMV...

Toxoplasmose

Hémorragie intra-alvéolaire

PNP d'hypersensibilité / médicamenteuse

Protéïnose alvéolaire...

Lésions associées?

(Micro)nodules

Lignes septales

Epanchements pleuraux

Adénopathies médiastinales

Bronchiectasies / kystes/rayon de miel / distorsion : fibrose / PID

/ COVID-19 trainant – PID post Covid

Infection(s)?

OAP?

Tumoral?

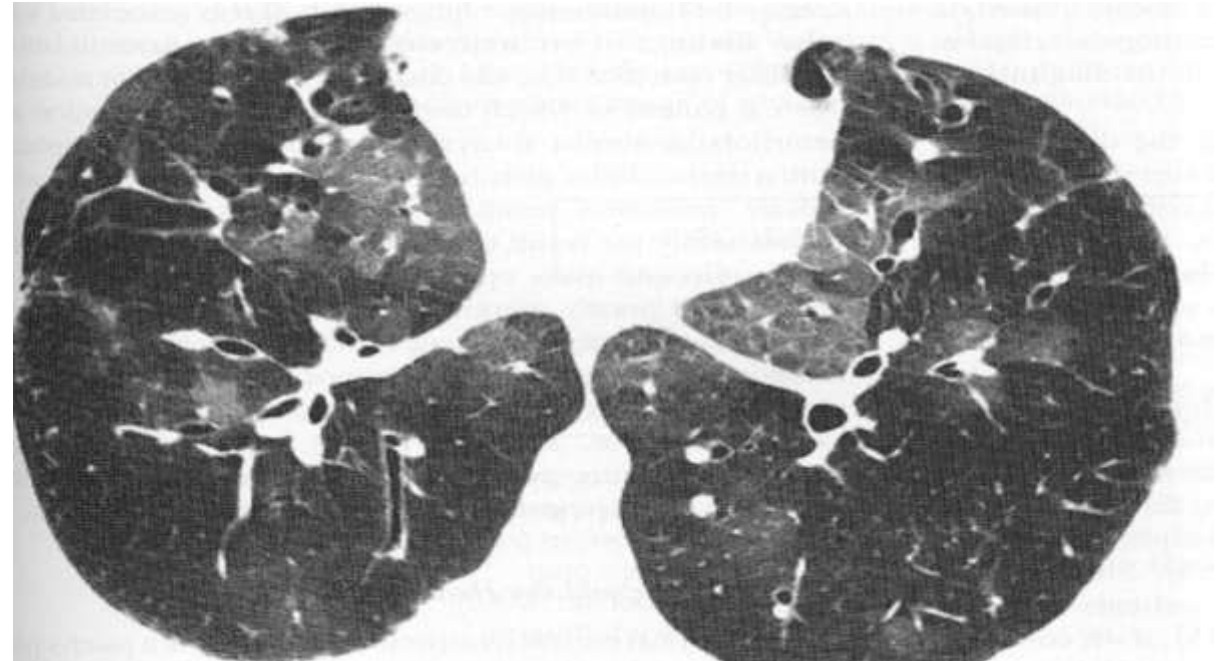
Granulomatose?

Verre dépoli



OAP
Pneumocystose
Virus : SARS-CoV-2 / grippe / VRS / CMV...
Toxoplasmose
Hémorragie intra-alvéolaire
PNP d'hypersensibilité / médicamenteuse
Protéïnose alvéolaire...

Pseudo-verre dépoli



Aspect « en mosaïque » (hypoatténuation/trappage aérique)
+/- bronchiectasies

EFR : **TVO**

Contexte++ (ACSH/TP/post-mycoplasme/Lupus-Lyell...)

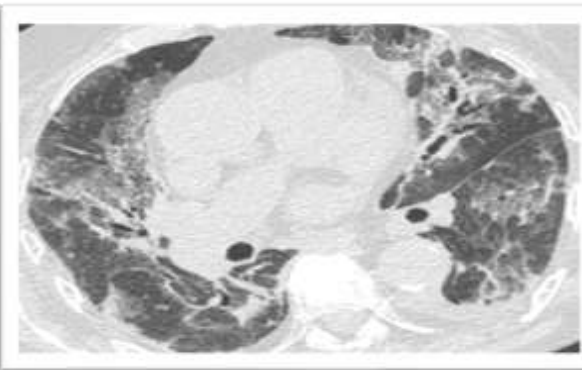
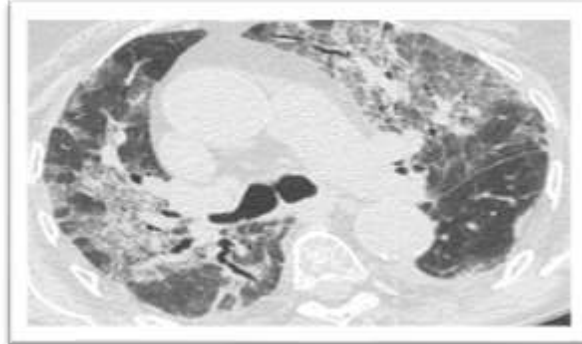
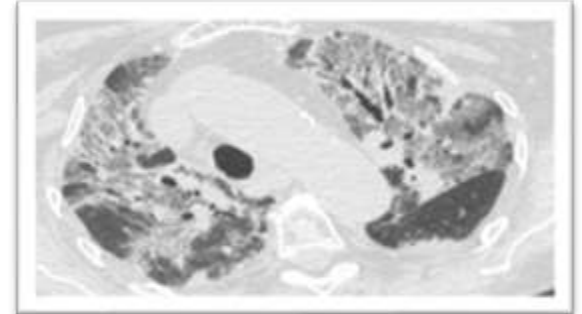
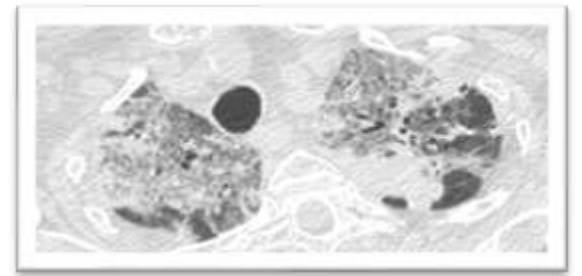
⇒ **Bronchiolite oblitérante ?**

Quels diagnostics « infectieux » évoquez-vous?

1. Pneumopathie à pyogènes (dont Pseudomonas)
2. Pneumopathie à germes « atypiques »
3. Grippe
4. COVID-19
5. Pneumocystose pulmonaire
6. Tuberculose ou mycobactériose atypique
7. Infection à germe à croissance lente
8. Aspergillose pulmonaire invasive

Verre dépoli

Lésion cuminale G

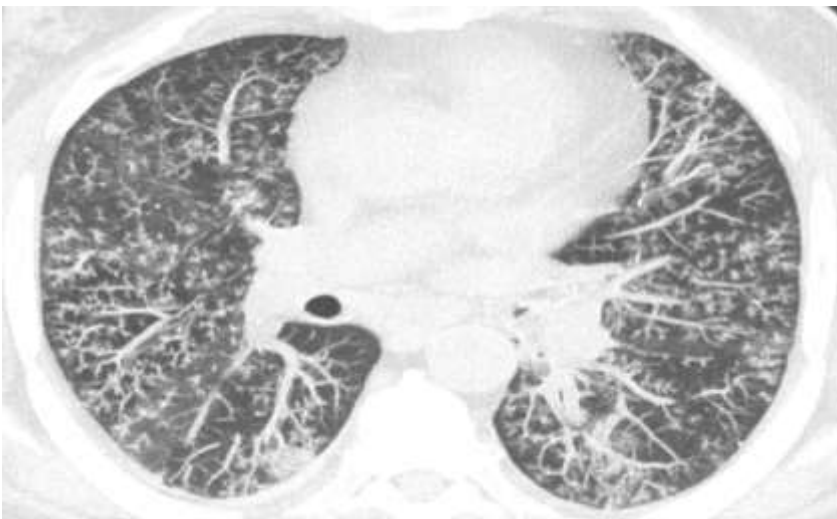
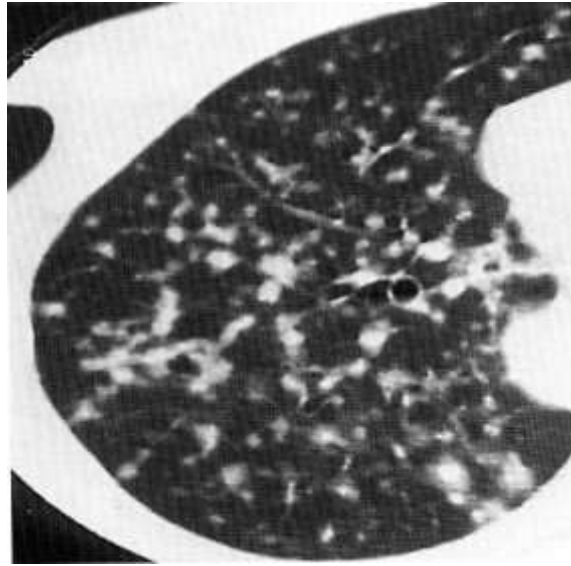


Pneumopathies de l'ID : spectre

Infectieux

- **Bactéries**
 - **Communautaires** / nosocomiales : BMR? Pyo?
 - **Germes « à croissance lente »** (*Nocardia*, *Actinomyces*, *Rhodococcus*)
 - **Mycobactéries** (BK/atypiques)
- **Virus**
 - *Herpes v.* : HSV, VZV, CMV, HHV6, (HHV8, EBV)
 - Rougeole
 - **V. respiratoires communautaires** :
 - **SARS-CoV-2 (forme Ä ou trainante de l'ID)**
 - **Grippe**, VRS, PIV, hMPV, adénoV, coronaV, rhinoV, etc.
- **Champignons**
 - *Pneumocystis jirovecii*
 - *Filamenteux* : **Aspergillus**, *Mucorales*, *Fusarium*, ...
 - *Levures* : *Cryptococcus neoformans*, (*Candida*)
 - *Dimorphiques* : *Histoplasma*, (*para*)*coccidioidomycose*, *Talaromyces* (*Penicillium*) *marneffe*
- **Parasites**
 - *Toxoplasma gondii* (*VIH*, *ACSH*)
 - "exotiques"

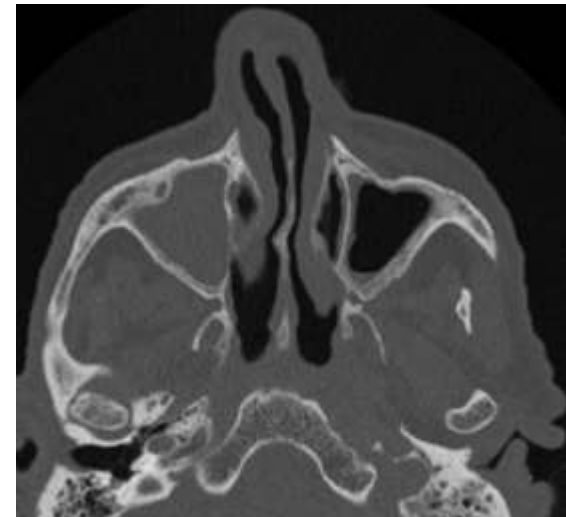
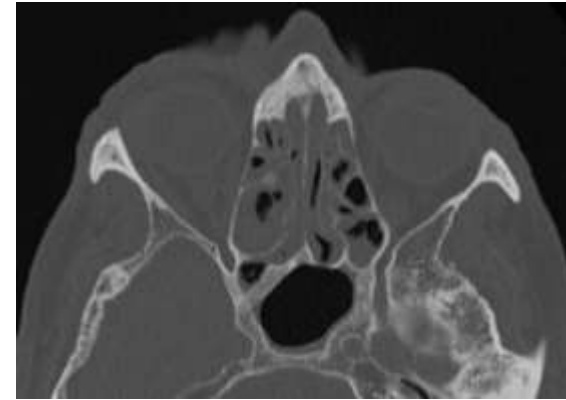
(Micro)nodules centrolobulaires : bronchiolite



MIP

Virus (toux++) : VRS, HMPV, PIV, ...
Pyogènes (*Haemophilus*, Staph, Pyo, entéroB.)
Champignons
Mycobactéries

┌──────────────────────────┐
Atteinte basale : sinusite ?
+/- dilatation des bronches :
hypogamma?
plvt sinusien si ECBC neg?

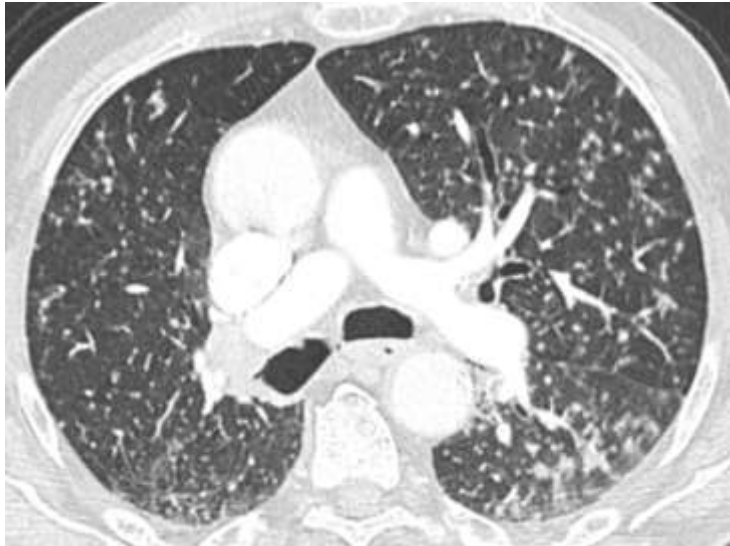


Micronodules : bronchiolite

vs miliaire



BK
Histoplasmosis
Tumoral ?

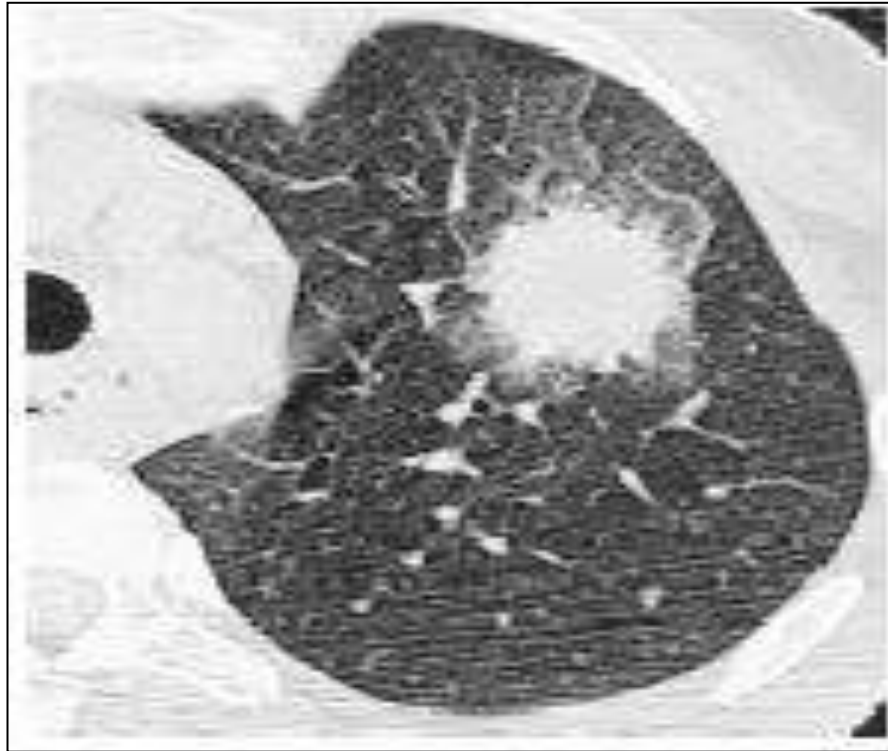


MIP



MIP

Utilité de la TDM thoracique pour le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive

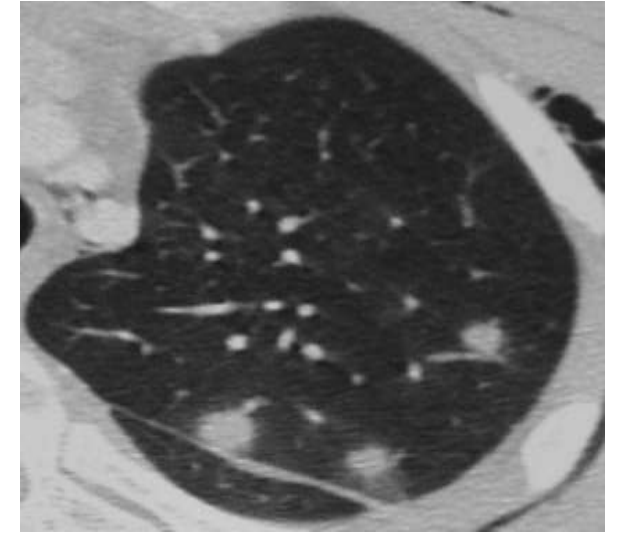
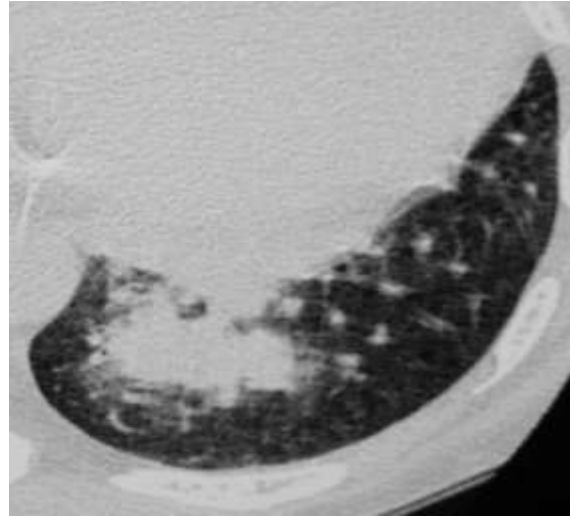
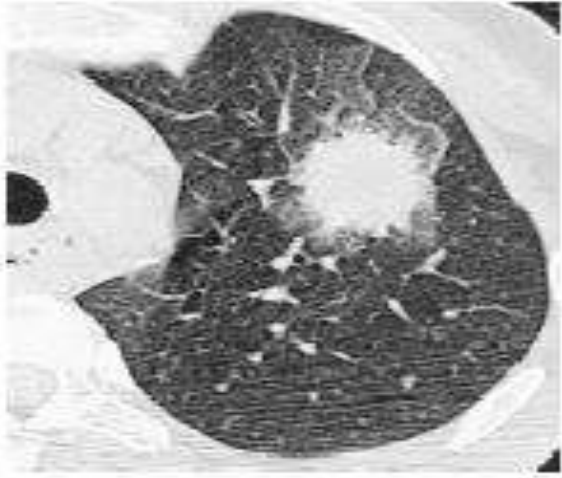


Signe du halo



Signe du croissant gazeux

Nodules avec halo = *Aspergillus*?

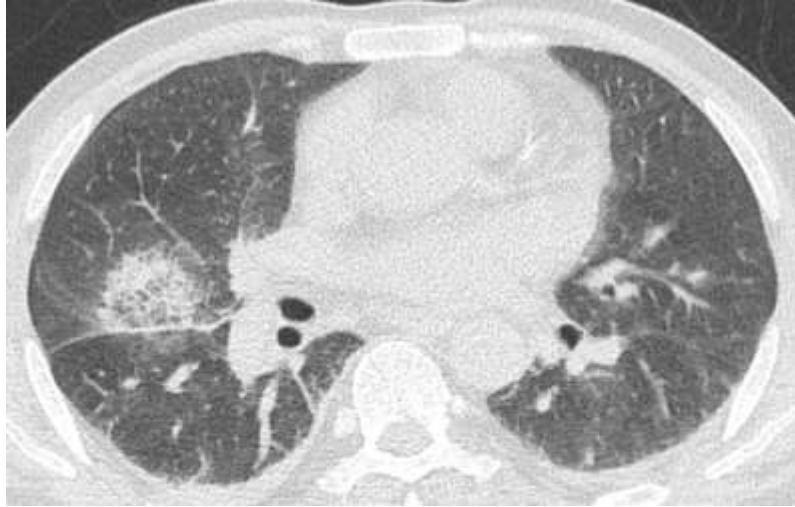


Aspergillus

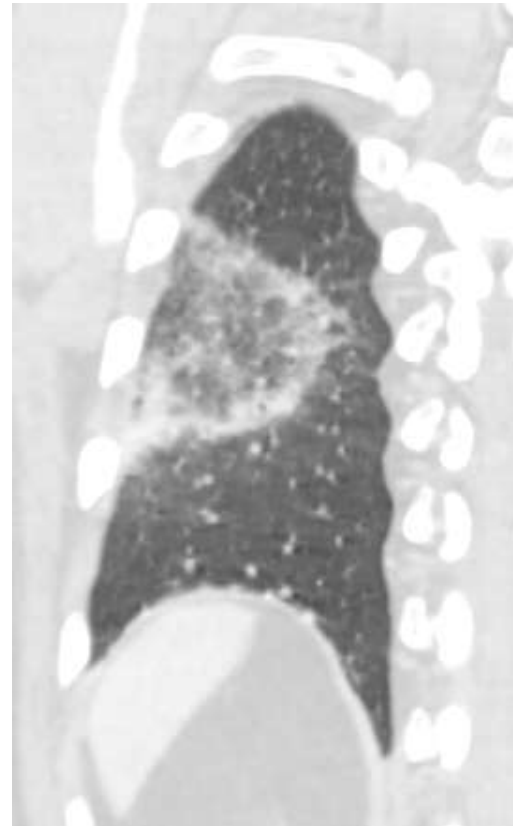
Nocardia

Trichoderma

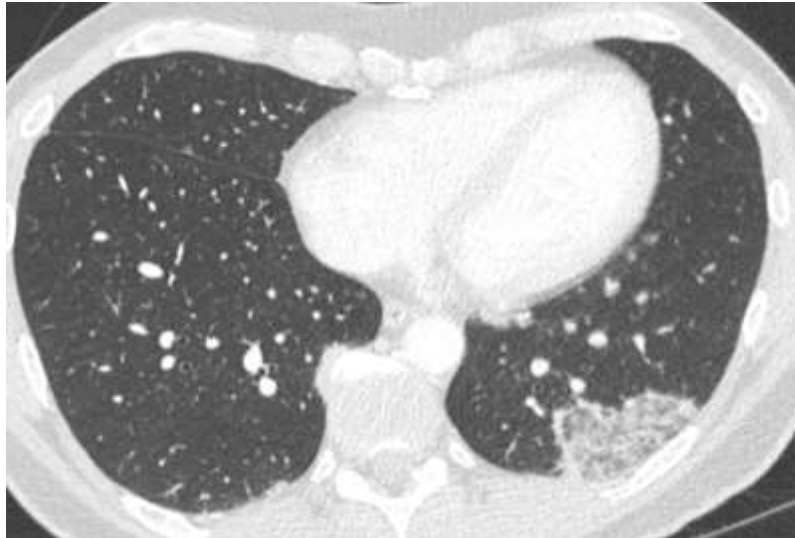
Halo inversé (*Atoll sign*): IFI ?



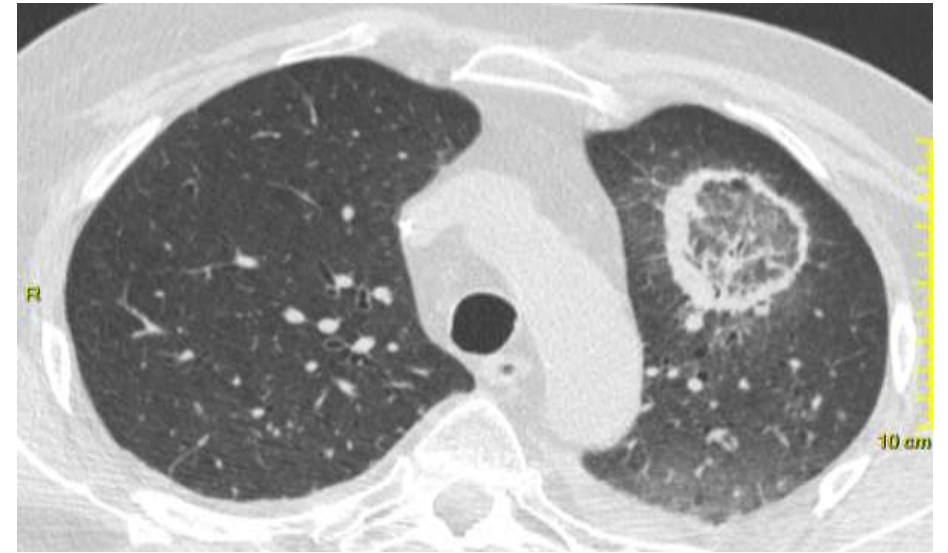
Aspergillose



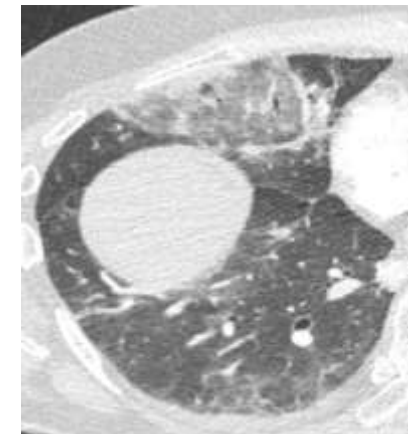
Légionellose



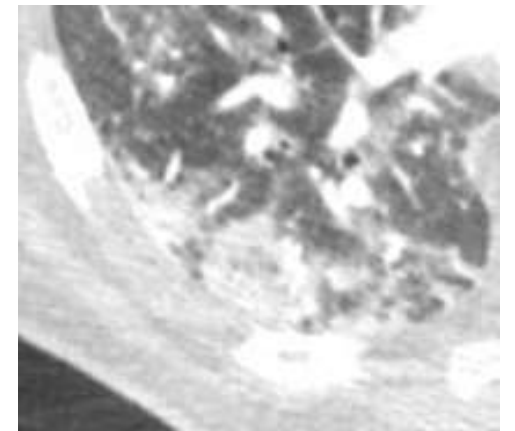
Pneumonie organisée



Tumeur solide / Lymphome



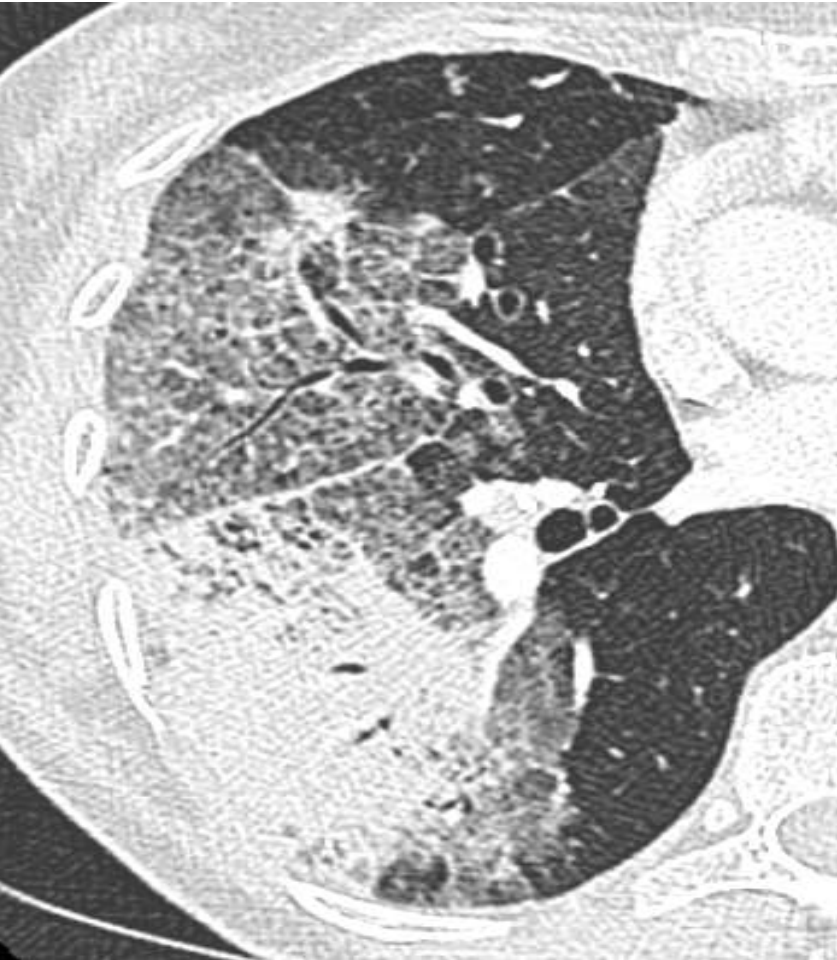
Embolie
pulmonaire



COVID-19

Mucormycose

Condensations +/- halo : bactérie? IFI? Autre cause?

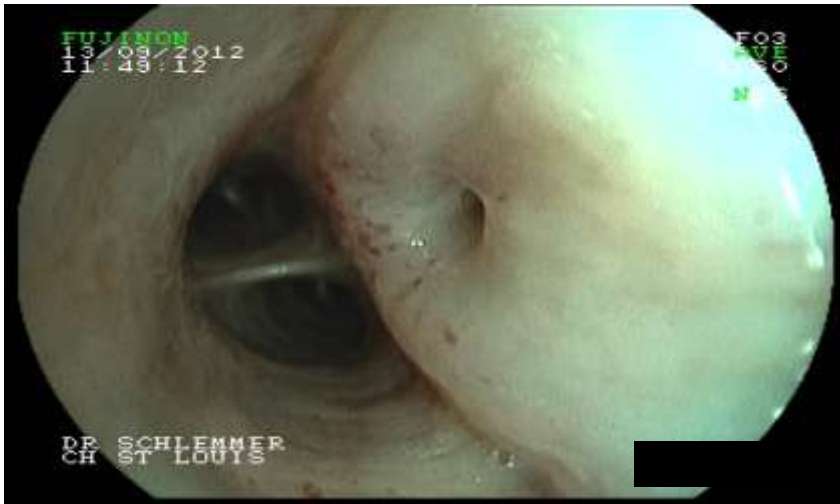


LNH T



PID post allogreffe

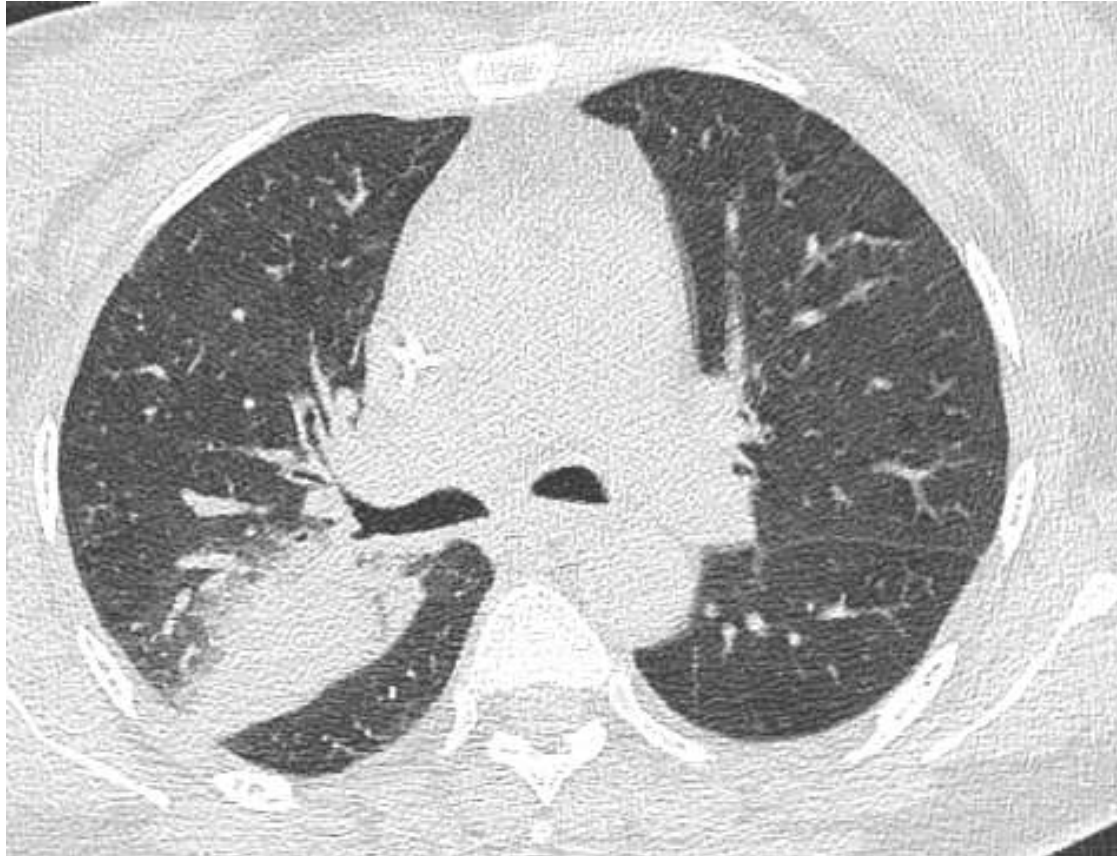
Nodules +/- condensations : Infectieux ? Tumoral? Vasculaire (GPA) ?



LNH T

LNH B

Condensations : aggravation en sortie d'aplasie



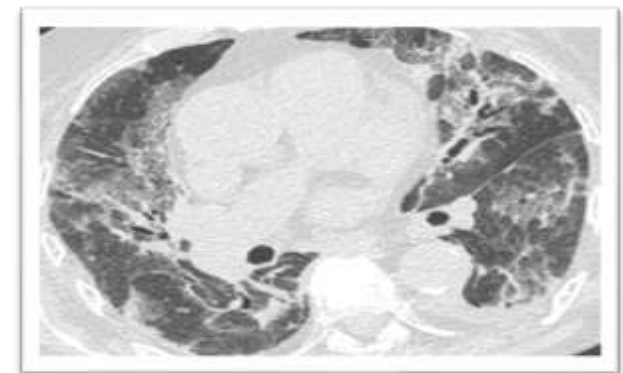
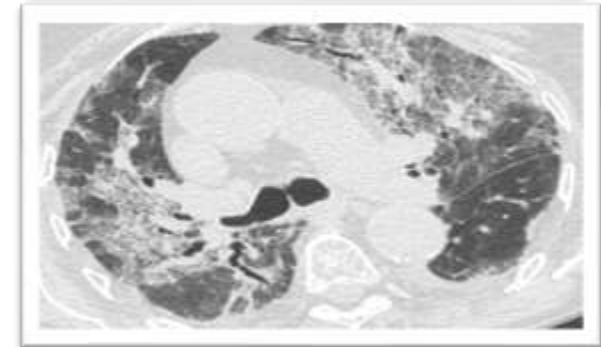
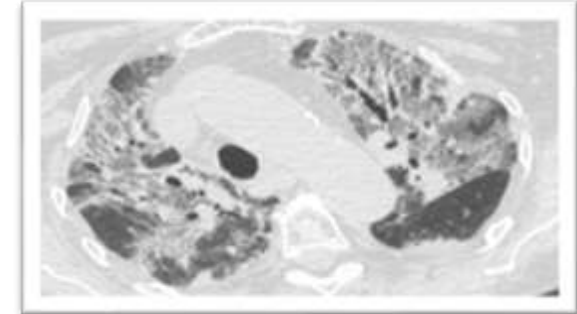
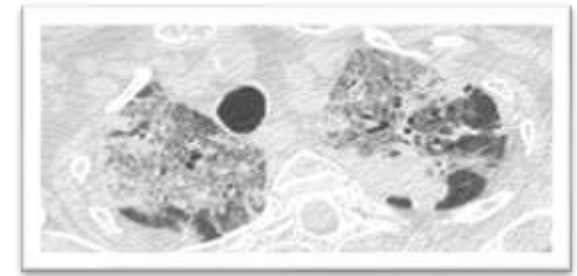
J+7
→



LBA négatif

Quels diagnostics « non infectieux » évoquez-vous?

1. Pneumopathie d'hypersensibilité / médicamenteuse
2. Pneumopathie infiltrante diffuse d'origine dysimmunitaire
3. Hémorragie intra-alvéolaire
4. Œdème pulmonaire cardiogénique
5. Lymphome du MALT ou autre hémopathie
6. Granulomatose sarcoidose-like
7. Néoplasie pulmonaire



Pneumopathies de l'ID : spectre

Infectieux

- Bactéries
 - Communautaires / nosocomiales : BMR? Pyo?
 - Germes à croissance lente (*Nocardia*, *Actinomyces*, *Rhodococcus*)
 - Mycobactéries (BK/atypiques)
- Virus
 - *Herpes v.* : HSV, VZV, CMV, HHV6, (HHV8, EBV)
 - Rougeole
 - V. respiratoires communautaires :
 - SARS-CoV-2 (Ä/chr.)
 - Grippe, VRS, PIV, hMPV, adénoV, coronaV, rhinoV, etc.
- Champignons
 - *Pneumocystis jirovecii*
 - Filamenteux : *Aspergillus*, *Mucorales*, *Fusarium*, ...
 - Levures : *Cryptococcus neoformans*, (*Candida*)
 - Dimorphiques : *Histoplasma*, (*para*)*coccidioidomycose*, *Talaromyces (Penicillium) marneffe*
- Parasites
 - *Toxoplasma gondii* (VIH, ACSH)
 - "exotiques"

Terrain
Comorbidités
Maladie(s)
Délai / contrôle
Traitements
Anamnèse
Clinique
TDM
...

Non infectieux

- OAP cardiogénique/de surcharge
- MTEV
- PNP médicamenteuses / radio-induites
- Atteintes spécifiques de la maladie s/jacente
 - Infiltration (LAM, LNH, Kc)
 - Leucostase (LAM hyperleucocytaire)
- Immunologiques / inflammatoires
 - Connectivite / vascularite : HIA / PID / nodules / HTAP
 - Réaction du greffon contre l'hôte : (BOS) / PID
 - Pneumonie organisée, AEP, etc.
 - Granulomatoses « sarcoïdose-like »
 - Syndrome de reconstitution immunitaire (VIH/anti-TNF)
 - ...
- Tumorales
 - Cancers secondaires (viro-induits ou non) / LNH
 - « Hasard »
- Hémorragie intra-alvéolaire, protéinose alvéolaire, ...

Quels diagnostics « non infectieux » évoquez-vous?

1. Pneumopathie d'hypersensibilité / médicamenteuse
2. Pneumopathie infiltrante diffuse d'origine dysimmunitaire
3. Hémorragie intra-alvéolaire
4. Œdème pulmonaire cardiogénique
5. Lymphome du MALT ou autre hémopathie
6. Granulomatose sarcoidose-like
7. Néoplasie pulmonaire (lésion LSG)

Quels examens complémentaires proposez-vous en 1^{ère} intention?

1. ECG, BNP, troponine, ETT
2. Hémodcultures, ECBU, ECBC, prélèvement naso-pharyngé (PCR multiplex), Ex. mycologique des crachats, BK crachats/tubages
3. Endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire
4. Expectoration induite pour recherche de pneumocystis
5. Béta-D-glucanes sanguins
6. Antigénémie aspergillaire
7. Sérologie VIH
8. Bilan immunologique
9. Phénotypage lymphocytaire CD4/CD8/CD19
10. Sérologie COVID-19

Explorations non invasives (+/- Fibro-LBA)

❖ Imagerie

- **Rx thorax** (suivi à court terme)
- **Angio-TDM thorax** +/- sinus/cérébral/AP
- **Echographie cardiaque**

❖ Expectoration (+/- induite, aspi B./LBA)

Bactériologie

- Milieux spécifiques (légionelle/GCL/anaérobies)
- PCR syndromique (Film-array), *Nocardia* (CNR) / NGS

Mycobactériologie

- PCR BK

Mycologie/parasitologie

- Direct/IF / culture
- Ag GM/cryptocoque (LBA)
- PCR *Aspergillus/Mucorales/Pneumocystis/Cryptococcus*

❖ Prélèvement naso-pharyngée (LBA)

⇒ **PCR multiplex +++ / POC**

- Virus respiratoires communautaires (grippe, SARS-CoV-2, VRS, PIV, hMPV, adénovirus, rhino/entéro, etc.)
- Bactéries : *Mycoplasma, Chlamydia, Legionella, B. pertussis*

❖ Hémocultures - Antigénuries L/P

- ❖ **PCR** (sang +/- autres liquides biologiques dont LBA)
 - CMV, HSV, VZV, EBV, HHV6/8, adénovirus, etc.
 - *Toxoplasma*
 - *Aspergillus, Mucorales*

❖ Antigènes (sang +/- autres liquides biologiques dont LBA)

- Galactomannane (GM)
- Cryptocoque

❖ β -D-glucanes

❖ Sérologies

- VIH (VHB/VHC, HTLV-1,...)
- SARS-CoV-2
- *Mycoplasma, Chlamydia, Legionella, Coxiella, Histoplasma*, etc.

❖ NFS, hémostase, iono/créat, BHC, LDH, CPK, EPP, ...

❖ Bilan immunologique

Transfert en réanimation à J+6

FR 30/min, tb conscience, s. déshydratation EC, s. d'imprégnation CS sans autre signe extra-thx

⇒ **Intubation + ventilation mécanique** (FiO2 70%)

NFS : anémie normocytaire 9.3g/dl

GB 6000/mm³, **lymphopénie 400/mm³**

TP 70%, TCA ratio 1.4, fibrinogène 6g/l

Iono sg/fonction rénale/BHC N, **LDH 1.5 x N**, CPK N

BU : sang (+), leuco (+)

VIH (-)

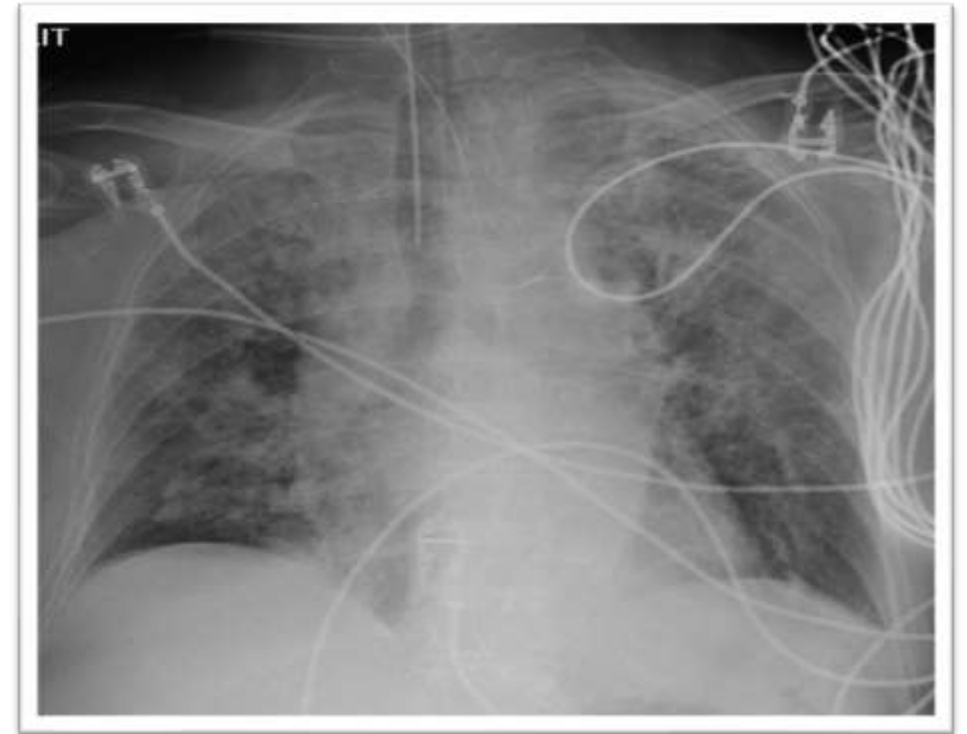
Hémocultures, ECBU, AgU L/P

Sérologies mycoplasme/chlamydia/légionelle

Ag galactomannane

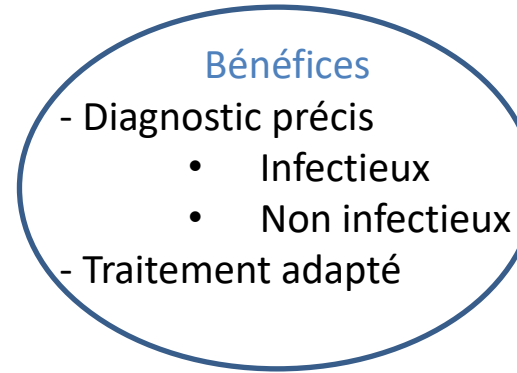
ETT : FE conservée, IM modérée, **pas d'élévation PRVG**

Bilan immunologique : FAN, ANCA, FR, complément, cryoglobuline

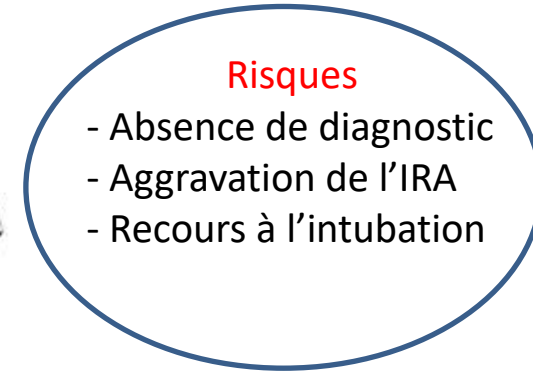


LBA *versus* explorations non invasives

- Données essentiellement chez les patients:
 - en IRA (USI/réanimation)
 - d'onco-hématologie / transplantés (SOT)
- Extrapolation à l'ID « tout-venant », hors réanimation?



Endoscopie bronchique + LBA



Tests non invasifs
Traitement +/- empirique

- ⇒ **Bonne tolérance de l'EB + LBA (support ventilatoire adapté/sélection)**
- ⇒ **Rendement diagnostique (LBA) : environ 50% (30-65%)**
- ⇒ **Modifications thérapeutiques : 25-75%**
- ⇒ **Intérêt++ : suspicion d'IFI / pneumocystose / étiologies non infectieuses**
- ⇒ **Influence du délai de réalisation : précoce si indiqué++ = avant la réa !**

George O *et al.*, *Rev Mal Respir* 2019
Sakata *et al.*, *Transpl Infect Dis* 2017
Chellapandian *et al.*, *J Clin Oncol* 2015
Azoulay *et al.*, *AJRCCM* 2010
Shannon *et al.* *J Clin Oncol* 2010

Intérêts de l'endoscopie bronchique

Ex. macroscopique

Sécrétions / pus / sang (+/- caillots/gradient)

Lésions : Dépôt(s)/fausse(s) membrane(s)

Ulcération(s)

Granulation(s)

Sténose(s) bronchique(s)

Bourgeon/infiltration tumoral(e)

Corps étranger(s)

} ⇒ biopsie ?

Intérêts de l'endoscopie bronchique

Ex. macroscopique

Sécrétions / pus / sang (+/- caillots/gradient)

Lésions : Dépôt(s)/fausse(s) membrane(s)
Ulcération(s)
Granulation(s)
Sténose(s) bronchique(s)
Bourgeon/infiltration tumoral(e)

⇒ biopsie ?

Corps étranger(s)

Aspiration bronchique (BK/myco/légio)

Prélèvement distal protégé (brosse)

Lavage broncho-alvéolaire

+/- **biopsies bronchiques**

BTB / cytoponction ggR (EBUS/EUS)

Microbiologie : outils Dg directs et indirects

Bactériologie (+ milieux spé Légionelle (+/- PCR) – GCL)

BK (+/- PCR)

Virologie (PCR)

Myco/parasitologie (ex. direct/culture/GM/PCR...)

Cyto/pathologie

Cytologie (cellularité/formule/Golde/c. anormales/tumorales...)

Colorations spéciales (Grocott/PAS/...) – Immunomarquages

+/- Immuno-hémato

Phénotypage lymphocytaire

Clonalité

Rentabilité du LBA

Quels critères?

- **Mise en évidence de pathogène(s)**
 - Ex. direct (colorations/IF) / cultures (durée/milieus adaptés)
 - Biologie moléculaire/autres techniques?
 - Anapath.: germes intra/extra / effet cytopathogène / filaments
- **Absence de pathogène + LBA/clinique/TDM évocateurs d'une infection bactérienne (PNN++) décapitée**
- **Absence de pathogène + LBA/clinique/TDM compatibles avec une cause non infectieuse**
 - Formule compatible avec PHS, PO, PAE, etc.
 - Hématies/sidérophages (score de Golde) : hémorragie alvéolaire
 - Matériel lipoprotéïnacé PAS+ : protéinose alvéolaire
 - Cellules tumorales (carcinome/hémopathie)

⇒ **Importance des renseignements cliniques
pour l'endoscopiste, les microbiologistes et le pathologiste**

Endoscopie bronchique

Inflammation bronchique, sécrétions muqueuses peu abondantes

LBA (LSD) : liquide trouble, 600 000 éléments/mL

- Lymphocytes : 63% (CD4+ 69%, CD8+ 21%)
- Macrophages : 20%
- Polynucléaires neutrophiles : 16%
- Quelques hématies, sidérophages=0
- Absence de pathogène ou de cellule suspecte

Bactériologie / BK : direct (-), cultures *en cours*

Virologie (multiplex) : *négative*

Mycologie : direct (-)

Parasitologie : recherche de *Pneumocystis* (-), PCR *Pneumocystis en cours*

Quel traitement préconisez-vous?

1. Béta-lactamine active sur *pseudomonas* + macrolide ou fluoroquinolone
2. Oseltamivir (Tamiflu®)
3. Cotrimoxazole (Bactrim®) à dose curative
4. Quadrithérapie antituberculeuse
5. Traitement antifongique
6. Suspension de la corticothérapie
7. Poursuite de la corticothérapie systémique à la même dose (20mg/j)
8. Majoration de la corticothérapie systémique à 1-2 mg/kg/j
9. Bolus de corticostéroïdes (5-10 mg/kg)

Infectieux ?

- Immunodépression :
 - Lymphopénie profonde (CD4+ > 300) + hypogammaglobulinémie (3g/l)
 - Corticothérapie au long cours + Méthotrexate (+Cyclophosphamide)
- LBA :
 - Bactériologie : (-) à 48h
 - Mycobactériologie : (-) au direct, culture *en cours*
 - Virologie (PCR) : HSV1 (+) (lésion buccale)
 - CMV, Grippe, *parainfluenzae*, VRS, hMPV, adéno, corona, rhino/entérovirus : (-)
 - Mycologie : ***Aspergillus fumigatus*** en culture, Ag GM (-)
 - Parasitologie : **PCR *Pneumocystis* faiblement (+)**, absence de kyste après relecture
- Hémocultures stériles, Ag GM (-)

Non infectieux ?

- Médicamenteux ?
 - **méthotrexate**, sotalol
- Immunologique ?
 - **vascularite sous jacente mal étiquetée**
 - bilan immunologique : négatif
 - ECBU (sur sonde) : $4 \cdot 10^5$ hématies, $>10^4$ leucocytes, stérile
 - protéinurie = 0,5 g/l
- Environnemental ?
- Tumoral ?
- Autre ???

} LBA lymphocytaire

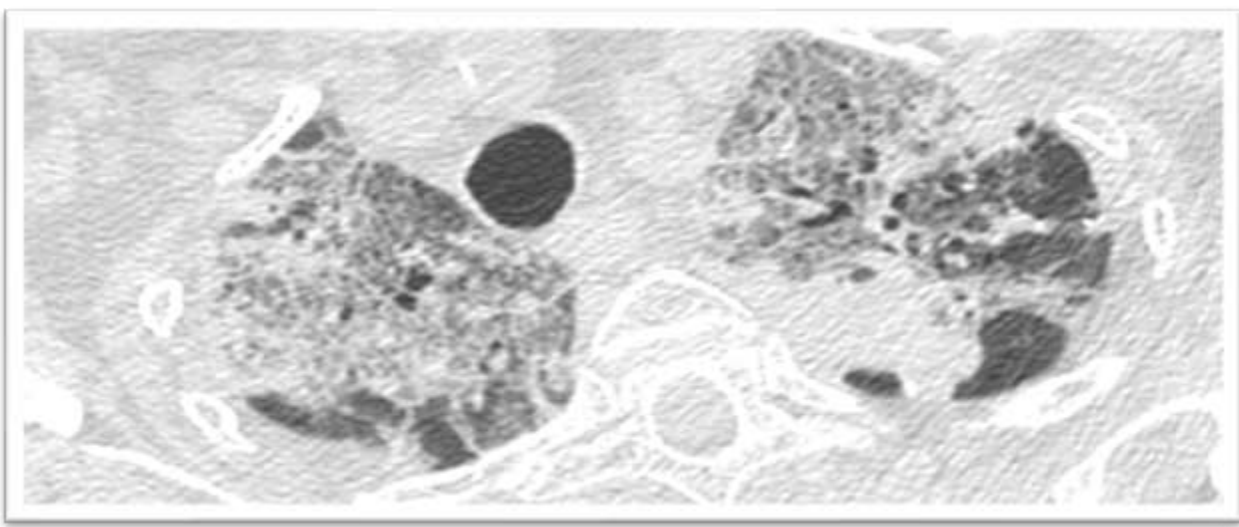
Evolution (1)

- J+6 (J1 réa) : **Pipéracilline-Tazobactam + Spiramycine + Cotrimoxazole (curatif) + Oseltamivir**
Poursuite de la corticothérapie à 20 mg/j
Arrêt du Méthotrexate et du Sotalol
- J+8 (J3 réa) : Apyrexie stricte
Arrêt de la Spiramycine (AgU légio (-)) et de l'Oseltamivir
- J+10 (J5 réa) : Arrêt de la TAZO
Arrêt du BACTRIM curatif => préventif
↑ **corticothérapie à 1 mg/kg/j**
VORICONAZOLE (corticoïdes, *Aspergillus* en culture)
- J+12 (J7 réa) : Extubation puis VS 3L/min

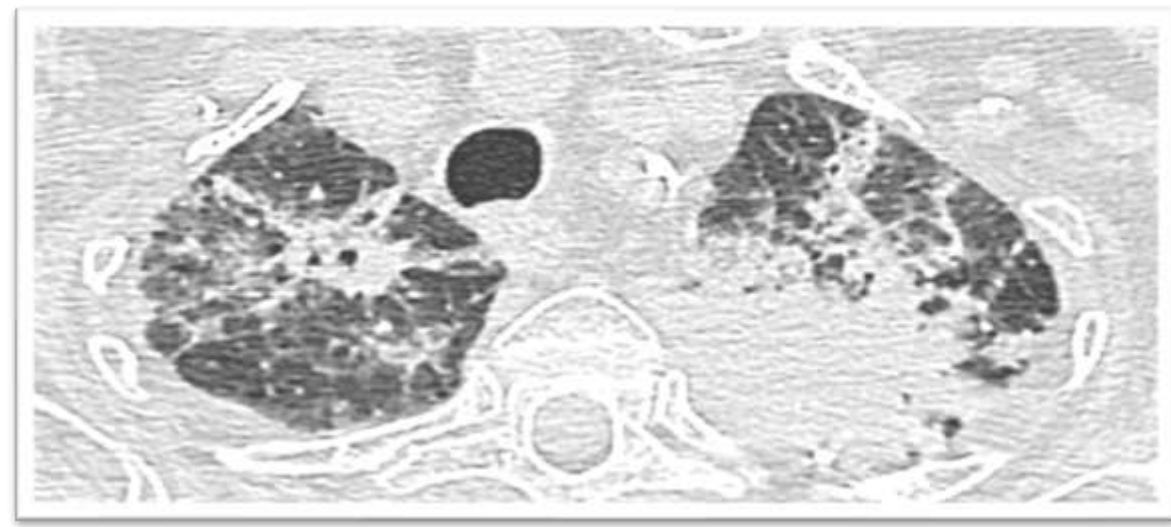
Evolution (2)

- J+13 : Transfert en salle sous 3L/min d'O₂
- J+16 : Cytolyse hépatique 5N => Arrêt du VORICONAZOLE
- J+19 : Réapparition d'une fièvre à 39°C depuis 24h
Douleurs lombaires + SFU
Majoration de l'oxygénodépendance à 6L/min, Toux +, Expectoration = 0
HLPN fluctuante 12-16 000/mm³
ECBU (+) *E. cloacae* BLSE
β-D-glucanes (+) > 500

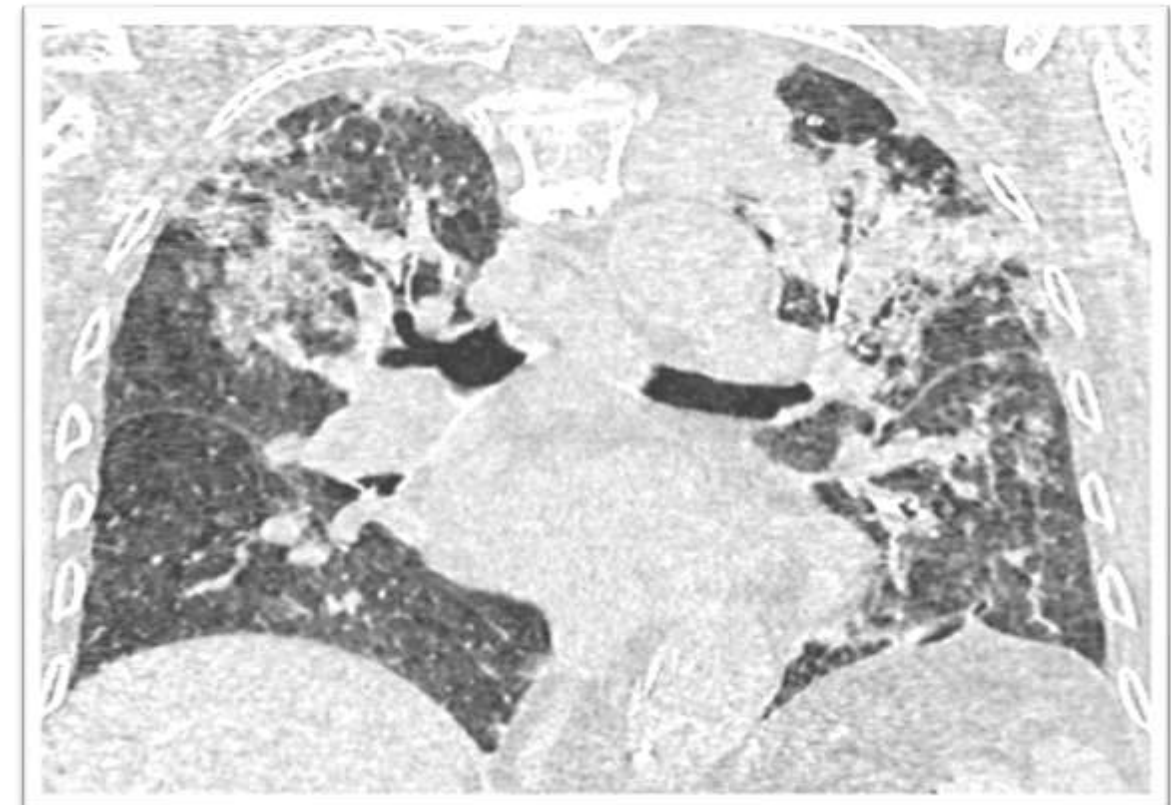
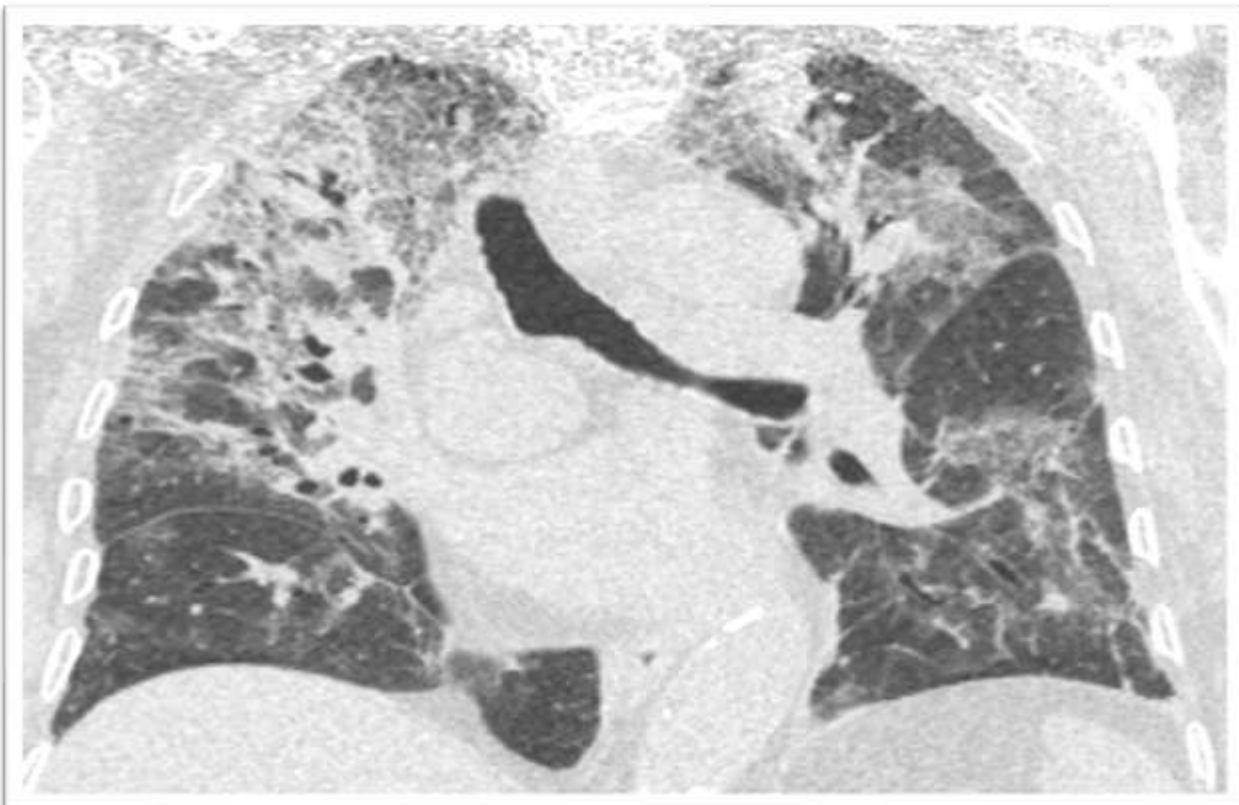
⇒ Que faites-vous ?



25/11/2014 (J3)



11/12/2014 (J19)



Quelle attitude préconisez vous?

1. Antibiothérapie par carbapénème
2. Reprise du BACTRIM® à dose curative
3. Quadrithérapie antituberculeuse
4. Nouvelle endoscopie bronchique avec LBA
5. Biopsie pulmonaire
6. Diminution de la corticothérapie
7. Bolus de corticoïdes
8. Autre immunosuppresseur

Evolution dissociée...

- Reprise d'une ATB par Imipénème + Cotrimoxazole curatif
- Nouvelle endoscopie bronchique sous 6L/min
 - Absence de sécrétion ni de lésion endobronchique
 - LBA : 370 000 éléments, contamination sanguine++
PNN 56%, Lympho 31%, MA 13%
- Microbiologie du LBA :
 - Bactériologie standard négative
 - Myco/Parasitologie (-), PCR *pneumocystis* (-)
 - **Virologie : grippe B**
 - **BK : rares BAAR au direct, PCR *GenExpert* (+) = *M.tuberculosis* sensible à la rifampicine**



Aspiration bronchique et LBA initial :
Culture *M.tuberculosis* (+)

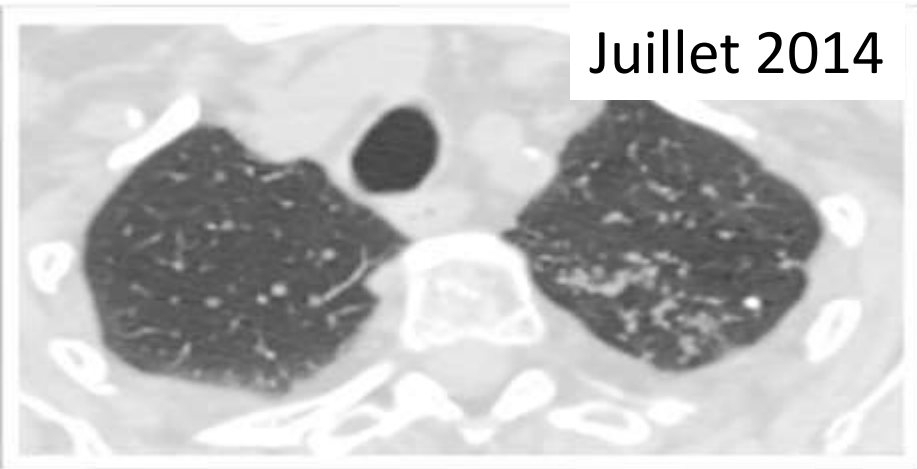
Diagnostics retenus

Réactivation d'une tuberculose pulmonaire

Grippe B nosocomiale

Probable pneumopathie au Méthotrexate

Colonisation aspergillaire



Suite de la prise en charge

Arrêt du Bactrim[®] curatif => préventif

Poursuite du Tienam[®]

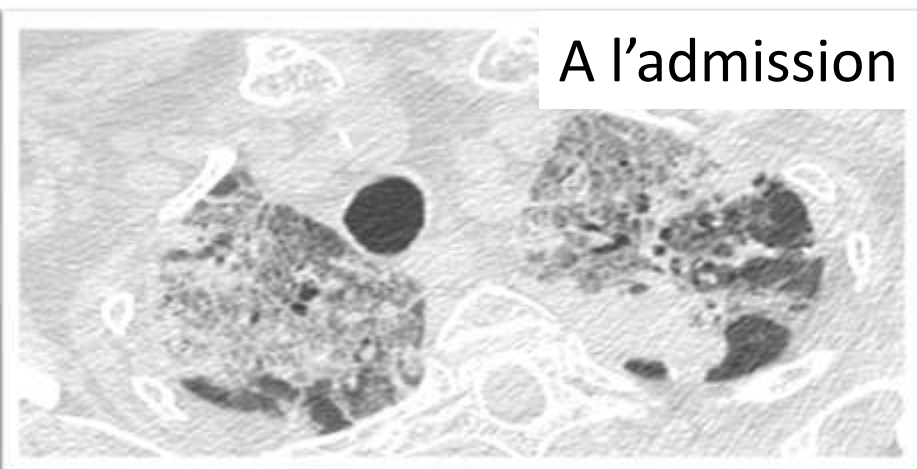
Reprise du Tamiflu[®]

Quadrithérapie anti-TB standard

Diminution CS 10 mg/j (rifampicine)

C.I. au méthotrexate

Supplémentation en Ig



Fe 75 ans
02/2022 : LNH B stade 4
RCHOP x 4 cures
07/2022 : progression
R-GEMOX x 4 => RC
Projet CAR-T cells

TEP-TDM
8/2022



SUVmax = 10,3

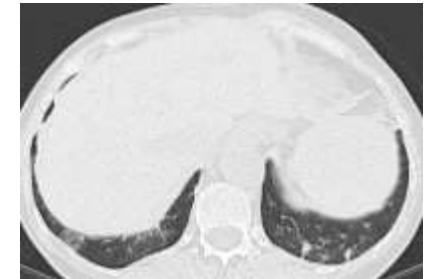
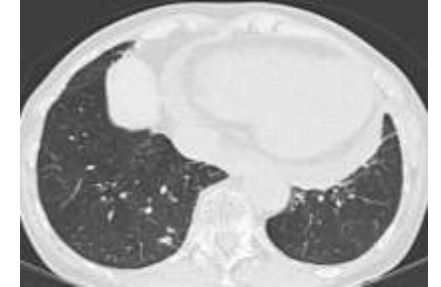
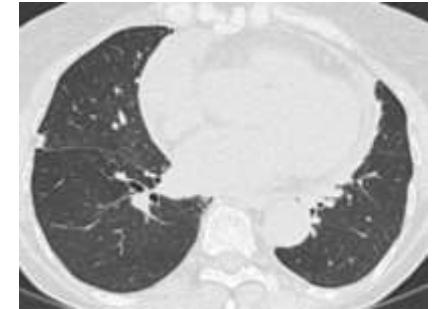


TEP-TDM
9/2022



+
IRM cérébrale N

TDM
10/2022



Fe 75 ans

02/2022 : LNH B stade 4

RCHOP x 4 cures

07/2022 : progression

R-GEMOX x 4 => RC

Projet CAR-T cells

TEP : Nodules pulmonaires d'origine ?

=> CI transitoire aux CAR-T cells

NFS : GB 3.4 G/L, PNN 1.8 G/L, Ly 1.6 G/L

Plq 122 G/L

Hémostase N

Biochimie std N

Fibro-LBA

- Macroscopiquement normale
- LBA (44/150mL) dirigé en LSD (B3)
 - Hémorragique, contamination sg + bronchique
 - 120 000 élt/mL : MacroP 81%, Ly 14%, PNN 5%
 - Sidérophages < 10%
- Bactéριο (dont GCL et légionelle)
- Virologie
- BK : Ex. direct + PCR
- Mycologie
 - Ex. direct + culture
 - Ag GM et PCR *Aspergillus*
 - Ag cryptocoque
 - Ex. direct/IF et PCR *Pneumocystis*

(-)

=> Biopsie pulmonaire ?

Biopsies pulmonaires

- Peu de données, rentabilité diagnostique fonction de l'indication/terrain/explos préalables (TEP-TDM: autre cible? abord endobronchique?)
- Morbi/mortalité
- Transpariétale scanno-guidée :
nodules/masses/condensations
lésions périphériques++
- Chirurgicale (vidéothoroscopie / thorax ouvert): indications rares
processus infiltratif++

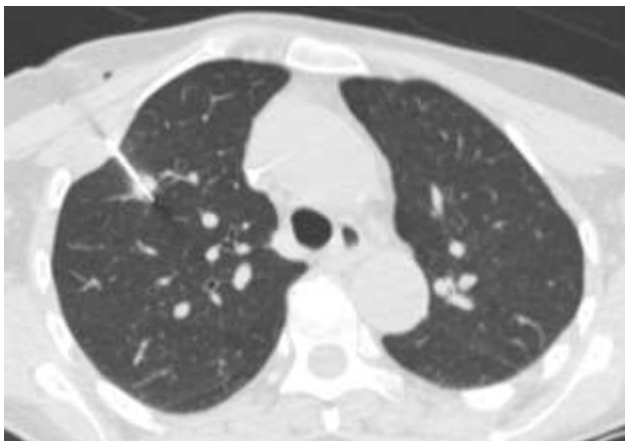
⇒ A discuter au cas par cas

Biopsies pulmonaires / autopsies

	Lung biopsy		Invasive fungal infections	Mycobacterial infections	Need for steroids or chemotherapy	Comments
	Surgical	Post-mortem				
White et al (2000) ⁸⁵	63	0	8 (13%)	6 (9.5%)	47 (75%)	Complication rate 13%; lower diagnostic yield in neutropenic patients and patients on IMV; higher diagnostic yield if focal infiltrates
Gossot et al (2001) ⁸⁶	21*	0	0	0	8 of 29 (26%)	0 of 9 biopsies of residual mass in patients with lymphoma
Dai et al (2001) ⁸⁷	7	0	1 (14%)	0	3 (43%)	--
Kim et al (2002) ⁸⁸	31	0	17 (55%)	1	12 (39%)	All patients underwent lung biopsy for suspected invasive pulmonary aspergillosis
Sharma et al (2005) ⁸⁹	71	0	12 (17%)	14 (20%)	19 (27%)	All were adult bone marrow transplant recipients (39 allogeneic)
Zihlif et al (2005) ⁹⁰	62	0	14 (23%)	0	31 (50%)	Complication rate 11%; lower diagnostic yield in patients on IMV
Gupta et al (2010) ⁹¹	213	0	32 (15%)	13 (6%)	85 (40%)	Large or cavitory lesions or lung masses were more likely to yield a specific diagnosis
Sharma et al (2013) ⁹²	34†	0	15 (44%)	NA	NA	--
Gay et al (2013) ⁹³	11	10	0	5 (24%)	5 (24%)	Only haematology patients
Uhlving et al (2015) ⁹⁴	44		13 (29.5%)	NA	4 (9%)	Allogeneic bone marrow transplant recipients with biopsy-verified bronchiolitis obliterans

IMV=invasive mechanical ventilation. NA=not applicable. *8 CT-guided biopsies. †All CT-guided.

Table 4: Studies reporting the results of surgical or post-mortem lung biopsies



RESULTATS CYTOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES

Lames de cytologie : non contributives, peu ou pas cellulaires avec présence de matériel nécrotique non spécifique associée à des cellules inflammatoires polymorphes. La coloration de Grocott mis en évidence de très rares levures difficiles à classer.

Biopsie pulmonaire : Présence après fixation en formol tamponné et inclusion en paraffine de 2 fragments, mesurant 7 et 9 mm soit 16mm de long au total.

Parenchyme pulmonaire reconnaissable à l'extrémité d'un des fragments par la présence de quelques alvéoles pulmonaires.

L'ensemble du reste de la biopsie est constitué par la présence de **foyers fibronécrotiques** entourés par une **réaction granulomateuse** avec cellules épithélioïdes et cellules multinucléées un peu particulières, à cytoplasme plus ou moins spumeux et à multiples noyaux regroupés au centre (cellules de Touton), ainsi qu'une **coque fibreuse et inflammatoire polymorphe** sans signe de spécificité.

L'immuno-marquage effectué sur coupes en paraffine avec l'antigène commun leucocytaire (CD45) et dirigé contre des marqueurs B (CD19, CD20, CD79a) ne montre **pas de population B** au sein de la nécrose.

La **coloration de bleu alcian** réalisée d'emblée entre les deux premiers niveaux montre la présence de **quelques levures** de taille variable dont la coque positive a fait évoquer des **cryptocoques**.

Après recoupes, sur le 3^{ème} niveau, ces levures sont bien plus nombreuses et mieux visibles après **coloration de Grocott**. Elles sont de taille variable pouvant aller jusqu'à $> 20\mu\text{m}$. Elles apparaissent souvent altérées et présentent d'exceptionnelles formes de bourgeonnement.

Grocott

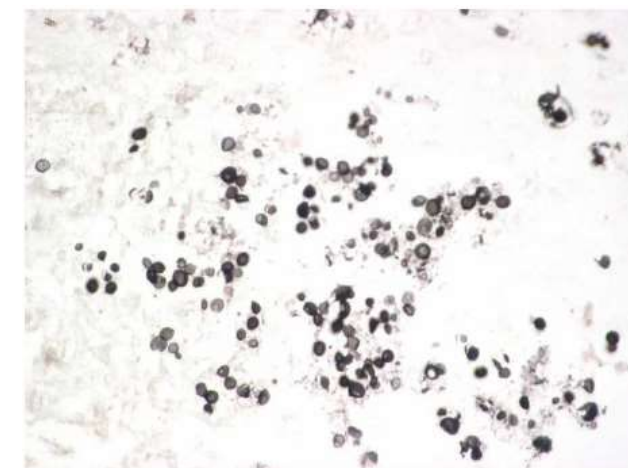


Photo : Dr J. Tran Van Nhieu

Biopsie pulmonaire :

- Culture bactériologique / BK : négative
- **PCR *Cryptococcus* (St Louis) : positive (Ct 34)**

Ag GM et cryptocoque (sang) : négatif

IRMc / PL : normales

ANALYSE METAGENOMIQUE

MetaMIC séquencé sur NextSeq500 (Illumina)

Nature du prélèvement :

Biopsie tissulaire

Bactérie

Absence.

Virus

TTV

Quantité intermédiaire

Champignon/Levure

Absence.

Parasite

Absence.

Apport des nouveaux outils microbiologiques

PCR syndromiques – métagénomique (NGS) – ...

- ✓ Techniques plus (trop?) sensibles (PCR++) : études microbiologiques++ / peu de corrélations cliniques
- ✓ Intérêt: impact diagnostique/TTT/pronostique ?
- ✓ Accessibilité / coûts
- Virus +++ (PCR / *Point of care*)
- Champignons +++ (PCR)
 - *Pneumocystis*: spécificité et VPN ++
 - *Aspergillus*, *Mucorales*
 - *Cryptococcus*, *Histoplasma*, ...
- Bactéries (PCR syndromiques type *FilmArray*®) : identification (rapidité) / quantification / résistances
- Métagénomique (Next Generation Sequencing, NGS) : délai / accessibilité / rentabilité?

Pneumopathie/IRB de l'ID : *take home messages*

- **Présentation souvent stéréotypée / parfois complexe**
 - Atteintes infectieuses souvent multiples
 - Atteintes infectieuses et non infectieuses parfois concomitantes
- ⇒ **Adopter une approche diagnostique systématique ET orientée**
 - Analyse sémiologique précise : contexte, clinique, radiologique (antériorités+++/évolution), ...
 - Intérêt du scanner thoracique précoce (+/- sinusien/cérébral)
 - Intérêt et limites des tests diagnostiques : interprétation +++
- ⇒ **Evaluer rapport bénéfice/risque de l'EB + LBA (précoce++) vs explo non invasives seules**
- ⇒ **Ne pas retarder l'instauration/adaptation d'un TTT empirique (tableau aigu/contexte/gravité)**
- ⇒ **Savoir répéter/compléter les explorations – biopsie pulmonaire au cas par cas**
- **Multidisciplinarité +++** **Humilité +++**

Merci de votre attention

frederic.schlemmer@aphp.fr



JEUDI **16** novembre
VENDREDI **17** 20**23**

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

