

Cas cliniques: infections du sujet immunodéprimé non-VIH

Pr Sébastien Gallien



Liens d'intérêt



- **J'ai, ou ai eu durant les trois dernières années, une affiliation, des intérêts financiers (rémunération/ bourse/ honoraires) ou intérêts autres avec un organisme industriel ou commercial de type :**

- Bourse/ Honoraires
- Orateur/ Consultant
- Invitation à des Congrès

Avec les sociétés : Gilead, Janssen, MSD, ViiV, Pfizer

- **Homme de 62 ans**
- Origine guinéenne, pas d'intoxication alcoolo-tabagique, retour du Sénégal en février (durée 1 mois)
- Antécédents
 - Transplantation rénale en 07/2017 pour glomérulonéphrite (syndrome d'Alport)
 - Immunosuppression: SAL/rituximab/EP, évérolimus/MMF (leuconeutropénie) puis belatacept , CTC (diabète)
 - Réactivations CMV (D+/R+); Ac anti-Hbc isolé (entécavir)
 - Autres: thyroïdectomie (goitre, hyperparathyroïdie), HTA, Ac antiHbc isolé
 - Traitement: Prednisone 5 mg, Evérolimus 2mg, Amlodipine 10 mg, Nebivolol 5 mg, Uradipil 30 mg, Lanzoprazole 20 mg, Entécavir 05,mg/2j, Bicarbonate de sodium 2g

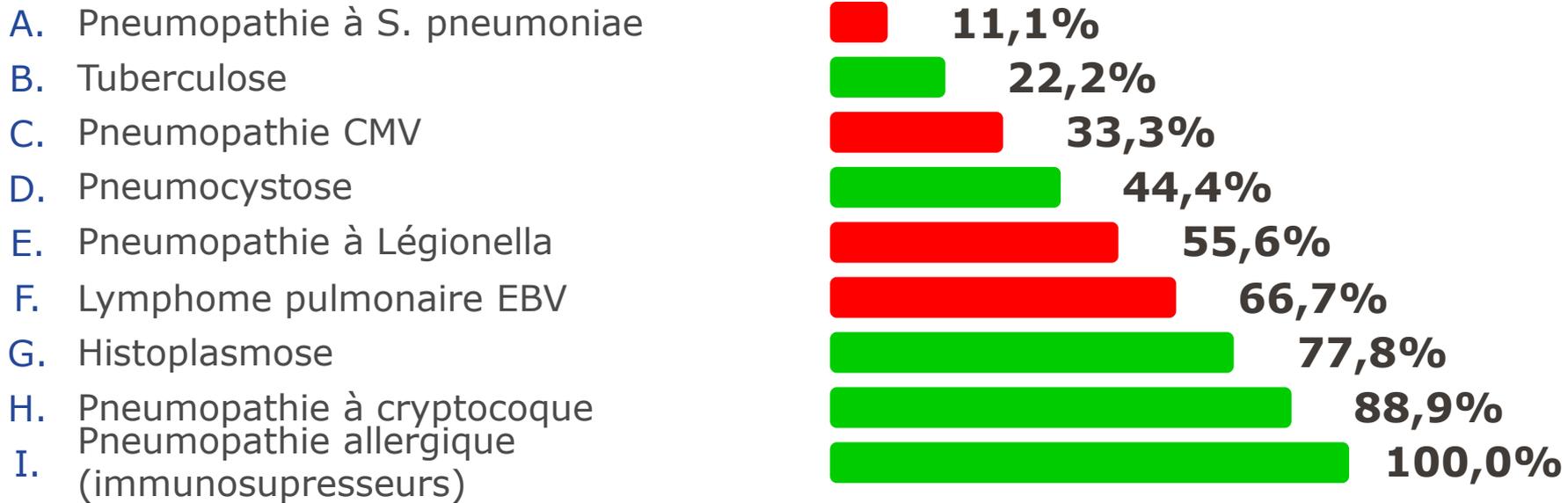
- Dyspnée d'effort évoluant depuis mi février 2019 lors de son séjour au Sénégal, s'aggravant progressivement. Asthénie avec anorexie et amaigrissement (perte de 10 kg). Toux avec quelques épisodes d'expectoration hémoptoïques. Sensation de fièvre, frissons et sueurs nocturnes. Pas d'arthralgie, pas d'éruption cutanée, pas de trouble du transit,, pas de SFU, pas de symptômes ORL.
- Prise de prophylaxie antipaludique sur place (atovaquone/proguanil); aérosols de pentamidine interrompus depuis le début de l'année; vaccination pneumocoque à jour
- Mis sous pristinamycine en ville pour majoration des crachats pendant 10 jours fin mars sans amélioration.
- **Consulte au SAU le 24/04:**
 - PA : 156 /75 mmHg, FC : 107 /mn, temp : 37.1C, FR : 24 /mn, SaO2 : 91 %, pas de tirage
 - Toux productive. Crépitants des 2 héli-champs. Auscultation cardiaque sans particularité
 - Biologie : GB 6600/mm3 dont 4600 PNN et 1400 lymphocytes, créatininémie stable (DFG =30 ml/mn), BNP négatif, CRP 47 mg/l. Frottis et goutte épaisse négatif. GDSA AA: PaO2 65 mmHg, PCO2 30 mmHg, PH 7,43Antigénurie L. pneumophila et pneumocoque négatives



Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

1. Pneumopathie à *S. pneumoniae*
2. Tuberculose
3. Pneumopathie CMV
4. Pneumocystose
5. Pneumopathie à Légionella
6. Lymphome pulmonaire EBV
7. Histoplasmosse
8. Pneumopathie à cryptocoque
9. Pneumopathie allergique (immunosupresseurs)

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?



Bronchopneumopathie chronique chez transplanté rénal sous immunosupresseurs antibioprophylaxie suboptimale, voyage en Afrique subsaharienne ...

1. Pneumopathie à *S. pneumoniae*
2. Tuberculose
3. Pneumopathie CMV
4. Pneumocystose
5. Pneumopathie à Légionella
6. Lymphome pulmonaire EBV
7. Histoplasmosse
8. Pneumopathie à cryptocoque
9. Pneumopathie allergique (immunosupresseurs)

Quelle(s) exploration(s) prévoyez-vous ?

1. Recherche de mycobactérie dans les expectorations
2. Recherche de Pneumocystis dans les expectorations
3. Antigène cryptocoque sang
4. PCR CMV
5. Fibroscopie bronchique + LBA
6. PCR BKv sang
7. LDH
8. Beta-D-glucane

Quelle(s) exploration(s) prévoyez-vous ?



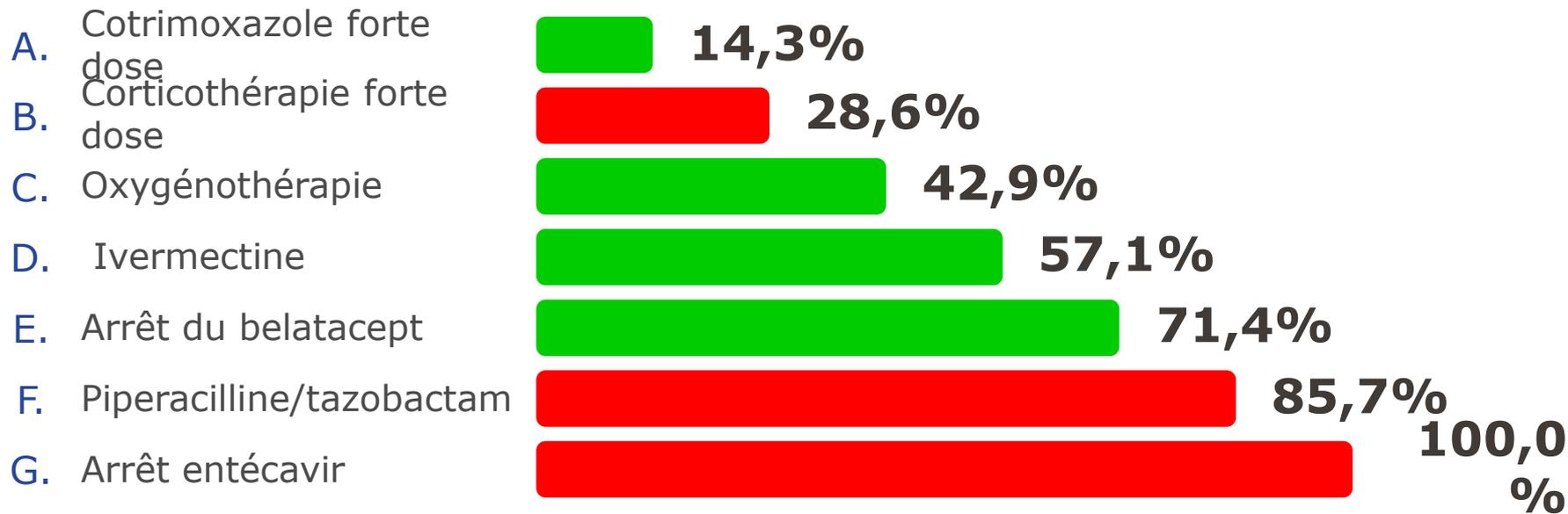
Pneumocytose chez sujet immunodéprimé sous belatacept

- ECBC: flore commensale
- Recherche de mycobactérie dans les expectorations: négative
- PCR CMV négative
- DNA VHB négatif
- Antigène cryptocoque négatif
- LDH 409 U/l (< 250)
- Beta-D-glucane faiblement positif (95 pg/ml)
- LBA: stérile; présence de kyste de *Pneumocystis jirovecii* (coloration et IF); virus (multiplex) négatif; PCR Mycoplasme/Chlamydiae/légionelle négative; BAAR négatif; cytologie: hypercellularité (47,5% lymphocytes, 50% macrophages) sans cellule tumorale visible

Quelle prise en charge préconisez-vous ?

1. Cotrimoxazole forte dose
2. Corticothérapie forte dose
3. Oxygénothérapie
4. Ivermectine
5. Arrêt du belatacept
6. Piperacilline/tazobactam
7. Arrêt entécavir

Quelle prise en charge préconisez-vous ?



Pneumocystose après transplantation d'organe

- **Epidémiologie**

- Risque variable: max théoriquement entre 2^{ème} et 6^{ème} mois mais annulée par la prophylaxie (prescription variable selon les centres); en hausse \geq 6-12 mois; rythmé par le niveau d'immunosuppression (*CQFD de ce cas clinique*)
- Formes graves: **4 à 50% de mortalité** (*Abs IMMUNO-10*)

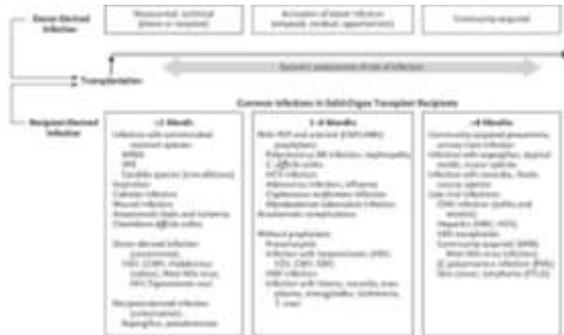
- **Facteurs de risque** (Iriart, Am J Transplant 2015)

- Neutropénie, lymphopénie, traitements immunosuppresseurs (SAL, fortes doses CTX), infections concomitantes CMV

- **De la frise chronologique vers l'immunomonitoring** (IGRA, paramètres immunologiques ...)



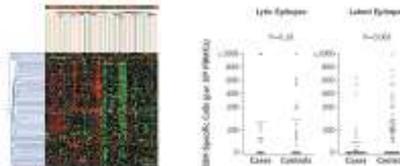
Pr Jay A Fishman, Harvard



ACCEPTED MANUSCRIPT
Immunosuppressive Agents and Infectious Risk in Transplantation: Managing the “Net State of Immunosuppression”

Matthew B Roberts, Jay A Fishman

Clinical Infectious Diseases, ciaa1189, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1189>



REACT study &
NCT02550639
=> *Clin Inf Dis* 2020



Quelle prise en charge préconisez-vous ?

1. Cotrimoxazole forte dose
2. Corticothérapie forte dose → intérêt incertain chez le non-VIH
3. Oxygénothérapie
4. Ivermectine
5. Arrêt du belatacept
6. Piperacilline/tazobactam
7. Arrêt entécavir

Infections et belatacept chez le transplanté rénal

- Protéine recombinante dirigé contre le CTLA4 induisant une anergie lymphocytaire T profonde et prolongée: ↓ la survenue de rejet aigu et ↑ la durée de vie du greffon (> CSA, Vincenti NEJM 2016) ⇒ largement utilisée en transplantation rénale (AMM 2017)
- ↑ du risque d'infections opportunistes (CMV, pneumocytose > LEMP, PTLD-EBV) ≈ 10 IO/100 patients/année (Bertrand Nephrol Dial Transplant 2020)
 - IO: mortalité 26,5%, rejet de greffe 11,8%
 - ↑ IO si DFG bas et belatacept tardif
 - Intérêt de l'antibioprophylaxie +++

La suite, en 2020

- Il allait bien. Le belatacept avait été remplacé par du MMF; prophylaxie bien suivie par cotrimoxazole ...
- Depuis le 24/03/2020: fièvre, asthénie, myalgies, toux sèche
 - SAU le 7/4:
 - TA 165/80mmHg, T 38,3C, Sat 95% AA, FR: 28/ min
 - Crépitants des 2 bases, bruits du cœur réguliers sans souffle, pas d'OMI, abdomen souple dépressible indolore
 - Biologie: GB 7.66 G/L Hb 13.3 g/dL PI 265 G/L, créatinine 167 umol/L (DFG 36ml/min). GDSA en AA : pH 7,43, PaO2 68 mmHg, PaCO2 28 mmHg, SaO2 95%

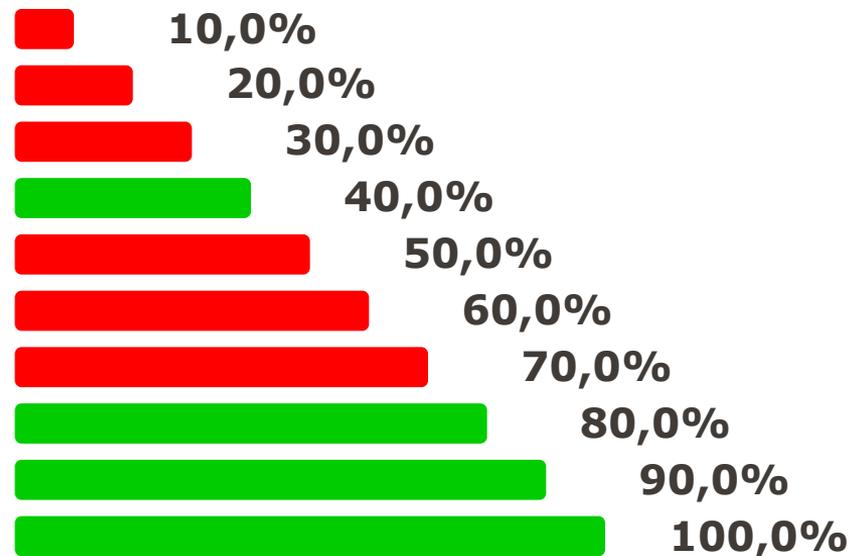


Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

1. Pneumopathie à *S. pneumoniae*
2. Tuberculose
3. Pneumopathie CMV
4. Pneumocystose
5. Pneumopathie à *Legionella*
6. Pneumopathie grippale
7. Histoplasmosse
8. Pneumopathie à cryptocoque
9. Pneumopathie allergique (immunosupresseurs)
10. COVID-19

Pneumopathie à *S. pneumoniae*

- A. Pneumopathie à *S. pneumoniae*
- B. Tuberculose
- C. Pneumopathie CMV
- D. Pneumocystose
- E. Pneumopathie à *Légionella*
- F. Pneumopathie grippale
- G. Histoplasmosse
- H. Pneumopathie à cryptocoque
- I. Pneumopathie allergique
(immunosupresseurs)
- J. COVID-19



Pneumopathie hypoxémiante interstitielle aigue fin mars 2019 ...

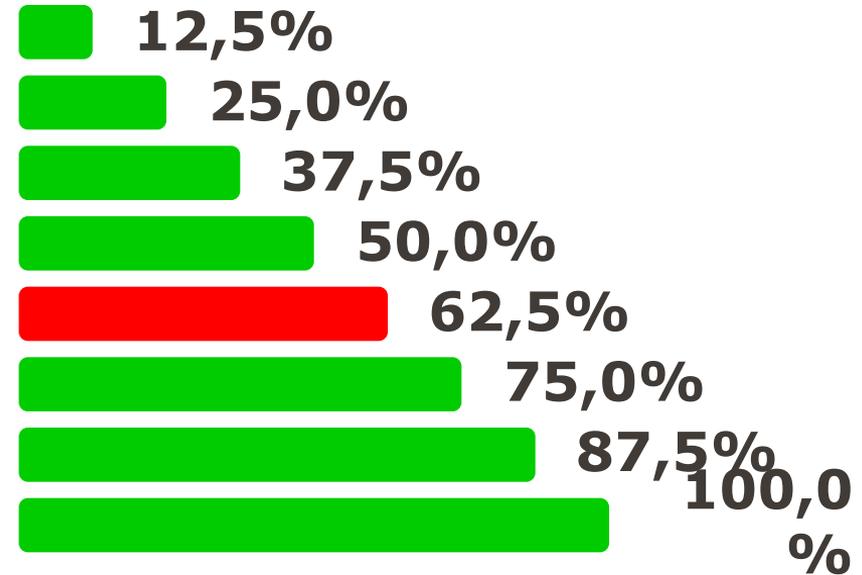
1. Pneumopathie à *S. pneumoniae*
2. Tuberculose
3. Pneumopathie CMV
4. **Pneumocystose**
5. Pneumopathie à *Légionella*
6. Pneumopathie grippale
7. **Pneumopathie à cryptocoque**
8. **Pneumopathie allergique (immunosupresseurs)**
9. **COVID-19**

Quelle(s) exploration(s) prévoyez-vous ?

1. PCR SARS-cov-2
2. Recherche de Pneumocystis sur expectoration induite
3. Antigène cryptocoque
4. PCR CMV
5. Fibroscopie bronchique + LBA
6. ECBC
7. Beta-D-glucane
8. D-Dimères

Quelle(s) exploration(s) prévoyez-vous ?

- A. PCR SARS-cov-2
- B. Recherche de Pneumocystis sur expectoration induite
- C. Antigène cryptocoque
- D. PCR CMV
- E. Fibroscopie bronchique + LBA
- F. ECBC
- G. Beta-D-glucane
- H. D-Dimères



Quelle(s) exploration(s) prévoyez-vous ?

1. **PCR SARS-cov-2**
2. Recherche de Pneumocystis sur expectoration induite
3. Antigène cryptocoque
4. PCR CMV
5. Fibroscopie bronchique + LBA
6. ECBC
7. Beta-D-glucane
8. D-Dimères

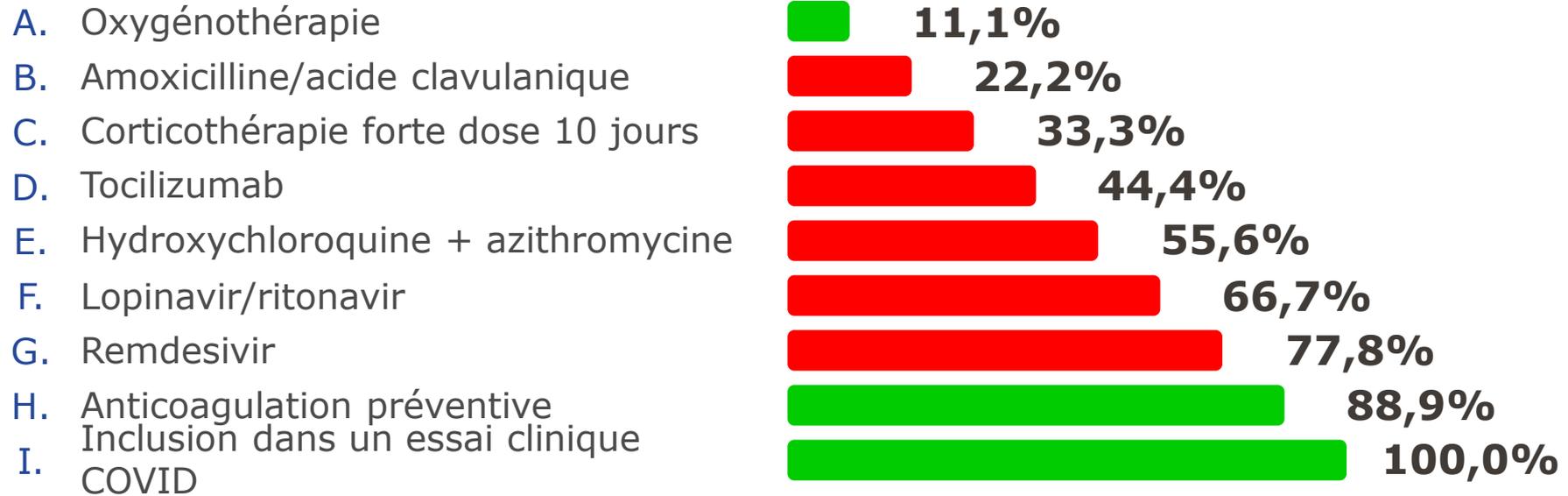
Pneumopathie hypoxémiante COVID-19 à PCR négative avec images scannographiques compatibles dans contexte épidémique

- **PCR SARS-cov-2 négative (7 et 16/4/2020) → sérologie positive (22/06)**
- LDH 323 U/L (< 250)
- ECBC flore commensale
- D-Dimères (ELISA) 1197 ng/ml
- PCR CMV, Beta-D-glucane, PCR Pneumocystis négatives

Quelle prise en charge préconisez-vous ?

1. Oxygénothérapie
2. Amoxicilline/acide clavulanique
3. Corticothérapie forte dose 10 jours
4. Tocilizumab
5. Hydroxychloroquine + azithromycine
6. Lopinavir/ritonavir
7. Remdesivir
8. Anticoagulation préventive
9. Inclusion dans un essai clinique COVID

Quelle prise en charge préconisez-vous ?



Quelle prise en charge préconisez-vous ?

1. **Oxygénothérapie**
2. Amoxicilline/acide clavulanique
3. *Corticothérapie forte dose 10 jours* ⇒
 - *Intérêt chez l'immunodéprimé ?*
4. Tocilizumab
5. Hydroxychloroquine + azithromycine
6. Lopinavir/ritonavir
7. Remdesivir
8. **Anticoagulation préventive**
9. **Inclusion dans un essai clinique COVID**

RECOVERY
Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

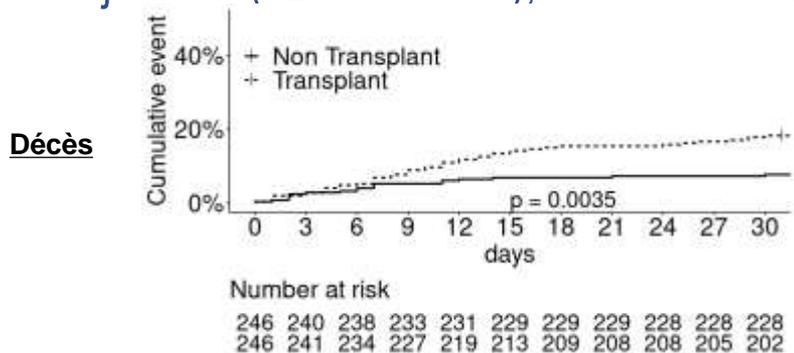
Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report

The RECOVERY Collaborative Group*

⇒ *traité par oxygénothérapie, inclusion dans le protocole CORIMUNO le 11/04 bras ANAKINRA; sevrage rapide en O₂; pas de séquelles*

COVID-19 chez le transplanté rénal

- Mortalité variable selon les études 6-44% (*Abst COVID-51*)
- Présentation similaire à non transplantés (maladie biphasique) mais formes plus graves (3/4 d'hospitalisations, 35% ventilation mécanique) (*Alasfar Nature Reviews Nephrology 2020*)
- **Registre français** (transplantés rénaux comparés à un groupe témoin immunocompétent): patients hospitalisés + jeunes (62 vs. 69 ans), + comorbides, + de mortalité (18,3 vs. 7,7%)



- FdR mortalité: > 60 ans, comorbidités cardiovasculaires, dyspnée (*Caillard Kidney Int 2020*)