

Épidémiologie et impact pronostique des co-infections respiratoires associées au diagnostic de pneumocystose



R. Lécuyer, N. Issa, B. Tessoulin,, F. Morio, F. Gabriel,
E. Canet, D. Boutilie, F. Raffi, F. Camou, B. Gaborit

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Dr. LÉCUYER Romain

Titre : Épidémiologie et impact pronostique des co-infections respiratoires associées au diagnostic de pneumocystose

- | | | |
|--|------------------------------|---|
|  Consultant ou membre d'un conseil scientifique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
|  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
|  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
|  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |

Introduction

- **Évolution de l'épidémiologie de la pneumocystose (PcP)**

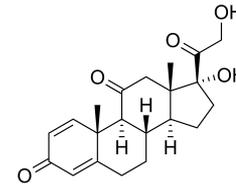
- Depuis 20 ans : antirétroviraux, émergence de nouveaux hôtes
- 80 % des cas chez des patients non VIH - Incidence croissante



- **Nouveaux hôtes = Nouvelles problématiques**

- Mortalité supérieure des patients non VIH (NVIH)
- Indications à la prophylaxie ?
- Bénéfice de la corticothérapie adjuvante ?
- Rôle des co-infections respiratoires ?

Données RÉSSIF. Centre National de Référence Mycoses invasives et Antifongiques.
Rapport annuel d'activité 2018.



- **Objectif de l'étude PRONOCYSTIS**

- Décrire l'incidence des co-infections respiratoires au moment du diagnostic de PcP

Impact sur le pronostic : Mortalité à J-90

Matériel & Méthode

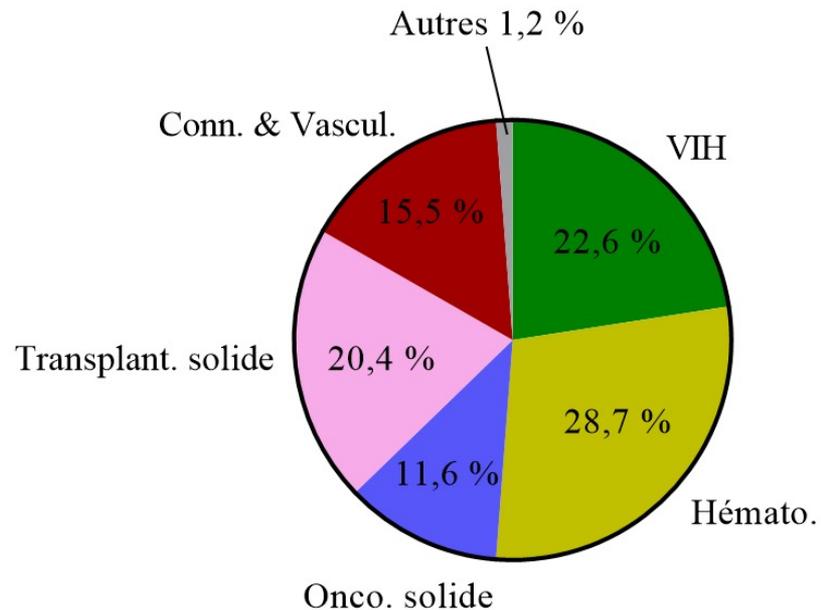
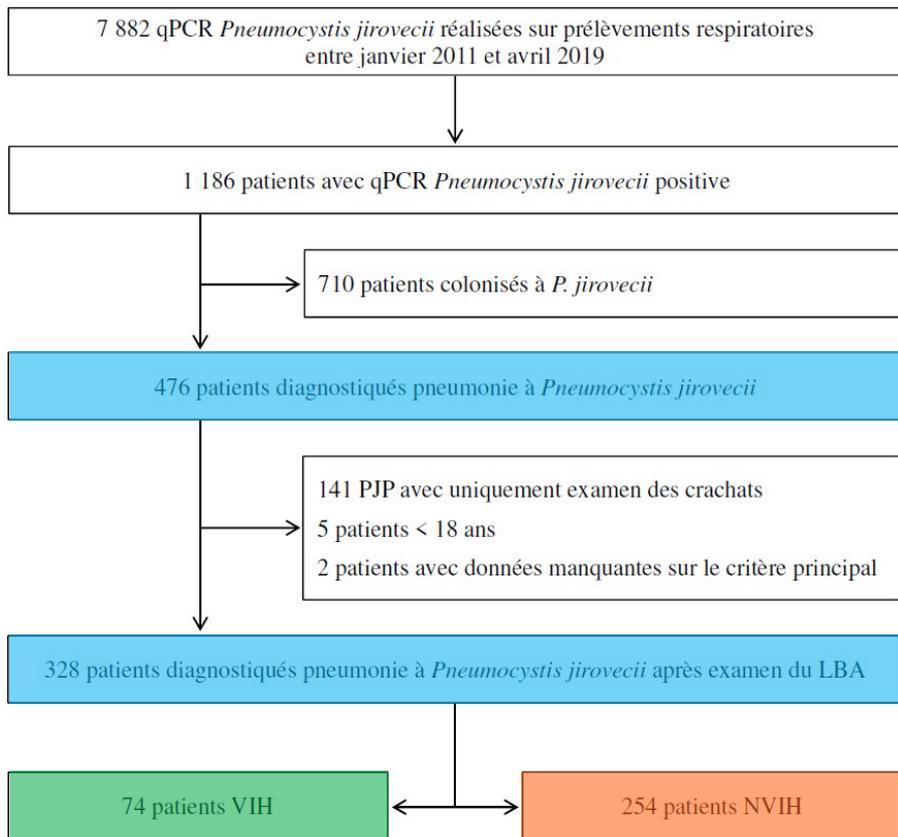
- **Étude descriptive, rétrospective, bicentrique**
 - De janvier 2011 à avril 2019
 - Suivi du devenir sur 2 ans
- **qPCR positives à *P. jirovecii***
 - Échantillons : expectorations induites, aspirations trachéales, LBA
- **Inclusion des cas répondant aux critères diagnostiques de PcP**
 - Critères : hôte, clinique, radiologique, microbiologique
- **Exclusion**
 - < 18 ans, donnée manquante M-90, diagnostic porté uniquement sur expectoration
- **Définitions des co-infections respiratoires**
 - Présence d'un micro-organisme pathogène dans le même prélèvement que celui ayant permis le diagnostic de PcP



Donnelly JP et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the EORTC and the MSGERC. *Clin Infect Dis.* 2020



Résultats



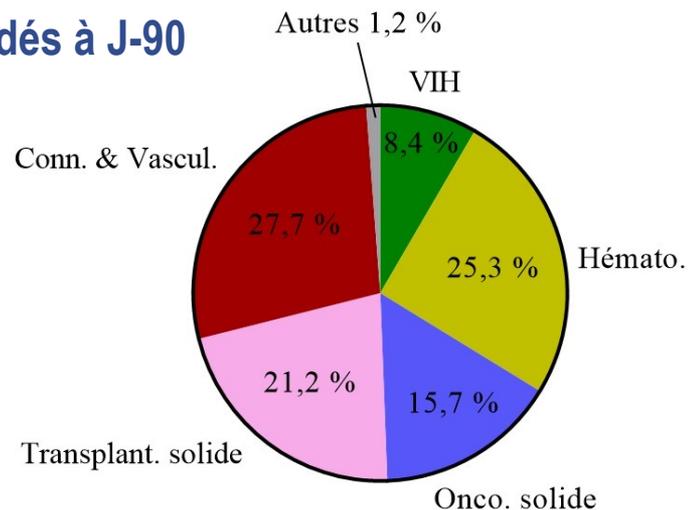
Résultats - Caractéristiques de la population

Sévérité

- Admission en USI : 55 %
- Recours à la ventilation mécanique : 28,4 %
- Mortalité à J-90 : 25,3 %

Paramètres	VIH n = 74	Non VIH n = 254	p
Âge, moyenne en années ± DS	45,8 ± 8,9	59,9 ± 14,9	< 0,001
Hommes (%)	61 (82,4)	132 (52)	< 0,001
Insuffisance chronique d'organe (%) :			
- Insuffisance rénale chronique	5 (6,8)	103 (40,6)	< 0,001
- Insuffisance respiratoire chronique	2 (2,7)	73 (28,7)	< 0,001
Paramètres inflammatoires et immunologiques			
- Lymphocytes /mm ³ ± DS	780 ± 643	810 ± 751	0,756
- CD4 /mm ³ ± DS	46 ± 100	321 ± 422	< 0,001
- CRP en mg/L ± DS	62,6 ± 81,5	128,7 ± 105,8	< 0,001
SOFA au 1 ^{er} jour d'hospitalisation ± DS	2,1 ± 2,2	3,9 ± 3,4	< 0,001
Corticothérapie adjuvante (%)	39 (52,7)	129 (50,8)	0,711
Admission en USI	40 (54,1)	140 (55,1)	0,871
Support respiratoire (%) :			
- Ventilation mécanique	22 (29,7)	71 (28)	0,73
- Ventilation non invasive exclusive	2 (2,7)	16 (6,3)	0,238
- Oxygénothérapie haut débit exclusive	5 (6,8)	25 (9,8)	0,413
- Oxygénothérapie simple exclusive	23 (31,1)	92 (36,2)	0,461
Mortalité à 90 jours (%)	7 (9,5)	76 (29,9)	< 0,001

Patients décédés à J-90



SOFA moyen : 2 chez VIH - 4 chez NVIH

Mortalité à J-90 : VIH 10 % - NVIH 30 %

Résultats - Co-infections respiratoires

180 patients sur 328 (55 %)



- 125 virales (38 %) : 79 à CMV (24 %), 54 virus respiratoires (16,5 %), 25 à HSV (7,6 %)
- CMV : 40,5 % des patients VIH - 19,3 % des patients NVIH

Co-pathogène de la PcP	Hématologie (n = 94)	Tumeur solide (n = 38)	Transplant. solide (n = 67)	Connect. & Vascul. (n = 51)
Cytomegalovirus (%)	13 (13,8)	2 (5,3)	18 (26,9)	15 (29,4)



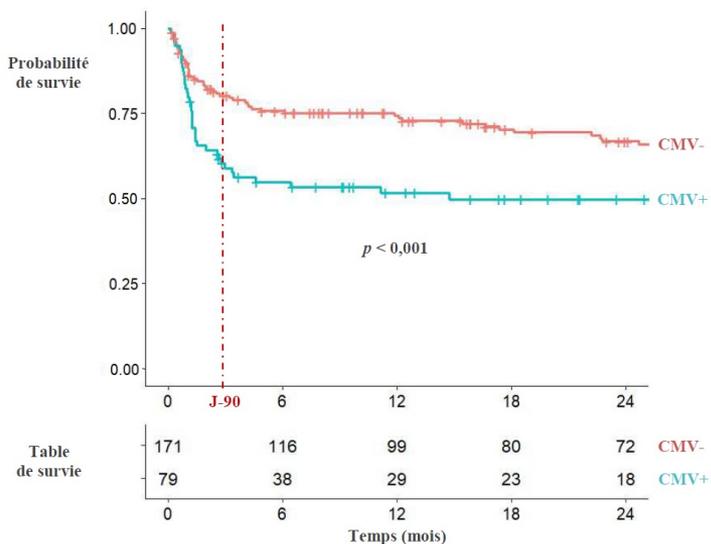
- 76 bactériennes (23 %) : 20 *Pseudomonas spp.* (6 %), 20 *S. aureus* (6 %)
- Pas de différence significative entre les patients VIH et NVIH



- 36 fongiques/parasitaires (11 %) : 32 *Aspergillus spp.* (9,8 %)
4 *C. neoformans*, 2 *T. gondii*
- Aspergillus spp.* : 2,7 % des patients VIH - 11 % des patients NVIH

Résultats - Facteurs associés à la Mortalité J-90

Population totale (n = 328)



Paramètre	Analyse univariée (n = 328)			Analyse multivariée (n = 179)		
	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
Caractéristiques						
Âge ≥ 55 ans	3,12	1,77 - 5,50	< 0,001	1,07	0,44 - 2,63	0,880
Albuminémie < 30 g/L	4,06	1,94 - 8,53	< 0,001	3,23	1,43 - 7,69	0,006
Immunodépression						
VIH	0,25	0,11 - 0,56	< 0,001	0,11	0,002 - 0,47	0,004
Tumeur solide	2,45	1,12 - 5,34	0,021	3,20	0,74 - 14,6	0,12
Connect. & Vascul.	2,84	1,52 - 5,31	0,001	2,00	0,65 - 6,30	0,230
LBA au diagnostic						
Neutrophilique	3,49	1,84 - 6,60	< 0,001			
Lymphocytaire	0,20	0,09 - 0,47	< 0,001			
Biologie sanguine						
PNN ≥ 7,5 G/L	2,25	1,30 - 3,90	0,004			
CD4 ≥ 200 /mm ³	3,27	1,38 - 7,75	0,006			
CRP ≥ 50 mg/L	2,21	1,17 - 4,17	0,005			
LDH ≥ 400 U/L	3,46	1,24 - 9,67	0,015			
Co-infections resp.						
Virales						
CMV	3,19	1,76 - 5,78	< 0,001	4,10	1,80 - 9,80	0,001
Bactériennes	1,12	0,62 - 2,03	0,717			
<i>S. aureus</i>	1,69	0,64 - 4,47	0,282			
<i>Pseudomonas spp.</i>	1,43	0,55 - 3,67	0,460			
Fongiques/Parasitaires	1,58	0,47 - 3,35	0,234			
<i>Aspergillus spp.</i>	2,09	0,95 - 4,58	0,062			
Prise en charge PJP						
Cortico, adjuvante	2,16	1,27 - 3,70	0,005	1,50	0,70 - 3,26	0,300
Sévérité						
IGS II ≥ 35	6,09	3,36 - 11,0	< 0,001			
SOFA ≥ 2	8,35	3,23 - 21,6	< 0,001			
Admission en USI	5,86	3,16 - 10,9	< 0,001			
Ventilation mécanique	7,70	4,38 - 13,5	< 0,001			

Résultats - Facteurs associés à la Mortalité J-90

Population VIH (n = 74)

Paramètre	Analyse univariée (n = 74)		
	OR	IC 95 %	p
Caractéristiques			
Albuminémie < 30 g/L	1,32	0,14 - 12,6	1,000
Histoire du VIH			
Découverte	1,97	0,41 - 9,59	0,393
Rupture thérapeutique	0,29	0,05 - 1,61	0,137
LBA au diagnostic			
Examen direct positif	0,43	0,07 - 2,53	0,336
Neutrophilique	6,30	0,93 - 42,9	0,038
Lymphocytaire	0,75	0,64 - 0,88	0,203
Biologie sanguine			
PNN ≥ 7,5 G/L	2,36	0,47 - 11,8	0,366
CRP ≥ 50 mg/L	2,44	0,49 - 12,1	0,409
Co-infections resp.			
Virales	1,38	0,25 - 7,68	0,716
CMV	2,02	0,36 - 11,3	0,418
HSV	1,50	0,30 - 7,40	0,617
Bactériennes	0,84	0,74 - 0,96	0,292
<i>S. aureus</i>	0,97	0,17 - 5,47	0,968
<i>S. aureus</i>	0,92	0,85 - 0,99	0,423
<i>Pseudomonas spp.</i>	7,60	1,02 - 56,7	0,081
Fongiques/Parasitaires	1,56	0,16 - 15,2	0,702
<i>Aspergillus spp.</i>	10,2	0,56 - 184	0,194
Prise en charge PJP			
Cortico. adjuvante	3,87	0,41 - 36,7	0,209
Sévérité			
IGS II ≥ 35	0,42	0,32 - 0,57	0,004
SOFA ≥ 2	8,35	0,94 - 74,1	0,028
Admission en USI	NA	NA	0,008
Ventilation méca.	NA	NA	< 0,001

Aucune co-infection respiratoire associée à la mortalité

Aucun patient VIH intubé n'est décédé

Résultats - Facteurs associés à la Mortalité J-90

Population NVIH (n = 254)

Co-infection respiratoire à CMV indépendamment associée à la mortalité J-90 :

OR 4,35 ; 2,86 - 12,1 ; $p < 0,001$

Paramètre	Analyse univariée (n = 254)			Analyse multivariée (n = 137)		
	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
Caractéristiques						
Âge ≥ 55 ans	1,98	1,05 - 3,75	0,034	0,68	0,22 - 2,00	0,480
Albuminémie < 30 g/L	5,88	2,65 - 13,1	< 0,001	0,35	0,11 - 1,00	0,055
Immunodépression						
Hématologie	0,49	0,27 - 0,89	0,018	1,29	0,39 - 2,70	0,970
Tumeur solide	1,92	0,87 - 4,23	0,100	11,0	0,80 - 16,0	0,100
Transplant. solide	0,78	0,42 - 1,46	0,435			
Connect. & Vascul.	2,22	1,17 - 4,21	0,013	3,82	0,92 - 17,0	0,667
Corticothérapie	1,65	0,85 - 3,20	0,134			
Symptomatologie						
Dyspnée	3,67	1,48 - 9,10	0,003			
LBA au diagnostic						
Examen direct positif	1,96	1,12 - 3,42	0,018			
Neutrophilique	3,56	1,66 - 6,78	0,001			
Lymphocytaire	0,17	0,07 - 0,41	< 0,001			
Biologie sanguine						
PNN ≥ 7,5 G/L	2,21	1,21 - 4,04	0,009			
LDH ≥ 400 U/L	3,89	1,33 - 11,3	0,010			
Co-infections resp.						
Virales	4,36	2,36 - 8,05	< 0,001			
CMV	5,88	2,86 - 12,1	< 0,001	4,35	1,47 - 13,0	0,009
HSV	2,96	1,05 - 8,32	0,034			
Bactériennes	1,25	0,65 - 2,40	0,511			
<i>S. aureus</i>	2,39	0,81 - 7,09	0,106			
<i>Pseudomonas spp.</i>	1,01	0,34 - 3,03	0,979			
Fongiques/Parasitaires	1,58	0,69 - 3,58	0,275			
<i>Aspergillus spp.</i>	1,58	0,69 - 3,58	0,275			
Prise en charge PJP						
Cortico. adjuvante	2,21	1,25 - 3,91	0,006	1,12	0,41 - 3,10	0,800
Sévérité						
IGS II ≥ 35	6,38	3,38 - 12,0	< 0,001			
SOFA	1,51	1,32 - 1,75	< 0,001	1,53	1,26 - 1,95	< 0,001
Admission en USI	5,52	2,90 - 10,5	< 0,001			
Ventilation mécanique	7,25	3,89 - 13,5	< 0,001			

Résultats - Impact pronostique du CMV

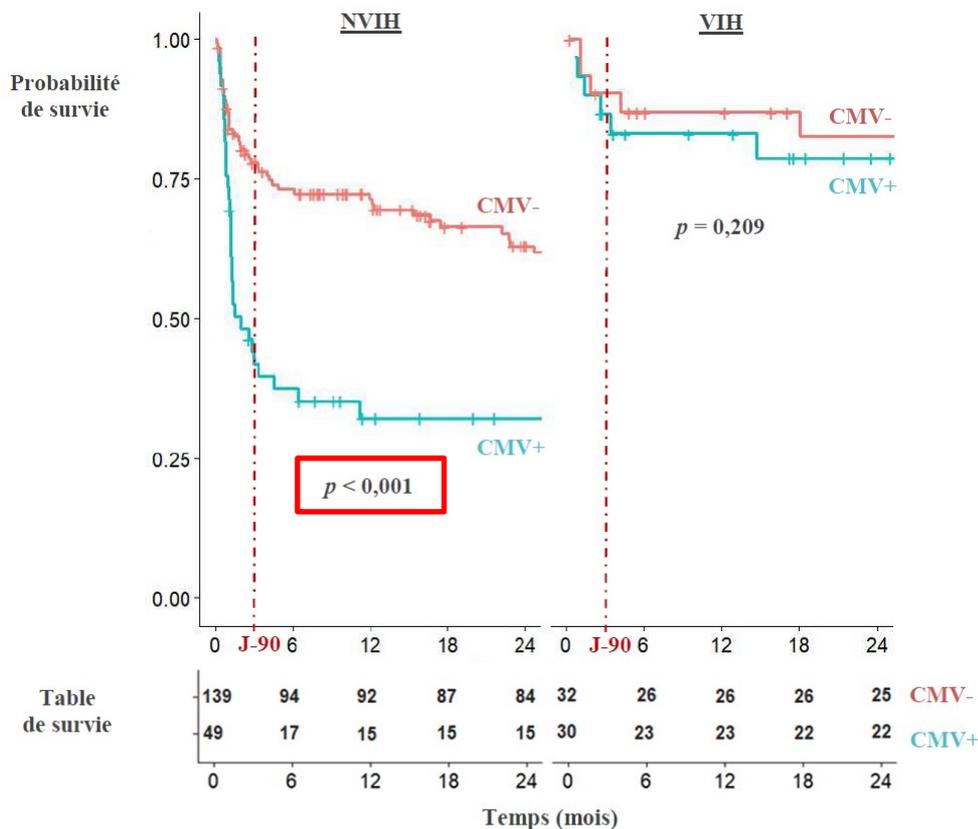
En fonction du statut VIH

Mortalité J-90 des patients PcP VIH :

- Co-inf. respiratoire CMV : 14 %
- Sans co-inf. respiratoire CMV : 10 %

Mortalité J-90 des patients PcP NVIH :

- Co-inf. respiratoire CMV : 64 %
- Sans co-inf. respiratoire CMV : 23 %



Résultats - Corticothérapie adjuvante & M J-90

En fonction du statut VIH

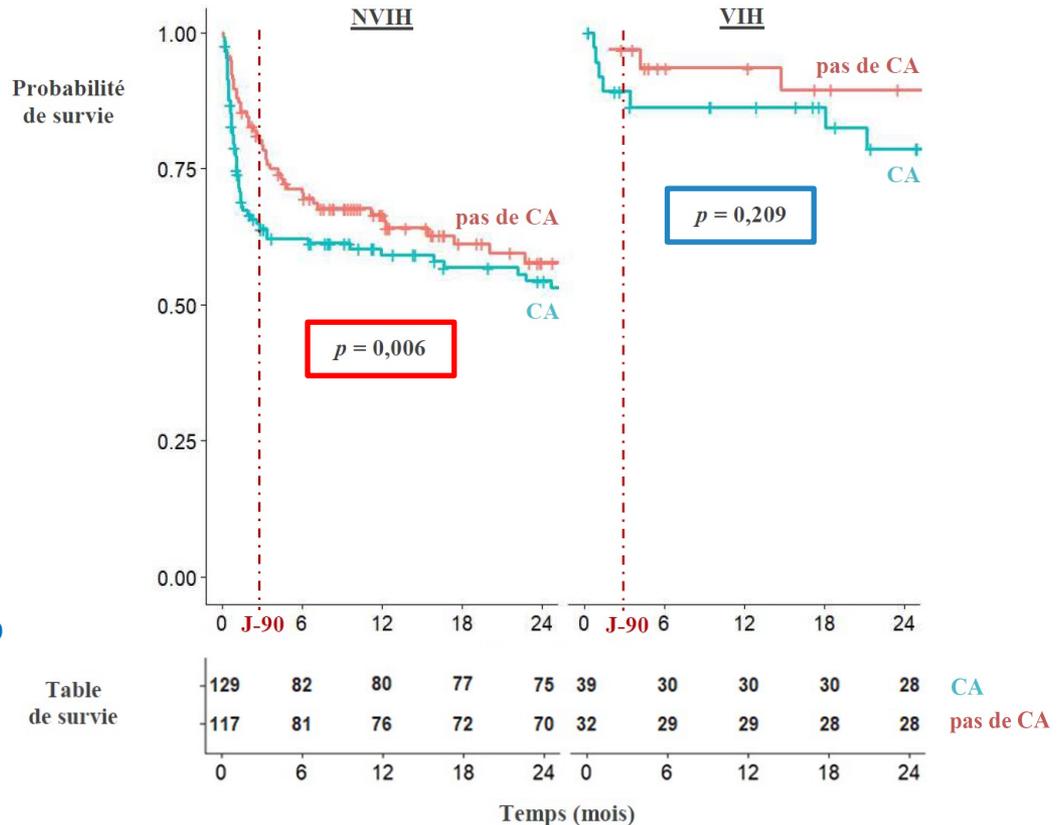
Mortalité J-90 des patients PcP VIH :

- Avec corticothérapie adjuvante : 11 %
- Sans corticothérapie adjuvante : 3 %

Mortalité J-90 des patients PcP NVIH :

- Avec corticothérapie adjuvante : 38 %
- Sans corticothérapie adjuvante : 23 %

Analyse multivariée : $p = 0,570$



Résultats - Corticothérapie adjuvante & CMV

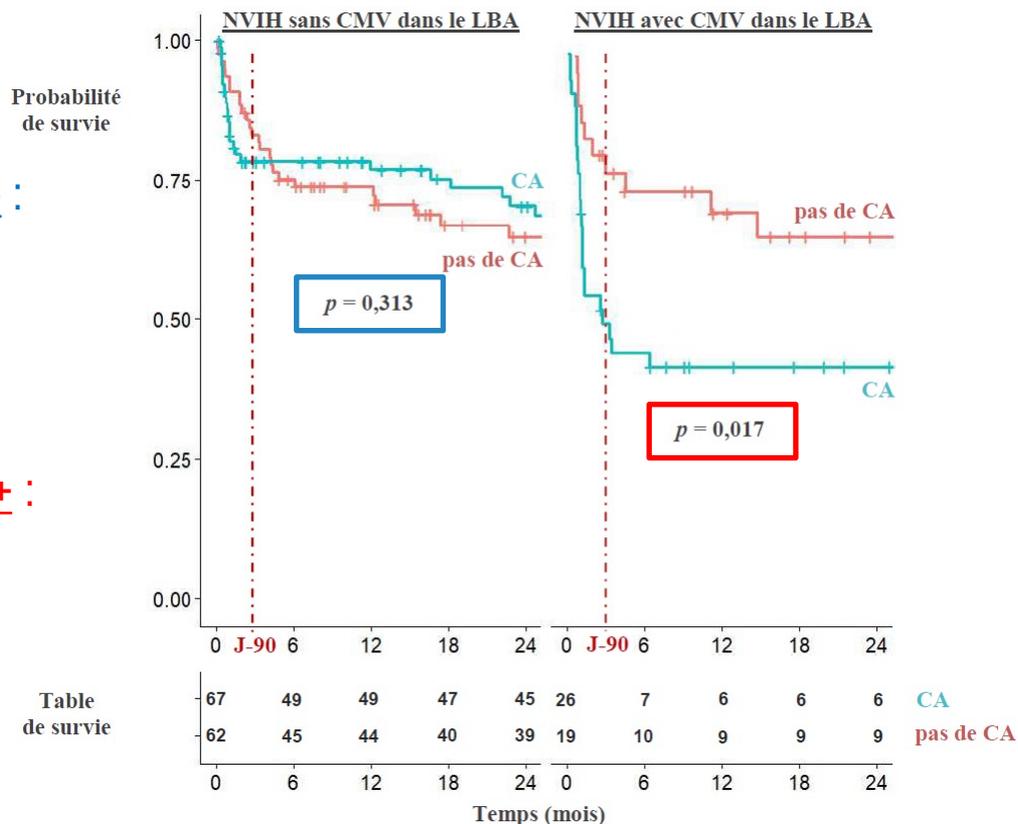
En fonction du CMV chez les NVIH

Mortalité J-90 des patients PcP NVIH CMV- :

- Avec corticothérapie adjuvante : 27 %
- Sans corticothérapie adjuvante : 19 %

Mortalité J-90 des patients PcP NVIH CMV+ :

- Avec corticothérapie adjuvante : 77 %
- Sans corticothérapie adjuvante : 42 %



Discussion

- **Limite de l'étude : caractère rétrospectif**
- **Plus grande sévérité chez les NVIH (Mortalité J-90 = 30 %)**
- **Patients NVIH : groupe très hétérogène (pronostic, co-infections respiratoires)**
- **Co-infection respiratoire par le CMV chez les patients NVIH**
 - Marqueur de mauvais pronostic
 - Uniquement marqueur de sévérité ?
- **Corticothérapie adjuvante chez les patients NVIH associée à la mortalité J-90**
 - Causalité non démontrée
 - Pronostic le plus péjoratif avec le CMV



Conclusion

- **PRONOCYSTIS** : plus large cohorte étudiant les co-infections respiratoires associées à la PcP
- **CMV dans le LBA diagnostique** : marqueur pronostique associé à la mortalité J-90, indépendamment de la sévérité initiale chez NVIH
- **Intérêt d'un essai prospectif**
 - Mieux décrire les co-infections et leur impact
 - Intérêt de traiter la co-infection respiratoire CMV dans la PcP des NVIH ?
 - Corticothérapie adjuvante en présence d'une co-infection respiratoire CMV ?



Merci de votre attention