



HAL
open science

Incidence et étiologies des pneumopathies infectieuses chez les patients porteurs d'hémopathies malignes

Audrey Simon-Hansma

► **To cite this version:**

Audrey Simon-Hansma. Incidence et étiologies des pneumopathies infectieuses chez les patients porteurs d'hémopathies malignes. Médecine humaine et pathologie. 2011. dumas-00737557

HAL Id: dumas-00737557

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00737557>

Submitted on 2 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURRIER
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE
ANNÉE : 2011

Audrey SIMON-HANSMA
Née le 24/02/1980
à Saint-Étienne

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE DIPLÔME D'ÉTAT

Incidence et étiologies des pneumopathies infectieuses chez les patients porteurs d'hémopathies malignes

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble

Le 6 octobre 2011

Devant le jury composé de :

- M. le Professeur Jean-Yves CAHN, Président du Jury
- M. le Professeur Hervé PELLOUX
- M. le Professeur Christophe PISON
- M. le Docteur Jean Paul BRION
- M^{me} le Docteur Anne THIEBAUT, Directrice de Thèse

RÉSUMÉ

Les pneumopathies infectieuses chez les patients atteints d'hémopathies malignes sont fréquentes, représentant environ 30 % des complications infectieuses. Elles sont favorisées par l'immunodépression liée à la maladie hématologique, au traitement entrepris ainsi que par les épisodes de neutropénies. Les germes en cause dans les pneumopathies infectieuses ont évolué au cours du temps mais également en fonction de l'immunodépression du patient. Nous avons donc réalisé une étude épidémiologique, observationnelle, prospective durant une année du 1^{er} mai 2010 au 1^{er} mai 2011 au CHU de Grenoble pour suivre l'incidence et l'épidémiologie des pneumopathies infectieuses chez les patients atteints d'hémopathies malignes. La population incluse est constituée en majorité de patients en cours de traitement pour une leucémie aigue en première ligne avec un bon état général et une moyenne d'âge de 60 ans. 83 patients ont été inclus avec 101 épisodes de pneumopathies infectieuses. Sur ces 101 épisodes, 46 pneumopathies ont été documentées cliniquement et microbiologiquement, 48 sont sans documentation microbiologique et 7 cas n'étaient pas infectieux. On dénombre 35 pneumopathies fongiques (20 aspergilloses invasives, 11 pneumocystoses, 3 candidoses pulmonaires et une mucormycose), 5 pneumopathies bactériennes, 2 virales et 4 mixtes. Quand on compare les deux groupes de pneumopathies infectieuses documentées ou non, on observe dans le groupe pneumopathies documentées un nombre de lavages bronchoalvéolaires réalisés plus important ainsi qu'un nombre d'antigénémies aspergillaires positives plus élevé. On constate la persistance des infections pulmonaires au cours des traitements par chimiothérapies, il concerne 9% des patients hospitalisés en hématologie. Cette complication provoque une mortalité importante de 11% et un retentissement important avec 10 % de passage en réanimation et 35% de décalage ou d'arrêt de la chimiothérapie. Cette étude met en évidence l'augmentation des pneumopathies fongiques dans les services d'Hématologie, en particulier du nombre de pneumocystoses. La pneumocystose est une maladie qui est en accroissement du fait des nouveaux traitements proposés aux patients et des nouveaux outils diagnostics. Elle confère une mortalité et une morbidité forte chez les patients atteints. Cette étude constate la nécessité d'une étude de plus grande envergure sur une durée plus longue pour définir la conduite à tenir face à l'émergence de la pneumocystose et définir les facteurs de risque.

REMERCIEMENTS

Aux Membres du Jury :

- Monsieur le Professeur Cahn, Président du jury, pour ses conseils et sa présence tout au long de mon internat.
- Messieurs les Professeur Pelloux et Pison pour avoir accepté de faire partie du jury.
- Monsieur le docteur Brion pour toutes les connaissances transmises.
- Madame le docteur Thiebaut pour le choix du sujet de thèse et des ses conseils lors de la réalisation de ce travail

À mes maîtres d'internat :

- Merci aux docteurs Remy Gressin, Lysiane Molina, Stéphane Courby pour m'avoir donné envie de devenir hématologue, et de vos enseignements.
- Merci à Monsieur le Professeur Frédéric Garban et au docteur Brigitte Pegourie, vous m'avez donné l'opportunité de prendre de l'assurance en me laissant plus de liberté.
- Merci au docteur Claude Eric Bulabois pour son apprentissage de l'organisation, de la rigueur.
- À Monsieur le Professeur Pasquier et aux docteurs Pasquier, Fabre, Salon du service d'Anatomopathologie pour m'avoir enseigné une culture générale médicale.
- Aux docteurs Pavese, Roch et Epaulard du service de Maladies Infectieuses pour leur enseignement, leur gentillesse.
- Aux Docteurs Provencal, Stephani et Picard du service d'Oncologie Médicale du centre hospitalier d'Annecy de m'avoir enseigné la prise en charge palliative et la réflexion oncologique.
- À Monsieur le Professeur Pollack et aux docteurs Barro, Bulabois, Vettier, Marlu du service d'hématologie biologique, pour leur enseignement, leur bonne humeur.
- À Monsieur le Professeur Zaoui et aux docteurs Malvezzi, Padilla, Maurizi, Qin, Carron, Janbon, Tetaz, du service de Néphrologie pour m'avoir donné un aperçu de leur pratique médicale.
- Au docteur François Delhommeau pour m'avoir fait découvrir le monde de la recherche et je le remercie pour cette année si enrichissante.
- Aux infirmières d'Hématologie pour leurs compétences et leur interaction positive.

À mes amis :

- En premier mes amies d'enfance : Marion et Laurence.
- À mes amis de promotion : Renaud, Aurélie, Sébastien, Caroline, Estelle , Nicolas pour leur soutien et le bon temps passé ensemble.
- À mes amis d'internat : Maria, Laure, Stéphanie, Anne Claire, Mathieu, Jean-Cyril.
- À tous mes co-internes avec qui on rigole bien : Alban, David, Laure, Martin, Sylvain, Clara, Mélanie, Mathieu, Medhi, Oxana, Jordan, les deux Guillaume, Yvan.
- Un mot pour ma graphiste, Christelle, pour son aide pour le présent travail.

À ma famille :

- Mes parents pour leur soutien de toujours.
- Mon frère pour son optimisme.
- À mon fidèle répétiteur, Léo.
- Mon mari Sven pour son soutien, son amour et sa présence.
- Enfin un mot à ma fille Sarah, la plus belle chose qui me soit arrivée.

ABRÉVIATIONS

BA	Aspiration bronchique
BEAM	Carmustine, etoposide, aracytine, mephalan
BK	Bacille de Koch
BK virus	Poliomavirus
CD	Cluster de différenciation
CBT	Cytobactériologie trachéale
CBU	Cytobactériologie urinaire
CHU	Centre hospitalier universitaire
CMV	Cytomégalovirus
CRP	Protéine C réactive
CSP	Cellules souches périphériques
EBV	Epstein Barr virus
ECIL	European Conference on Infectious in Leukemia
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell Adulto
GVH	Maladie du greffon contre hôte
HHV6	Herpes virus 6
HIV	Virus de l'immunodéficience humaine
HSV	Herpes simplex virus
IDSA	Infectious Diseases Society of America
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie aiguë myéloblastique
LBA	Lavage bronchioalvéolaire
LH	Lymphome hodgkinien
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien
LT	Lymphome T
MDS	Syndrome myélodysplasique
MPD	Syndrome myéloprolifératif
PCP	Pneumocystose pulmonaire
PCR	Polymerase chain reaction
PNN	Polynucléaires neutrophiles
RCHOP 14	Rituximab, cyclophosphamide, oncovin, prednisone tous les 14 jours
TBI	Irradiation corporelle totale
USP	Unité de sang placentaire
VZV	Varicelle zona virus

PLAN

INTRODUCTION	p. 9
REVUE DE LA LITTÉRATURE	p. 10
I. Infections chez le patient atteint d'une hémopathie maligne	p. 10
A. Cohortes chez des patients porteurs de leucémies aiguës myéloblastiques	
B. Cohortes de patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques	
C. Épidémiologie des germes dans le temps	
II. Particularités des infections pulmonaires	p. 12
A. Les généralités	
B. Diagnostic d'une pneumopathie infectieuse	
III. Immunodépression présentée par les patients	p. 15
A. Les leucémies aiguës myéloïdes et lymphoblastiques	
B. Les syndromes lymphoprolifératifs	
C. Le myélome	
D. MDS	
E. Autogreffe et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	
1. Autogreffe	
2. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	
RECOMMANDATIONS PRÉVENTIVES ET CURATIVES DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX	p. 19
I. Le traitement prophylactique	p. 19
A. Antibiotiques	
B. Antiviraux	
C. Antifongiques	
II. Le traitement empirique	p. 20
A. Antibiotiques	
1. Patients à haut risque	
2. Patients à faible risque	
B. Antiviraux	
C. Antifongiques	
III. Le traitement lors d'une infection documentée	p. 21
A. Antibiotiques	
B. Antiviraux	
C. Antifongiques	

IV. Prévention secondaire (selon ECIL)	p. 22
A. Antibiotiques	
B. Antiviraux	
C. Antifongiques	
MISE EN PLACE DU TRAVAIL	p. 23
MATÉRIELS ET MÉTHODES	p. 24
I. Étude	p. 24
II. Définitions et points étudiés	p. 24
A. Définition de la pneumopathie infectieuse	
B. Retentissement de la pneumopathie infectieuse	
III. Critères inclusion et exclusion	p. 26
A. Critères inclusion	
B. Critères exclusion	
IV. Le scanner	p. 26
V. Les examens microbiologiques pour le diagnostic	p. 26
A. Sur quels prélèvements	
1. Sang	
2. Expectoration dirigée	
3. LBA	
4. La biopsie tissulaire	
B. Examens microbiologiques réalisés sur ces prélèvements	
1. Bactériologie	
2. Virologie	
3. Parasitologie	
VI. Les examens biologiques réalisés pour la surveillance des patients	p. 30
A. Neutropénie longue : $PNN \leq 0.5$ G/L, durée de plus de 10 jours	
B. Neutropénie courte ou non neutropénique	
VI. Statistique	p. 30
RÉSULTATS	p. 31
I. Description générale de la population	p. 31
A. Population générale	
B. Description générale des 101 épisodes de pneumopathies infectieuses	
1. Clinique	
2. Thérapeutique	
3. Radiologie	
4. Biologie	
5. Techniques	
6. Conclusion	

II. Description des pneumopathies infectieuses documentées	p. 34
A. Les généralités	
B. Les pneumopathies bactériennes	
1. La tuberculose pulmonaire	
2. Les autres pneumopathies bactériennes	
C. Les pneumopathies virales	
D. Les pneumopathies fongiques	
1. A Candida spp	
2. A Aspergillus spp	
3. A Mucormyose	
4. A Pneumocystis Jirovecii	
E. Les pneumopathies mixtes	
F. Les pneumopathies successives	
1. Première situation	
2. Deuxième situation	
III Description des pneumopathies infectieuses cliniques non documentées biologiquement	p. 45
A. Clinique	
B. Biologie	
C. Radiologie	
D. Examens complémentaires	
E. Diagnostics associés	
F. Thérapeutique	
G. Retentissement et mortalité	
IV. Description des cas non infectieux	p. 46
V. Comparaison entre le groupe pneumopathies infectieuses avec documentation biologique et sans documentation biologique	p. 47
VI. Retentissement et mortalité liée à la pneumopathie	p. 49
DISCUSSION	p. 50
CONCLUSION	p. 54
BIBLIOGRAPHIE	p. 56
SERMENT HIPPOCRATE	p. 61

INTRODUCTION

Les complications infectieuses sont une des principales problématiques posées par le patient atteint d'une maladie hématologique maligne. Ces complications sont nombreuses car chaque pathologie hématologique a une immunodépression spécifique majorée par celle engendrée par le traitement. Celui-ci est constitué de chimiothérapie possiblement associée à des corticoïdes, des anticorps monoclonaux, des immunosuppresseurs.

Le principal facteur de risque des patients atteints d'hémopathie maligne est la neutropénie post thérapeutique, celle-ci est définie par un nombre total de polynucléaires neutrophiles (PNN) compris entre 0.0 et $1 \cdot 10^9/l$, la neutropénie profonde ou agranulocytose est un nombre de PNN $< 0.5 \cdot 10^9/l$. L'épisode de neutropénie fébrile est défini par une fièvre supérieure à 38.3°C chez un patient neutropénique¹¹. La neutropénie engendre une pauvreté des symptômes se limitant souvent à la fièvre. Dans cette thèse lorsque l'on utilisera le terme neutropénie, il sera synonyme d'agranulocytose.

Les pneumopathies représentent un tiers des complications infectieuses^{70, 111}. De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées durant les différentes décennies. Elles révèlent que l'utilisation des antibiotiques de manière précoce et la stratégie de prescription des antifongiques (traitement prophylactique et empirique) ont modifié le spectre des germes retrouvés. Les différents travaux sur le sujet ont été essentiellement publiés avant les années 2000 et il nous semblait important de refaire le point sur la situation suite aux progrès des traitements préventifs et curatifs anti-infectieux ainsi que les nouvelles méthodes diagnostiques.

Nous allons vous présenter une revue de la littérature. Dans une première partie nous allons dépeindre les étiologies des épisodes infectieux lors d'une neutropénie fébrile post thérapeutique chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) puis celles des greffes de cellules souches hématopoïétiques. Nous évoquerons l'évolution des germes mis en cause dans les épisodes de neutropénie fébrile post-thérapeutique.

Dans un deuxième temps nous décrirons les différents types d'immunodépression présentés par les patients et celles engendrées par le traitement.

Et enfin nous citerons les références des stratégies thérapeutiques anti infectieuses récemment publiées chez les patients neutropéniques.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. Les infections chez le patient atteint d'une hémopathie maligne

A. Cohortes chez les patients atteints de leucémies aiguës myéloblastiques

Les quatre cohortes évoquées détaillent les étiologies des épisodes infectieux lors d'une neutropénie fébrile post thérapeutique chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique. Bodey et al ont publié en 1978 une étude sur les complications infectieuses de 494 patients neutropéniques en cours de chimiothérapies pour une LAM. Ils retrouvaient 1209 épisodes infectieux avec 411 (34%) cas de pneumopathies ⁷.

Novakova et al, dans un article publié dans *Leukemia and Lymphoma* en 1993, ont étudié 300 cas d'épisodes de neutropénie fébrile pour colliger les différentes atteintes infectieuses. Ainsi ils dénombrent 104 cas (35%) de bactériémies à cocci gram positif et mettent en évidence 90 foyers infectieux (30% cas). On note sur ces 90 infections, une pneumopathie dans 58% des cas et une atteinte des tissus mous dans 18% des cas. Dans cette étude, seulement 45 épisodes sur 300 ont été documentés du point de vue microbiologique et dans 25 cas sur 45 on retrouvait une étiologie fongique ⁷⁶.

Une étude prospective, multicentrique menée dans une population pédiatrique dans le cadre de l'essai clinique AML-BFM 93 (étude sur des leucémies aiguës myéloblastiques au diagnostic), répertorie 855 épisodes infectieux observés chez 304 patients, sans source identifiable dans 61.2%, cliniquement documentés dans 6.7% et microbiologiquement documentés dans 32.1% des cas. Dans 74% des cas le patient était neutropénique. On recense 228 septicémies, à gram positif dans 202 cas, 42 à gram négatif et 16 cas avec une association de deux germes. On retrouve 13.3% de pneumopathies, ce qui représente le deuxième site d'infection survenant en majorité lors de l'induction. On note une mortalité dans cette cohorte de 5%⁶¹.

Enfin l'étude de Madani étudie une cohorte de 42 patients avec une LAM en cours de chimiothérapie de janvier 1992 à décembre 1994. Ils ont présenté 129 épisodes fébriles dont 17 pneumopathies et 24 étaient sans étiologie. Au niveau des germes retrouvés dans les hémocultures, 74.2% sont des gram positifs, 12.1% des gram négatifs, 12% de *candida spp*⁶⁷.

Ces quatre cohortes démontrent que la problématique infectieuse est présente chez ces patients depuis le début du traitement de ces maladies et est diverse pour le site infecté ou le germe en cause.

B. Cohortes de patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques

Intéressons nous maintenant à des cohortes de patients traités par une autogreffe de cellules souches ou par une allogreffe hématopoïétique.

Reich et al ont étudié les infections après autogreffe de cellules souches pour des patients atteints de lymphomes, de myélomes et de tumeurs solides ⁹⁰. Le recrutement a eu lieu de 1994 à

1998, les patients ont reçu alors des prophylaxies par fluoroquinolone, fluconazole et aciclovir. Sur les 178 greffes de cellules souches, 112 ont été compliquées par de la fièvre. Dans 56.3% des cas, on n'a pas retrouvé d'étiologie à l'hyperthermie. Dans les cas documentés, on met en évidence une bactériémie dans 33.9%, dans 5.4% une pneumopathie, dans 1.8% une infection cutanée et enfin dans 0.9% colite.

L'étude rétrospective de Yamasaki et al concernant des complications infectieuses chez les patients ayant subi une allogreffe hématopoïétique avec conditionnement atténué et présentant une maladie du greffon contre l'hôte (GVH) chronique, a porté sur 145 patients hospitalisés de 2000 à 2004. Les patients ont tous reçu durant le conditionnement et la période d'aplasie, une antibioprofylaxie par fluoroquinolone, trimethoprim-sulfaméthoxazole, fluconazole et aciclovir. Un total de 134 infections est identifié chez 83 patients. On retrouve 28 bactériémies plus souvent dues à des cocci gram positifs qu'à des bacilles gram négatifs. On décrit également 11 infections dues aux cathéters veineux, 4 pneumopathies bactériennes, 7 aspergilloses invasives, 3 candidémies, 8 cystites hémorragiques à *adénovirus*, 1 colite à *cytomégalovirus* (CMV), 18 zozas, 4 gripes, 15 virémies à CMV et enfin 32 pneumopathies sans étiologie retrouvée. Plus de la moitié des patients suivis (57%) a présenté une infection avec un taux de mortalité élevé à 27%. Les auteurs concluent sur l'importance des prophylaxies anti-infectieuses, sur le diagnostic et la mise en place rapide d'un traitement devant la morbidité et la mortalité engendrée chez ce type de patient ¹¹⁵.

L'étude de Bjorklund ⁵, sur les complications infectieuses fatales tardives après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, compte 938 patients inclus de 1976 à 2002. Sur 938 patients, 250 sont morts avant les 6 premiers mois, 688 ont été étudiés. On compte 44 décès dus à une infection. On décompte 30 pneumopathies, 7 sepsis, 5 infections du système nerveux central. Les facteurs de risques de ces infections graves sont en analyse multivariée la GVH aiguë, la GVH chronique, l'utilisation de l'irradiation corporelle totale (TBI) dans le conditionnement et la reconstitution immunitaire. Ces complications infectieuses peuvent survenir tardivement jusqu'à deux ans après la greffe. La surveillance de ces patients doit être longue et précise, une utilisation des prophylaxies anti infectieuses est recommandée et peut être prolongée en fonction des complications présentées par les patients.

Ces trois cohortes démontrent que la problématique infectieuse est présente à toutes les phases de traitement des patients, depuis le début de l'induction et jusqu'à deux ans après la greffe.

C. Épidémiologie des germes dans le temps

Durant les années 50, les médecins n'administraient des antibiotiques que si l'on retrouvait un pathogène. La mortalité liée aux infections chez les neutropéniques fébriles était très importante. On doit attendre les années 1960 pour que la première étude sur l'antibiothérapie empirique soit publiée pour débiter un traitement antibiotique plus rapidement ²². À l'époque, la bactérie la plus fréquente était le *Staphylococcus aureus* pénicilline résistant, l'introduction de la méthicilline a permis une réduction de la morbidité et de la mortalité liée à ce germe. Après introduction de la méthicilline les bacilles gram négatifs tels que l'*Escherichia coli* et le *Klebsiella pneumoniae* devinrent les germes les plus fréquents. Après introduction de la première génération de céphalosporine, l'émergence du *Pseudomonas aeruginosa* provoque un fort taux de mortalité. Le premier antipseudomonas, la carboxypénicilline a permis une amélioration des taux de survie. Dans les années 1980 et 1990 le spectre des pathogènes retrouvés lors des épisodes neutropéniques fébriles se modifie et on voit apparaître des gram positifs avec les streptocoques du groupe viridans et le *staphylocoque coagulase négatif*. L'épidémiologie des

infections durant la première décennie du XXI^e siècle retrouve des bactéries multirésistantes comme *S. aureus* ou *Escherichia Coli* ^{8,11}.

On voit également apparaître des infections fongiques, décrites depuis les années 1940. Elles apparaissent lors des neutropénies prolongées de plus de 14 jours, chez des patients ayant eu des corticostéroïdes à fortes doses, des antibiotiques à large spectre, une chimiothérapie intensive ¹⁰⁰.

La première infection fongique décrite est la candidose avec un tableau allant de la colonisation simple du tube digestif jusqu'à une maladie disséminée. Elle apparaît souvent après une exposition à de nombreux antibiotiques de large spectre et elle est souvent favorisée par la présence d'une voie veineuse centrale. La neutropénie est le facteur de risque principal pour une candidémie. Le germe le plus fréquent était le *Candida albicans* lors des candidémies. La prophylaxie et le traitement par fluconazole ont permis l'émergence de *Candida* résistant au fluconazole comme le *Candida glabrata*, le *Candida tropicalis*, le *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr* ^{41,100}. Une étude rétrospective réalisée au MD Anderson Cancer Institute de Houston de 1993 à 2003, montre même que les candidémies pour les patients atteints de maladie hématologique ont comme étiologies principales le *Candida glabrata* et le *Candida krusei* ⁴¹.

L'Aspergillus spp est devenu l'infection fongique la plus fréquente lors des neutropénies sévères et prolongées comme dans les LAM ou les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques ^{79,81, 82, 83, 91}. Il touche en premier le poumon et les sinus puis dissémine aux autres organes. *Aspergillus fumigatus* est l'espèce la plus fréquente. On note l'apparition d'*Aspergillus non fumigatus* résistants à l'amphotéricine B ⁶⁸. Une étude rétrospective réalisée dans le centre de greffe Fred Hutchison de Seattle sur les années 90 montre un nombre de cas d'aspergillose invasive qui a triplé en 10 ans ⁶⁸.

De nouveaux champignons émergent chez les patients profondément neutropéniques ou immunodéprimés ayant déjà reçus éventuellement des antifongiques. On retrouve des infections à *Fusarium spp*, à zygomyces, à *scedosporium spp* de manière plus fréquente ⁶⁸ qu'auparavant. Le traitement de ces pathogènes est pour les zygomyces de l'amphotéricine B à forte dose, 15mg/kg/j. Pour le fusarium et le scedosporum, le traitement n'est pas encore clairement codifié. Le taux de mortalité est très important dans ces infections ^{39, 68, 111}.

II. Particularités des infections pulmonaires

A. Les généralités

Les infections pulmonaires émergent dans 15-28% des patients avec une neutropénie profonde due à une chimiothérapie intensive ¹¹¹. Plus de 60% des patients neutropéniques présentent une atteinte pulmonaire durant l'histoire de la maladie hématologique ⁷⁶. Ces lésions pulmonaires sont dues à différentes causes, infectieuses ou autres (un œdème aigu du poumon, une hémorragie alvéolaire, un syndrome de reconstitution immunitaire, ...). Les infections pulmonaires chez le neutropénique sont associées à un fort taux de mortalité 31% ⁷⁶.

Différents germes sont en cause dans les pneumopathies, elles peuvent être bactériennes à pneumocoque (l'incidence est forte chez les patients atteints de myélome, présentant une hypogammaglobulinémie comme les leucémies lymphoïdes chroniques et chez les enfants porteurs de

leucémie aiguë est forte) ^{21, 52, 60, 66}, ou dues à des bacilles gram négatifs comme la *Klebsiella pneumoniae*. Elles peuvent être causées par des virus respiratoires ⁹ comme la grippe, les virus parainfluenzae, le CMV ⁶⁴ et par des agents fongiques avec *Aspergillus spp* (forte incidence dans les LAM et lors des allogreffes de cellules hématopoïétiques) ^{83, 91} ou le *Pneumocystis jirovecii* ⁹⁸.

Voici un panel d'études choisies pour illustrer le propos. Ces études sont prospectives ou rétrospectives sur des patients en cours d'induction de LAM, pendant la procédure d'autogreffe ou d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Elles ont été réalisées à des époques différentes et dans différents endroits du globe. La pneumopathie infectieuse a toujours été une complication fréquente de l'aplasie. Une grande amélioration sur le diagnostic et la prise en charge de ses infections permet une mortalité plus faible.

Ainsi Bodey et al en 1978 dans leur série sur des patients atteints de LAM retrouvaient 34% de pneumopathies infectieuses sur la totalité des épisodes infectieux. On retrouvait 70% de pneumopathies bactériennes à gram négatif, 12% de virus et 12% d'agents multiples, 8% sans étiologie ⁷.

Maschmeyer dans Cancer en 1994 étudie une cohorte de 295 patients porteurs de différentes hémopathies et qui présentent lors de leur traitement par chimiothérapie des infiltrations pulmonaires. Sur 103 épisodes on a 30% de pneumopathies bactériennes à gram négatif, 20% à gram positif, 19% à *Aspergillus spp*, 4% à *Pneumocystis jirovecii*, 21% à *Candida spp*. Les pneumopathies bactériennes sont diagnostiquées dans les 6 jours après début d'aplasie, les infections fongiques 15 jours après le début de l'aplasie. Il observe une importante mortalité (31%) dans son étude ⁶⁹.

Efrati et al dénombrent, dans une étude réalisée chez 104 enfants atteints d'immunodépression primaire et/ou atteints de cancer, 49% de pneumopathies bactériennes, 26% d'origine virale, 21% d'origine fongique et 4% PCP.

Rossini nous montre dans son étude l'incidence et l'issue de la pneumopathie chez les patients atteints de LAM sous anthracyclines, 23.8% des patients développent une pneumopathie avec 61.5% qui répondent au traitement et 38.5% qui décèdent de leur infection. Il met en évidence des facteurs de bon pronostic en analyse univariée comme la rémission complète, un nombre de PNN élevé lors du développement de la pneumopathie. Au niveau microbiologique, on constate 4 pneumopathies fongiques prouvées, 3 pneumopathies fongiques possibles et 27 pneumopathies bactériennes majoritairement par des bacilles gram négatif ⁹⁵.

Noemi Puig en Espagne a analysé une cohorte d'autogreffes (lymphome et myélome) qui recense 14% de pneumopathies sur 326 patients. On ne retrouve pas de pathogène dans 76% des cas, dans 20% des bactéries et dans 6% des agents fongiques. Les facteurs de risque de développer une pneumopathie sont le fait d'être porteur d'un myélome et d'être en agranulocytose plus de 7 jours. L'incidence cumulée de mortalité liée à la transplantation est de 51% si on note la présence de pneumopathie versus 8% si pas de pneumopathie ⁸⁸.

L'étude de Chen qui porte sur une cohorte de 1359 patients traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques de 1992 à 1997 à Seattle, observe une pneumopathie dans 25% des cas soit 341. Sur ces 341 épisodes de pneumopathies, 42% sont documentées avec 10% étiologies virales, 9% bactériennes et 6% fongiques, 5% PCP et enfin 13 mixtes ¹⁷.

Livio Pagano dans Haematologica en 2001 rapportait une étude rétrospective sur les infections fongiques pour des patients porteurs d'une hémopathie maligne. Durant les années 1990, il inclue 391 patients qui ont développé une infection fongique prouvée, 85% de pneumopathies, 10% de

sinusite. Les patients sont en aplasie de plus de 14 jours lors du développement de la maladie. La mortalité à 3 mois est de 71% avec 51% reliés directement à l'infection fongique⁷⁹.

Toutes les études relatées dans ce paragraphe apportent la même conclusion, malgré leur hétérogénéité. Les infections pulmonaires sont fréquentes, elles représentent 30% des épisodes infectieux diagnostiqués chez le patient en cours de traitement par chimiothérapies et provoquent une forte mortalité et un fort retentissement avec des retards de traitement.

On retrouve un certain nombre de facteurs de mauvais pronostiques :

La neutropénie profonde et prolongée, l'âge⁷⁶, une infiltration apparaissant 14 jours après le début d'aplasie, des comorbidités, un échec de réponse à la chimiothérapie^{27,28} et enfin un diagnostic tardif de l'infiltration pulmonaire⁸⁹.

B. Diagnostic d'une pneumopathie infectieuse

On constate durant les décennies passées une amélioration technique pour le diagnostic radiologique ou microbiologique surtout chez les patients neutropéniques. Voici une revue des ces améliorations.

L'utilisation des scanners à haute résolution a permis de mettre en évidence des infiltrations pulmonaires non retrouvées sur les radiologies conventionnelles, principalement chez le sujet neutropénique^{14, 15, 38, 64}. Ainsi dans les épisodes fébriles chez le patient agranulocytaire, la radiologie conventionnelle ne détecte que 10% d'infiltration pulmonaire alors que la tomographie de haute résolution permet une détection de plus de 50%^{14, 38, 64}.

Le diagnostic microbiologique est basé sur les examens sanguins, l'expectoration et le lavage bronchio-alvéolaire (LBA) obtenu par une fibroscopie. Le rendement de ces examens est débattu car on peut déceler des microorganismes sans conséquence clinique.

Le rendement du LBA, soit le nombre de diagnostics réalisés grâce à cette méthode sur le nombre total de patients ayant subi un LBA, va de 25 à plus de 50%^{11, 18, 40, 69} et dépend du profil du patient analysé.

L'étude prospective et observationnelle de Jain sur l'intérêt de la fibroscopie chez les patients immunodéprimés (104 patients inclus) montre un rendement de 56% avec des complications de l'ordre de 21% principalement des saignements de faible intensité. La fibroscopie est plus rentable lors des infiltrations infectieuses que les non infectieuses⁴⁰. L'étude de Peikert rétrospective sur un an avec 35 cas éligibles, retrouve un rendement à 49% avec un taux de complications à 9%⁸⁴. Enfin Boersma a réalisé une étude prospective sur 63 fibroscopies notant un rendement de 26% sans complication¹⁰.

L'expectoration peut être un examen très utile dans certaines infections précises chez l'immunodéprimé. Ainsi la mise en évidence d'*Aspergillus spp* ou de *Mycobacterium tuberculosis* est fortement suspecte d'une infection pulmonaire à ces germes¹⁰¹. De la même façon une équipe japonaise a montré l'intérêt de l'expectoration dirigée dans le diagnostic de la pneumocystose, ils dépeignent une sensibilité de 82%, une spécificité de 98.6% et une valeur prédictive positive de 93% de « polymérase chain reaction » ou PCR dans cette indication précise³⁶. Les pédiatres utilisent l'expectoration dirigée pour le diagnostic des pneumopathies chez l'enfant immunocompétent ou immunodéprimé⁴⁶.

On assiste également à une évolution dans le diagnostic microbiologique. On effectue les examens directs par immunofluorescence ou par des colorations spécifiques mais on utilise aussi des techniques de PCR pour détecter bactéries, virus et germes fongiques. On peut également détecter les antigènes des germes. Les cultures sur un milieu spécifique sont toujours une tech-

nique indispensable pour certains germes. Ces techniques sont utilisées sur le sérum du patient ou sur d'autres liquides biologiques comme le LBA, les urines, le liquide pleural, l'ascite.....

Dans ce paragraphe nous allons décrire les différentes avancées dans le diagnostic microbiologique axé sur les pneumopathies ¹³.

Les techniques de PCR permettent de détecter et quantifier rapidement un microorganisme. On utilise des techniques qualitatives et quantitatives, dites en « real time ». La PCR peut identifier un ou plusieurs germes. On emploie ces techniques dans le sang et le LBA pour déceler la présence de virus respiratoires avec le maniement d'une PCR multiplexe, pour détecter la présence et suivre le CMV, l'Epstein Barr Virus (EBV), l'Herpes virus 6 (HHV6) et le BK virus. L'usage de ces techniques n'est pas encore standardisé pour l'identification des filaments et des levures. À l'inverse la PCR pneumocystis devient un outil utile au diagnostic ^{18, 30, 113}.

La détection de l'antigène galactomannane dans le sérum a été validée pour le diagnostic d'aspergillose invasive⁷³. Une étude réalisée à l'hôpital Saint Louis par le Docteur Bergeron démontre la contribution de l'identification de l'antigène galactomannane dans le LBA dans le diagnostic d'aspergillose invasive chez les patients porteurs d'hémopathies malignes ⁴. Sur les 33 patients présentant une aspergillose invasive pulmonaire, on retrouvait 19 antigènes galactomannane positifs dans le LBA. La sensibilité de ce test est donc de 57.6% et une spécificité de 95.6%. Dans cette étude la sensibilité de l'antigénémie aspergillaire était de 60%.

III. Immunodépression présentée par les patients

La spécificité des patients atteints par des hémopathies malignes est l'immunodépression due à la maladie et celle engendrée par la chimiothérapie.

A. Les leucémies aiguës myéloïdes et lymphoblastiques (LAL)

Elles provoquent une neutropénie profonde et durable qui favorise les infections bactériennes (gram négatif, gram positif, anaérobies) et fongiques (de type *Aspergillus spp*, *Fusarium spp* ou zygomycètes) ^{7, 11, 81, 82} due à la maladie ou au traitement.

Pour les LAM, le traitement consiste en une association d'anthracyclines et d'aracytine à doses importantes ce qui occasionnera une aplasie profonde d'environ 14 jours. Il se déroule en plusieurs cures provoquant des périodes d'aplasie sévères et itératives. Les patients sont donc susceptibles de présenter des infections bactériennes sévères et des infections fongiques ^{7, 11, 81, 82}.

Pour les LAL, le traitement consiste en une forte corticothérapie et une succession d'agents cytotoxiques qui provoqueront une neutropénie profonde et prolongée. Les corticoïdes ont une action sur les granuleux, diminuent la production des cytokines, l'efficacité de l'immunité cellulaire et humorale. Ce traitement engendre une sensibilité plus importante aux infections bactériennes, virales ou fongiques.

B. Les syndromes lymphoprolifératifs

Les patients atteints de lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens vont présenter un trouble de l'immunité cellulaire qui va favoriser les infections à bactéries atypiques comme les légionelloses, les salmonelloses, réactivations ou infections herpétiques et les pneumocystoses.

Les leucémies lymphoïdes chroniques présentent une immunodépression cellulaire, humorale avec l'hypogammaglobulinémie, un déficit de l'activation du complément et de la fonction des neutrophiles et monocytes⁷⁵. Ces patients peuvent réactiver des herpes virus et sont plus sensibles aux infections par le pneumocoque, l'haemophilus ou le méningocoque.

Les traitements des lymphomes non hodgkiniens (LMNH) et des LLC sont une association d'agents cytotoxiques et d'anticorps monoclonaux. Les agents cytotoxiques conventionnels provoquent ici une neutropénie de courte durée de moins de 7 jours et de faible intensité. L'utilisation des anticorps monoclonaux comme le rituximab provoque un déficit humoral profond et également des neutropénies sévères. L'association avec de la chimiothérapie conventionnelle avec le rituximab cause une augmentation des cas de pneumocystose et de pneumopathies interstiellielles (10%)^{53, 54, 103}. L'Alemtuzumab, anticorps anti CD 52 provoque une rapide décroissance des lymphocytes B, T et NK en moyenne avec une immunité retrouvée au bout de 36 semaines après le début du traitement²⁶. Il engendre des réactivations virales de type CMV ou EBV à surveiller à l'aide de PCR réalisées régulièrement. On note également une susceptibilité plus importante à la pneumocystose.

L'association de chimiothérapies avec des analogues de purines tel que la fludarabine provoque un déficit T CD4 profond avec une récupération 6 mois après le traitement. Une surveillance des lymphocytes CD4 est fortement recommandée avant l'arrêt des mesures préventives.

Le traitement des lymphomes de Hodgkin (LH) est une association d'agents cytotoxiques conventionnels qui provoque une neutropénie courte et de faible intensité.

C. Le myélome

Le myélome provoque une hypogammaglobulinémie, un déficit de l'immunité humorale associée à un déficit du complément et un déficit des cellules dendritiques qui favoriseront les infections bactériennes à bacille gram positif ou bacille gram négatif^{21, 24, 52, 77}.

Le traitement du myélome a beaucoup changé en quelques années :

Pour les patients de moins de 65 ans le traitement de référence associe le bortézomib à des corticoïdes à fortes doses et à un nouvel agent soit la thalidomide soit le revlimid®. L'association du bortézomib et les corticoïdes à fortes doses favorise les réactivations des herpes virus. La thalidomide n'a pas effet sur l'immunité. À l'inverse le revlimid® peut provoquer des neutropénies majeures⁷⁷.

La suite du traitement peut être une autogreffe, suivi ou non de cycles de consolidation puis d'un traitement de maintenance. Enfin on proposera chez certains patients une allogreffe cellules souches hématopoïétiques.

Pour les patients de plus de 65 ans, différents traitements peuvent être mis en place soit une association de mephalan et de prednisolone seule soit avec de la thalidomide ou du bortézomib.

On décide de l'une ou l'autre des possibilités thérapeutiques en fonction du terrain et de la symptomatologie du patient. Ces associations prédisposent aux infections à de possibles réactivations virales et aux infections bactériennes ⁷⁷.

D. MDS

Les syndromes myélodysplasiques peuvent présenter une neutropénie, mais surtout les polynucléaires neutrophiles de ces patients occasionnent des anomalies fonctionnelles pouvant aboutir à des infections.

E. Autogreffe et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Ces deux traitements sont communs à toutes les maladies hématologiques avec une indication très précise en fonction de l'hémopathie maligne.

1. Autogreffe

Le conditionnement est myéloablatif par utilisation de Mephalan pour les myélomes ou de BEAM (carmustine, etoposide, aracytine, mephalan) pour les lymphomes. Après la réinjection des cellules, les PNN apparaissent au bout de 15 jours.

Dans l'étude de Reich, on observe un taux de complications infectieuses après une autogreffe de 63% avec 5,4% de pneumopathies ⁹⁰. Lors de l'étude d'une cohorte d'autogreffe (lymphome et myélome) en Espagne, on retrouvait 14% de pneumopathies lors des complications infectieuses ⁸⁸. Une étude rétrospective réalisée d'août 1997 à juillet 1999 dans un hôpital de l'Arkansas notait lors des épisodes fébriles après la sortie d'aplasie de l'autogreffe 39% de réactivation du *cytomégalo*virus et 5% de pneumopathies à CMV ²⁹.

Les complications infectieuses ont une incidence importante lors du conditionnement, de l'aplasie et même après la sortie d'aplasie.

2. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

La reconstitution immunitaire après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dépend de la source de cellules, du conditionnement avant la greffe, du temps passé sous immunosuppresseurs et de leur nature.

Les différents conditionnements de greffes sont myéloablatif, à conditionnement atténué ou non myéloablatif. Le conditionnement myéloablatif est une association d'agents (une irradiation corporelle totale 12 Gy associée à du cyclophosphamide 200mg/kg) permettant l'obtention d'une pancytopenie profonde et une myéloablation qui est fatale en l'absence de réinjection de cellules souches hématopoïétiques, on obtient alors une prise rapide du greffon. Le conditionnement non myéloablatif permet une cytopénie légère mais est très immunosuppresseur, les combinaisons habituelles sont TBI 2 grays ou fludarabine -cyclophosphamide. Ce conditionnement permet de traiter des patients ayant plus de 50 ans ou avec certaines comorbidités. La prise du greffon est rapide après réinjection de cellules souches périphériques. Les conditionnements atténués sont un mélange d'outils du protocole myéloablatif et non myéloablatif. Ces conditionnements causent des cytopénies qui peuvent être prolongées ⁴.

Il existe trois sources de cellules souches hématopoïétiques la moelle hématopoïétique, les cellules souches périphériques et les unités de sang placentaire. La moelle hématopoïétique est la première source cellulaire testée pour le traitement des hémopathies malignes. En premier testée sur les animaux, la procédure d'allogreffe de cellules souches a été mise au point chez l'homme dans les années 1960. Celle-ci est prélevée au bloc opératoire, sa réinjection est réalisée le jour même, on l'utilise plus volontiers dans les greffes myéloablatives. Ensuite dans les années 1970 et 1980 on a découvert la capacité des cellules souches périphériques à reconstituer une moelle hématopoïétique chez le singe puis chez l'homme. Les techniques autogreffes sont nées ainsi. Cette technique fut essayée pour les allogreffes avec des donneurs qui ne pouvaient pas supporter une anesthésie générale, on stimulait leur moelle par des facteurs de croissance puis par aphérèse. Les cellules souches périphériques sont prélevées par cytophérèse après stimulation par des facteurs de croissance^{58,96}. Elles sont devenues la première source cellulaire. On les utilise préférentiellement après des allogreffes à conditionnement atténué. Les résultats entre les prises de greffe, la rechute, les effets secondaires entre la moelle hématopoïétique et les cellules souches périphériques montrent une différence sur l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte chronique et sur la durée du traitement immunosuppresseur (plus importante après réinjection de cellules souches périphériques). Il n'y a pas de différences sur la survie générale, sur l'état général du patient ni sur les effets secondaires⁹⁶. Enfin les unités de sang placentaires sont collectées dans certaines maternités ayant l'autorisation³⁸. Ces prélèvements sont congelés. On les utilise de préférence en pédiatrie. Les sources de cellules souches sont dépendantes de l'âge du donneur, de sa volonté et de l'indication de greffe.

Les traitements immunosuppresseurs post-allogreffe dépendent de la source cellulaire utilisée et du conditionnement réalisé. Ainsi un tandem de ciclosporine 2.5mg/kg et de 3 injections de Methotrexate 15mg/m² est prescrit après une greffe myeloablatrice, la ciclosporine 2.5mg/kg associée à du mycophénolate mofetil 720 mg x 3 par jour est utilisée dans les greffes à conditionnement atténué, la ciclosporine 2.5mg/kg associée à 15 jours de mycophénolate mofetil 720 mg x 3 par jour dans les greffes de sang placentaire. Chez les enfants, Eurocord a publié une étude comparant la prise de greffe en fonction de la source cellulaire entre la moelle hématopoïétique et les unités de sang placentaire (USP) qui observait une prise retardée de la greffe pour les USP, la survie et la rechute restaient identiques. Chez les adultes en comparant la moelle hématopoïétique et les USP, Eurocord montrait une prise retardée du greffon mais sans conséquence sur la rechute ou survie du patient. Enfin des études comparant les unités de sang placentaires et des cellules souches périphériques notaient une augmentation de la mortalité associée à la greffe mais pas de différence pour la rechute et la maladie du greffon³⁸.

On diminue les immunosuppresseurs et on les arrête 6 mois après la greffe si le patient n'a pas présenté de GVH aiguë.

La GVH aiguë, la GVH chronique ainsi que les infections présentées par le patient détermineront sa reconstitution immunitaire.

En moyenne on récupère très vite entre 15 et 28 jours le nombre des neutrophiles, macrophages, phagocytes. La reconstitution de l'immunité innée des cellules NK est plus lente. La reconstitution au niveau des lymphocytes B met de 6 mois à un an. Quant au répertoire T, la reconstitution est plus lente et plus aléatoire.

RECOMMANDATIONS PRÉVENTIVES ET CURATIVES DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX

Toutes ces recommandations sont basées sur le travail de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) qui a réévalué les pratiques en termes d'anti infectieux chez le patient neutropénique en 2010^{32,33} et de l'ECIL (European Conference on Infectious in Leukemia) qui s'est réuni pour une troisième conférence en 2009.

I. Le traitement prophylactique

A. Antibiotiques

Le traitement prophylactique par des antibiotiques est un sujet très controversé^{42, 62,63}. Une revue et une méta-analyse d'essais randomisés et contrôlés constatent une réduction de la mortalité de 34% pour les patients neutropéniques prenant une antibioprophylaxie et de 40% pour ceux qui recevaient des fluoroquinolones. De plus le nombre d'épisodes fébriles et d'infections fongiques diminuent de manière significative^{42, 62}.

Le principal effet secondaire d'une antibioprophylaxie au fluoroquinolone est l'augmentation des résistances des bactéries aux antibiotiques. Il existe un risque de sélection, par exemple des *Escherichia Coli* résistant aux fluoroquinolones. Le choix de mettre en place une antibioprophylaxie dépend également de l'écologie bactérienne retrouvée dans les épisodes infectieux des patients neutropéniques et de l'écologie des bactéries retrouvées dans la population générale. Diverses études en Suisse et en Espagne ne retrouvent pas d'augmentation de mortalité ou de nombres épisodes fébriles si les patients prennent ou non une antibioprophylaxie⁶².

L'IDSA a réévalué les pratiques en terme d'anti infectieux chez le patient neutropénique en 2010^{32,33}. L'antibioprophylaxie par fluoroquinolone peut être mise en place chez un patient qui présentera une neutropénie profonde (PNN<0.5 G/L) et prolongée (>7 jours). Il faut par contre obligatoirement suivre le développement de bactéries résistantes aux fluoroquinolones.

B. Antiviraux¹¹⁴

Une prophylaxie antivirale est recommandée par aciclovir pour éviter les herpes virus durant les autogreffes, les allogreffes hématopoïétiques, les chimiothérapies intensives des leucémies aiguës et des lymphomes de haut grade. L'utilisation de cette prophylaxie permet une baisse de la morbidité mais pas de gain de survie¹⁰².

Une prophylaxie antivirale par aciclovir est également recommandée dans les traitements des LLC comportant des corticoïdes et des analogues de purines, dans les traitements du myélome comportant des corticoïdes fortes doses et du bortézomib^{75,77}.

C. Antifongiques ⁹⁴

Selon l'IDSA et l'ECIL, la prophylaxie antifongique est recommandée chez des patients avec une neutropénie profonde (PNN<0.5 G/L) et prolongée (>7 jours) dans certains cas précis ^{32,33}.

Une prophylaxie anti infection à *Candida* est recommandée chez les patients en cours d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques par fluconazole.

Une prophylaxie anti *Aspergillus* est également proposée pour des patients de plus de 13 ans, atteints de myélodysplasie ou de leucémie aiguë, présentant un fort risque d'aspergillose. On propose la prophylaxie par posaconazole.

Pour l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, pendant la période neutropénique une prophylaxie par fluconazole est recommandée puis lors de la GVH aiguë ou chronique un traitement par posaconazole est recommandé.

La prophylaxie de la pneumocystose est proposée pour les patients traités par RCHOP 14 dans le cadre d'un lymphome B à grandes cellules ^{53,54,103}, les patients sous analogues nucléosidiques ⁷⁵ et les myélomes sous fortes doses de corticothérapie ⁷⁷. Elle se déroule par la prise de un comprimé tous les deux jours de bactrim fort[®] et continue tant que les lymphocytes T CD4 sont inférieurs à 0.5G/l.

Le GRALL également demande de débiter une prophylaxie par bactrim fort[®] dès le début de la corticothérapie.

On la propose également au patient venant pour une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques mais par un aérosol de pentacarinate au début du conditionnement puis par du bactrim après sa sortie d'aplasie ²⁵.

II. Le traitement empirique

A. Antibiotiques

1. Patients à haut risque

Selon IDSA, le traitement antibiotique empirique est recommandé chez les patients atteints d'une neutropénie profonde (PNN<0.5 G/L) et prolongée (>7 jours) afin de prévenir la morbidité et mortalité dues aux infections bactériennes ^{32,33}.

À l'heure actuelle, il est recommandé de débiter une antibiothérapie de large spectre avec un agent anti-pseudomonas comme la pipéracilline-tazobactam ou la céfepime ou les carbapénèmes dès l'apparition de la fièvre et après les prélèvements biologiques réalisés. L'ajout d'un actif contre les cocci plus comme la vancomycine, est recommandé si on suspecte une infection du cathéter, une infection du tissu cutané ou sous cutané.

On ajuste le traitement en fonction de la documentation microbiologique ou des signes cliniques présentés par le patient. Pour les fièvres inexplicables, on peut modifier le traitement

empirique initial. On peut ajouter un antifongique si on assiste à une persistance de la fièvre 5 jours après une antibiothérapie de large spectre mise en place.

Le traitement est donné en fonction de la documentation microbiologique et du site atteint, mais il est maintenu jusqu'à l'augmentation des PNN >0.5 G/L. Pour les patients avec une fièvre inexpliquée on traite jusqu'à la sortie d'aplasie.

2. Patients à faible risque

Les patients présentant une neutropénie fébrile de courte durée, PNN < 0.5 G/L pour une durée de moins de 5 jours, recevront une antibiothérapie orale ou intraveineuse en fonction de leur état clinique^{32, 33}.

B. Antiviraux

On propose un traitement lors des inductions de leucémies aiguës si la prophylaxie n'a pas été mise en place et si le patient présente des risques forts de réactivation virale (mucite de grade 2 à 4) pour les herpes virus. Le traitement consiste à administrer de l'aciclovir en intraveineux jusqu'à la sortie d'aplasie¹⁰².

C. Antifongiques^{31, 32, 331, 110}

Le traitement antifongique empirique est recommandé pour les patients à haut risque présentant une fièvre persistante ou récurrente après 5 jours d'antibiotiques de large spectre.

Les patients à risque faible (PNN < 0.5 G/L pour une durée de moins de 5 jours) ne doivent pas avoir en routine de traitement antifongique empirique.

Une suspicion de pneumocystose est traitée par bactrim fort® pendant 21 jours puis mise en place d'une prévention secondaire.

III. Le traitement lors d'une infection documentée

A. Antibiotiques

On ajuste le traitement et sa durée en fonction de la documentation microbiologique ou des signes cliniques présentés par le patient. Il est maintenu jusqu'à l'augmentation des PNN >0.5 G/L^{32, 33, 100}.

B. Antiviraux

On augmente les doses des perfusions d'aciclovir au besoin en fonction de l'atteinte par HSV ou VZV¹⁰².

La réactivation EBV est traitée par des injections de Rituximab 1 fois par semaine pendant 4 semaines. La lymphoprolifération post transplant est traitée par une association de rituximab et

de chimiothérapie ¹⁰².

Pour une réactivation CMV et une infection à CMV, on débute un traitement par ganciclovir intra veineux puis par valganciclovir per os ¹⁰².

Les recommandations de la 3^e conférence de l'ECIL sont :

Les infections par BK virus sont traitées par des injections de vistide.

Enfin les infections à HHV6, elles sont également traitées par du ganciclovir intraveineux.

*C. Antifongiques*¹¹⁰

Le traitement de l'aspergillose invasive dans les leucémies aiguës avec une neutropénie fébrile et les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques est le voriconazole ou l'amphotéricine B liposomal.

Lors du traitement des candidoses invasives dans les leucémies aiguës avec une neutropénie fébrile et les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, on peut administrer soit caspofungine, la micafungine ou l'amphotéricine B liposomal.

IV. La prévention secondaire (selon ECIL)

A. Antibiotiques

La prophylaxie secondaire est proposée après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en prévention des pneumocoques par amoxicilline.

B. Antiviraux

La seule prophylaxie secondaire sert à éviter la réactivation CMV pour les patients à fort risque après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques par valganciclovir per os à doses préventives ou celle du HSV ou VZV après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques par valaciclovir per os à doses préventives.

C. Antifongiques

Selon la 3^e conférence de l'ECIL, une prophylaxie secondaire est proposée aux patients qui vont subir un nouvel épisode de neutropénie profonde et prolongée, ainsi que ceux en cours allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un premier épisode d'infection fongique invasive.

La prévention secondaire de la pneumocystose est basée sur la prise de bactrim fort un comprimé tous les deux jours le temps nécessaire à la remontée des lymphocytes T CD4+.

MISE EN PLACE DU TRAVAIL

Nous allons donc vous présenter les résultats d'une étude prospective, épidémiologique, observationnelle réalisée pendant une année du premier mai 2010 au premier mai 2011, comptabilisant tous les épisodes de pneumopathies supposées d'origine infectieuses chez des patients atteints d'hémopathie maligne et hospitalisés depuis plus de 48 heures en service d'Hématologie au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble.

Dans un premier temps, les définitions ainsi que les outils utilisés seront détaillés, puis dans un deuxième temps une description générale de la population incluse dans l'étude sera réalisée. On détaillera par la suite les pneumopathies infectieuses documentées cliniquement et biologiquement, les pneumopathies infectieuses documentées cliniquement mais non biologiquement, les cas non infectieux. Ensuite on comparera les deux groupes de pneumopathies et enfin on analysera le retentissement et la mortalité de celles-ci sur les patients.

Nous discuterons les résultats et conclurons.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Étude

C'est une étude épidémiologique descriptive, prospective, observationnelle de l'incidence et de l'épidémiologie des pneumopathies présentées par des patients porteurs d'hémopathies malignes en cours de chimiothérapie et hospitalisés depuis plus de 48 heures en service d'Hématologie au CHU de Grenoble. L'étude s'est déroulée du premier mai 2010 au premier mai 2011.

Nous avons étudié la présentation clinique, radiologique, la démarche diagnostique pour obtenir une documentation biologique et le retentissement de cette infection en terme de survie et de modification du traitement de l'hémopathie due à cette complication.

Nous avons volontairement écarté le volet thérapeutique.

II. Définitions et points étudiés

A. Définition de la pneumopathie infectieuse

Un certain nombre de critères et de définitions ont été approuvées par la communauté scientifique pour définir une pneumopathie et surtout le germe en cause chez le patient immunodéprimé.

Définition de la pneumopathie infectieuse : une fièvre sup à 38.3 ou deux fois 38 à 2 h d'intervalle associée à des signes pulmonaires (toux ou dyspnée ou désaturation inférieure à 88% en air ambiant ou sepsis sévère associé détresse respiratoire) et un scanner en haute résolution en faveur d'une infiltration infectieuse ¹².

On dit que la pneumopathie est documentée si on retrouve un pathogène associé.

La pneumopathie à CMV : signes ou symptômes liés à une pneumopathie associée à l'identification du CMV dans le LBA ou sur du tissu pulmonaire. On détecte le virus soit par des techniques d'immunohistochimie, histologique ou par des techniques d'hybridation in situ. Une détection seule de la PCR CMV ne suffit pas à affirmer le diagnostic ^{64,65}.

La pneumopathie liée des herpes virus HSV ou VZV : signes ou symptômes liés à une pneumopathie associée à l'identification du virus dans le LBA ou sur du tissu pulmonaire. On détecte le virus soit par des techniques d'immunohistochimie, histologique or par des techniques d'hybridation in situ. Une détection seule de la PCR ne suffit pas à affirmer le diagnostic ¹⁰².

La pneumopathie aux virus respiratoires : signes de pneumopathie avec une imagerie et terrain compatible associée à un examen direct positif par immunofluorescence ou PCR ⁹.

La pneumopathie aspergillaire et candidosique : Selon les critères de l'EORTC ^{2,23}, il existe trois situations les infections prouvées, probables et possibles.

L'infection prouvée est une association de signes cliniques compatibles avec la présence de filaments ou de levures sur une biopsie tissulaire lors de l'examen direct microscopique, ou histopathologique ou cytologique. Egalement, on doit retrouver une culture positive provenant d'un site normalement stérile avec les signes cliniques et radiologiques compatibles. Enfin le fait d'obtenir des hémocultures positives à *Fusarium spp* ou *Candida spp* confirme l'infection systémique.

Les infections probables sont une association de critères de terrain, de signes cliniques et critères mycologiques. Il faut un critère de terrain associé à un critère clinique associé à un ou plusieurs critères mycologiques pour affirmer l'infection probable. Les critères de terrain sont une neutropénie ≤ 0.5 G/l depuis plus de 10 jours, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, un usage prolongé de corticostéroïdes à un dosage minimum de 3mg/kg/jour pendant plus de 3 semaines, l'utilisation d'immunosuppresseurs comme la ciclosporine, d'anticorps monoclonaux (alemtuzumab) ou des analogues nucléosidiques pendant les 90 jours précédents ou être porteur d'une immunodépression innée (granulomatose ou immunodépression sévère combinée). Les critères cliniques pour la pneumopathie sont la présence au scanner à haute résolution de nodules associés ou non à un signe du halo et de cavités. Les critères mycologiques sont la détection d'antigènes aspergillaire dans le sérum ou le LBA, la présence à l'examen direct ou en cytologie ou en culture de filaments dans l'expectoration, le LBA, l'aspiration bronchique.

Enfin l'infection possible est la combinaison du critère de terrain avec un critère clinique.

La pneumopathie à pneumocystis : Il faut un critère de terrain (patient immunodéprimé) avec des critères cliniques comme la fièvre, une toux sèche, une dyspnée avec des critères radiologiques comme l'infiltration interstielle bilatérale et des critères mycologiques la présence de kystes de *P. jirovecii* à l'examen direct du LBA⁹⁸.

La pneumopathie bactérienne : C'est une association d'hyperthermie, de toux avec des images compatibles au scanner associées à un échantillon sanguin positif (hémocultures), un LBA positif à la culture avec $\geq 10^5$ CFU/ml, un échantillon du liquide pleural ou la positivité d'une biopsie.

B. Retentissement de la pneumopathie infectieuse

Définition du retentissement de la pneumopathie : Si l'infection en elle-même provoque un décalage du traitement de l'hémopathie maligne, voire un arrêt définitif. La pneumopathie peut engendrer un décalage de 7 jours voire plus.

Survie : C'est le nombre de patients vivants après la date de dernière mise à jour du fichier qui est le 25 juillet 2011, le suivi varie donc 2 à 14 mois. La cause de décès est colligée dans cette étude.

III. Critères inclusion et exclusion

A. Critères inclusion

Le patient doit être hospitalisé plus de 24h dans le service de soins intensifs d'Hématologie ou dans le service Hématologie conventionnelle au CHU de Grenoble. Il doit être porteur d'une hémopathie maligne et présenter des symptômes ainsi qu'un scanner pulmonaire compatible avec une pneumopathie infectieuse.

B. Critères exclusion

Le fait de rester moins de 24h dans un service d'Hématologie.
Ne pas être porteur d'une affection hématologique.
Ne pas avoir un scanner compatible avec une atteinte infectieuse.

IV. Le scanner

À Grenoble, le temps de latence entre une demande de scanner en urgence pour une suspicion infection pulmonaire est de maximum 24h.

Les scanners sont réalisés soit en urgence sur un scanner Siemens 16 barettes soit de manière programmée ou la nuit sur le scanner Phillips 64 barettes. Le patient en décubitus dorsal avec le bras au dessus de la tête.

On exécute un topogramme de la fourchette sternale au pole inférieur du foie. L'injection de produits de contraste n'est pas constante : 80 à 120 KV en fonction du poids du patient.

Pour le scanner 16 barettes, les caractéristiques techniques sont une épaisseur de coupe de 3mm avec un incrément de reconstruction de 3mm pour le médiastin.

Pour le scanner 64 barettes les caractéristiques techniques sont une épaisseur de coupe de 1mm avec un incrément à 0.8 ce qui fait des coupes de 1mm d'épaisseur tous les 0.8mm.

V. Les examens microbiologiques pour le diagnostic

A. Sur quels prélèvements

1. Sang

Le prélèvement est réalisé sur une veine périphérique et/ou sur une voie centrale ou une chambre implantable.

2. Expectoration dirigée

Le prélèvement est réalisé lors d'une séance de kinésithérapie respiratoire pour obtenir un prélèvement profond.

3. LBA

Le prélèvement du lavage bronchio-alvéolaire est réalisé de façon standardisée selon les recommandations établies :

- Après une anesthésie locale, le fibroscope est introduit dans l'arbre trachéo-bronchique jusqu'au niveau d'une bronche segmentaire ou sous-segmentaire au niveau du lobe moyen, de la lingula ou du lobe inférieur droit.
- Une solution saline isotonique (solution NaCl 0,9%) et stérile est utilisée pour le lavage. L'instillation de la solution au travers du canal opérateur est réalisée à l'aide de seringues en instillant entre 20 à 60ml de solution saline (entre 2 et 4 seringues au total) pour un volume total d'instillation de 120ml environ.
- Après chaque instillation, le liquide de LBA est immédiatement récupéré dans la seringue par aspiration douce.
- Le liquide récupéré issu de la première seringue n'est pas utilisé pour l'analyse du LBA afin d'éliminer une contamination par des cellules bronchiques.
- Le liquide du LBA obtenu est séparé dans des pots rouges stériles de 20ml pour les différentes analyses cytologiques et microbiologiques habituelles.

4. La biopsie tissulaire

Elle est soit réalisée au bloc opératoire sous anesthésie générale ou sous anesthésie locorégionale après repérage au scanner ³⁰.

Les examens invasifs sont réalisés après la vérification du bilan de coagulation et après transfusion plaquettaire si nécessaire.

B. Examens microbiologiques réalisés sur ces prélèvements

Toutes les techniques décrites proviennent des protocoles utilisés dans les services de Bactériologie, Virologie ou Mycologie du CHU de Grenoble.

1. Bactériologie

a. Examen indirect

- *L'antigénurie légionelle* : réalisée sur des urines fraîches.
- *Les sérologies* ne sont pas utilisées en routine lors d'un épisode aigu chez un patient immunodéprimé, car elles ne sont pas pertinentes.

b. Examen direct

- *Les prélèvements respiratoires (expectoration, de CBT, de BA et de LBA)*
 - *Direct* : On décrit l'aspect macroscopique du prélèvement, on réalise une cytologie grâce à une coloration de Gram c'est-à-dire quantifier le nombre de PNN/ champ. On note l'aspect de la flore. Puis on ensemence le prélèvement.
 - *Culture* : Après un ensemencement sur milieux choisis (les milieux sont une gélose de sang de mouton, une gélose chocolat-bacitracine et une gélose drigalski) et spécifiques (pour l'étude du Bacille de Koch (BK), de la légionelle ou de la nocardia) on procède à l'interprétation des cultures. Les espèces pathogènes présentes

au seuil de 10^7 UFC/ml sont identifiées et soumises à antibiogramme.

- *PCR* : Elles ne sont pas utilisées en Hématologie sauf la PCR BK si besoin.

- *Les hémocultures* : Le stockage se fait dans un automate qui est un incubateur et permet de lire les hémocultures. Il détecte les hémocultures négatives. Pour celles qui sont positives à l'examen direct, on les ensemence et les espèces pathogènes présentes au seuil de 10^7 UFC/ml sont identifiées et soumises à antibiogramme.

2. Virologie

a. Examen indirect

- *Antigène* : On ne réalise plus d'antigénémie.

- *Sérologie* : On les prélève au diagnostic pour un bilan exhaustif mais on ne les utilise pas pour le diagnostic de réactivation ou d'infection virale car les informations ne sont pas pertinentes ¹⁰².

b. Examen direct

- *Direct* : On procède par des techniques d'immunofluorescence et des tests rapides de la grippe.

- *PCR*

1. *La PCR HSV* est mise en place à Grenoble en 2002, c'est une technique quantitative. Les amorces sont situées dans la région polymérase avec un amplicon de 92 pb. La séquence des amorces est, l'amorce sens : CATCACCGACCCGGAGAGGGAC, l'amorce antisens : GGGCCAGGCGCTTGTTGGTGTA, la sonde : Fam-CCGCCGAAGTGGAGCAGACACCCGCGC-BHQ1. La détection du virus HSV (type I et II, sans différenciation) utilise une sonde à hydrolyse. Il s'agit d'une PCR quantitative. On peut travailler sur tous types de prélèvements. Pour l'extraction, on utilise un kit le QiaAmp DNA mini kit (Qiagen). On amplifie avec un LightCycler pour les grosses séries et un SmartCycler pour les urgences ⁵⁵.

2. *La PCR VZV* est mise en place à Grenoble en 2004, c'est une technique quantitative. Les amorces sont situées dans la région DNA polymérase avec un amplicon de 63 pb. La séquence des amorces est, l'amorce sens : CGGCATGGCCCGTC-TAT, l'amorce antisens : TCGCGTGCTGCGGC, la sonde : Fam-ATTCAGCAA-TGGAAACACACGACGCC-BHQ1. La détection du virus VZV utilise une sonde à hydrolyse. Il s'agit d'une PCR quantitative. On peut travailler sur tous les types de prélèvements. Pour l'extraction, on utilise un kit le QiaAmp DNA mini kit (Qiagen). On amplifie avec un LightCycler pour les grosses séries et un SmartCycler pour les urgences ¹¹³.

3. *La PCR CMV* est réalisée grâce à un kit commercial Argene. C'est une technique quantitative, on peut travailler sur tous types de prélèvements. Les kits d'extraction, d'amplification sont fournis par le laboratoire.

Les biologistes rendent un seuil en copies /ml, ainsi on obtient :

Les valeurs seuil des herpes virus sont :

-200 = seuil de sensibilité

-200-100 000 = charge virale positive

-> 100 000 charge virale Très élevée

L'interprétation du biologiste dépend de la charge virale en nombres de copies/ml :

<1000 charge virale faible

1000-10 000 charge virale moyenne

10 000- 100 000 charge virale élevée

4. *Les Virus respiratoires sur LBA* : On réalise une PCR Grippe et une PCR multiplexe Respifinder (eurogentech) avec recherche de l'adénovirus, du Bocavirus, de la Bordetella pertussis, du Chlamydomphila pneumoniae, du Coronavirus 229E.

du Coronavirus HKU1, du Coronavirus NL63, du Coronavirus OC43, du Human Metapneumovirus, de l'Influenza A, de l'Influenza A/H1N1v, de l'Influenza B, du Legionella pneumophila, du Mycoplasma pneumoniae, du Parainfluenza Type 1, du Parainfluenza Type 2, du Parainfluenza Type 3, du Parainfluenza Type 4, du Respiratory Syncytial Virus A, du Respiratory Syncytial Virus B et des Rhinovirus/Enterovirus .

3. Parasitologie

a. Examen indirect

- Les Antigénémies

L'antigénémie aspergillaire réalisée par une technique ELISA, Platelia™ Aspergillus EIA (Bio Rad), permet la détection des galactomannanes par un anticorps monoclonal de rat. La sensibilité est de 0.5ng/ml. Cette technique est utilisée sur du sérum, LBA, LCR et urines. Tout prélèvement positif est recontrôlé sur un nouveau sérum pour confirmer la présence d'antigènes⁷³.

L'antigénémie candida réalisée par une technique immuno-enzymatique, permet la détection du mannane. La sensibilité du test est de 1 ng/ml. On utilise un kit serion « ELISA antigen Candida », le substrat est soit du sérum, du LCR ou du LBA. Un test est positif si ≥ 2.3 U/ml, et il faut deux sérums + pour confirmer la présence d'antigène.

-Les sérologies

La sérologie candida est réalisée par immunofluorescence indirecte à l'aide d'antigènes faits au laboratoire. On lit les lames sous microscope à UV, la lecture est effectuée par deux observateurs.

La sérologie aspergillaire permet la recherche et la quantification des anticorps sériques anti aspergillaires. C'est un diagnostic indirect de l'aspergillose par une Elisa mise au point au laboratoire de Mycologie. On lit le résultat au spectrophotomètre. Le seuil de positivité est de 0.4 pour *A.fumigatus* et seuil de spécificité de 0.6 pour *A.fumigatus*.

La sérologie toxoplasmose par des tests d'agglutination ou ELISA.

On les réalise une fois au début du traitement.

B. Examen direct

- Direct

L'identification de l'aspergillus par la présence de filaments sur une coloration de type MUSTO (Gomorii Grocott modifié) qui nécessite une coloration sous hotte chimique avec une fixation avec de l'acide chromique, puis une imprégnation avec une solution argentique et enfin une coloration au vert lumière.

L'identification de candida par la présence de levures est conduite par la coloration MUSTO.

L'identification des kystes de pneumocystis est également réalisée grâce à la coloration de Gomorii Grocott (ou MUSTO) ou RAL (Kit RAL 555 avec un fixateur, de l'éosine et du bleu RAL).

L'identification du Toxoplasmose (des kystes) est effectuée par la coloration RAL.

- Culture :

La spécification du filament ou des levures après ensemencement sur le milieu de gélose Sabouraud. Les résultats sont rendus après 6 jours sous forme de nombres de colonies en CFU/ml.

On peut également identifier les colonies de candida en fonction de leur couleur, bleue pour *C. Albicans* et crème pour *C. Glabrata*.

Il existe des tests pour une identification rapide des *Candida spp* comme le test bichro-latex albicans, le test Krusei-color, le test au tréhalose glabrata RTT.

- *PCR*

Pneumocystis : On quantifie le gène MSG ou Major Surface Glycoprotein. On utilise deux amorces PCP-1 (JKK14/05) et PCP-2(JKK17) pour le gène MSG et deux amorces pour le gène de contrôle interne. On lance q-PCR pneumocystis par le Light Cycler. Ensuite les prélèvements sont sous UV pendant 15 min et enfin placés au réfrigérateur¹⁸.

Aspergillaire : pas encore de technique standardisée. Cette technique n'est donc pas encore utilisée.

Toxoplasmique : On quantifie le gène B1 et un gène de contrôle interne⁸⁵.

VI Les examens biologiques réalisés pour la surveillance des patients

A. Neutropénie longue : $PNN \leq 0.5$ G/L, durée de plus de 10 jours

- Hémogramme, ionogramme complet une fois par jour.
- Surveillance de CRP (protéine C réactive) et un bilan hépatique deux fois par semaine.
- Antigénémie aspergillaire deux fois par semaine.
- Un cytotactériologie des urines et une coproculture une fois par semaine.

B. Neutropénie courte ou patient non neutropénique

- Un hémogramme ou ionogramme complet quotidiennement ou tous les 2 jours.

VII. Statistique

Nous avons utilisé le logiciel Stata qui a permis de réaliser des courbes de survie ainsi que de procéder aux tests statistiques comme le test du chi-2, le test exact de Fisher, le test de Test t de Student, le test de Mann-Whitney, la normalité selon Shapiro-Wilk, l'homogénéité des variances avec le test de Levene, et enfin des tests de performance pour égalité des proportions. Le $p \leq 0.05$ est significatif.

RÉSULTATS

I. Description générale de la population

Du 1^{er} mai 2010 au 1^{er} mai 2011, 1078 patients ont été admis dans les services d'hématologies, nous avons dénombré 83 patients éligibles avec 101 épisodes pneumopathies infectieuses. Dans 9% des cas d'hospitalisation en hématologie la problématique d'une pneumopathie infectieuse se pose.

A. Population générale

Les caractéristiques des 83 patients sont présentées dans le tableau 1.

	N = 83 patients (%)
Homme/femme	43(52%)/40(48%)
Âge médian	60 ans
Diagnostic :	
- LAM	42 (45.8%)
- LAL	3(3.6%)
- Lymphome B à grandes cellules	8 (12.6)
- Lymphome B à petites cellules	4 (6.3)
- Lymphome T	4 (6.3)
- Myélome	7 (11.1)
- Leucémie lymphoïde chronique	4 (6.3)
Ligne thérapeutique :	
- 1 ^{re} ligne	46 (73%)
- 2 ^e ligne	7 (11%)
- 3 ^e ligne	3 (5%)
- plus de 3 ^e ligne	7 (11%)
Autogreffe	5 (6%)
Allogreffe	11 (12%)
Tabac	39 (62%)

Nous obtenons une population de moyenne d'âge de 60 ans, avec une majorité de LAM (46%) et en première ligne thérapeutique (73%).

B. Description générale des 101 épisodes de pneumopathies infectieuses

On récupère 101 épisodes infectieux compatibles avec le diagnostic de pneumopathie infectieuse. Un tableau récapitulatif des différentes caractéristiques est présenté ci-dessous.

Épisodes infectieux	101 (100%)
Chambre à flux	62 (61%)
Provenance domicile (avec des signes de pneumopathies)	4 (4%)
ECOG	
1	55 (55%)
2	41 (40%)
3	5 (5%)
Pas antécédent pneumologique	57 (56%)
État du patient :	
- diagnostic	39 (38%)
- rémission complète	35 (34%)
- rémission partielle	10 (10%)
- rechute	12 (12%)
- échec	3 (3%)
- palliatif	2 (2%)
Signes cliniques	
- fièvre seule	38 (37%)
- toux sèche	2 (2%)
- douleur thoracique	1 (1%)
- sepsis sévère	1 (1%)
- plusieurs signes associés (fièvre et un autre symptôme)	59 (59%)
Signes scannographiques	
- atteinte interstielle	1 (1%)
- syndrome de condensation	19 (19%)
- verre dépoli	5 (5%)
- formation nodulaire	9 (9%)
- épanchement pleural	1 (1%)
- opacités excavées	1 (1%)
- plusieurs signes associés	65 (64%)
CRP élevée (sup à 100)	70 (69%)
Hémocultures positives	5 (5%)
Neutropénie	68 (67%)
LBA	53 (52%)
LBA positif	31 (31%)
Antigénémie aspergillaire positive	25 (25%)

Sur les 101 épisodes de pneumopathies infectieuses, on retient 46 épisodes cliniquement et biologiquement prouvés, 48 épisodes cliniquement validés mais non documentés biologiquement et enfin 7 cas non infectieux : trois Acide Tout trAns Rétinoïque (ATRA) syndromes, une GVH pulmonaire, 2 décompensations cardiaques et une masse médiastinale.

1. Clinique

Au niveau de la symptomatologie clinique le maître mot est la fièvre, on la retrouve seule dans 37% des cas mais elle est présente chez 97% des sujets.

L'examen clinique est normal dans 55% des cas, on retrouve des crépitations dans 38% et des râles bronchiques dans 7%.

2. Thérapeutique

Au niveau thérapeutique, 50% des patients ont reçu un traitement par chimiothérapie ou immunosuppresseurs 10 jours avant la constitution de la pneumopathie. Les traitements varient en fonction de la pathologie hématologique traitée. Ainsi les LAM auront un traitement par chimiothérapie seule alors que les lymphomes B à grandes cellules auront une association d'anticorps monoclonal-corticoïdes-chimiothérapie.

3. Radiologie

Au niveau du scanner, on dénombre 19% de syndrome de condensation seul et 16% en association, 5% de verre dépoli seul et 40% en association, 9% de formations nodulaires seules et 25% en association, 1% atteinte interstitielle seule et 15% en association. Les tableaux radiologiques sont variés.

4. Biologie

Dans 67% des pneumopathies, les patients étaient neutropéniques.

52% des patients présentaient un syndrome inflammatoire important ($CRP \geq 100$).

5% des hémocultures et 25% des antigénémies aspergillaires sont positives.

5. Techniques

a. Les expectorations

On réalise 13 expectorations sur les 101 épisodes de pneumopathies infectieuses, seules trois d'entre elles aideront au diagnostic avec l'examen direct ou la culture.

b. Le LBA

Sur les 101 épisodes infectieux, on réalise 53 LBA (52% des épisodes) avec 32 (60%) chez des patients neutropéniques et 21 (40%) chez des patients non neutropéniques. Sur les 32 LBA réalisés chez les patients neutropéniques, 17 LBA (53%) se révéleront positifs et sur les 21 réalisés chez les patients non neutropéniques, 13 (62%) seront positifs.

Au niveau bactériologique, 14 des 53 LBA (soit 26%) sont positifs. Ceux-ci permettront d'identifier 12 contaminations à l'examen direct. À la culture on retrouve 5 bacilles gram négatifs, un BK, ces infections seront traitées par une antibiothérapie adéquate. Enfin on distingue 7 contaminations et 1 infection par cocci gram positif.

Au niveau viral, tous les examens directs réalisés en immunofluorescence sont négatifs. Par contre on observe 11 PCR positives. On diagnostique ainsi une pneumopathie herpétique, et une pneumopathie au cytomégalovirus possible. On met en évidence 6 réactivations herpétiques, 2 réactivations d'HHV6 et un coronavirus lors d'autres pneumopathies. Les réactivations ainsi que le coronavirus ne participent pas à la symptomatologie présentée par les patients.

Au niveau fongique, on retrouve 13 examens directs positifs avec 6 *pneumocystis jirovecii* à la coloration MUSTO, 4 levures à *Candida spp* et 4 filaments (3 *Aspergillus spp* et un zygomycète). On enregistre également 14 PCR *pneumocystis* positives. En cultures, on découvre 2

Candida spp, 3 *Aspergillus fumigatus* et un *Absidia corymbifera*. Les deux *Candida spp* sont identifiées à faible intensité donc seront considérées comme des contaminations.

6. Conclusion

On retrouve 46 pneumopathies infectieuses cliniques et documentées biologiquement, 48 pneumopathies infectieuses cliniques et non documentées biologiquement et enfin 7 cas non infectieux.

II. Description des pneumopathies infectieuses documentées

Les 46 pneumopathies infectieuses se répartissent de la façon suivante :

Diagnostic/ Pneumopathie	Bactérienne	Virale	Aspergillaire	Pneumo- cystose	Autres pneumopa- thies fongiques	Mixtes	Total
Leucémie aiguë	2	1	15	3	4	2	27
Lymphome B à grandes cellules		1	3			2	6
Lymphome B à petites cellules	1			1			2
LLC				3			3
Myelome	2		1	1			4
Lymphome T			1	3			4
Total	5	2	20	11	4	4	46

A. Les généralités

Voici un tableau récapitulatif, des diverses caractéristiques des patients.

Caractéristiques des patients	Pneumopathies documentées N=46
Âge moyenne	60 ans
Femme/homme	19 (41%)/27 (59%)
Neutropénie	31 (67%)
Tabac (Fumeurs)	22 (48%)
Sans antécédent pneumologique	24 (52%)
Absence de diabète	40 (87%)
Diagnostic :	
LAM	21 (45%)
LAL	5 (11%)
Lymphome B à grandes cellules	7 (16%)
Lymphome b à petites cellules	2 (4%)
Myélome	4 (9%)
LLC	3 (7%)
Lymphome T	4 (9%)
ECOG :	
1	24 (52%)
2	20 (44%)
3	2 (4%)
Lignes thérapeutiques	
1	35 (76%)
2	5 (11%)
3	2 (4%)
4	4 (9%)
Autogreffe	3 (6.5%)
Allogreffe	4 (9%)
Signes cliniques :	
Fièvre nue	13 (29%)
Plusieurs signes associés (fièvre et autres signes)	31 (68%)
Examen clinique normal	25 (56%)
LBA réalisés	37 (80%)
LBA positifs	26 (70%)
Hémocultures positives	11 (24%)
CRP (sup à100)	34 (74%)
Ag aspergillaire faite	45 (98%)
Ag aspergillaire positives	18 (40%)
Retentissement :	16 (35%)
Mortalité	15 (33%)
- due à la maladie hématologique	9 (20%)
- due à la pneumopathie	6 (13%)

Au niveau clinique, on observe que 67% des patients sont neutropéniques durant l'épisode infectieux étudié. La majorité de ceux-ci est en première ligne thérapeutique. Le principal symptôme est la fièvre et dans la plupart des cas l'examen clinique est normal.

On constate un taux de mortalité de 33% sur un suivi maximal de 14 mois. La maladie sous-jacente est en cause dans 60% des cas alors que la pneumopathie dans 40%. De plus le retentissement de la pneumopathie sur le malade provoque dans 35% des cas un décalage de la chimiothérapie voire son arrêt.

On observe dans les pneumopathies documentées une forte proportion de LBA réalisés (80%) avec un rendement élevé, 70% des LBA sont positifs.

Les antigénémies aspergillaires réalisées chez 98% des patients se révèlent positives (seuil fixé à 0.5ng/ml) dans 40% des cas, les hémocultures sont positives dans 24% des cas. Dans la suite de l'exposé, nous allons détailler les différentes étiologies retrouvées.

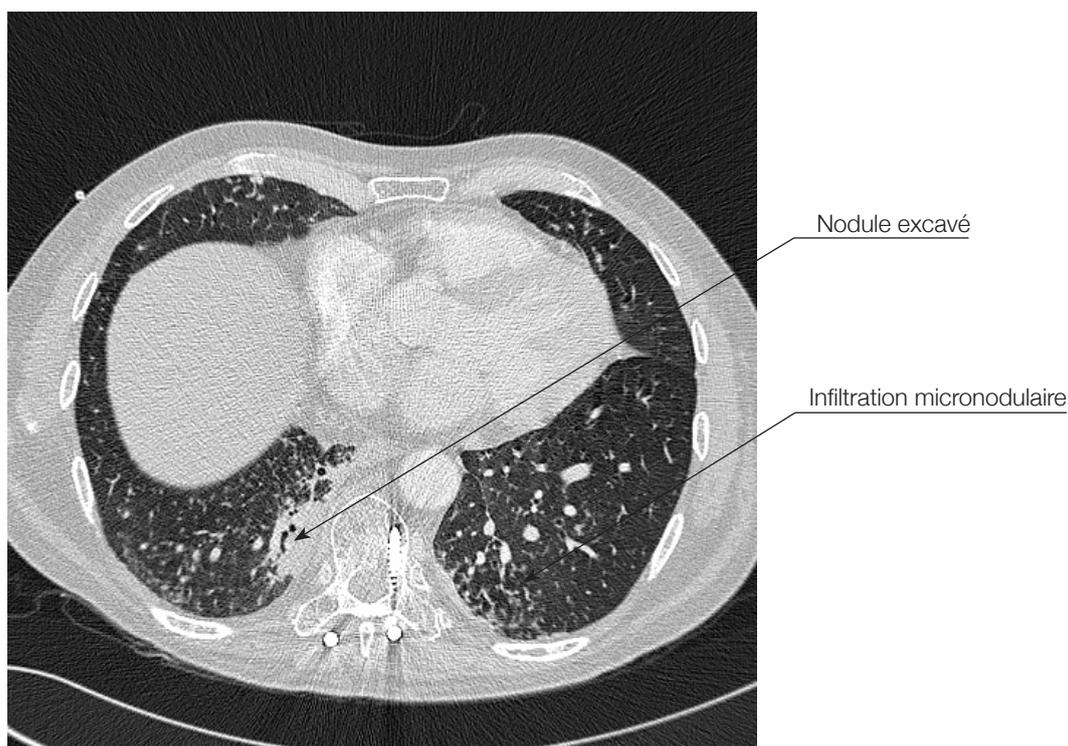
B. Les pneumopathies bactériennes

Nous avons décrit 4 pneumopathies bactériennes soit 9% des 46 pneumopathies documentées.

1. La tuberculose pulmonaire

Une tuberculose pulmonaire a été diagnostiquée chez un patient autogreffé pour un myélome depuis 3 mois (date d'autogreffe le 8/03/2010) et qui a présenté une pneumocystose 2 mois avant. Les critères diagnostiques ont été un scanner pulmonaire avec des opacités excavées, un elispot positif, une expectoration avec des BAAR et une analyse du LBA compatible du 12/06/2010. Une quadrithérapie antituberculeuse a été mise en place le 10/06/2010.

Voici une image du scanner réalisé le 10/06/2010 :



Ce scanner retrouvait un nodule de 16x8 mm partiellement excavé su segment dorsal du lobe supérieur droit, associé à une infiltration micronodulaire de type centro-lobulaire avec des images d'arbre en bourgeon du lobe moyen, de la pyramide basale droite, postéro-basale gauche. On retrouve également un foyer de condensation avec un bronchogramme aérien postéro-basal droit.

Au niveau immunitaire le patient avait été autogreffé le 08 mars 2010 après avoir reçu comme conditionnement du Mephalan 200mg/m² pour un myélome en réponse partielle. Le patient était sorti d'aplasie le 22 mars 2010. Il a présenté le 19 mars 2010 une détresse respiratoire qui l'a conduit en réanimation avec un diagnostic d'une pneumocystose et une pneumopathie à *enterococcus faecium*. La suite de l'hospitalisation a été compliquée par une nouvelle pneumopathie à *E. Coli* et une embolie pulmonaire.

Le patient revient fin mai 2010 pour altération de l'état général et fièvre qui conduit au diagnostic de tuberculose méningée et pulmonaire avec le scanner ci-dessus. Lors de cet épisode, on retrouvait au niveau de l'hémogramme une lymphopénie, une hypogammaglobulinémie sévère.

Le patient a reçu une quadrithérapie antituberculeuse qui a permis l'amélioration clinique.

2. Les autres pneumopathies bactériennes

Une pneumopathie à staphylocoque chez un allogreffé de moelle à J420. Le diagnostic est posé sur les images scannographiques compatibles, l'analyse du LBA et de l'expectoration.

Deux pneumopathies à *Klebsiella pneumoniae* chez deux patientes traitées pour une LAL lors de l'induction. Elles étaient neutropéniques depuis 15 jours pour l'une et 26 jours pour l'autre. L'examen direct ainsi que la culture du LBA ont permis le diagnostic.

Enfin une pneumopathie à *E.Coli* et *Pseudomonas Aeruginosa* chez un patient atteint d'un lymphome B à petites cellules découvert sur une pancytopenie. Le patient a présenté un tableau de sepsis sévère associé à une détresse respiratoire aigüe nécessitant le passage en réanimation. Le patient avait déjà reçu 3 RCHOP, il a développé la pneumopathie quelques jours avant le début de la quatrième cure. Le patient n'était plus neutropénique.

C. Les pneumopathies virales

On distingue 2 pneumopathies virales :

- Une pneumopathie au cytomégalovirus chez un patient en fin de traitement par une association de chimiothérapie avec corticoïdes et anticorps monoclonal pour un lymphome B à grandes cellules. Il avait présenté 20 jours plus tôt une pneumopathie mixte à *pneumocystis jirovecii* et *aspergillus fumigatus*. Devant une nouvelle détresse respiratoire associée à une hyperthermie, un deuxième LBA mit en évidence une charge virale CMV élevée (10 000 copies /ml) et une réactivation herpétique. On retient le diagnostic malgré l'absence de preuve histologique ⁶⁵.
- La pneumopathie herpétique : patiente allogreffée avec une fièvre isolée sans documentation et des formations nodulaires au scanner. On retrouve une charge virale herpétique (5000 copies/ml) élevée au LBA sans signe de réactivation clinique notamment au niveau des muqueuses. On retient le diagnostic malgré l'absence de preuve histologique.

D. Les pneumopathies fongiques

Les pneumopathies fongiques sont majoritaires dans cette étude, elles représentent 90% des pneumopathies documentées et 40% des pneumopathies infectieuses décrites dans cette étude.

1. A *Candida* spp

On décrit trois pneumopathies à *Candida glabrata* ou *albicans*, toujours lors de chimiothérapie d'induction ou de consolidation pour le traitement d'une LAM. Les patientes présentent un critère de terrain, elles étaient neutropéniques depuis plus de 15 jours, un critère radiologique et enfin pour deux un critère mycologique (on retrouve du *Candida spp* dans les hémocultures). On observe deux pneumopathies probables et une possible². Ces infections étaient successives à une pneumopathie bactérienne prouvée ou suspectée. Pour deux patients, les infections probables, ont été précédées par une septicémie à *Pseudomonas aeruginosa* et par une pneumopathie à *Escherichia coli*. La troisième patiente avait précédemment présentée une pneumopathie non documentée s'améliorant sous antibiotiques.

2. A *Aspergillus* spp

Un tableau récapitule les 23 pneumopathies aspergillaires selon les critères de l'EORTC modifiés²³.



Au niveau des critères de terrain : 17 patients sont atteints de LAM ou LAL, le diagnostic d'aspergillose invasive pulmonaire se fait lors de l'induction ou au cours de la première consolidation. 4 Patients ne sont pas en aplasie lors du diagnostic dont 3 sont porteurs de LNMH, mais ils ont reçu de fortes doses de corticothérapies ou avaient fait des métiers prédisposant à la colonisation aspergillaire (un tailleur de pierre avec une exposition à la poussière et l'amiante, un ouvrier dans une entreprise exploitant du bois).

La moyenne est de 15 jours d'aplasie pour les patients neutropéniques lors du diagnostic d'aspergillose invasive.

10 patients sont encore sous chimiothérapies lors du diagnostic.

Au niveau des critères radiologiques : On retrouve des aspects de nodules pulmonaires avec ou sans signe du halo ou avec ou sans verre dépoli (15 cas).

On retrouve également des tableaux de syndrome de condensation pulmonaire (6 cas).

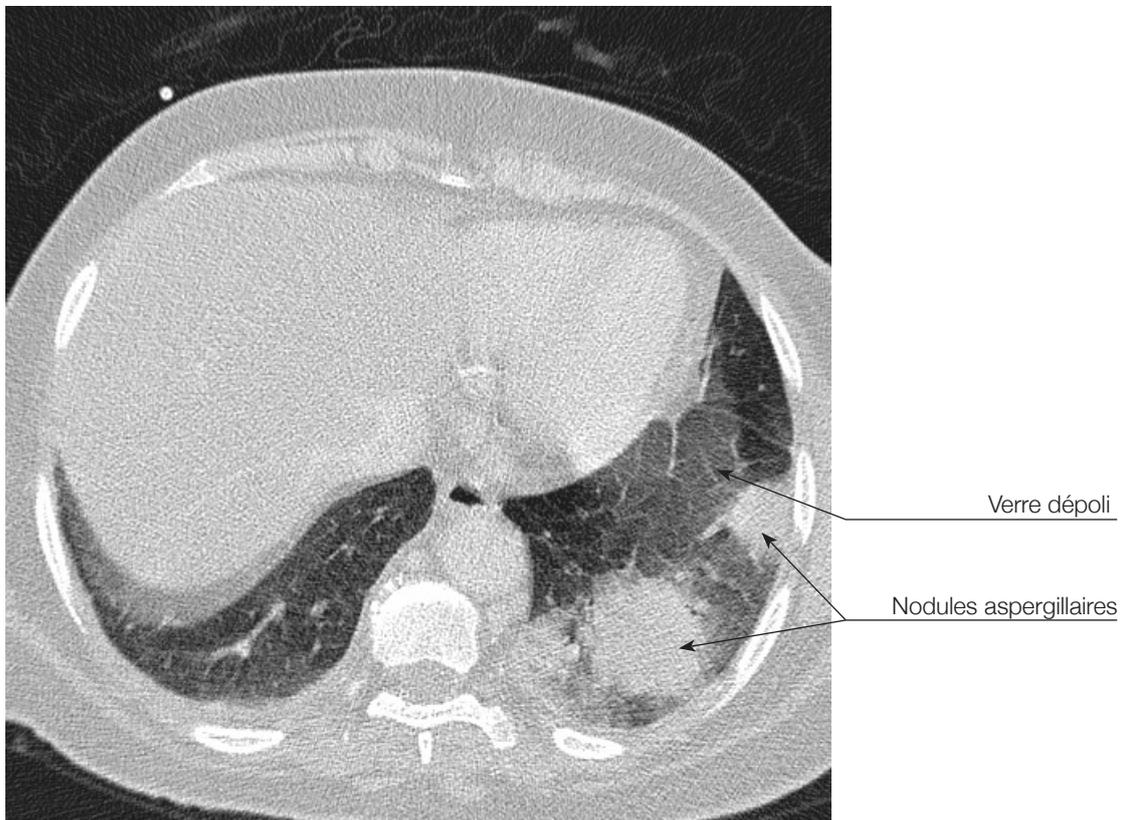
Au niveau des critères biologiques : Le délai entre le LBA réalisé et le scanner est en moyenne de 2 jours.

Exemples images choisies illustrant l'aspergillose invasive pulmonaire :

Voici une image d'aspergillose invasive d'une patiente en aplasie puis une lors de sa sortie d'aplasie.

La patiente a été hospitalisée pour la prise en charge d'une leucémie aiguë lymphoblastique avec un diagnostic concomitant de tuberculose latente le 21/08/2010. Cette patiente a présenté à la fin de l'induction une pneumopathie à *Klebsiella pneumoniae* documentée sur un LBA le 19/09/2010. Une semaine plus tard, elle a présentée une nouvelle détresse respiratoire avec une antigénémie aspergillaire positive, ci-dessous la réalisation du scanner le 26/09/2010. Un nouveau LBA du 27/09 a retrouvé des filaments à l'examen direct, une antigénémie du LBA positive et une culture positive à *Aspergillus fumigatus*. Cette patiente a en premier reçue de l'Ambisome puis une association Ambisome et de Voriconazole. La patiente est sortie d'aplasie après arrêt de la chimiothérapie mais elle est décédée de cette pneumopathie début novembre 2010.

Sur les images de scanner on remarque les nodules de grandes tailles disséminés dans le parenchyme pulmonaire.





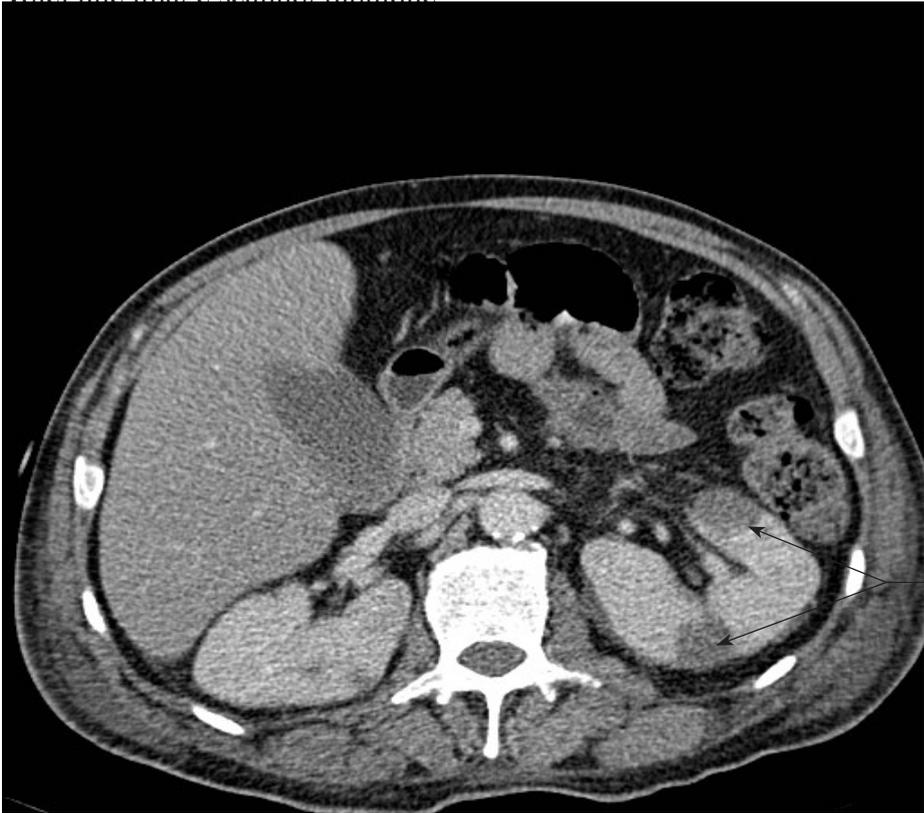
Images après la sortie d'aplasie.

3. A Mucormycose

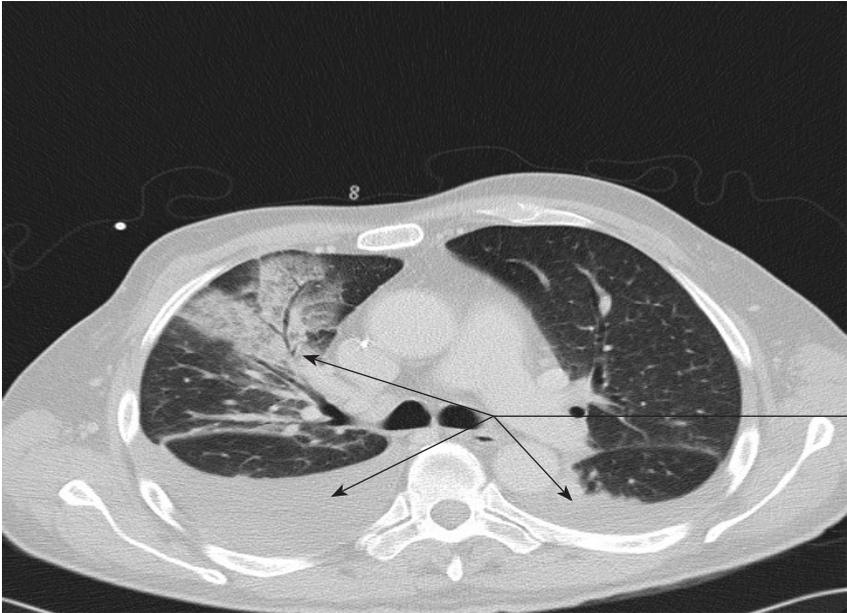
La première mucormycose identifiée à Grenoble est due à *Absidia corymbifera*. Le patient avait été hospitalisé pour la prise en charge d'une LAL au diagnostic avec un traitement qui associe une chimiothérapie intensive et des corticoïdes à forte doses 1mg /kg pendant un mois. Le patient a présenté une hyperthermie après un mois d'hospitalisation avec au scanner du verre dépoli associé à un syndrome de condensation. Le patient a été traité de manière empirique par une antibiothérapie à large spectre associée à un antifongique devant la non amélioration clinique et l'apparition d'une atteinte cutanée. On a réalisé 18 jours après le scanner, une biopsie cutanée, un LBA et une expectoration qui ont permis l'identification et le diagnostic d'*Absidia corymbifera*. Le patient avait alors une atteinte systémique, avec atteinte pulmonaire, cutanée, abdominale. Le patient soigné par le traitement de référence, de l'Ambisome 15mg/kg/jour, est décédé rapidement.

On retrouve chez ce patient propriétaire de club hippique une forte exposition aux pathogènes fongiques.

Voici une image scannographique :



Atteinte rénale de la mucormycose



Atteinte pulmonaire

4. A Pneumocystis Jirovecii

On retrouve 14 pneumocystoses dont 6 pneumocystoses avec examen direct positif, c'est-à-dire l'identification des kystes à la coloration MUSTO ou Gomorii Grocott et 8 pneumocystoses fortement suspectées car seule la PCR est positive.

Au niveau du terrain, on retrouve des patients porteurs d'immunodépression cellulaire due à leur maladie ou à leur traitement (3 LLC, 2 LT, 3 LNH B à grandes cellules et 1 LNH B à petites cellules, 1 myélome) et 4 patients atteints de LAM présentant une neutropénie.

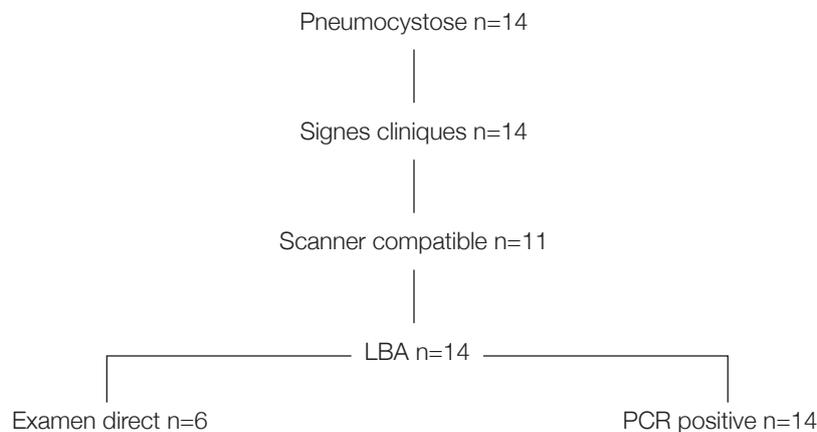
Les signes cliniques présentés par les patients sont 35% de toux sèche associée à de la fièvre, 21% de fièvre associée à de la toux sèche et une désaturation, 28% de fièvre associée à de la toux sèche et une dyspnée et 16% de sepsis sévère.

Au niveau thérapeutique, tous ces patients avaient reçu ou étaient en cours de chimiothérapie lourde, 7 recevaient une corticothérapie fortes doses.

Au niveau radiologique onze patients présentaient du verre dépoli plus ou moins associé avec une atteinte interstitielle.

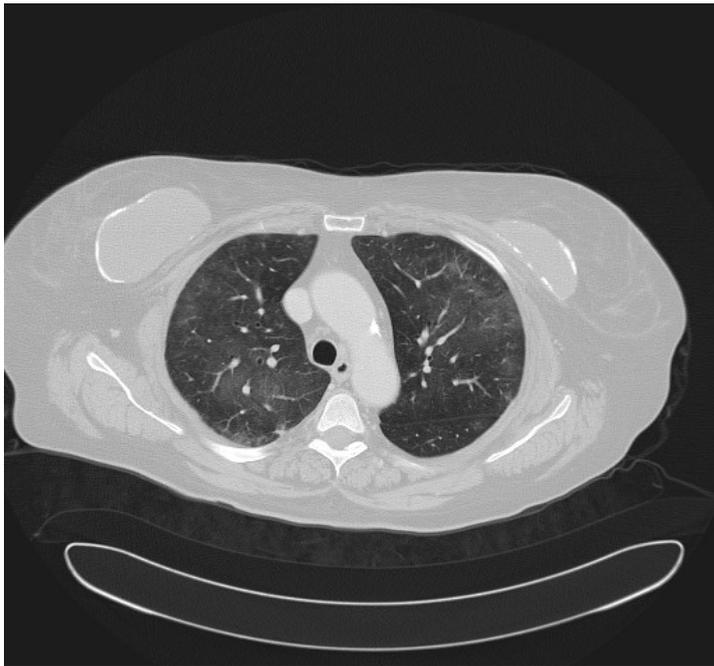
Au niveau diagnostic, on note que tous les patients ont eu un LBA dans les deux jours suivant le scanner.

Tous les patients ont reçu un traitement par Bactrim fort® à fortes doses ce qui a permis une amélioration clinique et radiologique.



Nous vous présentons des planches de scanner, d'une patiente traitée pour une LLC par du Rituximab Fludarabine Cyclophosphamide. Elle a arrêté sa prophylaxie anti-pneumocystis environ 1 mois avant d'être hospitalisée. Dans le service, elle a présenté un tableau d'hyperthermie à 38.5, une toux sèche invalidante sans désaturation. Ces lymphocytes CD4 lors du diagnostic le 27 juillet 2010 étaient à 0.1G/L.

Sur le scanner du 30/07/2010 on note des plages de verre dépoli bilatérales.



E. Les pneumopathies mixtes

On retrouve 4 pneumopathies mixtes sur les 101 épisodes de pneumopathies infectieuses soit 4%.

On dénombre deux patients en cours de traitement pour une leucémie aiguë myéloblastique :

- Le premier patient en induction de leucémie aiguë myéloblastique, diabétique et présente une pneumopathie 6 jours après le début de la chimiothérapie. Le scanner met en évidence du verre dépoli de manière bilatérale. Au niveau clinique on objective de la température et une toux sèche. Le LBA réalisé le lendemain du scanner retrouve au niveau bactériologique à l'examen direct des bacilles gram négatif et en culture une bactérie, *Moraxella catharalis*. L'examen viral oriente vers une réactivation herpétique et enfin l'examen direct mycologique ainsi que la PCR sont positifs pour la pneumocystose. Les trois germes ont été traités efficacement.
- La seconde patiente présente une pneumopathie à *E.Coli* associée à une aspergillose invasive possible selon les critères de l'EORTC. Les arguments pour l'*E.Coli* retrouvent des hémocultures positives et des cultures du LBA positives. Pour l'aspergillose, les arguments étaient le terrain, le scanner avec des formations nodulaires et l'amélioration du tableau sous VFEND® sans argument microbiologique.
- Le troisième patient était en cours d'autogreffe et présentait une pneumopathie associée à une septicémie à streptocoque. Trois séries d'hémoculture sont revenues positives au streptocoque. L'aspergillose invasive possible a été diagnostiquée sur le terrain du patient, sur le scanner compatible sans argument microbiologique et la réponse au traitement.
- Enfin le dernier patient est tabagique, en fin de traitement par du RCHOP 14 et présente une pneumopathie associant pneumocystose et aspergillose. Pour l'aspergillose invasive on rapporte une antigénémie aspergillaire positive associée à l'examen direct, la culture et l'antigénémie du LBA, un aspect compatible au scanner avec des formations nodulaires. Pour la pneumocystose un examen direct et une PCR positive associée à une toux sèche. Le patient reçoit un traitement par bactrim® et par VFEND®, on notera une amélioration 48 heures après le début du traitement.

F. Les pneumopathies successives

Chez 18 patients (soit 18% des cas) on dénombre 2 pneumopathies durant le recueil des données. On constate la survenue de celle-ci chez des patients très immunodéprimés (leucémie aiguë, rechute précoce d'un lymphome B, agranulocytose chronique au long cours, immunosuppression au long cours pour GVH chronique), dénutris et/ou âgés pour certains.

1. Première situation

Les pneumopathies successives se déroulent lors de la même hospitalisation (7 cas) :

- Une patiente atteinte d'une LAL a développé une pneumopathie à *Klebsiella pneumoniae* puis la semaine suivante une aspergillose invasive probable qui conduira à son décès. Les deux pneumopathies apparaissent en fin d'induction donc après une corticothérapie prolongée et la chimiothérapie séquentielle selon protocole GRALL.
- 4 patients traités pour une LAM en induction ou en consolidation ou lors de la rechute post allogreffe ont présenté une pneumopathie infectieuse non documentée puis la semaine suivante une aspergillose invasive possible ou probable.
- Un patient atteint d'un lymphome B à grandes cellules en fin de traitement a présenté successivement une pneumocystose associée à une aspergillose invasive possible puis la semaine suivante d'une probable pneumopathie à CMV et une réactivation herpétique.
- Enfin chez une patiente en cours de traitement par corticothérapie pour une anémie hémolytique dans le cadre de sa LLC on distingue une première pneumopathie sans documentation microbiologique suivie d'une pneumocystose.

2. Deuxième situation

Les pneumopathies surviennent lors d'hospitalisations successives.

Les 11 autres patients présentent des pneumopathies pendant leurs différents séjours.

- Ainsi sept patients atteints d'une LAM en cours d'induction ou de consolidation développent une succession de pneumopathies infectieuses. Les différentes infections sont soit non documentées, soit documentées avec des germes différents ou le même germe.
- On observe également chez deux patients atteints de lymphome B à grandes cellules dénutris des infiltrations pulmonaires infectieuses successivement lors des deux premières cures.
- On objectivera deux infections pulmonaires en 3 mois chez un patient sous immunosuppresseurs pour une GVH chronique, il est décédé de la seconde infection.
- Enfin une patiente agranulocytaire post chimiothérapie qui a présenté en quatre mois deux pneumopathies, une pneumocystose puis une pneumopathie non documentée.

Ce chapitre sur les pneumopathies successives montre la fragilité du patient atteint d'une hémopathie maligne du point de vue pulmonaire.

III. Description des pneumopathies infectieuses cliniques non documentées biologiquement

On collige 48 pneumopathies infectieuses cliniques sans documentation biologique.

Caractéristiques des patients	Pneumopathies non documentées N=48
Âge moyenne	60 ans
Femme/homme	27(56%)/21 (44%)
Neutropénie	34 (71%)
Tabac (Fumeurs)	16 (33%)
Pas antécédent pneumologique	28 (58%)
Pas de diabète	43 (90%)
ECOG :	
1	27 (56%)
2	19 (40%)
3	2 (4%)
Autogreffe	2 (4%)
Allogreffe	6 (13%)
Signes cliniques :	
Fièvre nue	23 (49%)
Plusieurs signes associés (fièvre et autres signes)	24 (50%)
Examen clinique normal	27 (58%)
LBA réalisés	15 (32%)
LBA positifs	5 (33%)
Hémocultures	5 (11%)
CRP (/100)	32 (68%)
Ag aspergillaire faite	34 (72%)
Ag aspergillaire positives	4 (9%)
Retentissement :	8 (17%)
Mortalité	12 (25%)
- due à la maladie	6 (12.5%)
- due à la pneumopathie	6 (12.5%)

A. Clinique

On a une population avec une moyenne d'âge de 60 ans, en bon état général, en première ligne thérapeutique pour 70% d'entre eux et atteints d'une LAM dans 60% des cas.

B. Biologie

Les patients sont dans 70% cas neutropéniques.

La CRP est supérieure à 100 dans 67% des cas. On note la négativité ou la non contribution des examens microbiologiques ainsi les hémocultures sont négatives ou contaminées, les expectorations, les LBA et même la biopsie pleurale ne contribue pas au diagnostic.

C. Radiologie

Sur le scanner à haute définition, on retrouve 27 syndromes de condensation associée au non. Le reste des tableaux radiologiques est hétérogène.

D. Examens complémentaires

Sur les 16 LBA réalisés, on note trois réactivations herpétiques au LBA avec des PCR allant de 100 à 500 copies/ml, une PCR HHV6 et une PCR coronavirus positive. Aucun de ces résultats ne sera retenu comme diagnostic principal.

E. Diagnostics associés

Certains patients ont présenté des infections concomitantes au tableau pulmonaire. Par exemple, un patient a eu un diagnostic de septicémie associée à une cellulite de la face, avec un scanner pulmonaire montrant des petites formations nodulaires avec verre dépoli, aucun LBA n'a été réalisé, le traitement des ses infections n'ont pas permis une guérison. Trois patients ont présenté des tableaux digestifs associés à des images pulmonaires, les seuls éléments retrouvés étaient une forte colonisation digestive à *Candida spp.*

F. Thérapeutique

41 patients ont reçu un traitement antibiotique seul à large spectre de 10 jours en moyenne soit 7 une bi thérapie constituée d'antibiotiques et d'antifongiques de type caspofungine.

G. Retentissement et mortalité

On rapporte 25% de mortalité, avec 50% due à la pneumopathie et 50% due à la maladie elle-même.

On consigne également un retentissement de 17% avec décalage seul de plus de 7 jours de la chimiothérapie.

IV. Description des cas non infectieux

On comptabilise trois patients atteints d'une LAM de type 3 avec ATRA syndrome. Ils se sont présentés avec une association d'hyperthermie, de détresse respiratoire aiguë et de signes de pneumopathie infectieuse avec des plages de verre dépoli et des épanchements pleuraux au scanner. Les patients ont été soulagés par une corticothérapie de 5 jours et non par les antibiotiques.

On observe deux décompensations cardiaques avec un épaississement des lignes septales concomitant avec une hyperthermie mais la bonne réponse sous diurétiques, la négativité du syndrome inflammatoire et des examens microbiologiques redressent le diagnostic.

Enfin on rapporte une BOOP, une GVH pulmonaire chronique, se présentant comme une pneumopathie infectieuse avec une hyperthermie associée un scanner retrouvant des formations

nodulaires. Le diagnostic a été fait grâce à la biopsie pulmonaire. Les prélèvements bactériologiques, mycologiques et viraux faits au LBA et sur la biopsie sont négatifs.

Voici une image :



Verre dépoli associé à des
micronodules.

Enfin on constate une masse médiastinale associée à du verre dépoli qui se révèle être une thrombose veineuse très importante.

V. Comparaison entre le groupe pneumopathie infectieuse avec documentation biologique et sans documentation biologique

Voici un tableau qui compare les caractéristiques des patients présentant des pneumopathies documentées biologiquement ou non documentées :

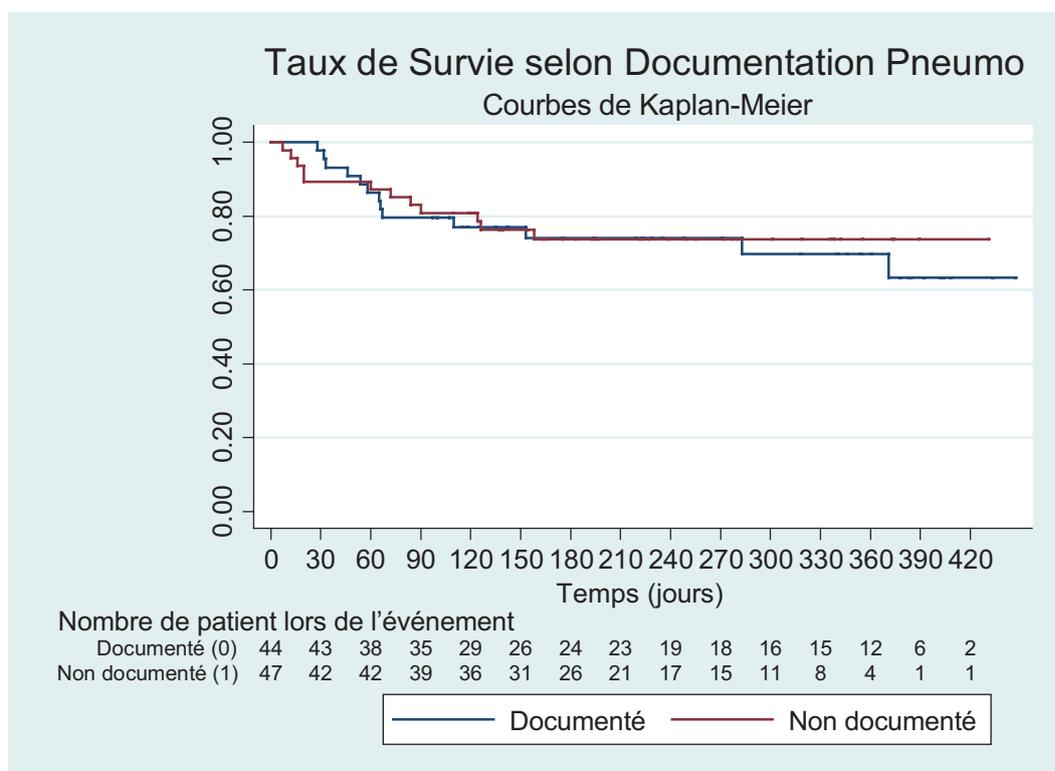
Caractéristiques des patients	neumopathies documentées N=46	Pneumopathies non documentés N=48	p
Âge moyenne	60 ans	60 ans	0.914 (1)
Homme	27 (59%)	21 (44%)	0.147 (3)
Femme	19 (41%)	27 (56%)	
Neutropénie	31 (67%)	34 (71%)	0.718 (3)
Tabac (Fumeurs)	22 (48%)	16 (33%)	0.152 (3)
Pas antécédent pneumologique	24 (52%)	28 (58%)	0.472 (3)
Pas de diabète	40 (87%)	43 (90%)	0.692 (3)
Autogreffe	3 (6.5%)	2 (6%)	0.608 (4)
allogreffe	4 (9%)	6 (13%)	
Diagnostic :			
LAM	21 (45%)	29 (60%)	0.152
LAL	5 (11%)	1 (2%)	0.107
Lymphome B à grandes cellules	7 (16%)	6 (12,5%)	0.703
Lymphome b à petites cellules	2 (4%)	2(4%)	1
Myélome	4 (9%)	4 (8%)	1 (4)
LLC	3 (7%)	4 (8%)	1 (4)
Lymphome T	4 (9%)	1 (2%)	0.199 (4)
Syndrome myéloprolifératif		1(2%)	
ECOG :			
1	24 (52%)	27 (56%)	0.255(6)
2	20 (44%)	19 (40)	0.766 (6)
3	2 (4%)	2 (4%)	0.545(6)
Lignes thérapeutiques			(6)
1	35 (76%)	34 (71%)	
2	5 (11%)	5 (10%)	
3	2 (4%)	5 (10%)	
4	4 (9%)	4 (9%)	
Signes cliniques			
Fièvre nue	13 (29%)	23 (49%)	0.049
Plusieurs signes associés	31 (68%)	24 (50%)	0.200
Examen clinique normal	25 (56%)	27 (58%)	0.855
LBA réalisées	37 (80%)	15 (32%)	<=0.001
LBA positif	26 (70%)	5 (33%)	0.014
Hémocultures	11 (24%)	5 (11%)	0.090
CRP (/100)	34 (74%)	32 (68%)	0.536
Ag aspergillaire faite	45 (98%)	34 (72%)	0.001
Ag aspergillaire positives	18 (40%)	4 (9%)	0.001
Retentissement :	16 (35%)	8 (17%)	0.517
Mortalité	15 (33%)	12 (25%)	0.415
-due à la maladie	9 (20%)	6 (12.5)	
-due à la pneumopathie	6 (13%)	6 (12.5)	

Les seules caractéristiques statistiquement significatives retrouvées dans cette étude sont le nombre de LBA réalisés plus important dans le groupe avec documentation biologique et leur positivité. La réalisation d'antigénémie aspergillaire faite dans le contexte adéquat (neutropénie longue, forte corticothérapie au longs cours) se révèle être un examen efficace. La fièvre nue est également un facteur statistiquement significatif pour le diagnostic des pneumopathies documentées.

VI. Retentissement et mortalité liée à la pneumopathie

On recense 27 décès (32.5%) de la population générale dont 12 décès (44%) sont liés à une pneumopathie infectieuse.

Une courbe de survie est réalisée ci-après :



Avec un suivi maximal de 15 mois on note une mortalité importante dans les deux mois après la survenue de la pneumopathie.

Le retentissement des pneumopathies infectieuses est élevé. On note 10% de passage en réanimation pour prise en charge de pneumopathies infectieuses, un décalage de la chimiothérapie qui concerne 35% des patients avec une pneumopathie documentée et 17% des patients avec une pneumopathie infectieuse non documentée. Le décalage de la chimiothérapie peut provoquer une baisse de l'intensité chimiothérapie sur la tumeur maligne.

DISCUSSION

La proportion des pneumopathies infectieuses dans les deux services d'Hématologie du CHU de Grenoble sur une année représente 9% des hospitalisations. On note que 4% des patients sont hospitalisés avec une symptomatologie de pneumopathie et que 62% des patients sont en chambre à flux. Nous sommes donc en présence de complications fréquentes qui doivent être prises en charge de façon protocolaire pour obtenir les meilleurs résultats au niveau du diagnostic, de la thérapeutique et du retentissement sur le patient.

Ainsi la symptomatologie et les signes cliniques de pneumopathies chez les patients porteurs d'une maladie hématologique restent très pauvres en particulier s'ils sont en aplasie (68% des pneumopathies infectieuses ont été diagnostiquées chez des patients agranulocytaires). On retrouve un tiers de fièvre nue, le reste des symptômes est une association de fièvre avec des douleurs thoraciques ou une toux sèche ou une hypoxie.

On relève un taux de documentation biologique avec 46% alors que dans la plupart des études publiées le taux est de 30%^{12, 51}.

Dans cette étude, la réalisation de nombreux LBA n'a pas causé de complications aux patients, mais a permis le diagnostic de nombreuses pneumopathies. Cette étude démontre l'importance de réaliser les scanners précocement avec une médiane de 5 jours après le début d'aplasie. Avec tout scanner compatible avec un épisode infectieux on doit procéder rapidement à une fibroscopie associée à un LBA pour obtenir un diagnostic microbiologique. On retrouve un délai de 2 jours dans cette étude entre la réalisation du scanner et le LBA. On observe alors que les pneumopathies infectieuses documentées biologiquement représentent le groupe où le plus grand nombre de LBA a été entrepris.

Les pneumopathies infectieuses posent également des problèmes de récurrence tout le long du traitement de l'hémopathie et de fragilisation du patient. Le retentissement sur ce dernier est important, on rapporte dans cette étude près de 10% de passage en réanimation, de 17 à 35% de décalage ou arrêt de la chimiothérapie du fait des pneumopathies.

Le taux de mortalité dans cette étude est de 12%. Dans la majorité des études anciennes présentées comme par exemple dans l'étude de Maschemeyer⁶⁹ dans les années 1990 on notait un taux de mortalité de 31% et jusqu'à 51% dans l'étude de Puig en Espagne⁸⁸.

On relève un nombre conséquent de pneumopathies fongiques 39 soit 85% des pneumopathies documentées. L'aspergillose invasive pulmonaire est la première infection objectivée. De nombreux articles dans la littérature depuis les années 1990 rapportent une incidence élevée de l'aspergillose lors des neutropénies fébriles post chimiothérapies des LAM ou au cours d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques^{82, 84, 92}.

Le taux de mortalité dans la littérature rapportée est d'environ 30 à 50% en fonction de l'année de réalisation des études^{82, 84, 92}, ici il est de 13%. Les cohortes réalisées dans les années 1990 et 2000 utilisaient des outils diagnostics et surtout thérapeutiques qui étaient en cours d'élaboration, d'où une telle différence. La meilleure connaissance de l'épidémiologie, des signes cliniques, radiologiques et les nouvelles techniques mycologiques ont permis cette forte diminution de la mortalité. Le retentissement sur le malade est quant à lui considérable 30%.

On dénombre également des cas d'aspergillose invasive lors des traitements dans les lymphomes B à grandes cellules et les myélomes. Les patients présentaient soit une neutropénie sévère, soit une corticothérapie prolongée, ou encore un terrain favorable de type exposition à la poussière. Dans une étude réalisée par une équipe de Tours, qui a suivi de manière rétrospective, sur 6 ans, des aspergilloses invasives chez des patients neutropéniques ou non neutropéniques, on constate un taux de mortalité de 71% de manière générale, et dans le groupe des patients non neutropéniques une mortalité bien supérieure à 89%²⁰.

L'aspergillose invasive reste donc la principale infection fongique chez le neutropénique fébrile. Sa détection et son diagnostic se sont améliorés avec le développement des tests d'antigénémie aspergillaire et de la détection du galactomannane dans le LBA. Son traitement de la prévention primaire à la prévention secondaire a été bien modifié et est dorénavant beaucoup plus performant permettant une meilleure prise en charge du patient.

Dans les pneumopathies fongiques colligées dans cette étude, on recense la première mucormycose au CHU de Grenoble chez un patient porteur d'une hémopathie maligne. On note l'émergence de différents champignons des *Fusarium spp*, des zygomycètes, des *scedosporium spp* dans les différentes études épidémiologiques. Ces infections provoquent un taux de mortalité élevé. Leur traitement n'est pas encore totalement codifié pour certains^{39, 68, 111}.

Et enfin pour les pneumopathies fongiques, nous retrouvons un nombre très important de pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*, 30% des pneumopathies documentées sur un an. Livio Pagano a procédé à une étude rétrospective sur dix ans, entre 1990 et 1999, dans le cadre GIMEMA, il retrouvait 55 cas sur cette période⁸⁰. Le docteur Roblot a également réalisé plusieurs études rétrospectives sur les pneumocystoses de patients porteurs d'hémopathies malignes. Une se déroule de janvier 1995 à décembre 1999, 60 patients sont inclus, on y retrouve différentes hémopathies malignes, 45% de cette cohorte seront hospitalisés en réanimation et 33% décéderont^{92, 93}.

Depuis les années 80 on note une résurgence des pneumocystoses chez des patients immunodéprimés HIV et non HIV, principalement chez les patients porteurs de maladies hématologiques. Hughes proposait déjà une prophylaxie par bactrim aux enfants atteints de LAL en 1987⁴⁹. Des études montraient le portage et une incidence forte de 85% de pneumocystose asymptomatique chez les enfants immunocompétents avant 3 ans¹⁰⁹. La PCP pourrait être une réactivation d'une infection latente chez un immunodéprimé. L'incidence de la pneumocystose est donc plus élevée chez les enfants et adolescents porteurs de maladies malignes hématologiques que chez les adultes.

Depuis l'introduction de thérapeutiques à base d'analogues de purines comme la fludarabine, de l'utilisation de l'association par RCHOP 14, on note une prévalence plus importante de la pneumocystose pour les patients porteurs de lymphome B à grandes et petites cellules et les LLC.^{53, 54, 75} On remarque un nombre plus élevé de cas chez les patients porteurs de myélome et les LAL, dans les recommandations du protocole GRALL, on prévoit une prévention pneumocystis dès le début de la corticothérapie.⁷⁸

Les lymphomes T ou les LLC favorisent par le déficit de l'immunité cellulaire les infections par *Pneumocystis jirovecii*.

Dans notre étude nous retrouvons donc 14 cas de pneumocystoses.

Au niveau du terrain, on diagnostique ces infections pour des patients atteints de déficit immunitaire cellulaire du fait de leur maladie (3 LLC, 3 LT) ou de leur traitement (3 LNH B à grandes cellules et 1 LNH B à petites cellules) et 4 patients atteints de LAM présentant une neutropénie. Deux patientes traitées dans le cadre de leur LLC avaient un traitement préventif prescrit mais non pris par la patient. On note également dans l'article de Pagano une répartition des cas de pneumocystose dans toutes les maladies hématologiques.

Au niveau clinique, dans la littérature on observe une symptomatologie différente entre les pneumocystoses chez des immunodéprimés HIV et non HIV. Les symptômes apparaissent plus rapidement et de manière plus intense avec des insuffisances respiratoires nécessitant une ventilation mécanique plus fréquente. Cette population subit une mortalité entre 30 et 60% ainsi qu'un fort taux de passage en réanimation dans cette population^{59,93}. Dans notre étude on décrit cette symptomatologie très intense avec 14% de passage en réanimation et par contre un taux de mortalité de 7%.

Au niveau imagerie, on n'identifie pas dans la littérature de différences scannographiques entre dans les différents groupes immunodéprimés. Dans la présente étude on retrouve 3 patients avec des signes scannographiques inhabituels dans les pneumocystoses. Ainsi un patient avait des formations nodulaires avec du verre dépoli, l'aspect typique de l'aspergillose pulmonaire invasive, il s'est révélé être atteint de deux maladies l'examen direct du LBA était positif au MUSTO pour *Pneumocystis jirovecii* et *Aspergillus spp*. Deux autres patients également atteints avec un MUSTO positif présentaient des épanchements pleuraux associés au verre dépoli. Tous ont eu un LBA qui s'est révélé positif avec six examens directs à la coloration par MUSTO et 8 avec une PCR +. Cette PCR n'a pas été demandée de manière systématique seulement devant des tableaux compatibles avec une pneumocystose tant sur la clinique, le terrain du patient, que sur le scanner.

La validation de la PCR comme moyen diagnostique de la pneumocystose n'est pas encore reconnue car il n'existe pas encore de standardisation de la méthode. Différents articles dans la littérature comme celui du docteur Chumpitazi ou Fillaux utilisant le même gène amplifié (*MSG*) retrouve une sensibilité de 100 avec une spécificité de 97,7%^{28,16}. Cette technique a une valeur prédictive négative de 100% et une valeur prédictive positive à 95.5%. On associe à cette technique à Grenoble une autre PCR pour différencier la colonisation de l'infection, on amplifie le gène *mtLSUrRNA*. Dans l'étude grenobloise menée sur 66 prélèvements de LBA sur des patient HIV ou non suspect de pneumocystose, on apprécie avec ses deux gènes amplifiés une relation de seuil. Ainsi les patients ne présentant pas de signes cliniques ni radiologiques de pneumocystose avec une PCR positive seront considérés comme des patients colonisés, alors que les immunodéprimés principalement les patients atteints d'hémopathies malignes avec des signes cliniques ou radiologiques sans MUSTO positif mais avec une PCR positive seront considérés comme des vraies pneumocystoses, avec un seuil abaissé. L'équipe de Wilson a montré que sa PCR utilisant le gène *cdc2* identifie les infections et non pas les colonisations¹⁰⁴. Tous les patients dans notre étude ont été mis sous bactrim et on note la résolution des symptômes dans les 48 h pour 12/14, deux patientes ont été intubées ventilées.

On peut conclure ici à 14 véritables cas de pneumocystoses.

À l'heure actuelle, la prophylaxie anti pneumocystis est proposée pour les patients traités par analogue de purines dans le cadre d'une LLC, pour les allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, les LAL. Devant les études montrant la recrudescence des cas de pneumopathies à

pneumocystis jirovecii lors des traitements par R CHOP 14, notre centre a décidé de mettre en place une prophylaxie ^{53,54}. Une dernière question se pose pour les LAM, doit-on leur proposer une prophylaxie ?

Un autre point important à soulever est la compliance du patient à son traitement, les deux arrêts de bactrim dans l'étude étaient dus à l'oubli de la prise médicamenteuse. Un interrogatoire précis sur la façon de prendre les médicaments est indispensable à chaque consultation.

Pour les pneumocystoses sur les 14 patients, 4 (soit 28%) sont hospitalisés pour pneumopathie, 2 (14%) passent en réanimation pour le traitement de leur pneumocystose et une patiente décèdera.

Des études de plus grande envergure avec un plus grand nombre de patients éligibles, une durée d'étude plus longue, ainsi que le suivi des CD4 et des différents facteurs d'immunosuppression permettront de répondre à une telle question.

CONCLUSION

Cette étude prospective démontre que les pneumopathies infectieuses demeurent des complications fréquentes chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Sur une année, 9% des patients hospitalisés dans les services d'Hématologie ont eu un diagnostic de pneumopathie infectieuse. Ces pneumopathies posent un problème de récurrence et entraînent une mortalité de 7% ainsi qu'une morbidité élevée (10% de passage en réanimation et 35% de décalage de chimiothérapies) chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

La symptomatologie clinique reste très pauvre du fait de la neutropénie, mais grâce au scanner en haute résolution, à la fibroscopie et aux différents prélèvements biologiques on obtient des diagnostics fiables. Le taux de documentation est de 46%.

L'incidence des pneumopathies fongiques est majeure, elles représentent 85% des infections pulmonaires documentées. À noter un nombre élevé de pneumocystoses, rencontrées dans 30% des cas. Cette infection est retrouvée dans toutes les pathologies hématologiques. Leur fréquence doit être vérifiée sur une durée plus longue et se pose le problème d'une prévention élargie.

Cette base d'information devrait permettre d'envisager une meilleure prévention de ces incidents dans le futur.

Thèse soutenue par Audrey SIMON-HANSMA

Titre : Incidence et étiologies des pneumopathies infectieuses chez des patients porteurs d'hémopathies malignes.

CONCLUSION :

Cette étude prospective démontre que les pneumopathies infectieuses demeurent des complications fréquentes chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Sur une année, 9% des patients hospitalisés dans les services d'Hématologie ont eu un diagnostic de pneumopathie infectieuse. Ces pneumopathies posent un problème de récurrence et entraînent une mortalité de 7 % ainsi qu'une morbidité élevée (10 % de passage en réanimation et 35% de décalage de chimiothérapies) chez les patients atteints d'hémopathies malignes.

La symptomatologie clinique reste très pauvre du fait de la neutropénie, mais grâce au scanner en haute résolution, à la fibroscopie et aux différents prélèvements biologiques on obtient des diagnostics fiables. Le taux de documentation est de 46%.

L'incidence des pneumopathies fongiques est majeure, elles représentent 85% des infections pulmonaires documentées. A noter un nombre élevé de pneumocystose, soit 30% des cas. Cette infection est retrouvée dans toutes les pathologies hématologiques. Cette fréquence doit être vérifiée sur une durée plus longue et se pose le problème d'une prévention élargie.

Cette base d'information devrait permettre d'envisager une meilleure prévention de ces incidents dans le futur.

Vu et Permis d'imprimer

Grenoble le 15/9/2011

Le DOYEN

Professeur Jean-Paul ROMANET



Le PRESIDENT DE THESE

Professeur Jean-Yves CAHN
Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble
Pôle Cancérologie / Hématologie 5^e étage
Pr. Jean-Yves CAHN N° IDENTIFI : 381082536
38700 La Tronche
38 0 780080 03 1 00 0

A handwritten signature in black ink over a blue stamp. The stamp contains the name 'Professeur Jean-Yves CAHN' and contact information for the University of Grenoble Alpes, including the address '38700 La Tronche' and a phone number '38 0 780080 03 1 00 0'.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agusti, C., et al., Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment : etiology, prognostic factors, and associated inflammatory response. *Chest*, 2003. 123(2) : p. 488-98.
2. Ascioğlu, S., et al., Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants : an international consensus. *Clin Infect Dis*, 2002. 34(1) : p. 7-14.
3. Bacigalupo, A et al, Defining the intensity of conditioning regimens : Working Définitions. *Bone Marrow transplant*, 2009,15 :1628-1633.
4. Bergeron, A.,et al, Contribution of Galactomannan Antigen Detection in BAL to the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients With hematologic Malignancies. *Chest*,2010;137(2) :410-415.
5. Bjorklund, A., et al., Risk factors for fatal infectious complications developing late after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2007. 40(11) : p. 1055-62.
6. Bochennek, K., et al., Diagnostic approaches for immunocompromised paediatric patients with pulmonary infiltrates. *Clin Microbiol Infect*, 2006. 12(3) : p. 199-201.
7. Bodey GP et al, Fever and infection in leukemic patient-a study of 494 consecutive patient. *Cancer*,1978..41 :p. 1610-22.
8. Bodey GP, Fever and neutropenia : the early years. *J Antimicrobial Chemotherapy*, 2009.63,Suppl.1,i3-i13.
9. Boeckh, M., The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol*, 2008. 143(4) : p. 455-67.
10. Boersma, W.G., et al., Bronchoscopic diagnosis of pulmonary infiltrates in granulocytopenic patients with hematologic malignancies : BAL versus PSB and PBAL. *Respir Med*, 2007. 101(2) : p. 317-25.
11. Bow EJ, Neutropenic fever syndromes in patient undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Seminars in Hematology*, July 2009. 46(3), p. 259-268.
12. Bow EJ, Management of febrile neutropenic cancer patient : lesson from 40 years of study. *Clinical Microbiol Infect* 2005.11 :24-9.
13. Bravo, L et al, Recent advances in diagnostic Microbiology. *Seminars in Hematology*, 2009, 46(3) :248-258.
14. Caillot, D., et al, Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1) :253-9.
15. Caillot, D., et al, Computer tomography invasive aspergillosis in hematological patient with neutropenia : An useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trails. *European journal of radiology*, 2009.
16. Chang, Y.J., et al, Allogeneic bone marrow transplantation compared to peripheral blood stem cell transplantation for treatment of hematologic malignancies : a meta-analysis based on time to event data from randomized controlled trials. *Ann Hematol*, 2011.
17. Chen, C.S., incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplant*, 2003; 32, 515-522.
18. Chumpitazi, B., et al, Characteristics and clinical relevance of the quantitative touch-down major surface glycoprotein polymerase chain reaction in the diagnosis of Pneumocystis pneumonia. *Medical Mycology month*, 2011, Early online, 1-11.
19. Cordonnier, C., et al, Mycobacterial infection : a difficult and late diagnosis in stem cell transplant recipients. *CID*, 2004, 38, p. 1229-36.
20. Cornillet, A., et al., Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and non-neutropenic patients : a 6-year survey. *Clin Infect Dis*, 2006. 43(5) : p. 577-84.
21. Costa, D.B., B. Shin, and D.L. Cooper, Pneumococemia as the presenting feature of multiple myeloma. *Am J Hematol*, 2004. 77(3) : p. 277-81.

22. Curtin, JA et al, Use of antibiotics in cancer and leukemia. *J.Chronic Dis.*, 1962;15 :713-718.
23. De Pauw, B., et al., Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*, 2008. 46(12) : p. 1813-21.
24. Doughney, K.B., D.M. Williams, and R.L. Penn, Multiple myeloma : infectious complications. *South Med J*, 1988. 81(7) : p. 855-8.
25. Dykewicz Ca. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infection among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 2001, 33,139-144.
26. Elter, T., et al., Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann Hematol*, 2009. 88(2) : p. 121-32.
27. Ewig, S., et al., Pulmonary infiltrates in neutropenic patients with acute leukemia during chemotherapy : outcome and prognostic factors. *Chest*, 1998. 114(2) : p. 444-51.
28. Ewig, S., et al., Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Respir J*, 1998. 12(1) : p. 116-22.
29. Fassas, A.B., et al., Cytomegalovirus infection and non-neutropenic fever after autologous stem cell transplantation : high rates of reactivation in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Br J Haematol*, 2001. 112(1) : p. 237-41.
30. Fillaux, J., et al., Accuracy of a routine real-time PCR assay for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *J Microbiol Methods*, 2008. 75(2) : p. 258-61.
31. Freemantle, N., et al., Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease. *JAC*, 2011, 66 Suppl 1 : i25-i35.
32. Freifeld, A.G., et al., Fever and neutropenia clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*, 2004. 2(5) : p. 390-432.
33. Freifeld, A.G., et al., Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 52(4) : p. e56-93.
34. Freifeld, A.G., et al., Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 52(4) : p. 427-31.
35. Friedrichs, B. et al, Long term outcome and late effects in patients transplanted with mobilized blood or bone marrow : a randomized trial. *Lancet*, 2010,11, 331-338.
36. Fujisawa, T., et al, real time PCR is more specific than conventional PCR for induced sputum diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients without HIV infections. *Respirology*, 2009, 14, 203-209.
37. Garcia-Vidal, C., et al., Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients : biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis*, 2008. 47(8) : p. 1041-50.
38. Gluckman, Milestones in umbilical blood transplantation. *Blood reviews*, 2011.
39. Groll, A.H. et al, Uncommon opportunistic fungi : new nosocomial threats. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7 Suppl 2 :8-24.
40. Gupta, S., et al., CT-guided percutaneous lung biopsies in patients with haematologic malignancies and undiagnosed pulmonary lesions. *Hematol Oncol*. 28(2) : p. 75-81.
41. Hachem, R., et al., The changing epidemiology of invasive candidiasis : *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer*, 2008. 112(11) : p. 2493-9.
42. Hammond, S.P. and L.R. Baden, Antibiotic prophylaxis during chemotherapy-induced neutropenia for patients with acute leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*, 2007. 2(2) : p. 97-103.
43. Hartel, C., et al., Current approaches for risk stratification of infectious complications in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. 49(6) : p. 767-73.
44. Hashimoto, K., et al., *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in relation to CD4+ lymphocyte count in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 51(10) : p. 1816-21.
45. Heussel, C.P., et al., 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(3) : p. 796-805.

46. Honkinen, M., et al, Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol and Infection*, 2011.
47. Hummel, M., et al., Aspergillus PCR testing : results from a prospective PCR study within the AmBiLoad trial. *Eur J Haematol*. 85(2) : p. 164-9.
48. Hughes, W.T., and al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *New England Journal of Medicine*, 1977. 297, 1419–1926.
49. Hughes, W.T., and al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *New England Journal of Medicine*, 1987. 316, 1625-1632.
50. Jain, P., et al., Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest*, 2004. 125(2) : p. 712-22.
51. Joos, L. and M. Tamm, Breakdown of pulmonary host defense in the immunocompromised host : cancer chemotherapy. *Proc Am Thorac Soc*, 2005. 2(5) : p. 445-8.
52. Kalambokis, G.N., L. Christou, and E.V. Tsianos, Multiple myeloma presenting with an acute bacterial infection. *Int J Lab Hematol*, 2009. 31(4) : p. 375-83.
53. Kamel, S., et al., High incidence of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients receiving biweekly rituximab and cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 51(5) : p. 797-801.
54. Katsuya, H., et al., Addition of rituximab to cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone therapy has a high risk of developing interstitial pneumonia in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2009. 50(11) : p. 1818-23.
55. Kessler et al , Detection of Herpes Simplex Virus DNA by real-time PCR. *JCM*, 2000, p. 2638-2642.
56. Klyuchnikov, E., et al., Post-transplant immune reconstitution after unrelated allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia and Lymphoma*, August 2010, 51(8) :1450-1463.
57. Kontoyannis, D.P., et al., Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006 : overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 50(8) : p. 1091-100.
58. Korbling, M., Peripheral blood progenitor cell transplantation : a replacement for marrow auto-or allografts. *Stem cells*, 1996, 14,185-195.
59. Kovacs, J.A., et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia : a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Annals of Internal Medicine*, 1984. 100, 663–671.
60. Lehrnbecher, T., et al., Impaired pneumococcal immunity in children after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*, 2009. 147(5) : p. 700-5.
61. Lehrnbecher, T., et al., Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia : analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia*, 2004. 18(1) : p. 72-7.
62. Leibovici, L., et al, Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients. *Cancer*, 2006.107(8), p. 1743-51.
63. Lingaratnam, S., K.A. Thursky, and M.A. Slavin, Fluoroquinolone prophylaxis : a word of caution. *Leuk Lymphoma*. 52(1) : p. 5-6.
64. Ljungman, P., CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow Transplantation*, 2008.42, p. 70-72.
65. Ljungman, P., et al, Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *CID*, 2002.34, p. 1094-7.
66. Ma, X., Infection and pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood cells, molecules, and disease*, 2009.42, p. 117-120.
67. Madani, T.A., Clinical infections and bloodstream isolates associated with fever in patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Infection*, 2000. 28(6) : p. 367-73.
68. Marr, K.A., et al, Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *CID*, 2002,34 :909-17.
69. Maschmeyer, G., et al., Pulmonary infiltration in febrile patient with neutropenia. *Cancer*, 1994, 73 (9), p. 2296-2304.
70. Maschmeyer, G., et al., Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients : Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer*, 2009. 45(14) : p. 2462-72.

71. Maury, S., et al., Prolonged immune deficiency following allogeneic stem cell transplantation : risk factor and complications in adult patient. *Br J Haematol*, 2001. 115, p. 630-641.
72. Meisel, R., et al., Increased risk for invasive pneumococcal diseases in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*, 2007. 137(5) : p. 457-60.
73. Mennink-Kersten, MA, et al Detection of circulating galactomannan for diagnostic and management of invasive aspergilosis. *Lancet infect Dis*, 2004, 4(6) :349-357.
74. Morris, A., et al., Epidemiology and clinical significance of pneumocystis colonization. *J Infect Dis*, 2008. 197(1) : p. 10-7.
75. Morrison, V.A., Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia : pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009. 9(5) : p. 365-70.
76. Novakova IRand all, Potential sites of infection develop in febrile granulocytopenic patient. *Leukemia and Lymphoma*, 1993.10, p. 461-67.
77. Nucci, M. and E. Anaissie, Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*, 2009. 49(8) : p. 1211-25.
78. Oude Nijhuis, CS., and al, Routine radiography does no have a role in the diagnostic evaluation of ambulatory adult febrile neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 2003.39, p. 2495-2498.
79. Pagano, L., et al, Infectious caused by filamentous fungi with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMEMA Infection Program. *Haematologica* 2001,86 :862-870.
80. Pagano, L., et al., Pneumocystis carinii pneumonia in patients with malignant haematological diseases : 10 years' experience of infection in GIMEMA centres. *British Journal of Haematology*, 2002, 117, 379-386.
81. Pagano, L., et al., The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies : the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*, 2006. 91(8) : p. 1068-75.
82. Pagano, L., et al., Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia : a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica*. 95(4) : p. 644-50.
83. Pappas, P.G., et al., Invasive fungal infections among organ transplant recipients : results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 50(8) : p. 1101-11.
84. Peikert, T., S. Rana, and E.S. Edell, Safety, diagnostic yield, and therapeutic implications of flexible bronchoscopy in patients with febrile neutropenia and pulmonary infiltrates. *Mayo Clin Proc*, 2005. 80(11) : p. 1414-20.
85. Pelloux, H et al, A second European collaborative study on polymerase chain reaction for toxoplasma gondii, involving 15 teams. *FEMS Microbiol Lett*, 1998, 105(2) :231-7.
86. Peterson, J.C. and M.T. Cushion, Pneumocystis : not just pneumonia. *Curr Opin Microbiol*, 2005. 8(4) : p. 393-8.
87. Portugal, R.D., et al, Index to predict invasive mold infection in the high-risk neutropenic patient based on the area over the neutrophil curve. *J of Clinical Oncology*, 2009.27,p. 3849-3854.
88. Puig, N., et al., Characteristics of and risk factors for pneumonia in patients with hematological malignancies developing fever after autologous blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, 2007. 48(12) : p. 2367-74.
89. Rano, A., et al., Prognostic factors of non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest*, 2002. 122(1) : p. 253-61.
90. Reich, G., et al., Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation : comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant*, 2001. 27(5) : p. 525-9.
91. Ribaud, P. et al, Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*, 1999,28,322-330.
92. Roblot, F., et all. Analysis of underlying disease and prognosis factors associated with pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised HIV-Negative Patients. *Eur J Clin Infect Dis*, 2002, 21, 523-531.
93. Roblot, F., et all. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with hematologic malignancies : a descriptive study. *Journal of infection*, 2003, 47, 19-27.

94. Rogers, T, et al, Antifungal prophylaxis during treatment for haematological malignancies : are we there yet ?. *BJH*, 2011,153 :681-697.
95. Rossini, F., et al., Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. *Haematologica*, 2000. 85(12) : p. 1255-60.
96. Schmitz, N., et al, Filgrastim mobilized peripheral progenitor cells versus bone marrow transplantation for treating leukemia : 3 year results from EBMT randomized trial.*Haematologica*, 2005, 90, 643-648.
97. Segal, B.H., et al., Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases : Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis*, 2008. 47(5) : p. 674-83.
98. Sepkowitz, K.A. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS. *Clinical Infectious Disease*, 1993, 17, S416–S422.
99. Sipsas, N.V., et al., Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007) : stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer*, 2009. 115(20) : p. 4745-52.
100. Sipsas, NV et al, Perspectives for management of febrile neutropenic patient with cancer in the 21 st century. *Cancer*, 2005.103(6) : p. 1103-1113.
101. Sirithanakul, K., et al., Pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation : diagnostic approaches. *Am J Hematol*, 2005. 80(2) : p. 137-46.
102. Styczynski,J., Management of HSV, VZV, and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT : guidelines from the second European conference on infections in leukemia. *Bone Marrow transplantation*, 2009.43, p. 757-770.
103. Tadmor, T., P. McLaughlin, and A. Polliack, A resurgence of *Pneumocystis* in aggressive lymphoma treated with R-CHOP-14 : the price of a dose-dense regimen? *Leuk Lymphoma*. 51(5) : p. 737-8.
104. Tamm, M., et al., Pulmonary cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Chest*, 2001. 119(3) : p. 838-43.
105. Tasaka, S., and al, Comparison of clinical and radiological features of pneumocystis pneumonia between malignancy cases and acquired immunodeficiency syndrome cases : a multicenter study. *Inter Med*, 2010.49, p. 273-281.
106. Thomas, Jr, C.F., & Limper, A.H. *Pneumocystis* Pneumonia clinical presentation and diagnosis in patients with and without Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Seminars in Respiratory Infections*, 1998, 13, 289–295.
107. Tomblyn, M., et al., Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients : a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant*, 2009. 44(8) : p. 453-5.
108. Tomblyn, M., et al., Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients : a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009. 15(10) : p. 1143-238.
109. Vargas, S.L., et al. Search for primary infection by *pneumocystis carinii* in a cohort of normal, healthy infants. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 32, 855–861.
110. Vehreschild, J.J., et al., Diagnosis and treatment of fungal infections in allogeneic stem cell and solid organ transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother*. 11(1) : p. 95-113.
111. Vento, S., et al, Lung infections after cancer chemotherapy. *Lancet Oncol*, 2008. 9(10) : p. 982-92.
112. Weidmann, et all, Rapid Detection of Herpes Simplex Virus and Varicelle-Zoster Virus Infections by real time PCR. *JCM*, 2003, p.1565-1568.
113. Wilson J.W., et al, *Pneumocystis Jirovecii* testing by real-time polymerase chain reaction and direct examination among immunocompetent and immunosuppressed patient groups and correlation to disease specificity. *Diag Microbio*, 2011, 69, 145-152.
114. Yahav, D., Antiviral prophylaxis in haematological patients : Systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer*, 2009. 45, p. 3131-48.
115. Yamasaki, S., et al., Infectious complications in chronic graft-versus-host disease : a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens. *Transpl Infect Dis*, 2008. 10(4) : p. 252-9.

SERMENT HIPPOCRATE

En présence des Maitres de cette faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie Hippocrate,
Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maitres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y Manque.