



**HAL**  
open science

# Complication endothéliale pulmonaire après Chimiothérapie Haute Dose comportant du Busulfan

Marie Defrance de Tersant

► **To cite this version:**

Marie Defrance de Tersant. Complication endothéliale pulmonaire après Chimiothérapie Haute Dose comportant du Busulfan. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02276299

**HAL Id: dumas-02276299**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02276299>**

Submitted on 2 Sep 2019

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 78

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Complication endothéliale pulmonaire après  
Chimiothérapie-Haute Dose comportant  
du Busulfan

Présentée et soutenue publiquement  
le 7 juin 2018

Par

***Marie DEFRANCE DE TERSANT***

Née le 21 septembre 1989 à Sèvres (92)

Dirigée par Mme Le Docteur Christelle Dufour, Pédiatre

Jury :

Mme Le Professeur Bénédicte Neven, MCU-PH ..... Présidente

M. Le Professeur André Baruchel, PU-PH

M. Le Professeur David Montani, PU-PH

Mme Le Docteur Dominique Valteau-Couanet, Pédiatre

## Remerciements

A Madame le Professeur Bénédicte Neven

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance, et mon admiration pour l'enseignement reçu dans votre service.

A Madame le Docteur Christelle Dufour

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour votre bienveillance, vos enseignements, et ma reconnaissance pour la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Professeur André Baruchel

Vous me faites l'honneur de lire ce travail et de participer à ce jury de thèse. Veuillez recevoir l'expression de toute ma gratitude pour la confiance que vous me manifestez en m'accueillant l'an prochain comme Chef de Clinique dans votre service.

A Monsieur le Professeur David Montani

Votre collaboration et vos conseils ont été très précieux pour la réalisation de ce travail. Recevez l'expression de ma reconnaissance pour la transmission de votre savoir avec autant de pédagogie.

A Madame le Docteur Dominique Valteau-Couanet

Vous me faites l'honneur de lire et juger ce travail. Recevez l'expression de toute ma gratitude pour m'avoir permis de le réaliser au sein de votre service.

A Adrien.  
Pour toute notre vie.

A ma famille, pour m'avoir toujours soutenue et encouragée.  
A mes amis, qui m'ont entourée.

A tous les Chefs de Service, Professeurs, CCA et infirmières qui ont assuré ma formation  
pédiatrique.

A Fatou, pour son aide indéfectible.

## Liste des Abréviations

ALAT : Alanine-Aminotransférase  
ASAT : Aspartate-Aminotransférase  
AP : Artères Pulmonaires  
BCNU : Carmustine  
BNP : Peptide Natriurétique de type B  
CGR : Concentré de Globules Rouges  
CHD : Chimiothérapie Haute-Dose  
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire  
CPA : Concentré de Plaquettes d'Aphérèse  
CSP : Cellules Souches Périphériques  
DLCO : Diffusion pulmonaire du Monoxyde de Carbone  
DMSO : Diméthylsulfoxyde  
EDTA : Ethylène Diamine Tétra-Acétique  
EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires  
*EIF2AK4* : Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Alpha Kinase  
ETT : Echographie Transthoracique  
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche  
GCN2: General Control Non Derepressible 2  
GGT: Gamma Glutamyl-Transpeptidase  
HTAP: Hypertension Artérielle Pulmonaire  
IV: Intraveineuse  
LBA: Lavage Broncho-Alvéolaire  
MVO: Maladie Veino-Occlusive Hépatique  
PAL: Phosphatases Alcalines  
PAPm : Pression Artérielle Pulmonaire Moyenne  
PAPO : Pression de l'Artère Pulmonaire Occluse  
OAP : Œdème Aigu Pulmonaire  
RMS : Rhabdomyosarcome  
RVP : Résistance Vasculaire Pulmonaire  
TDM : Tomodensitométrie  
VG : Ventricule Gauche  
VIH : Virus de L'immunodéficience Humaine  
VNI : Ventilation Non Invasive

# Table des Matières

<b>Remerciements .....</b>	<b>2</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>4</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>7</b>
<b>Première partie : Généralités.....</b>	<b>8</b>
<b>A. Busulfan .....</b>	<b>8</b>
<b>B. Complications endothéliales liées au Busulfan .....</b>	<b>9</b>
1. Complication endothéliale hépatique ou Maladie Veino-Occlusive hépatique.....	9
<i>a. Définition et anatomopathologie .....</i>	<i>9</i>
<i>b. Facteurs de risque.....</i>	<i>9</i>
<i>c. Diagnostic clinique et paraclinique .....</i>	<i>10</i>
<i>d. Traitement préventif .....</i>	<i>10</i>
<i>e. Traitement curatif.....</i>	<i>11</i>
<i>f. Evolution .....</i>	<i>11</i>
2. Complication endothéliale pulmonaire.....	11
<i>a. Définition et anatomopathologie .....</i>	<i>11</i>
<i>b. Facteurs de risque.....</i>	<i>12</i>
<i>c. Diagnostic clinique et paraclinique .....</i>	<i>12</i>
<i>d. Traitement et évolution .....</i>	<i>13</i>
<b>C. Objectifs de cette étude.....</b>	<b>14</b>
<b>Partie 2 : Etude rétrospective portant sur les complications endothéliales pulmonaires après CHD comportant du Busulfan .....</b>	<b>15</b>
<b>A. Patients et méthodes.....</b>	<b>15</b>
1. Patients .....	15
<i>a. Critères d'inclusion .....</i>	<i>15</i>
<i>b. Critères d'exclusion.....</i>	<i>15</i>
2. Méthodes .....	15
<i>a. Recueil des données .....</i>	<i>15</i>
<i>b. Relecture radiologique.....</i>	<i>17</i>
3. Statistiques .....	18
<b>B. Résultats .....</b>	<b>18</b>
1. Description de la population.....	18

<i>a. Neuroblastomes</i> .....	19
<i>b. Tumeurs d'Ewing</i> .....	19
<i>c. Médulloblastomes</i> .....	19
<i>d. Rhabdomyosarcomes</i> .....	19
<i>e. Lymphomes de Burkitt</i> .....	21
<i>f. Ostéosarcomes</i> .....	21
2. Chimiothérapie Haute-Dose.....	21
<i>a. Bilan pré-greffe</i> .....	21
<i>b. Chimiothérapie Haute-Dose</i> .....	21
3. Complications de la Chimiothérapie Haute-Dose non pulmonaires.....	23
<i>a. Toxicité hématologique</i> .....	23
<i>b. Complications infectieuses</i> .....	23
<i>c. Autres complications</i> .....	23
<i>d. Maladie Veino-Occlusive hépatique</i> .....	24
4. Complications pulmonaires de la Chimiothérapie Haute-Dose.....	24
<i>a. Caractéristiques des patients et diagnostic initial retenu</i> .....	24
<i>b. Relecture radiologique</i> .....	26
<i>c. Complication endothéliale pulmonaire</i> .....	30
<i>d. Evolution des patients sans complication endothéliale</i> .....	31
<i>e. Recherche de facteurs influençant la survenue</i> <i>de toxicité endothéliale pulmonaire</i> .....	32
<b>C. Discussion</b> .....	33
<b>Partie 3 : Conclusion</b> .....	39
<b>Bibliographie</b> .....	40



## Introduction

Les cancers pédiatriques représentent moins de 1% de l'ensemble des cancers, et sont la deuxième cause de mortalité chez les enfants de 1 an à 14 ans. En France, le risque de cancer pour un enfant de moins de 15 ans est de 1/440 avec 1700 nouveaux cas par an, et une incidence de 160 nouveaux cas pour un million d'enfants par an (1). La répartition des cancers par type histologique est la suivante : 29% de leucémies aiguës et 12% de lymphomes, 25 % de tumeurs embryonnaires (néphroblastome, neuroblastome), et 23% de tumeurs cérébrales (1).

Les tumeurs malignes de l'enfant sont en règle générale très chimiosensibles. L'utilisation de chimiothérapie à doses conventionnelles a permis de guérir 75 % des enfants porteurs d'une pathologie maligne. Dans les tumeurs solides, il existe pour les agents alkylants, une étroite relation entre la dose administrée et la réponse tumorale. Cependant, l'augmentation des doses de chimiothérapie conventionnelle n'a pas permis d'améliorer le pronostic de maladie métastatique comme le neuroblastome. L'utilisation d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques permet de contourner la toxicité hématologique limitante et d'administrer des doses 10 à 15 fois supérieures. La toxicité limitante est alors viscérale et digestive pour le Melphalan, neurologique pour le Thiotepa et hépatique pour le Busulfan.

Les complications hépatiques de la chimiothérapie à haute-dose (CHD) comportant du Busulfan sont dominées par la Maladie Veino-Occlusive (MVO), atteinte des cellules endothéliales sinusoidales des veinules hépatiques. Des complications endothéliales pulmonaires sont également décrites après une CHD comportant du Busulfan. Ces complications pulmonaires sont rares, de diagnostic difficile et d'évolution pouvant être rapidement défavorable. Essayer de détecter précocement ces complications est un enjeu important.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'incidence de ces complications endothéliales pulmonaires et d'en décrire le tableau clinique afin d'identifier d'éventuels facteurs favorisants et de proposer d'éventuelles recommandations de surveillance et dépistage.

## Première partie : Généralités

### A. BUSULFAN

Le Busulfan est un agent alkylant, ayant un effet sélectif sur la granulocytopoïèse. Compte-tenu de son efficacité pendant la phase de latence G0 du cycle cellulaire, le Busulfan est une molécule de choix pour la CHD, d'autant qu'il n'existe pas de dose-seuil plafonnant son efficacité (2). Le Busulfan est une molécule lipophile, pouvant passer la barrière hémato-encéphalique. Il est métabolisé dans le foie, par conjugaison avec le glutathion seul, ou par l'intermédiaire d'une réaction faisant intervenir la glutathion S transférase (3). Il est éliminé par voie urinaire, sous la forme de métabolites sans activité cytotoxique (4). Les enzymes impliquées dans la conjugaison du Busulfan ont une expression variable dans les tissus, et présentent un polymorphisme génétique (5,6).

Initialement, le Busulfan était administré par voie orale, à la dose de 1mg/kg/6h pendant 4 jours chez les patients adultes comme en pédiatrie. Plusieurs études ont rapporté la très grande variabilité interindividuelle observée au cours des traitements par Busulfan à haute-dose (7). Différents facteurs peuvent expliquer en partie cette variabilité, notamment l'âge et la pathologie, ainsi que certaines modifications de la fonction hépatique, les interactions médicamenteuses (8,9) ou le rythme circadien (7,10,11). Des administrations répétées de Busulfan par voie orale peuvent augmenter la rapidité de son métabolisme (4). Il a été observé dans quelques études, une sous-exposition systémique du Busulfan chez les patients pédiatriques comparés aux patients adultes, malgré l'administration de posologies identiques rapportées au poids corporel (12,13,14). La différence des valeurs de clairance entre patients pédiatriques et adultes semble moins significative lorsque la posologie du Busulfan est exprimée en fonction de la surface corporelle et non rapportée au poids. A la posologie de 600mg/m<sup>2</sup> en administration orale, l'exposition systémique chez l'enfant est similaire à celle des adultes aux dosages usuels, néanmoins il persiste d'importantes variations interindividuelles, favorisant la survenue de MVO (15).

Depuis 2002, une forme injectable de Busulfan a été développée (16), afin d'optimiser sa biodisponibilité et de limiter les variations d'exposition interindividuelles. On dispose aujourd'hui pour le Busulfan de valeurs cibles d'exposition permettant d'optimiser la probabilité de prise de greffe tout en minimisant la toxicité. Cette cible d'AUC est représentée

par l'intervalle compris entre 900 et 1500  $\mu\text{mol/L/min}$ , initialement établie à partir des travaux d'Andersson *et al.* (17). De nombreuses études, principalement avec le Busulfan *per os*, ont démontré des relations entre une sur-exposition plasmatique  $> 1500 \mu\text{mol/L/min}$  et un risque plus important de développer une MVO hépatique (4,10,18), tandis qu'une exposition caractérisée par une AUC  $< 900 \mu\text{mol/L/min}$  a été corrélée à un risque plus important de rejet de greffe et de récurrences de la maladie initiale (19). Les travaux de Nguyen *et al* (20) ont permis d'établir un nomogramme de posologie initiale en fonction du poids de l'enfant, sur lequel reposent les recommandations européennes actuelles. Celui-ci permet d'optimiser la probabilité d'être dans l'intervalle cible dès la première dose. Le schéma posologique le plus fréquent consiste en une dose toutes les 6 heures pendant 4 jours (soit au total 16 doses). Dans une première étude pédiatrique, ce nomogramme permettait d'atteindre l'AUC thérapeutique dès la première injection chez 91% des patients, et de s'y maintenir entre les doses 9 et 13% chez 75% (21). L'efficacité de ce nomogramme pour atteindre l'AUC cible a été depuis confirmée dans une autre étude pédiatrique (22).

## **B. COMPLICATIONS ENDOTHELIALES LIEES AU BUSULFAN**

### **1. Complication endothéliale hépatique ou maladie veino-occlusive hépatique**

#### *a) Définition et anatomopathologie*

La MVO est définie par une atteinte des cellules endothéliales sinusoidales des veinules hépatiques. Elle est caractérisée par une obstruction non thrombotique plus ou moins complète des veinules centro-lobulaires via un épaissement concentrique sous endothélial constitué d'œdème, d'hématies et d'un tissu conjonctif lâche (23).

La MVO est une des complications aiguës extra médullaires les plus sévères après CHD. Son incidence est de 4,5% à 41%, avec une mortalité jusqu'à 85% pour les formes les plus graves (24,25,26).

#### *b) Facteurs de risque*

Les facteurs favorisant l'apparition d'une MVO après greffe allogénique ou greffe autologue de CSP sont : une seconde CHD avec un conditionnement myéloablatif (27,28,29), l'existence d'une pathologie hépatique préexistante (cytolyse fibreuse ou cirrhose) (30), un antécédent d'irradiation abdominale (29,30) et un traitement préalable avec gemtuzumab ozogamicine (31). Il existe également des pathologies pédiatriques favorisant l'apparition de MVO telles que l'ostéopétrose (28,32), le neuroblastome (33), le syndrome d'activation macrophagique congénital (34) et l'adrénoleucodystrophie.

### *c) Diagnostic clinique et paraclinique*

Cette complication endothéliale hépatique peut survenir entre J10 et J20 post-réinjection de CSP, et plus tardivement selon les associations de CHD (35). Les premiers symptômes sont la prise de poids et une hépatomégalie sensible, puis apparaissent ensuite l'ascite et des œdèmes. Sur le plan biologique, l'antithrombine III, les protéines C et S, le facteur Von Willebrand et la thrombomoduline peuvent être augmentés (35). Une thrombopénie profonde réfractaire est souvent présente, soit en rapport avec une séquestration splénique des plaquettes, soit en rapport avec une consommation périphérique secondaire aux lésions endothéliales.

Le diagnostic de MVO est essentiellement clinique. Les signes échographiques de MVO sont variables, non constants et non spécifiques : ascite, hépatomégalie, épaississement de la paroi vésiculaire, et rétrécissement du calibre de la veine sus-hépatique. Lassau *et al* (36) ont montré que le flux de reperméabilisation enregistré dans la veine para ombilicale était un critère significativement associé à une MVO sévère.

Les critères cliniques de Seattle (35) et Baltimore (37) permettent d'établir le diagnostic de MVO avec une précision de plus de 90% mais avec une sensibilité relativement faible de 56% (38). Les critères de Seattle permettent de poser le diagnostic de MVO en présence de 2 des 3 critères suivants dans les 20 premiers jours de greffe : bilirubine  $>34\mu\text{mol/L}$ , hépatomégalie ou hépatalgie, et prise de poids supérieure à 2%. Pour les critères de Baltimore, le diagnostic de MVO repose sur l'association d'une bilirubinémie  $> 34 \mu\text{mol/L}$  avant J21 post greffe, et 2 sur 3 des critères suivants : hépatomégalie tendue, ascite et prise de poids supérieure ou égale à 5% (35). L'EBMT a publié récemment de nouveaux critères diagnostiques de la MVO chez l'enfant (39). La sévérité de la MVO est gradée selon son évolution, de peu sévère à très sévère (23).

### *d) Traitement préventif*

En prévention, l'héparine n'est plus recommandée devant le risque hémorragique (31), de même que l'acide ursodésoxycholique qui n'a pas montré sa supériorité dans la prévention de la MVO malgré une étude en faveur réalisée en 1998 contre placebo (40). Le Défibrotide, grâce à ses propriétés anti thrombotiques, anti inflammatoire et anti-ischémique, semble avoir une efficacité sur la prévention de la survenue de la MVO en post réinjection de CSP, avec 12% de survenue de MVO versus 20% dans le groupe contrôle (28). A ce jour, l'autorisation de mise sur le marché n'a pas été accordée en préventif pour le Défibrotide.

### *e) Traitement curatif*

Le traitement repose sur un traitement symptomatique pour maintenir une pression veineuse centrale et une perfusion rénale suffisante sans augmenter l'extravasation (restriction hydrosodée, support transfusionnel etc). Le Défibrotide a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 2013 pour les formes sévères, à la posologie de 25 mg/kg/jour en 4 injections.

### *f) Evolution*

La gravité et l'évolution de la MVO sont très variables d'un patient à l'autre. Les cas sévères de MVO sont de très mauvais pronostic, avec une mortalité élevée jusqu'à 85% dû à une défaillance multiviscérale (24,30).

## **2. Complication endothéliale pulmonaire**

### *a) Définition et anatomopathologie*

La toxicité endothéliale pulmonaire est une forme rare d'hypertension pulmonaire, survenant au décours d'une greffe allogénique ou d'une greffe autologue de CSP (41). La première description clinique a été rapportée par D. Heath en 1966 (42). Les études et cas rapportés dans la littérature sont peu nombreux, décrivant une incidence de 0,5 à 5,1% chez l'adulte (43,44) et de 2,4% à 8% en pédiatrie (45,46,47).

La toxicité endothéliale pulmonaire est définie sur le plan anatomopathologique par une atteinte diffuse des veines et veinules septales pulmonaires. Elle est caractérisée par une fibrose septale entraînant une obstruction luminale. L'atteinte et le remodelage intimal des veines et des veinules est variable, du tissu fibreux lâche avec une cellularité variable jusqu'à des lésions sclérotiques denses et paucicellulaires. L'obstruction post-capillaire des veines et des veinules a pour conséquence la dilatation des capillaires alvéolaires et des vaisseaux lymphatiques pulmonaires, ainsi qu'une angioprolifération, qui peut être importante. De manière concomitante, des lésions artérielles, caractérisées par une fibrose excentrique de l'intima et une hypertrophie médiale, peuvent être associées aux lésions alvéolo-capillaires (48,49). Les autres lésions associées comprennent : une occlusion thrombotique, des stigmates d'hémorragies pulmonaires occultes, caractérisées par la présence d'hémosidérine dans les macrophages et pneumocytes de types 2 en anatomopathologie, et enfin la présence d'un œdème important dans l'interstitium, le long des septa interlobulaires et qui peut évoluer progressivement vers la fibrose (50).

### *b) Facteurs de risque*

Les facteurs de risque de toxicité endothéliale pulmonaire décrits chez l'adulte comprennent l'exposition aux chimiothérapies telles que les alkylants (51,52) ou bien aux solvants (53), au tabac, une infection à VIH (54), ou bien une pathologie auto-immune (55,56). Les connectivites comme les sclérodermies en particulier peuvent être compliquées de toxicité endothéliale pulmonaire (57). Les études précliniques et cliniques ont rapporté l'apparition de toxicité endothéliale pulmonaire au décours d'administration de chimiothérapie, avec comme principaux responsables les agents alkylants (58,59,60,61). Parmi ceux-ci, le Busulfan semble être associé au risque de développer une toxicité endothéliale pulmonaire, et notamment si administré à haute-dose en pédiatrie (45,61,62). Des modèles animaux ont également démontré l'association entre administration d'alkylant et l'apparition de toxicité endothéliale pulmonaire (51).

### *c) Diagnostic clinique et paraclinique*

Cette toxicité endothéliale pulmonaire peut survenir dans un délai compris entre 6 et 220 jours après l'administration de CHD (63). Les signes cliniques sont aspécifiques, dominés par la dyspnée, mais pouvant associer également une toux, de la fièvre et une altération de l'état général. Un œdème aigu pulmonaire, caractérisé par la présence de crépitations ou d'un épanchement pleural peut suggérer la présence d'une toxicité endothéliale pulmonaire d'autant plus s'il est secondaire aux traitements par vasodilatateurs (54,64). Enfin, une hémoptysie franche révèle rarement une toxicité endothéliale pulmonaire, mais des épisodes d'hémorragies intra-alvéolaires occultes peuvent être révélés par le lavage broncho-alvéolaire (LBA) (65).

Le diagnostic de certitude de toxicité endothéliale pulmonaire est affirmé en anatomopathologie. Néanmoins, la réalisation de biopsies transbronchiques est déconseillée en cas de suspicion, en raison du risque important d'hémorragies pouvant mettre en jeu le pronostic vital (54). Une approche paraclinique non invasive a été développée, associant les résultats de la tomodensitométrie thoracique de haute résolution, aux résultats des gaz du sang, EFR, cathétérisme cardiaque et LBA.

La triade radiologique en faveur d'une toxicité endothéliale pulmonaire visible sur la TDM de haute résolution comprend : des adénopathies médiastinales, des opacités en verre dépoli centrolobulaires, ainsi qu'un épaississement des lignes septales interlobulaires (66,67). Une étude récente a montré une bonne corrélation entre les lésions anatomopathologiques de toxicité endothéliale pulmonaire et ces signes tomodensitométriques (54). En effet, chez 75% des patients présentant une toxicité endothéliale pulmonaire prouvée histologiquement, 2 à 3

de ces critères radiologiques étaient présents. La TDM thoracique serait donc un outil diagnostique non invasif pour ces complications endothéliales pulmonaires.

Les autres arguments paracliniques en faveur d'une toxicité endothéliale pulmonaire décrits sont : une hypoxémie non spécifique à la gazométrie sanguine, et une chute de plus de 50% de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) prédite à la spirométrie (64). Le lavage broncho alvéolaire (LBA) peut révéler une hémorragie intra alvéolaire occulte, ou la présence de macrophages chargés d'hémosidérine à l'examen anatomopathologique (65). Néanmoins l'absence d'hémorragie ne permet pas d'exclure le diagnostic.

L'échocardiographie transthoracique (ETT) est utile pour dépister une hypertension pulmonaire. Elle permet d'éliminer une insuffisance cardiaque gauche devant un œdème aigu pulmonaire et de mesurer la vitesse de régurgitation tricuspидienne, reflet de la pression pulmonaire précapillaire (68), mais elle ne permet pas de confirmer la présence d'une toxicité endothéliale pulmonaire.

L'évaluation hémodynamique invasive par cathétérisation du cœur droit permet également de suspecter le diagnostic devant une hyperpression pulmonaire précapillaire définie par  $mPAP > 25\text{mmHg}$ , et une Pression Artérielle Pulmonaire Occluse (PAPO) normale ( $<15\text{mmHg}$ ) (54). Néanmoins ces mesures ne permettent pas de différencier la toxicité endothéliale pulmonaire des autres formes d'hypertension pulmonaire pré-capillaires. Un test de vasoréactivité artérielle pulmonaire à l'aide d'un vasodilatateur est déconseillé chez les patients suspects de toxicité endothéliale pulmonaire, du fait du risque d'Oedème Aigu Pulmonaire (OAP) brutal (69,70).

#### *d) Traitement et Evolution*

Il n'existe pas à ce jour de traitement efficace (54). Le traitement est symptomatique associant oxygénothérapie chez les patients hypoxémiques et diurétiques afin de lever les symptômes congestifs. Des thrombi présents dans la micro vascularisation pulmonaire ont été décrits chez des patients atteints de toxicité endothéliale pulmonaire, néanmoins le risque d'hémorragie engageant le pronostic vital rend l'administration d'une anticoagulation déconseillée, particulièrement chez des patients avec antécédents d'hémoptyisie ou d'hémorragie intra-alvéolaire (71). Quelles que soient les thérapies vasodilatatrices proposées, telles que les prostacyclines, endothelin-1 ou le NO, celles-ci ne sont pas recommandées, car pouvant déclencher des œdèmes aigus pulmonaires (OAP) difficiles à contrôler et mettant en jeu le pronostic vital des patients (72). Des données récentes semblent orienter vers une composante

inflammatoire dans la pathogénèse de cette complication, guidant l'utilisation d'immunosuppresseurs comme les corticoïdes, le cyclophosphamide, ou l'azathioprine. Ces thérapies semblent montrer une modeste amélioration clinique chez les patients traités pour une toxicité endothéliale pulmonaire. La transplantation pulmonaire semble être l'unique thérapeutique efficace (73).

L'évolution de la toxicité endothéliale pulmonaire est décrite comme rapidement défavorable, avec une mortalité élevée jusqu'à 75% pour les formes très sévères chez les patients pédiatriques traités par CHD (46).

### **C. OBJECTIFS DE CETTE ETUDE**

L'objectif de cette étude est de décrire l'incidence, le tableau clinique ainsi que l'évolution des complications endothéliales pulmonaires survenant chez des enfants traités par CHD comportant du Busulfan, afin de pouvoir identifier d'éventuels facteurs favorisants et de pouvoir proposer des recommandations de dépistage de cette complication.



# Partie 2 : Etude rétrospective portant sur les complications endothéliales pulmonaires après CHD comportant du Busulfan

## A. PATIENTS ET METHODES

### 1. Patients

#### a) Critères d'inclusion

Tous les patients âgés de moins de 20 ans au diagnostic, traités par CHD comportant du Busulfan entre 2003 et 2015 et suivis à Gustave Roussy dans le Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent, ont été inclus dans cette étude rétrospective.

#### b) Critères d'exclusion

Les patients pour lesquels les dossiers médicaux étaient incomplets, ont été exclus.

### 2. Méthodes

#### a) Recueil des données

Les patients ont été identifiés à partir du registre de greffe du Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent. Les données recueillies rétrospectivement à partir des dossiers médicaux étaient les suivantes : les caractéristiques démographiques (âge, sexe du patient), les caractéristiques de la pathologie tumorale (type tumoral, date diagnostic, localisation et extension de la tumeur primitive), traitements reçus avant la CHD (chimiothérapie reçue : nom du protocole, dates d'administration, nombre de cures et nombre de drogues reçues ; radiothérapie : irradiation pulmonaire oui/non ; chirurgie : exérèse macroscopiquement complète oui/non).

Les données du bilan pré-CHD ont également été recueillies, tous les patients ayant eu comme bilan pré-CHD une clairance à l'EDTA, un bilan biologique hépatique (dosage des ASAT, ALAT, GGT, phosphatases alcalines, bilirubine libre et conjuguées plasmatiques), une échographie hépatique avec doppler et une échographie cardiaque (ETT). Une insuffisance rénale était définie par une clairance à l'EDTA inférieure à 80% de la valeur attendue. Une cytolyse hépatique significative était définie par une augmentation supérieure à trois fois les

valeurs normales de transaminases. Une insuffisance cardiaque était définie par une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 55%.

Concernant la CHD, les dates, doses, modalités d'administration (orale ou intraveineuse) et le type de CHD reçue ont été recueillis ainsi que la date de réinjection des cellules souches périphériques (CSP). Une distinction a été également faite entre les patients ayant reçu entre 2003 et 2008 une prophylaxie médicamenteuse de la MVO par acide ursodésoxycholique à la dose de 300mg/m<sup>2</sup>/jour (40), ou par Défibrotide entre 2006 et 2015 à la dose de 25mg/kg/jour (28), et les patients n'ayant pas reçu de prophylaxie.

Les données relatives aux toxicités hématologiques, digestives, et infectieuses enregistrées dans le registre CHD étaient gradées selon le NCI-CTC version 2.0 (74). En termes de toxicité, les données suivantes ont été recueillies : la durée de la neutropénie définie par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0,5 G/L, la durée de la thrombopénie définie par un taux de plaquettes inférieur à 50 G/L, les toxicités digestives (mucite, vomissements et diarrhées) et cutanées, ainsi que les complications infectieuses (fièvre oui/non, antibiothérapie oui /non, documentation bactériologique disponible). La survenue d'une MVO, définie selon les critères de Seattle (24) était notifiée et gradée selon la classification de Bearman (23). Les autres toxicités (allergiques, ORL, neurologiques, néphrologiques etc...) ont également été relevées.

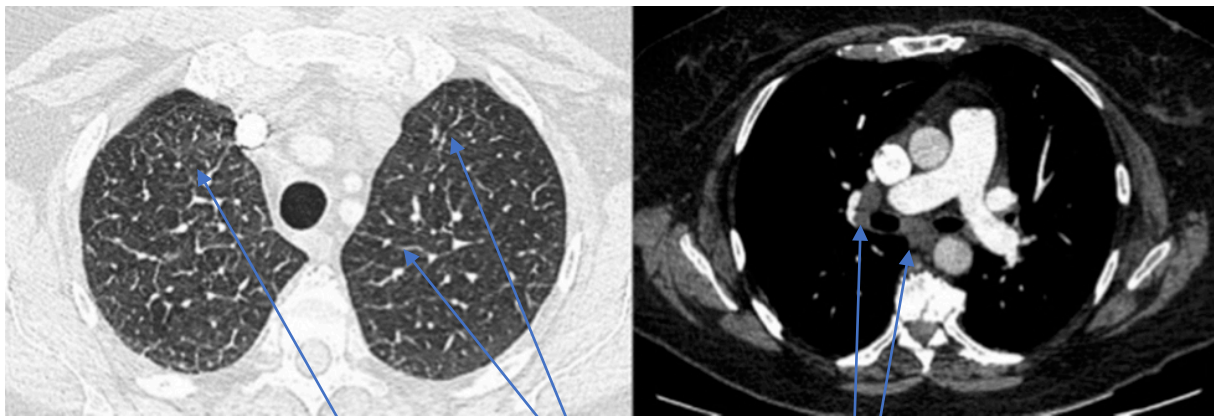
Concernant les complications pulmonaires, les données suivantes ont été recueillies : délai de survenue des symptômes après la date de réinjection des CSP, signes cliniques (toux, dyspnée, oxygénodépendance, hémoptysie, fièvre), signes radiologiques présents sur la radiographie pulmonaire et/ou la TDM thoracique, diagnostic retenu pour cette complication pulmonaire, traitements administrés et évolution. Suite au diagnostic retenu initialement, les complications pulmonaires ont été classées selon l'étiologie : infectieuse, hémorragique, endothéliale ou indéterminée. Les arguments en faveur d'une cause infectieuse étaient des signes cliniques et radiologiques caractéristiques, associés à une amélioration rapide sous antibiothérapie. Les arguments en faveur d'une cause hémorragique étaient une détresse respiratoire d'aggravation rapide associée à une hémoptysie ou à un LBA macroscopiquement hémorragique sans hypertension artérielle pulmonaire pré-capillaire. Les arguments en faveur d'une cause endothéliale étaient une hypertension pulmonaire pré-capillaire visible en ETT et/ou au cathétérisme cardiaque. Les patients ne répondant pas à ces critères ont été classés dans le groupe des complications pulmonaires de nature indéterminée.

*b) Relecture radiologique*

Les examens radiologiques (radiographie de thorax, TDM thoracique) de tous les patients ayant présenté une complication respiratoire ont été rétrospectivement relus par le Pr D. Montani, pneumologue au CHU de Bicêtre. Cette relecture a été faite à l'aveugle, seuls les symptômes cliniques et leur délai de survenue après la réinjection de CSP étaient communiqués au moment de la relecture.

La relecture radiologique a permis de classer les atteintes radiologiques en fonction de leur nature infectieuse, hémorragique, endothéliale ou indéterminée. Le diagnostic d'atteinte infectieuse était jugé possible devant la présence d'un épanchement pleural unilatéral ou une condensation parenchymateuse lobaire. Le diagnostic d'hémorragie intra-alvéolaire était évoqué devant la présence d'images en verre dépoli ou de condensation alvéolaire localisée aux bases. Le diagnostic d'atteinte endothéliale pulmonaire était jugé possible en présence d'un des signes radiologiques caractéristiques (opacités en verre dépoli centrolobulaire, lignes septales, adénopathies médiastinales comme visibles sur la Figure 1 (67)), probable en présence de 2 de ces signes radiologiques, et hautement probable en présence des 3 signes radiologiques. Par ailleurs, la dilatation du Ventricule Gauche (VG) et des artères pulmonaires (AP), reflet d'une hypertension artérielle pulmonaire pouvaient également être présentes.

Le diagnostic posé au moment de cette relecture radiologique a été secondairement confronté au diagnostic initial, relevé dans les dossiers médicaux.



A.

B.

Figure 1 :

*A. opacités en verre dépoli centrolobulaire, lignes septales ; B. adénopathies médiastinales*

### **3. Statistiques**

Le recueil des données a été réalisé à l'aide du logiciel Excel, et l'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel XL-Stat. Les résultats sont exprimés en moyenne, écart-type et médiane pour les données quantitatives et en pourcentage pour les données qualitatives. Après sélection de potentiels facteurs favorisant la survenue d'une complication endothéliale pulmonaire, une analyse uni-variée a été réalisée. Pour chaque facteur, le groupe des patients avec une complication endothéliale pulmonaire a été comparé au groupe des patients ayant présenté une complication respiratoire, puis à tous les patients.

Les facteurs identifiés comprenaient : le sexe, la pathologie tumorale, les données du bilan pré-CHD (Insuffisance rénale avec clairance à l'EDTA inférieur à 80%, altération de la FEVG à l'ETT avec une FEVG inférieure à 55%, et anomalie hépatique à l'échographie), le type de prophylaxie médicamenteuse de la MVO (Acide ursodésoxycholique ou Défibrotide ou l'absence de prophylaxie), le type de CHD reçue (Busulfan-Melphalan ou Busulfan-Thiotepa) et enfin la présence d'une MVO au décours de la CHD.

Les comparaisons uni-variées ont été réalisées à l'aide du test exact de Fisher. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

## **B. RESULTATS**

### **1. Description de la population**

De 2003 à 2015, 220 patients ont reçu une cure de CHD comportant du Busulfan dans le Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent de Gustave Roussy. Six patients ont été exclus de l'étude, les dossiers étant incomplets.

Deux cent-quatorze patients ont été inclus, comprenant 125 garçons et 89 filles, avec un âge médian au diagnostic de 4,10 ans (0,75-20,5 ans). Au sein de cette population, 124 patients ont été traités pour un neuroblastome, 39 pour une tumeur d'Ewing, 38 pour un médulloblastome, 9 pour un rhabdomyosarcome (RMS), 3 pour un Lymphome de Burkitt, et un patient pour un ostéosarcome. Initialement, 150 patients présentaient une tumeur métastatique et 64 une tumeur localisée. Les caractéristiques des patients sont rapportées dans le Tableau 1.

*a) Neuroblastomes*

Les indications de CHD pour les patients pris en charge pour un neuroblastome étaient : un neuroblastome métastatique au diagnostic pour 107 patients, un neuroblastome localisé avec amplification de *N-MYC* pour 12 patients et une récurrence métastatique pour 5 patients. Quarante-et-un patients ont reçu une chimiothérapie d'induction selon le protocole HR-NBL1 (75), 22 patients selon le protocole NB 97 (76) et 13 patients selon le protocole NB 87 (77). Tous les patients ont reçu une CHD de type Busulfan-Melphalan.

*b) Tumeurs d'Ewing*

Les indications de la CHD pour les patients traités pour une tumeur d'Ewing étaient : une tumeur d'Ewing métastatique au diagnostic pour 29 patients, une mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie d'induction pour 2 patients, une récurrence locale pour 1 patient et une récurrence métastatique pour 7 patients. Le traitement d'induction comprenait une chimiothérapie selon le protocole EURO EWING 99 (78) pour 29 patients, et une chimiothérapie selon le protocole Saint Jude EW 92 (79) pour 10 patients. La CHD associait Busulfan-Melphalan chez 39 patients.

*c) Médulloblastomes*

Pour les patients pris en charge pour un médulloblastome, l'indication de la CHD était : un médulloblastome métastatique au diagnostic pour 7 patients, un médulloblastome localisé de haut-risque pour 23 patients et une récurrence métastatique pour 8 patients. Tous les patients ont été traités par chimiothérapie conventionnelle de type étoposide - carboplatine avant de recevoir la CHD (80). Les 8 patients ayant présenté une récurrence métastatique avaient été traités initialement selon le protocole BBSFOP (81). La CHD était de type Busulfan-Thiotepa chez 34 patients, et Busulfan-Endoxan chez 4 patients.

*d) Rhabdomyosarcomes*

L'indication de la CHD pour les patients avec un RMS était : un RMS métastatique au diagnostic pour 5 patients et une récurrence métastatique pour 4 patients. Le traitement d'induction comprenait une chimiothérapie selon le protocole MMT 95 (4 patients) (82) chez les patients avec tumeur localisée, et une chimiothérapie selon les protocoles MMT 98 (1 patient) (83) et RMS 2005 (4 patients) (84) chez les patients avec une maladie métastatique. Tous les patients ont reçu une CHD de type Busulfan-Melphalan.

Type de tumeur	Neuroblastome	Tumeur d'Ewing	Médulloblastome	RMS	Lymphome de Burkitt	Ostéosarcome	Toutes tumeurs
<b>Patients (N)</b>	124	39	38	9	3	1	214
Garçons (N)	70 (56%)	27 (69%)	20 (52%)	4	3	1	125 (58%)
Age médian au diagnostic années (intervalle) :	4,02 (0,7-18,2)	13,13 (4,3-20,5)	3,17 (0,8-12)	4,96 (0,5-18)	9,8 (5,7-12,9)	14	4,10 (0,7-20,5)
<b>Métastatique (N)</b>	107 (86%)	27 (69%)	7 (18%)	5	3	1	150 (70%)
Nombre médian de drogues reçues au préalable :	6 (4-9)	5 (4-9)	2 (2-6)	5 (3-13)	8 (6-9)	5	5 (2-13)
Nombre médian de cures reçues au préalable :	8 (2-29)	7 (6-20)	2 (2-29)	9 (5-13)	7 (6-8)	16	7 (2-16)
Durée médiane de la chimiothérapie avant la CHD : mois (intervalle)	4,7 (1,8-30)	5,5 (2,3-13,5)	1 (0,7-26,7)	8,2 (4-46)	6,2 (2,8-20,5)	10	5,85 (1,8-46)
<b>Radiothérapie pulmonaire avant CHD :</b>							
Oui (N)	0	0	0	0	0	0	0
<b>Traitement chirurgical avant CHD :</b>							
Exérèse macroscopiquement complète : (N)	46	13	21	0	0	1	81

Tableau 1 : Description de la population étudiée

#### *e) Lymphomes de Burkitt*

L'indication de CHD chez les 3 patients avec un Lymphome de Burkitt stade IV sans atteinte neuro-méningée était l'absence de rémission complète avant le traitement d'entretien. Tous les patients avaient été traités initialement selon les recommandations de la SFCE, "LMB 2001". La CHD était de type Busulfan-Melphalan pour tous les patients.

#### *f) Ostéosarcome*

Le patient traité pour un ostéosarcome a reçu une CHD de type Busulfan-Melphalan en raison du caractère métastatique de l'ostéosarcome au diagnostic. Le traitement d'induction comprenait une chimiothérapie selon le protocole OS 2006 (85).

## **2. Chimiothérapie Haute-Dose**

Le Tableau 2 décrit la CHD.

#### *a) Bilan pré-greffe*

Lors du bilan pré-CHD, 17 (7,9%) patients présentaient une insuffisance rénale modérée, caractérisée par une clairance à l'EDTA entre 48% et 71% de la valeur attendue. Aucun patient ne présentait de cytolysé hépatique. L'échographie-doppler hépatique était anormale pour 4 patients : 1 patient présentait une lame d'ascite pelvienne, 2 patients des adénopathies péri-hilaires de moins de 10 cm et pour 1 patient, les veines sus-hépatiques étaient d'aspects grêliques. Chez deux patients, une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 55% a été mise en évidence.

#### *b) Chimiothérapie Haute-Dose*

Le délai médian entre le diagnostic et la CHD était de 7,7 mois (2,2 - 133 mois). Quarante-quatre patients avaient reçu une première cure de Thiotépa Haute-Dose avec support de CSP avant de recevoir la cure de CHD comportant du Busulfan. Les patients ont tous reçu du Busulfan, avec une administration orale pour 73 patients (15) et intraveineuse pour 141 d'entre eux, aux doses adaptées au poids (21). Pour 16 patients (7%), les doses de Busulfan (N=8) et Melphalan (N=8) avaient été réduites du fait d'une insuffisance rénale modérée. Chez un patient, la dose de Busulfan a été calculée sur le poids idéal en raison d'un surpoids. Quarante-cinq patients ont reçu de l'acide ursodésoxycholique et 80 patients du Défibrotide en prévention de la MVO hépatique. Quarante-neuf patients n'ont pas reçu de prophylaxie médicamenteuse pour la MVO.

Type de tumeur	Neuroblastomes	Tumeurs d'Ewing	Médulloblastomes	RMS	Lymphome de Burkitt	Ostéosarcome	Toutes tumeurs
<b>Patients (N)</b>	124 (57%)	39 (18%)	38 (17%)	9 (4%)	3	1	214
<b>Bilan pré CHD</b>							
Insuffisance rénale	16	1					17 (9%)
Cytolyse :							
Anomalies hépatiques échographiques	3	1					4
Diminution de la FEVG	2						2
<b>Prophylaxie de la MVO</b>							
Acide ursodésoxycholique	41	15	18	9	1	1	85 (39%)
Défibrotide	51	17	11		1		80 (37%)
Absence de prophylaxie	32	7	9		1		49 (22%)
<b>Types de CHD :</b>							
- Busulfan-Melphalan	124						176 (82%)
- Busulfan-Thiotepa		39	34	9	3	1	34 (15%)
- Endoxan-Busulfan			4				4
<b>Busulfan :</b>							
- Voie orale : dose pleine	31	17	18	5	1		73 (34%)
- Voie IV : dose adaptée au poids	93	22	20	4	2	1	141 (65%)
- Dose réduite	13	2	2				17 (7,9%)
<b>Complications post CHD</b>							
Fièvre	92	33	32	7		1	168 (78%)
MVO hépatique	42	8	7	1	3		58 (27%)
Complications Respiratoires	19	6	7	2		1	35 (16%)

Tableau 2 : Description de la CHD (bilan pré CHD, administration CHD et complications)



### **3. Complications / Toxicités de la chimiothérapie Haute-Dose non pulmonaires**

#### *a) Toxicité hématologique*

La durée médiane de neutropénie et de thrombopénie, était respectivement de 9 jours (0-41 jours) et de 30,5 jours (10-109 jours). Quinze patients ont présenté un évènement hémorragique secondaire à la thrombopénie en période d'aplasie de type épistaxis chez 4 patients, hématurie chez 2 patients, hématomèse chez 8 patients, et rectorragie chez 1 patient.

#### *b) Complications infectieuses*

Cent soixante-huit patients (78%) ont présenté un épisode fébrile en période d'aplasie. Pour 11 (7%) d'entre eux, cet épisode fébrile était secondaire à une septicémie documentée à *Escherichia Coli* (N= 3), à *Staphylocoque à Coagulase Négative* (N=4), à *Entérobacter Cloacae* (N=1), à *Fusobacterium* (N=2) et à *Candida Albicans* (N=1). Trois patients ont également présenté une pyélonéphrite aiguë à *Escherichia Coli*. La durée médiane de l'antibiothérapie reçue était de 13 jours (1-46 jours) et le nombre médian d'antibiotiques reçus de 3 (1-6). Toutes les infections bactériennes ont été d'évolution favorable.

Cent-quinze patients ont reçu un traitement antifongique par Amphotéricine B (100 patients) ou Triflucan (15 patients) de façon empirique devant une fièvre prolongée en période d'aplasie. Un seul patient a présenté une infection fongique documentée à *Candida Albicans*.

Vingt patients (9%) ont présenté une infection virale pendant la période d'aplasie, dont 17 une résurgence buccale à Herpès Simplex Virus et 3 une résurgence à Virus Zona Varicelle cutanée. Toutes ces infections virales ont été traitées par Aciclovir pendant une durée médiane de 10 jours, et ont évolué favorablement sans séquelles.

#### *c) Autres Complications*

Lors de la réinjection des CSP, 2 patients ont présenté un choc anaphylactique et un patient a présenté un état de mal convulsif attribué au dosage élevé de DMSO.

Tous les patients ont présenté une toxicité digestive en période d'aplasie, dont 75 patients une mucite de grade > 2 et 31 patients des diarrhées de grade > 2. Quarante-trois patients ont présenté une toxicité cutanée de grade >2.

Un patient a présenté une laryngite aiguë et un patient une cérébellite attribuée à une résurgence à Virus Varicelle-Zona. Une tubulopathie attribuée à l'Amphotéricine B est survenue chez 13 patients et 3 patients ont présenté une insuffisance rénale aigue dont 2 attribuées à un surdosage d'Amphotéricine B. Une cystite hématurique à BK virus est survenue chez 3 patients.

#### *d) MVO hépatique*

Cinquante-huit (27%) patients ont présenté une MVO hépatique dans un délai médian de 14 jours (3-25 jours) après la date de réinjection des CSP. La MVO était de grade 1 dans 20 cas (36%), de grade 2 dans 13 cas (23%), de grade 3 dans 16 cas (29%), et de grade 4 chez 4 patients (7%). Le grade de la MVO n'était pas connu pour 5 patients. Une prophylaxie médicamenteuse avait été réalisée chez 41 de ces 58 patients, dont 14 par acide ursodésoxycholique et 27 par défibrotide. Un traitement symptomatique associant diurétiques, restriction hydrique, antalgique et éviction des thérapeutiques hépatotoxiques a été appliqué chez tous les patients. Trente-trois patients ont été traités par Défibrotide à visée curative pour une durée médiane de 20 jours (4-72 jours). L'évolution a été favorable et sans séquelles chez 54 patients avec un délai médian de résolution de 13 jours (3-111 jours). Quatre patients (6%) sont décédés, dont 2 d'une défaillance multiviscérale secondaire à la MVO hépatique à J46 et J67 après la réinjection de CSP, et d'une hémorragie massive à J13 et J114 pour les 2 autres patients.

#### **4. Complications pulmonaires**

Le Tableau 3 décrit les patients avec une complication pulmonaire.

##### *a) Caractéristiques des patients et diagnostic initial retenu*

Trente-cinq (16%) patients ont présenté une complication pulmonaire au décours de la CHD dans un délai médian d'apparition de 20,5 jours (7-289 jours) après la date de réinjection des CSP. Cette complication pulmonaire est survenue après une CHD de type Busulfan-Melphalan chez 30 patients et Busulfan-Thiotepa chez 5 patients. Les symptômes respiratoires d'appel étaient une toux dans 25 cas (71%), une dyspnée dans 28 (80%), une oxygénodépendance dans 22 (62%), une hémoptysie dans 4 (11%), et/ou de la fièvre chez 21 patients (60%).

Complications	Infectieuses		Hémorragique		Endothéliale		Indéterminée		Total
	Initial	Relecture	Initial	Relecture	Initial	Relecture	Initial	Relecture	
N patients	10	10	7	4	4	10	14	11	35
Délai médian d'apparition (jours) (écart)	17,5 (7-73)	17,5 (7-73)	15,5 (12-30)	14 (12-25)	63,5 (9-97)	63,5 (9-97)	27 (8-289)	29,5 (8-289)	18 (7-289)
<b>Signes cliniques</b>									
Toux	5	5	6	4	3	8	11	8	25
Fièvre	6	6	5	3	2	6	8	6	21
Dyspnée	6	6	6	3	4	9	12	10	28
Oxygéo-Dépendance	6	6	7	4	2	5	7	7	22
Hémoptysie			4	3		1			4
<b>TDM pathologique</b>	Epanchement pleural (3) Condensation lobaire (7)	Epanchement pleural (3) Condensation lobaire (7)	Verre dépoli aux bases (7)	Verre dépoli aux bases (4)	Dilatation AP, VG (4)	Lignes septales (7) Nodules Flous (7) Verre Dépoli (5)	Opacités interstitielles (4) Epanchement pleural (3) Nodules diffus (2)	Opacités interstitielles (4) Epanchement pleural (3) Nodules diffus (2)	30
<b>LBA pathologique</b>	Infiltrat à neutrophiles (5)	Infiltrat à neutrophiles (5)	Hémorragique (1)	Hémorragique (1)					6
<b>ETT pathologique</b>					Pression pulmonaire pré capillaire élevée (4)		Pression pulmonaire pré capillaire élevée (4)		4

Tableau 3 : Description des complications pulmonaires

Une radiographie du thorax a été réalisée chez tous les patients présentant des signes respiratoires, complétée par une TDM thoracique pour 30 d'entre eux. Chez 5 patients, la TDM thoracique n'a pu être réalisée en raison d'une instabilité hémodynamique. La TDM montrait un épanchement pleural unilatéral ou une condensation parenchymateuse lobaire évoquant une étiologie infectieuse chez 10 patients, des opacités alvéolaires bilatérales en verre dépoli prédominantes aux bases évoquant une étiologie hémorragique chez 7 patients et une dilatation majeure des artères pulmonaires associée à une dilatation du ventricule gauche évoquant une étiologie endothéliale chez 4 patients. Chez les 9 patients restants, les signes visibles à la TDM comprenaient : des opacités interstitielles diffuses (N=4), un épanchement pleural bilatéral (N=3), et des nodules pulmonaires diffus bilatéraux (N=2), sans permettre une orientation diagnostique précise.

Une ETT ainsi qu'un cathétérisme cardiaque a permis de confirmer le diagnostic de complication endothéliale pulmonaire devant une pression pulmonaire pré-capillaire (PAPm) supérieure à 25mmHg chez 4 patients, associée à une Pression de l'Artère Pulmonaire Occluse (PAPO) normale (<15mmHg).

Un LBA a été réalisé chez 9 patients, permettant d'évoquer une étiologie infectieuse chez 5 d'entre eux devant la présence d'un infiltrat neutrophilique, et une étiologie hémorragique chez 1 patient. Pour les 3 autres patients, le LBA n'a pas permis d'orienter le diagnostic. Une biopsie endoscopique pulmonaire a été réalisée chez deux patients présentant des opacités interstitielles diffuses à la TDM, permettant de faire le diagnostic de pneumopathie interstitielle inflammatoire pour un patient et celui de pneumocystose pour l'autre.

Aucune épreuve fonctionnelle respiratoire n'a été réalisée.

Au total, au vu des éléments cliniques et paracliniques (tableau 3), le diagnostic initial attribué à la complication pulmonaire était de nature infectieuse pour 10 patients (28%), hémorragique pour 7 patients (20%), endothéliale pour 4 patients (11%), et indéterminée chez 14 patients (40%).

#### *b) Relecture radiologique*

La relecture des 30 TDM pulmonaires et 5 radiographies thoraciques a permis de confirmer l'origine infectieuse pour les 10 cas. L'origine hémorragique n'a été retenue que dans 4 cas (Figure 5). Pour 11 patients, la complication restait de cause indéterminée après relecture (Tableau 3). Pour 10 patients, le diagnostic de complication endothéliale pulmonaire a été évoqué comme possible chez 5 patients (Figure 2), probable chez 1 patient (Figure 3) et très hautement probable chez 4 patients (Figure 4) selon les critères prédéfinis.

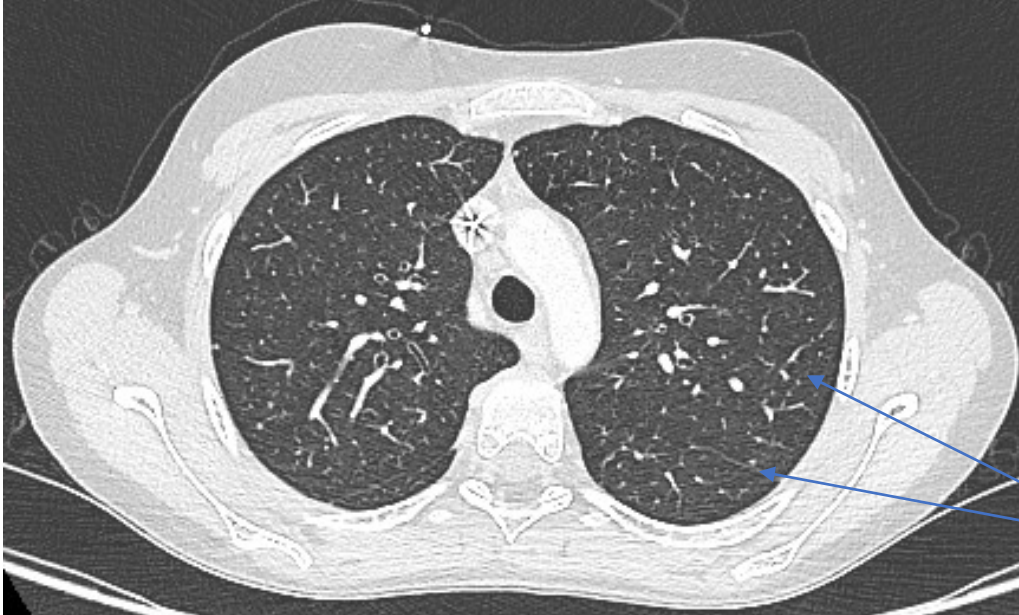


Figure 2 :  
Patients avec  
complication  
endothéliale  
pulmonaire possible

Lésions visibles :

Lignes septales

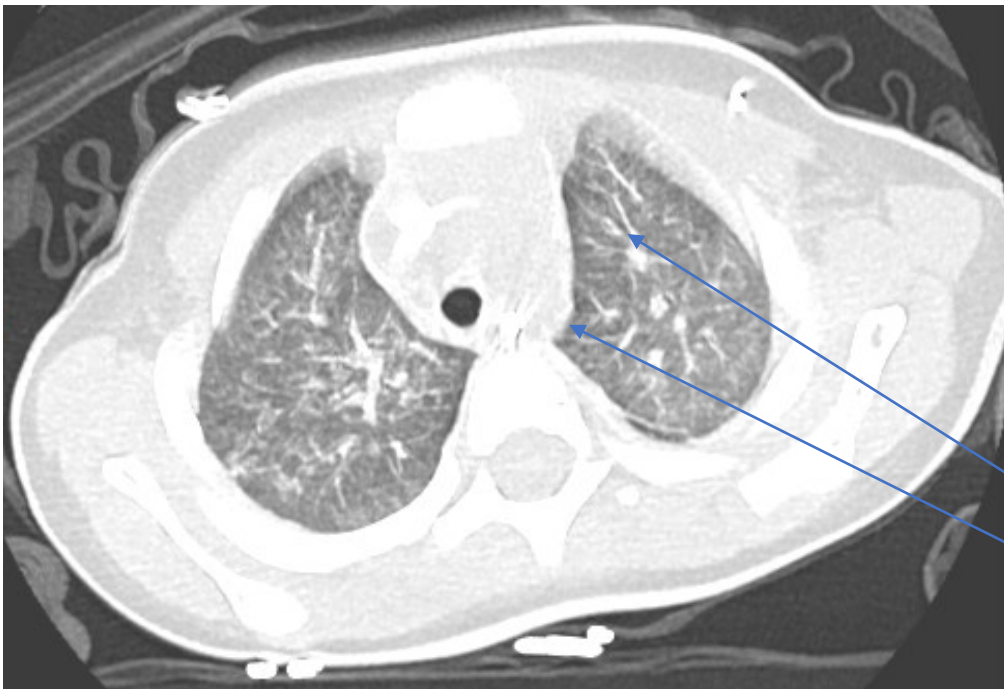


Figure 3 :  
Patient avec  
complication  
endothéliale  
pulmonaire probable :  
(TDM de mauvaise  
résolution)

Lésions visibles :

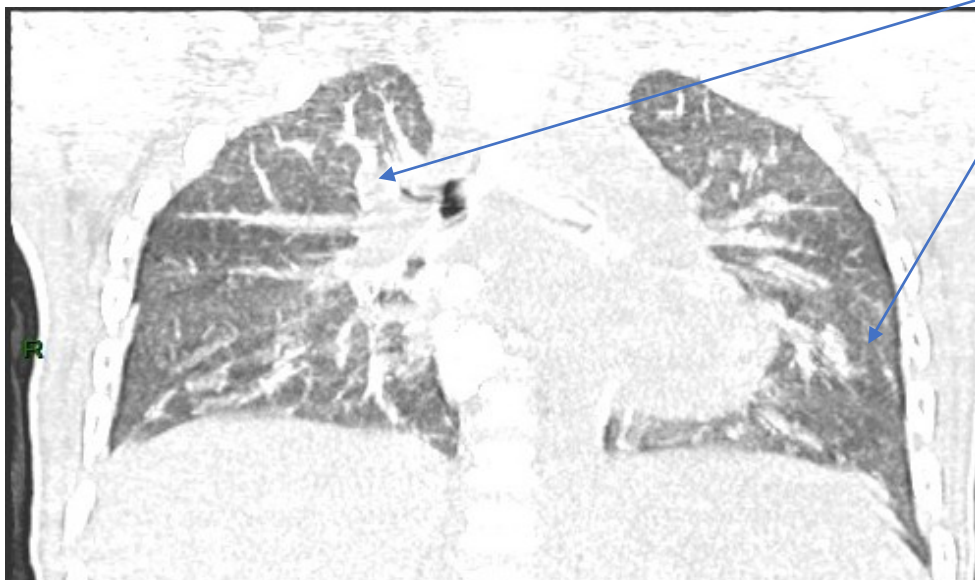
Lignes septales

Nodules flous



Figure 4 :  
Patient avec  
complication  
endothéliale  
pulmonaire très  
hautement  
probable :

Lésions visibles :  
Condensation  
centrolobulaire  
Nodules flous,  
Lignes septales



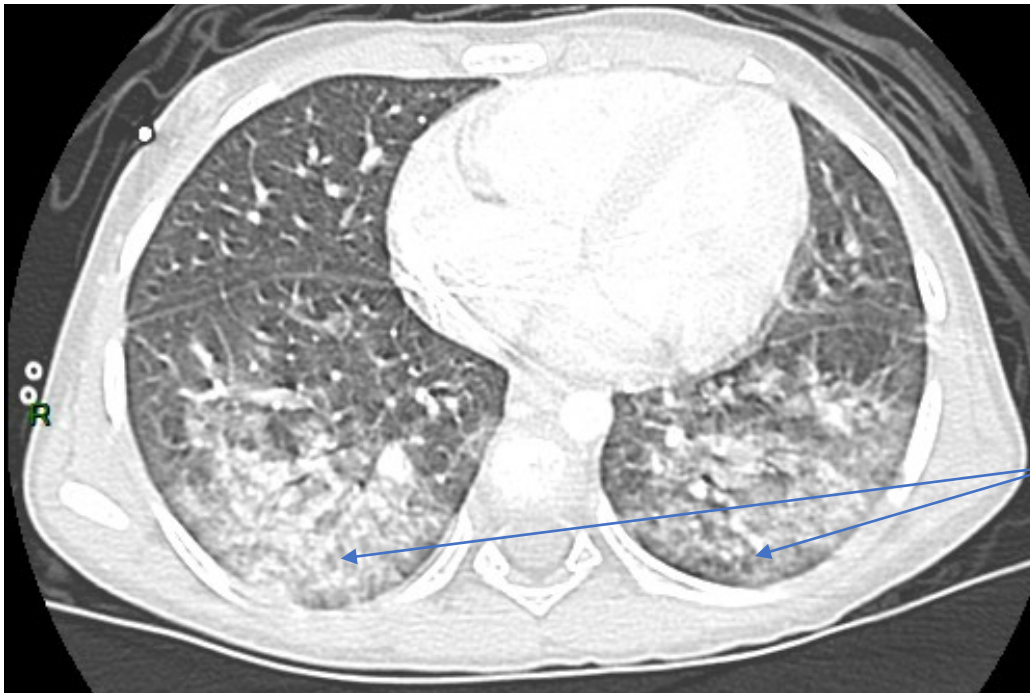


Figure 5

Patient avec une complication hémorragique

Condensation alvéolaire bilatérales en verre dépoli aux bases

### *c) Complication endothéliale pulmonaire*

La description des complications endothéliales pulmonaires après relecture est rapportée dans le Tableau 4.

Le délai d'apparition de cette complication pulmonaire est beaucoup plus tardif que les autres complications pulmonaires, avec un délai médian d'apparition après réinjection de CSP de 63,5 jours (9-97 jours) versus 17,5 jours (7-73 jours) pour les complications pulmonaires infectieuses et 15,5 (12-30 jours) pour les complications hémorragiques. Les signes cliniques d'appel sont non spécifiques.

Pour les 5 patients avec une complication endothéliale pulmonaire possible, le diagnostic a été évoqué devant la présence de lignes septales (N=2) ou la présence de nodules à contours flous (N=2) ou la présence d'images en verre dépoli (N=1). Chez ces 5 patients, le diagnostic initial évoqué avant la relecture radiologique était une hémorragie intra-alvéolaire pour 2 patients et une pneumopathie de nature indéterminée pour les 3 autres. Pour ces 5 patients, la gazométrie sanguine montrait une alcalose respiratoire compensée, avec une hypoxémie non spécifique. L'ETT réalisée chez un seul de ces 5 patients ne montrait pas d'argument en faveur d'une Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP). Le traitement a consisté en une antibiothérapie empirique associée à un traitement antifongique pour 3 patients, une association diurétique et support transfusionnel plaquettaire chez 2 patients, et une corticothérapie à faible dose pour un patient. L'évolution respiratoire s'est révélée favorable chez tous les patients dans un délai médian de 19 jours (15-130 jours).

Pour une seule patiente, le diagnostic de complication endothéliale pulmonaire probable a été évoqué devant la présence de lignes septales associées à des nodules flous. Le diagnostic initial évoqué avant la relecture radiologique était celui d'une pneumopathie de nature indéterminée. La gazométrie sanguine montrait une alcalose respiratoire compensée, avec une hypoxémie non spécifique. L'ETT ne montrait pas une pression pulmonaire pré-capillaire supérieure à 25mmHg. Le LBA était macroscopiquement hémorragique. La patiente a été transférée en réanimation devant une insuffisance respiratoire d'aggravation rapide. Le traitement a comporté une oxygénothérapie et une ventilation non invasive (VNI) pendant 8 jours, associées à une thérapie vasodilatatrice par inhibiteur calcique (Nifédipine). L'évolution respiratoire s'est révélée favorable en 20 jours. Néanmoins, la patiente est décédée à J324 post réinjection de CSP d'une progression tumorale.



Enfin, pour 4 patients, le diagnostic de complication endothéliale pulmonaire a été évoqué comme hautement probable devant l'association des 3 signes radiologiques. La gazométrie sanguine a montré une alcalose respiratoire compensée avec une hypoxémie réfractaire. Le dosage sanguin du peptide natriurétique de type B (BNP) chez un patient était supérieur à 3000 pg/mL (valeur normale < 100 pg/mL). Chez ces 4 patients, l'ETT ainsi que le cathétérisme cardiaque montraient une pression pulmonaire pré-capillaire supérieure à 25mmHg. Un patient a été transféré en réanimation devant une insuffisance respiratoire d'aggravation rapide, et les trois autres en cardiologie pour l'évaluation de la complication endothéliale. Le traitement de ces patients a comporté une thérapie vasodilatatrice, avec un inhibiteur calcique (Nifédipine) chez 3 patients, et une combinaison d'inhibiteur de la 5alpha diestérase et d'antagoniste des récepteurs de l'endothéline chez une patiente. L'évolution s'est révélée favorable chez tous les patients, avec arrêt des thérapies vasodilatatrices dans un délai médian de 200 jours (106-435 jours). Aucun patient n'est décédé des suites d'une complication respiratoire endothéliale.

<b>Complication endothéliale pulmonaire</b>	Possible	Probable	Hautement Probable	Tous Patients
Patients (N)	5	1	4	10
Délai médian d'apparition : jours (intervalle)	19 (7-44)	14	63 (9-97)	63,5 jours (9-97)
<b>Symptômes cliniques</b>				
Toux	4	1	3	8
Fièvre	4	1	2	6
Dyspnée	4	1	4	9
Oxygénodépendance	3		2	5
Hémoptysie	1		0	1
MVO	2	1	2	5
<b>TDM thoracique</b>				
- Lignes septales	2		4	7
- Nodules flous	2	1	4	7
- Verre dépoli	1	1	4	5

Tableau 4 : Caractéristiques des patients avec une complication endothéliale pulmonaire

*d) Evolution des patients sans complication endothéliale*

Parmi les patients ayant présenté une complication respiratoire de nature infectieuse, une identification bactériologique était disponible pour 3 patients seulement : une infection à Staphylocoque à Coagulase Négative chez un patient, et une pneumocystose à Pneumocystis

Jirovecii chez deux patients. Deux patients ont été transférés en réanimation devant une détresse respiratoire d'aggravation rapide, et un patient a été mis sous VNI pour une durée de 8 jours. L'évolution s'est révélée favorable chez tous les patients dans un délai de 18 jours (5-49 jours) sous antibiothérapie empirique chez 7 patients, et antibiothérapie dirigée chez les 3 patients avec une documentation bactériologique.

Parmi les patients ayant présenté une complication respiratoire de nature hémorragique, un patient a été transféré en réanimation 24h après le début des symptômes respiratoires, devant une détresse respiratoire d'aggravation rapide, et mis sous VNI pour 48H. Le traitement associait transfusion de CGR et CPA, et diurétiques chez tous les patients. Tous les patients ont évolué favorablement, en un délai médian de 14 jours (10-21jours) après le début des symptômes respiratoires.

Parmi les 14 patients avec un diagnostic de complication respiratoire indéterminée, 6 patients ont été transférés en réanimation devant une détresse respiratoire d'aggravation rapide, associée à une défaillance hémodynamique, dans un délai médian de 12 (1-14 jours) jours après le début des symptômes respiratoires. Deux patients ont été placés sous ventilation mécanique, et un patient sous VNI, pour une durée de 8 jours. Un support hémodynamique par amines vasopressives a été administré chez deux patients, sans succès. Les traitements associaient antibiothérapie empirique et antifongique chez 4 patients, et une corticothérapie à faible dose chez 8 patients. Un patient a bénéficié d'une transplantation pulmonaire, devant une insuffisance respiratoire évolutive l'année suivant le début des complications respiratoires, et est décédé 4 ans après d'une progression tumorale. Quatre patients sont décédés d'une défaillance multiviscérale, deux 24h après le début des symptômes respiratoires d'aggravation très rapide, et deux patients à J19 et J24 après le début des symptômes. Les autres patients ont évolué favorablement après l'arrêt de la corticothérapie, en un délai médian de 21 jours (10-95 jours) après le début des symptômes.

*e) Recherche des facteurs influençant la survenue de toxicité endothéliale pulmonaire*

L'analyse uni-variée n'a pas permis de montrer un lien significatif entre l'apparition d'une toxicité endothéliale pulmonaire et les facteurs étudiés tels que le sexe, le diagnostic tumoral initial, la présence d'anomalies rénales, hépatiques ou cardiaques au bilan pré-greffe, le type de prophylaxie médicamenteuse de la MVO hépatique, la combinaison de CHD reçue ou la survenue d'une MVO (Tableau 5).

Patients (N)	Complication Endothéliale pulmonaire / Complication respiratoire		Complication Endothéliale pulmonaire / Tous patients	
		<i>P</i>		<i>P</i>
Sexe Masculin	5/13	(0,44)	5/125	(0,74)
<b>Type de tumeur</b>				
Neuroblastome	6/19	(0,72)	6/124	(1)
Médulloblastome	2/7	(1)	2/38	(0,69)
Sarcome d'Ewing	1/6	(0,64)	1/39	(0,69)
RMS	1/2	(0,49)	1/9	(0,35)
Ostéosarcome	0/1			
<b>Bilan pré CHD</b>				
Insuffisance rénale-clairance EDTA				
Anomalies hépatiques échographiques	1/3	(1)	1/17	(0,57)
ETT			0/4	
			0/2	
<b>Prophylaxie de la MVO</b>				
Acide ursodésoxycholique	2/15	(0,13)	2/85	(0,32)
Défibrotide	5/13	(0,44)	5/80	(0,50)
Pas de prophylaxie	3/7	(0,38)	3/49	(0,69)
<b>Type de CHD</b>				
Busulfan-Melphalan	8/30	(0,61)	8/176	(0,69)
Busulfan-Thiotepa	2/5	(0,61)	2/34	(0,66)
MVO associée	5/17	(1)	5/58	(0,13)

Tableau 5 : Analyse uni-variée au test exact de Fischer

### C. DISCUSSION

Dans notre étude rétrospective portant sur 219 patients traités par CHD avec support de CSP, l'incidence des complications endothéliales pulmonaires était de 4,5 % (10 patients). L'incidence dans les rares études pédiatriques ou cas rapportés (Tableau 6) dans la littérature est variable entre 2% et 8% (45,46,59,86). La première description anatomopathologique de complication endothéliale pulmonaire a été faite par J Hora en 1934 (87).

Dans notre étude, le délai médian d'apparition de cette complication endothéliale était de 65,5 jours (9-97 jours), ce qui est comparable aux données de la littérature, où le délai d'apparition des symptômes est compris entre 7 et 220 jours (46).

Auteurs	Patient (N)	Pathologies	Greffes	CHD	MVO (N)	CEP (N)	Délai d'apparition	Traitement	Décès (N)
Gloude <i>et al</i> , 2018	25	Tumeurs solides et LAL	Auto - Allo Greffe	Busulfan - Melphalan Busulfan-Melphalan - Thiotepa Endoxan/TBI	15	8	17j	Défibrotide Corticoïdes	4
Lee <i>et al</i> , 2016	340	Tumeurs solides	Auto Greffe		-	8	7-74j	Corticoïdes	6
Trobaugh-Lotrario <i>et al</i> , 2003	1	Tumeur solide	Auto Greffe	Carboplatine Etoposide Melphalan	1	1	7 mois	Corticoïdes	1
Nenadov <i>et al</i> , 1995	38	Tumeurs solides	Auto Greffe	BCNU Busulfan	-	4		-	-
Hackman <i>et al</i> , 1989	2	LAL	Allo Greffe	BCNU Busulfan Endoxan TBI		2	46j	Corticoïdes	2
Troussard <i>et al</i> , 1984	1	LAL	Allo Greffe	Endoxan TBI MTX	1	1	44j	-	1

CHD: Chimiothérapie Haute-Dose  
MVO : Maladie Veino-occlusive Hépatique  
CER: Complication Endothéliale Pulmonaire  
TBI : Irradiation Corporelle Totale  
BCNU : Carmustine

Tableau 6 : Revue de la littérature des patients atteints de complication endothéliale pulmonaire après CHD

Le diagnostic de cette complication est difficile, les signes cliniques d'appel étant peu spécifiques. Dans notre série, le tableau clinique comportait une toux (8/10 patients), de la fièvre (6/10 patients), et une dyspnée (9/10 patients) associée à une oxygénodépendance (5/10 patients). Selon la littérature, seule la biopsie transbronchique permet de faire le diagnostic de façon formelle (88). Aucune biopsie pulmonaire n'a été réalisée dans notre série, du fait du risque important d'hémorragies intra-alvéolaire, pouvant mettre en jeu le pronostic vital (89).

D'autres examens complémentaires peuvent aider au diagnostic de complication endothéliale pulmonaire. Comme dans notre étude, la gazométrie sanguine révèle une hypoxémie non spécifique. Chez 4 de nos patients, l'ETT et le cathétérisme cardiaque avaient révélé une hyperpression pulmonaire pré-capillaire. L'ETT peut orienter vers le diagnostic d'hypertension pulmonaire, avec la mesure de la vitesse de régurgitation tricuspидienne, qui est le reflet de la pression pulmonaire pré-capillaire, mais elle ne permet pas de confirmer la présence d'une complication endothéliale pulmonaire (68). De même, l'évaluation hémodynamique invasive par cathétérisation du cœur droit mesure exactement l'hyperpression pulmonaire pré-capillaire (54). Néanmoins, elle n'est pas toujours réalisable chez des patients instables, et ces mesures ne permettent pas de faire le diagnostic différentiel avec les autres formes d'hypertension pulmonaire pré-capillaire. Bien qu'aucun patient de notre série n'ait été évalué en EFR, un argument en faveur de cette complication est la chute de plus de 50% de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) (89). Comme décrit chez un patient de cette étude, le LBA peut mettre en évidence une hémorragie intra alvéolaire occulte macroscopique, ou la présence de macrophages chargés d'hémosidérine à l'examen anatomopathologique (65).

En l'absence de biopsie pulmonaire, le diagnostic de complication endothéliale pulmonaire est donc difficile, et repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. La TDM thoracique de haute résolution pourrait être un outil diagnostique performant et non invasif pour le diagnostic de complication endothéliale pulmonaire. Dans notre série, la relecture radiologique des TDM a permis de redresser le diagnostic chez 6 patients. Une étude récente a montré, chez l'adulte, une bonne corrélation entre les lésions tomодensitométriques pulmonaires typiques de complication endothéliale pulmonaire (opacités en verre dépoli centrolobulaires, lignes septales, et adénopathies médiastinales) et le diagnostic histologique de certitude (89). Selon Montani *et al.*, la présence de 2 de ces 3 critères radiologiques permet de détecter l'atteinte pulmonaire endothéliale avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 84,6% (90).

Le diagnostic différentiel entre complication endothéliale pulmonaire et Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) est particulièrement difficile, en raison de la similarité de leurs

présentations cliniques et de leurs profils hémodynamiques (91). Sur le plan anatomopathologique, à la différence des complications endothéliales pulmonaires, l'HTAP est caractérisée par un remodelage vasculaire touchant particulièrement les artérioles pulmonaires. Au niveau radiologique, il existe peu ou pas d'anomalie sur la TDM thoracique des patients avec une HTAP (41). Malgré ces différences, une étude récente est en faveur d'un continuum entre HTAP et complication endothéliale pulmonaire, avec comme dénominateur commun la diminution d'expression de la protéine GCN2, encodée par le gène *EIF2AK4* (92).

Sur le plan thérapeutique, parmi les 10 patients identifiés avec une complication endothéliale pulmonaire, 4 d'entre eux ont été traités avec succès par des thérapies vasodilatatrices. Pour les 6 autres patients, dont le diagnostic initial n'était pas celui d'une complication endothéliale, le traitement a associé diurétiques, support transfusionnel et/ou corticothérapie à faible dose. Selon la littérature, peu d'options thérapeutiques curatives sont disponibles pour ces patients avec une complication endothéliale pulmonaires après CHD. Les diurétiques permettraient de soulager les symptômes congestifs, et l'oxygène corrigerait l'hypoxémie chronique, afin de limiter la vasoconstriction pulmonaire (41,71). L'anticoagulation curative pourrait permettre de prévenir la formation de thrombi dans la microvascularisation pulmonaire, néanmoins le risque d'hémorragie intra-alvéolaire et l'absence de recommandations rendent son administration déconseillée (71). Les thérapies vasodilatatrices telles que les prostacyclines, les agonistes des récepteurs de l'endothéline, les inhibiteurs calciques ou de phosphodiesterase de type 5, sont peu recommandées en raison d'une tolérance et d'une efficacité limitées (93,94). En effet, ces traitements auraient pour conséquence l'apparition chez 20 à 25% des patients d'œdèmes pulmonaires secondaires à l'augmentation du débit cardiaque sans levée de l'obstacle post-capillaire veinulaire, associée à la présence d'une atteinte lymphatique limitant la résorption fluidique intra-alvéolaire et interstitielle (94,95). Bien que peu de patients manifestent une réponse clinique satisfaisante sous thérapies vasodilatatrices (95), quelques séries, comme la nôtre, ont montré une amélioration clinique sous Ilomédil, Sildénafil, ou Bosentan (96,97,98). La gestion de thérapies vasodilatatrices combinées reste délicate du fait du risque d'œdèmes pulmonaires (98). Il semblerait qu'une thérapie immunosuppressive associant une corticothérapie ou d'autres immunosuppresseurs pourrait être efficace dans ces complications endothéliales pulmonaires, sans que le mécanisme physiopathologique associé soit connu (62). La transplantation pulmonaire semble être la seule option thérapeutique curative, mais elle est difficilement réalisable chez ces patients.

Dans des modèles animaux de complications endothéliales pulmonaires induites après administration de Mitomycine-C ou de Cyclophosphamide, l'Amifostine, un triphosphate

organique, améliorerait de façon notable la survie de ces rats et réduirait les résistances vasculaires pulmonaires et le nombre de micro-vaisseaux distaux occlus (51,52).

Contrairement à la littérature, qui rapporte une évolution rapidement défavorable des patients atteints de complication endothéliale pulmonaire avec un taux de mortalité élevé jusqu'à 75% des patients (46,47,58,61), aucun décès en lien avec cette complication n'a été rapporté chez les patients de notre étude. Néanmoins, parmi les patients identifiés avec une complication respiratoire indéterminée, 4 sont décédés en réanimation.

Dans notre analyse uni-variée, aucun facteur favorisant la survenue de complications endothéliales pulmonaires n'a été trouvé. Ces résultats sont à interpréter avec précaution en raison de la petite taille de notre échantillon ainsi que de sa faible puissance. Selon les données de la littérature, les facteurs de risque liés à l'apparition de complications endothéliales pulmonaires sont l'exposition à la chimiothérapie, aux solvants, au tabac, une infection à VIH, ou l'influence de pathologies auto-immunes (72). Dans notre série, toutes ces complications sont survenues par définition après une CHD comportant du Busulfan. Selon la littérature (50,59), ces complications surviennent après l'administration d'alkylant, comme le Busulfan, le Melphalan, la Carmustine, ou l'Endoxan. Nous n'avons pas mis en évidence de combinaisons médicamenteuses spécifiques pouvant favoriser la survenue de cette complication, cette toxicité pulmonaire étant survenue après Busulfan-Melphalan chez 8 patients et après Busulfan-Thiotepa chez les 2 autres patients.

L'imputabilité de la MVO hépatique aux combinaisons de chimiothérapie de type alkylant est établie, mais ceci n'est pas encore le cas pour les complications endothéliales pulmonaires. Néanmoins, deux modèles animaux récents ont permis des avancées sur ces hypothèses. Le premier modèle publié en 2015, a mis en évidence l'apparition de complication endothéliale pulmonaire chez le rat 4 semaines après l'injection de Mitomycine-C en intra péritonéale chez tous les animaux exposés (52). Dans une seconde étude publiée en 2015, l'exposition au Cyclophosphamide induisait également des lésions pulmonaires similaires à la complication endothéliale pulmonaire chez 3 animaux : la souris, le rat et le lapin (51). Bien que tous les animaux exposés à une chimiothérapie de type alkylant aient présenté des lésions pulmonaires de type complication endothéliale, ce n'est pas le cas chez tous les patients exposés. Dans notre étude, seuls 10 patients sur les 220 patients ayant reçu du Busulfan ont présenté une complication endothéliale pulmonaire. Ceci suggère une importante variabilité inter-individuelle dans la susceptibilité aux drogues à toxicité vasculaire pulmonaire. Parmi les paramètres qui interviendraient dans la pathogénèse des complications endothéliales pulmonaires, on pourrait suspecter une susceptibilité génétique, comme une mutation perte de

fonction du gène *EIF2AK4*, récemment identifiée dans des formes transmissibles de la maladie, selon un mode de transmission autosomique récessif (99).

Le gène *EIF2AK4* code pour la protéine GCN2 (General Control Non Derepressible 2), une sérine-thréonine kinase, présent chez tous les eucaryotes. Celle-ci peut induire des modifications d'expression génique en réponse à une carence d'acides aminés, et notamment favoriser la production de protéine de stress (99). La mutation bi-allélique du gène *EIF2AK4* induit une perte de fonction de la protéine GCN2. Chez les patients porteurs de cette mutation, le taux de GCN2 est modéré. De même, l'exposition à la Mitomycine-C chez le rat entraînerait la réduction du taux pulmonaire de protéine GCN2 (52). Bien que le mécanisme exact ne soit pas encore élucidé, il semblerait que la déplétion en GCN2 puisse promouvoir un stress oxydatif, ainsi que des lésions inflammatoires pulmonaires (52).



## Partie 3 : Conclusion

Les complications endothéliales pulmonaires, bien que rares, sont des complications dont le pronostic est réservé et pour lesquels les options thérapeutiques sont limitées. Le dépistage précoce de cette complication est un enjeu majeur. Le diagnostic doit être suspecté rapidement devant les manifestations cliniques respiratoires peu spécifiques associant toux, dyspnée, oxygénodépendance, hémoptysie ou fièvre. Ceci doit conduire à la réalisation d'examens paracliniques à la recherche d'arguments en faveur du diagnostic, tels qu'une hypoxémie, une chute de 50% de la DLCO aux EFR, la présence d'une hémorragie intra-alvéolaire occulte au LBA, et enfin à la réalisation d'une TDM pulmonaire de haute résolution à la recherche des signes caractéristiques : opacités en verre dépoli centrolobulaire, lignes septales, et adénopathies médiastinales.

Actuellement, aucune recommandation n'est établie pour dépister les complications endothéliales pulmonaires chez ces patients après CHD. On pourrait suggérer un bilan systématique de dépistage en post-CHD chez tous les patients, associant une gazométrie sanguine, le dosage du BNP, une ETT, des EFR et une TDM thoracique de haute résolution. Le rythme précis de cette surveillance est encore à définir, néanmoins en considérant les délais d'apparition de cette complication chez nos patients et dans la littérature, il semble nécessaire de le réaliser régulièrement, à 2 mois, 6 mois et un an après l'administration de CHD. Une déclaration systématique de chaque complication endothéliale pulmonaire en pharmacovigilance permettrait également de connaître de façon plus précise l'incidence de cette complication ainsi que son évolution.

La diversité des présentations cliniques suggère une variabilité inter-individuelle importante dans la susceptibilité aux drogues ayant une toxicité vasculaire pulmonaire. En effet, tous les patients exposés à la CHD ne développent pas de complications endothéliales pulmonaires, certains patients sont peu symptomatiques avec une évolution favorable spontanée et d'autres patients présentent une évolution rapidement progressive vers le décès. Les facteurs influençant la pathogenèse de cette complication endothéliale pulmonaire ne sont pas encore élucidés, notamment l'impact des mutations perte de fonction du gène *EIF2AK4*, et des études précliniques et cliniques sont nécessaires en vue de déterminer ces paramètres.

## BIBLIOGRAPHIE

### Articles de périodiques

1. Lacour B, Clavel J. Aspects épidémiologiques des cancers de l'enfant. *Rev Prat*. 2014;64(9):1264–9.
2. Frei E, Teicher BA, Holden SA, Cathcart KN, Wang YY. Preclinical studies and clinical correlation of the effect of alkylating dose. *Cancer Res*. 1988 Nov 15;48(22):6417–23.
3. Czerwinski M, Gibbs JP, Slattery JT. Busulfan conjugation by glutathione S-transferases alpha, mu, and pi. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 1996 Sep;24(9):1015–9.
4. Hassan M, Oberg G, Ehrsson H, Ehrnebo M, Wallin I, Smedmyr B, et al. Pharmacokinetic and metabolic studies of high-dose busulphan in adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36(5):525–30.
5. Coles BF, Morel F, Rauch C, Huber WW, Yang M, Teitel CH, et al. Effect of polymorphism in the human glutathione S-transferase A1 promoter on hepatic GSTA1 and GSTA2 expression. *Pharmacogenetics*. 2001 Nov;11(8):663–9.
6. Bouligand J, Boland I, Valteau-Couanet D, Deroussent A, Kalifa C, Hartmann O, et al. In children and adolescents, the pharmacodynamics of high-dose busulfan is dependent on the second alkylating agent used in the combined regimen (melphalan or thiotepa). *Bone Marrow Transplant*. 2003 Nov;32(10):979–86.
7. Bostrom B, Enockson K, Johnson A, Bruns A, Blazar B. Plasma pharmacokinetics of high-dose oral busulfan in children and adults undergoing bone marrow transplantation. *Pediatr Transplant*. 2003;7 Suppl 3:12–8.
8. Hassan M, Oberg G, Björkholm M, Wallin I, Lindgren M. Influence of prophylactic anticonvulsant therapy on high-dose busulphan kinetics. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1993;33(3):181–6.
9. Hassan M. The role of busulfan in bone marrow transplantation. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 1999 Sep;16(3):166–76.
10. Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB, Braine HG, Chen TL, Saral R, et al. Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989;25(1):55–61.
11. Vassal G, Challine D, Koscielny S, Hartmann O, Deroussent A, Boland I, et al. Chronopharmacology of high-dose busulfan in children. *Cancer Res*. 1993 Apr 1;53(7):1534–7.
12. Grochow LB, Krivit W, Whitley CB, Blazar B. Busulfan disposition in children. *Blood*. 1990 Apr 15;75(8):1723–7.
13. Hassan M, Oberg G, Bekassy AN, Aschan J, Ehrsson H, Ljungman P, et al. Pharmacokinetics of high-dose busulphan in relation to age and chronopharmacology. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1991;28(2):130–4.
14. Regazzi MB, Locatelli F, Buggia I, Bonetti F, Zecca M, Pregnotato M, et al. Disposition of high-dose busulfan in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation. *Clin Pharmacol Ther*. 1993 Jul;54(1):45–52.
15. Vassal G, Deroussent A, Challine D, Hartmann O, Koscielny S, Valteau-Couanet D, et al. Is 600 mg/m<sup>2</sup> the appropriate dosage of busulfan in children undergoing bone marrow transplantation? *Blood*. 1992 May 1;79(9):2475–9.
16. Andersson BS, Kashyap A, Gian V, Wingard JR, Fernandez H, Cagnoni PJ, et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2002;8(3):145–54.
17. Andersson BS, Thall PF, Madden T, Couriel D, Wang X, Tran HT, et al. Busulfan systemic exposure relative to regimen-related toxicity and acute graft-versus-host disease: defining a therapeutic window for i.v. BuCy2 in chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood*

Marrow Transplant *J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2002;8(9):477–85.

18. Dix SP, Wingard JR, Mullins RE, Jerkunica I, Davidson TG, Gilmore CE, et al. Association of busulfan area under the curve with veno-occlusive disease following BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1996 Feb;17(2):225–30.
19. Bolinger AM, Zangwill AB, Slattery JT, Risler LJ, Sultan DH, Glidden DV, et al. Target dose adjustment of busulfan in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Dec;28(11):1013–8.
20. Nguyen L, Fuller D, Lennon S, Leger F, Puozzo C. I.V. busulfan in pediatrics: a novel dosing to improve safety/efficacy for hematopoietic progenitor cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2004 May;33(10):979–87.
21. Vassal G, Michel G, Espérou H, Gentet JC, Valteau-Couanet D, Doz F, et al. Prospective validation of a novel IV busulfan fixed dosing for paediatric patients to improve therapeutic AUC targeting without drug monitoring. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 Jan;61(1):113–23.
22. Michel G, Valteau-Couanet D, Gentet J-C, Esperou H, Socié G, Méchinaud F, et al. Weight-based strategy of dose administration in children using intravenous busulfan: clinical and pharmacokinetic results. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jan;58(1):90–7.
23. Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood*. 1995 Jun 1;85(11):3005–20.
24. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*. 1993 Feb 15;118(4):255–67.
25. Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2010 Feb;16(2):157–68.
26. Bearman SI, Anderson GL, Mori M, Hinds MS, Shulman HM, McDonald GB. Venooclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1993 Sep;11(9):1729–36.
27. Méresse V, Hartmann O, Vassal G, Benhamou E, Valteau-Couanet D, Brugieres L, et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after high-dose busulfan-containing regimens followed by autologous bone marrow transplantation: a study in 136 children. *Bone Marrow Transplant*. 1992 Aug;10(2):135–41.
28. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2012 Apr 7;379(9823):1301–9.
29. Carreras E, Bertz H, Arcese W, Vernant JP, Tomás JF, Hagglund H, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party*. *Blood*. 1998 Nov 15;92(10):3599–604.
30. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology Baltim Md*. 1984 Feb;4(1):116–22.
31. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013 Nov;163(4):444–57.
32. Corbacioglu S, Hönig M, Lahr G, Stöhr S, Berry G, Friedrich W, et al. Stem cell transplantation in children with infantile osteopetrosis is associated with a high incidence of VOD, which could be prevented with defibrotide. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Oct;38(8):547–53.

33. Veal GJ, Nguyen L, Paci A, Riggi M, Amiel M, Valteau-Couanet D, et al. Busulfan pharmacokinetics following intravenous and oral dosing regimens in children receiving high-dose myeloablative chemotherapy for high-risk neuroblastoma as part of the HR-NBL-1/SIOPEN trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2012 Nov;48(16):3063–72.
34. Ouachée-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, Le Deist F, Mahlaoui N, Picard C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):e743-750.
35. McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepato Baltim Md*. 2010 Apr;51(4):1450–60.
36. Lassau N, Auperin A, Leclere J, Benceur A, Valteau-Couanet D, Hartmann O. Prognostic value of doppler-ultrasonography in hepatic veno-occlusive disease. *Transplantation*. 2002 Jul 15;74(1):60–6.
37. Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987 Dec;44(6):778–83.
38. Carreras E, Grañena A, Navasa M, Bruguera M, Marco V, Sierra J, et al. On the reliability of clinical criteria for the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease. *Ann Hematol*. 1993 Feb;66(2):77–80.
39. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle J-H, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Feb;53(2):138–45.
40. Essell JH, Schroeder MT, Harman GS, Halvorson R, Lew V, Callander N, et al. Ursodiol prophylaxis against hepatic complications of allogeneic bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998 Jun 15;128(12 Pt 1):975–81.
41. Boucly A, Girerd B, Bourlier D, Nemlaghi S, Caliez J, Savale L, et al. [Pulmonary veno-occlusive disease]. *Rev Mal Respir*. 2018 Feb;35(2):160–70.
42. Heath D, Segel N, Bishop J. Pulmonary Veno-Occlusive Disease. *Circulation*. 1966 Aug 1;34(2):242–8.
43. Schlemmer F, Chevret S, Lorillon G, De Bazelaire C, Peffault de Latour R, Meignin V, et al. Late-onset noninfectious interstitial lung disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Med*. 2014 Oct;108(10):1525–33.
44. Patriarca F, Skert C, Sperotto A, Damiani D, Cerno M, Geromin A, et al. Incidence, outcome, and risk factors of late-onset noninfectious pulmonary complications after unrelated donor stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Apr;33(7):751–8.
45. Nenadov Beck M, Meresse V, Hartmann O, Gaultier C. Long-term pulmonary sequelae after autologous bone marrow transplantation in children without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Dec;16(6):771–5.
46. Lee Y-K, Huh R, Kim J, Ahn K, Sung KW, Cho J. Late-onset noninfectious interstitial lung disease following autologous haematopoietic stem cell transplantation in paediatric patients. *Respirol Carlton Vic*. 2016;21(6):1068–74.
47. Valteau D, Hartmann O, Benhamou E, Caillaud JM, Brugières L, Beaujean F, et al. Nonbacterial nonfungal interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation in children treated with high-dose chemotherapy without total-body irradiation. *Transplantation*. 1988 Apr;45(4):737–40.
48. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):25S–32S.
49. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. The pathology of pulmonary veno-occlusive disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1974;364(1):69–79.
50. Schraufnagel DE, Sekosan M, McGee T, Thakkar MB. Human alveolar capillaries undergo angiogenesis in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 1996 Feb;9(2):346–

- 50.
51. Ranchoux B, Günther S, Quarck R, Chaumais M-C, Dorfmueller P, Antigny F, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol.* 2015 Feb;185(2):356–71.
52. Perros F, Günther S, Ranchoux B, Godinas L, Antigny F, Chaumais M-C, et al. Mitomycin-Induced Pulmonary Veno-Occlusive Disease: Evidence From Human Disease and Animal Models. *Circulation.* 2015 Sep 1;132(9):834–47.
53. Montani D, Lau EM, Descatha A, Jaïs X, Savale L, Andujar P, et al. Occupational exposure to organic solvents: a risk factor for pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2015 Dec;46(6):1721–31.
54. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2016 May;47(5):1518–34.
55. Dorfmueller P, Montani D, Humbert M. Beyond arterial remodelling: pulmonary venous and cardiac involvement in patients with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2010 Jan 1;35(1):6–8.
56. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, Sanchez O, Simonneau G, Müller K-M, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol.* 2007 Jun;38(6):893–902.
57. Johnson SR, Patsios D, Hwang DM, Granton JT. Pulmonary veno-occlusive disease and scleroderma associated pulmonary hypertension. *J Rheumatol.* 2006 Nov;33(11):2347–50.
58. Troussard X, Bernaudin JF, Cordonnier C, Fleury J, Payen D, Briere J, et al. Pulmonary veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Thorax.* 1984 Dec;39(12):956–7.
59. Salzman D, Adkins DR, Craig F, Freytes C, LeMaistre CF. Malignancy-associated pulmonary veno-occlusive disease: report of a case following autologous bone marrow transplantation and review. *Bone Marrow Transplant.* 1996 Oct;18(4):755–60.
60. Seguchi M, Hirabayashi N, Fujii Y, Azuno Y, Fujita N, Takeda K, et al. Pulmonary hypertension associated with pulmonary occlusive vasculopathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation.* 2000 Jan 15;69(1):177–9.
61. Hackman RC, Madtes DK, Petersen FB, Clark JG. Pulmonary venoocclusive disease following bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1989 Jun;47(6):989–92.
62. Gloude NJ, Jodele S, Teusink-Cross A, Grimley M, Davies SM, Lane A, et al. Combination of High-Dose Methylprednisolone and Defibrotide for Veno-Occlusive Disease in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2018 Jan;24(1):91–5.
63. Trobaugh-Lotrario AD, Greffe B, Deterding R, Deutsch G, Quinones R. Pulmonary veno-occlusive disease after autologous bone marrow transplant in a child with stage IV neuroblastoma: case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 May;25(5):405–9.
64. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tchérakian C, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore).* 2008 Jul;87(4):220–33.
65. Rabiller A, Jaïs X, Hamid A, Resten A, Parent F, Haque R, et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2006 Jan;27(1):108–13.
66. Frazier AA, Franks TJ, Mohammed T-LH, Ozbudak IH, Galvin JR. From the Archives of the AFIP: pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2007 Jun;27(3):867–82.
67. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Jul;183(1):65–70.
68. Lau EMT, Manes A, Celermajer DS, Galiè N. Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward. *Eur Heart J.* 2011 Oct;32(20):2489–98.

69. Holcomb BW, Loyd JE, Ely EW, Johnson J, Robbins IM. Pulmonary veno-occlusive disease: a case series and new observations. *Chest*. 2000 Dec;118(6):1671–9.
70. Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, Gossage JR, Bashore T, Tapson VF. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest*. 1998 Jan;113(1):237–40.
71. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):903–75.
72. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jaïs X, Yaïci A, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009 Jan 1;33(1):189–200.
73. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Nov;162(5):1964–73.
74. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Apr 1;47(1):13–47.
75. Ladenstein R, Valteau-Couanet D, Brock P, Yaniv I, Castel V, Laureys G, et al. Randomized Trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: the European HR-NBL1/SIOPEN study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jul 20;28(21):3516–24.
76. Valteau-Couanet D, Michon J, Boneu A, Rodary C, Perel Y, Bergeron C, et al. Results of induction chemotherapy in children older than 1 year with a stage 4 neuroblastoma treated with the NB 97 French Society of Pediatric Oncology (SFOP) protocol. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Jan 20;23(3):532–40.
77. Coze C, Hartmann O, Michon J, Frappaz D, Dusol F, Rubie H, et al. NB87 induction protocol for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997 Dec;15(12):3433–40.
78. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3284–91.
79. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized Controlled Trial of Interval-Compressed Chemotherapy for the Treatment of Localized Ewing Sarcoma: A Report From the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 20;30(33):4148–54.
80. Bergthold G, El Kababri M, Varlet P, Dhermain F, Sainte-Rose C, Raquin M-A, et al. High-dose busulfan-thiotepa with autologous stem cell transplantation followed by posterior fossa irradiation in young children with classical or incompletely resected medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 May;61(5):907–12.
81. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvet A, Gentet J-C, Lejars O, Frappaz D, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol*. 2005 Aug;6(8):573–80.
82. Stevens M, Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Sanchez de Toledo J, Oberlin O. SIOP MMT 95: Intensified (6 drug) versus standard (IVA) chemotherapy for high risk non metastatic rhabdomyosarcoma (RMS). *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14\_suppl):8515–8515.
83. McDowell HP, Foot ABM, Ellershaw C, Machin D, Giraud C, Bergeron C. Outcomes in paediatric metastatic rhabdomyosarcoma: results of The International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study MMT-98. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2010 Jun;46(9):1588–95.
84. Bergeron C, Thiesse P, Rey A, Orbach D, Boutard P, Thomas C, et al. Revisiting the role of doxorubicin in the treatment of rhabdomyosarcoma: an up-front window study in newly diagnosed children with high-risk metastatic disease. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2008

Feb;44(3):427–31.

85. Gaspar N, Occean B-V, Pacquement H, Bompas E, Bouvier C, Brisse HJ, et al. Results of methotrexate-etoposide-ifosfamide based regimen (M-EI) in osteosarcoma patients included in the French OS2006/sarcome-09 study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2018 Jan;88:57–66.
86. Steward CG, Pellier I, Mahajan A, Ashworth MT, Stuart AG, Fasth A, et al. Severe pulmonary hypertension: a frequent complication of stem cell transplantation for malignant infantile osteopetrosis. *Br J Haematol*. 2004 Jan;124(1):63–71.
87. Höra J. Zur Histologie der klinischen “primären Pulmonalsklerose.” Bergmann; 1934. 9 p.
88. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. The pathology of pulmonary veno-occlusive disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1974;364(1):69–79.
89. Montani D, Lau EM, Dorfmueller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2016 May;47(5):1518–34.
90. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, Pavec JL, Sztrymf B, Tchérakian C, et al. Pulmonary Venocclusive Disease: Clinical, Functional, Radiologic, and Hemodynamic Characteristics and Outcome of 24 Cases Confirmed by Histology. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul 1;87(4):220–33.
91. Montani D, Dorfmueller P, Maitre S, Jaïs X, Sitbon O, Simonneau G, et al. [Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2010 Jan;39(1):134–43.
92. Nossent EJ, Antigny F, Montani D, Bogaard HJ, Ghigna MR, Lambert M, et al. Pulmonary vascular remodeling patterns and expression of general control nonderepressible 2 (GCN2) in pulmonary veno-occlusive disease. *J Heart Lung Transplant*. 2018 May 1;37(5):647–55.
93. Sitbon O, Savale L, Jaïs X, Montani D, Humbert M, Simonneau G. [Treatment of pulmonary arterial hypertension]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2014 Sep;43(9):981–93.
94. Humbert M, Tre SM, Capron F, Rain B, Musset D, Simonneau G. Pulmonary Edema Complicating Continuous Intravenous Prostacyclin in Pulmonary Capillary Hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May 1;157(5):1681–5.
95. Montani D, Girerd B, Jaïs X, Levy M, Amar D, Savale L, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med*. 2017 Feb;5(2):125–34.
96. Kuroda T, Hirota H, Masaki M, Sugiyama S, Oshima Y, Terai K, et al. Sildenafil as Adjunct Therapy to High-Dose Epoprostenol in a Patient with Pulmonary Venocclusive Disease. *Heart Lung Circ*. 2006 Apr 1;15(2):139–42.
97. Davis LL, Boisblanc BPD, Glynn CE, Summer WR, Ramirez C. Effect of Prostacyclin on Microvascular Pressures in a Patient With Pulmonary Venocclusive Disease. *CHEST*. 1995 Dec 1;108(6):1754–6.
98. Montani D, Jaïs X, Dorfmueller P, Simonneau G, Sitbon O, Humbert M. Goal-oriented therapy in pulmonary veno-occlusive disease: a word of caution. *Eur Respir J*. 2009 Nov 1;34(5):1204–6.
99. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet*. 2014 Jan;46(1):65–9.

## Complication endothéliale pulmonaire après Chimiothérapie Haute Dose comportant du Busulfan

**Résumé (français) :** **Introduction :** L'objectif de cette étude était la description des complications endothéliales pulmonaires après administration de Chimiothérapie Haute Dose (CHD) comportant du Busulfan en oncologie pédiatrique. **Méthodes :** Tous les patients âgés de moins de 20 ans au diagnostic, traités par CHD comportant du Busulfan entre 2003 et 2015 et suivis à Gustave Roussy dans le Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent, ont été inclus. **Résultats :** 220 patients étaient identifiés et 214 inclus. 35 patients ont présenté des symptômes respiratoires, après une CHD de type Busulfan-Melphalan (30 patients) et Busulfan-Thiotepa (5 patients). Au diagnostic initial, 4 patients avaient présenté une complication endothéliale respiratoire, 10 patients une complication infectieuse, et 7 patients une complication hémorragique. La nature de la complication était indéterminée chez 14 patients. La relecture radiologique des TDM thoraciques des patients a permis d'identifier 10 patients, soit 6 patients supplémentaires, ayant présenté une complication endothéliale respiratoire. **Conclusion :** Les complications endothéliales pulmonaires sont des complications rares de diagnostic difficile, pour qui le TDM thoracique est un outil majeur non invasif du diagnostic. Peu d'options thérapeutiques sont disponibles et l'évolution est majoritairement défavorable. Le dépistage précoce des patients en vue de leur proposer une thérapeutique adaptée est un enjeu important.

**Mots clés :** Chimiothérapie Haute-Dose, Busulfan, complication endothéliale pulmonaire

Titre en anglais:

Respiratory endothelial toxicities post High Dose Chemotherapy comprising Busulfan

**Abstract:** **Introduction:** The objective of this study was the description of respiratory endothelial toxicities following administration of High Dose Chemotherapy (HDC) containing Busulfan in pediatric oncology department. **Methods:** All patients under the age of 20 years at diagnosis, treated with HDC containing Busulfan between 2003 and 2015 and followed in Gustave Roussy Pediatric Department of Oncology were analyzed. **Results:** 220 patients were identified and 214 were included. 35 patients had respiratory symptoms after Busulfan-Melphalan (30 patients) and Busulfan-Thiotepa (5 patients) HDC regimen. At initial diagnosis, 4 patients were suspected of respiratory endothelial toxicity, 10 patients had infectious related symptoms, and 7 patients presented with pulmonary hemorrhage. The nature of the toxicity was undetermined in 14 patients. A second look of all available thoracic Computed Tomography (CT) of the 35 patients led to the identification of 10 patients with a respiratory endothelial toxicity, including 6 additional patients, who were not suspected at initial diagnosis. **Conclusion:** Respiratory endothelial toxicities are rare. Diagnosis is difficult in these patients, for whom thoracic CT is the most informative and non-invasive exam to guide the diagnosis. Few therapeutic options are available and outcomes are mostly unfavorable. Early detection of patients with endothelial respiratory toxicities is of major importance, in order to offer them adapted treatment and follow-up.

**Keywords (english):** High-Dose Chemotherapy, Busulfan, Respiratory endothelial toxicities

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06