

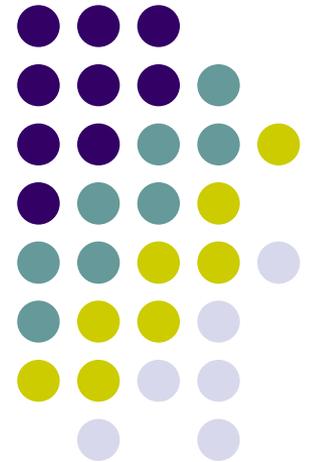
QUIZZ en infectiologie

H. Dutronc, J. Lapoirie, M. Dupon

Service de Maladies Infectieuses
et Tropicales

Hôpital Pellegrin

JNI Bordeaux- 12 juin 2014



CHU
Hôpitaux de
Bordeaux

Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014



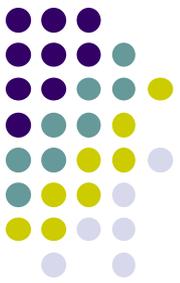
- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : sanofi-aventis**
- **Intérêts indirects : aucun**

Histoire de la maladie



- Homme de 24 ans
- **Antécédents :**
 - syndrome d'Alport à l'origine d'une insuffisance rénale chronique puis d'une mise en dialyse de 2005 à 2007
 - greffe rénale en 2007 (créatinine actuelle : 180 $\mu\text{mol/l}$)
 - traité par ciclosporine et mycophénolate mofétil
 - absence de voyage récent à l'étranger
 - vacciné contre le pneumocoque, non vacciné contre la grippe
- **Décembre 2013 :**
 - toux sèche et dyspnée progressivement croissante depuis 10 jours
 - traitement par amoxicilline pendant 1 semaine sans effet
 - aggravation de la dyspnée et apparition d'une fièvre depuis 2 jours

Hospitalisation



A l'admission

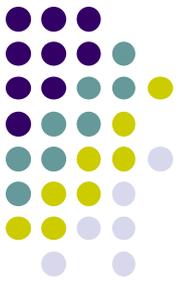
- **Hémodynamique :**
 - TA : 120-70 mmHg ; FC: 95/min ; FR : 24 cycles/min
 - température : 38°5C
 - saturation en O₂ : 87% (98% sous 4l d'O₂)
- **Examen clinique :**
 - absence de signe de détresse respiratoire
 - diminution globale du MV dans les 2 champs pulmonaires avec râles sibilants diffus
 - absence de foyer systématisé
 - reste de l'examen clinique sans particularité



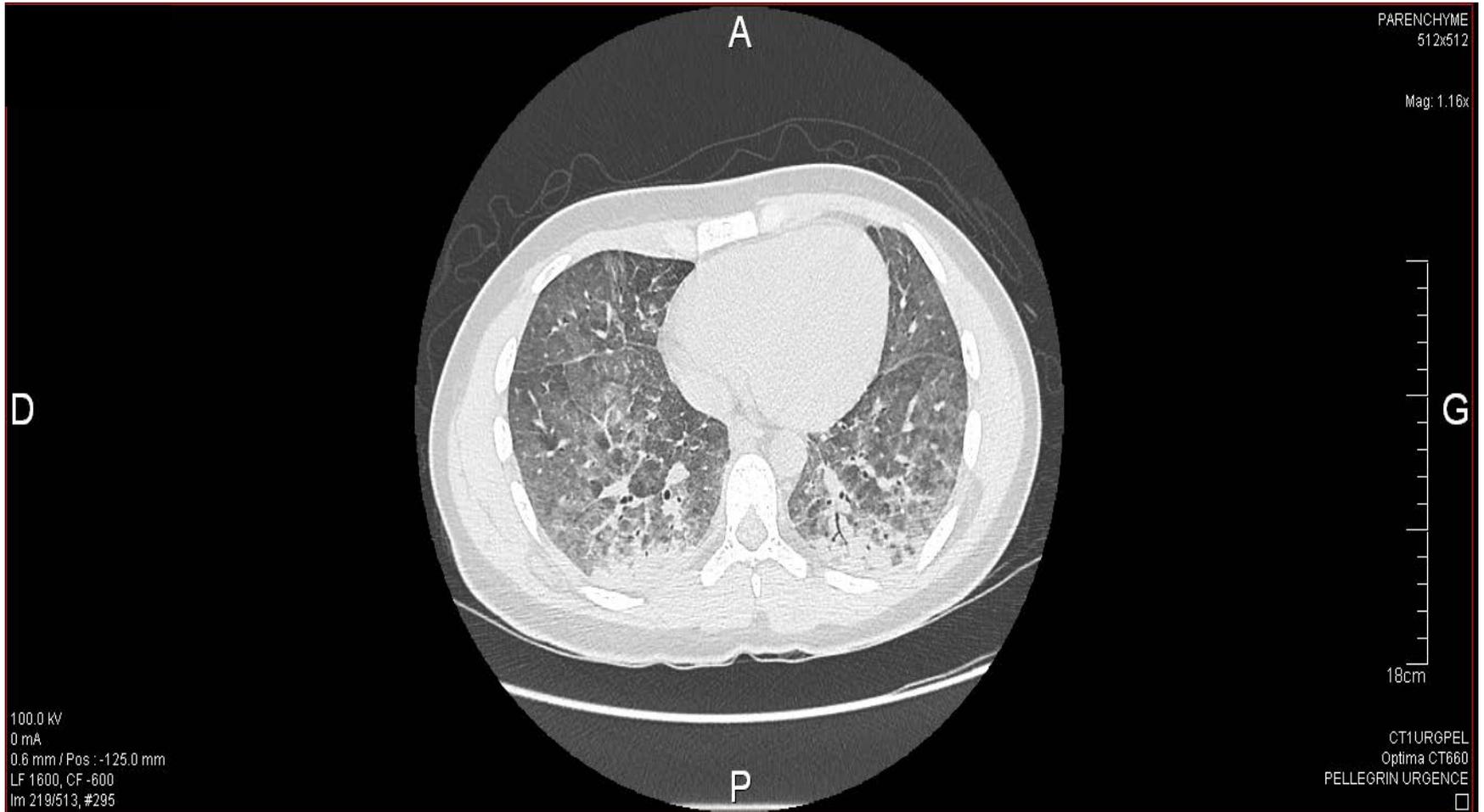
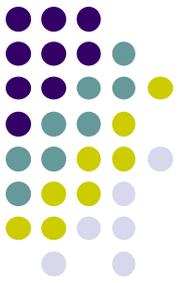
Examens complémentaires (1)

- **Biologie :**
 - Leucocytes : 8 000/mm³ (PNN : 6 350/mm³; lymphocytes : 540/mm³
LTCD4 : 330/mm³)
 - Hémoglobine : 10,5g/100ml
 - Plaquettes : 219 000/mm³
 - CRP : 47 mg/l ; PCT : 0,51 µg/l
 - Créatinine : 213 µmol/l ; urée : 13 mmol/l
 - Na⁺ : 133 mmol/l ; K⁺ : 4,83 mmol/l ; Ca⁺ : 3,46 mmol/l ;
protides : 68 g/l
 - Biologie hépatique : normale
 - Troponine : 0,01 ng/ml
 - Gazométrie artérielle : pH : 7,42 ; pO₂ : 60 mmHg ;
pCO₂ : 34 mmHg

Examens complémentaires (2)



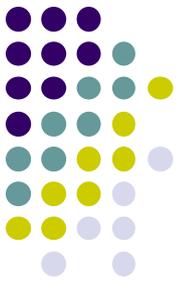
Examens complémentaires (3)





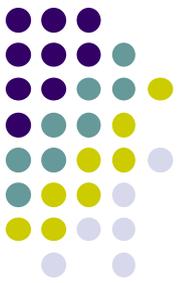
Quel est votre diagnostic ?

1. Légionellose
2. Grippe
3. Pneumocystose
4. Pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae*
5. Aspergillose pulmonaire invasive



Quel est votre diagnostic ?

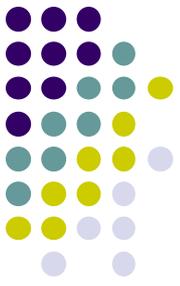
1. Légionellose
2. Grippe
3. Pneumocystose
4. Pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae*
5. Aspergillose pulmonaire invasive



Diagnostic

- **PCR quantitative de *Pneumocystis Jirovecii* positive** dans le crachat à 233 000 copies/ μ l et dans le LBA (réalisé 48h après l'analyse du crachat et le début du traitement par TMP-SMX) à 12 900 copies/ μ l
- PCR *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* à partir d'un prélèvement pharyngé : négatives
- Antigénuries pneumocoque et légionelle : négatives
- ECBC : négatif
- Recherche de BK (examen direct) : négative
- PCR multiplex des virus respiratoires à partir d'un prélèvement naso-pharyngé : négatives
- Antigénémie aspergillaire : négative

Quelles sont les caractéristiques de la pneumocystose chez les patients immunodéprimés non VIH ?



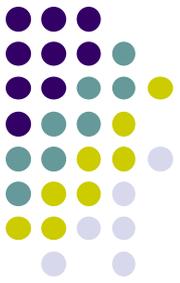
1. La symptomatologie est plus progressive que pour les patients VIH
2. L'atteinte respiratoire est plus sévère qu'au cours du VIH
3. Le diagnostic microbiologique est plus facile que pour les patients VIH
4. L'utilisation de la corticothérapie, en cas de forme sévère, est indispensable
5. La mortalité est plus élevée qu'au cours du VIH

Quelles sont les caractéristiques de la pneumocystose chez les patients immunodéprimés non VIH ?



1. La symptomatologie est plus progressive que pour les patients VIH
2. L'atteinte respiratoire est plus sévère qu'au cours du VIH
3. Le diagnostic microbiologique est plus facile que pour les patients VIH
4. L'utilisation de la corticothérapie, en cas de forme sévère, est indispensable
5. La mortalité est plus élevée qu'au cours du VIH

Pneumocystose (PCP) et immunodépression non VIH (1)



- La durée des symptômes de la PCP avant la prise en charge est **plus courte** que chez les patients VIH (5-6 jours vs 25-28 jours en moyenne)
- Ces symptômes sont **plus sévères** qu'au cours du VIH et peuvent survenir brutalement
- Le seuil de LTCD4 au dessous duquel survient la PCP est en moyenne de **300/mm³**

Mansharamani N *Chest* 2000 ; Catherinot E et al.
Infect Dis Clin N Am 2010 ; Mc Kinnell JA et al.
Transplant Infectious Disease 2012 ; Tasaka S
J Infect Chemother 2012

Pneumocystose (PCP) et immunodépression non VIH (2)



Clinical presentation of HIV-related and non-HIV-related *Pneumocystis pneumonia* (PCP) at the University of Alabama at Birmingham

	NH-PCP (N = 32)	HIV-PCP (N = 65)	P-value
Symptomatology and clinical presentation			
Cough	22/32 (68%)	57/65 (87%)	0.03
Dyspnea	24/32 (75%)	54/65 (83%)	0.36
Fever	21/32 (66%)	49/65 (75%)	0.33
Chest pain	2/32 (6%)	18/65 (28%)	0.01
Weight loss	3/32 (9%)	18/65 (28%)	0.03
Symptom duration			
Cough	9.86 ± 1.70 days	15.2 ± 1.72 days	0.08
Dyspnea	9.88 ± 1.54 days	17.3 ± 1.91 days	0.02
Fever	8.05 ± 1.57 days	15.4 ± 3.67 days	0.02
Chest pain	1.00 ± 1.00 days	9.55 ± 1.53 days	0.02
Weight loss	10.3 ± 6.06 days	110 ± 28.0 days	0.04
Vital signs			
Temperature (°F)	99.0° ± 0.30	100.0° ± 0.25	0.03
Pulse (beats/min)	107 ± 3.13	111 ± 2.84	0.39
Respiration (breaths/min)	21.7 ± 1.17	22.1 ± 0.70	0.62

Pneumocystose (PCP) et immunodépression non VIH (3)



Diagnosis, treatment, and clinical outcomes of HIV-related and non-HIV related *Pneumocystis pneumonia* (PCP) at the University of Alabama at Birmingham

	NH-PCP (N = 32)	HIV-PCP (N = 65) ²	P-value
Diagnosis and treatment			
Time from admission to diagnosis	4.28 ± 0.94 days	3.69 ± 0.38 days	0.9
Time from admission to therapy	5.19 ± 0.95 days	1.10 ± 0.27 days	< 0.005
TMP/SMX therapy	23/32 (71.9%)	46/65 (70.8%)	0.91
Other	9/32 (28.1%)	19/65 (29.0%)	0.95
Pentamidine	1	6	
Dapsone	1	1	
Primaquine/clindamycin	5	9	
Atovaquone	2	3	
Adjunctive corticosteroids	22/32 (68.8%)	50/65 (76.9%)	0.39
Clinical outcomes			
Duration of hypoxia ¹	10.1 ± 1.04 days	9.3 ± 0.78 days	0.65
Coinfection	14/32 (44%)	31/65 (48%)	0.88
CMV	6	14	
Pneumonia	7	11	
BSI	6	14	
In-hospital mortality	8/30 (26.7%)	12/63 (19.0%)	0.43
Respiratory	7/8	11/12	
Unknown	0/8	1/12	
Sepsis	1/8	0/12	
90-day mortality	13/32 (40.6%)	18/65 (27.7%)	0.20

Pneumocystose (PCP) et immunodépression non VIH (4)



- Le diagnostic microbiologique est **plus difficile** car la quantité de *P. jirovecii* est **plus faible** qu'au cours du VIH et le taux de polynucléaires neutrophiles et d'IL-8 plus élevés au niveau alvéolaire → la gravité de la PCP dépend donc d'avantage de la réponse inflammatoire
- Contrairement au VIH, **il n'existe pas d'études** randomisées et prospectives sur l'intérêt de la corticothérapie en cas de forme sévère de PCP mais l'AST propose une corticothérapie de 40-60mg 2 fois/jour pendant 5-7 jours puis décroissance sur 1-2 semaines
- La mortalité est **plus élevée** qu'au cours du VIH : 30-60% vs 10-20%

Mansharamani N *Clinical Investigations* 2000 ; Catherinot E et al. *Infect Dis Clin N Am* 2010; Martin SI et al. *Am J Transplant* 2009; Mc Kinnell JA et al. *Transplant Infectious Disease* 2012 ; Tasaka S *J Infect Chemother* 2012; Goto N et al *Transplant Infect Dis* 2012

Pneumocystose et transplantation rénale



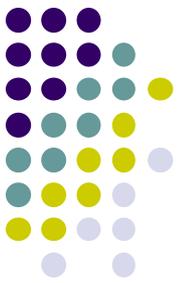
1. Son incidence est plus élevée que pour les autres greffes d'organes
2. La majorité des cas survient dans les 3 à 6 mois après la greffe
3. La ciclosporine est l'immunosuppresseur le plus souvent en cause dans sa survenue
4. Ce type de patient nécessite un isolement respiratoire
5. La chimioprophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole peut être stoppée 4 à 6 mois après la greffe

Pneumocystose et transplantation rénale



1. Son incidence est plus élevée que pour les autres greffes d'organes
2. La majorité des cas survient dans les 3 à 6 mois après la greffe
3. La ciclosporine est l'immunosuppresseur le plus souvent en cause dans sa survenue
4. Ce type de patient nécessite un isolement respiratoire
5. La chimioprophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole peut être stoppée 4 à 6 mois après la greffe

Pneumocystose et transplantation rénale



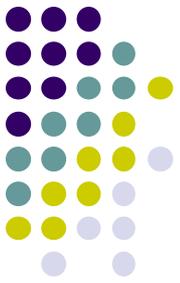
- L'incidence de la PCP au cours de la transplantation rénale : 1-10% en l'absence de prophylaxie et < 1% sous TMP-SMX (11% [foie], 5-40% [cœur], 16-43% [poumon et cœur-poumon]), surtout 3 à 6 mois après la greffe
- Les facteurs de risque sont représentés par les immunosuppresseurs (surtout corticoïdes, mycophénolate mofétil, sirolimus, rituximab et moins la ciclosporine) et par le rejet de greffe
- Le risque de transmission de *P. jirovecii* à partir d'un patient malade existe → même s'il n'y a pas de recommandation officielle, il est préférable d'appliquer un isolement de type « gouttelettes »
- **Les recommandations** de l'ERT et de l'AST proposent le TMP-SMX :
 - au moins 4 mois (ERT) ou 6 à 12 mois (AST) après la greffe,
 - 3 à 4 mois après un épisode de rejet,
 - jusqu'à 12 mois en cas de traitement par Ac monoclonal ou Ig antithymocytes

Comment expliquer l'hypercalcémie ?



1. Elle est secondaire à une hyperparathyroïdie persistante plus d'1 an après la transplantation rénale
2. Elle est secondaire à une augmentation de la 1,25-(OH)₂ vitamine D
3. Elle n'a aucun rapport avec la pneumocystose
4. Elle est liée à l'activation des macrophages intra-alvéolaires
5. Elle doit faire rechercher en priorité une origine paranéoplasique

Comment expliquer l'hypercalcémie ?



1. Elle est secondaire à une hyperparathyroïdie persistante plus d'1 an après la transplantation rénale
2. Elle est secondaire à une augmentation de la 1,25-(OH)₂ vitamine D
3. Elle n'a aucun rapport avec la pneumocystose
4. Elle est liée à l'activation des macrophages intra-alvéolaires
5. Elle doit faire rechercher en priorité une origine paranéoplasique

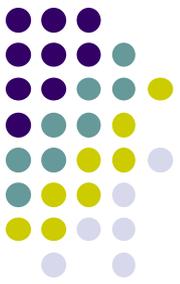
Pneumocystose et hypercalcémie (1)



- Une **hypercalcémie** post transplantation rénale est habituelle dans la 1^{ère} année qui suit la greffe en raison de la persistance d'une hyperparathyroïdie
- La constatation d'une **hypercalcémie** au cours de la **PCP** chez un patient **greffé rénal** a été rapportée pour la 1^{ère} fois en 2002 puis à 10 reprises (entre 3 et 10 mois après la greffe pour 8 patients, entre 2 et 2,5 ans pour 2 patients et 7 ans après pour le dernier)
- Cette association a aussi été décrite chez 2 patients séropositifs pour le VIH et un patient ayant une LLC
- Elle serait liée à la formation d'un **granulome inflammatoire**, forme histologique atypique au cours de la PCP
- Son mécanisme est du à une **augmentation de la 1,25-(OH)₂ vitamine D** extra-rénale expliquant ainsi l'effondrement du taux de PTH

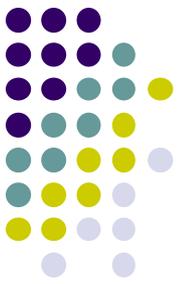
Torres et al. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; Chen et al. *Am J Kidney Dis* 2002 ; Hung et al. *Transplantation* 2006 ; Aguirre et al. *Renal Failure* 2007 ; Hajji et al. *Transplantation Proceedings* 2009; Chatzikyrkou C et al. *Transplant Infect Dis* 2011 ; Ramalho J et al. *Transplant Infect Dis* 2014

Pneumocystose et hypercalcémie (2)



- L'augmentation de la 1,25-(OH)₂ vitamine D est secondaire à la production extra-rénale de 1- α hydroxylase permettant la transformation de 25-(OH) vitamine D en 1,25-(OH)₂ vitamine D
- Cette hyper production de 1- α hydroxylase résulte de l'activation des macrophages intra-alvéolaires (granulome) par *Pneumocystis jirovecii*
- L'interféron γ présent dans le granulome alvéolaire formé par *Pneumocystis jirovecii* augmenterait aussi la synthèse de la 1,25-(OH)₂ vitamine D à partir des monocytes
- La résolution de l'hypercalcémie :
 - est habituellement concomitante du traitement par triméthoprime-sulfaméthoxazole
 - peut nécessiter la prescription urgente d'un traitement symptomatique (attention aux diphosphonates si $Cl_{creat} < 30\text{ml/min}$)

Adams et al. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989 ; Dusso et al. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; Hajji et al. *Transplantation Proceedings* 2009 ; Chatzikyrkou C et al. *Transplant Infect Dis* 2011



Pneumocystose et hypercalcémie (3)

Author (reference)	N	Time (p̄x) (months)	Ca (Dx) (mmol/L)	25-(OH)D (Dx) (ng/mL)	1,25-(OH) ₂ D (Dx) (pg/mL)	iPTH (Dx) (pg/mL)	25-(OH)D p(Dx) (ng/mL)	1,25(OH) ₂ D p(Dx) (pg/mL)	iPTH p(Dx)	Histology ¹
Chen et al. (5)	1	3	3.25	5.30	123	8.5	9.93	5.10	59	No
Hung (6)	1	3	1.4 ²	NR	NR	12	NR	NR	NR	NR
Aguirre et al. (7)	1	4	2.875	NR	50	8.5	NR	NR	-	No
Hajji et al. (8)	5	11	2.90	13.9 ³	54.6 ³	20	NR	NR	89 ³	No
Chatzikyrou	1	84	4.28	26.5	141	< 2.5				
Bency	1	28	2.97	40	191	1.8				
Ramalho	1	24	1.8²	32	NR	13				

Ca⁺⁺ : 2.13-2.63 mmol/l
²Ca⁺⁺ ionisé : 1.15-1.3mmol/l
 25-(OH) D : 2.2-26.5 ng/ml
 1,25-(OH)₂ D : 50-63 pg/ml
 iPTH : 3-7 pg/ml

Notre patient	72	3.46	22	182	< 5
---------------	----	------	----	-----	-----

Chatzikyrou C et al. *Transplant Infect Dis* 2011;
 Bency J et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011;
 Ramalho R et al. *Transplant Infect Dis* 2014



Conclusion

- La pneumocystose du patient **immunodéprimé non VIH** diffère de celle du VIH par :
 - La survenue plus rapide des symptômes
 - La gravité de ses signes cliniques
 - L'absence de consensus sur la prescription de corticoïdes en cas de forme sévère
 - Son taux de mortalité plus élevé
- La pneumocystose du patient **greffé rénal** survient plutôt dans les **6 mois** après la greffe mais peut être diagnostiquée plus tardivement
- L'existence d'une **hypercalcémie** et d'une **pneumopathie interstitielle** chez le **greffé rénal** sans prophylaxie doit conduire à évoquer le diagnostic de **pneumocystose**
- La prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole doit être maintenue **au moins 4 à 6 mois** après la greffe rénale