

Approche diagnostique d'une pneumopathie chez un malade atteint d'hémopathie maligne

N. Dhedin¹, E. Rivaud², B. Philippe², A. Scherrer³,
E. Longchamp⁴, P. Honderlick⁵, E. Catherinot^{2, 6}, J.P. Vernant¹,
L.J. Couderc^{2, 6}

Résumé

La fréquence élevée des complications pulmonaires compliquant les hémopathies malignes et le nombre croissant de malades traités pour ces dernières justifient que le pneumologue en ait une approche diagnostique planifiée selon l'analyse : 1) du déficit immunitaire imputable à l'hémopathie maligne et/ou aux traitements administrés ; 2) des éléments pouvant modifier le risque infectieux (anti-infectieux prophylactiques et/ou préemptifs) ; 3) des comorbidités ; 4) des manifestations extra-respiratoires.

Deux situations principales peuvent être individualisées : le malade est aplasique : les pneumopathies sont principalement d'origine bactérienne initialement, puis d'origine fongique lorsque la neutropénie se prolonge. Le pneumologue est confronté à deux problèmes : 1) le diagnostic de pneumopathie ; il peut être aidé par l'examen tomodensitométrique ; 2) le choix des anti-infectieux : il sera établi selon l'analyse réalisée auparavant ; le malade n'est pas aplasique : les pneumopathies ont des étiologies multiples principalement infectieuses mais aussi non-infectieuses, notamment médicamenteuses, tumorales, hémorragiques, emboliques. Le principal problème est le choix des investigations permettant le diagnostic étiologique.

Un recueil des informations selon un protocole préétabli, reposant sur des éléments simples (analyse du dossier et examen clinique), est l'un des éléments clés de l'amélioration du pronostic de ces malades, dont la prise en charge doit être multidisciplinaire selon une organisation préalablement définie.

Mots-clés : Fibroscopie bronchique • Lavage alvéolaire • Pneumopathie infectieuse • Aspergillose pulmonaire invasive • Immunodépression.

¹ Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France.

² Service de Pneumologie, Hôpital Foch, Suresnes, France.

³ Service de Radiologie, Hôpital Foch, Suresnes, France.

⁴ Service d'Anatomopathologie, Hôpital Foch, Suresnes, Paris, France.

⁵ Service de Microbiologie, Hôpital Foch, Suresnes, France.

⁶ Faculté Paris-Île de France-Ouest, Garches, France.

Correspondance : L.J. Couderc

Service de Pneumologie, Hôpital Foch, 40 rue Worth,
92150 Suresnes.

ljcouderc@hopital-foch.org

Réception version princeps à la Revue : 27.07.2006.

Demande de réponse aux auteurs : 30.10.2006.

Réception de la réponse des auteurs : 02.12.2006.

Acceptation définitive : 07.12.2006.

Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 145-54

Management of the pulmonary complications of haematological malignancy

N. Dhedin, E. Rivaud, B. Philippe, A. Scherrer, E. Longchamp, P. Honderlick, E. Catherinot, J.P. Vernant, L.J. Couderc

Summary

The high frequency of pulmonary complications of haematological malignancy and the increasing number of patients treated for these disorders make it important that the respiratory physician has a structured diagnostic approach according to: 1 the immune deficiency due to the malignancy and/or the treatment administered; 2 the factors that can modify the risk of infection (anti infection prophylaxis and/or pre-emptive treatment); 3 comorbidities; 4 extra-pulmonary manifestations.

Two main situations can be identified: The patient is aplastic: Initially the pneumonias are predominantly of bacterial origin but may be fungal if the neutropenia is prolonged. The respiratory physician is faced with two problems: 1 the diagnosis of pneumonia ; this may be helped by CT scanning; 2 The choice of antibiotics; this will depend on previous investigations. The patient is not aplastic: The lung disease may have many causes, mainly infectious but also drug related, tumoral, haemorrhagic or embolic. The main problem is the correct choice of investigations to establish an aetiological diagnosis.

The collection of data according to a pre-established protocol based on simple factors (study of the notes and clinical examination) is one of the key elements for improving the prognosis of these patients whose management should be multidisciplinary following a pre-defined plan.

Key-words: Bronchial fibroscopy • Alveolar washing • Infectious pneumonia • Invasive pulmonary aspergillosis • Immuno-depression.

Les pneumopathies survenant chez un malade ayant une hémopathie maligne sont fréquentes et graves. Leur prise en charge nécessite : 1) une analyse standardisée pneumologique et immunohématologique pour permettre une adaptation individuelle des investigations et des thérapeutiques ; 2) une coopération multidisciplinaire préalablement organisée entre pneumologues et hématologues, radiologues, microbiologistes, réanimateurs. Cette organisation est d'importance vitale pour le malade car un retard diagnostique aggrave le pronostic.

Le pneumologue doit effectuer simultanément une démarche double ; diagnostique : pour analyser les types de pathogènes potentiellement en cause, car les pneumopathies des malades d'hématologie sont majoritairement infectieuses, pour rechercher les étiologies non infectieuses qui peuvent être multiples, associées entre elles et à une infection ; pronostique : tenant compte à la fois de la sévérité de la pneumopathie elle-même, des éventuelles comorbidités et de l'hémopathie maligne.

Approche diagnostique

La recherche des éléments d'orientation diagnostique repose sur un examen majeur : le dossier du malade dont l'étude doit être complète et surtout organisée selon un schéma précis.

Analyse du déficit immunitaire imputable à l'hémopathie et/ou aux traitements

Par analogie à la classification des déficits immunitaires primitifs, il est possible de distinguer schématiquement trois situations immunohématologiques (*tableau I*) [1].

Neutropénie

Doivent être prises en compte la profondeur et la durée, à la fois antérieure et prévisible, de la neutropénie. La neutropénie est également d'importance pronostique car le devenir d'une pneumopathie survenant à la phase de correction d'une aplasie est meilleur que celui survenant à la période initiale d'une aplasie prévisiblement prolongée.

Lors de la phase initiale de la neutropénie, les pathogènes responsables sont principalement des bactéries. La répartition des bactéries responsables s'est modifiée au cours des dernières années, avec une diminution de la fréquence des bacilles à Gram négatif et une augmentation des cocci à Gram positif : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus*. Lorsque la neutropénie est prolongée, surtout après 5 à 7 jours, surviennent les infections fongiques. Celles-ci (aspergillose, candidose, mucormycose) compliquent rarement les chimiothérapies des lymphomes non hodgkiniens, des leucémies lymphoïdes chroniques et des myélomes multiples en l'absence de

Tableau I.
Déficit immunitaire induit par l'hémopathie et/ou son traitement.

	Situations hématologiques	Germes en cause
Neutropénie	Cytotoxiques +++	* Bactéries : gram + ; bacilles gram coques à Gram +, bacilles à Gram - * Champignons : <i>aspergillus</i> , <i>candida</i>
Déficit humoral	Leucémie lymphoïde chronique Myélome multiple Waldenström	* Bactéries encapsulées : <i>S pneumoniae</i> <i>H influenzae</i>
Monocytopénie	Leucémie à tricholeucocytes	* Mycobactéries * <i>Légionella</i> , <i>aspergillus</i>
Déficit cellulaire	Hodgkin Fludarabine, 2CDA, Campath-TH1 Corticothérapie prolongée Leucémie HTLV-I	* Mycose : <i>P jirovicii</i> , <i>aspergillus</i> * Bactéries intracellulaires : mycobactérie, <i>nocardia</i> Virus : <i>CMV</i> , <i>HSV</i>

corticothérapie prolongée, car elles induisent une neutropénie de brève durée. Par contre, elles sont une complication majeure des aplasies observées après induction des leucémies aiguës lymphoïdes et myéloïdes et lors de transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Déficit de l'immunité humorale

Leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple, maladie de Waldenström s'accompagnent fréquemment d'une hypogammaglobulinémie et d'un défaut de réponse anticorps exposant le patient à des infections à germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*) qui peuvent parfois révéler l'hémopathie.

Les malades ayant subi une splénectomie, chirurgicale ou fonctionnelle post-radiothérapie, ont des infections aux mêmes germes encapsulés, particulières par leur gravité du fait de la fréquence de leur forme bactériémique.

Déficit cellulaire

Il est principalement secondaire aux thérapeutiques immunosuppressives et notamment la corticothérapie prolongée. Il est plus difficile à apprécier biologiquement que la neutropénie et le déficit humoral. La numération des sous-

populations lymphocytaires T du sang périphérique n'est pas corrélée à un risque infectieux aussi clairement qu'au cours de l'infection par le VIH. Les analogues des bases purines (Fludarabine, 2CDA) entraînent un déficit cellulaire particulier par sa profondeur et sa durée, pouvant dépasser un an.

Un récapitulatif précis des posologies et des dates d'administration des chimiothérapies est donc indispensable.

Cas particulier de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Plusieurs éléments devront spécifiquement être recherchés [2, 3] :

- date exacte de la transplantation ;
- donneur géno-identique ou non ;
- type de greffon : principalement actuellement à partir du sang périphérique ; mais aussi de la moelle ou du sang de cordon qui entraîne une aplasie et une phase de reconstitution lymphocytaire T plus longue, favorisant les infections opportunistes durant la première année, les lymphocytes T étant en grande majorité naïfs et ayant une capacité diminuée de production des cytokines de type Th1 ;
- manipulation *ex vivo* du greffon (déplétion T) : réalisée en situation de semi-identité HLA pour diminuer le risque de maladie du greffon contre l'hôte, et responsable d'un déficit immunitaire post-greffe fréquent et sévère ;
- type de conditionnement : myélo-ablatif classique (la réalisation d'une irradiation corporelle totale sera recherchée) ou non myélo-ablatif dont l'usage s'accroît, effectué chez des malades plus âgés ; il est associé à une moindre toxicité pulmonaire ;
- existence de manifestations de réaction de greffon contre l'hôte (*Graft versus host*, GVH) aiguë ou chronique (après le 100^e jour suivant la greffe).

L'analyse prévisionnelle des pathogènes responsables varie selon la date de survenue de la pneumopathie après la greffe.

Phase initiale

Neutropénie souvent profonde, prévisiblement plus longue lors des greffes de CSH d'origine médullaire que d'origine sanguine périphérique. Au déficit immunitaire induit par la neutropénie se rajoute, si le conditionnement est myélo-ablatif, un déficit plus large comportant une lymphopénie B et un déficit des lymphocytes T et NK.

Deuxième phase

Déficit lymphocytaire T associé à la GVH dont les traitements immunosuppresseurs préventifs (ciclosporine, méthotrexate, corticoïdes) majorent le déficit immunitaire à la fois humoral et cellulaire. Les principaux pathogènes en cause sont le *cytomégalo virus* et l'*aspergillus*.

Troisième phase

Plus tardive, classiquement après le 100^e jour. L'immunosuppression est à cette date surtout fonction de la GVH

chronique associée et du traitement de cette dernière : corticoïdes, ciclosporine, mycophénolate mofétil, anticorps monoclonaux.

Cependant, cette classification temporelle a avant tout un intérêt didactique plutôt qu'une application stricte.

Recherche d'éléments pouvant modifier l'analyse probabiliste des pathogènes responsables

Facteurs environnementaux

Hospitalisation préalable : le développement d'une pneumopathie témoigne alors d'une pneumopathie nosocomiale.

Existence de travaux dans l'hôpital, absence d'isolement respiratoire dans une chambre à flux laminaire avant allogreffe de CSH : situations qui majorent le risque d'aspergillose [4].

Séjour en pays tropicaux : risque d'anguillulose maligne après corticothérapie, possible mycose exotique (histoplasmoses) [5].

Facteurs physiques

Mucite [6] ; pose de cathéter (majoration du risque d'infection par des coques à Gram positif notamment *S aureus*) [7] ; diarrhée (risque d'entérobactérie avec des translocations à travers la paroi du tube digestif fragilisée par les chimiothérapies) ; obstacle endobronchique, responsable d'atélectasie pulmonaire.

Traitements anti-infectieux préventifs

Immunoglobulines intraveineuses : elles diminuent la fréquence des infections par les germes encapsulés des maladies hypogammaglobulinémiques atteints de leucémie lymphoïde chronique, de myélome multiple, ou après allogreffe de CSH [8-10].

Vaccination antipneumococcique et antibioprofylaxie chez le splénectomisé : diminuent la fréquence des infections graves à germe encapsulé [11].

Triméthoprime-sulfaméthoxazole : en l'absence de trouble digestif, sa prise rend très improbable le diagnostic de pneumocystose lors d'une pneumopathie interstitielle fébrile [12]. La probabilité d'une éventuelle toxoplasmoses pulmonaire est également très faible.

Fluconazole dont la prise semble augmenter le risque d'infection par des souches de *candida* de sensibilité diminuée aux azolés [13].

Ganciclovir dont l'usage préemptif selon l'antigénémie et la PCR sanguine du *cytomégalo virus* diminue la fréquence des pneumonies à *cytomégalo virus* chez les receveurs de CSH [14].

Valaciclovir dont la conséquence sur la fréquence des pneumopathies à *herpes simplex virus* est mal connue [15].

Recherche de comorbidités induites par la maladie et/ou les traitements

Thrombopénie

Induite par les chimiothérapies ou s'intégrant à l'hémo-pathie, pouvant être responsable d'hémorragie alvéolaire.

Insuffisance rénale

Secondaire à un myélome multiple, à des chimiothérapies (cisplatine), favorisée par une déshydratation, des injections de produit de contraste iodé, des antibiothérapies (aminosides).

Insuffisance cardiaque

Secondaire à l'administration de volume important de soluté de perfusion ou à une cardiopathie après administration d'anthracycline (apprécier la dose totale administrée) ou une radiothérapie médiastinale. Nécessité de vérifier la courbe de poids, la courbe de diurèse et les volumes de perfusion administrés préalablement à la pneumopathie.

Phlébite du membre inférieur

Favorisée par une compression des axes veineux par une masse tumorale, l'usage de la thalidomide chez les malades ayant un myélome multiple [16].

Analyse des signes respiratoires

L'important est de penser à une possible pneumopathie chez un malade fébrile en l'absence de symptôme respiratoire ou en présence de signe clinique modeste (toux, dyspnée d'effort). Il faut donc systématiquement rechercher deux paramètres cliniques simples : fréquence respiratoire et saturation artérielle en oxygène.

La symptomatologie pulmonaire ne permet pas usuellement d'orienter vers l'étiologie de la pneumopathie. Cependant une symptomatologie infarctoïde (douleur pleurale, hémoptysie) doit faire évoquer une aspergillose pulmonaire invasive si le contexte immunohématologique expose le malade à ce risque.

Les signes d'atteinte pleurale n'ont pas de particularité chez les malades d'hématologie mais doivent être recherchés systématiquement.

Vitesse d'installation des symptômes

Il s'agit d'un paramètre pouvant orienter vers le type de pathogène responsable sans qu'il y ait une délimitation précise associant formellement une durée d'installation à un pathogène. Il est d'usage de distinguer les pneumopathies :

– d'évolution rapide, 2-3 jours : en faveur d'une infection bactérienne (*S pneumoniae*, *S aureus*, bacilles à Gram négatif) ou d'une mycose, principalement une aspergillose pulmonaire

invasive chez le malade aplasique ; virus respiratoires communaux (*virus respiratoire syncytial, adénovirus, virus para-influenzae et virus influenzae A et B*). Comme chez le sujet immunocompétent, ces infections virales s'accompagnent fréquemment de signes d'atteinte des voies aériennes hautes ;

- d'évolution subaiguë, en 4 à 10 jours : oriente vers une aspergillose, une pneumocystose, une pneumopathie à *cytomégalo-virus*, une légionellose ;
- une installation plus progressive, supérieure à 10 jours : mycobactériose (tuberculeuse ou non tuberculeuse), nocardiose.

Signes extra-respiratoires

Ils sont d'une aide parfois majeure au diagnostic, nécessitant leur recherche systématique par un examen clinique complet du malade :

- troubles visuels justifiant alors la réalisation d'un fond d'œil pouvant révéler une rétinite à cytomégalo-virus, une endophthalmie à *candida* ;
- examen cutané : toutes les lésions suspectes devront être biopsiées pour une analyse histologique et microbiologique ;
- diarrhée : devant faire pratiquer coproculture et examen parasitologique des selles ;
- articulaire à la recherche d'une arthrite ;
- troubles neurologiques, notamment des fonctions supérieures à la recherche d'une méningite et/ou d'une méningo-encéphalite.

À ce stade, le pneumologue doit faire la synthèse des multiples données systématiquement enregistrées pour orienter la prise en charge diagnostique (imageries, examens microbiologiques), et thérapeutique. En ce qui concerne le pronostic il est indispensable qu'il y ait une appréciation du pronostic de l'hémopathie maligne menée conjointement avec l'hématologue. Chaque hémopathie est classable dans des groupes de risque, qu'il n'est pas possible de détailler dans cet article. Il est possible d'individualiser certaines situations hématologiques ne relevant pas de la réanimation en cas d'aggravation de l'état respiratoire, mais ceci ne peut être réalisé qu'avec l'équipe d'hématologie car il faut s'assurer de l'absence d'autres thérapeutiques hématologiques non encore utilisées, notamment autogreffe ou allogreffe, ces dernières étant réalisées chez des sujets de plus en plus âgés grâce aux conditionnements non myélo-ablatifs [17].

- **On distingue trois tableaux immunitaires : neutropénie, déficit humoral et déficit cellulaire.**
- **La profondeur et la durée de la neutropénie entrent en ligne de compte.**
- **En cas de neutropénie, les infections sont initialement majoritairement bactériennes, puis ensuite fongiques.**
- **L'hypogammaglobulinémie expose à des infections à germes encapsulés.**
- **Le déficit cellulaire est essentiellement dû aux traitements immunosuppresseurs.**

- **Plusieurs facteurs peuvent modifier l'analyse probabiliste des pathogènes responsables : facteurs environnementaux, physiques (mucite, cathétérisme, diarrhée, obstacle endobronchique), traitements anti-infectieux préventifs.**
- **Les comorbidités induites par la maladie et/ou les traitements sont la thrombopénie, l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque, la phlébite du membre inférieur.**
- **Il faut évaluer deux paramètres cliniques simples : fréquence respiratoire et saturation artérielle en oxygène.**
- **La vitesse d'installation des symptômes peut orienter vers le germe en cause.**
- **Tout signe extra-respiratoire (visuel, cutané, diarrhée, articulaire, neurologique) devra être recherché.**

Stratégie de prise en charge

Il est possible de distinguer de manière didactique le malade neutropénique et le malade non aplasique [18]. Schématiquement :

- les pneumopathies du malade neutropénique sont quasi exclusivement d'origine infectieuse : bactérienne, puis mycotique selon la durée de la neutropénie. Le pneumologue aura pour objectif principal d'instituer le plus rapidement possible un traitement anti-infectieux ;
- chez le malade non aplasique : la problématique est surtout le diagnostic étiologique, les pneumopathies infectieuses demeurant fréquentes mais de nombreuses causes non infectieuses de pneumopathie sont possibles, isolément ou en association entre elles ou avec une infection. Le pneumologue aura comme objectif le diagnostic étiologique afin de mettre en route une thérapeutique adaptée.

Pneumopathie chez le malade aplasique

La sémiologie clinique respiratoire est trompeuse : d'autant plus modeste que la neutropénie est profonde. La pneumonie se présente le plus souvent comme une fièvre isolée (température supérieure à 38,3 °C ou supérieure à 38 °C à deux reprises à une heure d'intervalle) ; expectoration et râles crépitants sont fréquemment absents [19].

La radiographie thoracique est souvent normale initialement, pouvant s'aggraver ensuite rapidement. Une radiographie thoracique normale n'élimine pas une pneumopathie chez le malade aplasique.

La principale question est l'opportunité de la réalisation d'un scanner thoracique. Ses avantages sont nombreux : 1) il permet le diagnostic de pneumopathie avec une fréquence supérieure à celle de la radiographie thoracique ; 2) il peut montrer des aspects suggestifs d'une étiologie notamment aspergillaire : halo périphérique correspondant à une hémorragie entourant une zone nécrotique, présent précocement dans 90 % des cas d'aspergillose pulmonaire invasive, mais

moins fréquent (44 %) lors des aspergilloses tardives après allogreffe de CSH, puis secondairement croissant gazeux réalisant le signe du grelot ; 3) il permettra de guider le siège d'éventuels prélèvements microbiologiques endobronchiques [20-22]. Le problème posé par sa réalisation est de faire quitter un environnement protégé au malade hospitalisé dans une chambre à flux laminaire, lui faisant alors courir le risque de se contaminer lors de la réalisation de l'examen. La décision sera donc prise au cas par cas. Il faut souligner que le risque infectieux durant la réalisation du scanner peut être minoré par des mesures d'hygiène (port de masque) et par l'organisation avec le service de radiologie afin que le patient effectue sans délai l'examen tomodensitométrique. Ceci souligne la nécessité d'une organisation préalable avec le service de radiologie pour la prise en charge rapide de ces patients. Le scanner doit être réalisé lorsque : 1) la radiographie thoracique est normale mais qu'une pneumonie est fortement suspectée ; 2) une aspergillose pulmonaire invasive est suspectée. Lors de cette dernière le scanner devra surveiller l'évolution des opacités aspergillaires lors de la phase de reconstitution hématologique, notamment de correction de la neutropénie qui fait courir un risque d'hémoptysie si des lésions aspergillaires sont proches des vaisseaux artériels pulmonaires ; l'opacité peut augmenter initialement avant de diminuer progressivement en 2-3 semaines, sa disparition totale étant inconstante [23].

Prélèvements microbiologiques : les hémocultures sont systématiquement réalisées au niveau veineux périphérique et sur les cathéters centraux, la différence du temps de positivité entre les deux sites pouvant suggérer une infection du cathéter [24].

Lorsque la durée de la neutropénie prévisible expose au risque d'aspergillose pulmonaire invasive, la recherche d'une antigénémie galactomannane aspergillaire en Elisa est systématique. Cet examen devra être répété car l'ascension du titre à deux prélèvements successifs à une sensibilité de 90 % dans certaines études [25]. Cependant ce test souffre de faux négatifs et de faux positifs, ces derniers pouvant être secondaires à l'administration concomitante d'antibiotiques (bêta-lactamines) [26, 27].

Les pathogènes responsables des pneumopathies précoces chez l'aplasique étant des bactéries, le traitement anti-infectieux initial sera une antibiothérapie probabiliste. Plusieurs schémas d'antibiothérapie peuvent être proposés devant tenir compte de l'écologie locale, des toxicités éventuelles rénale et hépatique, des habitudes des équipes, des coûts des traitements : céphalosporines de 3^e génération, carbapénèmes, association de bêta-lactamines et d'inhibiteurs de bêta-lactamases. L'utilisation en monothérapie de fluoroquinolone est controversée. L'intérêt des bithérapies préconisées dans les années 1980 est également controversé. La vancomycine ne fait pas partie de l'antibiothérapie initiale sauf si le malade a des signes cliniques suggérant une infection à point de départ cutané (principalement autour des cathéters) ou en cas d'état de choc [28].

L'adjonction d'antifongique est proposée en l'absence d'amélioration à partir du 5^e jour, parfois dès le 3^e jour en fonction de la gravité du patient. L'antifongique est également rajouté en cas d'apparition d'une nouvelle opacité pulmonaire alors que le patient a déjà une antibiothérapie et qu'il demeure fébrile. Dans cette situation, un scanner thoracique sera utile car outre une analyse de l'aspect radiologique, il permettra de guider des prélèvements endobronchiques. En effet, une endoscopie peut être réalisée même chez un malade thrombopénique et comportera un lavage alvéolaire. Par contre une brosse télescopique ne sera usuellement pas réalisée du fait du risque hémorragique. En cas d'insuffisance respiratoire sévère les prélèvements endobronchiques peuvent être réalisés avec l'aide d'une ventilation non invasive [29]. L'endoscopie sera également réalisée lorsque le déficit immunitaire du patient est complexe associant à l'aplasie un déficit humoral ou cellulaire secondaire aux traitements antérieurement reçus. Il est indispensable de tirer le maximum d'informations des prélèvements qui sont effectués dans cette situation avec, outre les techniques usuelles d'analyse d'un lavage alvéolaire (comptage et formule cellulaire), les colorations usuelles à la recherche des agents infectieux, la réalisation d'une immunofluorescence pour la recherche de *Pneumocystis jirovecii*, une coloration à l'encre de Chine pour la recherche de *cryptococque*, des PCR pour les herpes virus, la recherche par détection antigénique et PCR des virus respiratoires usuels (*adénovirus*, *virus respiratoire syncytial*, *virus influenzae A et B*).

Simultanément à la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la pneumopathie, le pneumologue devra corriger les cytopénies : transfusion érythrocytaire lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g, ou à 9 g en cas de thrombopénie sévère associée faisant courir un risque de déglobulisation ou chez un sujet coronarien ; transfusion plaquettaire systématique si le patient a un taux de plaquettes inférieur à 20 000/mm³ [30]. Les malades allogreffés de CSH doivent recevoir des produits sanguins irradiés afin de ne pas induire une réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte.

- **Les pneumopathies du malade neutropénique sont pratiquement toujours infectieuses.**
- **Le scanner est très utile quand la radiographie pulmonaire est normale malgré un tableau clinique évocateur ou en cas d'aspergillose.**
- **Les hémocultures et les mises en culture des cathéters sont systématiques, de même qu'une recherche d'une antigénémie galactomannane aspergillaire en Elisa s'il existe un risque d'aspergillose pulmonaire invasive.**
- **Le traitement initial est une antibiothérapie probabiliste et on y ajoute des antifongiques s'il n'y a pas d'amélioration après 3-5 jours.**
- **On effectue une endoscopie avec lavage broncho-alvéolaire, même en cas de thrombopénie.**
- **Il faut parallèlement corriger les cytopénies.**

Malade non aplasique

Les étiologies des pneumopathies chez le malade d'hématologie non aplasique sont variées. L'infection demeure la cause la plus fréquente mais des pathologies non-infectieuses peuvent être en cause isolément, ou associées entre elles et avec une pneumopathie infectieuse [31]. La diversité de ces étiologies rend nécessaire leur diagnostic. Ce dernier sera l'objectif initial principal du pneumologue.

La réalisation d'un scanner thoracique est quasiment constante ainsi que celle d'une endoscopie bronchique avec des prélèvements endobronchiques à visée microbiologique (prélèvement distal protégé, brosse télescopique) et surtout un LBA dont les échantillons seront techniqués en fonction des hypothèses diagnostiques et de la situation immunohématologique et pneumologique.

La fibroscopie bronchique avec lavage alvéolaire et prélèvements microbiologiques ne permet un diagnostic étiologique que dans la moitié des pneumopathies survenant chez des malades non aplasiques allogreffés de CSH, mais elle induit des modifications thérapeutiques plus fréquentes, réalisées chez près des trois quarts d'entre eux [32]. L'indication d'une biopsie pulmonaire chirurgicale est difficile. L'analyse de la littérature est peu applicable pour un malade donné du fait de l'hétérogénéité des cas publiés. Il faut analyser plusieurs paramètres : rentabilité diagnostique, conséquences thérapeutiques et amélioration du pronostic. Il est souhaitable de tenir compte des risques de cette procédure, notamment lorsque le patient est en insuffisance respiratoire aiguë [33]. Sa réalisation doit être une décision pluridisciplinaire avec hématologues, réanimateurs et chirurgiens.

La recherche de toutes les étiologies non infectieuses devra être systématique, même lorsque l'une d'entre elles a été diagnostiquée, du fait de leur possible association.

Surcharge volémique

Évoquée par l'aspect radiologique avec des épanchements pleuraux bilatéraux et des lignes de Kerley. Favorisée par l'insuffisance rénale et/ou cardiaque, elle est confortée par l'étude du volume des perfusions administrées, du poids et de la diurèse du malade. Un test thérapeutique par administration de furosémide peut être effectué.

Pneumopathie toxique

Médicamenteuse et/ou radique aiguë. Ce diagnostic est difficile car leur symptomatologie ressemble à celle d'une pneumopathie infectieuse : évolutivité rapide, fébrile, aspects radiologiques très divers. Il n'y a pas de test spécifique permettant le diagnostic de pneumopathie médicamenteuse. Ce dernier repose sur l'élimination des autres causes de pneumopathie, notamment infectieuses, et la connaissance de l'administration de produits pneumotoxiques. De très nombreux cytostatiques peuvent être impliqués et sont connus depuis plusieurs décennies : cyclophosphamide, melphalan, bléomycine,

méthotrexate [34]. En ce qui concerne ce dernier, il faut noter que les populations lymphocytaires alvéolaires sont très variables selon la date de réalisation du LBA. Le phénotypage des lymphocytes alvéolaires T n'a pas d'intérêt diagnostique [35]. Des cas de pneumopathie non infectieuse sont rapportés régulièrement avec les cytostatiques plus récents : fludara-bine réalisant une pneumopathie interstitielle diffuse, chez environ 9 % des malades traités, pouvant survenir dès la première cure mais parfois jusqu'à la 7^e, le plus souvent corticostensible [36] ; gemcitabine responsable de pneumopathie aiguë, parfois sévère, principalement lorsqu'elle est associée à de la bléomycine [37] ; imatinib mesylate, dont de rares cas de pneumopathie alvéolo-interstitielle ont été signalés, entre le 3^e et le 9^e mois de traitement, régressive à son arrêt [38] ; rituximab, d'exceptionnelles pneumopathies aiguës alvéolo-interstitielles ont été rapportées survenant une quinzaine de jours après l'administration, régressives sous corticoïdes [39] ; G-CSF, son usage doit être spécifiquement recherché, cette molécule pouvant majorer la toxicité pulmonaire aiguë de la bléomycine [40] ; acide tout-transrétinoïque dont l'administration lors des leucémies aiguës promyélocyaires est compliquée dans environ 25 % des cas d'un syndrome œdémateux avec pleuropéricardite similaire à un syndrome de fuite capillaire, le plus souvent corticostensible, particulier car parfois associé à des manifestations ressemblant à un syndrome de Sweet [41].

Les pneumopathies radiques aiguës sont de diagnostic aisé quand elles surviennent dans le champ d'irradiation, mais parfois plus difficile car elles peuvent survenir en dehors du champ d'irradiation. Elles s'accompagnent d'une lymphocytose alvéolaire, avec un aspect histologique de bronchiolite oblitérante organisée. Elles sont le plus souvent corticostensibles [42, 43].

Localisations tumorales

Concerne l'ensemble des hémopathies : leucémie aiguë myéloïde avec parfois des infiltrats pulmonaires tumoraux chez des malades n'ayant qu'une blastose modérée. Chez les malades ayant une hémopathie lymphoïde, l'endoscopie peut parfois visualiser des localisations endobronchiques [44]. Chez les malades suspects d'avoir une localisation pulmonaire d'un lymphome non hodgkinien, la recherche par PCR d'une clonalité des lymphocytes B alvéolaires recueillis par le LBA doit être systématique, l'examen ayant une spécificité de 97 %, une valeur prédictive négative de 95 %, pouvant ainsi éviter la réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale lorsque le lymphome est histologiquement prouvé dans un autre organe [45].

Hémorragie alvéolaire

Elle peut survenir en l'absence de thrombopénie chez les receveurs de CSH autogreffés ou allogreffés ; survient en moyenne vers le 13^e jour après la greffe. La sémiologie est souvent trompeuse réalisant une pneumopathie alvéolaire

fébrile, rapidement évolutive sans hémoptysie. La fréquence en est très variable. Le diagnostic est porté grâce au lavage alvéolaire qui n'est pas constamment hémorragique macroscopiquement mais la coloration de Perls met en évidence l'hémossidérine intramacrophagique [46].

Protéïnose alvéolaire

Complice surtout les leucémies myéloïdes. Sa recherche doit être systématique dans le liquide de LBA par une coloration de PAS qui met en évidence le matériel alvéolaire amorphe, ce qui n'est pas le cas de la coloration par le bleu alcian. Le diagnostic peut être évoqué devant l'aspect en mosaïque du scanner thoracique. La protéïnose alvéolaire peut être associée à une infection (*mycobactérie, nocardia*).

Embolie pulmonaire

La fréquence en est accrue lorsque l'hémopathie est évolutive, et par certains traitements, telle la thalidomide pour le myélome multiple [16].

Complications transfusionnelles

Réalise un tableau de détresse respiratoire avec une pneumopathie alvéolo-interstitielle (TRALI = *transfusion-related-acute-lung-injury*), due à la présence d'anticorps anti-HLA ou anti-polynucléaires neutrophiles du donneur reconnaissant les polynucléaires neutrophiles du receveur. Le diagnostic est évoqué par la chronologie de survenue, quelques heures après une transfusion [47].

- **Les pneumopathies du malade non neutropénique sont infectieuses et ont de nombreuses autres causes.**
- **Scanner et LBA sont pratiquement systématiques.**
- **Il faut parfois recourir à une biopsie pulmonaire chirurgicale.**
- **Toujours rechercher les causes non infectieuses : surcharge volumique, pneumopathie toxique, infiltrats tumoraux, hémorragie alvéolaire, protéïnose alvéolaire, embolie pulmonaire, complications transfusionnelles.**

En conclusion, les éléments nécessaires à la prise en charge correcte d'une pneumopathie survenant chez un malade d'hématologie sont simples, mais ils doivent être recueillis méthodiquement selon un plan préétabli pour ne pas omettre d'information. Une analyse clinique précise menée en collaboration avec l'hématologue, la réalisation rapide du scanner thoracique, une gestion réfléchie des prélèvements sont des éléments importants de l'amélioration continue du pronostic de ces malades, conjointement aux progrès des thérapeutiques médicamenteuses (antifongiques notamment) et de ventilation, qui seront développés dans d'autres articles [48, 49].

À RETENIR

- Le bilan diagnostique comporte une analyse du déficit immunitaire, la recherche de facteurs favorisant un type d'infection, la recherche de comorbidités, le bilan clinique respiratoire et extra-respiratoire.
- On distingue le malade aplasique et le malade non aplasique.
- En cas d'aplasie, la prise en charge porte sur la pneumopathie et la cytopénie.
- En l'absence d'aplasie, on effectuera un bilan infectieux et on recherchera des causes non infectieuses (surcharge volumique, pneumopathies toxiques, tumeurs, hémorragie ou protéïnose alvéolaire, embolie pulmonaire, complications transfusionnelles).

Remerciements

Les auteurs remercient Madame Geneviève Flohic pour la réalisation du manuscrit.

Références

- 1 Walker PA, White DA : Nontransplant patients with chemotherapy immunosuppression. *In* : MS Niederman, GA Sarosi, J Glassroth Eds Respiratory infection. Lippincott, Williams et Wilkins. Philadelphia 2001, 215-32.
- 2 Bowden RA, Meyers JD : Infection complicating bone marrow transplantation. *In* : RH RUBIN, LS YOUNG, Eds. Clinical approach to infection in the compromised host. Plenum Corp., New York. 1994 : 601-28.
- 3 Kotloff RM, Ahay VN, Crawford SW Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 : 170 : 22-48.
- 4 Pizzo PA : The value of protective isolation in preventing nosocomial infections in high risk patients. *Am J Med* 1981 : 70 : 631-7.
- 5 Rogers W, Nelson B : Strongyloidiasis and malignant lymphoma. *JAMA* 1966 ; 195 : 173-5.
- 6 Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismuke WE, Edwards JE Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 662-78.
- 7 Mermel LA, Farr BM, Scherertz RT, Raad II, O'grady N, Harris JS, Craven DE Infectious Diseases Society of America ; American College of Critical Care Medicine ; Society for Healthcare Epidemiology of America. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001 ; 22 : 222-42.
- 8 Cooperative group for the study of immunoglobulin in chronic lymphocytic leukaemia : a randomised controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 902-7.

- 9 Chapel HM, Lee M, Hargreaves R, Pamphilon DH, Prentice AG : Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet* 1994 ; 343 : 1059-63.
- 10 Sokos DR, Berger M, Lazarus HM : Intravenous immunoglobulin : appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002 ; 8 : 117-30.
- 11 Kobel DE, Friemel A, Cerny T, Muhlemann K, Cerny A : Pneumococcal vaccine in patients with absent or dysfunctional spleen. *Mayo Clin Proc* 2000 ; 75 : 749-53.
- 12 Hugues WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L : Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 1627-32.
- 13 Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R : Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1274-7.
- 14 Humar A, Lipton J, Welsh S, Moussa G, Messner H, Mazzulli T : A randomised trial comparing cytomegalovirus antigenemia assay vs screening bronchoscopy for the early detection and prevention of disease in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2001 ; 28 : 485-90.
- 15 Dignami MC, Mykietiak A, Michelet M, Intile D, Mammawa L, Desmery P, Milone G, Pavlovsky S : Valacyclovir prophylaxis for the prevention of *herpes simplex virus* reactivation in recipients of progenitor cells transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002 ; 29 : 263-7.
- 16 Zangari M, Barlogie B, Anaissi E, Saghafifar F, Eddlemon P, Jacobson J, Lee CK, Thertulien R, Talamo G, Thomas T, Van Rhee F, Fassas A, Fink L, Tricot G : Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy : effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 2004 ; 26 : 715-21.
- 17 Leblond V, Renaud M Pronostic Des Hémopathies Malignes En 2003. In : F. Blot, G : Conti Eds. Réanimation en onco hématologie. Elsevier, Paris, 2004 : 716-34.
- 18 Mayaud C, Cadranet J : A persistent challenge : the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. *Thorax* 2000 ; 55 : 511-7.
- 19 Bodey GP : Unusual presentations of infection in neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents* ; 2000 ; 16 : 93-5.
- 20 Heussel CP, Kauczor HU, Heussel E, Fischer B, Begrich M, Mildenerger P, Thelen M : Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients : use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 796-805.
- 21 Brodoefel H, Vogel M, Hebart H, Einsele H, Vonthein R, Claussen C, Horger M : Long term CT follow-up in 40 non-HIV immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis : kinetics of CT morphology and correlation with clinical findings and outcome. *Am J Roentgenol* 2006 ; 187 : 404-13.
- 22 Kojima R, Tateishi U, Kami M, Murashige N, Nanya Y, Kusumi E, Sakai M, Tanaka Y, Kanda Y, Mori S, Chiba S, Kusomoto M, Miyakoshi S, Hirai H, Taniguchi S, Sakamaki H, Takaue Y : Chest computed tomography of late invasive aspergillosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005 ; 11 : 506-11.
- 23 Caillot D, Couaillier JF, Bernarnd A, Casanovas O, Denning DW, Mannone L, Lopez J, Couilaut G, Piard F, Vagner O, Guy H : Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 253-9.
- 24 Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatziz Nikolaou I, Johnson M, Tarrand J : Differential time to positivity : a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 18-25.
- 25 Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P, Leblanc T, Lacroix C, Derouin F : Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric haematology units during a 4-year prospective study. *Cancer* 2001 ; 91 : 311-8.
- 26 Sulahian A, Touratier S, Ribaud P : False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2366-7.
- 27 Verweij PE, Mennink-Kersten MA : Issues with galactomanann testing. *Med Mycol* 2006 ; 44 : 179-83.
- 28 Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston K, Shenep JL, Young LS : 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 : 750-1.
- 29 Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Favier JC, Protel L, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP : Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage via the laryngeal mask airway in high risk hypoxemic immunosuppressed patients *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 1848-59.
- 30 Gmur J, Burger J, Schanz V, Fehr J, Schaffner A : Safety of stringent prophylactic transfusion policy for patients with acute leukemia. *Lancet* 1991 ; 338 : 1223-6.
- 31 Shorr AF, Susla GM, O'grady NP : Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient. Etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest* 2004 ; 125 : 260-71.
- 32 Patel NR, Lee PS, Kim JH, Weinhouse GL, Koziel H : The influence of diagnostic bronchoscopy on clinical outcomes comparing adult autologous and allogeneic bone marrow transplant patients. *Chest* 2005 ; 127 : 1388-96.
- 33 White DA, Wong PW, Downey R : The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 723-9.
- 34 Cooper JA, White DA, Matthay RA : Drug induced pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1996 ; 133 : 321-40.
- 35 Fuhrman C, Parrot A, Wislez M, Prigent H, Boussaud V, Bernaudin JF, Mayaud C, Cadranet J : Spectrum of CD4 to CD8 T cell ratios in lymphocytic alveolitis associated with methotrexate induced pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 1186-91.
- 36 Helman DL, Byrd JC, Ales NC, Shorr AF : Fludarabine related pulmonary toxicity. A distinct clinical entity in chronic lymphoproliferative syndromes. *Chest* 2002 ; 122 : 785-90.
- 37 Friedberg JW, Neuberger D, Kim H, Miyata S, Mccauley M, Fisher DC, Takvorlan T, Canellos GP : Gemcitabine added to doxorubicin, bleomycin, and vinblastine for the treatment of de novo Hodgkin disease : unacceptable acute pulmonary toxicity. *Cancer* 2003 ; 98 : 978-82.
- 38 Bergeron A, Bergot E, Vilela G, Ades L, Devergie A, Esperou H, Socie G, Calvo F, Gluckman E, Ribaud P, Rousselot P, Tazi A : Hypersensitivity pneumonitis related to imatinib mesylate. *J Clin Oncol* 2002. 20 : 4271-2.
- 39 Julien V, Perrin C, Peyrade F, Lemoigne F, Chichmanian RM, Blaive B : Une pneumopathie alvéolo interstitielle hypoxémiant associée à la prise de rituximab. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 407-10.
- 40 Azoulay E Attalah H, Harf A, Schlemmer B, Delclaux C : Granulocyte colony-stimulating-factor or neutrophil-induced pulmonary toxicity: myth or reality ? *Chest* 2001 ; 120 : 1695-701.
- 41 Frankel SR, Eardley G, Lauwers M, Warell RP : The retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 292-6.

- 42** Roberts CM, Foulcher E, Zaunders JJ, Bryant DH, Freund Jh, Cairns D, Renny R, Morgan GW, Breit SN : Radiation pneumonitis: a possible lymphocyte-mediated hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 696-700.
- 43** Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ : Pulmonary radiation injury. *Chest* 1997; 111 : 1061-76.
- 44** Tredaniel J, Peillon I, Ferme C, Brice P, Gisselbrecht G, Hirsch A : Endobronchial presentation of Hodgkin's disease : a report of nine cases and review of the literature. *Eur Respir J* 1994 ; 7 : 1852-5.
- 45** Zompi S, Couderc LJ, Cadranel J, Antoine M, Epardeau B, Fleury Feitch J, Popa N, Santoli F, Farcet JP, Delfau Larue MH : Clonality analysis of alveolar B lymphocytes contributes to the diagnostic strategy in clinical suspicion of pulmonary lymphoma. *Blood* 2004 : 103 : 3208-15.
- 46** Agusti C, Picado RC, Xaubet A, Carreras E, Ballester E, Torres A, Battochia C, Rodriguez Roisin R : Diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 1006-10.
- 47** Silliman ML, Ambruso DR, Mehdizadehkashi Z : Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005 ; 105 : 2266-73.
- 48** Rano A, Agusti C, Jimenez P, Angrill J, Benito N, Gonzalez J, Rovira M, Pumarola T, Moreno A, Torres A : Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients : a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 2001; 56 : 379-87.
- 49** Soubani AO, Kseibi E, Bander JJ, Klein JL, Khanchandani G, Ahmed HP, Guzman JA : Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. *Chest* 2004 ; 126 : 1604-11.