



Académie d'Orléans –Tours  
Université François-Rabelais  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS



Pneumocystose grave chez les  
patients non infectés par le Virus de  
l'Immunodéficience Humaine.  
Etude rétrospective multicentrique

Par  
Julien GROUILLE

Sous la direction du Dr Denis GAROT

Journée ARCO du Mardi 2 octobre 2018



PAS DE CONFLIT D INTERET !

# Introduction

Mycose invasive ubiquitaire

Description en 1909 →



1<sup>er</sup> cas humain décrit en 1952 →



Epidémie USA en 1981  
→ découverte VIH



# Pneumocystose pulmonaire (PCP) en progression sur terrain non VIH

## Actuellement



500 000 cas/ans dont 25% VIH-

*ECIL guidelines for the diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia...  
Alanio et Al. J Antimicrob Chemother 2016.*



700 à 800 cas/ans dont 40% VIH-

# PCP non VIH = altération du système immunitaire

## Groupes à risque

- hémopathies
- tumeurs solides
- maladies inflammatoires et autoimmunes
- greffes
- traitements immunosuppresseurs et corticothérapie

*Roux A et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients... Emerg Infect Dis. 2014*

*Fillatre et al. Pneumocystose chez les patients immunodéprimés... Rev med Int 2016*

# Pathologie grave



*Roux A et al. L'infection pulmonaire à Pneumocystis jirovecii... Med Mal Infect 2014*

*Rouyer M et al. La pneumocystose chez le patient adulte... Rev Mal Respir 2015*

*Cordonnier C et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia... J Antimicrob Chemother 2016*

# Objectifs

Décrire :

- Caractéristiques cliniques, biologiques, microbiologiques et radiologiques
- Prise en charge thérapeutique
- Evolution en réanimation

de patients non HIV atteints d'une PCP prouvée

# Matériels et méthodes

- ✓ Etude rétrospective multicentrique
- ✓ Période de 5 ans (01/2012 à 12/2016)
- ✓ 25 Centres hospitaliers contactés
- ✓ Patient majeur non VIH et atteints de PCP







Les Hôpitaux de Chartres

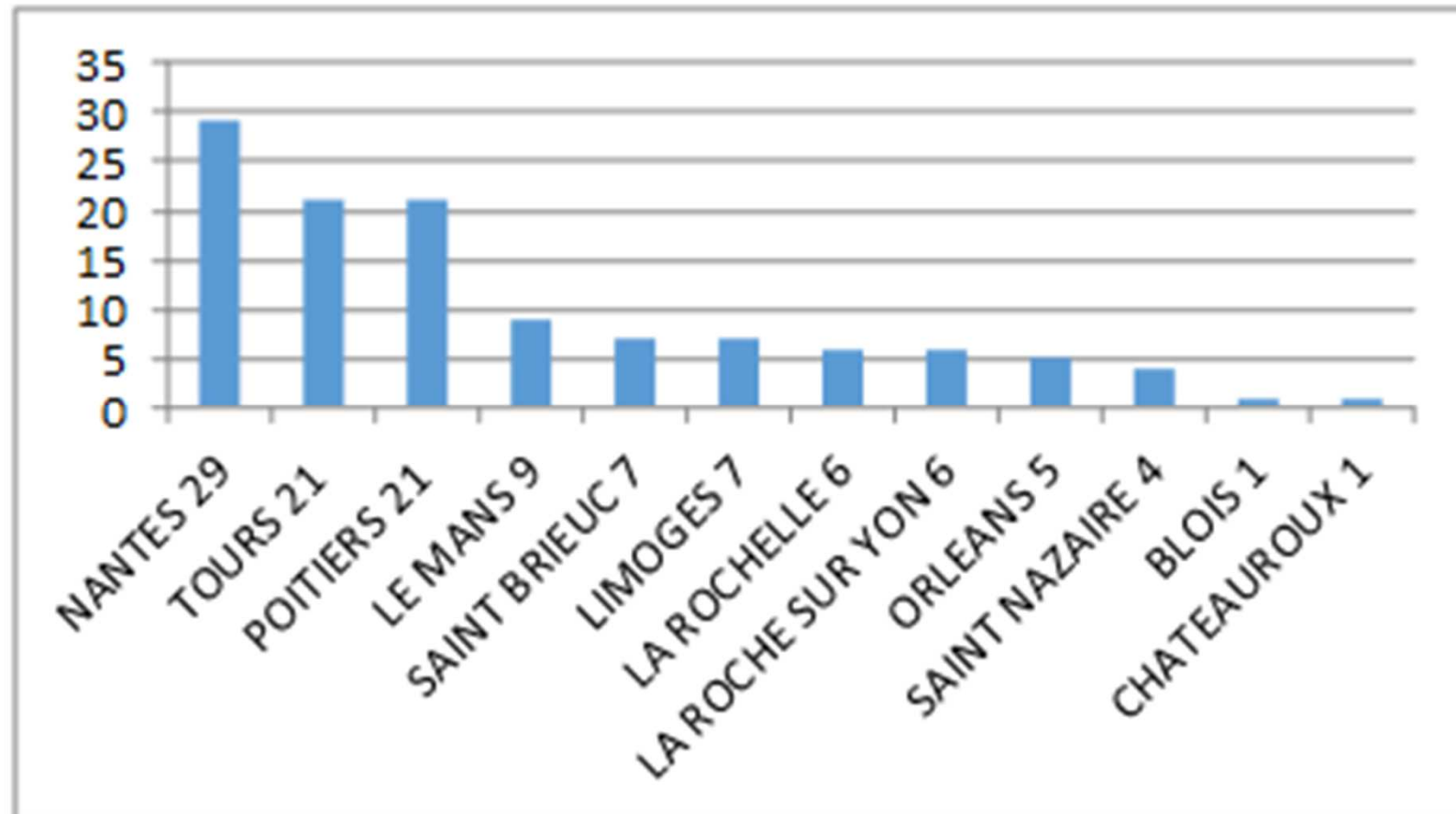


# Résultats



# Résultats

117 patients inclus sur 15 centres participants



# Résultats : population

<b>CARACTERISTIQUES POPULATION</b>	
<b>âge</b>	<b>63,9 ans (25 à 89 ans)</b>
<b>sexe ratio</b>	1,6 (44 F, 73 H)

<b>PATHOLOGIE SOUS-JACENTES</b>	
<b>pathologies hématologiques</b>	<b>39,3 % (46)</b>
pathologies auto-immunes	21,4 % (25)
greffes d'organes solides	17,1 % (20)
pathologies tumorales solides	16,2 % (19)
autres pathologies	6 % (7)

# Résultats : population

<b>CORTICOTHERAPIE</b>	<b>65,8 % (77)</b>
corticothérapie seule	42,8 % (33)
associée à d'autres immunosuppresseurs	57,2 % (44)
dose moyenne quotidienne (mg)	36 (de 2,5 à 125)
dose >15 mg/j plus de 4 semaines	<b>57,1 % (44/77)</b>
<b>PROPHYLAXIE ANTI PCP</b>	<b>6,8 % (8)</b>

# Résultats : clinique

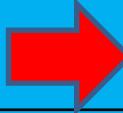
CLINIQUE		
<b>RIEN DE NEUF</b>		
syndrome interstitiel	53 (65,4 %)	
syndrome alvéolaire	28 (34,6 %)	

# Résultats : diagnostic

<b>FIBROSCOPIE AVEC LBA</b>	<b>90,6 % (106)</b>
• examen direct avec coloration associée à technique d'immunofluorescence sur LBA	48,1 % (51)
• polymérase chain reaction (PCR) sur LBA	37,7 % (40)
• examen direct avec colorations sur LBA	14 % (15)
<b>CRACHATS INDUITS</b>	<b>8,6 % (10)</b>
• PCR sur crachats	100 % (10)
<b>DELAI DIAGNOSTIC MOYEN</b>	<b>4,5 j (de 0 à 20 j)</b>
<b>COINFECTIONS</b>	<b>33,3 % (39)</b>

# Résultats : traitement antiinfectieux

<b>TRAITEMENT PROBABILISTE DES L'HOSPITALISATION</b>	<b>30,7 % (36)</b>
<b>DELAI MOYEN AVANT TRAITEMENT</b>	<b>3,9 j (1 à 24 j)</b>

<b>MOLECULE EMPLOYEE</b>	
<b>TRIMETOPRIME-SULFAMETOXAZOLE</b>	<b>95,7 % (112)</b>
<b>EFFETS SECONDAIRES</b> 	<b>23,2 % (26)</b>
*insuffisance rénale aiguë	42,4 % (11)
*pancytopénie	38,5 % (10)
*éruptions cutanées	11,5 % (3)

<b>CORTICOTHERAPIE ADJUVANTE</b>	<b>82 % (96)</b>
----------------------------------	------------------

# Résultats : prise en charge en réanimation

<b>SUPPORT VENTILATOIRE A L' ADMISSION</b>	
• ventilation non invasive (VNI) & oxygénation nasale haut débit (ONHD)	63,3 % (74)
• ventilation invasive	<b>22,2 % (26)</b>
• oxygénothérapie standard	14,5 % (17)

**39 IOTs secondaires (41 %) → 55,6 % (65)**

<b>SUPPORT PAR AMINE</b>	<b>30,8 % (36)</b>
noradrénaline	91,6 % (33)
<b>DEFAILLANCE RENALE</b>	<b>33,3 % (39)</b>
dialyse	41 % (16)
<b>DUREE MOYENNE DE SEJOUR EN REANIMATION</b>	<b>14,8 j (de 1 à 85 i)</b>



# Résultats : mortalité en réa

## 39,3 % (46/117)

	OUI	NON	P
INTUBATION			0,05
CHOC			0,02
INTUBATION RECHANGEMENT			
DIALYSE			0,02

**INTUBE / CHOQUE / DIALYSE =  
ON EST PLUS SOUVENT MORT!**

<b>TRAITEMENT SPECIFIQUE A L ADMISSION</b>	<b>22,2%(8/36)</b>	<b>45,8%(38/83)</b>	<b>0,015</b>
--	--------------------	---------------------	--------------

# Résultats : corticothérapie adjuvante

	Avec	Sans	p
Mortalité	37,5 % (31/82)	44,4 % (15/35)	0,57
Intubation	56,2 % (46/82)	55,6 % (19/35)	0,95
<b>No differences in mortality, length of stay, or need for mechanical ventilation were found</b>			
Insuffisance rénale aiguë	31,2 % (26/82)	38,9 % (13/35)	0,5
Dialyse	30,0 % (8/26)	61,5 % (8/13)	0,35
Durée de séjour en réanimation	14,8 j (de 1 à 85 j)	13,9 j (de 2 à 36 j)	0,18

# Discussion

- ❖ Population « classique » avec sous groupes à risque
- ❖ Comparable aux autres travaux (clinique, biologie, imagerie...)

*Roux et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients... Emerg Infect Dis. 2014*

*Rouyer et al. La pneumocystose chez le patient adulte non infecté... Rev Mal Respir 2015*

*Fillatre et al. Pneumocystose chez les patients immunodéprimés... Rev med Int 2016*

# Réanimation

- Ventilation invasive de 50 % à 60 %

**IOTs 55,6 % (65)**

- Durée de séjour et de ventilation longue de 8 à 25 j

**DUREE MOYENNE DE SEJOUR EN  
REANIMATION**

**14,8 j  
(de 1 à 85 i)**

- Mortalité importante de 20 à 75,6 %

**39,3 % (46/117)**

*Solano et al. Neumonía por Pneumocystis jiroveci... Med Intensiva. 2015*

*Li et al. Prognostic factors for severe Pneumocystis jiroveci... BMC Inf Dis 2016*

*Kotani et al. Risk Factors for the Mortality of... BioMed Research International 2017*

# Prophylaxie

**PROPHYLAXIE ANTI PCP**

**6,8 % (8)**

Lemiale et al. *Respiratory Research* 2013, **14**:87  
<http://respiratory-research.com/content/14/1/87>



**RESEARCH**

**Open Access**

## Adjunctive steroid in HIV-negative patients with severe *Pneumocystis pneumonia*

Virginie Lemiale<sup>1\*</sup>, Alexandre Debrumetz<sup>1</sup>, Alexandra Delannoy<sup>2</sup>, Corinne Alberti<sup>2,3</sup> and Elie Azoulay<sup>1,3</sup>



**Table 2 Patient characteristics at admission and univariate analysis of risk factors associated with mortality**

Variable	Survival patients n=103 (75%)	Dead patients n=36 (25%)	p value
PCP prophylaxis, n (%)	4 (3.8)	1 (2.7)	0.76

**Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in an Intensive Care Unit: A 3-Year Prospective Study**  
Nahema Issa, MD<sup>1</sup>;



Overall, 97% of patients were not receiving PCP prophylaxis.

## ❖ Intérêt déjà démontré sur terrain d'hémopathie

*Hughes et al. Successful chemoprophylaxis for... N Engl J Med 1977*

## ❖ Métaanalyses et recommandations favorables

*Sepkowitz et al. Pneumocystis carinii pneumonia among... JAMA 1992*

*Limper et al. An official American Thoracic Society Statement... AJRCCM 2011*

*Stern et al. Prophylaxis for pneumocystis pneumonia (PCP)... CDSR 2017*

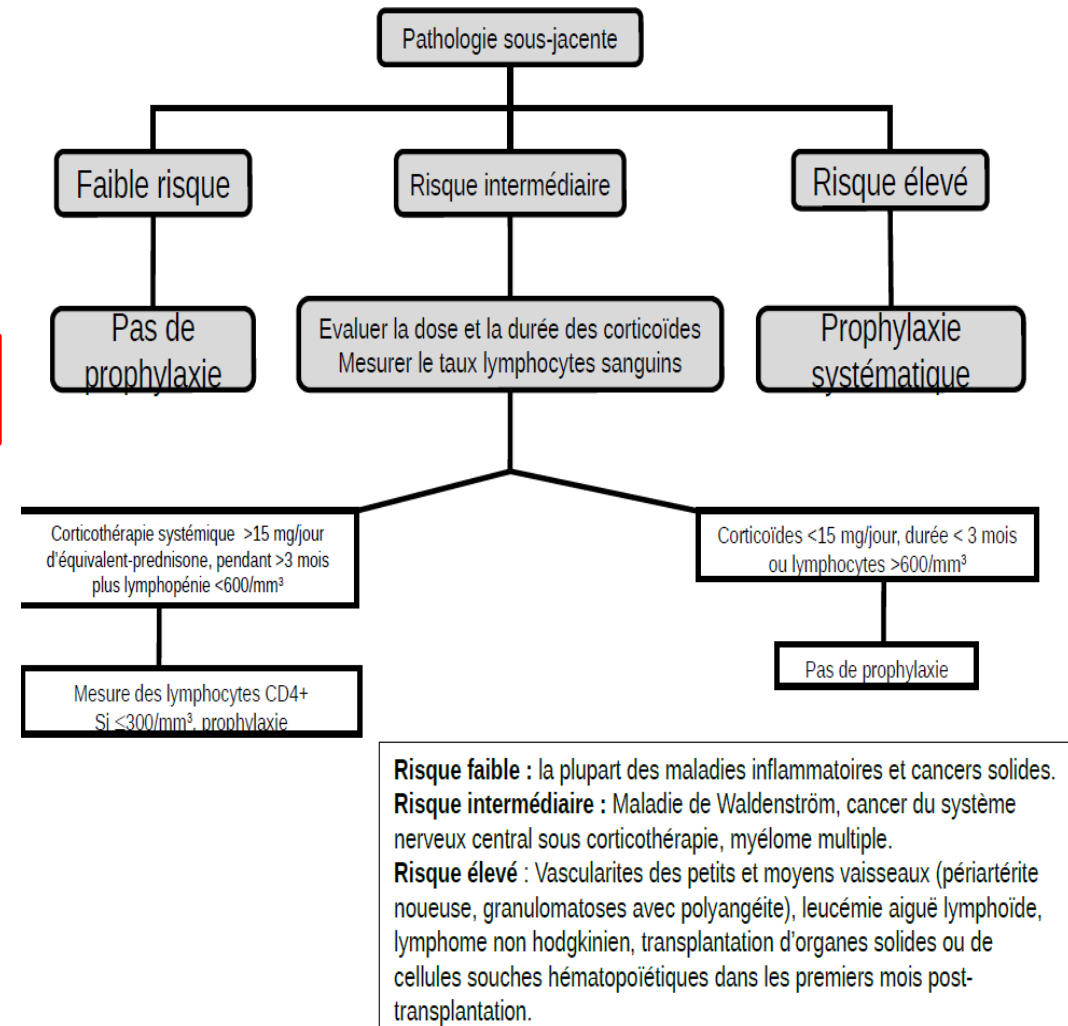
### **Types of participants**

- Cancer patients (hematological and solid organ malignancy)
- Bone marrow recipients
- Solid organ transplant patients
- Patients receiving corticosteroids
- Patients receiving other immunosuppressive medications  
(for connective tissue disease, chronic lung disease, inflammatory bowel disease)
- Severe malnutrition
- Primary immune-deficiency diseases

# En France

## Indications de la prophylaxie

- aux patients ayant un désordre immunologique, incluant un cancer, une hémopathie maligne, une maladie auto-immune ou inflammatoire et qui reçoivent au moins **15 mg/jour d'équivalent prednisone pour une durée d'au moins quatre semaines :**
- aux patients ayant une leucémie aiguë lymphoblastique ou un lymphome non hodgkinien
- aux patients ayant eu une allogreffe de cellule souche ou de moelle
- aux patients ayant eu une autogreffe de cellule souche
- aux transplantés d'organe solide



Roux et al. *Pneumocystose pulmonaire...*  
*Réanimation* 2010

Fillatre et al. *Pneumocystose chez...*  
*Rev Med Int* 2016

# Résultats : population

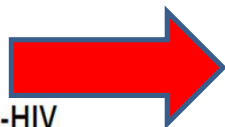
<b>CORTICOTHERAPIE</b>	<b>65,8 % (77)</b>
corticothérapie seule	42,8 % (33)
associée à d'autres immunosuppresseurs	57,2 % (44)
dose moyenne quotidienne (mg)	36 (de 2,5 à 125)
<b>dose &gt;15 mg/j plus de 4 semaines</b>	<b>57,1 % (44/77)</b>



Cochrane Database of Systematic Reviews

Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients

Anat Stern, Hefziba Green, Mical Paul, Liat Vidal, Leonard Leibovici



**BAISSE INCIDENCE PCP 85%**

**19 PATIENTS A TRAITER = 1 PCP EVITEE**



First published: 28 August 2018

*Pneumocystis jirovecii* pneumonia in solid organ transplant recipients: a descriptive analysis for the Swiss Transplant Cohort

Dionysios Neofytos, Cedric Hirzel, Elsa Boely, Thanh Lecompte, Nina Khanna, Nicolas J. Mueller, Katia Boggian, Alexia Cusini, Oriol Manuel, Christian van Delden, Swiss Transplant Cohort Study





**INCIDENCE 0,001% SOUS PROPHYLAXIE**



# Comment ?

**Tableau 2.** Recommandations internationales concernant la prophylaxie anti-pneumocystose.

Molécules, posologie	Recommandation	Recommandation	Commentaires
	IDSA 2002	ATS 2010	
<b>TMP-SMX</b>			
▪ 400 mg SMX + 80 mg TMP, 1/jour	A-I	A-I	 <5 euros/mois  Efficacité proche de 100% si
▪ 800/160, 3/semaine	B-I	A-I	bonne observance
<b>Dapsone</b>			<5 euros/mois
▪ 100 mg/jour	B-I	A-I	Contre-indiqué si déficit en G6PD
<b>Atovaquone</b>			>500 euros/mois
▪ 1500 mg/jour	B-I	A-I	Biodisponibilité très nettement améliorée si prise concomitante d'un repas riches en graisse
<b>Pentamidine aérosols</b>			35 euros/mois *
▪ 300 mg/mois	B-I	déconseillé	Nombreux échecs

### *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Rheumatoid Arthritis

#### Patients: Risks and Prophylaxis Recommendations

Shunsuke Mori<sup>1</sup> and Mineharu Sugimoto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Rheumatology, Clinical Research Center for Rheumatic Diseases, NHO Kumamoto Saishunsou National Hospital, Kumamoto Japan. <sup>2</sup>Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine, Social Insurance Omuta Tenryo Hospital, Fukuoka, Japan.

### Prophylactic effect of sulfasalazine against *Pneumocystis* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis: A nested case-control study

Takahiro Nunokawa<sup>a,b</sup>, Naoto Yokogawa<sup>a</sup>, Kota Shimada<sup>a</sup>, Shoji Sugii<sup>a</sup>, Jinju Nishino<sup>c</sup>, Masahiko Gosho<sup>d</sup>, Yukiko Wagatsuma<sup>d</sup>, Shigeto Tohma<sup>e</sup>

### Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids

Jun Won Park,<sup>1</sup> Jeffrey R Curtis,<sup>2</sup> Jinyoung Moon,<sup>1</sup> Yeonq Wook Song,<sup>1</sup>



JCR: Journal of Clinical Rheumatology. Publish Ahead of Print(J), APR 2018

### Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients With Rheumatoid Arthritis and a Prophylactic Indication of Trimethoprim/Sulfamethoxazole

Kazutoshi Yukawa; Yasutsugu Nagamoto; Hiroyumii Watanabe; Masamoto Funaki; Mitsuhiko Iwahashi; Jiro Yamana; Rie Sasahi; Seizo Yamar

### Recommendations for the management of pulmonary fungal infections in patients with rheumatoid arthritis.

Galli M<sup>1</sup>, Antinori S<sup>2</sup>, Atzeni F<sup>3</sup>, Meroni L<sup>2</sup>, Riva A<sup>2</sup>, Scirè C<sup>4</sup>, Adorni F<sup>5</sup>, Quartuccio L<sup>6</sup>, Sebastiani M<sup>7</sup>, Airolò P<sup>8</sup>, Bazzichi L<sup>9</sup>, Cristini F<sup>10</sup>, Del Bono V<sup>11</sup>

### Guidelines for prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia cannot rely solely on CD4-cell count in autoimmune and inflammatory diseases

G. Baulieu<sup>1</sup>, N. Issa<sup>2</sup>, F. Gabriel<sup>3</sup>, I. Accoceberry<sup>4</sup>, F. Camou<sup>5</sup>, P. Duffau<sup>6</sup>

### Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update 2018

Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, Eric J. Bow, Jennie Crews, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Amelia A. Langston, Loretta J. Nastoupil, Michelle Rajotte, Kenneth V. Rolston, Lynne Strasfeld, and Christopher R. Flowers



J Infect Chemother (2012) 18:793–806

### *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies

Satomo Tasaka · Hitoshi Tokuda

### Lifelong Prophylaxis With Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Prevention of Outbreak of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Kidney Transplant Recipients

Norihiko Goto, MD,<sup>1</sup> Ai Takahashi-Nakazato, MD,<sup>2</sup> Kenta Futamura, MD,<sup>1</sup> Manabu Okada, MD,<sup>1</sup> Takayuki Yamamoto, MD,<sup>1</sup> Makoto Tsujita, MD,<sup>1</sup> Takahisa Hiramitsu, MD,<sup>1</sup> Shunji Narumi, MD,<sup>1</sup> Kyoto Tsuchiya, PhD,<sup>2</sup> Hiroyuki Gatanaga, PhD,<sup>2</sup> Yoshihiko Watarai, MD,<sup>1</sup> and Shinichi Oka, PhD<sup>2</sup>

### Single-center outbreak of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in heart transplant recipients

Giacomo Veronese, Enrico Ammirati, Maria Cristina Moiola, Rossella Baldan, Carlo Andrea Orcese



### *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with acute myeloid leukaemia

Hung Chang, Ming-Chung Kuo, Tung-Liang Lin, Jin-Hou Wu, Po-Nan Wang

First published: 03 January 2018



La Revue de Médecine Interne

Volume 38, Supplement 2, December 2017, Page A146

### Pneumocystose en médecine interne en dehors d'une co-infection par le VIH

J.B. Dalma<sup>1</sup>, R. Arcani<sup>2</sup>, M. Koubi<sup>3</sup>, P. Rossi<sup>3</sup>, G. Kaplanski<sup>4</sup>, E. Bernit<sup>5</sup>, V. Veit<sup>6</sup>, N. Schleinitz

### *Pneumocystis* and glucocorticoid use: to prophylax or not to prophylax (and when?); that is the question

Kevin L Winthrop,<sup>1</sup> John W Baddley<sup>2</sup>

# Méthode diagnostique

DELAI DIAGNOSTIC MOYEN 4,5 j (de 0 à 20 j)

EFFET CENTRES ?

HAS

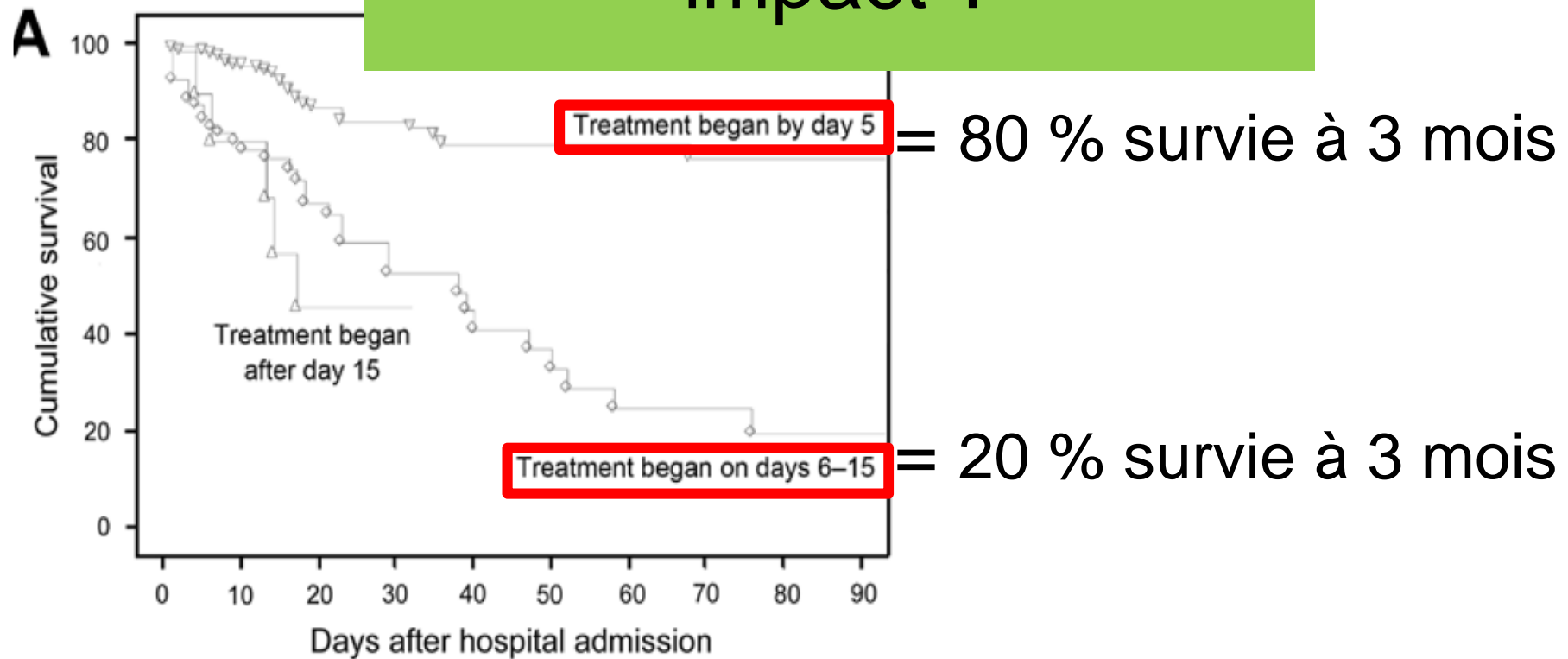
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Evaluation des actes de diagnostic  
biologique de la pneumocystose  
(*Pneumocystis jirovecii*)

Septembre 2017

# Traitement probabiliste : impact ?



**Table 2.** Univariate analysis of prognostic factors for 30-day mortality of non-HIV PCP patients

Variables	OR	95% CI	<i>p</i> value
Initial treatment >3 days	14.1	2.48–80.7	<0.001

**Table 2.** Poor prognostic factors for outcome in non-HIV patients with PCP

Delayed onset of PCP treatment

<b>DELAI MOYEN AVANT TRAITEMENT</b>	<b>3,9 j (1 à 24 j)</b>
<b>TRAITEMENT PROBA DES L'HOSPIT</b>	<b>30,7 % (36)</b>

## Corticothérapie adjuvante

- par extension du traitement des PCP VIH+
- limitation réaction inflammatoire et évolution fibrosante

**Oui**

nombreux patients sous corticothérapie  
de base & gravité PCP

# Oui, mais...

➤ Risque infectieux **COINFECTIONS** 33,3 % (39)

➤ 4 travaux récents = pas de bénéfice voir surmortalité

Table 4 Multivariate analysis of factors independently associated with mortality

Variable	OR [95%CI]	P value
Steroids before ICU stay	0.77 [0.17-3.49]	0.74
Steroids during ICU stay		
No Steroid	5.64 [0.70-45.5]	
Low Dose Steroid	1	0.02
High Dose Steroids	9.33 [1.97-44.3]	
SAPS II per point	1.04 [1.01-1.08]	0.01
Underlying disease		
Hematological disease	1	
Other	4.06 [1.19-13.09]	0.03
Shock	20.31 [6.45-63.9]	<0.001

OR odds ratio, 95%CI 95% confidence interval, ICU intensive care unit, HDS high-dose steroid therapy, LDS low-dose steroid therapy NS no steroid therapy, SAPS II Simplified Acute Physiology Score, version II.

Moon et al. Outcomes of moderate to... Antimicrob Agents Chemother 2011

Lemiale et al. Adjunctive steroids in HIV-... Resp Res 2013

Fujikura et al. Adjunctive corticosteroid... Arc D Bronch 2016

Injean et al. A systematic review and... Transplant Dir 2017

# pour le moment,

NIH U.S. National Library of Medicine

*ClinicalTrials.gov*

## Study Design

---

Study Type ⓘ: Interventional (Clinical Trial)

Estimated Enrollment ⓘ: 222 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: Intérêt de la corticothérapie Dans la Pneumocystose Grave du Patient immunodéprimé Non VIH.  
Essai Prospectif Multicentrique Randomisé Contrôlé : PIC

Actual Study Start Date ⓘ: February 15, 2017

Estimated Primary Completion Date ⓘ: October 2019

Estimated Study Completion Date ⓘ: October 2020

# Etude française en cours pour trancher

# Conclusion

Pathologie grave

Terrain à risque

Traiter en probabiliste

Place probablement réduite de la  
corticothérapie adjuvante

Diffusion de la prophylaxie





Type of presentation : : DOCTORS - Abstract submission congress Reanimation

Themes : Infection and inflammation

Date of submission : 2018-09-24

**Merci de votre attention**