



# Infections des pathologies pulmonaires chroniques

Les nouveautés de l'année  
1<sup>er</sup> décembre 2017

Dr Hélène MORISSE PRADIER  
Praticien hospitalier  
Service de Pneumologie  
CHU de Rouen

# Conflit d'intérêts

- Aucun



## Infections des pathologies pulmonaires chroniques

Les nouveautés de l'année

# BPCO

# ***BMC infectious diseases***

Is Bulpa criteria suitable for the diagnosis of probable invasive pulmonary Aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease? A comparative study with EORTC/ MSG and ICU criteria

Linna Huang<sup>1†</sup>, Hangyong He<sup>2†</sup>, Jingjing Jin<sup>2,3†</sup> and Qingyuan Zhan<sup>1,4\*</sup>

## **Rationnel**

- 3 critères diagnostiques pour le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive (API):
  - ***Bulpa criteria***: patients BPCO.
  - ***EORTC/ MSG criteria*** : immunodépression / néoplasie solide ou transplantation de moelle
  - ***Intensive care unit criteria (ICU)*** : diagnostic en USI

## **Patients et méthodes**

171 BPCO hospitalisés USI pour DRA d'avril 2006 à août 2013 (*China-Japan Friendship Hospital, Beijing*)

- **59 patients BPCO sévères inclus dans l'étude**
  - Inclusion: BPCO stade Gold III et IV, > 50 ans, + 1 TDM thoracique durant l'hospitalisation en USI
  - Exclusion: néoplasie, hémopathie, VIH, immunosuppresseurs

**Critère Bulpa le plus adapté des 3 pour le diagnostic d'API pour les patients BPCO en soins intensifs?**

1/ De Pauw B, et al. *Revised definitions of invasive fungal disease from the EORTC/MSG Consensus Group*. Clin Infect Dis. 2008

2/ Vandewoude KH, et al. *Clinical relevance of Aspergillus isolation from respiratory tract samples in critically ill patients*. Crit Care. 2006

3/ Bulpa P, et al. *Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J. 2007



# Méthodes

**API probable / présumée: A + B+ C**

|   | <b>EORTC/ MSG Criteria<sup>[1]</sup></b>  | <b>Bulpa Criteria <sup>[2]</sup></b>   | <b>ICU Criteria <sup>[3]</sup></b>   |
|---|---|--|--|
| <b>A</b><br><b>Facteurs liés à l'hôte</b>           | 1/ Neutropénie (< 0,5G/l>10j)<br>2/ Allogreffe<br>3/ Corticoïdes > 0,3 mg/kg/j > 3 S<br>4/ Immunosuppression T: ciclosporine, antiTNF<br>5/ déficit immunitaire héréditaire | 1/ BPCO stade GOLD III ou IV<br>2/ Corticostéroïdes (sans critère de dose, administration ou durée)      | 1/ Neutropénie < 0,5 G/l<br>2/ Néoplasie / hémopathie / Corticoïdes > 20 mg/j<br>4/ Déficit immunitaire congénital ou acquis   |
| <b>B</b><br><b>Données cliniques/ radiologiques</b> | TDM: lésion avec signe du halo, croissant gazeux ou cavité  | 1/ Exacerbation persistante malgré antibiothérapie adaptée<br><br>2/ Détérioration radiologique < 3 mois | 1/ Clinique <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fièvre réfractaire &gt; 3 j / AB</li> <li>- Dyspnée</li> <li>- Hémoptysie</li> <li>- DRA</li> <li>- Pleurésie</li> </ul> 2/ TDM anormal |
| <b>C</b><br><b>Données mycologiques</b>             | 1/ Culture (ou ED) VAI<br>2/ GM Sérum (0,5 ng/ml) ou GM LBA (0,8 ng/ml)   | 1/ Culture (ou ED) VAI<br>2/ Sérologie aspergillaire<br>3/ 2 GM sérum positives                          | Culture (ou ED) VAI  |

1/ De Pauw B, et al. *Revised definitions of invasive fungal disease from the EORCT/MSG Consensus Group*. Clin Infect Dis. 2008

2/ Vandewoude KH, et al. *Clinical relevance of Aspergillus isolation from respiratory tract samples in critically ill patients*. Crit Care. 2006

3/ Bulpa P, et al. *Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J. 2007





| 59 patients   | Critères Bulpa | Critères ICU | Critères EORTC/<br>MSG | p       |
|---|----------------|--------------|------------------------|---------|
| API prouvée<br>histologiquement<br>N=5 patients               | 5 (100%)       | 3 (60%)      | 1 (20%)                | 0,036   |
| Culture VAI<br>Aspergillus<br>N=18 patients                   | 18 (100%)      | 10 (55,6%)   | 4 (22,2%)              | < 0,001 |
| Culture VAI Aspergillus<br>ou GM sérum / LBA<br>N=24 patients | 20 (83,3%)     | 10 (41,7%)   | 4 (16,7%)              | < 0,001 |
| Population totale<br>N=59 patients                            | 20 (33,9 %)    | 10 (16,9%)   | 4 (6,8%)               | 0,001   |

Taux d'aspergilloses probables:  
**BULPA > ICU > EORCT/MSG**

| 59 patients   | Critères Bulpa | Critères ICU | Critères EORTC/<br>MSG | p       |
|---|----------------|--------------|------------------------|---------|
| API prouvée<br>histologiquement<br>N=5 patients               | 5 (100%)       | 3 (60%)      | 1 (20%)                | 0,036   |
| Culture VAI<br>Aspergillus<br>N=18 patients                   | 18 (100%)      | 10 (55,6%)   | 4 (22,2%)              | < 0,001 |
| Culture VAI Aspergillus<br>ou GM sérum / LBA<br>N=24 patients | 20 (83,3%)     | 10 (41,7%)   | 4 (16,7%)              | < 0,001 |
| Population totale<br>N=59 patients                            | 20 (33,9 %)    | 10 (16,9%)   | 4 (6,8%)               | 0,001   |

Taux d'aspergilloses probables:  
**BULPA > ICU > EORCT/MSG**

# Résultats

## Principales raisons d'absence de diagnostic d'aspergillose probable retenu en fonction des 2 autres critères

- Critères EORTC: 20 / 24 patients non classés
  - Dosage ou durée corticoïdes / TDM
- Critères ICU: 14 / 24 patients non classés
  - Dose corticoïdes ou pas le critère culture VAI

**Table 3** Reasons for the non-classification of patients by the three criteria in population two

| Reason for diagnosis failure | EORTC/ MSG Criteria (n = 20) | Bulpa Criteria (n = 4) | ICU Criteria (n = 14) |
|------------------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Dose of steroid              | 0 (0%)                       | 0 (0%)                 | 9 (64.3%)             |
| Course of steroid            | 6 (30%)                      | 0 (0%)                 | 0 (0%)                |
| Dose and course of steroid   | 2 (10%)                      | 0 (0%)                 | 0 (0%)                |
| Typical CT findings          | 1 (5%)                       | 0 (0%)                 | 0 (0%)                |
| Steroid and CT               | 11 (55%)                     | 0 (0%)                 | 0 (0%)                |
| BALF GM                      | 0 (0%)                       | 4 (100%)               | 0 (0%)                |
| Positive LRTs culture        | 0 (0%)                       | 0 (0%)                 | 1 (7.1%)              |
| Steroid and LRTs culture     | 0 (0%)                       | 0 (0%)                 | 4 (28.6%)             |



# Limites / conclusion

- Limites
  - Faible nombre d'API prouvées pour valider la robustesse diagnostique des critères de Bulpa.
- Bénéfice à des critères plus sensibles (BPCO en USIR)
  - ↓ retard diagnostic
  - Intègrent BPCO comme facteur de risque d'AI
    - 30 à 70 % non sévèrement immunodéprimés en USI <sup>[1]</sup>
  - Présentation TDM <sup>[1,2]</sup> :
    - Halo ou excavation: 5 à 17% des BPCO
    - Infiltrats: 76 %
    - Moins d'angio-invasion

## Bulpa Criteria

BPCO stade GOLD III ou IV  
Corticostéroïdes (sans  
critère de dose,  
administration ou durée)

1/ **Exacerbation**  
**persistante** malgré  
antibiothérapie adaptée

2/ **Détérioration**  
**radiologique**

1/ Culture (ou ED) VAI  
2/ Sérologie aspergillaire  
3/ 2 GM sérum positives

1/ Meersseman W, et al. *Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy*. Am J Respir Crit Care Med. 2004

2/ Huang L, et al. *Values of radiological examinations for the diagnosis and prognosis of invasive bronchial-pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary diseases*. Clin Respir J. 2016

# Plos one

## Microbiome balance in sputum determined by PCR stratifies COPD exacerbations and shows potential for selective use of antibiotics

Kirobi Haldar<sup>1</sup>, Mona Bafadhel<sup>1,2,oa</sup>, Kelvin Lau<sup>1,3,ob</sup>, Adam Berg<sup>1,3</sup>, Brenda Kwambana<sup>1,oc</sup>, Tatiana Kebabdzé<sup>4</sup>, Mohammadali Yavari Ramsheh<sup>1</sup>, Bethan Barker<sup>1,2</sup>, Pranabashis Haldar<sup>1,2</sup>, Sebastian Johnston<sup>4</sup>, Julian M. Ketley<sup>3</sup>, Christopher E. Brightling<sup>1,2,5</sup>, Michael R. Barer<sup>1,2,6\*</sup>

- **Rationnel**

- Mieux identifier les patients BPCO qui bénéficieraient de l'antibiothérapie lors des exacerbations
- Etude du microbiome BPCO: séquençage 16S [1,2]:
  - 2 groupes phylogénétiques majeurs (> 80% ADNr16s): *Gammaproteobacteria* et *Firmicutes*
    - Exacerbation: dysbiose: ↓ diversité bactérienne, ↑ Proteobacteria [3].
- **Etude du ratio *Gammaproteobacteria/Firmicutes* chez BPCO**

- **Méthode**

- Etude observationnelle prospective monocentrique population BPCO (*Glenfield Hospital, Leicester, UK*).
- 58 BPCO:
  - 4 *Sputum*: temps stable (S), exacerbation: J0, J14 et J42
  - Examen clinique, SGRQ, biologie, culture standard, PCR virale.
  - Etude ARNr 16S, amorces pour étude du ratio *Gammaproteobacteria/Firmicutes*

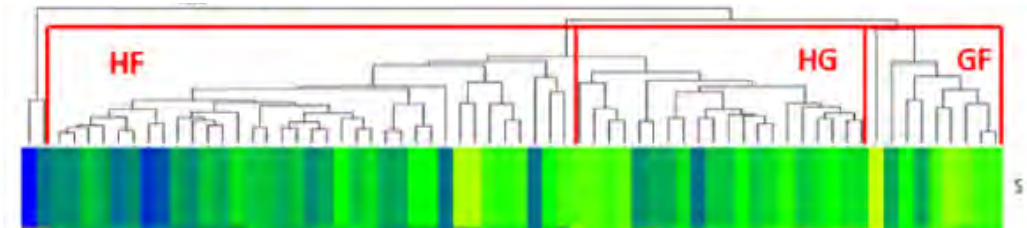
1/ Wang Z, et al. *Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations*. **Eur Respir J**. 2016

2/ Haldar K, et al. *S16 Molecular profiling of the airway microbiome in COPD*. **Thorax**. 2011

3/ Dickson RP et al. *The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases*. **Lancet**. 2014

# Résultats

- **264 sputum : 58 patients (66 exacerbations)**
  - 68,8 ans, 39% fumeurs, VEMS 47%
  - GOLD 1+2: 51 %
  - GOLD 3: 33%, GOLD 4: 16%.
  - 3 exacerbations annuelles moy



Blue shows Firmicute dominance and yellow Gammaproteobacterial dominance.

- **Analyse du ratio G:F état stable**
  - 3 sous groupes
    - HG: High *Gammaproteobacteria*, n = 20
    - HF: High *Firmicutes*, n = 35
    - GF: équilibre G/F, n = 9
  - Pas d'association avec âge, VEMS, GOLD, tabagisme.
  - Sous groupe HF: ↑ SGRQ et exacerbations l'année précédente (4 vs 2,2)

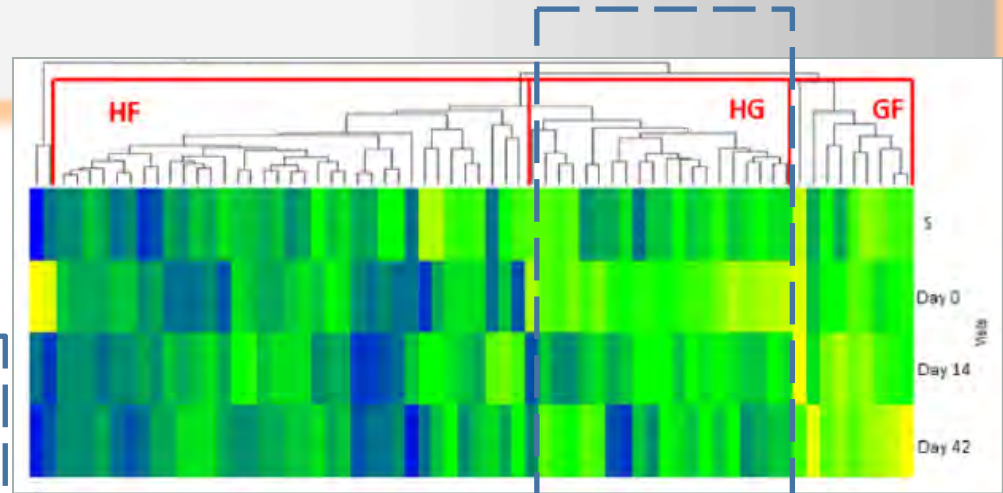
Table 2. Comparison of patient characteristics between G:F clusters.

|                            |                                  | HF (n = 30) | HG (n = 17) | GF (n = 9) | p     |
|----------------------------|----------------------------------|-------------|-------------|------------|-------|
|                            | Age                              | 69.7 (1.7)  | 67.9 (2.6)  | 68.1 (1.4) | 0.78  |
|                            | Male, n(%)                       | 24 (80%)    | 13 (76%)    | 8 (88%)    | 0.74  |
|                            | Current smokers, n(%)            | 13 (43%)    | 6 (35%)     | 3 (33%)    | 0.8   |
|                            | pack year history                | 43 (5)      | 46 (6)      | 46 (10)    | 0.93  |
|                            | Exacerbation over preceding year | 4 (0.5)     | 2.2 (0.4)   | 2.0 (0.5)  | 0.01  |
|                            | BMI, kg/m2                       | 26.6(0.9)   | 27 (1.0)    | 25.9 (1.4) | 0.86  |
|                            | ICS (BDP equivalent) dose, mcg   | 1489(122)   | 1257(163)   | 1533(185)  | 0.13  |
|                            | SGRQ score                       | 57.1 (2.6)  | 45.2 (5.4)  | 43.7 (5.6) | 0.038 |
| Disease severity           | GOLD 1+2                         | 15 (50%)    | 11 (65%)    | 4 (44%)    | 0.84  |
|                            | GOLD 3                           | 10 (33%)    | 4 (23%)     | 3 (33%)    |       |
|                            | GOLD 4                           | 5 (17%)     | 2 (12%)     | 2 (22%)    |       |
| *Treatment at exacerbation | Antibiotics and steroids         | 20 (57%)    | 11 (55%)    | 4 (45%)    | 0.12  |
|                            | Steroids only                    | 2 (6%)      | 1 (5%)      | 3 (33%)    |       |
|                            | Antibiotics only                 | 13 (37%)    | 8 (40%)     | 2 (22%)    |       |

# Résultats

- Exacerbations**

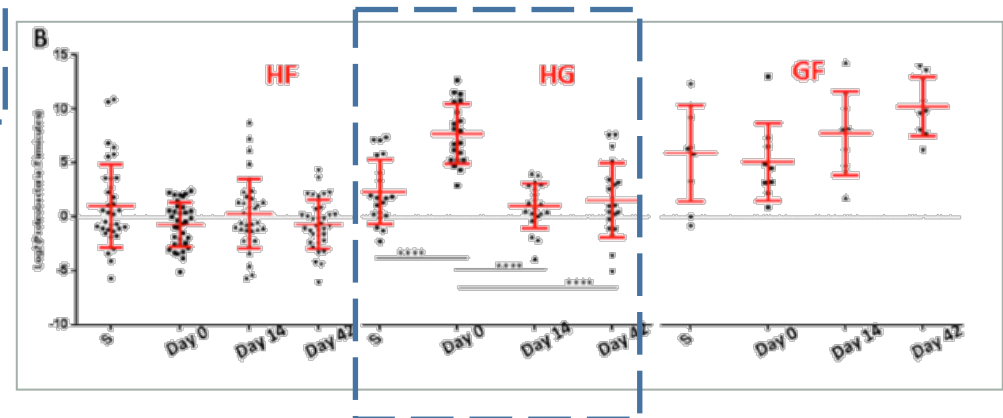
- HF: ratio stable
- GF: tendance à ↑
- HG: ↑ significative du ratio G:F
  - Dès J0
  - ↑ *Gammaproteobacteria*, ↓ *Firmicutes*
  - Retour équilibre à la rémission
  - Indication à une antibiothérapie : accélérer restauration l'équilibre du microbiome.



Blue shows *Firmicute* dominance and yellow *Gammaproteobacterial* dominance.

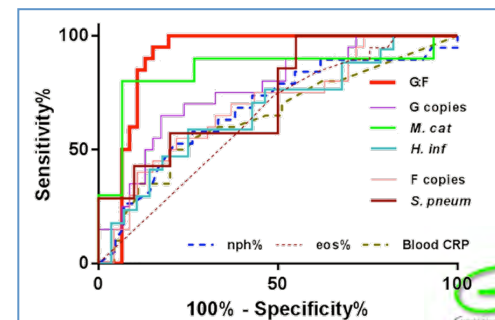
- PRC virus**

- 15/66 exacerbations
- Pas de corrélation entre détection virus et cluster HG/HF/GF (22%)



- Courbe ROC**

- Ratio G:F meilleur marqueur pour identifier le sous groupe HG (que CRP, VEMS, Il1β)
  - Cut off 2.67
  - Se: 100%, Sp 80%



# Limites / conclusion

- Limites
  - Nombre de patients inclus (petites populations dans sous groupes)
  - Analyse de plusieurs exacerbations chez un même sujet.
- Approche moléculaire : évaluation dynamique du microbiome
  - Nouveau biomarqueur pour guider l'indication de l'Abth
    - Sous population BPCO susceptible de réponse aux AB: HG
    - Délai de résultats compatible avec la décision thérapeutique
    - Logique d'épargne antibiotique.



## Infections des pathologies pulmonaires chroniques

Les nouveautés de l'année

## Asthme

# Allergy Asthma Et Immunol Research

## Effects of Immunoglobulin Replacement on Asthma Exacerbation in Adult Asthmatics with IgG Subclass Deficiency

Joo-Hee Kim,<sup>1</sup> Young-Min Ye,<sup>2</sup> Ga-Young Ban,<sup>2</sup> Yoo-Seob Shin,<sup>2</sup> Hyun Young Lee,<sup>2</sup> Young-Hee Nam,<sup>3</sup> Soo-Keol Lee,<sup>3</sup> You Sook Cho,<sup>4</sup> Seung-Hun Jang,<sup>1</sup> Ki-Suck Jung,<sup>1</sup> Hae-Sim Park<sup>2\*</sup>

### • Rationnel

- Infections respiratoires: trigger exacerbations asthmatiques
  - Etude randomisée substitution IgG 1 à 2 G/kg/mois: pas de preuve <sup>[1]</sup>
- Asthme peut être associé à des déficits en sous classes d'IgG <sup>[1]</sup>
  - Pas d'étude dans sous groupe asthmatiques + déficit immunitaire humoral sous classes IgG.

### • Patients et méthodes

- Etude Coréenne multicentrique ouverte phase III, Janvier 2013 à Février 2016
  - Adultes Asthmatiques (Définition clinique, fonctionnelle (GINA))
    - Modérés à sévères (*Expert Panel Report 3*)
    - Non contrôlés avec ttt maximal:  $\geq 2$  exacerbations annuelles
    - Déficit en sous classe IgG (-2DV) (*International Union of Immunological Societies*).
- Schéma de l'étude
  - 6 mois d'observation / 6 mois supplémentation mensuelle 0,4 g/kg/mois / 6 mois surveillance post ttt

1/ Almun LM, et al. *Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial.* J Allergy Clin Immunol 1999

# Résultats

- 30 patients inclus: 24 ont complétés l'étude
  - Age médian de 54,6 ans, 92% femmes
  - 8 % fumeurs, 8% ex, 83% non fumeurs
  - Asthme modérés (45 %) à sévères (44%)
  - Contrôle partiel (52%), non contrôlé (41%)
  - VEMS 73,4 %  $\pm$  23,1 %
- Parmi les différents déficits en sous classes
  - Le plus fréquent: IgG3 (77%)

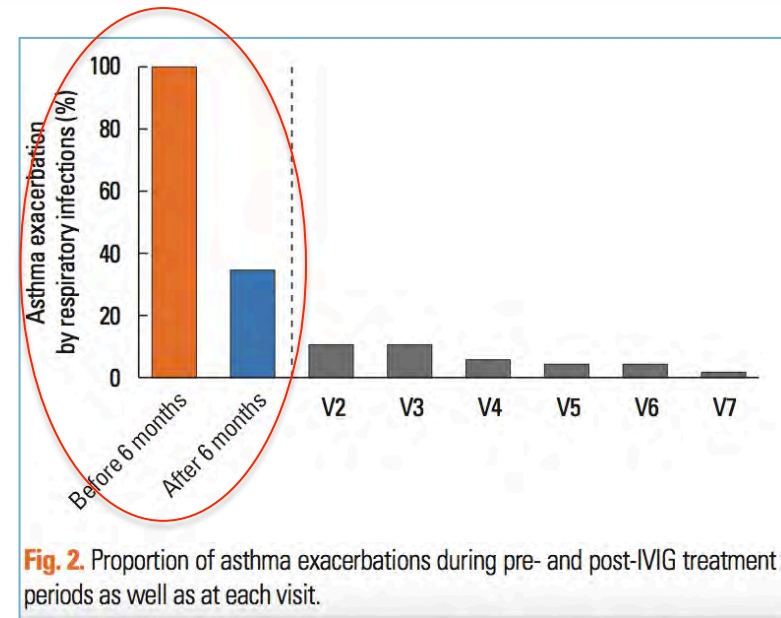
|                                 | PP<br>n=24 | ITT<br>n=30 |
|---------------------------------|------------|-------------|
| Type of IgG subclass deficiency |            |             |
| IgG1 deficiency                 | 6 (25.0)   | 6 (20.0)    |
| IgG2 deficiency                 | 8 (33.0)   | 8 (27.0)    |
| IgG3 deficiency                 | 18 (75.0)  | 23 (77.0)   |
| IgG4 deficiency                 | 1 (4.0)    | 1 (3.0)     |



# Résultats: substitution

## Réduction significative

- Taux d'exacerbations :
  - $2.46 \pm 1.96$  à  $1.04 \pm 1.46$  ( $p=0,012$ )
- Consultations non programmées ( $p=0,029$ )
- Hospitalisations non programmées ( $p=0,008$ )

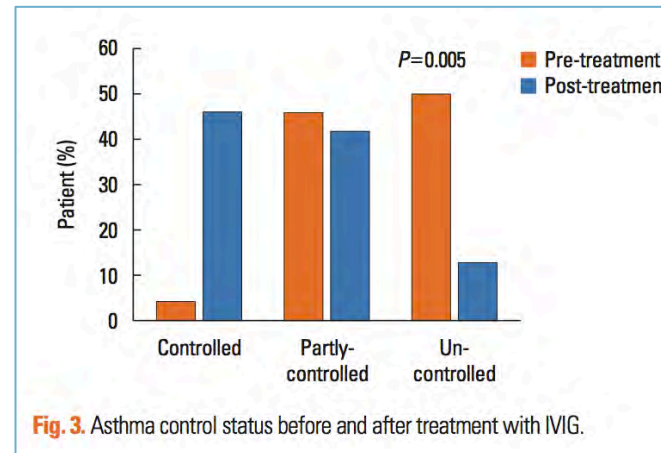


**Fig. 2.** Proportion of asthma exacerbations during pre- and post-IVIG treatment periods as well as at each visit.

|  | Before 6 months | After 6 months  | Paired Differences (Base-After) | Pvalue |
|--|-----------------|-----------------|---------------------------------|--------|
| No. of infection related asthma exacerbation | $2.46 \pm 1.96$ | $1.04 \pm 1.46$ | $1.42 \pm 2.54$                 | 0.012  |
| Acute sinusitis                              | $0.33 \pm 0.82$ | $0.00 \pm 0.00$ | $0.33 \pm 0.82$                 | 0.057  |
| Pneumonia                                    | $0.17 \pm 0.38$ | $0.00 \pm 0.00$ | $0.17 \pm 0.38$                 | 0.043  |
| Common cold                                  | $1.88 \pm 1.39$ | $1.04 \pm 1.46$ | $0.83 \pm 2.12$                 | 0.067  |
| Other  | $0.08 \pm 0.28$ | $0.00 \pm 0.00$ | $0.08 \pm 0.28$                 | 0.162  |
| No. of asthma attack                         | $2.58 \pm 1.72$ | $1.71 \pm 2.39$ | $0.88 \pm 2.36$                 | 0.083  |
| Oral corticosteroid                          | $1.58 \pm 1.10$ | $1.63 \pm 2.22$ | $-0.04 \pm 2.14$                | 0.925  |
| Unscheduled visit                            | $0.38 \pm 0.65$ | $0.04 \pm 0.20$ | $0.33 \pm 0.70$                 | 0.029  |
| ER visit                                     | $0.25 \pm 0.61$ | $0.00 \pm 0.00$ | $0.25 \pm 0.61$                 | 0.056  |
| Hospitalization                              | $0.38 \pm 0.58$ | $0.04 \pm 0.20$ | $0.33 \pm 0.56$                 | 0.008  |

# Résultats: substitution

- ↑ taux de patients contrôlés, ↓ patients non contrôlés
- ↑ questionnaires qualités de vie dès 8<sup>ème</sup> Semaine



- Pas modification fonction respiratoire, épargne cortisonique
- Effets secondaires
  - 6 EI sévère: Gastroentérite, herpes, anorexie, sinusite.
    - Aucun retenu comme imputable au ttt substitutif
  - Effets secondaires ttt substitutif
    - Maux de tête (n=5), rash (n=2), myalgies (n=2) ne conduisant pas arrêt ttt.

# Limites, conclusion

- Limites
  - Petit échantillon, population Coréenne
  - Période courte de suivi
  - Pas d'étude du retentissement saisonnier
- Ttt substitutif
  - Cibler les patients asthmatiques + déficit en sous classes IgG.
    - Modérés à sévères
    - Non contrôlés avec traitement maximal.
    - Phénotype exacerbateur fréquent.
    - L'hiver?



Infections des pathologies  
pulmonaires chroniques

Les nouveautés de l'année

**Dilatations bronchiques**

# Respiratory Medicine, 2017

## Anti-*Pseudomonas aeruginosa* IgG antibodies and chronic airway infection in bronchiectasis

Guillermo Suarez-Cuartin <sup>a, b</sup>, Alex Smith <sup>c</sup>, Hani Abo-Leyah <sup>c</sup>, Ana Rodrigo-Troyano <sup>a, b</sup>, Lidia Perea <sup>b</sup>, Silvia Vidal <sup>b</sup>, Vicente Plaza <sup>a, b</sup>, Thomas C. Fardon <sup>c</sup>, Oriol Sibila <sup>a, b, 1</sup>, James D. Chalmers <sup>c, \*, 1</sup>

### Rationnel

- Identifier les patients DDB infectés chronique à pyocyanique.
  - Ac anti-pyocyanique: outil diagnostic?

### Patients & Méthodes

- Etude prospective, adultes DDB, UK entre 2012 et 2015.
  - Exclusion: déficits immunitaires humoraux profonds substitués, CF, ABPA, mycobactériose active.
- 408 patients, suivi 12 mois
  - 2 groupes de patients : Présence / absence d'infection chronique pyocyanique.
    - Infection chronique :  $\geq 2$  ECBC + pyo en 1 an (3 mois d'intervalle) et/ou un échec d'éradication [1].

[1] S. Finch, et al. *A comprehensive analysis of the impact of Pseudomonas aeruginosa colonisation on prognosis in adult bronchiectasis*, Ann. Am. Thorac. Soc. 2015.

# Résultats: 408 patients

- Caractéristiques
  - 50 % femmes, 65.4 ans
  - DDB idiopathiques: 43.9 %, post infectieuses: 19.6%
  - VEMS moyen: 70.7 % th, score BSI: 7.6 points
  - **14.7% (n= 60) infection chronique à pyocyanique**
    - > exacerbations (4 Vs 1, p<0.001), ↑ dyspnée (3 vs 2 mMCR, p<0.001)
    - VEMS inférieur 55.3 Vs 72.5 % (p<0.001)
    - ↑ BSI et FACED, ↑ SGRQ (42.9 Vs 62.3).

**Table 1**  
Demographics and clinical characteristics of bronchiectasis patients with and without chronic airway infection of *Pseudomonas aeruginosa*.

|                                    | No chronic Pa infection (N = 348) | Chronic Pa infection (N = 60) | P value |
|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------|
| Age                                | 67 (58–73.5)                      | 70 (62–75)                    | 0.06    |
| Female (n,%)                       | 215 (61.8%)                       | 32 (53.3%)                    | 0.21    |
| Smoking status (n,%)               |                                   |                               |         |
| Never                              | 213 (61.2%)                       | 40 (66.7%)                    | 0.46    |
| Ex-smoker                          | 124 (35.6%)                       | 17 (28.3%)                    |         |
| Current                            | 11 (3.2%)                         | 3 (5%)                        |         |
| MRC dyspnea score                  | 2 (1–3)                           | 3 (2.3–4)                     | <0.001  |
| FEV <sub>1</sub> (% predicted)     | 72.5 (56.3–90.2)                  | 55.3 (37.9–80.7)              | <0.001  |
| FVC (% predicted)                  | 83.4 (70.9–99.1)                  | 73.3 (59.4–92)                | 0.003   |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> )           | 25.2 (22.3–28.9)                  | 25 (22.2–27.7)                | 0.31    |
| Aetiology (n,%)                    |                                   |                               |         |
| Idiopathic                         | 152 (43.7%)                       | 27 (45%)                      | 0.41    |
| Post-infective                     | 71 (20.4%)                        | 9 (15%)                       |         |
| ABPA                               | 28 (8%)                           | 8 (13.3%)                     |         |
| Asthma                             | 15 (4.3%)                         | 0 (0)                         |         |
| COPD                               | 16 (4.6%)                         | 3 (5%)                        |         |
| CTD                                | 22 (6.3%)                         | 3 (5%)                        |         |
| Immunodeficiency                   | 19 (5.5%)                         | 2 (3.3%)                      |         |
| IBD                                | 8 (2.3%)                          | 2 (3.3%)                      |         |
| Others                             | 17 (4.9%)                         | 6 (10%)                       |         |
| Prior exacerbations (n)            | 1 (0–2)                           | 4 (3–7)                       |         |
| BSI score                          | 6.0 (4–8)                         | 14.5 (11.3–17)                | <0.001  |
| FACED score                        | 1 (1–3)                           | 5 (4–5)                       | <0.001  |
| SGRQ score<br>mean (±SD)           | 42.9 (21.9)                       | 62.31 (21.1)                  | <0.001  |
| Anti-Pa IgG levels (ELISA unit/10) | 1.3 (0.6–3.1)                     | 6.2 (4.6–10.2)                | <0.001  |

# Résultats: Ac anti-pyocyaniques

- Patients avec infection chronique à pyocyanique
  - Taux IgG ↑ : 6.2 vs. 1.3 U,  $p < 0.001$ .
  - Cut Off: 2.96 U (ROC 0.87) Se 95%, Sp 74,4%
- Sérologie positive
  - 97% des patients infectés chroniques
  - Patients non infectés chroniques: 25.6 % (89/348 patients)
    - Absence de différence : sévérité de DDB, qualité de vie, VEMS.
    - 11.2 % (n=10) positivité de ECBC l'année à pyocyanique
      - 6 patients devenus porteur chroniques.

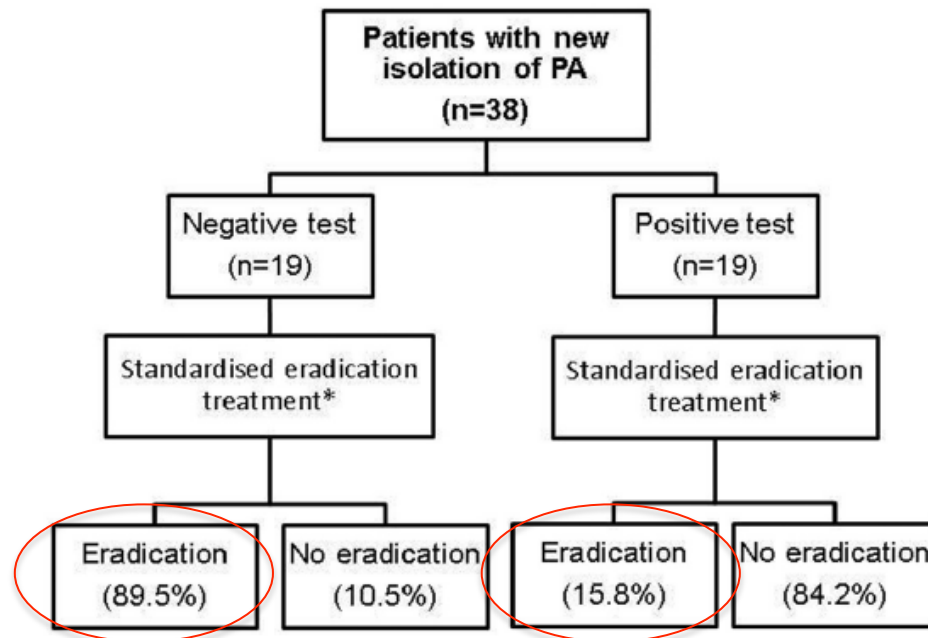
**Table 2**

Sensitivity, specificity and positive and negative predictive values for the Anti-PA IgG test in all subjects and excluding patients with chronic *Haemophilus influenzae* airway infection.

|                        | Sensitivity | Specificity | Positive predictive value | Negative predictive value | AUROC |
|------------------------|-------------|-------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| All patients (n = 408) | 95%         | 74.4%       | 39%                       | 98.9%                     | 0.87  |

# Résultats: suivi des patients non infectés chroniques

- 38 ECBC primo-colonisés à pyocyanique au cours de l'année de suivi
  - 50 % IgG antipyocyanique négatifs
  - Protocole d'éradication (100%)
    - Ciprofloxacine 14 jours puis 14 jours ttt IV et 3 mois coli inhalée





# Discussion, conclusion

- *Pseudomonas aeruginosa* : rôle important dans la pathogenèse des DDB
  - Marqueurs de l'inflammation ↑, sévérité, chute VEMS comme dans l'étude [1,2]
- Sérologie anti-pyocyanique
  - Bon outil diagnostique pour identifier les patients infectés chronique à pyocyanique
    - Se 95%, Sp 74.4% dans l'étude.
    - Se 96 % et Sp 83% infection à pyocyanique [3].
  - Séronégatif: marqueur de succès du traitement d'éradication
  - Séropositif: sévérité de maladie.

[1] S. Finch, et al. *A comprehensive analysis of the impact of Pseudomonas aeruginosa colonisation on prognosis in adult bronchiectasis*, Ann. Am. Thorac. Soc. 2015.

[2] M.A. Martínez-García, et al. *Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Chest 2007

[3] T. Pressler et al. *Diagnostic significance of measurements of specific IgG antibodies to Pseudomonas aeruginosa by three different serological methods*, J. Cyst. Fibros. 2009



Infections des pathologies  
pulmonaires chroniques

Les nouveautés de l'année

**Transplantation pulmonaire**

# Journal of Heart and Lung Transplantation, 2017

## Pentraxin 3 levels in bronchoalveolar lavage fluid of lung transplant recipients with invasive aspergillosis

Dima Kabbani, MD,<sup>a</sup> Archana Bhaskaran, MBBS,<sup>b</sup> Lianne G. Singer, MD,<sup>c</sup> Alyajahan Bhimji, PhD,<sup>d</sup> Coleman Rotstein, MD,<sup>d</sup> Shaf Keshavjee, MD,<sup>e</sup> W. Conrad Liles, MD, PhD,<sup>f</sup> and Shahid Husain, MD, MS<sup>d</sup>

### • Rationnel / objectifs

- API: complication grave et fréquente chez les patients transplantés pulmonaires.
  - Diagnostic difficile infection / colonisation (RR x 11 API dans les 6 mois) [1,2]
  - Galactomananne GM: risque de faux positif: 20% .
- Pentraxine 3: PRR (*Pattern Recognition Receptor*), immunité innée
  - ↑ site inflammation (études greffe rénale, sepsis graves [3])
  - Dosage simultané: marqueur de l'infection ≠ colonisation: marqueur discriminant?

### • Méthodes

- Etude rétrospective (décembre 2008 à juin 2014)
- Concentration PTX3 dans 322 LBA de 151 patients transplantés + 9 sujets sains
  - LBA systématiques 85% (J14, S6, M3, M6, M9, M12, M18) ou sur point d'appel 11%

1/ Iversen M, et al. *Aspergillus infection in lung transplant patients: incidence and prognosis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007

2/ Cahill BC, et al. *Aspergillus airway colonization and invasive disease after lung transplantation*. Chest 1997

3/ Imai N, et al. *Pentraxin-3 expression in acute renal allograft rejection*. Clin Transplant 2012

# Résultats: Caractéristiques des patients

- 322 LBA (151 LTR + 9 contrôles)
  - Tx pulmonaire
    - FPI 45%
    - Emphysème 24%
    - Mucoviscidose 20%
  - 20 % de rejet aigu cellulaire (BTB)
  - 15 % prélèvement + bactériens (70 % pyocyanique)
  - 15 % de culture aspergillus + (48/322)

**Table 2** Microorganisms Identified in BAL Fluid

| BAL cultures ( <i>N</i> = 313)              | <i>n</i> (%) |
|---|--------------|
| Bacterial growth                            | 46 (14.7)    |
| <i>Pseudomonas</i>                          | 31           |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                | 9            |
| Others                                      | 6            |
| <i>Aspergillus</i> growth                   | 48 (15.3)    |
| Bacterial and <i>Aspergillus</i> growth     | 10 (3.2)     |
| <i>Aspergillus</i> and non-pathogenic molds | 11 (3.5)     |
| Non- <i>Aspergillus</i> molds               | 5 (1.6)      |
| Non-pathogenic molds                        | 41 (13.1)    |

BAL, bronchoalveolar lavage.

|  |                  |
|--|------------------|
| Patients ( <i>N</i> = 151)                         |                  |
| Age, years, median (IQR)                           | 57.2 (41.9–63.8) |
| Male sex, <i>n</i> (%)                             | 82 (54.3)        |
| Underlying disease, <i>n</i> (%)                   |                  |
| COPD/emphysema                                     | 36 (23.8)        |
| Interstitial lung disease                          | 68 (45.1)        |
| Cystic fibrosis                                    | 30 (19.9)        |
| Others   | 17 (11.3)        |
| Type of lung transplant, <i>n</i> (%)              |                  |
| Double   | 130 (86.1)       |
| Single   | 21 (13.9)        |
| CMV status, <i>n</i> (%)                           |                  |
| D <sup>+</sup> /R <sup>-</sup>                     | 41 (27.2)        |
| R <sup>+</sup>                                     | 89 (58.9)        |
| D <sup>-</sup> /R <sup>-</sup>                     | 21 (13.9)        |
| Bronchoscopy ( <i>N</i> = 313)                     |                  |
| Reason for bronchoscopy, <i>n</i> (%)              |                  |
| Surveillance                                       | 267 (85.3)       |
| Diagnostics  | 34 (10.9)        |
| Not available                                      | 12 (3.8)         |
| Histopathology ACR, <i>n</i> (%)                   |                  |
| No ACR   | 169 (54.0)       |
| Minimal  | 62 (19.8)        |
| Mild   | 4 (1.3)          |
| Days from transplant to bronchoscopy, median (IQR) | 257 (92–371)     |

ACR, acute cellular rejection; CMV, cytomegalovirus; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; D, donor; IQR, interquartile range; R, recipient.

# Aspergilloses invasives et colonisation

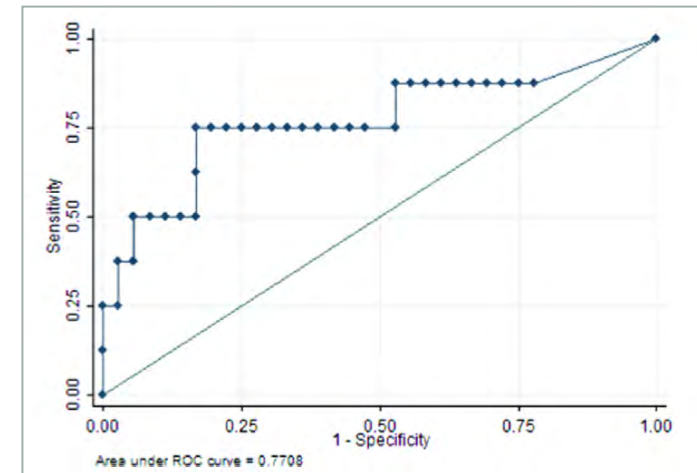
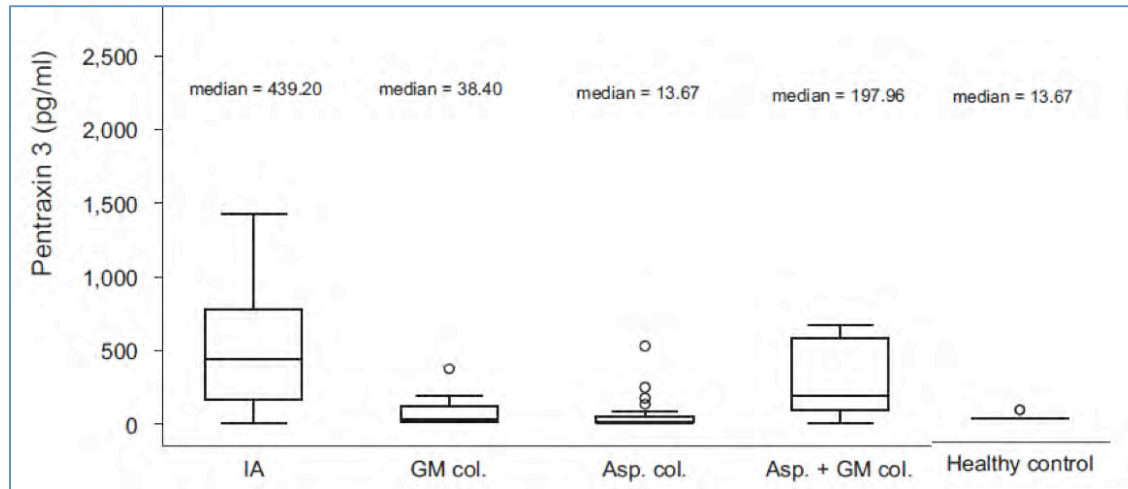
| <i>Aspergillus</i> diagnosis         | Number of episodes (%) | Anti-fungal pre-BAL | Anti-fungal post-BAL |
|--------------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|
| IA (IPA + TB)                        | 15 (4.8)               | 6/15                | 9/15                 |
| <i>Aspergillus</i> colonization      | 28 (9.0)               | 1/28                | 4/28                 |
| GM + <i>Aspergillus</i> colonization | 10 (3.2)               | 0/10                | 10/10                |
| GM colonization <sup>a</sup>         | 17 (5.5)               | 4/17                | 3/17                 |

- **API : n= 15** (probables ISHLT): 3 GM + culture + / 7 cultures + / 5 GM +
- ***Aspergillus* + GM: n= 10**: 10 instaurations de ttt
- **Colonisation aspergillaire: n= 28**  
(*Aspergillus* culture + patient asymptomatique  $\emptyset$  sécrétions endobronchiques  $\emptyset$  modification Rx )
  - Parmi 24 patients non traités par antifongiques: 0 aspergillose.
- **Colonisation GM: n=17**  
(GM > 0,5 LBA + patient asymptomatique  $\emptyset$  sécrétions endobronchiques  $\emptyset$  modification Rx )
  - Parmi 10 patients non traités par antifongiques: 1 aspergillose.

1/ Segal BH, et al. *Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: MSG and EORTC consensus criteria.* Clin Infect Dis 2008.

2/ Husain S, et al. *A 2010 working formulation for the standardization of definitions of infections in cardiothoracic transplant recipients.* J Heart Lung Transplant 2011

# Valeurs de PTX3



Colonisation GM +: Cutoff de 312 pg/ml Se 75% Sp 83%  
 Colonisation *Aspergillus*: Cutoff :319 pg/ml, Se 73% Sp 86%

**Table 4** BAL PTX3 Median Values and Interquartile Range Between Different *Aspergillus* Syndromes

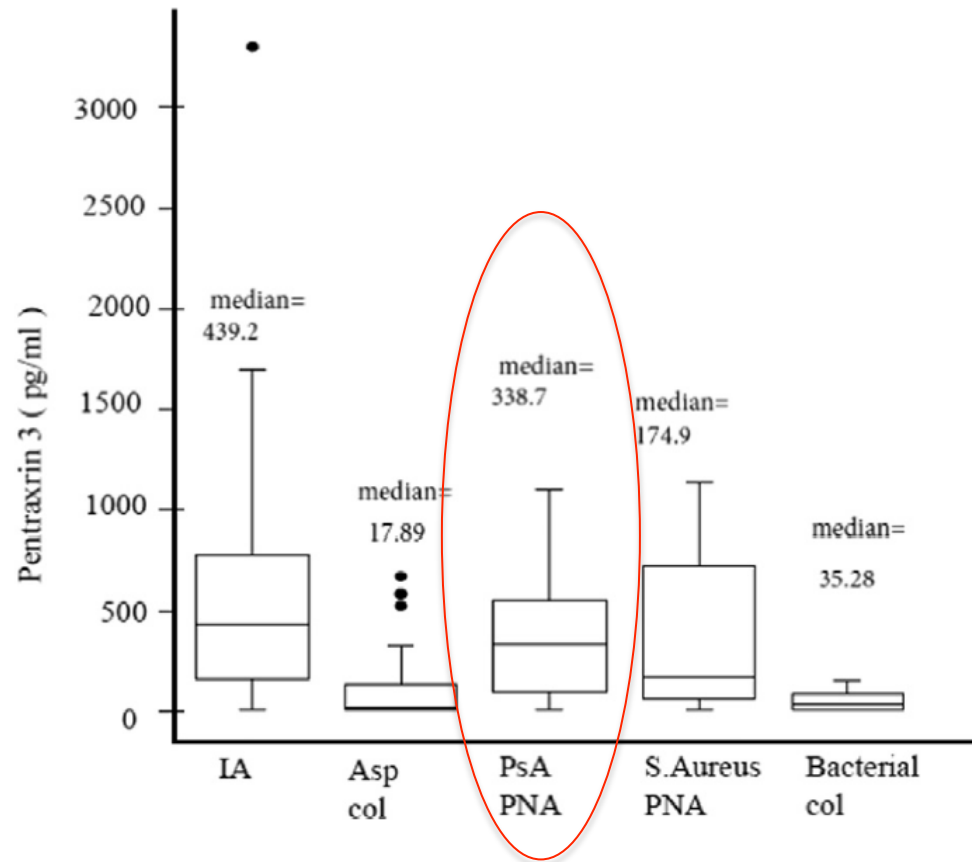
| <i>Aspergillus</i> diagnosis         | Number of episodes | p25    | Median | p75    | min   | max      | p-value |
|--------------------------------------|--------------------|--------|--------|--------|-------|----------|---------|
| IA                                   | 15                 | 168.18 | 439.20 | 778.90 | 13.67 | 3,302.30 | < 0.001 |
| <i>Aspergillus</i> colonization      | 28                 | 13.67  | 13.67  | 52.11  | 13.67 | 530.66   |         |
| GM colonization <sup>a</sup>         | 17                 | 13.67  | 38.40  | 122.75 | 13.67 | 375.42   |         |
| GM + <i>Aspergillus</i> colonization | 10                 | 93.16  | 197.96 | 585.05 | 13.67 | 677.23   |         |

BAL, bronchoalveolar lavage; GM, galactomannan; IA, invasive aspergillosis; max, maximum; min, minimum; p25, 25th percentile; p75, 75th percentile; PTX3, pentraxin 3.

<sup>a</sup>GM positive only.

# Valeurs de PTX3

- 21 pneumopathies bactériennes avaient élévation PTX3



# Discussion

- PTX3
  - Rôle dans la défense anti-aspergillaire (active l'immunité innée).
  - Application diagnostique qui devra être validée prospectivement.
    - Discrimination l'infection aspergillaire ≠ colonisation
    - Non spécifique
    - Utilisation en association au GM (risque faux positif 20%).





**Merci pour votre attention**