

# Pneumonies virales du patient d'hématologie

*De l'identification documentée à la  
décision thérapeutique*



Cendrine Godet - Magali Garcia  
Maladies Infectieuses - Pneumologie  
CHU Poitiers – novembre 2013



C. Godet

M. Garcia

Pas de conflit d'intérêt

## La prise en charge des pneumopathies de l'immunodéprimé : un domaine en plein développement

- Augmentation constante du nombre de patients concernés
  - Essor des thérapeutiques et des indications
- Le poumon : cible privilégiée
  - 20% patients en onco-hématologie, > 30% des neutropéniques, > 50% après GSCH
- Forte morbidité et mortalité
  - Insuffisance respiratoire aigue survient chez plus de 5% des porteurs de tumeurs solides et chez plus de 50% des patients d'hématologie

# L'approche diagnostique des pneumopathies de l'ID

Challenge-démarche systématique et rigoureuse

Une équation à plusieurs paramètres

Collaboration multidisciplinaire

- La clinique
- La sémiologie tomographique
- L'étude microbiologique des prélèvements pulmonaires ou extra-pulmonaires

**Aspécifique ?**

Analyse du profil d'immunodépression et de la pathologie sous-jacente

**Epidémiologie**

# Approche diagnostique devant une pneumopathie en hématologie

- Identifier le terrain
- Cibler les étiologies

- Visualiser le tissu
- Récolter du tissu
- Analyser le tissu

- Proposer une stratégie thérapeutique

# Identifier le terrain et cibler les étiologies

## Anamnèse

- **Profil de l'immunosuppression**
  - Hémopathie sous-jacente
  - IS reçus
  - Durée prévisible et profondeur
- **Traitement reçu et délai par rapport à la pneumopathie**
  - Traitements anti-infectieux
  - Autres traitements (CT, RT, IS...)
- **État évolutif de la maladie sous-jacente**

## Clinique

- Mode de début (aigu/progressif)
- Fièvre
- Signes respiratoires hauts
- Signes extra-respiratoires
- Comorbidités
- Notion de contagé

# Visualiser /récolter/analyser le tissu

## outils diagnostiques pneumologiques et biologiques

- TDM thoracique haute résolution
- TEP-scanner
- ETT
- Prélèvements respiratoires
  - Examen de l'expectoration
  - Aspiration nasopharyngée
  - LBA
  - BTB
  - Ponction pleurale
- Biopsies pulmonaires
  - Vidéo-thoracique
  - Thorax ouvert
- Sang : hémocultures
- Antigénémie, BNP, CRP, PCT
- Urine : antigénuries

Examen direct

Cultures :

- Milieux usuels
- Spécifiques

IFI

Bio mol : PCR

Cytologie

Anatomo-pathologie

# Focus sur les pneumonies virales



# Pneumonies virales en hématologie

- Cause importante de morbi/mortalité en cas de déficit de l'immunité cellulaire
  - Greffe d'organe solide et de CSH+++
- Diminution de l'incidence des pneumonies à CMV (prophylaxie et tt préemptif)
- Augmentation de l'implication des autres virus (VRS, hMPV, les virus influenza et para influenza, adénovirus...)
- Progrès en matière de biologie moléculaire (aide de la PCR / culture difficile)
- Co pathogènes fréquents
- Interactions virus et GVH

# Observations

Homme, 54 ans  
Aplasie médullaire idiopathique  
Allogreffe MO  
3 mois plus tard GVH TD et peau  
Corticoïdes et Néoral  
Toux, dyspnée, fièvre 38,5°C



Pneumocystose  
Pneumonie virale  
Pneumonie à germes atypiques  
Œdème pulmonaire cardiogénique ou non  
Hémorragie intra-alvéolaire  
Pneumonie médicamenteuse/PHS  
Protéïnose alvéolaire

Infection virale respiratoire basse  
LBA/PCR  
VRS



# Virus VRS

- Infection virale la plus fréquente
- Automne-hiver
- Atteinte d'abord haute (rhinorrhée/sinusite) puis basse (toux sèche > 90%)
- Mortalité attribuable aux pneumonies à VRS 30%-50% chez allogreffes CSH

Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus

Hans H. Hirsch,<sup>1,2</sup> Rodrigo Martino,<sup>3</sup> Katherine N. Ward,<sup>4</sup> Michael Boeckh,<sup>5</sup> Hermann Einsele,<sup>6</sup> and Per Ljungman<sup>7,8</sup>

258 • CID 2013:56 (15 January) • Hirsch et al

**Table 2. Risk Factors of Respiratory Syncytial Virus–Associated Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients**

#### Progression to LRTID

- Lymphopenia  $<0.2 \times 10^9/L$
- Older age
- Mismatched/unrelated donor
- Allogeneic HSCT  $<1$  mo
- Neutropenia  $<500/\mu L$
- No therapy with aerosolized ribavirin + IVIG

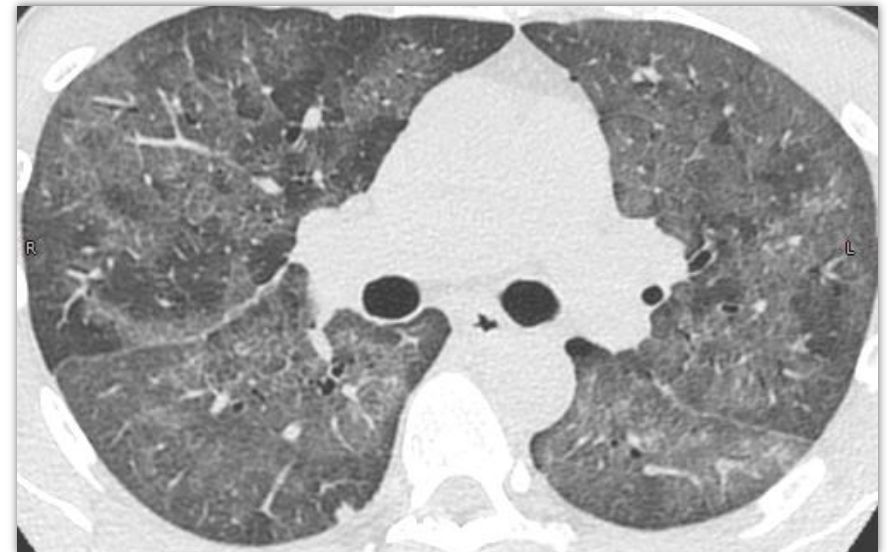
#### Mortality

- Preengraftment
- Lymphopenia  $<0.2 \times 10^9/L$
- Allogeneic HSCT  $<1$  mo
- Severe immunodeficiency
- Older age ( $>65$  y)

Abbreviations: HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; IVIG, intravenous immunoglobulin; LRTID, lower respiratory tract infectious disease.

# Virus VRS

- Isolement virus dans prélèvements respiratoires par PCR-IFI ou culture
- Sensibilité supérieure dans le LBA / prélèvements naso-pharyngés
- Bonne sensibilité de la PCR+++
- TDM-HR : Verre dépoli diffus plus ou moins associé à une micronodulation centrolobulaire



# Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus



VRS

Hans H. Hirsch,<sup>1,2</sup> Rodrigo Martino,<sup>3</sup> Katherine N. Ward,<sup>4</sup> Michael Boeckh,<sup>5</sup> Hermann Einsele,<sup>6</sup> and Per Ljungman<sup>7,8</sup>

**Table 6. Recommendations for Respiratory Syncytial Virus Treatment in Hematological Patients**

- For treatment of RSV, aerosolized ribavirin can be administered as 2 g for 2 h every 8 h or as 6 g over 18 h/d for 7–10 d (**BI**).
- For treatments using aerosolized ribavirin, appropriate precautions should be applied to avoid environmental exposure and thereby potentially teratogenic effects in pregnant healthcare workers and visitors (**AI**).
- Patients on aerosolized ribavirin should be monitored and treated for adverse events including claustrophobia, bronchospasm, nausea, conjunctivitis, and declining pulmonary function (**BI**).
- For treatment of RSV, systemic ribavirin can be administered orally (**BI**) or intravenously for patients unable to take oral medication (10–30 mg/kg body weight in 3 divided doses) (**CI**).
- Patients on systemic ribavirin should be monitored and treated for adverse events including hemolysis, abnormal liver function tests, and declining renal function (**BI**).
- For allogeneic HSCT patients with RSV LRTID or at high risk for RSV LRTID, aerosolized or systemic ribavirin therapy may be combined with IVIG or anti-RSV-enriched antibody preparations (**BI**).

**Table 5. Recommendations for Community-Acquired Respiratory Virus Treatment in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Leukemia Patients**

- Deferral of conditioning therapy should be considered for patients with CARV RTID planned for allogeneic HSCT (**BI**).
- Deferral of conditioning/chemotherapy could be considered for patients with CARV RTID scheduled for chemotherapy of hemato-oncological diseases (**BI**).
- Patients with RSV URTID undergoing allogeneic HSCT or recipients of allogeneic HSCT with risk factors for progression to RSV LRTID and death should be treated with aerosolized or systemic ribavirin and IVIG (**BI**).
- For allogeneic HSCT patients with HPIV LRTID, treatment with aerosolized or systemic ribavirin and IVIG may be considered (**BI**).
- For allogeneic HSCT patients with CARV URTID or CARV LRTID other than RSV or HPM, aerosolized or systemic ribavirin and IVIG treatment cannot be recommended (**CI**).

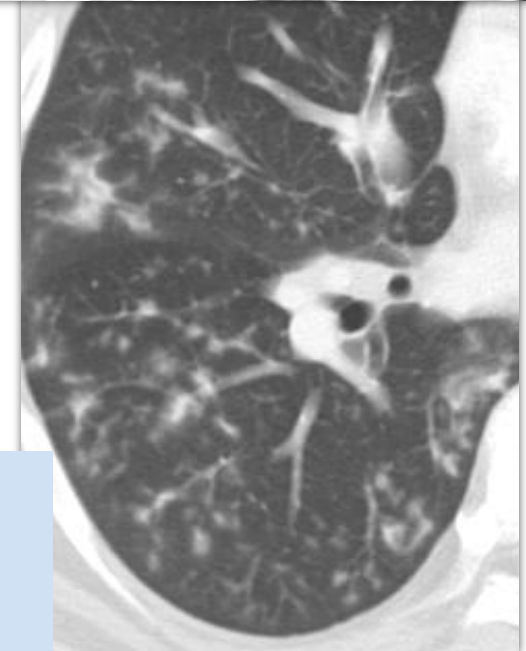
See [Supplementary Table 1](#) for the Infectious Diseases Society of America

Femme, 54 ans  
Aplasia médullaire idiopathique  
Allogreffe de MO  
Néoral et corticoïdes pour GVH cutanée et TD  
Toux , dyspnée, fièvre



Pneumonie fongique  
Pneumonie virale  
Pneumonie bactérienne (*Haemophilus spp.* ,  
*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*)  
(Mycobactéries)

Infection virale respiratoire  
Aspiration naso-pharyngée/  
RT-PCR  
Virus parainfluenza type 3







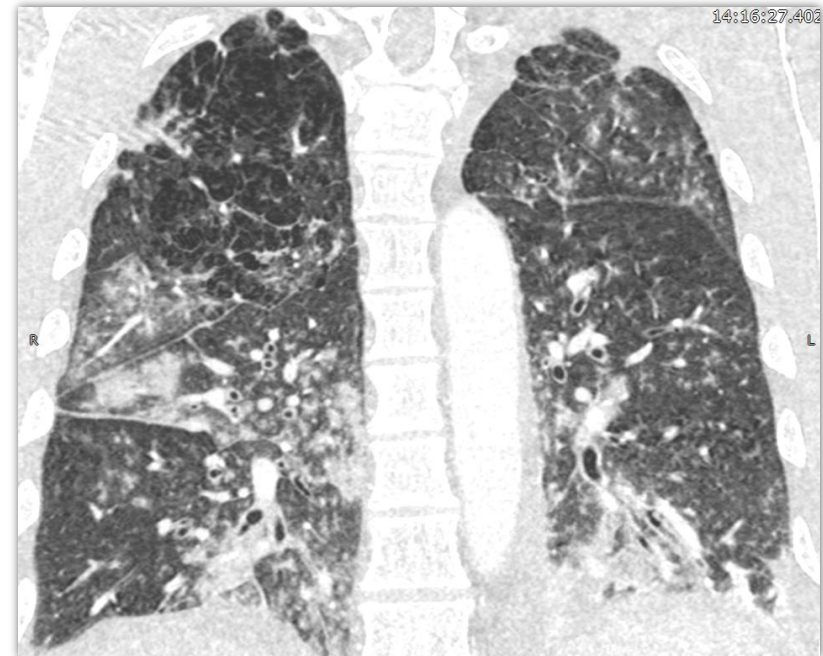
# Virus para-influenza

- Contagiosité +++
- Printemps et été +++
- Incidence : 2 à 7 % dont 25 % avec atteinte des voies respiratoires basses
- Le sérotype 3 est le plus souvent responsable d'infections respiratoires chez les allogreffés de CSH, transplantés pulmonaires et leucémiques
- Issue fatale dans 30 % des atteintes basses chez les patients à risque
- Atteinte haute > 80% puis basse (toux > 90%) et **fièvre rare** (17 à 35% des transplantés pulmonaires)



# Virus para-influenza

- RT-PCR +++
- TDM-HR : micronodules CL plus ou moins bien définis, associés à des zones de condensation alvéolaire « patchy »



# Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for Diagnosis and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus, Parainfluenza Virus, Metapneumovirus, Rhinovirus, and Coronavirus



PIV

Hans H. Hirsch,<sup>1,2</sup> Rodrigo Martino,<sup>3</sup> Katherine N. Ward,<sup>4</sup> Michael Boeckh,<sup>5</sup> Hermann Einsele,<sup>6</sup> and Per Ljungman<sup>7,8</sup>

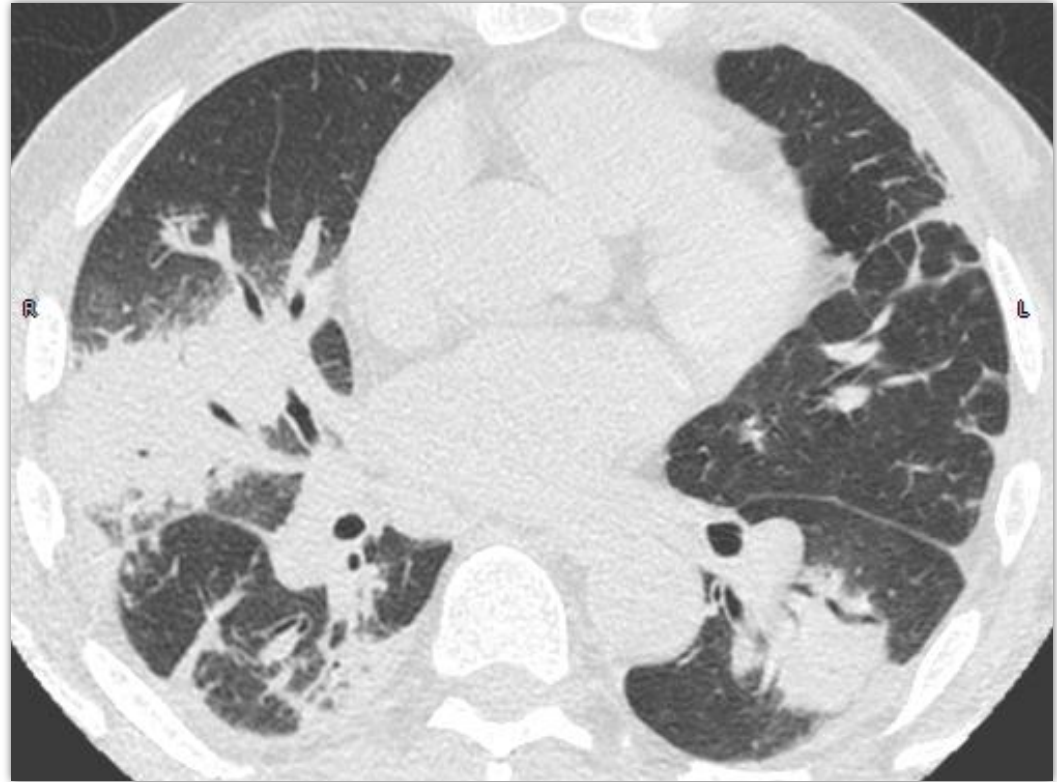
- Facteurs de risque :
  - Forte dose de corticoïdes
  - Neutropénie
  - Lymphopénie
  - Post ACSH immédiat
  - Coinfections

**Table 5. Recommendations for Community-Acquired Respiratory Virus Treatment in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Leukemia Patients**

- Deferral of conditioning therapy should be considered for patients with CARV RTID planned for allogeneic HSCT (**BI**)
- Deferral of conditioning/chemotherapy could be considered for patients with CARV RTID scheduled for chemotherapy of hemato-oncological diseases (**BI**)
- Patients with RSV URTID undergoing allogeneic HSCT or recipients of allogeneic HSCT with risk factors for progression to RSV LRTID and death should be treated with aerosolized or systemic ribavirin and IVIG (**BI**)
- For allogeneic HSCT patients with HPIV LRTID, treatment with aerosolized or systemic ribavirin and IVIG may be considered (**BI**)
- For allogeneic HSCT patients with CARV URTID or CARV LRTID other than RSV or HPIV, aerosolized or systemic ribavirin and IVIG treatment cannot be recommended (**CII**)

See [Supplementary Table 1](#) for the Infectious Diseases Society of America

Femme, 32 ans  
LMH réfractaire  
RP1  
Allogreffe de MO non apparentée  
GVH chronique cutanée  
Sous corticoïdes  
J150 : toux, dyspnée, fièvre



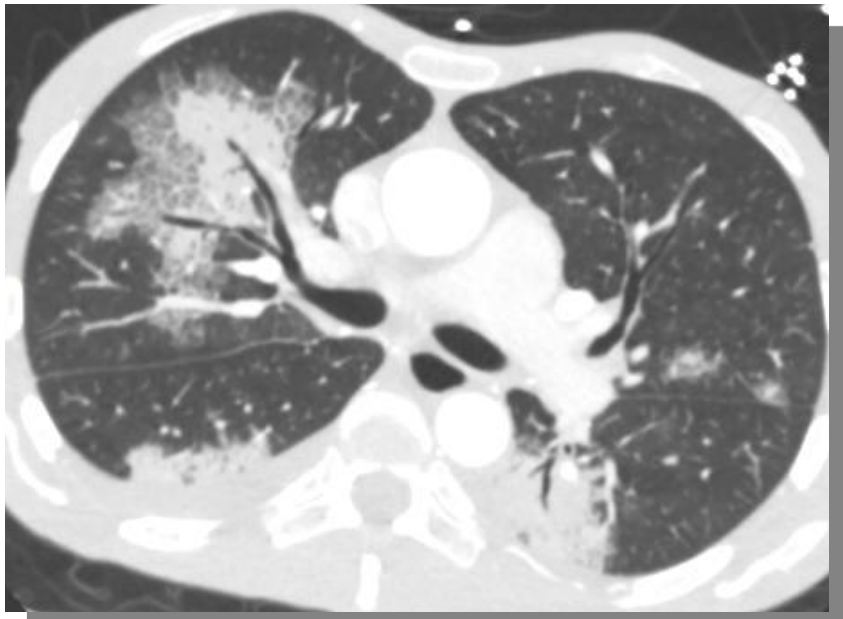
Pneumonie fongique  
Pneumonie bactérienne  
Pneumonie virale  
Pneumonie organisée  
Récidive tumorale  
Toxicité médicamenteuse

Infection virale respiratoire  
LBA et aspiration NP positifs en PCR pour  
virus Influenza A



# Virus influenza

- Risque de morbi/mortalité sévère chez les ID
- Sérotypes A et B rapportés en hiver
- Fièvre, myalgies et signes respiratoires
- FDR : intensité de l'IS et de la lymphopénie
- 9 à 38 % de mortalité
- Isolement par culture ou RT-PCR



TDM-HR :

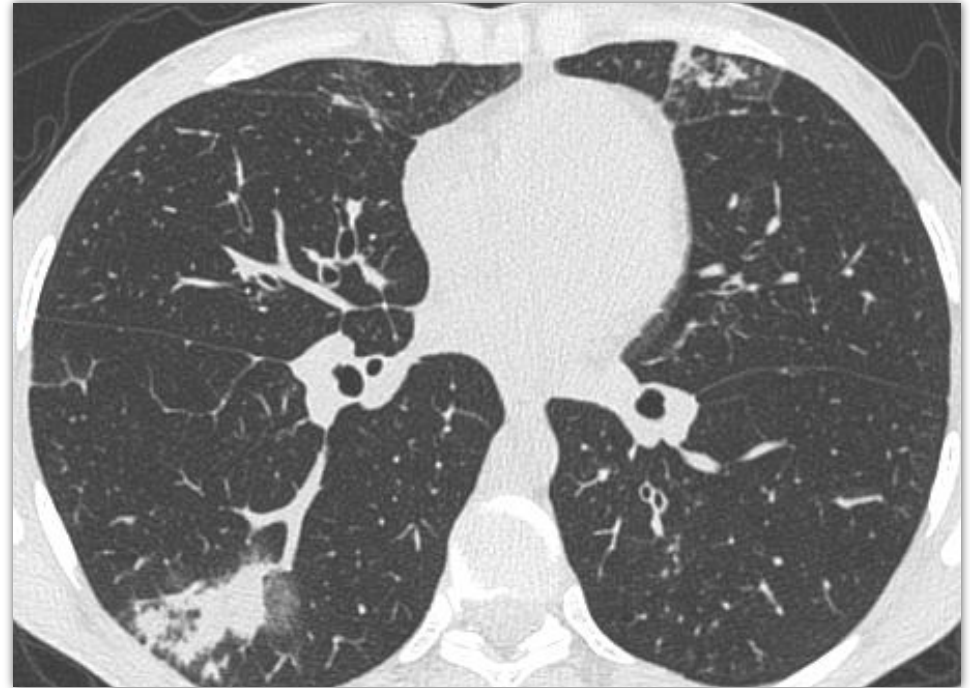
- Condensations alvéolaires diffuses lobaires ou segmentaires
- Evolution vers DAD



# Virus influenza et traitement

- Efficacité du traitement antiviral démontrée chez l'immunocompétent avec amélioration des symptômes si administré dans les 48h
- Amantadine ou rimantadine
- Inhibiteurs de la neuraminidase (zanamivir ou oseltamivir) en même temps actifs sur type A et B
- Absence d'étude randomisée chez les immunodéprimés mais en faveur d'une efficacité de ces traitements
- Prophylaxie annuelle via vaccination chez les immunodéprimés et leur proches

Femme, 36 ans  
LAM3  
J25 induction  
Fièvre sous une antibiothérapie large spectre



Pneumonie fongique (aspergillose, mucormycose)  
Pneumonie virale  
Pneumonie bactérienne moins probable

Infection virale respiratoire basse  
Aspiration bronchique/PCR  
Adénovirus



# Adénovirus

- Morbi/mortalité sévère chez transplantés
- Enfants
- Patients avec greffons déplétés en Lymphocytes T
- Avec GVH aigue
- Lymphopénie profonde ( $< 300/\text{mm}^3$ ) associée à dissémination
- Réactivation d'une infection latente (pas d'implication saisonnière) ou réinfection
- Grande variabilité clinique : toux simple jusqu'à pneumonie extensive (50 % mortalité)
- Tropicisme gastro-intestinal, hépatique, encéphalique et conjonctival

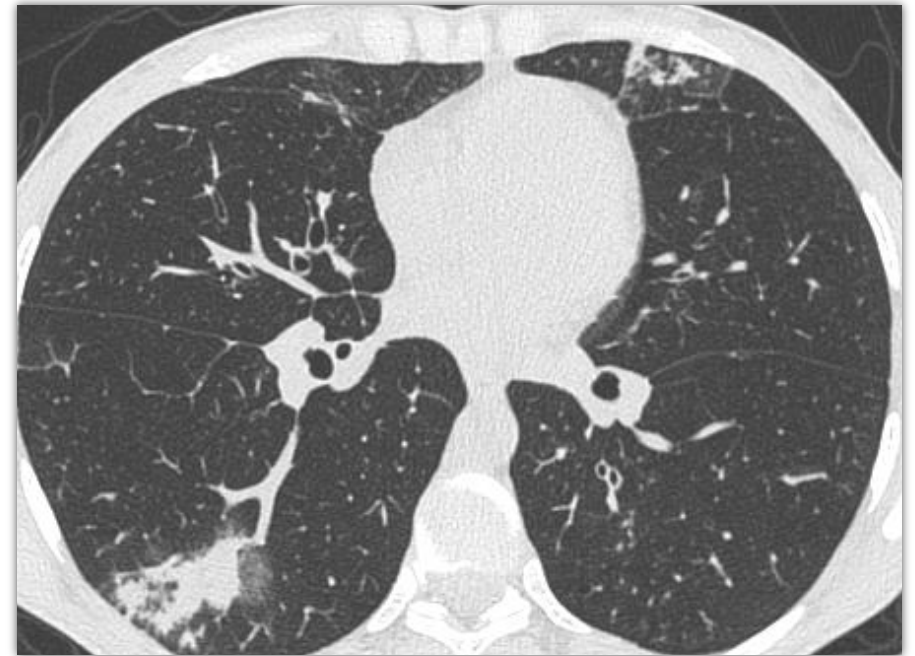




# Adénovirus

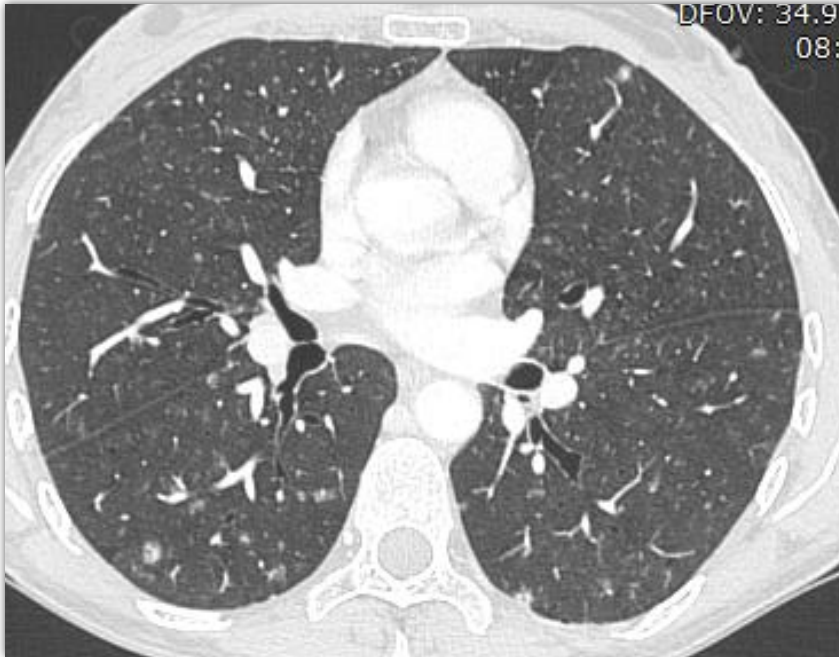
- Isolement par culture virale ou IFD sur prélèvements respiratoires
- PCR quantitatives++++
- TDM-HR : condensations alvéolaires « patchy »

- Peu de données
- Bénéfice du cidofovir sur population de greffes de CSH associée à une levée de l'immunosuppression



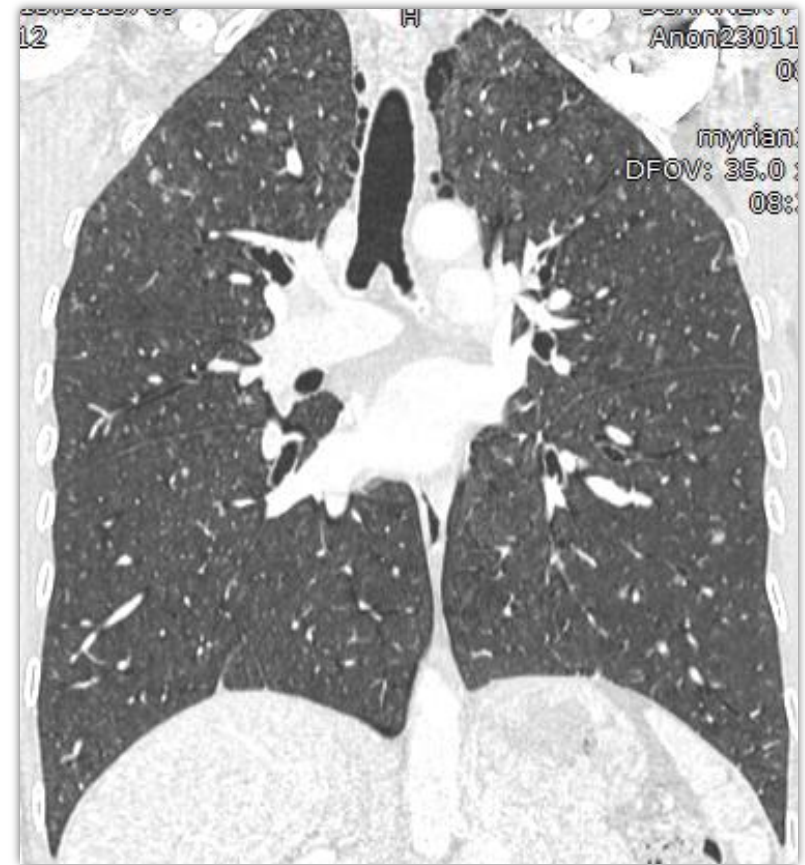


Les autres virus....



Homme , 58 ans  
SMD : tricytopenie  
Vidaza  
Decembre : rhinorrhée, toux productive,  
fièvre

Pneumonie virale  
Pneumonie fongique  
Pneumonie bacterienne (*Haemophilus spp.* ,  
*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*)  
(Mycobactéries)



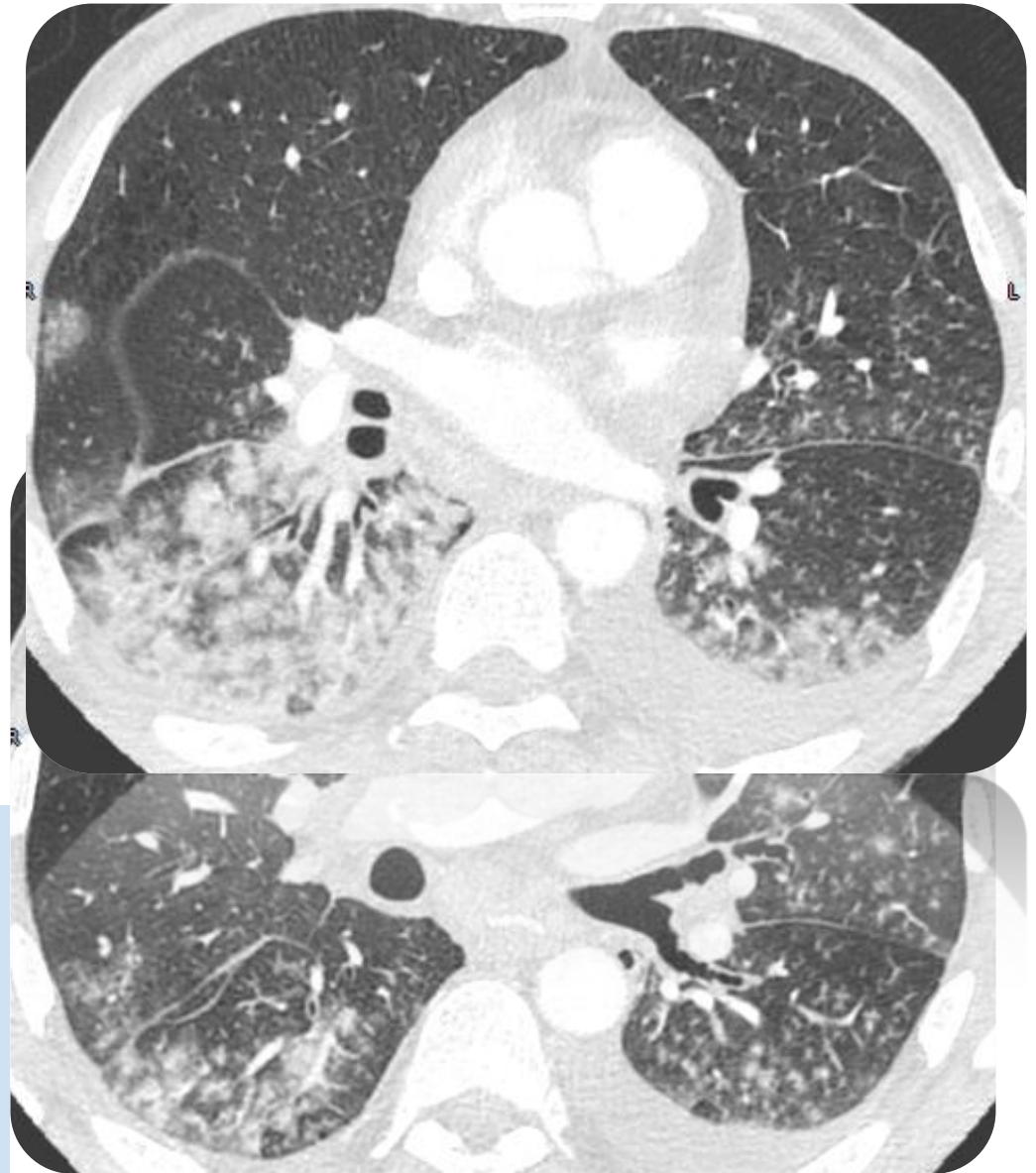
Infection virale respiratoire  
LBA/RT-PCR  
Rhinovirus



# Les autres virus

- Rôle pathogène du Rhinovirus dans les IR basses mal défini
  - Souvent associé à un copathogène
  - Pas de tt spécifique
- Même chose pour les coronavirus, bocavirus, entérovirus...

Homme, 52 ans  
LMNH en RP2  
Allogreffe CSP familial  
Corticoïdes / GVH cutanée (grade II)  
Déc. : Toux, dyspnée, fièvre



Pneumonie fongique  
Pneumonie virale  
Pneumonie bactérienne (*Haemophilus spp.*,  
*Pseudomonas aeruginosa*,  
*Staphylococcus aureus*)  
(Mycobactéries)

Infection virale respiratoire basse  
Aspiration bronchique/PCR  
human Metapneumovirus

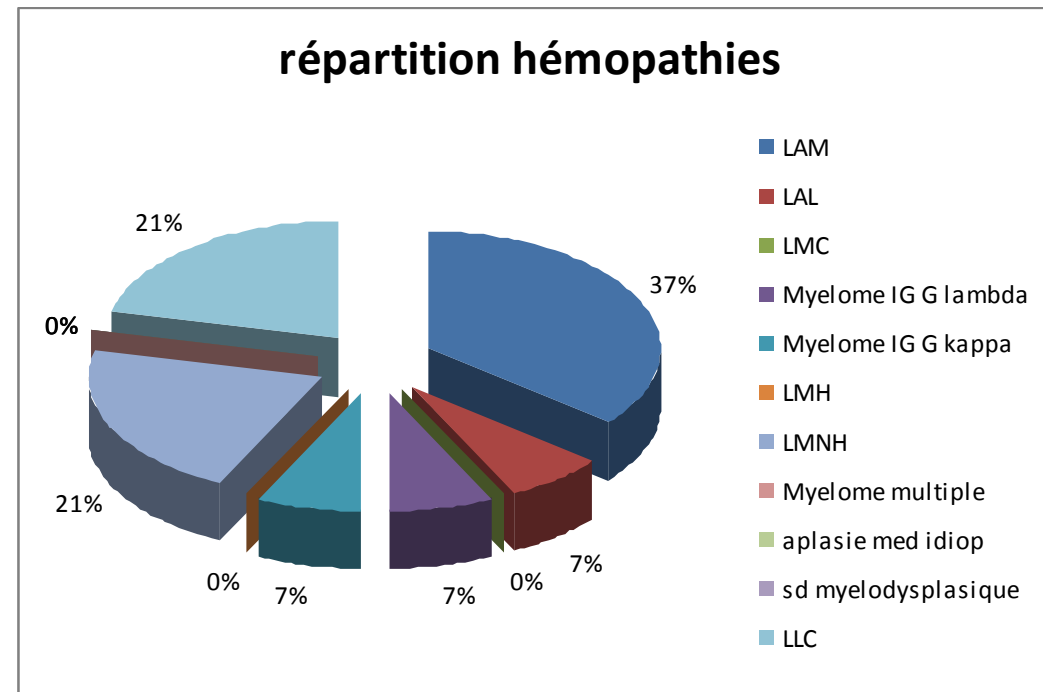


# Focus sur le Métapneumovirus

- hMPV isolé par la première fois en 2001 chez des enfants
- Virus à ARN de la famille des *Paramyxoviridae* (proche du VRS)
- 2<sup>ème</sup> cause l'IRB chez l'enfant (20% des PN), 10 % des IRB de l'adulte
- Fréquence équivalente à celle du VRS ou du virus de la grippe
- Evolution péjorative rapportée chez l'ID, pouvant favoriser la survenue de rejet (greffe du poumon)

- Etude rétrospective
- Pneumologie, Saint Louis , Poitiers, janvier 1999 – décembre 2010
- 14 patients - hémopathie sous jacente - diagnostic d' Infection respiratoire basse à hMPV

	<b>n=14</b>
<b>Âge moyen</b>	54 (14-78)
Sexe masculin	11/14
Période hivernale	10/14 (70%)
Communautaire	11/14 (79%)
Post allogreffe	6/14
<b>Délai/greffe (médiane)</b>	4,3 mois
<b>RC/rechute/M résiduelle</b>	6/2/6



# Signes cliniques

	<b>n=14</b>
Atteinte IRB isolée	8/14 (57%)
Atteinte IRB et IRH	6/14 (42%)
<b>Chronologie des symptômes</b>	
Atteinte IRH puis IRB	6/6
<b>Intervalle entre IRH puis IRB</b>	4 jours [3-5]
<b>Co-infections</b>	2/14 (Rhinovirus)

	<b>n=14</b>
Fièvre	12 (86%)
<b>Signes respiratoires</b>	
- toux	14 (100%)
- dyspnée	12 (86%)
- wheezing	12 (86%)
- expectoration	9 (64%)
<b>Signes ORL</b>	
- obstruction nasale	3/6 (50%)
- rhinorrhée	6/6 (100%)
- irritation pharyngée	0
- irritation laryngée	0
<b>Auscultation</b>	
- normale	3 (21%)
- crépitants	9 (64%)
- ronchis	2 (14%)
- sibilants	1 (7%)
- squeaks	1 (7%)



# Signes biologiques

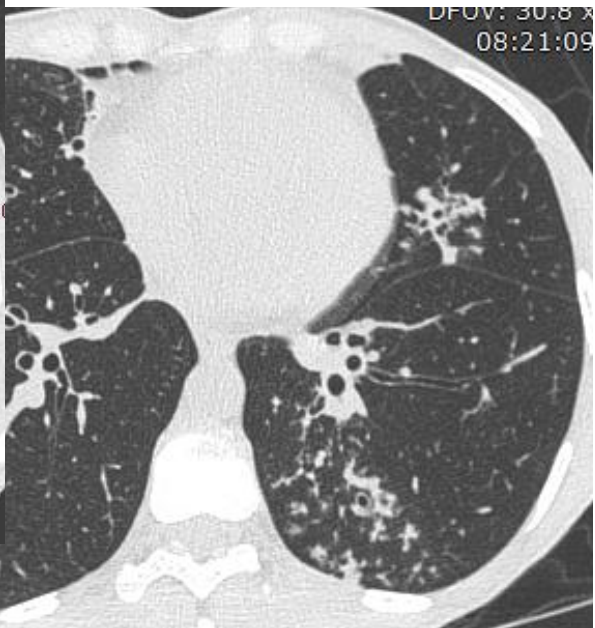
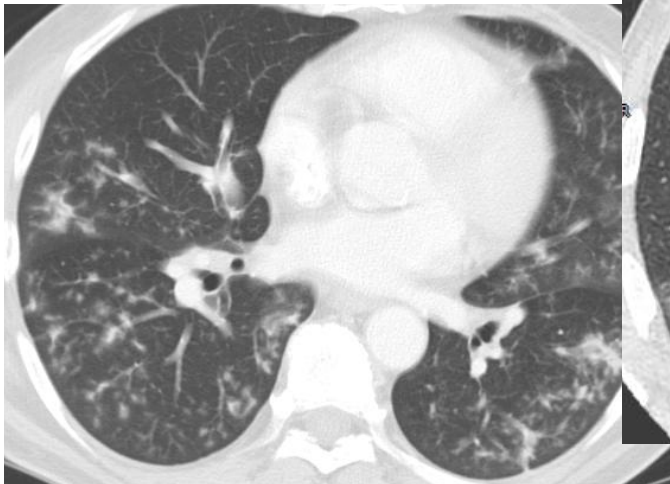
	n=14
<b>Signes biologiques</b>	
- Lymphopénie (<600/mm <sup>3</sup> )	8/12 (67%)
- Neutropénie (<1000/mm <sup>3</sup> )	2/12 (17%)
- Hypoδ < 5g/l	5/6 (71%)

	n=14
<b>Diagnostic</b>	12 (86%)
<b>Nombre de LBA</b>	7/14
- Isolement hMPV LBA	3/7
<b>Technique</b>	
- PCR	2/3
- IFI	1/3
<b>Nombre d' aspirations bronchiques</b>	7/14
- Isolement hMPV	2/7
<b>Technique</b>	
- PCR	2/2
- IFI	0
<b>Aspirations naso-pharyngées</b>	12/14
- Isolement hMPV	10/12
<b>Technique</b>	
- PCR	6/10
- IFI	4/10
<b>Nb aspi NP négatives / LBA positifs</b>	2

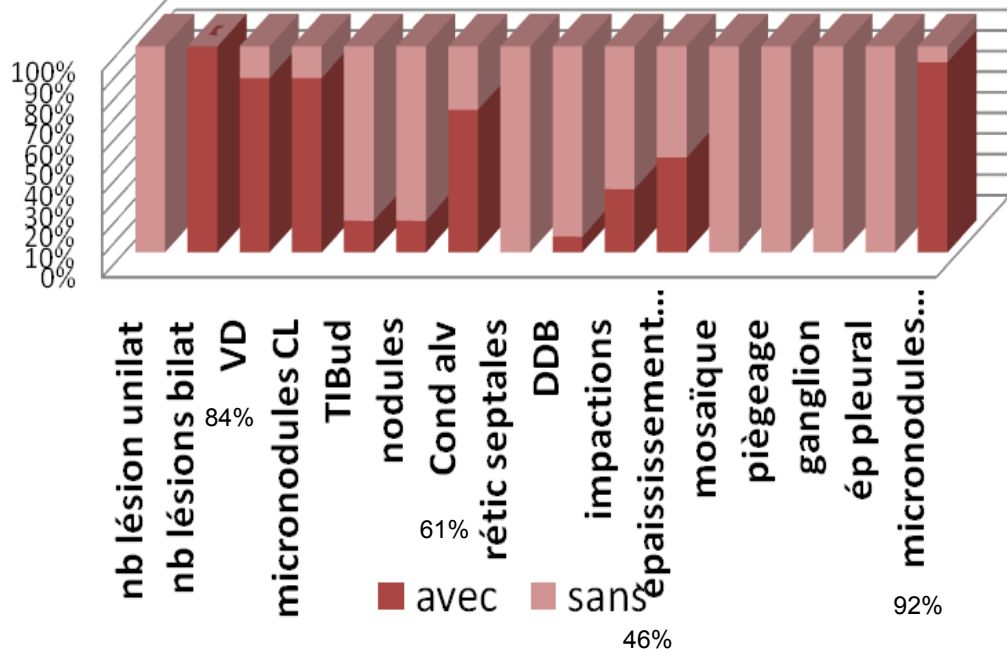




# Signes radiologiques



### Répartition des lésions

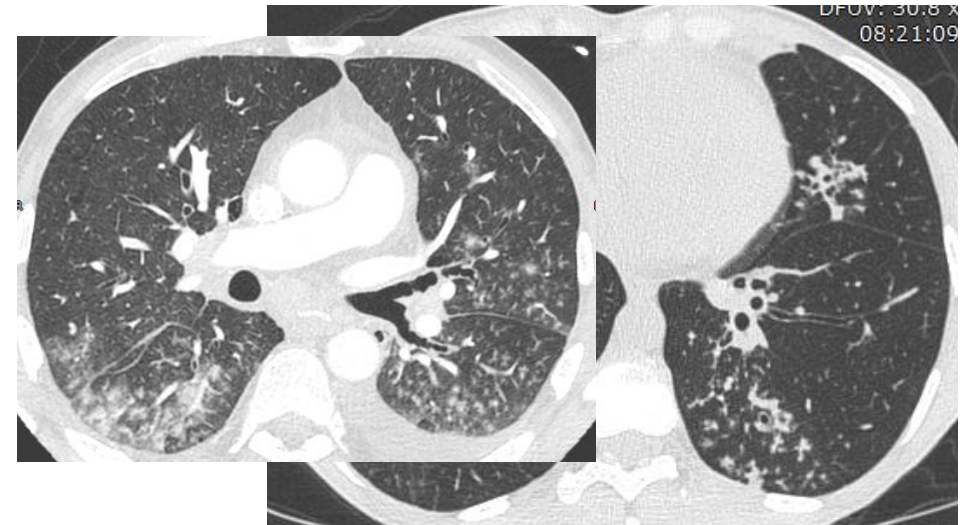
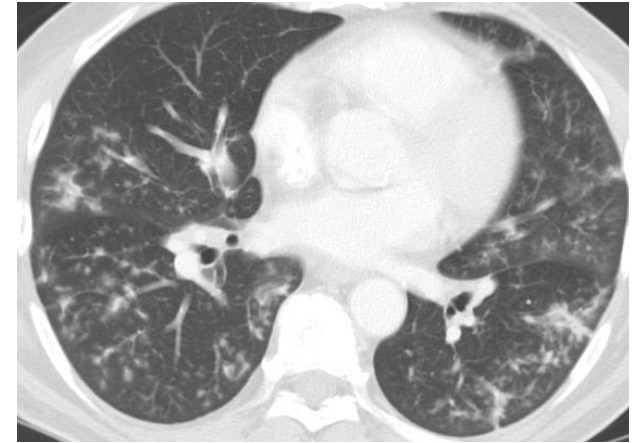
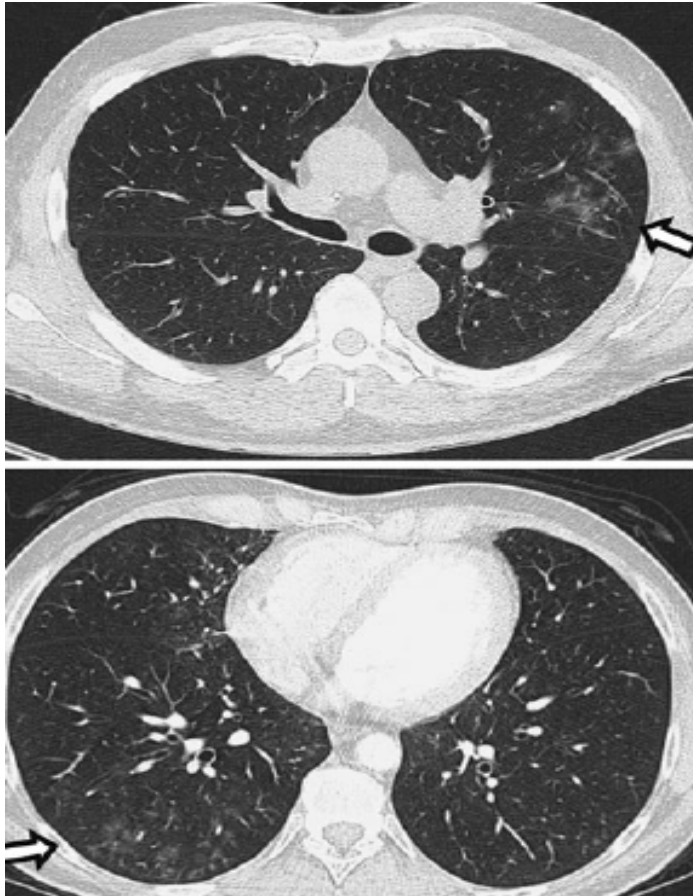


# Discussion / caractéristiques radiologiques

## Human metapneumovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

A. Egli · C. Bucher · A. Dumoulin · M. Stern · A. Buser · L. Bubendorf · M. Gregor · P. Servida · G. Sommer · J. Bremerich · A. Gratwohl · N. Khanna · A. F. Widmer · M. Battagay · M. Tamm · H. H. Hirsch · J. P. Halter

Infection (2012) 40:677–684



in Fig. 1. Although CT findings are unspecific for viral infections, ground-glass pattern opacities were the most frequent findings, detected in 7/8 patients,

92% micronodulation centrolobulaire à contours flous, diffuse



# Discussion / Prise en charge thérapeutique



## Human metapneumovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

A. Egli · C. Bucher · A. Dumoulin · M. Stern · A. Buser · L. Bubendorf · M. Gregor · P. Servida · G. Sommer · J. Bremerich · A. Gratwohl · N. Khanna · A. F. Widmer · M. Battegay · M. Tamm · H. H. Hirsch · J. P. Halter

Infection (2012) 40:677-684

	n=8 IRB
<b>Traitements spécifiques</b>	
- immunoglobulines	8/8 (21 j)
- ribavirine orale	6/8 (17 j)
- anticorps sp	0
- corticoïdes	0
<b>Complications/Ribavirine</b>	4/8 (hémolyse/ Transfusions)
<b>ISSUE du patient</b>	
- admission en réanimation	1/8
- ventilation	1 (V. invasive)
- vivant	7/8

-Médiane post-allogreffe : 473 jours  
-4/8 sous IS pour GVH  
-8/8 Lymphopénie (médiane 778/mm<sup>3</sup>)

	n=14 IRB
<b>Traitements spécifiques</b>	
- immunoglobulines	1/14
- corticoïdes	0
- ribavirine	0
- anticorps sp	0
<b>ISSUE du patient</b>	
- admission en réanimation	2/14
- ventilation	1/2(VNI)
- vivant	14/14

-6/14 post-allogreffe  
-Médiane post-allogreffe : 129 jours  
-9/14 sous IS  
-10/14 Lymphopénie < 600mm<sup>3</sup>



## Discussion / prise en charge thérapeutique

- hMPV possède les caractéristiques biochimiques communes aux paramyxovirus (VRS)
  - Administration de ribavirine en aérosols ou en IV
  - Association à des immunoglobulines polyvalentes ou sp
  - Corticothérapie systémique
- A ce jour aucun vaccin, agent antiviral ou préparation d'immunoglobulines n'a été approuvé chez l'homme pour traiter les infections à hMPV



## APPROCHE DIAGNOSTIQUE DES PNEUMONIES VIRALES EN HEMATOLOGIE

- Les virus peuvent être responsables à eux seuls d'infections respiratoires basses
- Les virus peuvent être responsables d'infections respiratoires basses à tout stade d'immunodépression
- La lymphopénie profonde, le post allogreffe immédiat (< 1 mois) sont des facteurs associés forts +++,
- « Pattern » radiologique non spécifique mais orientant : micronodulation CL floue diffuse +++ et infection basse à hMPV
- Modalités thérapeutiques? Réel bénéfice à traiter ou prévenir toutes les infections virales respiratoires?

**Isolement+++**  
**Adapter une stratégie thérapeutique à chaque cas**  
**MERCI à VOUS**

