

SOCIETE de PNEUMOLOGIE d'ILE-de-FRANCE

INFECTIONS RESPIRATOIRES

15 novembre 2014

Pneumopathies récidivantes

* Hôpital Foch,

Service de Pneumologie, Suresnes

* Faculté des Sciences de la Santé Simone Veil

Université Versailles-St Quentin

Louis-Jean COUDERC

lj.couderc@hopital-foch.org



DEBOUT



NOMBREUSES LES PNEUMONIES RECIDIVANTES ?

Nombre de Pneumonies	Nombre de malades	
	Ekdahl	Winterbauer
2	-	49
3	42	33
4	25	29
5	9	17
6	3	16
7	11	14
	90	158

Ekdahl K. et al. Scand. J. Infect. Dis. 1992

Winterbauer R.H. et al. Ann. Intern. Med 1969

CAP:Facteurs de Risques de Récidive

*Etude prospective unicentrique 1995-2005

*2017 CAP hospitalisés

*Exclusion des malades avec immunodépression(6,4%), facteur favorisant local (5,4%),décédés (8,4%) =1556

CAP récidivantes: 146 = 9,4%

*Microbiologie: prédominance similaire du pneumocoque(26%)
fréquence accrue de Haemophilus Influenzae(10,8% vs 6%),de bacilles gram négatif (2,7% vs 0,9%),d'anaérobies (10,7% vs 5,7%)

*Facteurs de risque de récurrence:

âge>65 ans (76% vs 57%)

BPCO (38% vs 25%)

CS orale (11% vs 5%)

non vaccination anti-pneumocoque (53% vs 39%)

INFECTIONS RECIDIVANTES A STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

1983 – 2010 :

889 hospitalisations pour infections à pneumocoque

27 récidivantes (18 pneumonies)

> 65 ans : 59 %

77 % (20/27) : co-morbidité, alcoolisme, splénectomie,
myélome, infection VIH

CAP hospitalisés: facteurs de risque de récurrence

*Etude prospective, canadienne, 5 ans, 2709 inclus (6874 CAP)

*Facteurs indépendants de risque de récurrence:

-âge > 75 ans 1,31 (IC: 0,99-1,71)

-CSI 1,34 (IC: 0,98-1,83)

- dépendance 1,70 (IC: 1,30- 2,23)

*Sans influence: IEC, IPP, statine, hypnotique

vaccin anti-grippal et anti-pneumocoque

Dang T T et al. Clin Infect Dis 2014

CORTICOSTEROIDES INHALES ET PNEUMONIES

- * Etude TORCH risque accru de 6 % avec fluticasone vs placebo (1)
 - * Méta analyses contradictoires : ↗ (2,3) ou ↘ (4,5)
 - * 2479 malades > 65 ans, hospitalisés pour CAP
 - 656 (20 %) pneumonies récidivantes
 - 19 % avec CSI vs 12 % chez ceux sans pneumonie récidivante
 - OR = 1,9 (IC : 1,45 – 2,50) (6)
 - * Cochrane Date Bose : 55 études, 16154 malades
 - OR = 1,56 (IC 1,30 – 1,86) (7)
- ⇒ Prévention : respecter indications de la CSI, prescrite en excès chez les patients ayant une BPCO

1 – calverley P.M. et al. N. Engl. J. Med. 1007

2 – Sinch S. et al. Cur. Opin. Pulm. Med. 2010

3 – Drumond M.B. et al. JAMA 2008

4 – Sin D..D. et al. Lancet 2009

5 – O'Byrne P.M. EL al. AJRCCM 2011

6 – Eurich D.T. et al. Clin. Infect. Dis. 2013

7 – Yang I.A. Cochroma Date Bose. Syst. Rev. 2011.

INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS ET RISQUE INFECTIEUX PULMONAIRE

* 248 sujets, > 65 ans avec pneumonies récidivantes vs 2476 témoins

	IPP +	IPP -	
n	608	1487	
Pneumonies récidivantes	71 (12 %)	130 (8 %)	OR = (IC = 1,1-2,1)

* 7642 CAP vs 34176 témoins OR = 1,5 (1,3 – 1,7)

* Risque surtout accru dans les 30 jours après initiation du traitement

PNEUMONIES RECIDIVANTES

Abord diagnostique étiologique

= récidive dans le même territoire

⇒ cause locale et/ou mécanique

récidive dans divers territoires

⇒ cause générale et/ou mécanique

PNEUMONIES RECIDIVANTES DANS LE MEME TERRITOIRE

1 – Causes locales

* Anomalie endobronchique

Tumeur : bénigne le plus souvent (hamartome, carcinoïde) mais pas exclusivement

Corps étranger

* Anomalie de la paroi bronchique

Dilatation des bronches localisée

* Anomalie constitutionnelle

Séquétration pulmonaire

Malformation bronchique congénitale



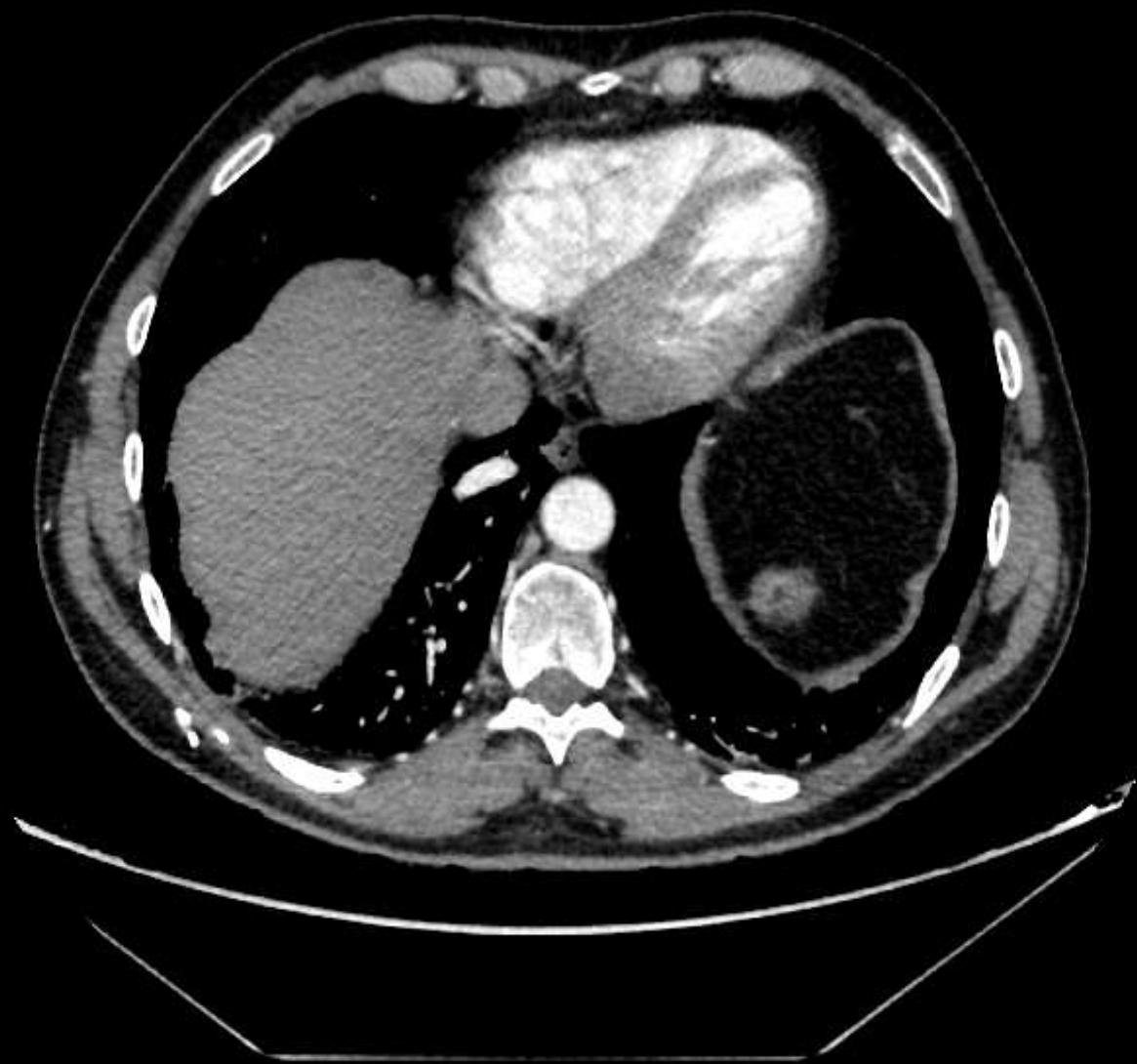


CORPS ETRANGERS INTRA BRONCHIQUES ET PNEUMONIES RECIDIVANTES

- * A tout âge mais plus fréquent chez les enfants et les sujets âgés
- * Inhalation peut être méconnue, oubliée, négligée
- * Souvent radio-transparents







6-06-2012



os-masque:
52

os-image:
28

R

R

SE

-06-2012



s-masque:
52

s-image:
64

R

A

SE

PNEUMONIES RECIDIVANTES DANS LE MEME TERRITOIRE

2 – Causes mécaniques

Maladie neurologique

Pathologie ORL/anomalie mobilité des CV

Fistule trachéo-oesophagienne

Infections dentaires/gingivales

CHIRURGIE LAPAROSCOPIQUE GASTRIQUE DE L'OBESITE

2100 malades → 19 pneumonie d'inhalation récidivante

Facteurs de risque :

défaut de mobilité de la partie inférieure de l'œsophage
diamètre oesophagien > 35 mmHg

Préférer chirurgie de by-pass gastrique

Jalota L. et al. J. Community Hosp. Intern. Med. Perspective. 2014

Avriel A. et al. Respir. Med. 2012

Bowne W.B. et al. Arch. Surg. Chir 2006

HYGIENE BUCCALE ET INFECTIONS RESPIRATOIRES

- * Rôle surtout chez les sujets âgés
- * Mécanismes de l'infection :
 - inhalation ++
 - hématogène (lors de soins)
- * Germes anaérobies :
 - actinobacilles actinomycetem concomitans
 - fusobactérium nucleatum
- * Facteurs de risques :
 - haut degré de dépendance
 - hypo albuminémie
- * Risque diminué si édentition

PNEUMONIES RECIDIVANTES DANS DES TERRITOIRES DIFFERENTS

1 – Maladies respiratoires

BPCO

Asthme

DDB

2 – Maladies systémiques

Diabète

Alcoolisme

Syndrome de Sjögren

Drépanocytose

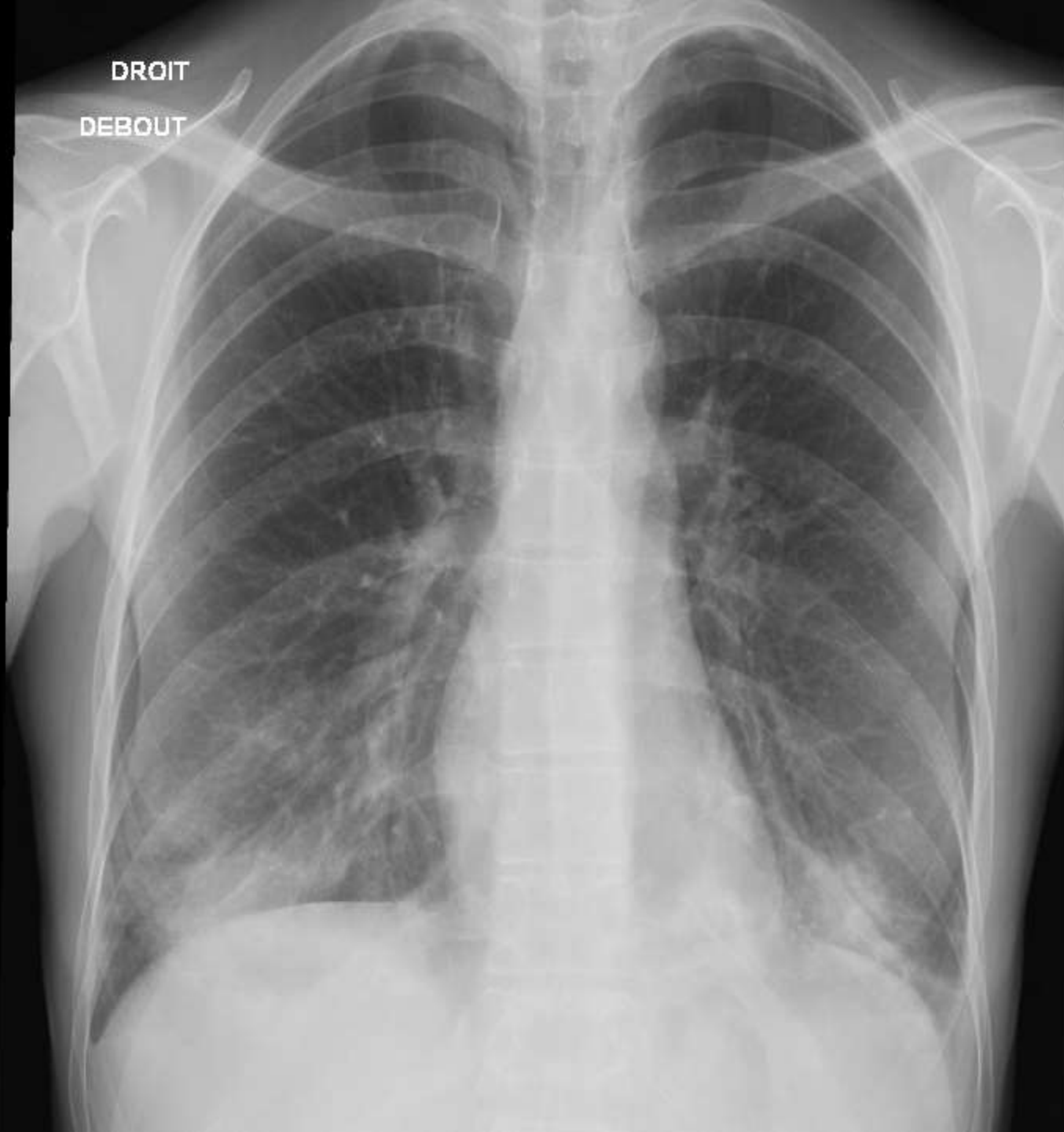
3 – Déficits immunitaires

ASTHME : FACTEUR DE RISQUE D'INFECTION INVASIVE A PNEUMOCOQUE

Infection à pneumocoque

	+	-
	n = 635	n = 6350
Asthme	114 (18 %)	516 (8,1 %)

DROIT
DEBOUT



PNEUMOPATHIES RECIDIVANTES ET SYNDROME DE SJOGREN

Fréquence très variable:

31/ 343=9% Mayo Clinic (1)

6/ 17 =30% Brompton (2)

0/ 66 Grèce (3)

0/ 33 Japon (4)

Sous-groupe de malades avec déficit en IgG2

1- Strimlan C V et al. Chest 1976

2- Fairfax A . J . et al. Q.J.Med.1981

3- Papathanasiou M .P. et al. Chest 1986

4- Ito I. et al. Am J Respir Crit.Care Med. 2005

PNEUMONIES RECIDIVANTES ET ASPLÉNIE

Asplénie : congénitale, fonctionnelle, chirurgicale

USA : 1 million (70 à 100000 drépanocytaires)

Risque : varie selon

l'indication de la splénectomie : maximal chez le drépanocytaire, hypertension portale

délai de la splénectomie : délai moyen de survenue est de 23 mois, mais demeure accru toute la vie

Rate : rôle majeur dans la clearance des bactéries encapsulées qui ne sont pas opsonisées par les anticorps ou le complément

⇒ Splénectomie → diminution de la réponse anticorps IgM aux antigènes polysaccharidiques et diminution des lymphocytes B mémoires CD27+

→ Rechercher des corps de Jolly sur le frottis sanguin.

DREPANOCYTOSE:INFECTIONS et SYNDROME THORACIQUE AIGUE

*Réponse inflammatoire accrue aux antigènes polysaccharidiques

*Infections responsables de 54% des STA:

Mycoplasma Pneumoniae, Chlamydia Pneumoniae: 7%

Virus communautaires :6%

Bactéries encapsulées < 2%

*Infections participent à un cercle vicieux:

hypoxémie polymérisation et rigidité de l'Hb

crises vaso-occlusives embolies graisseuses.....

Vinchinski E.P.et al N. Engl. J.Med 2000

Gladwin M.T. et al N.Engl.J.Med. 2008

Maitre B.et al. Rev.Mal. Respir. 2011

PNEUMONIES RECIDIVANTES ET DEFICITS IMMUNITAIRES

Déficits immunitaires acquis

- * infection VIH
- * hémopathie lympho-plasmocytaire : myélome, leucémie lymphoïde chronique

Déficits immunitaires génétiques-primitifs

- * déficit de l'immunité humorale
 - déficit immunitaire commun variable
 - déficit en sous-classes d'IgG
 - et des rares...
- * granulomatose septique chronique

PNEUMONIES BACTERIENNES ET INFECTION VIH

Déficit en sous-classes IgG2

Défaut de production des anticorps polysaccharidiques

Aucouturier P. et al. Clin. Exp. Immunol. 1986

Ballet J.J. et al. AIDS. 1988

Ballet J.J. et al. Clin. Exp. Immunol. 1987

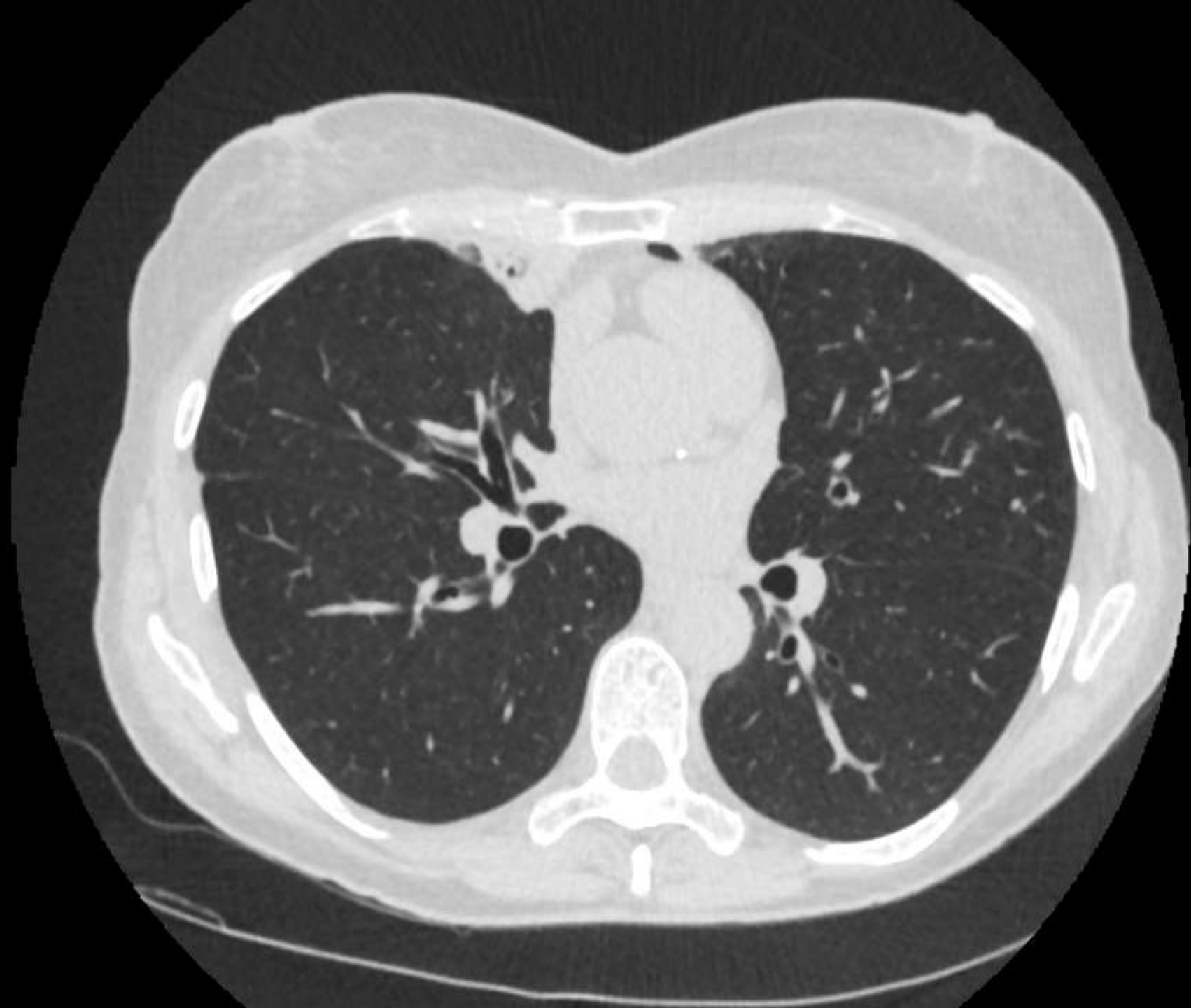
Diminution des lymphocytes B mémoires chez les sujets
avec $CD4 < 300/mm^3$ non traités par ARV

Persistance d'une diminution des lymphocytes B mémoires
switchés chez les sujets avec ARV

D'Orsogna I.J. et al. AIDS. 2007

Diminution de production d'anticorps anti-pneumocoque
malgré ARV

Hart M. et al. J. Immunol. 2007



DEFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE

VARIABLE

- En fréquence 1000/50 à 200000 habitants
- En âge de survenue cliniquement : 50 % entre 20 et 40 %

→ Manifestations cliniques

Infectieuses : respiratoires basses	88 %
sinusites, otites	78 %
digestives	34 %
méningites	25 %
pyélonéphrites	15 %

Non infectieuses : granulomatose/hyperplasie lymphoïde
cytopénies périphériques

ETIOLOGIES DES HYPOGAMMAGLOBULINEMIES

AVEC HYPO ALBUMINEMIE

Transitoire : infection aiguë

Intermittente : syndrome de fuite capillaire

Persistante : syndrome néphrotique
entéropathie exsudative

SANS HYPO ALBUMINEMIE

Transitoire : traitements immunosuppresseurs
infection virale (enfants)

Persistante : leucémie lymphoïde chronique, lymphome non
hodgkinien, myélome
déficit immunitaire primitif

HYPOGAMMAGLOBULINEMIE ET DEFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

I – DEFICIT IMMUNITAIRE COMMUN VARIABLE (DICV)

Incidence variable selon les régions, environ 1 cas/25000 habitants en Occident

Variabilité des manifestations cliniques

<u>DICV</u>	<u>NI</u>
IgG < 5 g/l	8-17
IgA \searrow	0,5-3,7
IgM \searrow	0,4-2,3

Lymphocytes B circulants : nombre normal

II – Autres déficits "voisins"

Déficit en IgA

Déficit en sous classes d'IgG

Déficit en anticorps polysaccharidiques

Pulmonary infection in CVID

Oxford study 90 CVID patients (over 22 years)

Infection Site	% of Total Infections (1516)	Total	Number that were Severe (% at that site)
Lower respiratory tract	52	788	16 (2%)
Upper respiratory tract	34	516	1 (2%)
Skin	6	89	5 (5.6%)
Urinary tract	6	96	2 (2%)
Gastrointestinal tract	2	27	1 (4%)
Total	100	1516	25 (1.7%)

Underreporting of non-bacterial infections: 9 fungal and 5 viral
Seasonal variation

Survival of CVID patients (NY study)

Prevalence and impact of chronic lung disease in CVID

Associated Condition	Number (n = 473)	Number	Percent of Cohort (n = 473)
Infections only (no complications)		151	31.9%
Chronic lung disease (functional / structural)		135	28.5%
Bronchiectasis		53	11.2%

Cause of Death	Number (n = 93)	Comments
Lung failure	34	14 of these from respiratory failure; 3 post lung transplant

	Hazard Ratio	95% CI	P-value
Any Complication	10.96	[3.46, 34.69]	<0.0001 *
Gastrointestinal disease	2.78	[1.44, 3.59]	0.0004 *
Liver disease/ Hepatitis	2.48	[1.51, 4.09]	0.0003 *
Lymphoma	2.44	[1.43, 4.16]	0.0010 *
Chronic lung disease (structural and functional)	2.06	[1.34, 3.16]	0.0010 *
Malabsorption	2.06	[1.11, 3.81]	0.0218 *

But not bronchiectasis

DEFICITS EN SOUS CLASSES D'IgG

Principalement en IgG2 → Ac anti antigènes polysaccharidiques de *S. pneumonia* et *H. influenzae*

Peut être méconnu car parfois associé paradoxalement à une augmentation

des IgG1	IgG1	4,5 – 11,5
	IgG2	1,5 – 6,5
	IgG3	0,2 – 2,5
	IgG4	0 – 1,5

Variabilité selon l'âge : IgG 3 souvent ↘ chez les adultes, IgG 2 chez les enfants

l'ethnie

du taux d'IgG4 parfois indétectable chez des sujets sains

Associé à

Déficit en IgA

Syndrome de Buckley (hyperIgE, staphylococcie cutanéomuqueuse ou pulmonaires, hyperéosinophilie, anomalies osseuses de la face et de la dentition)

Syndrome de Wiskott-Aldrich (eczéma, purpura thrombopénique et microplaquettes)

Déficits immunitaires combinés sévères

PNEUMONIES RECIDIVANTES AVEC TAUX NORMAUX DE GAMMAGLOBULINES SERIQUES CHEZ L'ENFANT

- * Défaut de production post vaccin pneumocoque : 26/60
- * Diminution du nombre des lymphocytes B mémoires et switchés, avec ou sans défaut de production d'anticorps post-vaccinaux

Signification chez l'adulte ?

Chez l'enfant, parfois correction progressive

RECIDIVES DANS DES TERRITOIRES DIFFERENTS

- * Interrogatoire + TDM thoracique
- * Recherche clinique manifestations extra respiratoires
 - infections d'autres organes
 - cas familiaux
 - manifestations auto-immunes

↙
-
ORL
œsophage

↘
+
sérologie VIH
EPP IgG IgA IgM
sous-classes IgG
phénotypage lymphocytaire
FAN, recherche syndrome sec

PNEUMONIES RECIDIVANTES : TOUJOURS UNE ETIOLOGIE ?

Mr W.

57 ans. Non fumeur. Ingénieur.

Aucun antécédent médical

Début à l'âge de 24 ans

58 épisodes documentés radiologiquement

4 prouvés microbiologiquement (pneumocoque, haemophilus influenzae)

Jamais de complications respiratoires des épisodes

Aucune infection extra-respiratoire

2 frères, 2 enfants sans infection

Entre les épisodes : participation au championnat de France d'athlétisme

→ Etude extensive génomique prévue

IMMUNOGLOBULINES HUMAINES

Traitement de substitution

⇒ Déficits immunitaires primitifs

- * agammaglobulinémie
- * déficit immunitaire commun variable
- * déficit immunitaire combiné sévère
- * déficit en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes

⇒ Déficits immunitaires secondaires

- * leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple : avec hypogammaglobulinémie et infections récurrentes
- * infections bactériennes récidivantes chez l'enfant VIH
- * allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

IgG IV : efficace pour la prévention des pneumonies lors du DICV

N = 50 âge moyen 42 ans

Suivi 6,5 ans en moyenne

Avant IgG IV 42/50 (84 %) : 1 pneumonie
(11 > 2 pneumonies)

Avec IgG IV 11/50 (22 %) : 1 pneumonie
(9/11 dans la première année)

DICV et IMMUNOGLOBULINES

Efficacité sur les manifestations respiratoires

N = 24 adultes, 2 ans – IgG IV/4 semaines

Corrélation entre taux résiduel IgG > 6 g/l et diminution des épisodes infectieux

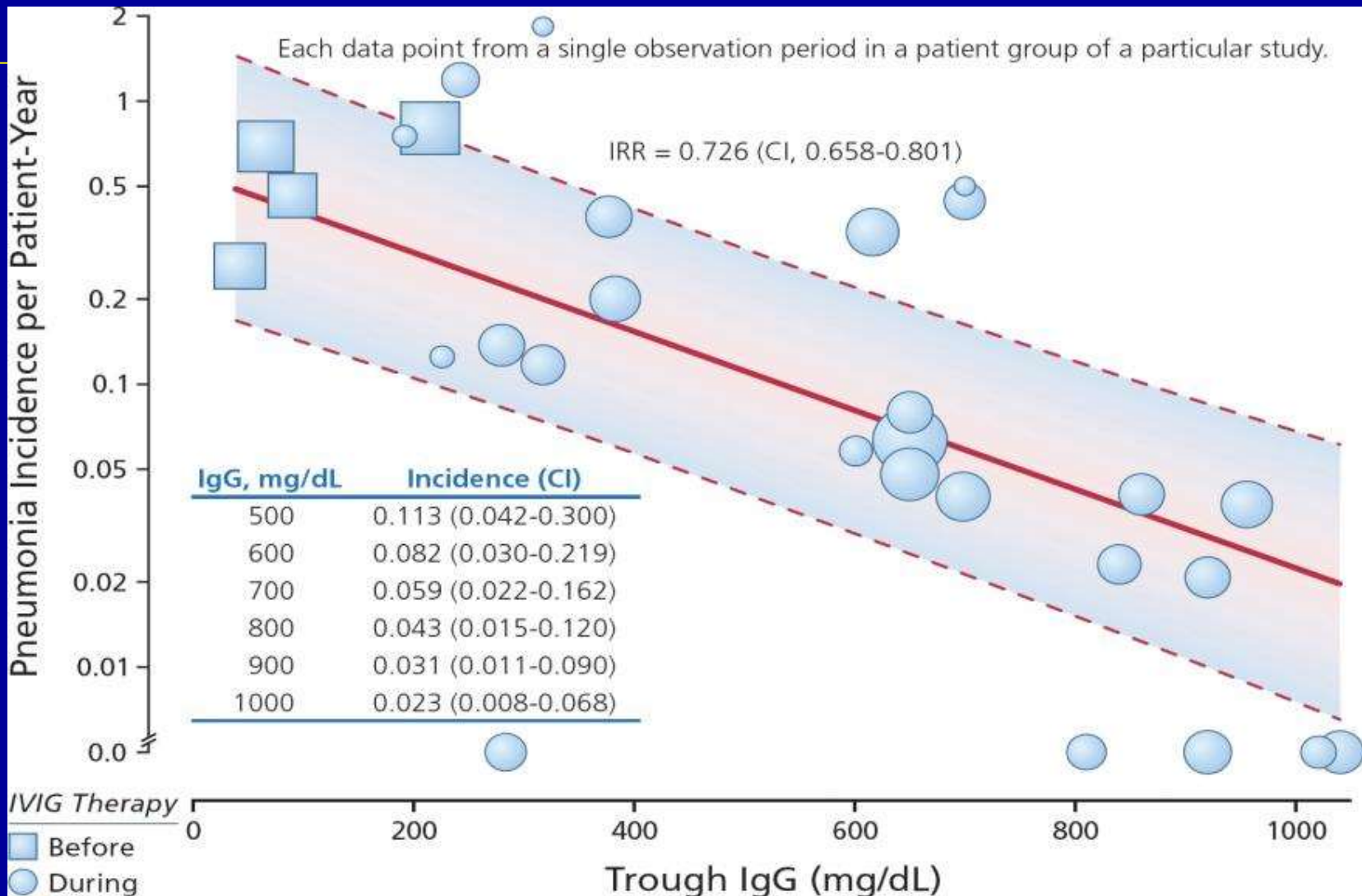
Stabilisation (22) et amélioration (2) fonctionnelle

Stabilisation et amélioration TDM (21) mais aggravation (3) sans infection ni aggravation fonctionnelle

→ Mécanismes non directement infectieux ?

Augmentation des taux sériques de CXCR3 : rôle de la fractaline dans l'inflammation chronique

Every 100mg/dL Increase in Trough Level on IVIG Decreases Incidence of Pneumonia by 27%



CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE IN ADULTS

4 % of CGD diagnosed after the age of 30

Diagnostic procedures :

- reduction test with tetrazalium

- cytometric analysis

Major role of anti- infectious prophylaxis against
pneumocystosis and aspergillosis

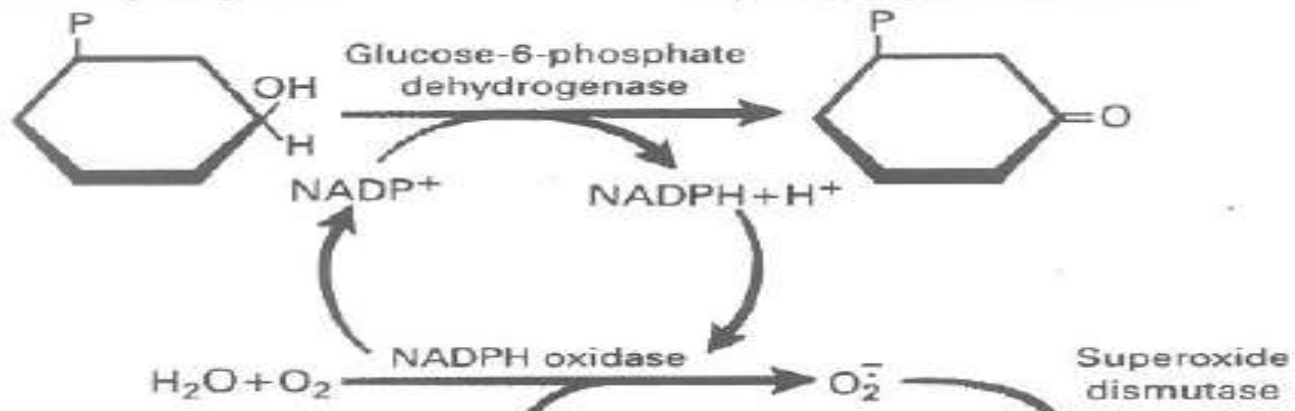
Liese J.G. Lancet. 1995 ; 346 : 220-23

Schapiro B.L. et al. N. Engl. J. Med. 1991 ; 325 : 1786-90

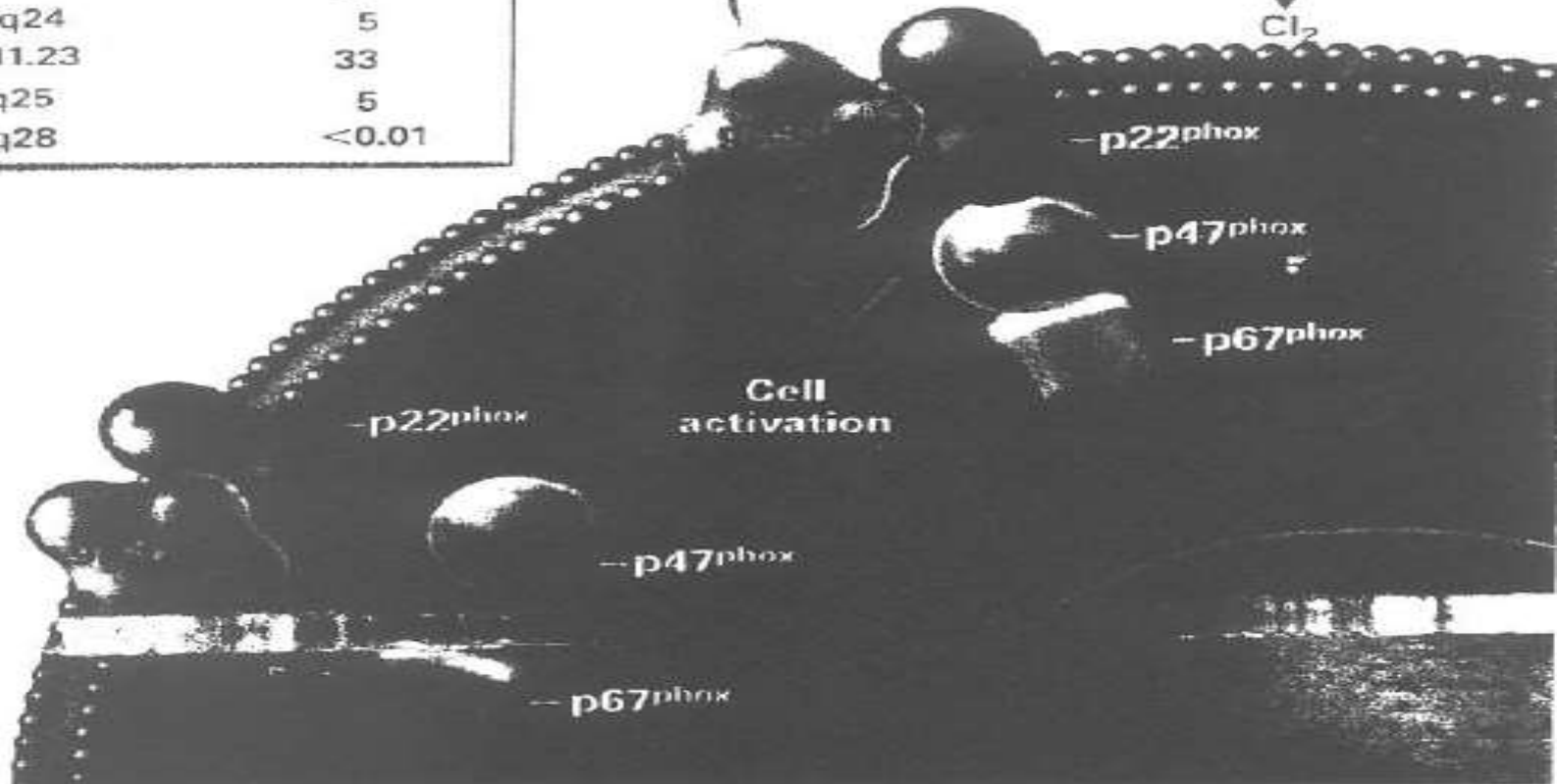
Gallin J.I., et al N. Engl. J. Med. 2003 : 348 : 2416-22

Glucose-6-phosphate

6-phosphogluconolactone



Gene	Chromosome	Approximate Frequency (%)
<i>gp91^{phox}</i>	Xp21.1	67
<i>p22^{phox}</i>	16q24	5
<i>p47^{phox}</i>	7q11.23	33
<i>p67^{phox}</i>	1q25	5
<i>G6PD</i>	Xq28	<0.01



PNEUMONIES RECIDIVANTES : COMMENT PROCEDER POUR RECHERCHER UNE ETIOLOGIE

Proposition d'algorithme d'investigations

* 2 éléments MAJEURS

INTERROGATOIRE +++

TDM THORACIQUE

* Récidives dans même territoire

endoscopie bronchique

+

diagnostic

-

ORL/œsophage

RECIDIVES DANS DES TERRITOIRES DIFFERENTS

- * Interrogatoire + TDM thoracique
- * Recherche clinique manifestations extra respiratoires
 - infections d'autres organes
 - cas familiaux
 - manifestations auto-immunes

↙
-
ORL
œsophage

↘
+
sérologie VIH
EPP IgG IgA IgM
sous-classes IgG
phénotypage lymphocytaire
FAN, recherche syndrome sec

PNEUMONIES RECIDIVANTES : TOUJOURS UNE ETIOLOGIE ?

Mr W.

57 ans. Non fumeur. Ingénieur.

Aucun antécédent médical

Début à l'âge de 24 ans

58 épisodes documentés radiologiquement

4 prouvés microbiologiquement (pneumocoque, haemophilus influenzae)

Jamais de complications respiratoires des épisodes

Aucune infection extra-respiratoire

2 frères, 2 enfants sans infection

Entre les épisodes : participation au championnat de France d'athlétisme

→ Etude extensive génomique prévue

