

# Caractéristiques et facteurs pronostiques des pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* en fonction du terrain d'immunodépression sous-jacent : une étude rétrospective multicentrique



GROUPÉMENT HOSPITALIER  
Vannes - Auray

R. Lécuyer, N. Issa, F. Camou, F. Morio, F. Raffi, D. Boutoille,  
M. Gousseff, Y. Crabol, B. Tessoulin, B. Gaborit

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

- **Intervenant** : LÉCUYER Romain
- **Titre** : Caractéristiques et facteurs pronostiques des pneumonies à *P. jirovecii*

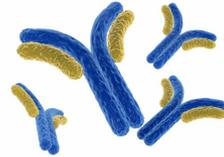
- Consultant ou membre d'un conseil scientifique  OUI  NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI  NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations  OUI  NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une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

# Introduction

## ❖ Évolution de l'épidémiologie de la pneumocystose (PcP)

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

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



## ❖ Mortalité supérieure des patients non VIH (NVIH)

- Indications à la prophylaxie ?
- Bénéfice de la corticothérapie adjuvante ?
- Rôle des co-infections respiratoires ?



## ❖ 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

# Introduction - étude PRONOCYSTIS

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



## Epidemiology and Clinical Impact of Respiratory Coinfections at Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia

Romain Lécuyer,<sup>1,2\*</sup> Nahema Issa,<sup>3,4</sup> Benoit Tessoulin,<sup>4</sup> Rose-Anne Lavergne,<sup>2,5</sup> Florent Morio,<sup>2,5\*</sup> Frederic Gabriel,<sup>6</sup> Emmanuel Canet,<sup>7</sup> Céline Bressollette-Bodin,<sup>8</sup> Aurélie Guillouzoic,<sup>9</sup> David Boutoille,<sup>1,10</sup> François Raffi,<sup>1</sup> Raphaël Lecomte,<sup>1</sup> Paul Le Turnier,<sup>1</sup> Colin Deschanvres,<sup>1,9</sup> Fabrice Camou,<sup>3</sup> and Benjamin Jean Gaborit,<sup>1,10</sup> PRONOCYSTIS Study Group

### 328 LBA (74 VIH - 254 NVIH)



### Mortalité J-90 des patients PcP NVIH :

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

### Mortalité J-90 des patients PcP NVIH CMV+ :

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

Paramètre	Analyse univariée (n = 254)			Analyse multivariée (n = 137)		
	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
<b>Caractéristiques</b>						
Âge ≥ 55 ans	1,98	1,05 - 3,75	<b>0,034</b>	0,68	0,22 - 2,00	0,480
Albuminémie < 30 g/L	5,88	2,65 - 13,1	<b>&lt; 0,001</b>	0,35	0,11 - 1,00	0,055
<b>Immunodépression</b>						
Hématologie	0,49	0,27 - 0,89	<b>0,018</b>	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	<b>0,013</b>	3,82	0,92 - 17,0	0,667
Corticothérapie	1,65	0,85 - 3,20	0,134			

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)

### Patients de médecine interne :

- Mortalité à J-90 supérieure
- Taux le plus important de co-infection respiratoire par le CMV (30 %) parmi les NVIH

# Matériel & Méthode - étude PRONOCYSTIS-2

## ❖ Objectif de l'étude PRONOCYSTIS-2

- Décrire les caractéristiques et l'impact du terrain sous-jacent à la PcP
- Impact sur le pronostic : Mortalité à J-90

## ❖ Étude descriptive, rétrospective, multicentrique

- De janvier 2011 à décembre 2021



## ❖ qPCR positives à *P. jirovecii*

- Échantillons : expectorations induites, aspirations trachéales, LBA

## ❖ Inclusion des cas répondant aux critères diagnostiques de PcP

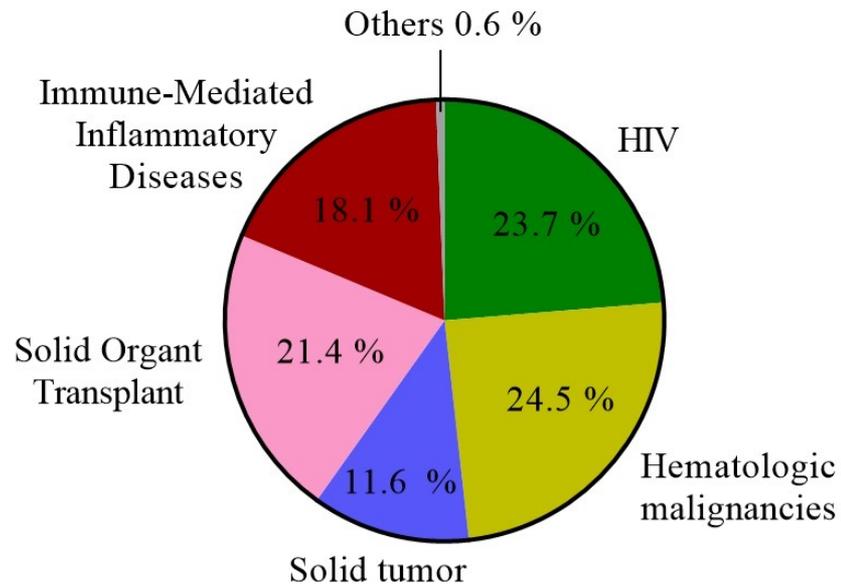
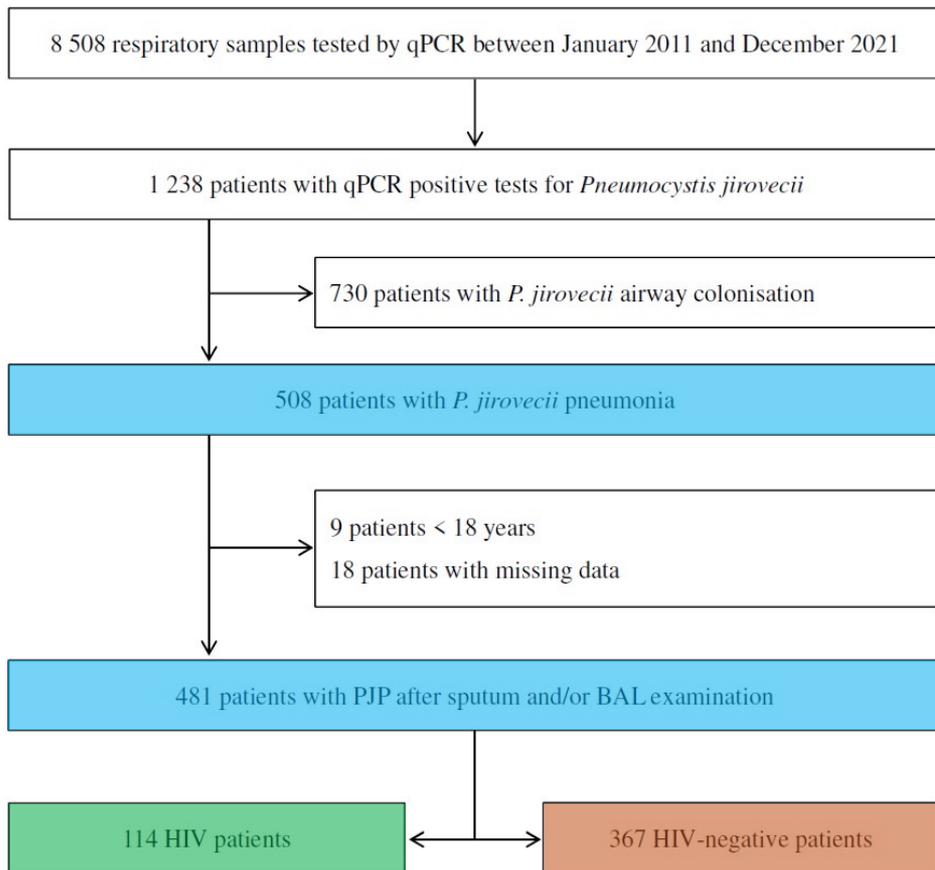
- Critères : hôte, clinique, radiologique, microbiologique

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

## ❖ Exclusion

- < 18 ans, donnée manquante Mortalité J-90

# Résultats - étude PRONOCYSTIS-2



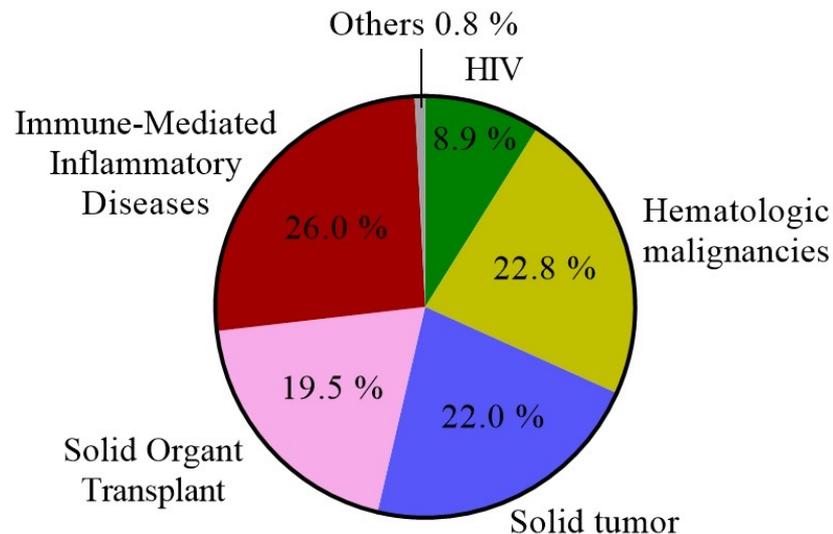
# Résultats - Caractéristiques de la population

## ❖ Sévérité

- Admission en USI : 49,3 %
- Oxygéno-requérance : 82,9 %
- Recours à la ventilation mécanique : 22,7 %
- Mortalité à J-90 : 25,6 %

Parameter	HIV, n = 114	HIV-negative, n = 367	p
Age, mean (years) ± SD	47.3 ± 9.8	61.6 ± 14.3	< 0.001
Males, n (%)	92 (80.7)	214 (58.3)	< 0.001
Chronic underlying disease, n (%)			
Chronic kidney disease	9 (7.9)	157 (42.8)	< 0.001
Chronic pulmonary disease	7 (6.1)	94 (25.6)	< 0.001
Laboratory findings, mean ± SD			
CD4/mm <sup>3</sup> ± SD	64 ± 129	292 ± 360	< 0.001
Neutrophils/mm <sup>3</sup> ± SD	5 404 ± 3 965	6 316 ± 4 592	0.065
CRP, mg/L ± SD	62 ± 74	122 ± 102	< 0.001
Sputum/BAL examination			
Cysts in sputum/BAL smears, n (%)	79 (69.3)	101 (27.5)	< 0.001
Care			
Adjunctive corticotherapy, n (%)	58 (50.9)	168 (45.8)	0.315
ICU admission, n (%)	53 (46.5)	184 (50.1)	0.497
Mechanical ventilation	19 (16.7)	86 (23.4)	0.133
Severity			
SOFA, mean ± SD	1.9 ± 1.9	3.7 ± 3.2	< 0.001
90-day mortality, n (%)	11 (9.6)	112 (30.5)	< 0.001

## ❖ Patients décédés à J-90 (n = 124)



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

SOFA moyen : 2 chez VIH - 4 chez NVIH

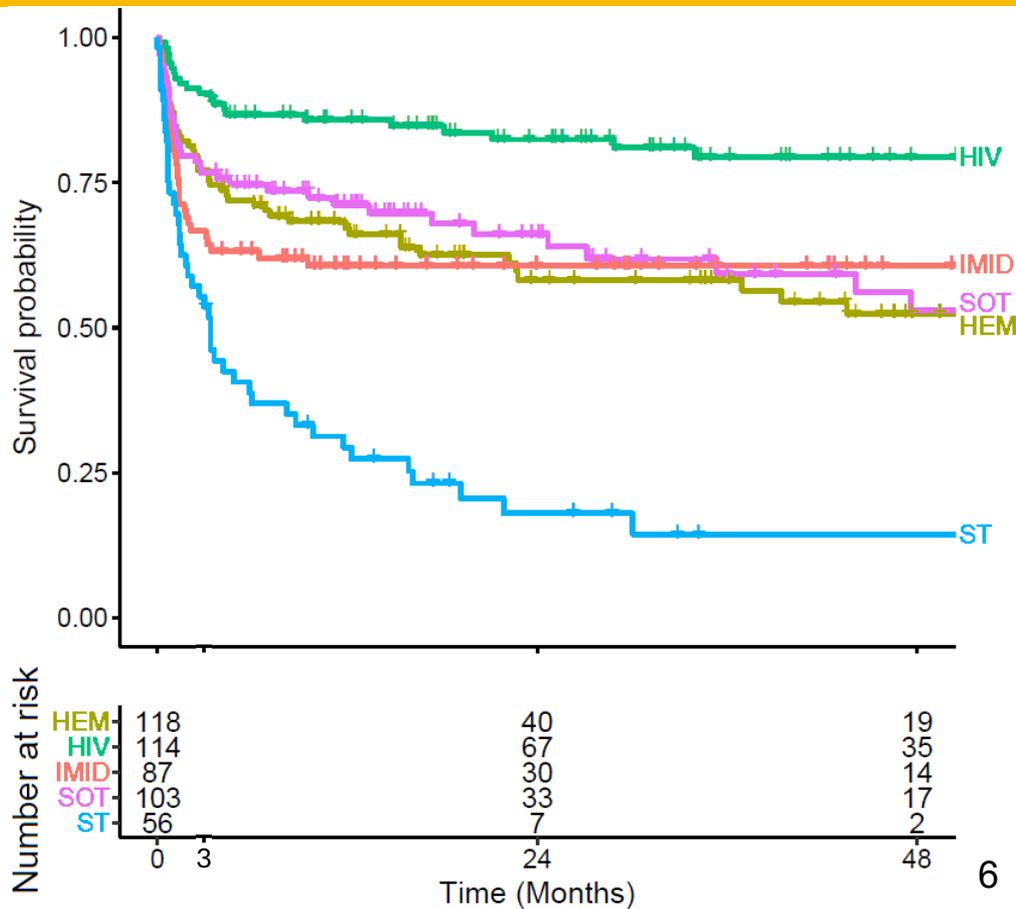
# Résultats - Terrains associés à la Mortalité J-90

## Population totale (n = 481)

Parameter	Univariate analysis (n = 481)		
	OR	95% CI	p
<b>Characteristics</b>			
Age	1.04	1.02-1.05	< 0.001
Male	0.90	0.52-1.54	0.625
Albuminemia ≤ 30 g/L	3.40	1.89-6.10	< 0.001
<b>Immunodeficiency</b>			
HIV infection	0.24	0.13-0.47	< 0.001
Hematologic malignancy	0.88	0.54-1.43	0.597
Solid tumor	3.19	1.80-5.65	< 0.001
Solid organ transplant	0.86	0.51-1.43	0.551
Immune mediated inflammatory disease	1.94	1.18-3.18	0.008
Immunosuppressive drug exposure	3.48	1.99-6.07	< 0.001
Long term corticosteroid	2.58	1.68-3.96	< 0.001

## Importance du terrain sous-jacent à la PcP

- Marqueur évolution défavorable de la maladie sous-jacente : **Oncologie solide** (64 % stade M+)
- Évènement infectieux intercurrent au cours d'une maladie chronique : **HIV, Hémato., SOT, IMID**



# Résultats - Facteurs associés à la Mortalité J-90

## ❖ Population NVIH (n = 367)

### Indépendamment associés à la mortalité J-90 :

- **IMID**
- **Solid tumors**
- **Corticothérapie au long cours**
- **Kystes en microscopie (Expectorations / LBA)**
- **SOFA**

### Corticothérapie au long cours :

- Seul IS associé à la Mortalité J-90

### Marqueurs pronostiques du LBA :

- **Kystes**
- **PNN**
- **Ly**
- **CMV**

Parameter	Univariate analysis (n = 367)			Multivariate analysis (n = 315)		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
<b>Characteristics</b>						
Age	1.02	1.00-1.04	0.023	1.01	0.99-1.03	0.401
Male	0.90	0.52-1.54	0.874			
Albuminemia <30 g/L	4.36	2.33-8.18	<0.001			
<b>Immunodeficiency</b>						
Hematologic malignancy	0.61	0.37-1.00	0.052			
Solid tumor	2.48	1.39-4.42	0.002	5.47	2.16-14.1	<0.001
Solid organ transplant	0.61	0.36-1.03	0.061			
Immune-mediated inflammatory disease	1.46	0.88-2.42	0.146	2.19	1.05-4.60	0.037
Immunosuppressive drug exposure	1.59	0.70-3.60	0.265			
Long term corticosteroid	1.67	1.03-2.71	0.035	2.07	1.03-4.31	0.045
Steroid daily dose ≥ 10 mg	1.80	1.14-2.85	0.010			
<b>Symptomatology</b>						
Dyspnea	2.51	1.22-5.16	0.010	1.08	0.44-2.86	0.870
Hyperthermia	0.86	0.53-1.41	0.556			
Cough	0.79	0.50-1.24	0.296			
AGC	1.89	1.20-2.98	0.006	1.31	0.72-2.38	0.373
<b>Sputum/BAL examination</b>						
Positive direct exam (cysts in smears)	1.99	1.22-3.24	0.005	1.92	1.02-3.62	0.043
Neutrophilic BAL profile	3.23	1.65-6.34	0.001			
Macrophagic BAL profile	1.19	0.63-2.22	0.598			
Lymphocytic BAL profile	0.25	0.11-0.52	<0.001			
CMV respiratory co-infection	5.23	2.63-10.4	<0.001			
<b>Laboratory findings</b>						
Neutrophils ≥ 7 500 /mm <sup>3</sup>	1.52	0.93-24.48	0.092			
CD4 ≥ 200 /mm <sup>3</sup>	1.04	0.46-2.33	0.930			
CRP ≥ 100 mg/L	1.79	1.11-2.90	0.017			
<b>Care</b>						
Time hospitalization treatment	1.04	1.02-1.06	0.001			
Adjunctive corticosteroids	1.61	1.02-2.53	0.039			
Exclusive nasal oxygene therapy	0.51	0.32-0.82	0.005			
High flow oxygene therapy	2.47	1.42-4.31	0.002			
Noninvasive ventilation	2.46	1.48-4.07	0.001			
Mechanical ventilation	6.94	4.10-11.8	<0.001			
<b>Seventy</b>						
SOFA	1.50	1.35-1.70	<0.001	1.58	1.39-1.82	<0.001
ICU admission	3.42	2.17-5.51	<0.001			

# Résultats - IMID qui sont-ils ?

Sous-population constituée de **nombreuses pathologies**, donc **petits effectifs** pour chacune d'elles.

Les 3 pathologies les plus fréquentes :

Polyarthrite rhumatoïde > Vascularites à ANCA > Sarcoidose

Immunosuppresseurs :

**Corticothérapie (91 %) > Méthotrexate (43 %) > Rituximab (20 %)**

**74 % modif./intro. immunosuppresseur < 1 an**

**Délai moyen IS / survenue PcP = 76 jours, soit ~ 2,5 mois.**

Aucune pathologie associée à une surmortalité

Impact du délai Hospitalisation / Traitement (moy. jours  $\pm$  DS) :

**M-90 : 7,6  $\pm$  9,7 versus S-90 : 3,8  $\pm$  5,4 ( $p=0,027$ )**

	No. of patients, n = 87 <sup>a</sup> (%)
<b>Connective tissue diseases, n (%)</b>	25 (28.7)
Rheumatoid arthritis	14 (16.1)
Autoimmune inflammatory myopathies including Dermatomyositis	5 (5.7)
Systemic sclerosis/Scleromyositis	5 (5.7)
Systemic lupus	1 (1.2)
<b>Vasculitis, n (%)</b>	23 (26.4)
Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody associated vasculitis	9 (10.3)
<i>Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis</i>	6 (6.9)
<i>Granulomatosis with polyangiitis</i>	1 (1.1)
<i>Microscopic polyangiitis</i>	1 (1.1)
<i>Unclassified</i>	1 (1.1)
Giant cell arteritis	5 (5.7)
Cryoglobulinemic vasculitis	5 (5.7)
Polyarteritis nodosa	1 (1.1)
Anti-Glomerular Basement Membrane disease	1 (1.1)
Behçet's disease	1 (1.1)
Idiopathic eosinophilic vasculitis	1 (1.1)
<b>Chronic inflammatory disorders, n (%)</b>	17 (19.5)
Sarcoidosis	8 (9.2)
Spondyloarthritis	3 (3.4)
Crohn's disease	2 (2.3)
Rhizomelic pseudopolyarthritis	1 (1.1)
Chronic atrophic polycondritis	1 (1.1)
Unclassified rheumatisms	2 (2.3)
<b>Miscellaneous, including organ specific autoimmune diseases, chronic immune mediated fibrotic disorders, autoimmune cytopenia, n (%)</b>	23 (26.4)
Idiopathic pulmonary fibrosis	5 (5.7)
Autoimmune cytopenia	4 (4.6)
Autoimmune hepatitis	3 (3.4)
Hypersensitivity pneumonitis	2 (2.3)
Autoimmune neuropathies	2 (2.3)
Myasthenia	2 (2.3)
Antiphospholipid syndrom	1 (1.1)
Acute febrile neutrophilic dermatosis	1 (1.1)
Autoimmune hemophilia	1 (1.1)
Autoimmune glomerulonephritis	1 (1.1)
Psoriasis	1 (1.1)

# Résultats - Caractéristiques des patients IMID

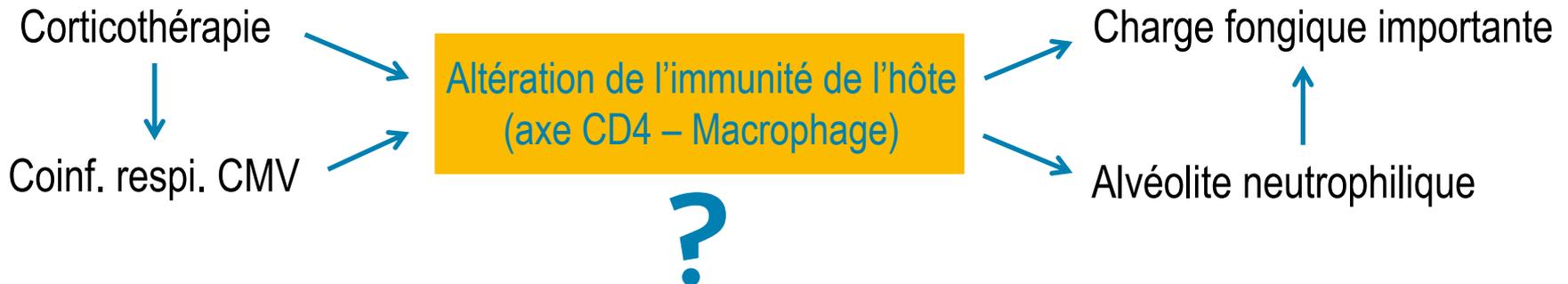
Parameter	Hematologic malignancy, n = 118	Solid tumor, n = 56	Solid organ transplant, n = 103	IMID, n = 87
Prophylaxis, n (%)				
Prophylaxis prescribed	19 (16.1)	1 (1.8)	16 (15.5)	5 (5.7)
Prophylaxis observance < last 2 months	8 (6.8)	0 (0)	11 (10.7)	4 (4.6)
Characteristics				
Age, mean (years) ± SD	60.2 ± 15.5	64.8 ± 10.8	57.3 ± 15.1	66.9 ± 11.4
Albumine, g/L, mean ± SD	28.3 ± 6.5	26.7 ± 5.6	29.9 ± 6.1	28.4 ± 6.1
Chronic underlying disease, n (%)				
Chronic kidney disease	18 (15.3)	5 (8.9)	98 (95.1)	36 (41.4)
Chronic pulmonary disease	20 (16.9)	16 (28.6)	30 (29.1)	28 (32.2)
Immunosuppressive agent exposure, n (%)	92 (78.0)	49 (87.5)	103 (100)	86 (98.9)
Long term corticosteroid	47 (39.8)	21 (37.5)	84 (81.6)	79 (90.8)
daily dose (eq prednisone) mg/day ± SD	27,5 ± 47,5	28,2 ± 34,6	10.0 ± 14.0	31.0 ± 25.6
Anti-métabolite drug	19 (16.1)	15 (26.8)	4 (3.9)	37 (42.5)
Anti-CD20 monoclonal antibody	32 (27.1)	0 (0)	1 (1)	17 (19.5)
Severity				
SOFA, mean ± SD	3.4 ± 2.9	2.8 ± 2.4	4.1 ± 2.9	4.3 ± 4.3
Mechanical ventilation	22 (18.6)	8 (14.3)	26 (25.2)	29 (33.3)
90-day mortality, n (%)	28 (23.7)	27 (48.2)	24 (23.3)	32 (36.8)

## Patients IMID :

- Peu de prophylaxie, recommandations non exhaustives
- Corticothérapie au long cours (91 %), à plus forte dose (31 mg/jour)
- Plus d'alvéolite à PNN
- Plus graves (SOFA 4,3)
- Moins d'alvéolite lymphocytaire
- Plus de recours à la VM (33 %)
- Plus âgés (67 ans)
- Plus de coinf. respiratoire CMV (30 %)
- **Mortalité intrinsèque à la PcP 37 %**

# Discussion - étude PRONOCYSTIS-2

- ❖ Limite de l'étude : caractère rétrospectif (prises en charge non standardisées, mortalité surestimée ?)
- ❖ Pneumocystose du patient NVIH : **infection grave** (Mortalité J-90 = 30 %)
- ❖ **Hétérogénéité des profils NVIH** : IS reçus, caractéristiques clinico-biologiques, sévérité
- ❖ Patients Oncologie solide :
  - Formes moins graves, mais mortalité supérieure (y compris > J-90)
  - Reflet de l'évolution de la maladie tumorale sous-jacente ?
- ❖ Patients IMID : **formes les plus graves** → **Cumul des paramètres associés à la mortalité**



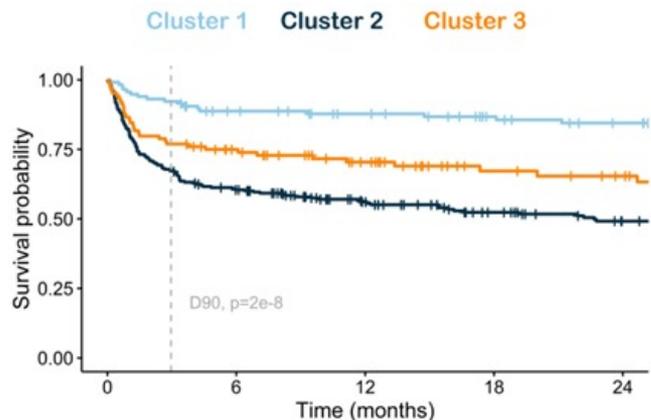
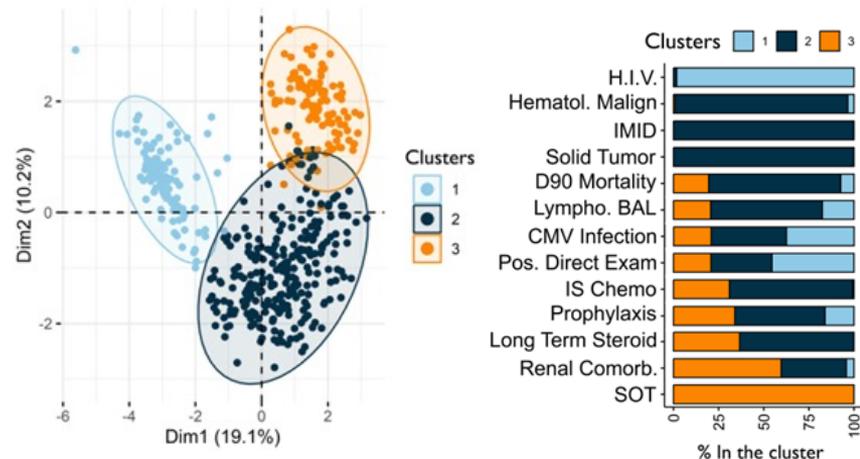
# Conclusion & Perspectives - cohorte PRONOCYSTIS

- ❖ IMID : formes de PcP les plus graves
  - Population constituée de pathologies variées
  - > 90 % Corticothérapie au long cours
- ❖ Élargissement des indications à la prophylaxie chez les patients IMID ?
  - Les 3 premiers mois succédant toute introduction/modification d'IS chez patients PR, sarcoïdose ?
- ❖ Impact du retard diagnostic / thérapeutique
  - Évoquer rapidement ce diagnostic et traiter dès sa suspicion
- ❖ Rôle de la corticothérapie ?
  - Exposition préalable à une corticothérapie au long cours : facteur de survenue et facteur de gravité
  - Intérêt de la corticothérapie adjuvante chez les patients NVIH ? Intérêt d'un essai prospectif : étude PIC
- ❖ Vers une thérapeutique spécifique des PcP graves en fonction du terrain sous-jacent ?

# Analyse non supervisée en cluster

- ❖ Phénotype de PcP fortement associé au terrain sous-jacent
- ❖ Identification de sous-groupes aux caractéristiques communes
- ❖ Pronostics relatifs à chaque sous-groupe
  - Stratégie thérapeutique à adapter en fonction ?

Gaborit B *et al.* Should we reconsider *Pneumocystis pneumonia* presentation and treatment according to its underlying disease? An unsupervised cluster analysis of a retrospective multicentre study. *Chest* 2024



# Remerciements

**Dr. Benjamin GABORIT**

**Dr. Nahema ISSA**

**Dr. Benoît TESSOULIN**

**Dr. Fabrice CAMOU**

**Pr. François RAFFI**

**Pr. David BOUTOILLE**

**Pr. Florent MORIO**

**Pr. Emmanuel CANET**

**Pr. Antoine NÉEL**

**Dr. Rose-Anne LAVERGNE**

**Dr. Frédéric GABRIEL**

**Dr. Yoann CRABOL**

**Dr. Marie GOUSSEFF**

**Dr. Anne CADY**

**Dr. Pascal POUEDRAS**



**JNI** 25<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

**DEAUVILLE**  
et la région Normandie

du mercredi 12 au vendredi 14 juin 2024



Merci de votre attention