Approche diagnostique d'une pneumonie du patient immunodéprimé

Définition, particularités cliniques, biologiques, radiologiques

Jonathan Messika

Unité de soins intensifs thoracique, Hôpital Foch, Suresnes

Conflits d’intérêts

- Biotest : frais de congrès

Mme S, 40 ans Transplantée bipulmonaire

- 2016 :
  - Télomères courts,
  - frère décédé à 46 ans – fibrose et pancytopénie, canitie à 25 ans, myélogramme normal
  - Nintédanib
  - Progression du syndrome restrictif, de l'oxygénorequérance – inscription en aout 2018

- 11.11.2018 : TBP sous ECMO VA
  - CMV D+/R+; Toxoplasmose D+/R+
  - Pas d'induction
  - Extubation à J1 puis VNI 48h
  - Pas de complication infectieuse post-opératoire précoce
  - Bronchite ischémique modérée
  - Allo-immunisation antiHLA IgIV et antiCD20 – déc 2018
  - Sortie le 18.12.18

Service de Pneumologie B
du Professeur Mal
Secteur d'hospitalisation de jour
Hôpital Bichat
FINESS 750100232

Cerfa
N° 60-3937
Imprimer

Mme S.
40 ans

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONÉRANTE)

Prograf	5mg à 10h et 5mh à 22h
Cellcept	750mg matin et soir
Cortancyl	15mg le matin
Bactrim fort	1cp les lundi, mercredi et vendredi
Rovalcyte	900mg le matin jusqu'au 11.05.19
Lansoprazole	15mg le soir
Pravastatine	20mg par jour
Cacit D3	2 cp par jour
Spéciafoldine	5mg par jour
doliprane 1g	3 fois par jour si besoin
duphalac	1 sachet par jour si besoin
lovenox 0.4	1 injection sous cutanée/j jusqu'au 11.02.19
diffuK 600	2 gelules par jour

Contre-indication : AINS, Pyostacine
Si prescription de tacrolimus, merci de donner des comprimés de 0,5mg T
Si prescription d'everolimus, merci de donner des comprimés de 0,25mg
pour adaptation posologique

Dr Carlier

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue duré
(MALADIES INTERCURRENTES)

Retour à la fiche de suivi

Service de Pneumologie B
du Professeur Mal
Secteur d'hospitalisation de jour
Hôpital Bichat
FINESS 750100232

Cerfa
N° 60-3937
Imprimer

Mm
40

Prograf
Cellcept
Cortancyl

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconn
(AFFECTION EXONÉRANTE)

Prograf	5mg à 10h et 5mh à 22h
Cellcept	750mg matin et soir
Cortancyl	15mg le matin
Bactrim fort	1cp les lundi, mercredi et vendredi
Rovalcyte	900mg le matin jusqu'au 11.05.19
Lansoprazole	15mg le soir
Pravastatine	20mg par jour
Cacit D3	2 cp par jour
Spéciafoldine	5mg par jour
doliprane 1g	3 fois par jour si besoin
duphalac	1 sachet par jour si besoin
lovenox 0.4	1 injection sous cutanée/j jusqu'au 11.02.19
diffuK 600	2 gelules par jour

Contre-indication : AINS, Pyostacine
Si prescription de tacrolimus, merci de donner des comprimés de 0,5mg T
Si prescription d'everolimus, merci de donner des comprimés de 0,25mg
pour adaptation posologique

Dr Carlier

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue duré
(MALADIES INTERCURRENTES)

Retour à la fiche de suivi

Prograf

Cellcept

Cortancyl

1er signal

CNI

1er signal

2ème signal

Corticoïdes

3ème signal

Inhibiteurs mTOR

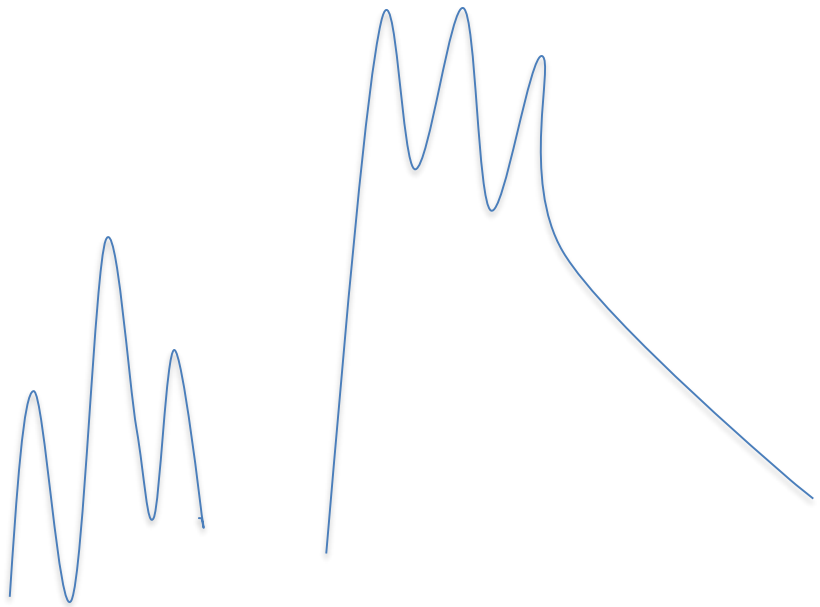
4ème signal

prolifération

Antimétabolites

MMF - AZA

induction



Service de Pneumologie B
du Professeur Mal
Secteur d'hospitalisation de jour
Hôpital Bichat
FINESS 750100232

Cerfa
N° 60-3937
Imprimer

Mme S.
40 ans

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONÉRAN

Prograf	5mg à 10h et 5mh à 22h
Cellcept	750mg matin et soir
Cortancyl	15mg le matin
Bactrim fort	1cp les lundi, mercredi et vendredi
Rovalcyte	900mg le matin jusqu'au 11.05.19
Lansoprazole	15mg le soir
Pravastatine	20mg par jour
Cacit D3	2 cp par jour
Spéciafoldine	5mg par jour
doliprane 1g	3 fois par jour si besoin
duphalac	1 sachet par jour si besoin
lovenox 0.4	1 injection sous cutanée/j jusqu'au 11.02.19
diffuK 600	2 gelules par jour

Contre-indication : AINS, Pyostacine
Si prescription de tacrolimus, merci de donner des comprimés de 0,5mg
Si prescription d'everolimus, merci de donner des comprimés de 0,25mg
pour adaptation posologique

T

Dr Carlier

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue duré
(MALADIES INTERCURRENTES)

Retour à la fiche de suivi

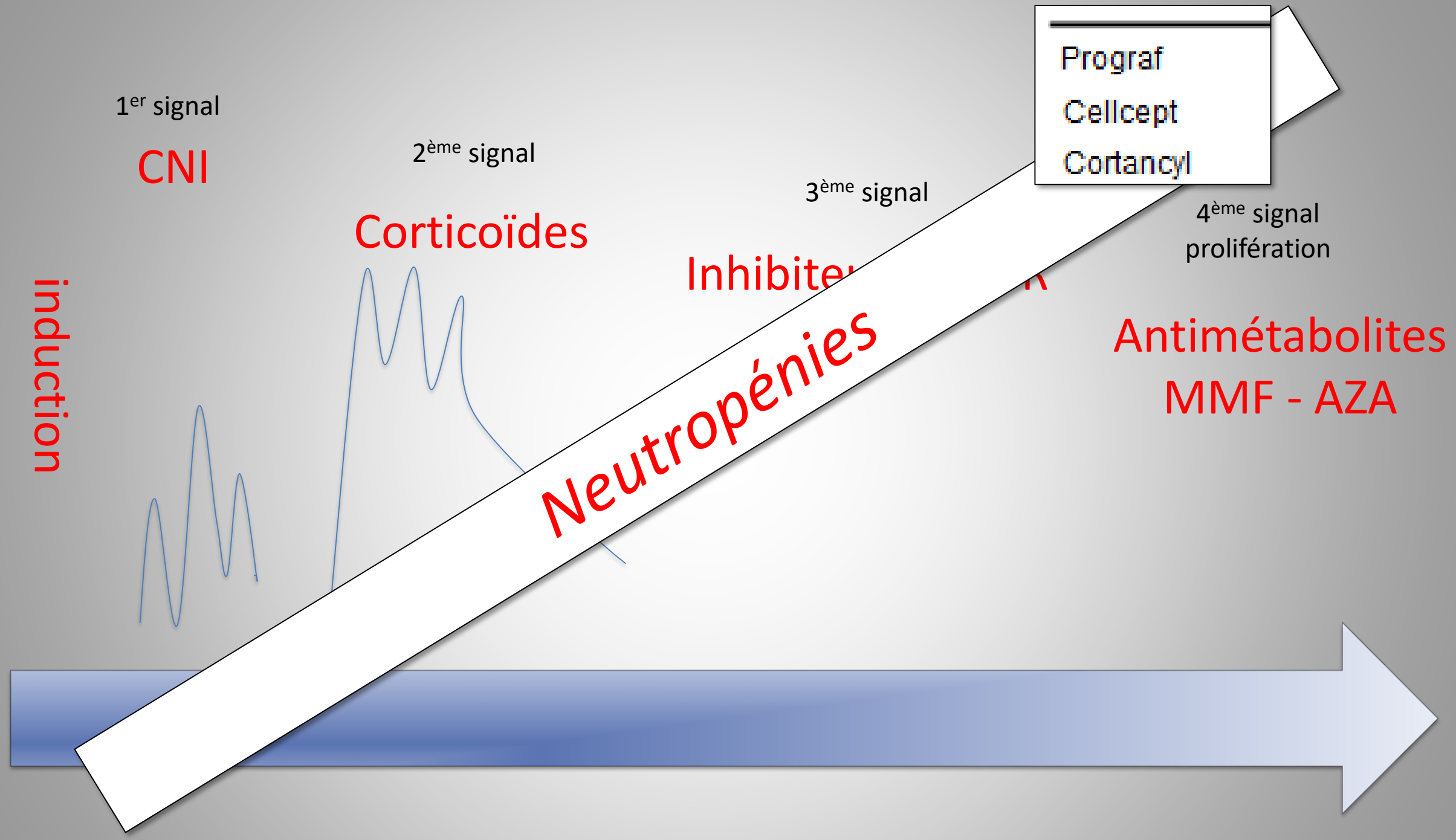
Bactrim fort	1cp les lundi, mercredi et vendredi
Rovalcyte	900mg le matin jusqu'au 11.05.19

J20 sortie -HDJ

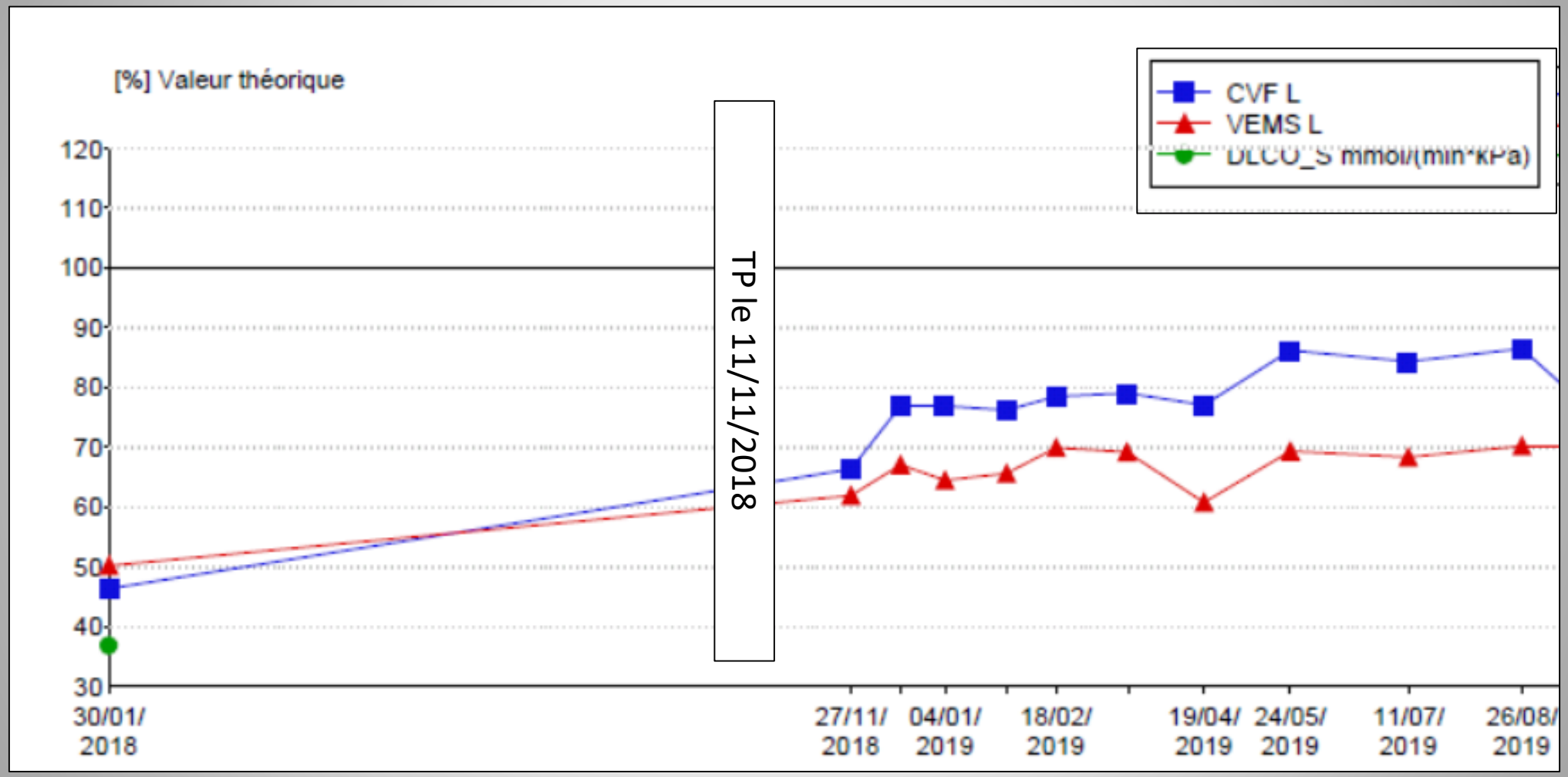
- Toux, Fièvre
- Fonction ventilatoire stable
- Endoscopie bronchique pas de pus
- Neutropénie
- **VRS+ - SDMS, Sp**
- AAC – Ribavirine - GCSF

Neutropénies : G-CSF à répétition

- Modification de l'immunosuppression : mycophénolate mofétil -> évérolimus
- Arrêt (prématuré) du Valganciclovir
- Modification prophylaxie *Pneumocystiis* Bactrim -> Wellvone
- Colonisation Aspergillaire -> aérosols Amphotéricine B liposomale


1er signal
CNI
2ème signal
Corticoïdes
3ème signal
Inhibiteur
4ème signal
prolifération
Prograf
Cellcept
Cortancyl
Antimétabolites
MMF - AZA
induction
Neutropénies

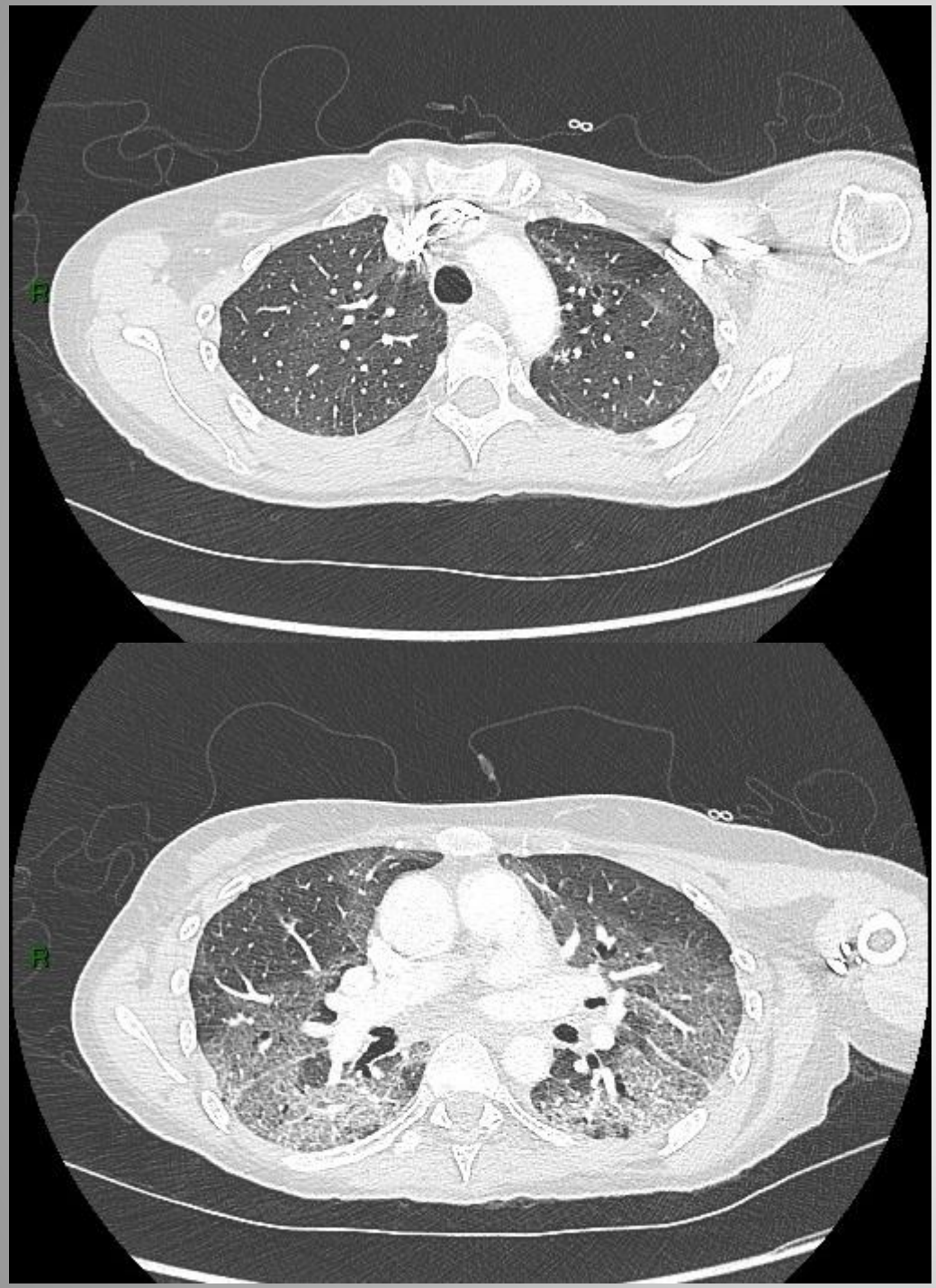
Suivi en HDJ


[%] Valeur théorique
CVF L
VEMS L
DLCO_S mmol/(min*kPa)
TP le 11/11/2018
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
30/01/ 2018
27/11/ 2018
04/01/ 2019
18/02/ 2019
19/04/ 2019
24/05/ 2019
11/07/ 2019
26/08/ 2019

25/09/19

- Baisse activité physique depuis 3 semaines (dyspnée)
- Désaturation – fièvre – frissons : SAU -> AMX
- HDJ
  - 95% AA; 36,6°C; FC 114; PA 140/90
  - qqs crépitants base droite
  - Interrogatoire poussé : inobservance atovaquone

- GB 2520/mm^3; Hb 11,2g/dL; Plq 160000/mm^3
- Urée 8,8 ; créatininémie 84 DFG 75; CRP 76
- LDH 596; bilirubine 8
- Fibro LBA
  - PCR multiplex respiratoire : **Rhinovirus**
  - Pas de bactérie
  - ***Aspergillus fumigatus***


R
R

R
R

- C3G + rovamycine
- PCR positive à ***Pneumocystiis*** 28 cycles; béta-D glucane > 500
- OHD, Bactrim
- Corticothérapie adjuvante
- Voriconazole, rovalcyte
- Amélioration très progressive sortie MIR J25, hospitalisation J47

« La pneumonie de l'immunodéprimé »

- Diversité des immunodépressions
- Diversité des agents infectieux
- Diversité des méthodes du diagnostic
- Ne pas méconnaitre de diagnostic alternatif!!!!

« La pneumonie de l'immunodéprimé »

- Diversité des immunodépressions
- Diversité des agents infectieux
- Diversité des méthodes du diagnostic
- Ne pas méconnaitre de diagnostic alternatif!!!!

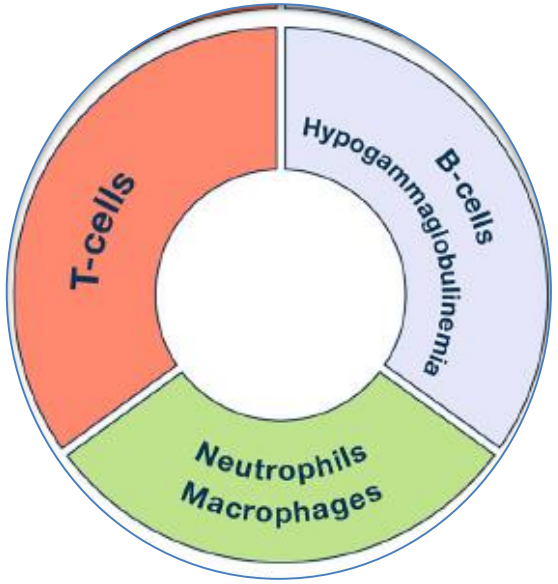
Qui est immunodéprimé?

Déficit immunitaire primitif

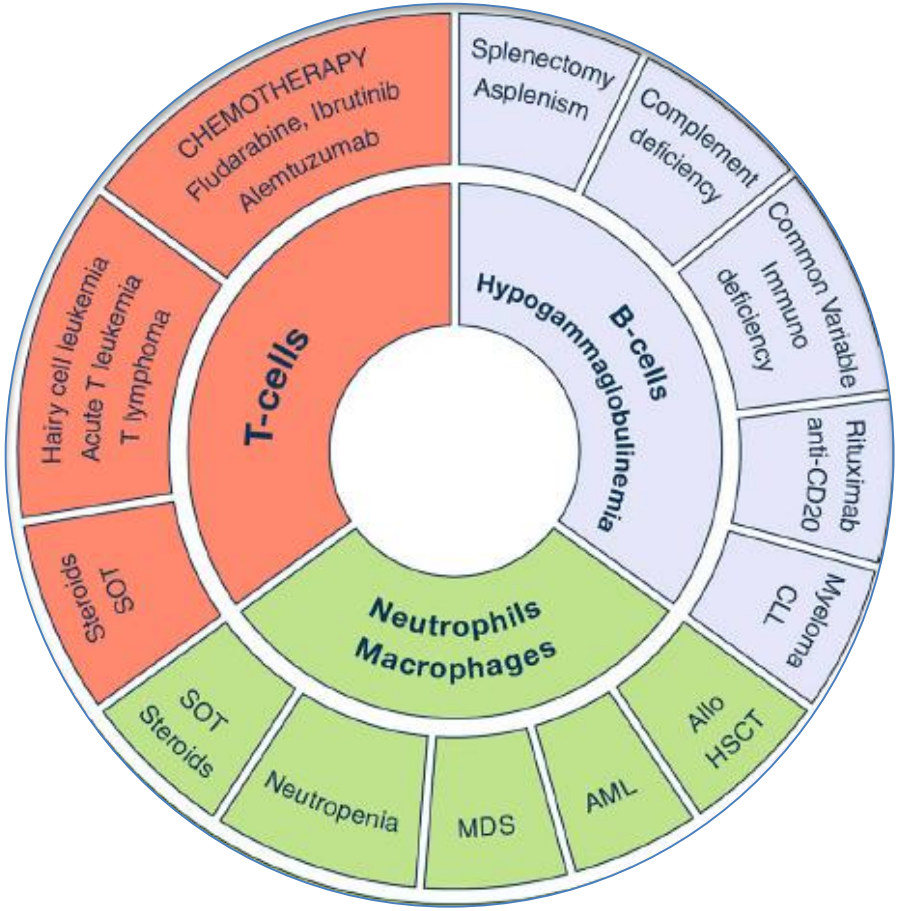
- Hématopoïétique
- Hypogammaglobulinémies primitives (DICV)
- Complément

Déficit immunitaire secondaire

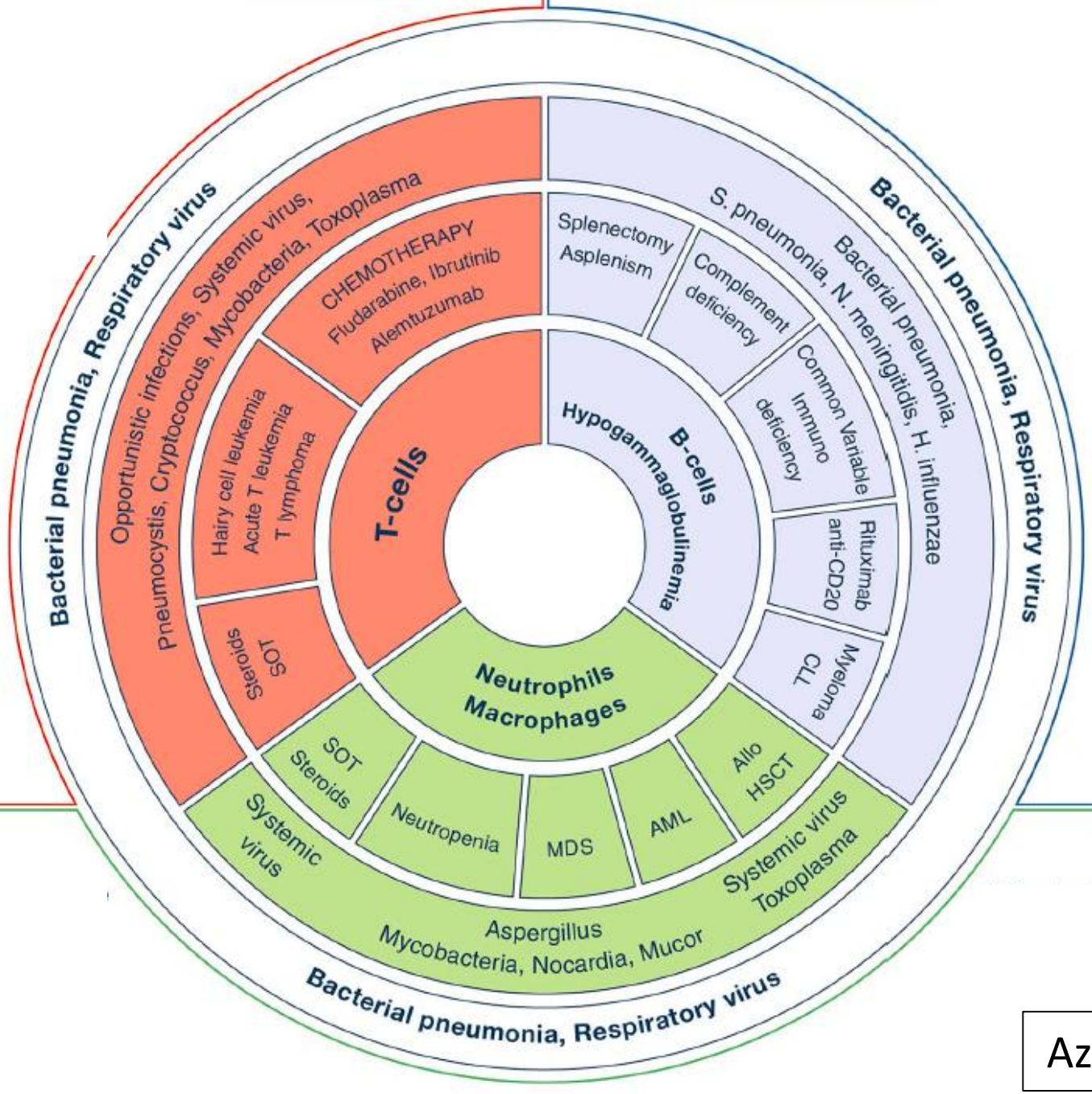
- Iatrogène (SOT)
- VIH
- Hémopathies lymphoïdes déficit T ou B
- Asplénie
- Hypogammaglobulinémies secondaires



Azoulay, Intensive Care Med 2020



Azoulay, Intensive Care Med 2020



Azoulay, Intensive Care Med 2020

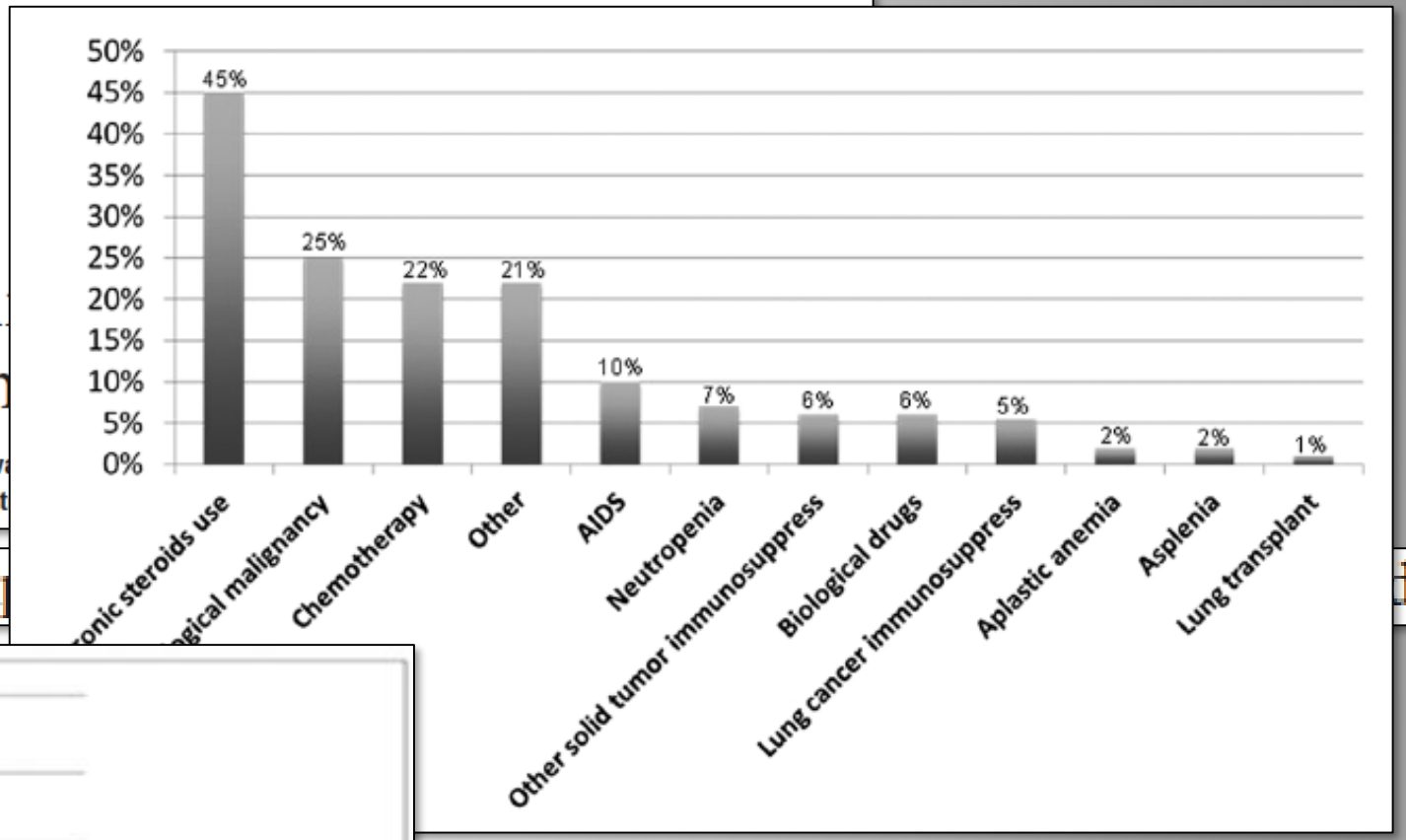
Clinical Infectious Diseases

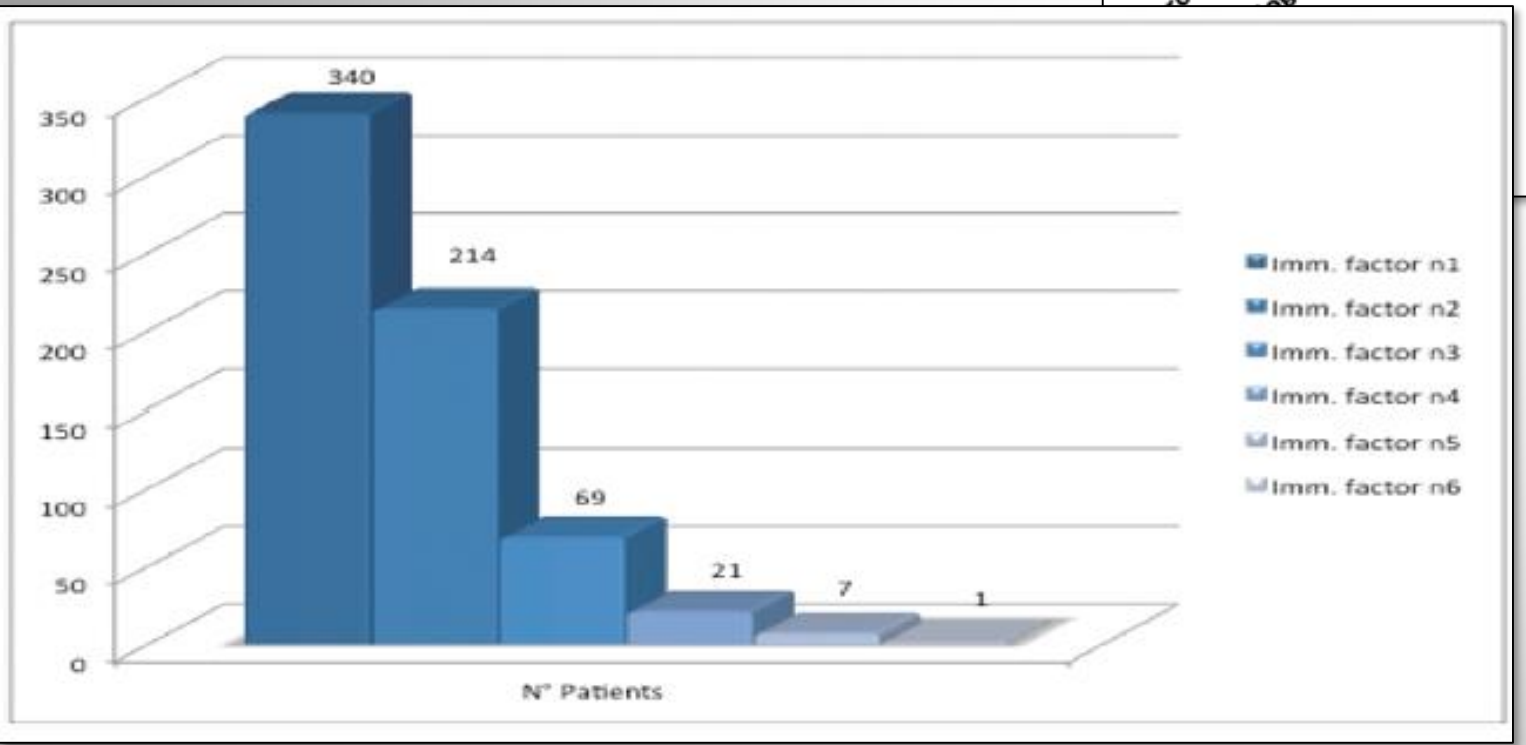
MAJOR ARTICLE

Prevalence and Etiology of Com
Pneumonia in Immunocompron

Marta Francesca Di Pasquale,[1,©] Giovanni Sotgiu,[2] Andrea Gramegna,[1] Dejan Radova
Juan González del Castillo,[7,8] Francesco Blasi,[1] Stefano Aliberti,[1] and Marcos I. Rest

At least 1 risk factor for immunocomp

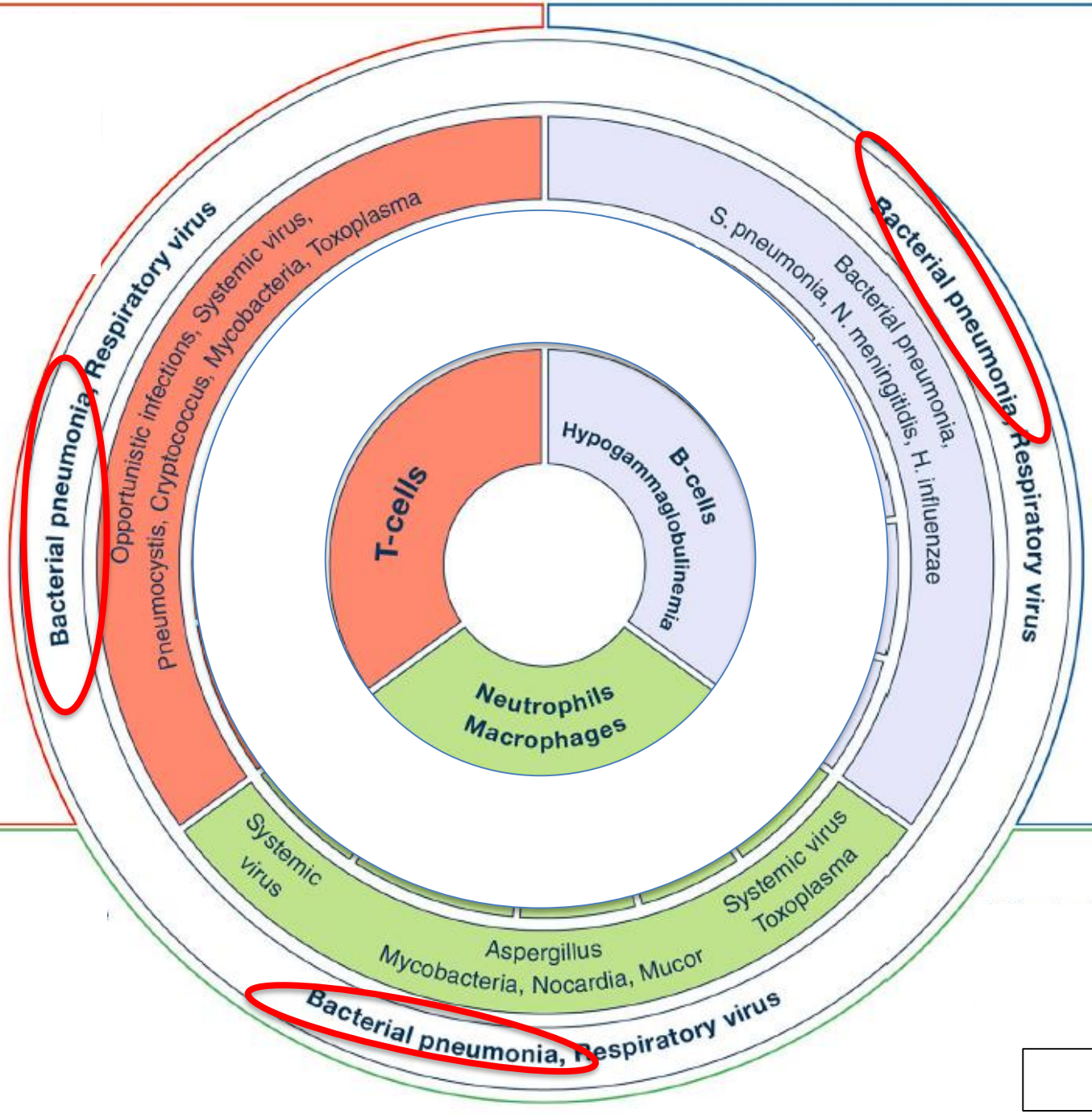




« La pneumonie de l'immunodéprimé »

- Diversité des immunodépressions
- Diversité des agents infectieux
- Diversité des méthodes du diagnostic
- Ne pas méconnaitre de diagnostic alternatif!!!!

LES PNEUMONIES BACTÉRIENNES



Azoulay, Intensive Care Med 2020

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

IDSA Infectious Diseases Society of America · hivma hiv medicine association · OXFORD

Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumo

Marta Francesca Di F
Juan González del Ca

Pathogen	Patients, No. (%) Immunocompetent (n = 2626)	Immunocompromised (n = 596)	*P* Value
Pathogens covered by CAP therapy			
Streptococcus pneumoniae	218 (8.3)	50 (8.4)	>.99
Atypical	50 (1.9)	13 (2.2)	.78
Legionella	21 (0.8)	10 (1.7)	.08
MRSA	83 (3.2)	12 (2.0)	.17
MSSA	73 (2.8)	20 (3.4)	.53
Pseudomonas aeruginosa	98 (3.7)	35 (5.9)	.02
Haemophilus influenzae	65 (2.5)	10 (1.7)	.31
Klebsiella pneumoniae	89 (3.4)	22 (3.7)	.81
Influenza virus	126 (4.8)	28 (4.7)	>.99
Pathogens not covered by CAP therapy			
Non-CAP bacteria			
Acinetobacter baumanii	33 (1.3)	7 (1.2)	>.99
Nocardia spp.	0 (0.0)	4 (0.7)	<.001
Mycobacteria			
Mycobacterium tuberculosis	21 (0.8)	5 (0.8)	>.99
NTM	2 (0.1)	5 (0.8)	.002

Pseudomonas aeruginosa : quels facteurs de risque?

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

IDSA Infectious Diseases Society of America · hivma hiv medicine association · OXFORD

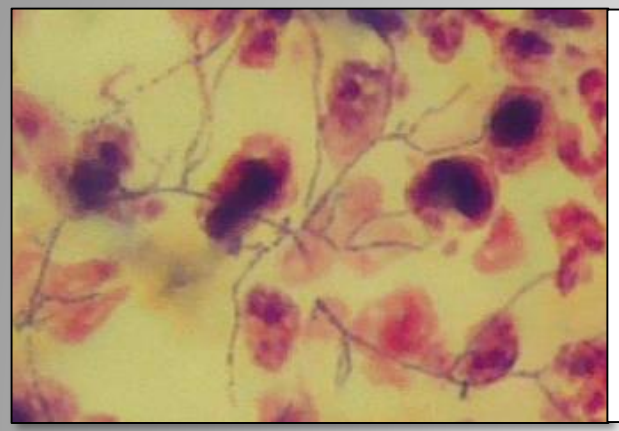
Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients

Marta Francesca Di Pasquale,[1] Giovanni Sotgiu,[2] Andrea Gramegna,[1] Dejan Radovanovic,[3] Silvia Terraneo,[4] Luis F. Reyes,[5] Jan Rupp,[6] Juan González del Castillo,[7,8] Francesco Blasi,[1] Stefano Aliberti,[1] and Marcos I. Restrepo[9]; on behalf of GLIMP Investigators

Variable	*Pseudomonas aeruginosa*
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 *Pseudomonas*	19.20 (11.71–31.50)
COPD	…
Severe CAP	…
AIDS	…
Hematological cancer	…
Malnutrition	…

Anomalies structurelles bronchiques +++

Nocardia et nocardioses



- Bacille à Gram positif
- Tellurique, eau, végétaux en décomposition
- Colonisation humaine rare

Patient immunodéprimé :
Inhalation

Dissémination hématogène

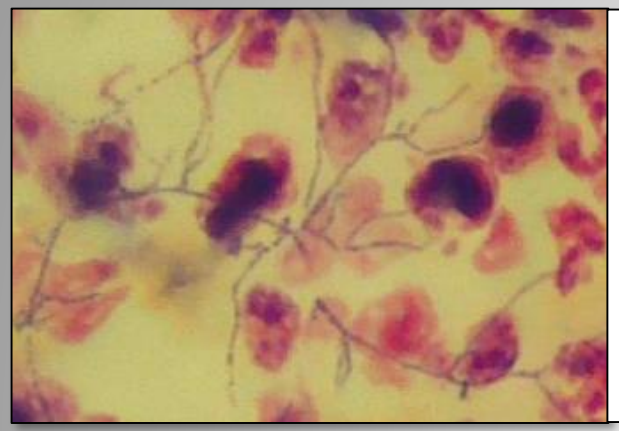
Nocardiose invasive

Patient immunocompétent :
Traumatisme cutané

Atteinte locale

Nocardiose cutanée

Nocardia et nocardioses



- Bacille à Gram positif
- Tellurique, eau, végétaux en décomposition
- Colonisation humaine rare

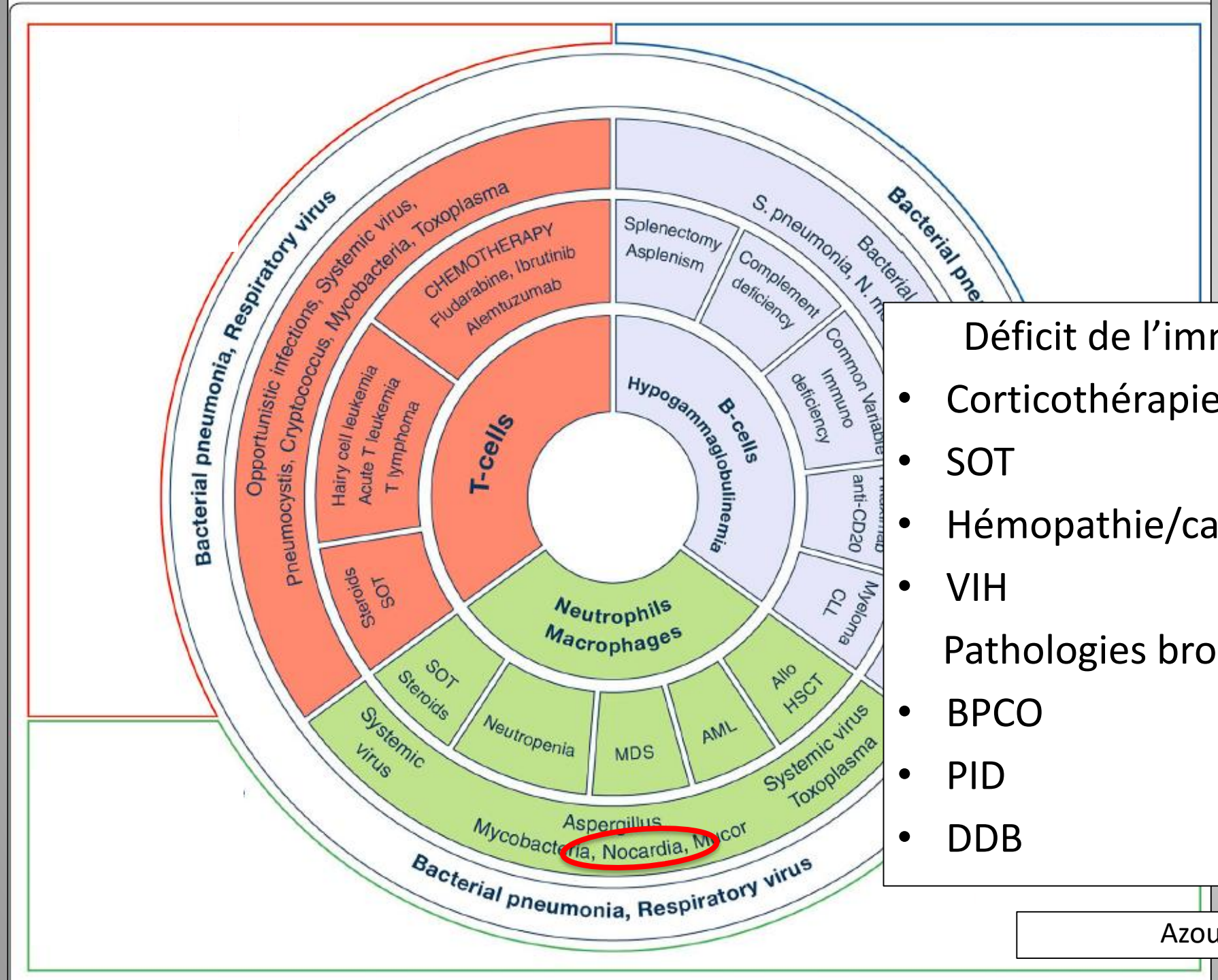
Patient **immunodéprimé** :
Invasion

???

Nocardiose invasive

Patient immunocompétent :
Traumatisme cutané

Nocardiose cutanée



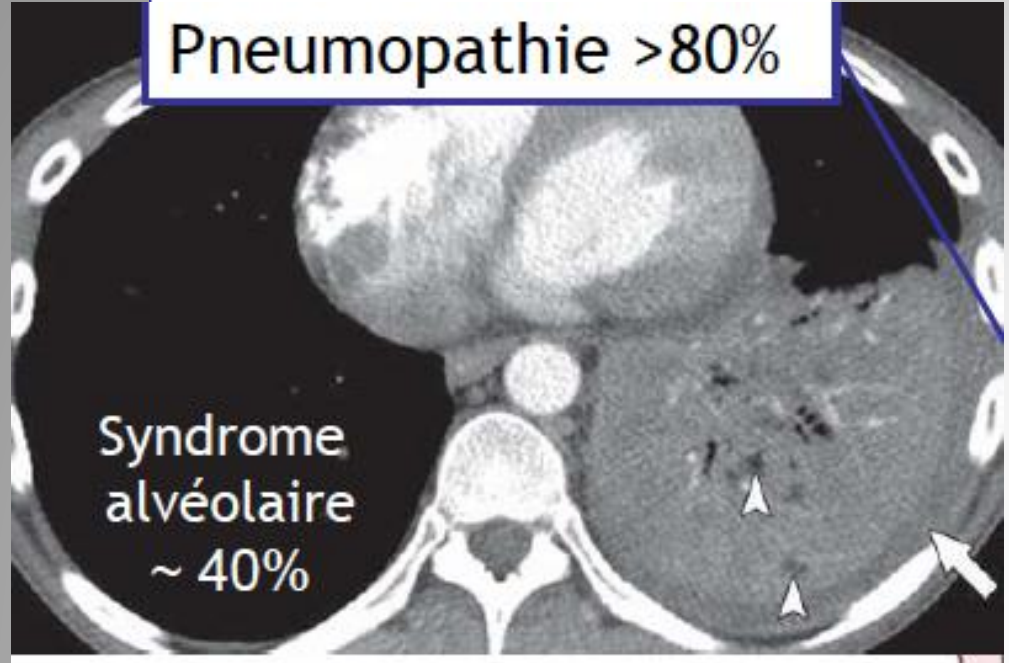
Déficit de l'immunité cellulaire

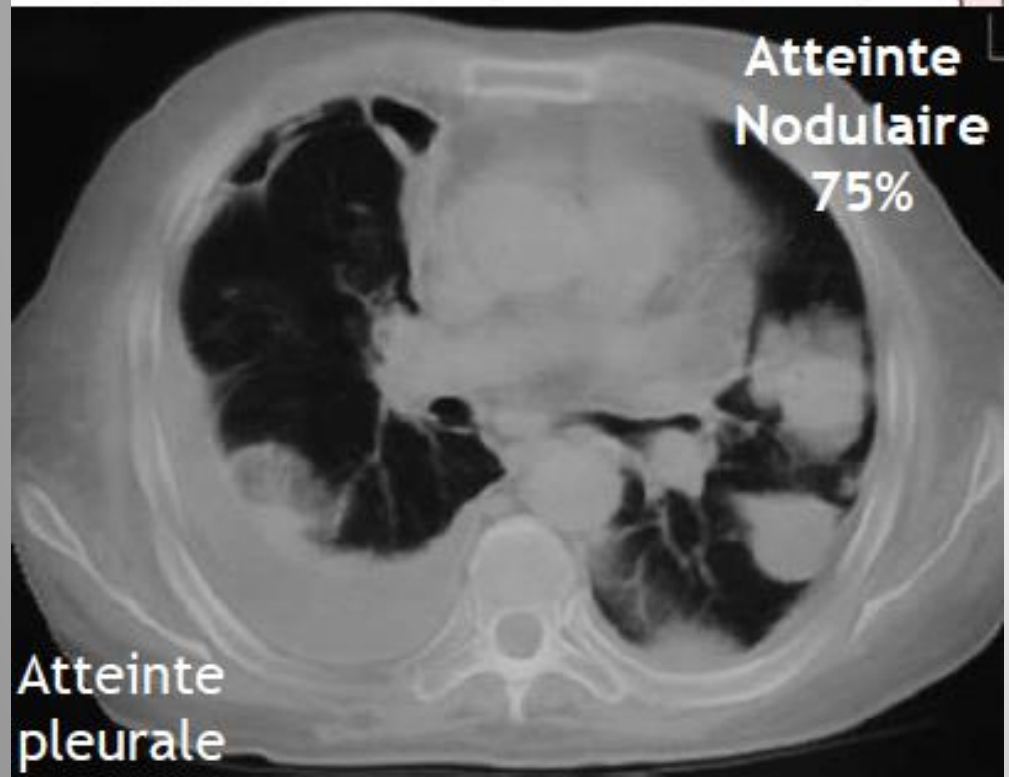
- Corticothérapie
- SOT
- Hémopathie/cancer
- VIH

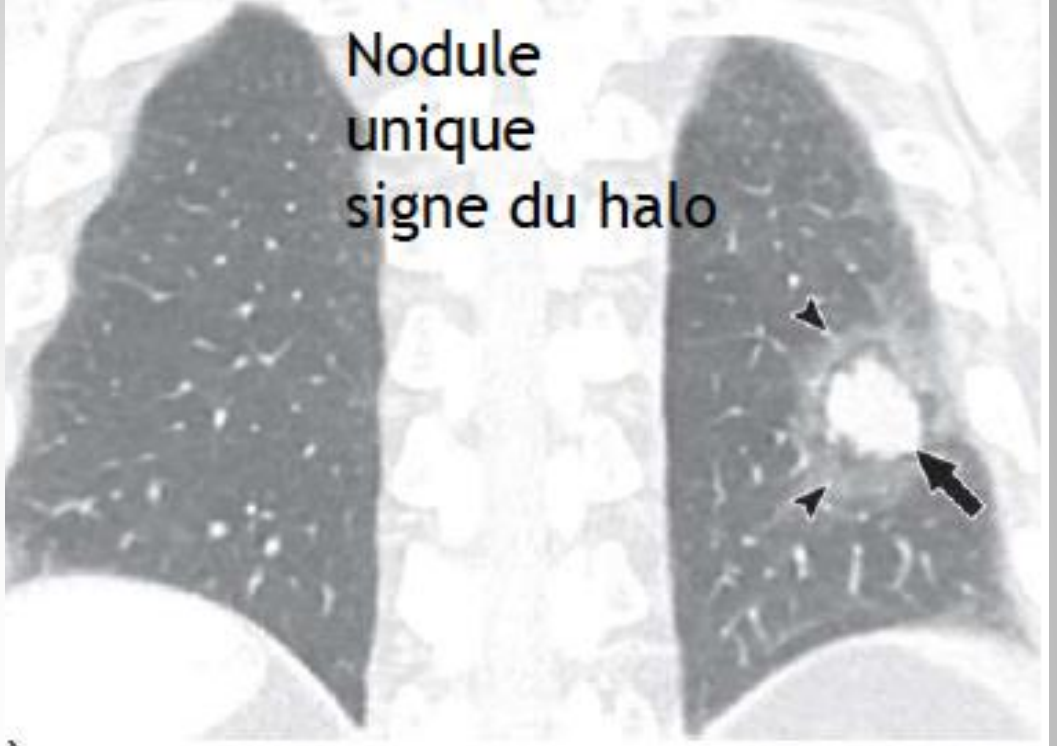
Pathologies bronchopulmonaires

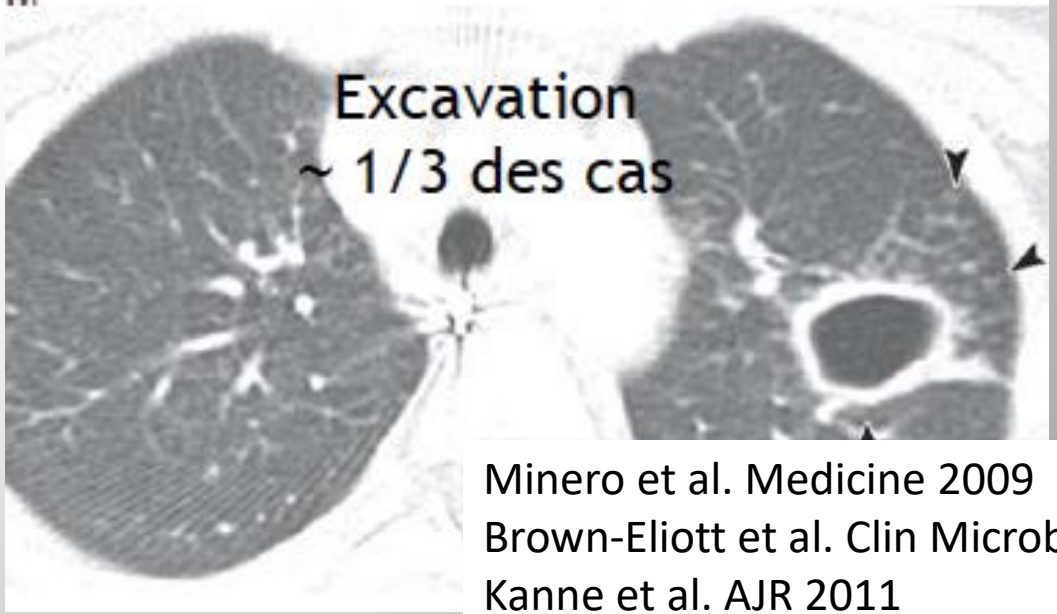
- BPCO
- PID
- DDB

Azoulay, Intensive Care Med 2020









Minero et al. Medicine 2009
Brown-Eliott et al. Clin Microbiol Reviews 2006
Kanne et al. AJR 2011

Lésions cutanées secondaires

Merci à David Lebeaux

Diagnostic

Poumon
- Expectoration
- LBA
- Biopsie

SNC
- Biopsie stéréotaxique

Peau
- Biopsie cutanée

Hémocultures

Mise en évidence de la bactérie (colonisation exceptionnelle)
- Direct
- Culture 2j à 3 semaines

PCR 16s

Pronostic de la nocardiose invasive

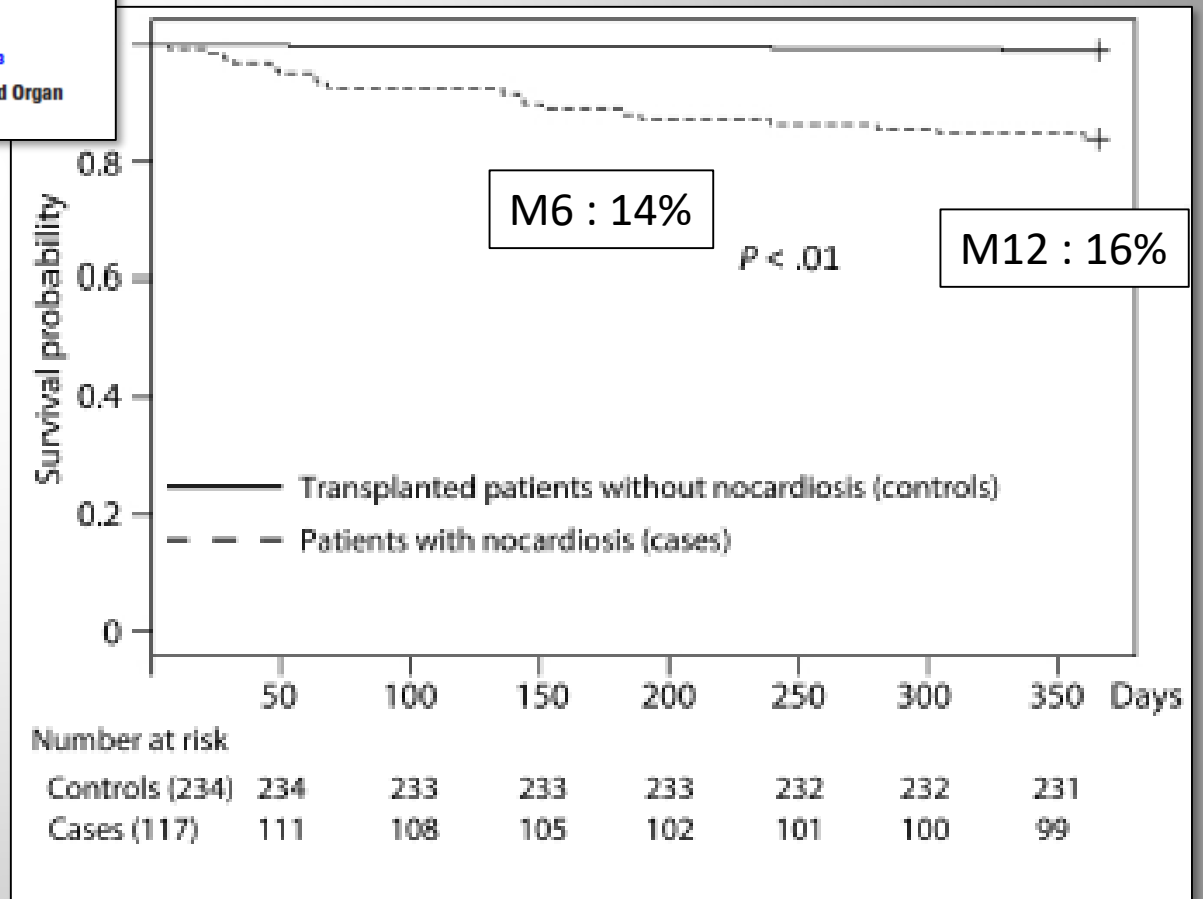
Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

IDSA Infectious Diseases Society of America · hivma hiv medicine association · OXFORD

Outcome and Treatment of Nocardiosis After Solid Organ Transplantation: New Insights From a European Study

David Lebeaux,[1] Romain Freund,[2,3] Christian van Delden,[4,5] Hélène Guillot,[6] Sierk D. Marbus,[7] Marie Matignon,[8] Eric Van Wijngaerden,[9] Benoit Douvry,[10] Julien De Greef,[11] Fanny Vuotto,[12] Leïla Tricot,[13] Mario Fernández-Ruiz,[14] Jacques Dantal,[15] Cédric Hirzel,[5,16] Jean-Philippe Jais,[2,3] Veronica Rodriguez-Nava,[17] Frédérique Jacobs,[18] Olivier Lortholary,[1] and Julien Coussement;[18] for the European Study Group for *Nocardia* in Solid Organ Transplantation[9]



Facteurs de risque de nocardiose invasive chez SOT

JOURNAL ARTICLE

Nocardia Infection in Solid Organ Transplant Recipients: A Multicenter European Case-control Study FREE

Julien Coussement, David Lebeaux,

117 nocardioses, 234 témoins

Characteristic	OR (95% CI)	*P* Value
High calcineurin inhibitor level in the month before nocardiosis	6.11 (2.58–14.51)	<.001
Use of tacrolimus at diagnosis	2.65 (1.17–6.00)	.015
Corticosteroid dose at diagnosis (per mg[a])	1.12 (1.03–1.22)	.002
Age at diagnosis (per year)	1.04 (1.02–1.07)	<.001
Length of first ICU stay after transplant (per day)	1.04 (1.00–1.09)	.049

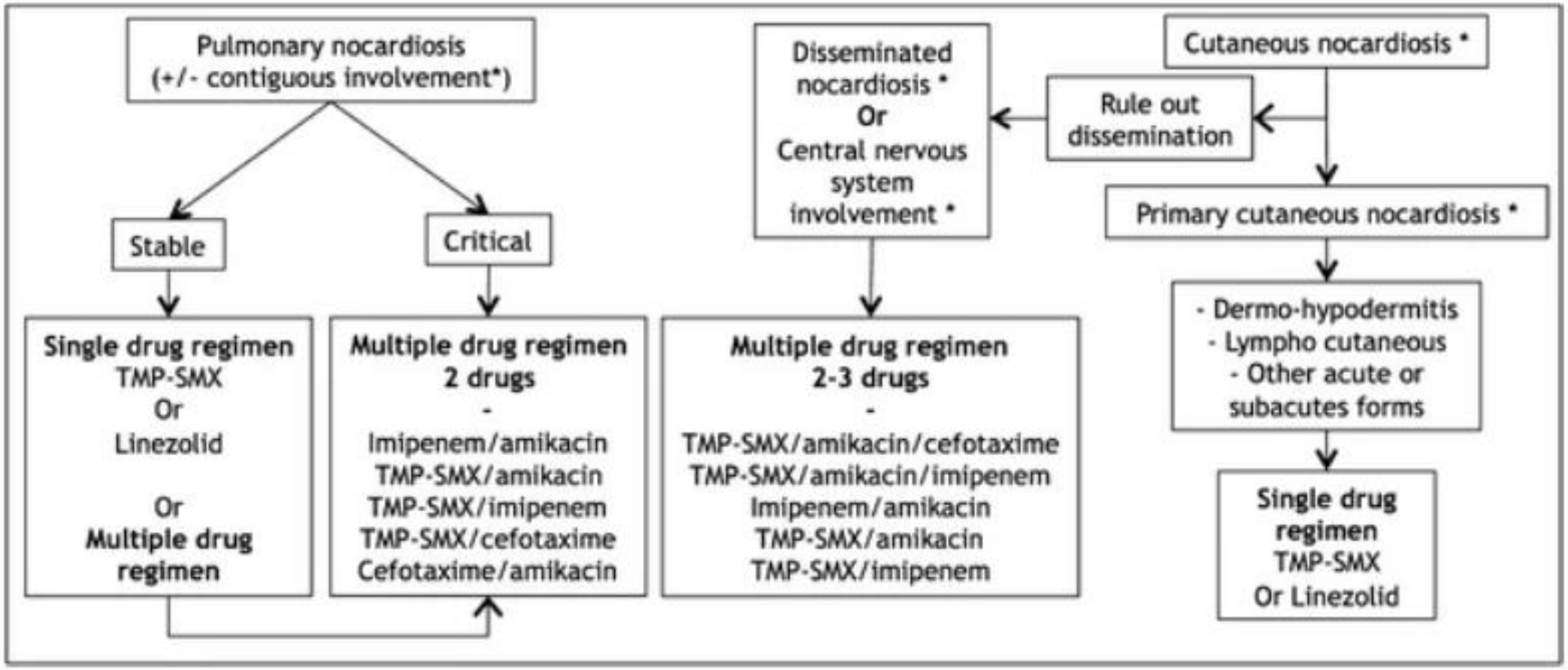
High calcineurin inhibitor level was defined as a trough blood level >10 ng/mL for tacrolimus and >300 ng/mL for cyclosporine.

Nocardiose : traitement « long » (6 à 12 mois)

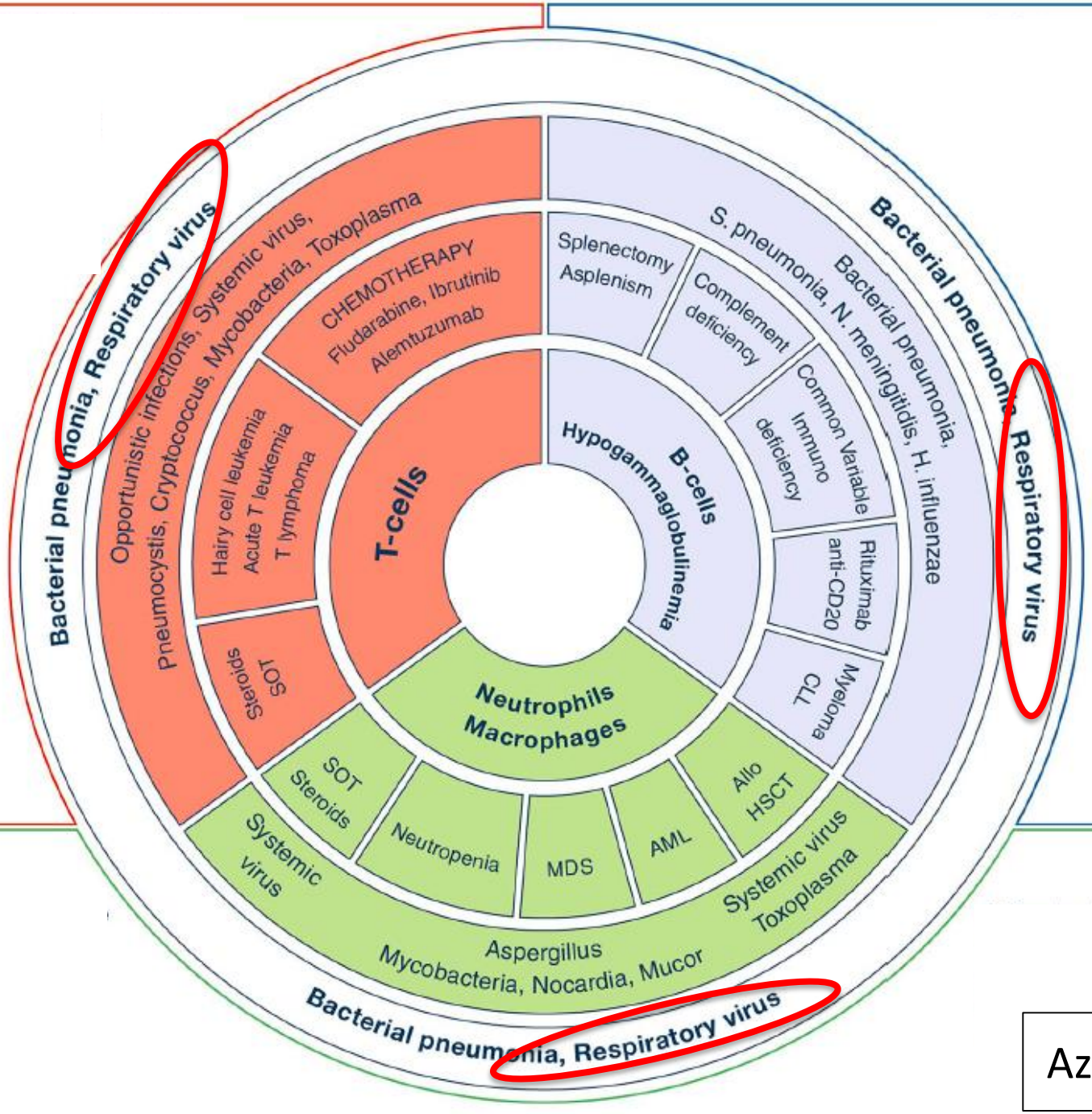
Nocardiosis in transplant recipients

D. Lebeaux, E. Morelon, F. Suarez, F. Lanternier, A. Scemla, P. Frange, J.-L. Mainardi, M. Lecuit & O. Lortholary

European Journa



LES PNEUMONIES VIRALES



Azoulay, Intensive Care Med 2020

Les CARV

Influenza virus

Para-influenza virus

Virus respiratoire syncytial

hMetapneumovirus

Coronavirus

Rhinovirus/enterovirus

Clinical Significance of Upper Airway Virus Detection in Critically Ill Hematology Patients

Jérôme Legoff[1*], Noémie Zucman[2*], Virginie Lemiale[2], Djamel Mokart[3], Frédéric Pène[4], Jérôme Lambert[5], Achille Kouatchet[6], Alexandre Demoule[7], François Vincent[8], Martine Nyunga[9], Fabrice Bruneel[10], Adrien Contejean[2], Séverine Mercier-Delarue[1], Antoine Rabbat[4], Christine Lebert[11], Pierre Perez[12], Anne-Pascale Meert[13], Dominique Benoit[14], Carole Schwebel[15], Mercé Jourdain[16], Michael Darmon[2], Matthieu Resche-Rigon[5], and Elie Azoulay[2]

	Total (*n* = 747)	ARF (*n* = 447)	No ARF (*n* = 300)	*P* Value
Positive ePlex	163 (21.8)	114 (25.5)	49 (16.3)	0.004
HRV/EV	92	62 (13.9)	30 (10)	0.14
HRV-A	35	22	13	
HRV-B	9	6	3	
HRV-C	24	17	7	
Flu-like	54	48 (10.7)	6 (2.0)	<0.0001
Flu	20	20	0	
RSV	18	15	3	
PIV	12	10	2	
hMPV	4	3	1	
Coronavirus	22	11 (2.5)	11 (3.7)	0.46
Adenovirus	5	2 (0.5)	3 (1)	0.65
hMPV	4	3 (0.7)	1 (0.3)	0.91
Bocavirus	2	1 (0.2)	1 (0.3)	1
Coinfections*	14	12 (2.7)	2 (0.7)	0.086

Clinical Significance of Upper Airway Virus Detection in Critically Ill Hematology Patients

Jérôme Legoff[1*], Noémie Zucman[2*], Virginie Lemiale[2], Djamel Mokart[3], Frédéric Pène[4], Jérôme Lambert[5], Achille Kouatchet[6], Alexandre Demoule[7], François Vincent[8], Martine Nyunga[9], Fabrice Bruneel[10], Adrien Contejean[2], Séverine Mercier-Delarue[1], Antoine Rabbat[4], Christine Lebert[11], Pierre Perez[12], Anne-Pascale Meert[13], Dominique Benoit[14], Carole Schwebel[15], Mercé Jourdain[16], Michael Darmon[2], Matthieu Resche-Rigon[5], and Elie Azoulay[2]

	Total (*n* = 747)	ARF (*n* = 447)	No ARF (*n* = 300)	*P* Value	Patients Who Died in the ICU (*n* = 194)	Patients Alive at ICU Discharge (*n* = 553)	*P* Value
Positive ePlex	163 (21.8)	114 (25.5)	49 (16.3)	0.004	56 (28.9)	107 (19.3)	0.008
HRV/EV	92	62 (13.9)	30 (10)	0.14	32 (16.5)	60 (10.9)	0.053
HRV-A	35	22	13		8	27	
HRV-B	9	6	3		1	8	
HRV-C	24	17	7		11	13	
Flu-like	54	48 (10.7)	6 (2.0)	<0.0001	24 (12.4)	30 (5.4)	0.002
Flu	20	20	0		12	8	
RSV	18	15	3		7	11	
PIV	12	10	2		3	9	
hMPV	4	3	1		2	2	
Coronavirus	22	11 (2.5)	11 (3.7)	0.46	9 (4.6)	13 (2.4)	0.17
Adenovirus	5	2 (0.5)	3 (1)	0.65	1 (0.5)	4 (0.7)	1
hMPV	4	3 (0.7)	1 (0.3)	0.91	2 (1.0)	2 (0.4)	0.6
Bocavirus	2	1 (0.2)	1 (0.3)	1	1 (0.5)	1 (0.2)	1
Coinfections*	14	12 (2.7)	2 (0.7)	0.086	11 (5.7)	3 (0.5)	<0.0001

Les CARV : les points communs chez le patient immunodéprimé

- Outil diagnostic : PCR
- Attention aux co-infections bactériennes
- Certains virus méritent traitements!

Les CARV : les points communs chez le patient immunodéprimé

Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study

Deepali Kumar, Marian G Michaels, Michele I Morris, Michael Green, Robin K Avery, Catherine Liu, Lara Danziger-Isakov, Valentina Stosor, Michele Estabrook, Soren Gantt, Kieren A Marr, Stanley Martin, Fernanda P Silveira, Raymund R Razonable, Upton D Allen, Marilyn E Levi, G Marshall Lyon, Lorraine E Bell, Shirish Huprikar, Gopi Patel, Kevin S Gregg, Kenneth Pursell, Doug Helmersen, Kathleen G Julian, Kevin Shiley, Bartholomew Bono, Vikas R Dharnidharka, Gelareh Alavi, Jayant S Kalpoe, Shmuel Shoham, Gail E Reid, and Atul Humar, on behalf of the American Society of Transplantation H1N1 Collaborative Study Group

- Certains virus méritent traitements!

	Not admitted to the ICU	Admitted to the ICU	p value*
Early antiviral therapy (within 48 h)	83/180 (46%)	7/35 (20%)	0·007
Delayed antiviral therapy (after 48 h)	97/180 (54%)	28/35 (80%)	0·007
Diabetes mellitus	56/199 (28%)	19/37 (52%)	0·01
Antilymphocyte globulin use in the previous 6 months	12/200 (6%)	6/37 (16%)	0·043
Abnormal chest imaging at presentation	46/193 (24%)	27/37 (73%)	<0·001
Lymphopenia at time of presentation	94/162 (58%)	22/28 (79%)	0·064

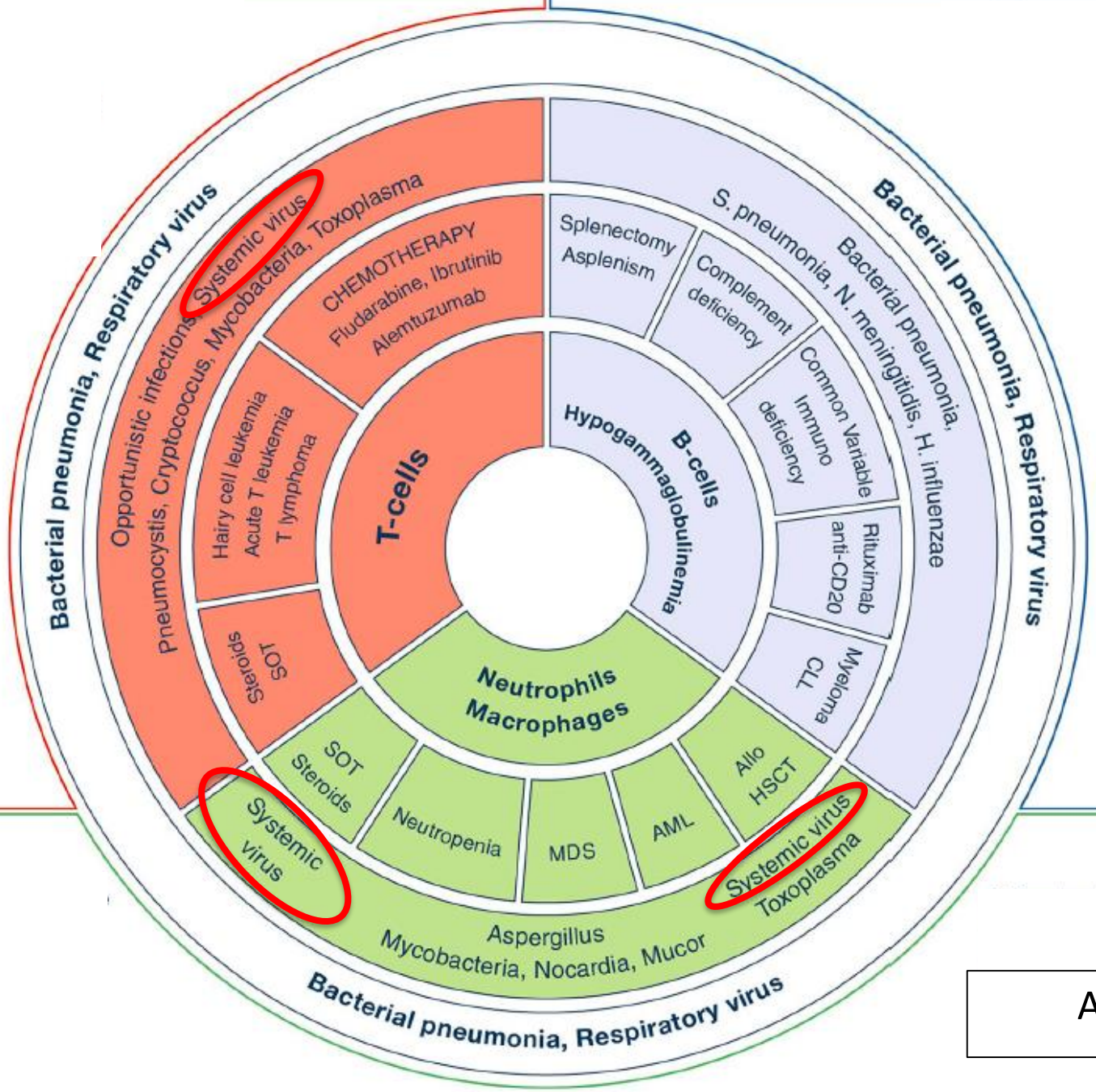
*Statistical differences are by χ^2 test.

Table 3: **Univariate analysis of factors associated with admission to the intensive care unit (ICU)**

Les CARV : les points communs chez le patient immunodéprimé

- Outil diagnostic : PCR
- Attention aux co-infections bactériennes
- Certains virus méritent traitements!

Virus	Available treatment
Influenza	Neuraminidase inhibitors: Oseltamivir (oral); Zanamivir (nasal, intravenous)
Parainfluenza	Ribavirin (nebulised, intravenous)
Respiratory syncytial virus	Ribavirin (nebulised, intravenous)
Human metapneumovirus	Ribavirin (nebulised, intravenous)



Azoulay, Intensive Care Med, 2020

Virus systémiques -> atteinte systémique!

VZV, HSV, CMV

- Réactivations déficits T et SOT, primo-infections chez mismatch
- Atteinte cutanée, hépatique, neurologique, OPH
- Traitements !!

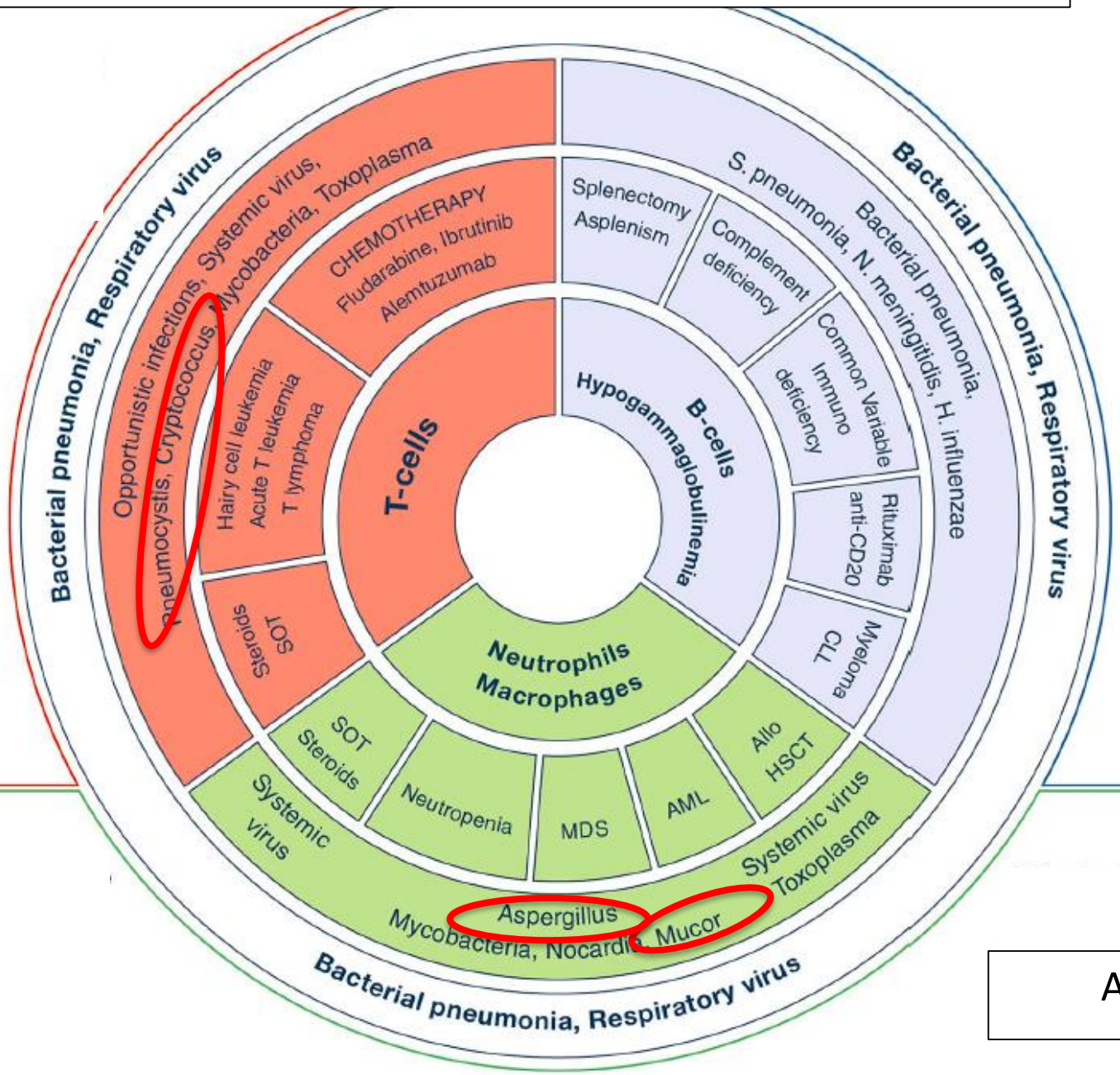
AdV

- Réactivations
- Cystites, néphrites, colites

LES INFECTIONS FONGIQUES INVASIVES PULMONAIRES

Levures (Candida, Cryptocoque) ou moisissures (Aspergillus, Mucorales, Fusarium)

Levures (Candida, Cryptocoque) ou moisissures (Aspergillus, Mucorales, Fusarium)



Azoulay, Intensive Care Med, 2020

Pneumocystose pulmonaire du patient immunodéprimé (non VIH)

Est-ce que ça existe vraiment?

Cf Pr Antoine Roux

Moisissures

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

IDSA Infectious Diseases Society of America · hivma hiv medicine association · OXFORD

Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients

Marta Francesca Di Pasquale,[1] Giovanni Sotgiu,[2] Andrea Gramegna,[1] Dejan Radovanovic,[3] Silvia Terraneo,[4] Luis F. Reyes,[5] Jan Rupp,[6] Juan González del Castillo,[7,8] Francesco Blasi,[1] Stefano Aliberti,[1] and Marcos I. Restrepo[9]; on behalf of GLIMP Investigators

Pathogen	Patients, No. (%)		*P* Value
	Immunocompetent (n = 2626)	Immunocompromised (n = 596)	
Fungi			
Aspergillus fumigatus	10 (0.4)	8 (1.3)	.01
Actinomyces	2 (0.1)	0 (0.0)	>.99
Cryptococcus	3 (0.1)	0 (0.0)	.94
Pneumocystis jirovecii	5 (0.2)	13 (2.2)	<.001

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

IDSA Infectious Diseases Society of America · hivma hiv medicine association · OXFORD

Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients

Marta Francesca Di Pasquale,[1] Giovanni Sotgiu,[2] Andrea Gramegna,[1] Dejan Radovanovic,[3] Silvia Terraneo,[4] Luis F. Reyes,[5] Jan Rupp,[6] Juan González del Castillo,[7,8] Francesco Blasi,[1] Stefano Aliberti,[1] and Marcos I. Restrepo[9]; on behalf of GLIMP Investigators

	OR (CI 95%)
Variable	Fungi
Severe COPD	…
Tracheostomy	…
ICS use	…
Indwelling catheter	…
Prior *Pseudomonas*	…
COPD	…
Severe CAP	…
AIDS	15.10 (6.36–35.88)
Hematological cancer	4.65 (1.85–11.69)
Malnutrition	…

Infections fongiques invasives : difficultés du diagnostic de certitude

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

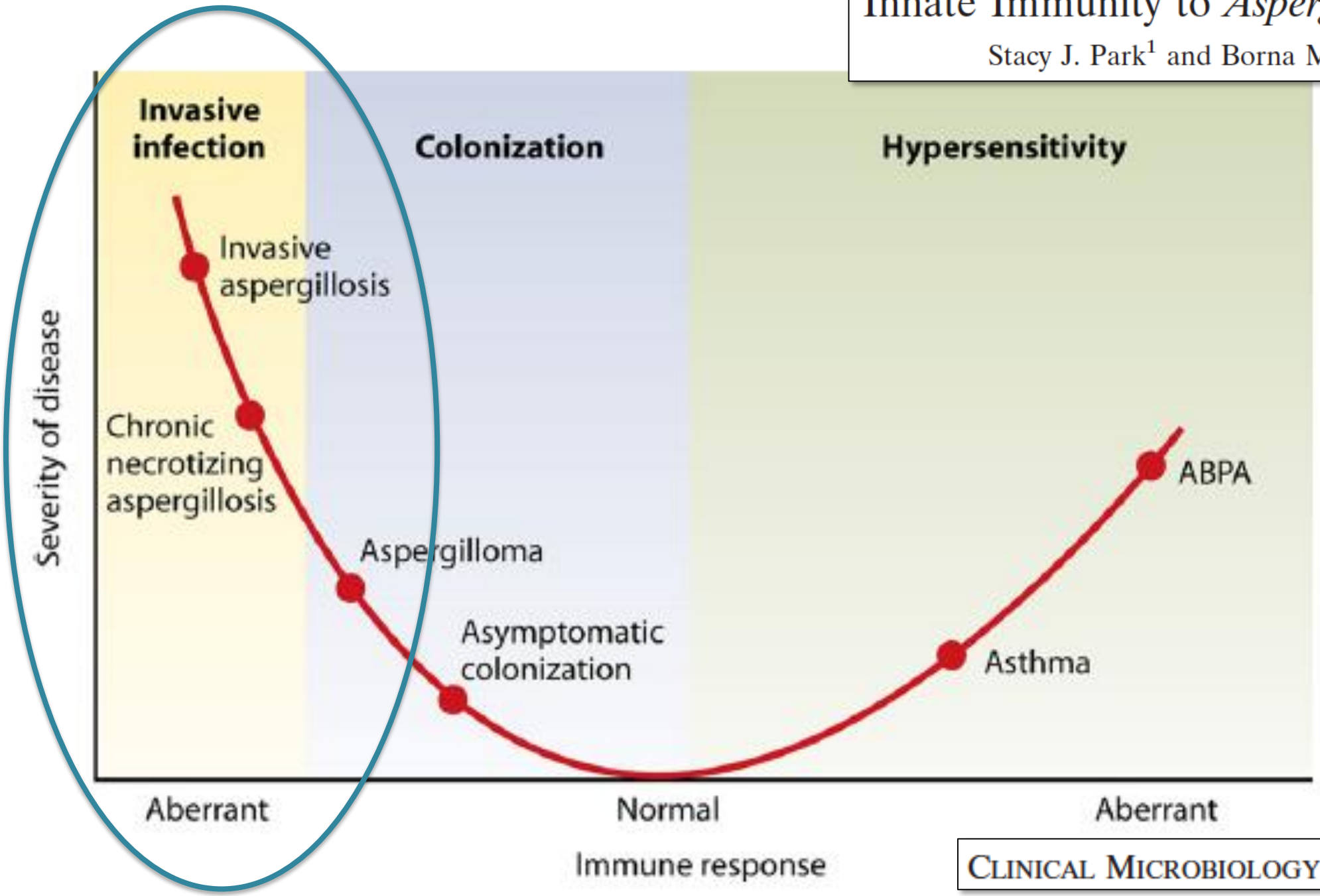
IDSA Infectious Diseases Society of America · hivma hiv medicine association · OXFORD

Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

J. Peter Donnelly,[1] Sharon C. Chen,[2] Carol A. Kauffman,[3] William J. Steinbach,[4] John W. Baddley,[5] Paul E. Verweij,[6] Cornelius J. Clancy,[7] John R. Wingard,[8] Shawn R. Lockhart,[9] Andreas H. Groll,[10] Tania C. Sorrell,[11] Matteo Bassetti,[12] Hamdi Akan,[13] Barbara D. Alexander,[14] David Andes,[15] Elie Azoulay,[16] Ralf Bialek,[17] Robert W. Bradsher Jr,[18] Stephane Bretagne,[19] Thierry Calandra,[20] Angela M. Caliendo,[21] Elio Castagnola,[22] Mario Cruciani,[23] Manuel Cuenca-Estrella,[24] Catherine F. Decker,[25] Sujal R. Desai,[26] Brian Fisher,[27] Thomas Harrison,[28] Claus Peter Heussel,[29] Henrik E. Jensen,[30] Christopher C. Kibbler,[31] Dimitrios P. Kontoyiannis,[32] Bart-Jan Kullberg,[33] Katrien Lagrou,[34] Frédéric Lamoth,[35] Thomas Lehrnbecher,[36] Jurgen Loeffler,[37] Olivier Lortholary,[38] Johan Maertens,[39] Oscar Marchetti,[20] Kieren A. Marr,[40] Henry Masur,[41] Jacques F. Meis,[42] C. Orla Morrisey,[43] Marcio Nucci,[44] Luis Ostrosky-Zeichner,[45] Livio Pagano,[46] Thomas F. Patterson,[47] John R. Perfect,[14] Zdenek Racil,[48] Emmanuel Roilides,[49] Marcus Ruhnke,[50] Cornelia Schaefer Prokop,[51] Shmuel Shoham,[40] Monica A. Slavin,[52] David A. Stevens,[53] George R. Thompson III,[54] Jose A. Vazquez,[55] Claudio Viscoli,[56] Thomas J. Walsh,[57] Adilia Warris,[58] L. Joseph Wheat,[59] P. Lewis White,[60] Theoklis E. Zaoutis,[61] and Peter G. Pappas[5]

Innate Immunity to *Aspergillus* Species

Stacy J. Park[1] and Borna Mehrad[2*]



Clinical Microbiology Reviews, Oct. 2009

Infections fongiques invasives : difficultés du diagnostic de certitude

IFI Prouvées

- **Histologie** hyphes – **Biologie moléculaire** sur tissu
- **(Fongémie**
- **Antigène cryptocoque** dans LCR)

IFI probables

1. Terrain
   - neutropénie récente, hémopathie
   - SOT, CSP, GVH
   - CT > 0.3 mg/kg, > 3 semaines, anti T (antiTNF, CNI…), Anti B (ibrutinib)
   - Déficit STAT3, DICV, granulomatose chronique
2. Clinique
   - Aspect scannographique (cf)
   - Trachéobronchite
   - Atteinte naso-sinusienne, système nerveux central
3. Prélèvement
   - LBA, prélèvement distal, sinus
   - Ag Galactomananne sang, LBA (Aspergillus uniquement)
   - PCR Aspergillaire (LBA, sang)

Infections fongiques invasives : difficultés du diagnostic de certitude

IFI Prouvées

- **Histologie** hyphes – **Biologie moléculaire** sur tissu
- **(Fongémie**
- **Antigène cryptocoque** dans LCR)

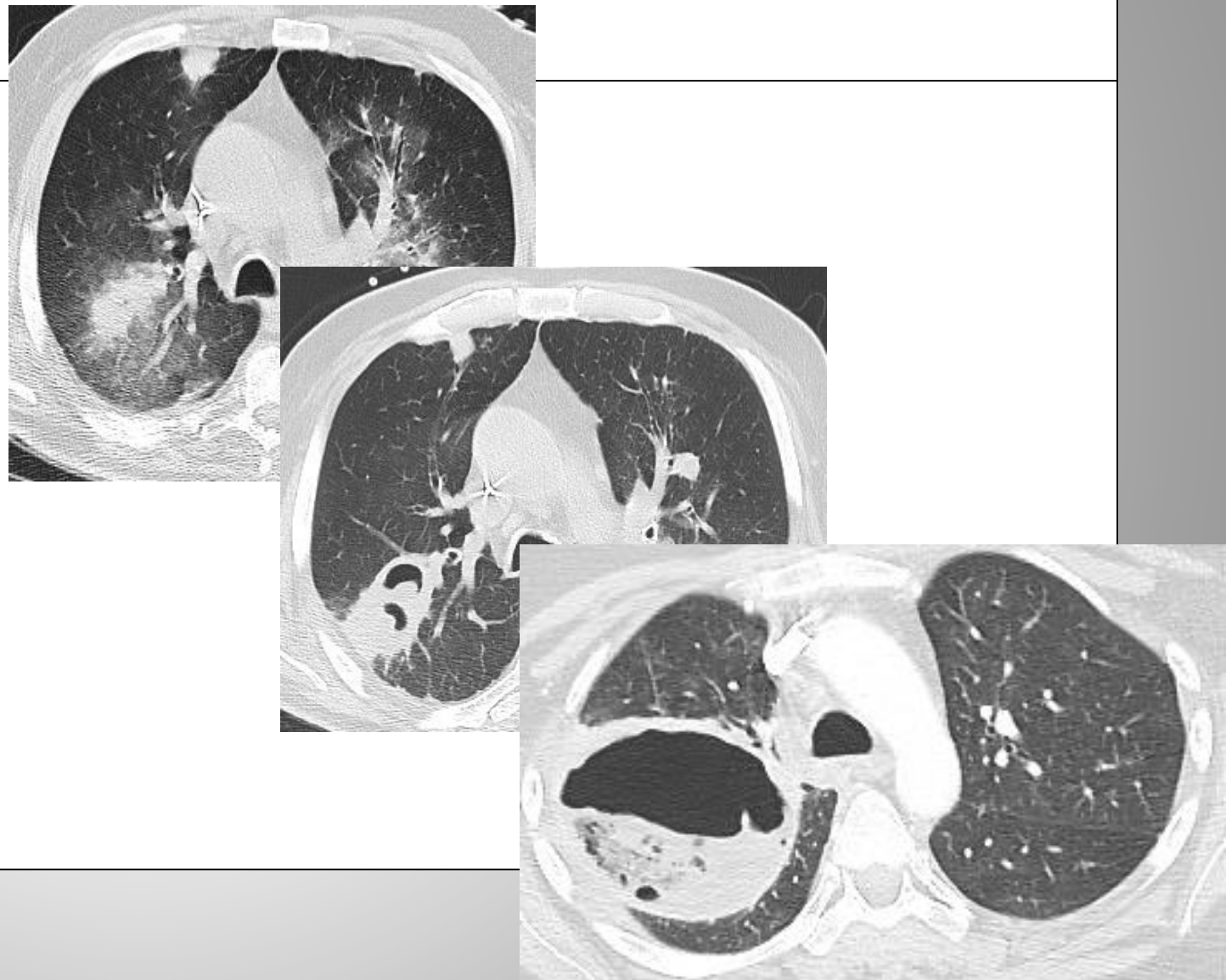
IFI possibles

1. Terrain
   - neutropénie récente, hémopathie
   - SOT, CSP, GVH
   - CT > 0.3 mg/kg, > 3 semaines, anti T (antiTNF, CNI…), Anti B (ibrutinib)
   - Déficit STAT3, DICV, granulomatose chronique
2. Clinique
   - Aspect scannographique (cf)
   - Trachéobronchite
   - Atteinte naso-sinusienne, système nerveux central

Infections fongiques invasives : Scanner

Au moins une lésion parmi

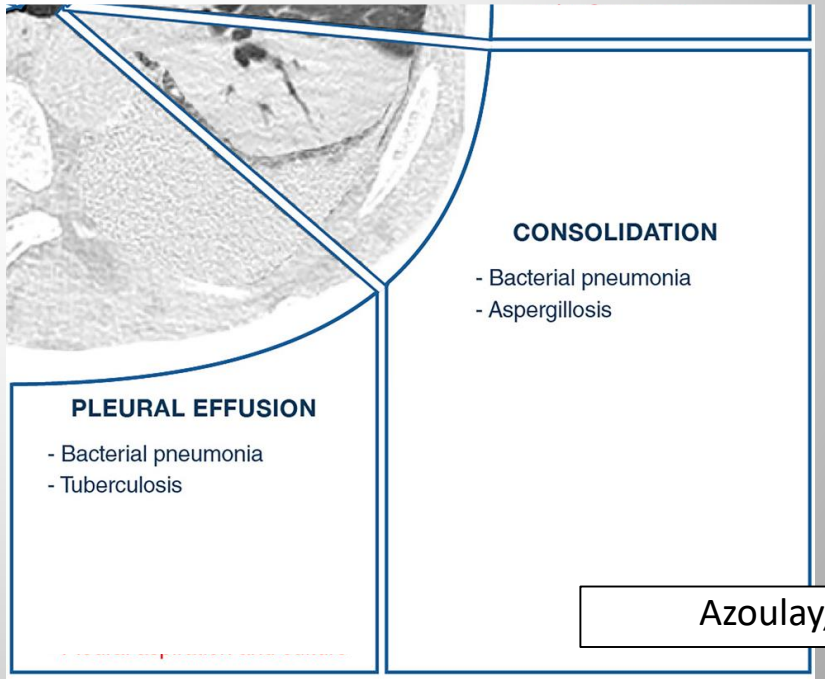
1. Nodule (avec ou sans halo)
2. Croissant gazeux
3. Excavation



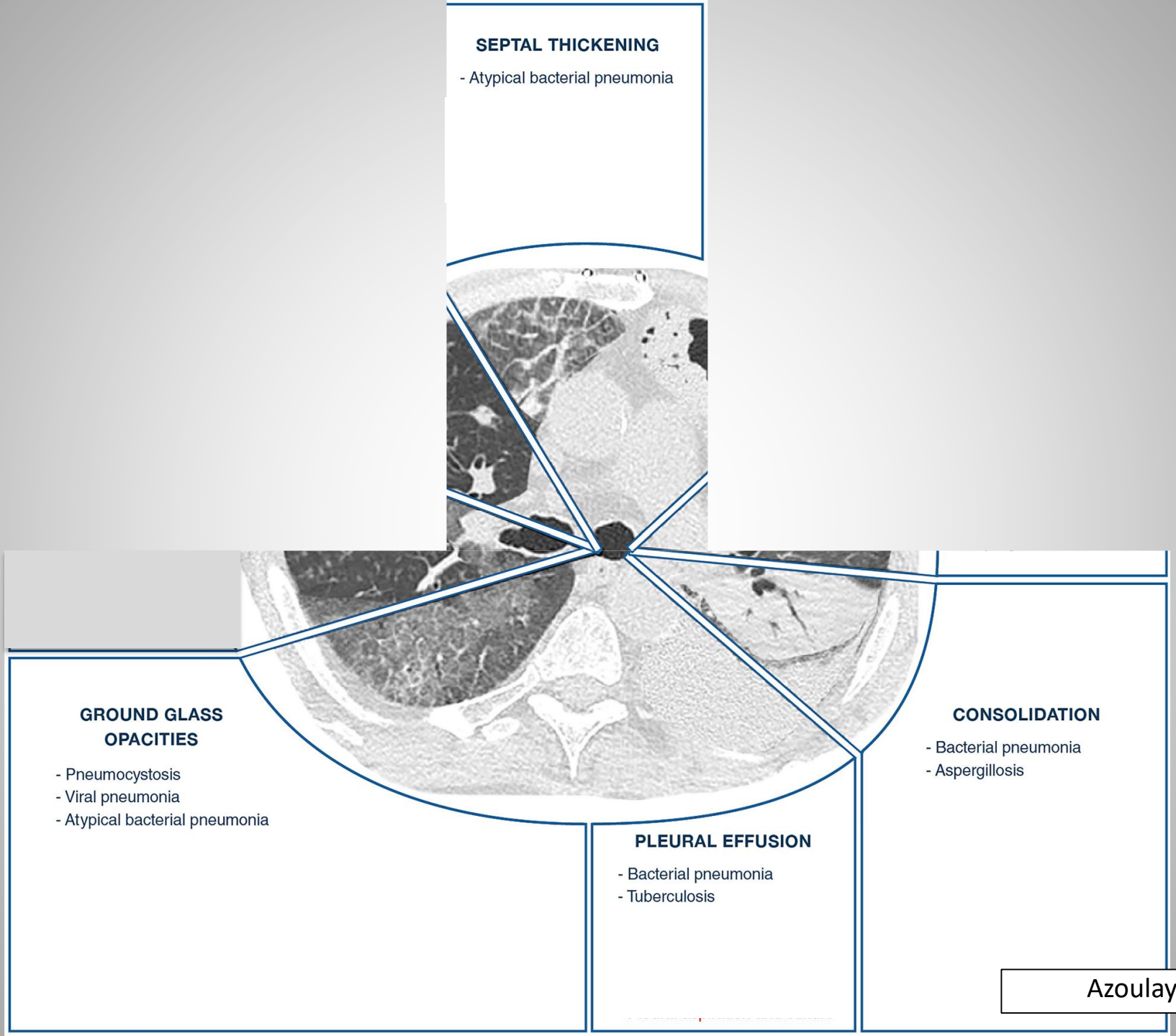
« La pneumonie de l'immunodéprimé »

- Diversité des immunodépressions
- Diversité des agents infectieux
- Diversité des méthodes du diagnostic
- Ne pas méconnaitre de diagnostic alternatif!!!!
- Quel pronostic?

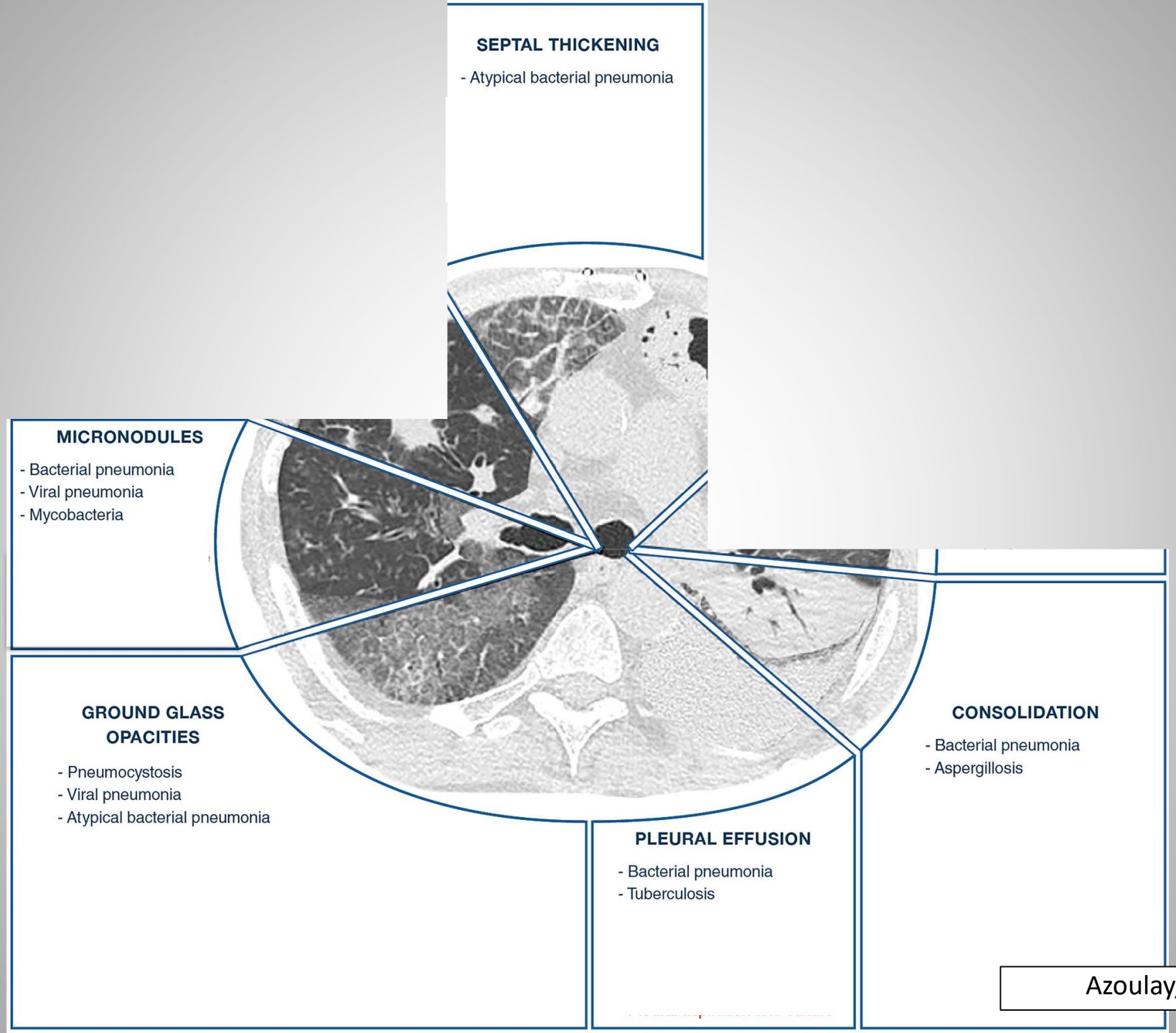
QUELLE PLACE POUR LE SCANNER THORACIQUE?



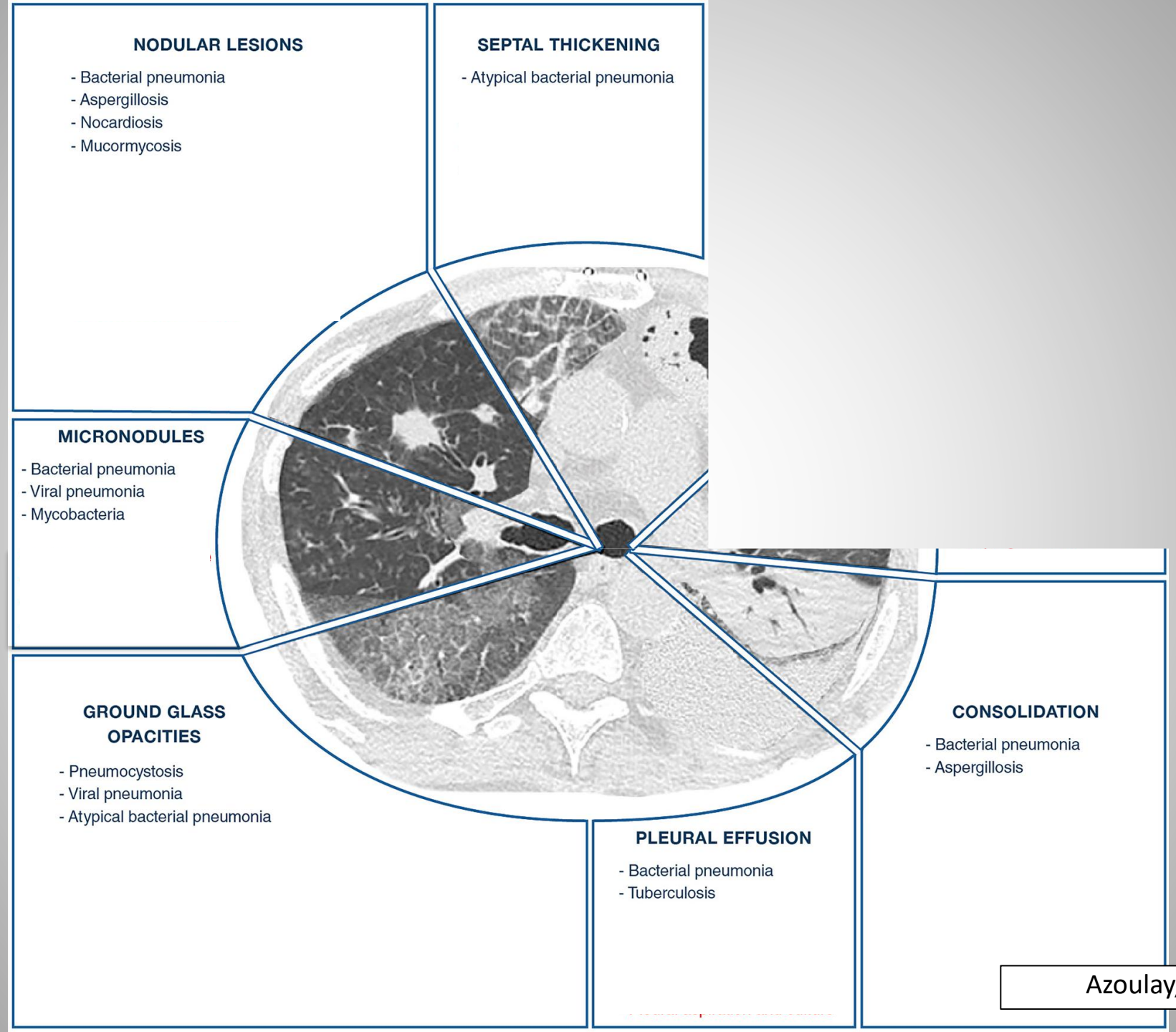
Azoulay, Intensive Care Med 2020



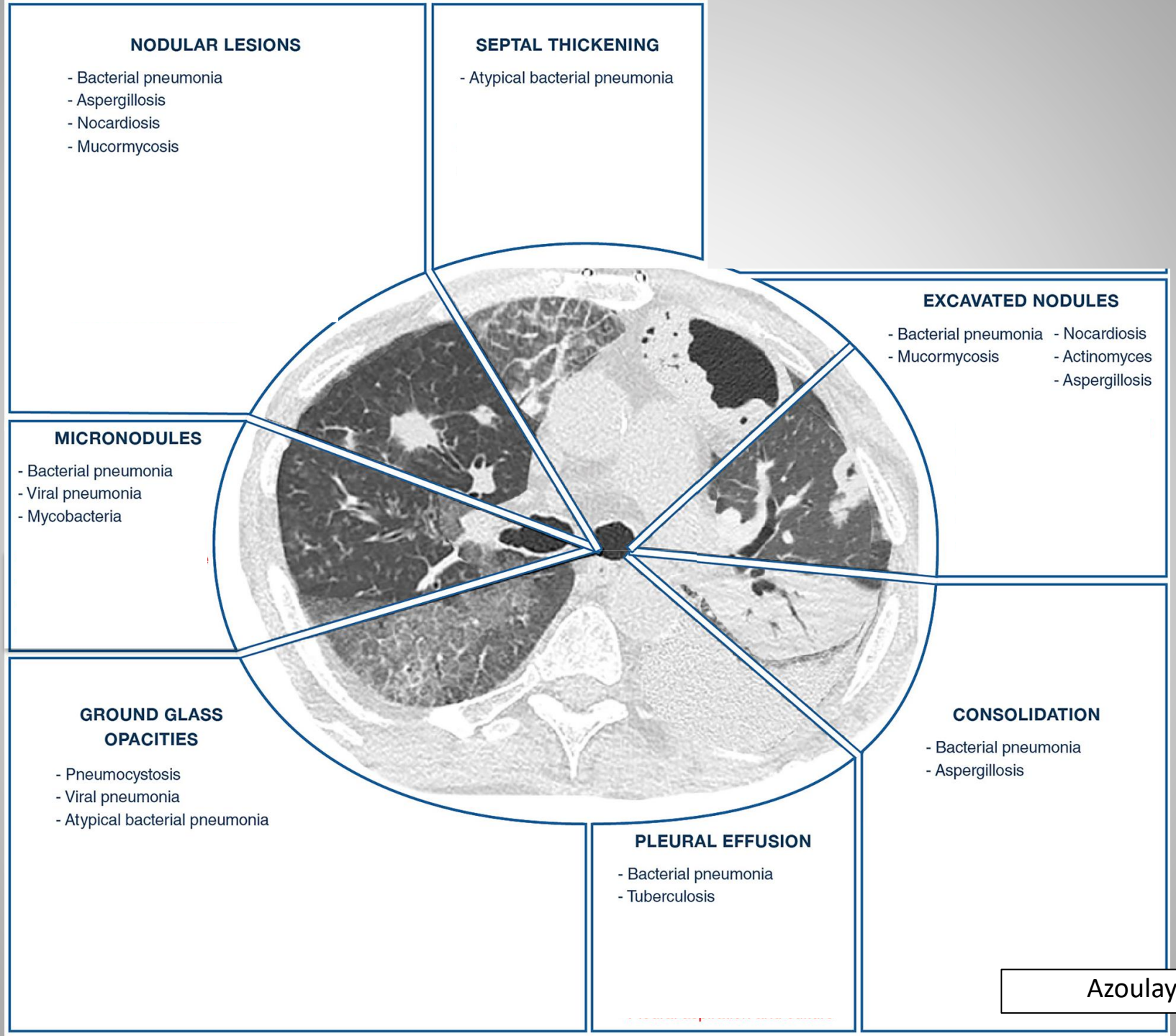
Azoulay, Intensive Care Med 2020



Azoulay, Intensive Care Med 2020



Azoulay, Intensive Care Med 2020



Azoulay, Intensive Care Med 2020

NODULAR LESIONS

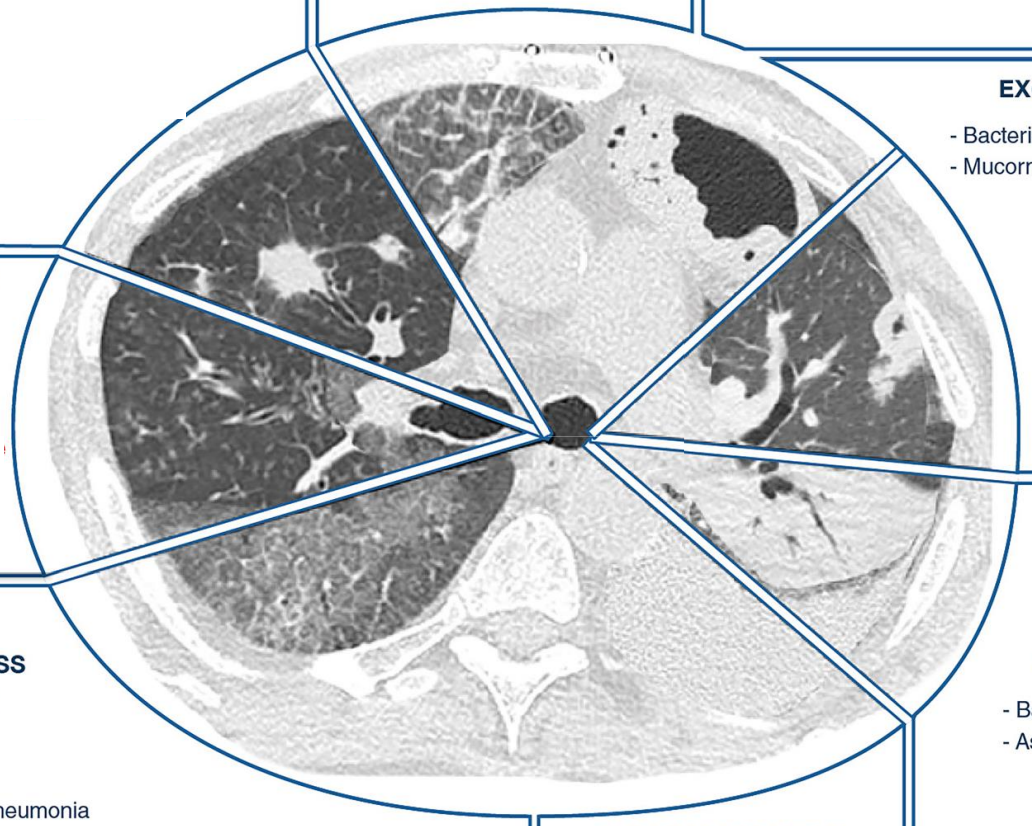
- Bacterial pneumonia
- Aspergillosis
- Nocardiosis
- Mucormycosis

SEPTAL THICKENING

- Atypical bacterial pneumonia

CAVITATION

- Mycobacteria
- Histoplasma
- Bacterial pneumonia *(S. aureus)*



EXCAVATED NODULES

- Bacterial pneumonia
- Mucormycosis
- Nocardiosis
- Actinomyces
- Aspergillosis

MICRONODULES

- Bacterial pneumonia
- Viral pneumonia
- Mycobacteria

GROUND GLASS OPACITIES

- Pneumocystosis
- Viral pneumonia
- Atypical bacterial pneumonia

PLEURAL EFFUSION

- Bacterial pneumonia
- Tuberculosis

CONSOLIDATION

- Bacterial pneumonia
- Aspergillosis

Azoulay, Intensive Care Med 2020

PRÉLÈVEMENT INVASIF OU NON?

Obtention d’un diagnostic

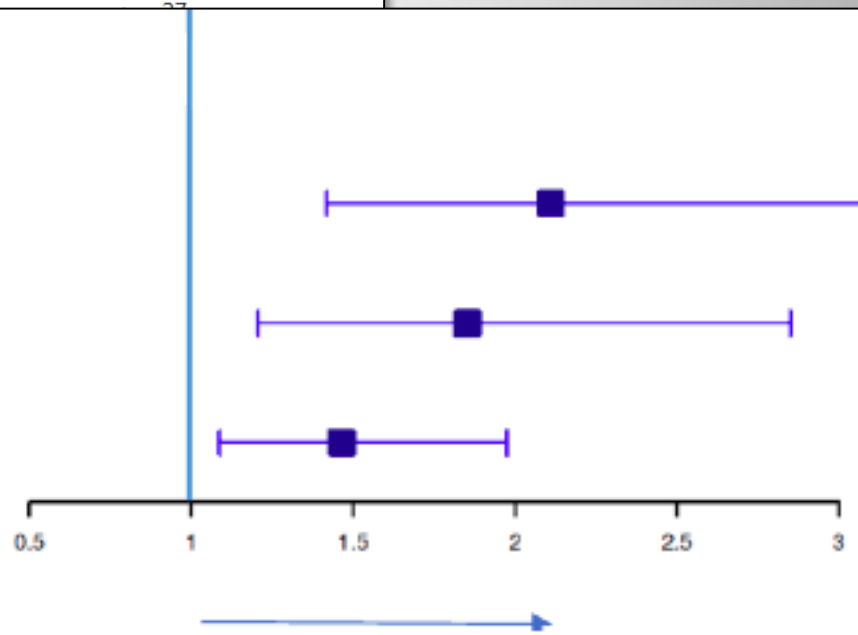
SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION

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

Elie Azoulay[1*], Peter Pickkers[2], Marcio Soares[3], Anders Perner[4], Jordi Rello[5], Philippe R. Bauer[6], Andry van de Louw[7], Pleun Hemelaar[2], Virginie Lemiale[1], Fabio Silvio Taccone[8], Ignacio Martin Loeches[9,10], Tine Sylvest Meyhoff[4], Jorge Salluh[3], Peter Schellongowski[11], Katerina Rusinova[12], Nicolas Terzi[13], Sangeeta Mehta[14], Massimo Antonelli[15], Achille Kouatchet[16], Andreas Barratt-Due[17], Miia Valkonen[18], Precious Pearl Landburg[19], Fabrice Bruneel[20], Ramin Brandt Bukan[21], Frédéric Pène[22], Victoria Metaxa[23], Anne Sophie Mor
Luca Montini[15], Fr
Sylvie Chevret[33] f

Etiology of the Acute Respiratory Failure (ARF)

Pneumocystis jirovecii Pneumonia	**2.11 (1.42-3.14)**
Invasive Pulmonary Aspergillosis	**1.85 (1.21-2.85)**
Undetermined ARF etiology	**1.46 (1.09-1.98)**



Increased risk of intubation and mechanical ventilation

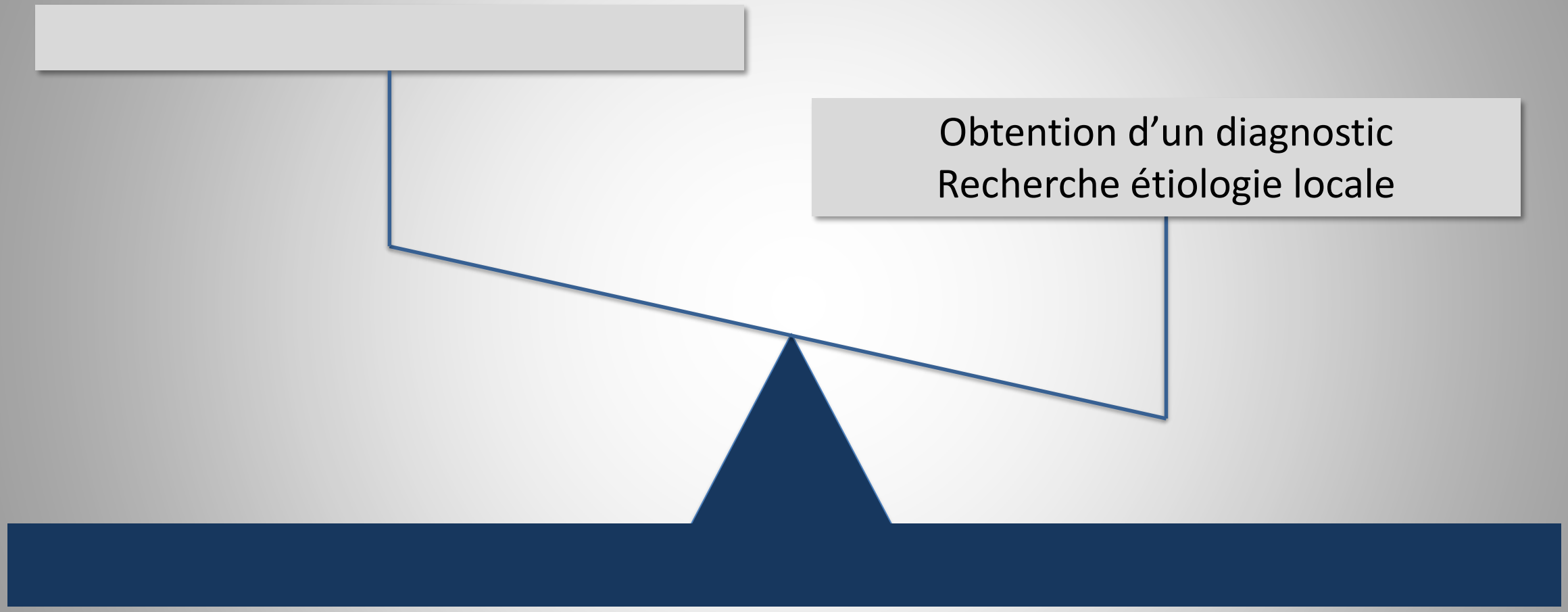
SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION

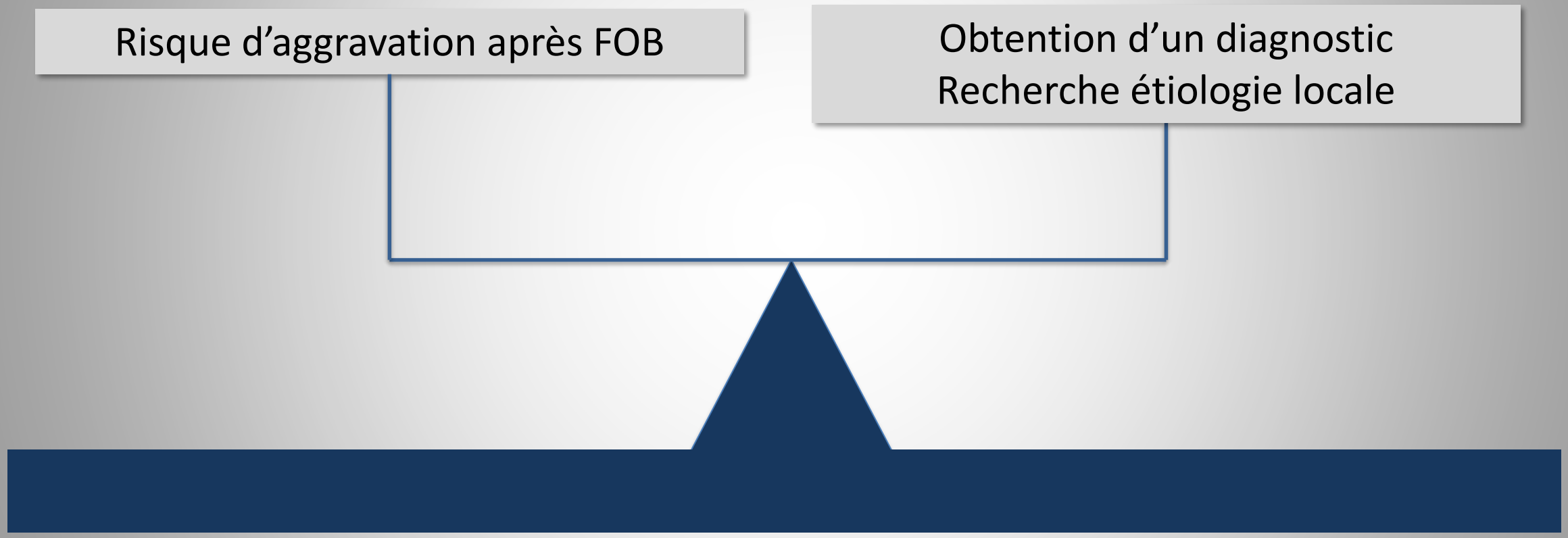
Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompr multinational pro

Elie Azoulay[1*], Peter Pickkers[2], Marcio
Andry van de Louw[7], Pleun Hemelaar[2],
Tine Sylvest Meyhoff[4], Jorge Salluh[3], Pet
Sangeeta Mehta[14], Massimo Antonelli[15]
Precious Pearl Landburg[19], Fabrice Brun
Anne Sophie Moreau[24], Virginie Souppa
Luca Montini[15], François Barbier[28], Lene
Sylvie Chevret[33] for the Efraim investiga

Table 3 Association between acute respiratory failure etiologies and hospital mortality

Numbers (%) or median (IQR)	Patients discharged alive from the hospital, *N* = 863 (55.8%)	Patients who died before hospital discharge, *N* = 682 (44.2%)	*P* value
Bacterial infection			0.27
Clinically documented	125 (14.5%)	84 (12.3%)	
Microbiologically documented	129 (14.9%)	118 (17.3%)	
Viral infection			
Influenza	86 (10.0%)	66 (9.7%)	0.92
Other viruses	138 (16.0%)	106 (15.5%)	0.87
Septic shock from extrathoracic source	81 (9.4%)	68 (10.0%)	0.76
Invasive fungal infection (IFI)			
Proven or probable invasive pulmonary aspergillosis (IPA)	30 (3.5%)	31 (4.5%)	0.35
Pneumocystis jirovecii pneumonia	34 (3.9%)	35 (5.1%)	0.32
Candidemia with septic shock	15 (1.7)	21 (3.1%)	0.12
All IFI cases including other fungi and possible cases of IPA	105 (12.2%)	121 (17.7%)	0.003
Aspiration pneumonia	38 (4.4%)	31 (4.5%)	0.99
Airway-related disorders	38 (4.4%)	16 (2.3%)	0.04
Drug-related pulmonary toxicity	34 (3.9%)	19 (2.8%)	0.27
Disease-related infiltrates	69 (8.0%)	73 (10.7%)	0.08
Cardiogenic pulmonary edema	66 (7.6%)	33 (4.8%)	0.03
Undetermined	94 (10.9%)	105 (15.4%)	0.01
More than one ARF etiology	125 (14.5%)	105 (15.4%)	0.67


Obtention d’un diagnostic
Recherche étiologie locale


Risque d’aggravation après FOB
Obtention d’un diagnostic
Recherche étiologie locale

Intensive Care Med (2020) 46:463–474
https://doi.org/10.1007/s00134-019-05896-4

ORIGINAL

Benefit-to-risk balance of bronchoalveolar lavage in the critically ill. A prospective, multicenter cohort study

Toufik Kamel[1], Julie Helms[2], Ralf Janssen-Langenstein[3], Achille Kouatchet[4], Antoine Guillon[5], Jeremy Bourenne[6], Damien Contou[7], Christophe Guervilly[8,9], Rémi Coudroy[10,11], Marie Anne Hoppe[12],

Group

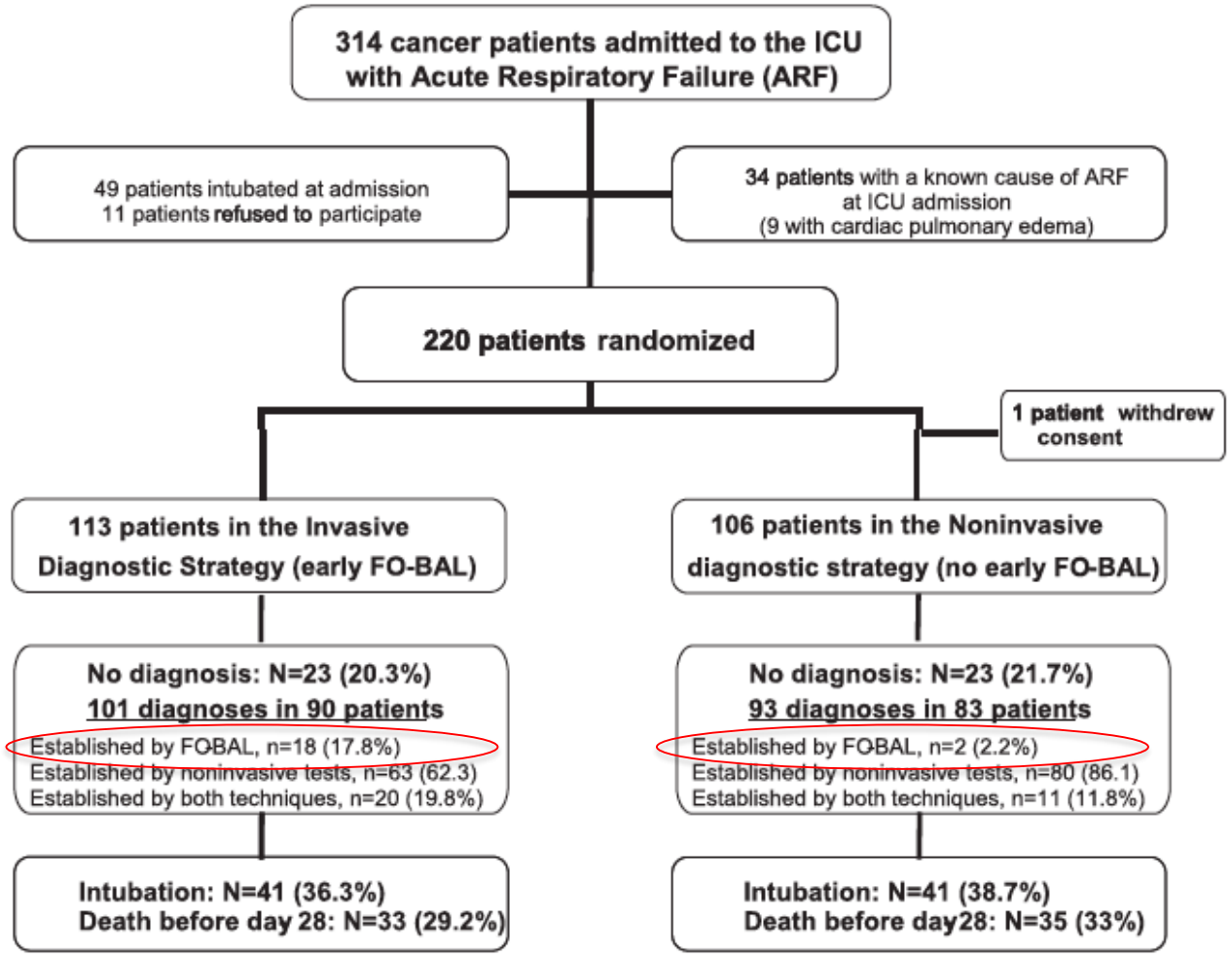
Table 3 Counts and percentages of adverse events

	Standard oxygen therapy $N=56$[a]	High-flow nasal cannula oxygen therapy or non-invasive ventilation $N=49$[b]	Invasive mechanical ventilation $N=378$	*p* value[c]
Modification in respiratory support[e]	17 (30.4)	29 (59.2)	178 (47.1)	0.01
Including tracheal intubation	1 (1.7)	8 (16.3)[f]	–	0.01
Events during BAL procedure				
Agitation	4 (7.1)	0	6 (1.6)	0.01
Respiratory distress[g]	8 (14.3)	4 (8.2)	13 (3.4)	<0.01

Quelle rentabilité d'une stratégie invasive?

Diagnostic Strategy for H
Patients with Acute Resp
Randomized Controlled Trial

Élie Azoulay[1], Djamel Mokart[2], Jérôme Lambert[3], V
François Vincent[7], Didier Gruson[8], Fabrice Bruneel[9],
Rebecca Hamidfar-Roy[10], Christophe Cracco[11], Beno
Sylvie Chevret[3], and Benoît Schlemmer[1]



- Antigènuries L et P
- Expectoration
  - Standard CB/BAAR/moisissures
  - PCR virales, bactériennes, mucor, aspergillus, nocardia
  - Expectoration induite (PJ – IF et PCR)
- Écouvillons naso-pharyngés
- Galactomannane
- Béta-D-glucane
- Hémocultures, hémocs mycobactéries
- PCR virales

NODULAR LESIONS

- Bacterial pneumonia
- Aspergillosis
- Nocardiosis
- Mucormycosis

- Sputum and blood culture
- Antigenuria
- Sputum with mycologic culture
- PCR Aspergillus and mucormycosis
- Galactomannan, BD-glucan
- Bronco-alveolar lavage

SEPTAL THICKENING

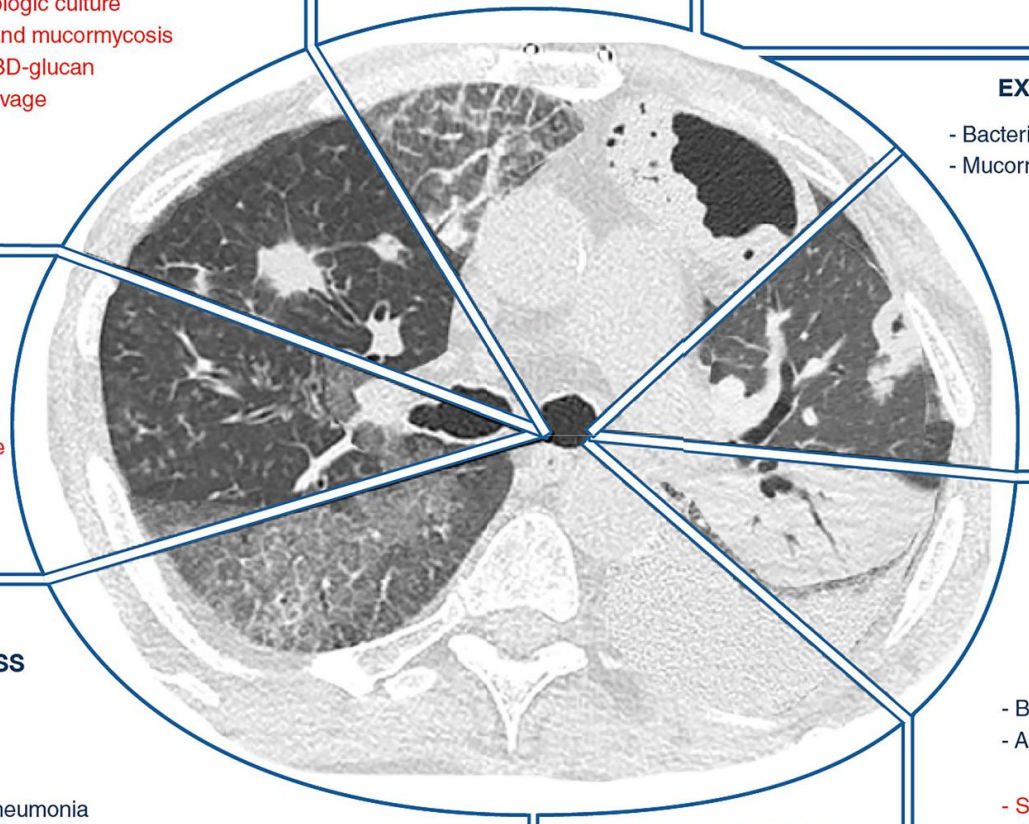
- Atypical bacterial pneumonia

- Sputum and blood
- Antigenuria
- Broncho-alveolar l

CAVITATION

- Mycobacteria
- Histoplasma
- Bacterial pneumonia *(S. aureus)*

- Sputum and blood culture
- Mycobacteria culture
- Histoplasma PCR



EXCAVATED NODULES

- Bacterial pneumonia
- Mucormycosis
- Nocardiosis
- Actinomyces
- Aspergillosis

- Sputum and blood culture
- Mucor PCR
- Nocardia PCR
- BD-glucan
- Galactomannan
- Aspergillus PCR

MICRONODULES

- Bacterial pneumonia
- Viral pneumonia
- Mycobacteria

- Sputum and blood culture
- Multiplex virus PCR
- Mycobacteria culture
- CMV, VZV, HSV, PCR

GROUND GLASS OPACITIES

- Pneumocystosis
- Viral pneumonia
- Atypical bacterial pneumonia

- Sputum and blood culture
- Legionella antigenuria
- Induced sputum for Pneumocystis search
- BD-glucan
- Multiplex virus PCR
- CMV, VZV, and HSV blood PCR
- Broncho-alveolar lavage, Pneumocystis IF and PCR

PLEURAL EFFUSION

- Bacterial pneumonia
- Tuberculosis

- Sputum and blood culture
- Antigenuria
- Mycobacteria blood culture
- Pleural aspiration and culture

CONSOLIDATION

- Bacterial pneumonia
- Aspergillosis

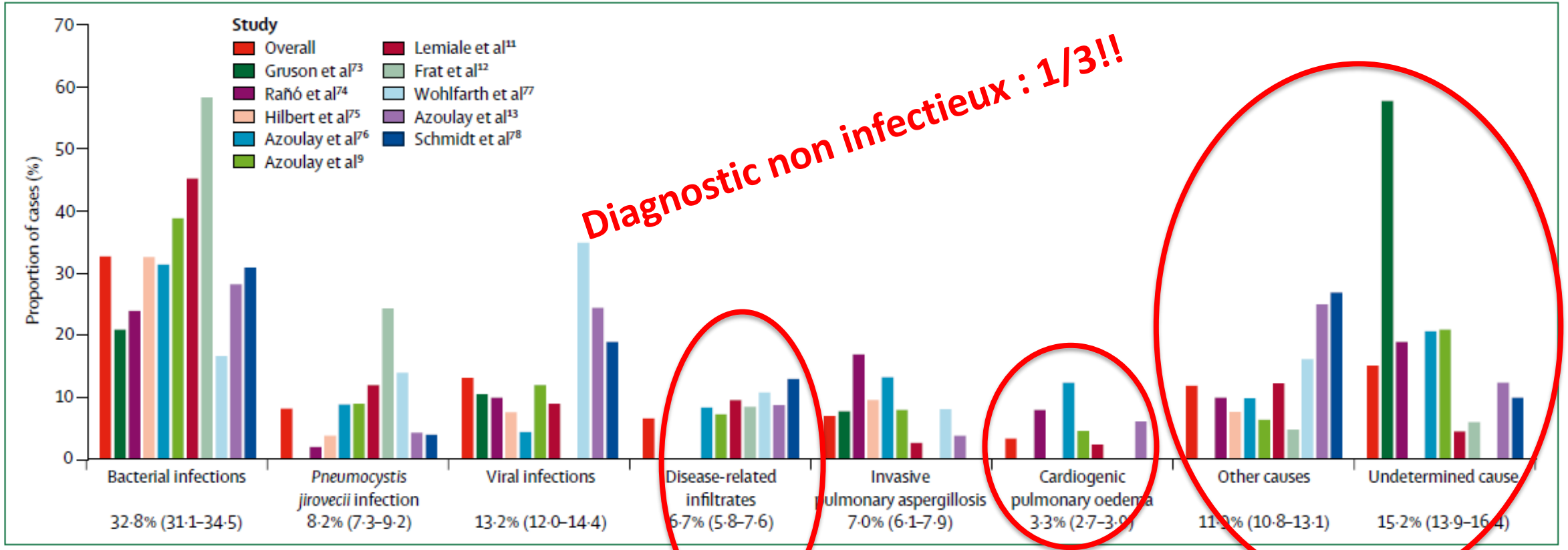
- Sputum and blood culture
- Antigenuria
- Mycologic sputum culture
- GM, BD-glucan

Le pronostic est meilleur avec un diagnostic

- Diversité des immunodépressions
- Diversité des agents infectieux
- Diversité des méthodes du diagnostic
- Ne pas méconnaitre de diagnostic alternatif!!!!
- Quel pronostic?

Acute respiratory failure in immunocompromised adults

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



Diagnostic non infectieux : 1/3!!

Figure 4: Causes of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients with acute respiratory failure

NODULAR LESIONS

- Bacterial pneumonia
- Aspergillosis
- Nocardiosis
- Mucormycosis

SEPTAL THICKENING

- Atypical bacterial pneumonia

OAP
Infiltration LAM

CAVITATION

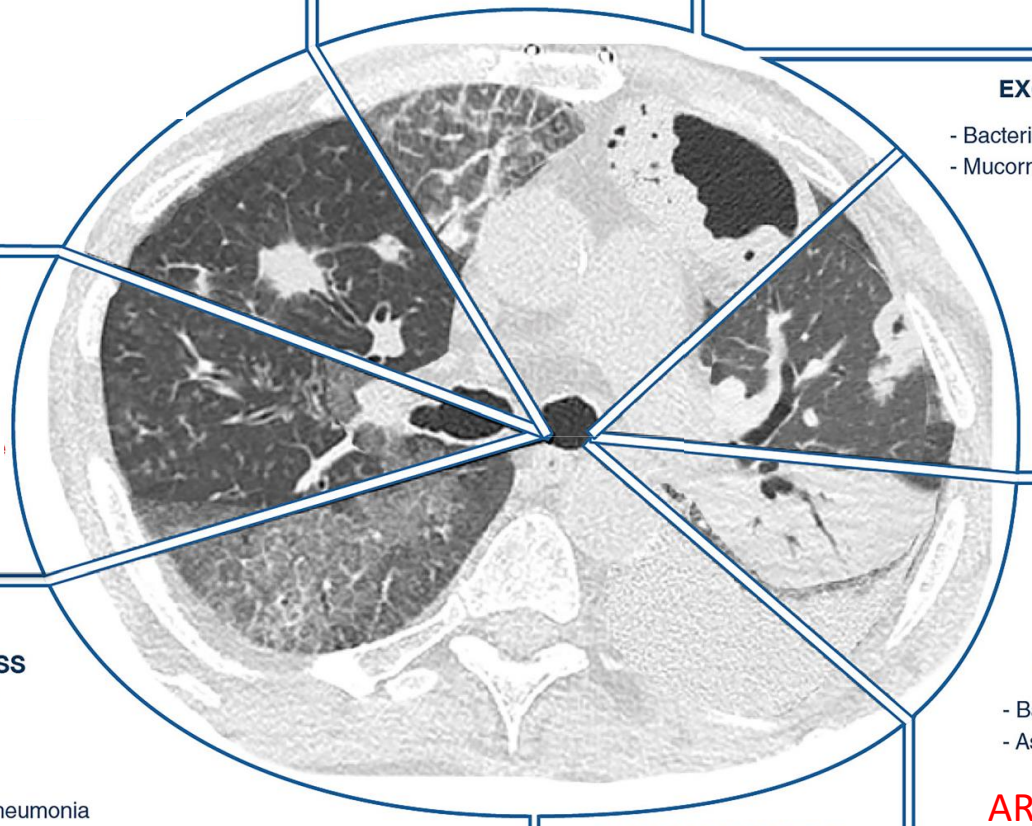
- Mycobacteria
- Histoplasma
- Bacterial pneumonia *(S. aureus)*

EXCAVATED NODULES

- Bacterial pneumonia
- Mucormycosis
- Nocardiosis
- Actinomyces
- Aspergillosis

MICRONODULES

- Bacterial pneumonia
- Viral pneumonia
- Mycobacteria



GROUND GLASS OPACITIES

- Pneumocystosis
- Viral pneumonia
- Atypical bacterial pneumonia

Protéinose alvélolaire d'une LAM
Pneumopathie médicamenteuse
Hemorragie intra-alvéolaire

PLEURAL EFFUSION

- Bacterial pneumonia
- Tuberculosis

CONSOLIDATION

- Bacterial pneumonia
- Aspergillosis

ARDS/ALI sur foyer infectieux extra-respiratoire
Syndrome de lyse LAM
DPG

Azoulay, Intensive Care Med 2020

Pour résumer : l'approche « DIRECT »

(®Azoulay et coll)

- **D**urée
  - Evolution des signes respiratoires
  - Evolution de la maladie sous-jacente
  - Antibiotiques, prophylaxie
- **I**mmunodéficience
- **R**adiographie
- **E**xperience
- présentation **C**linique (choc, signes extra-respiratoires)
- **T**DM

Pour conclure : ce qu'il ne faut pas louper

- La pneumonie à pyogène
- Prendre une colonisation pour une infection (et vice et versa)
- Le diagnostic différentiel non infectieux
- Minimiser la gravité