Apport de la fibroscopie bronchique en hématologie : étude prospective monocentrique

Salomé Gallet

▶ **To cite this version:**

Salomé Gallet. Apport de la fibroscopie bronchique en hématologie : étude prospective monocentrique. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03264533

HAL Id: dumas-03264533

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03264533

Submitted on 18 Jun 2021

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de l'archive ouverte DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2021

APPORT DE LA FIBROSCOPIE BRONCHIQUE EN HEMATOLOGIE : ETUDE PROSPECTIVE MONOCENTRIQUE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Salomé GALLET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 21/05/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Olivier EPAULARD

Membres :

M. le Professeur Hervé PELLOUX

M. le Professeur Christophe PISON

Mme le Docteur Anne THIEBAUT-BERTRAND (directrice de thèse)

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

FACULTÉ DE MÉDECINE Université Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

PLAN

PLAN VI

ABSTRACT VIII

RESUME X

REMERCIEMENTS XII

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES XIV

ABREVIATIONS XV

INTRODUCTION ..... - 16 -

MATERIELS ET METHODES ..... - 21 -

A. Sélection des patients : ..... - 21 -

B. Examens non invasifs : ..... - 22 -

C. Procédure de fibroscopie : ..... - 23 -

D. Analyse des broncho-aspiration et du lavage broncho-alvéolaire : ..... - 24 -

E. Critères diagnostiques : ..... - 26 -

F. Suivi : implication du LBA, retard thérapeutique et mortalité : ..... - 32 -

G. Analyses statistiques : ..... - 32 -

RESULTATS ..... - 33 -

A. Description de la population : ..... - 33 -

B. Présentations cliniques et procédures non invasives : - 35 -

C. Traitements anti- infectieux : - 39 -

D. Résultats des fibroscopies bronchiques : - 39 -

E. Diagnostics étiologiques : - 44 -

F. Suivi des patients : - 54 -

DISCUSSION - 55 -

A. Caractéristiques de la population : - 55 -

B. Apport des techniques non invasives : - 57 -

C. Apport de la fibroscopie bronchique : - 60 -

D. Antibiothérapie pré-lavage : - 69 -

E. Modification de la prise en charge : - 70 -

F. Mortalité et retard de prise en charge : - 71 -

G. Limites de l'étude : - 72 -

CONCLUSION - 73 -

REFERENCES - 75 -

SERMENT D'HIPPOCRATE (version courte) LXXXV

SERMENT D'HIPPOCRATE (version longue) LXXXVI

Salomé GALLET

UTILITY OF BRONCHOSCOPY IN HEMATOLOGY : PROSPECTIVE MONOCENTRIC STUDY

ABSTRACT

Introduction Over the past decade, outcome of patients with hematological diseases has been improved through new intensive treatment regimens. Intensive care has also increased the risk of infectious diseases, which are a major cause of morbidity and mortality for these patients. An important prognostic factor is the time to introduce effective treatment. Microbiological identification can sometimes be difficult and delay the introduction of effective treatment. In this study, we evaluated the interest of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage (BAL) in hematological patients with dyspnea.

Methods We prospectively included all patients followed up for hematological malignancies at the Grenoble-Alpes University Hospital who underwent bronchoscopy for dyspnea between October 2019 and October 2020. Demographic, clinical and radiological characteristics of these patients are collected. We present the usefulness of invasive respiratory sampling in the diagnostic and therapeutic strategies. We also evaluated the impact of pneumopathy on survival and the continuation of hematological treatment.

Results A total of fifty bronchoscopy, performed in 44 patients, were collected. Among these patients, twenty-one had acute myeloid leukemia and sixteen received an allogeneic stem cell transplantation (HSCT), ten of them within 100 days of the respiratory episode. A diagnosis was made for 38 pneumopathies, 34 of which were of infectious origin. Invasive respiratory samples combined with non-invasive examinations allowed a diagnosis for 27 pneumopathies (23 infectious and 4 non-infectious). Eighteen cases of pneumonia were diagnosed based on

BAL alone (17 infectious and 1 non-infectious). Therapeutic modification following BAL was noted for 31 pneumopathies (62%)

Conclusion For patient suffered from hematological malignancies associated with pneumonia, bronchoscopy plays an important role in diagnostic and therapeutic strategies.

Salomé GALLET

APPORT DE LA FIBROSCOPIE BRONCHIQUE EN HEMATOLOGIE : ETUDE PROSPECTIVE MONOCENTRIQUE

RESUME

Introduction Au cours des dernières décennies, la survie des patients atteints d'hémopathie maligne a été améliorée grâce à de nouveaux schémas thérapeutiques intensifs. Ces soins intensifs augmentent également le risque de maladies infectieuses. De ce fait, les complications infectieuses sont une cause majeure de morbi-mortalité chez ces patients et les infections pulmonaires sont parmi les plus fréquentes.

Matériels et Méthodes Nous avons inclus prospectivement tous les patients suivis pour une hémopathies malignes au CHU de Grenoble-Alpes (CHU-GA) et bénéficiant d'une fibroscopie bronchique dans le bilan diagnostique d'une pneumopathie, entre octobre 2019 et octobre 2020. Les caractéristiques démographiques, cliniques radiologiques de ces patients sont recueillies. L'utilité des prélèvements respiratoires invasifs dans les stratégies diagnostique et thérapeutique sont présentés. Nous avons également évalué l'impact de la pneumopathie sur la survie et la poursuite du traitement hématologique.

Résultats Un total de cinquante fibroscopies bronchiques, réalisées chez 44 patients est recueilli. Parmi ces patients, vingt et un présentent une leucémie aigüe myéloïde et seize ont bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dont 10 dans les 100 jours précédant l'épisode respiratoire. Un diagnostic est établi pour 38 des pneumopathies dont 34 d'origines infectieuses. L'association des prélèvements respiratoires invasifs aux examens non invasifs a permis d'évoquer un diagnostic pour 27 pneumopathies (23 infectieuses et 4 non infectieuses). Pour dix-huit pneumopathies, le diagnostic repose sur les résultats du LBA seul

(17 infectieuses et 1 non infectieuse). Une modification thérapeutique à la suite du LBA est constatée pour 31 pneumopathies (62%).

Conclusion La fibroscopie bronchique joue un rôle important dans le diagnostic étiologique et dans la prise en charge des patients d'hématologie présentant une pneumopathie.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Au Pr Olivier Epaulard, je vous remercie d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse. Un grand merci pour votre soutien et votre assistance à chaque étape de mon parcours qui grâce à vous est exactement comme je le souhaitai.

Au Dr Anne Thiebaut-Bertrand, je te remercie de m'avoir fait confiance pour ce projet. Merci pour ton encadrement et ton écoute lors de la rédaction de ce travail. J'ai eu la chance de pouvoir travailler à tes côtés en hématologie, où j'ai beaucoup appris tant médicalement qu'humainement.

Au Pr Hervé Pelloux, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse. Merci pour votre accueil dans le service de parasitologie.

Au Pr Christophe Pison, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse.

A mes maitres et encadrants tout au long de mon internat :

Aux Dr PAVESE, Dr BRION, Dr PIERRE, Dr MOUNAYAR, Dr DENTAN et Dr MAILLET, merci pour votre encadrement bienveillant lors de mes différents passages en maladie infectieuse. Vous avez confirmé ma volonté de me spécialiser dans ce domaine. J'espère pouvoir continuer d'apprendre à vos côtés.

Aux Pr BOUILLET, Dr LUGOSI, Dr DEROUX, Dr BOCQUET et au Dr MANSARD merci pour ces premières années, pour vos conseils et votre formation qui ont contribué à faire de moi le médecin que je suis aujourd'hui.

Au Dr BOSSERAY, merci d'avoir accepté de m'encadrer pour le mémoire de DES, en espérant pouvoir reprendre nos sessions squash très bientôt.

Au Pr MOLINA, merci de m'avoir accueilli dans le service de maladie infectieuse de l'hôpital Saint Louis. Un merci tout particulier à Caroline LASCOUX qui a su avec toute sa gentillesse et son humanité me transmettre une partie de son savoir.

Aux membres des équipes médicales des services de réanimation médicale, de neurologie générale, de parasitologie, des soins intensifs d'hématologie merci pour l'accueil dans vos services et la transmission de vos connaissances. Grâce à vous tous j'ai pu essayer de dresser une palette de connaissances nécessaires à l'exercice médical.

Aux équipes paramédicales des services qui m'ont accueilli, merci encore pour ce compagnonnage qui contribue à faire des internes de meilleurs médecins, à l'écoute de leur patient mais aussi de leur équipe.

A l'adéno-team :

Merci à vous tous, Pascal, Solène, Chris, Emilie et Marie Claire pour votre accueil, vous faites rimer science avec bienveillance. Et Fella merci de m'avoir supporté dans ce bureau entre corrections de TD et rédaction, heureusement que Zac était là.

A mes amis

A vous : Manon, Reaksmei, Joel, Myriam, Elise et Sarah, les « potos de Grenoble », merci d'avoir été là depuis les premières années en médecine.

A Marine, Morgane et Anne Laure et à tous ses cocktails qui n'attendent que nous

A l'équipe de Réa qui est devenue plus qu'une simple équipe : Fofie, Alison, Dr Pinpin, Malikou, Quentin, Olivia, Benoits et Pauline. Fofie, une spéciale dédicace pour notre collaboration à venir, j'ai hâte de retravailler à tes côtés.

A Orlane, pour nos voyages et ces terrasses qui nous manquent tant.

A mes amis du lycée toujours présents à mes côte, Emeline et Maurice (et le bébé Yoda à venir), Romain et Tristan, Clémence, Charline. Merci de m'aider à garder les pieds sur terre. On dit qu'au-delà de 10 ans, l'amitié est définitive, désolé pour vous…. 😉

A ma famille :

A mes grands-parents, qui « *saupoudrent de la poussière d'étoiles sur la vie de leurs petits-enfants* », je suis heureuse de pouvoir partager ce moment à vos côtés malgré cette période si compliquée.

A mes frères, parce que la vie serait quand même moins drôle sans tous vos moments de folie et vos photomontages (même si on recherche encore où est-ce que le fusible a grillé…)

A mes parents, merci pour tout, ce parcours c'est à vous que je le dois, merci de votre soutien sans faille. Brique après brique, vous m'avez aidé à construire ma vie. Maman merci encore pour cette gentillesse qui te caractérise si bien, et pour tous ces sacrifices que tu as faits et continues de faire au quotidien pour tes enfants. Papa, mon colocataire parisien préféré, tu as toujours été l'épaule sur laquelle je pouvais me reposer. Et surtout parce que tu ne devrais bientôt plus être le seul docteur, et que cela fait des années que toute la famille attend la fin de cette ère.

A toi Ludo, parce qu'il a dû te falloir beaucoup de patience pour me supporter au quotidien (surtout ces dernières semaines), merci d'y être parvenue avec autant de tendresse depuis les crocodiles jusqu'à notre future vie à deux et pour tout ce qu'il nous reste encore à construire, merci d'être à mes côtés.

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Estimation du nombre de nouveaux cas et de décès de causes onco-hématologiques en 2020, France, données *IARC*…….....12

Figure 2 : Prévision du nombre de nouveaux cas et de décès sur la période 2020-2040, secondaires aux principales hémopathies malignes, *ARC*…….……..…13

Figure 3 : Critères diagnostiques d'Aspergillose invasive selon l'EORTC/MSG……23

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et hématologiques des patients…….29

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et radiologiques des pneumopathies…….32

Tableau 3 : Examens non invasifs biologiques…….34

Tableau 4 : Données de la fibroscopie bronchique……..37-38

Tableau 5 : Paramètres cytologiques du LBA……...39

Tableau 6 : Diagnostics retenus……41

Figure 4 : Utilité diagnostique des procédures invasives et non invasives……..42

Tableau 7 : Résultats de la stratégie diagnostique selon l'étiologie évoquée

- **7a** : Diagnostic d'aspergillose invasive……...44
- **7b** : Diagnostic de candidose invasive…….45
- **7c** : Diagnostic de pneumocystose……...45
- **7d** : Diagnostic de pneumopathie bactérienne……46
- **7e** : Diagnostic de pneumopathie virale……...47

ABREVIATIONS

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

BA : Broncho-Aspiration

LGL : Leucémie à Grands Lymphocytes Granuleux

LAM : Leucémie Aigüe Myéloïde

LAL : Leucémie Aigüe Lymphoïde

LMNH : Lymphome Malin Non Hodgkinien

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

TRALI : Transfusion-Related Acute Lung Injury

CMV : Cytomégalovirus

HSV : Herpes Virus

VIH : Virus Immunodéficiences Humaine

CRP : Protéine C Réactive

GM : Galactomannane

PNN : Polynucléaire Neutrophile

PNEo : Polynucléaire Eosinophile

PCR : Polymerase in chain reaction

MGG : May-Grünwald Giemsa (coloration)

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

MSGERC : Mycoses Study Group Education and Research Consortium

ESCMID : European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease

ECMM : European Confederation of Medical Mycology

ERS : European Respiratory society

ESMO : European Society for Medical Oncology

IARC : International Agency for Research on Cancer

IDSA : Infectious Diseases Society of America

Echelle ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

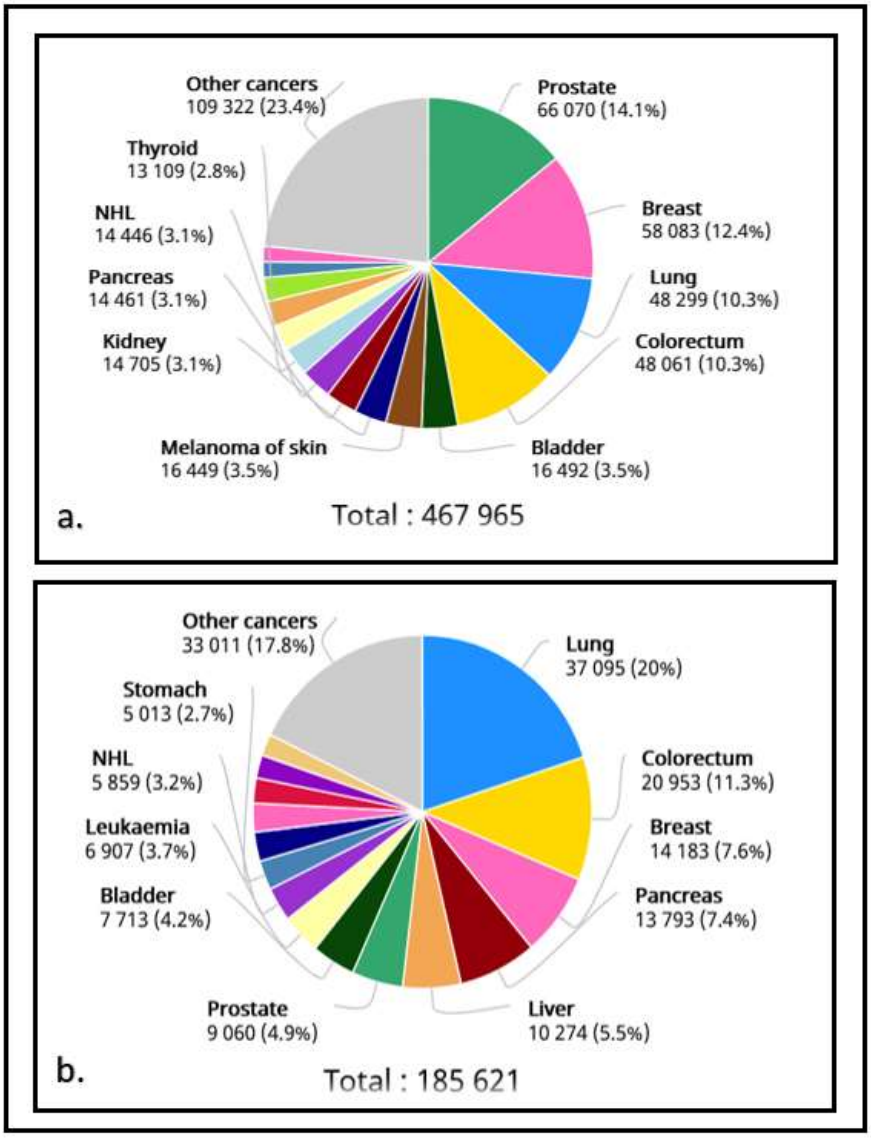
CIBMTR : Center for International blood and marrow transplant Research

AABIP : American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology

INTRODUCTION

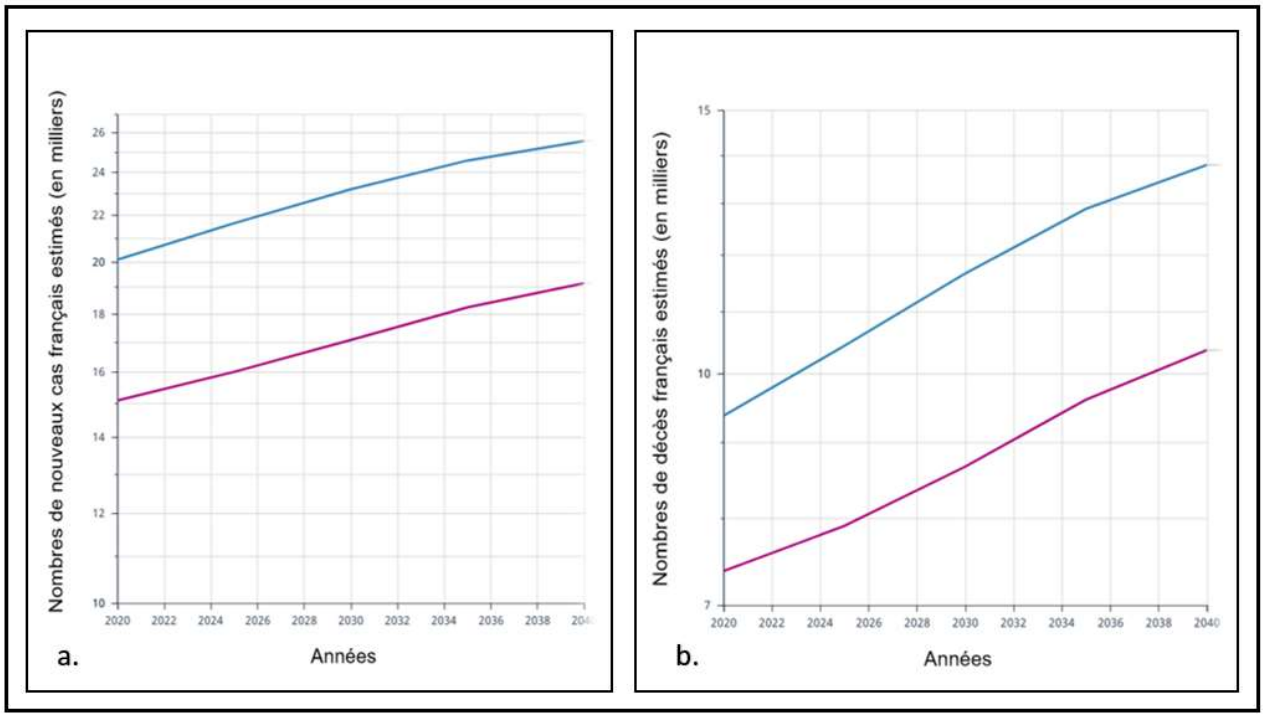
La proportion d'hémopathies malignes, parmi les patients présentant un cancer en France est estimée en 2020 par l'IARC (1) (International Agency for Research on Cancer) à 3.1% pour les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) et 2.5% pour les leucémies aigues (LA) (***figure 1.a***). Leur pronostic demeure réservé. En effet les mortalités associées au LMNH et à la leucémie aigüe représentent respectivement de 3.2% et 3.7% de la mortalité totale par cancer en France en 2020 (***figure 1b.)***

Figure 1 : Estimation du nombre de nouveaux cas (figure 1.a) et de décès (figure 1.b) de causes onco-hématologiques en 2020, France, données *IARC (violet : LMNH, jaune : LA) :*



D'après les données prévisionnelle de l'OMS (2), une augmentation des cas d'hémopathies malignes est à prévoir dans les années à venir (***figure 2)*** .

Figure 2 : Prévision du nombre de nouveaux cas (2.a) et de décès (2.b) sur la période 2020-2040, secondaires aux principales hémopathies malignes, *IARC*, (masculin ; féminin)



Au cours des dernières décennies, on observe une intensification des schémas thérapeutiques en hématologie tels que les chimiothérapies myelo-ablatives et les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) (autogreffes et allogreffes). L'Agence de la Biomédecine a dénombré en 2017 (3), 5070 patients ayant reçu au moins une greffe de cellules de souches hématopoïétiques dont 3322 greffes autologues et 1902 greffes allogéniques sur le territoire Français. Le recours aux thérapies intensives s'associe à une amélioration de la survie chez ces patients comme le montre le rapport de l'INVS publié en 2016 (4). Il est en effet constaté un gain de 20 points de survie chez les sujets jeunes traités pour une leucémie aigüe myéloïde (LAM) entre les périodes 1988-1993 et 2005-2010. Dans le même sens, le CIBMTR

(5) (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) constate une amélioration de la survie des patients allogreffés pour une LAM de 35% à 41% , 48 % et 53% sur les périodes étendues respectivement de 2001 à 2005, 2006 à 2010, 2011 à 2015, et 2016 à 2018.

Les hémopathies ainsi que leurs différents traitements peuvent entrainer de multiples complications notamment pulmonaires (6). Ces atteintes peuvent être diverses comme décrit pour les leucémies aigues par *Nucci et al* (7). On peut ainsi citer : les complications infectieuses, l'infiltration tumorale (8), l'œdème pulmonaire (9), l'hémorragie intra-alvéolaire (10), les complications post transfusionnelles (TRALI : transfusion-related acute lung injury) (11), thrombo-emboliques (12) et immunologiques (12) en particulier post allogreffe où des lésions secondaires à une maladie du greffon peuvent être observées (13, 14). Concernant les pneumopathies infectieuses, elles représentent une des principales causes de morbi-mortalité dans cette population (15), qu'elles soient précoces (16) ou retardées (17). L'étiologie des pneumonies est variable. Il peut s'agir de pneumopathies bactériennes (18) les plus fréquentes, fongiques (19, 20) et virales (21). Malheureusement leur origine reste parfois indéterminée comme montrait pour 13% des hémopathies malignes par *Contrejen et al* (22). Cette absence d'identification microbiologique retarde l'introduction d'un traitement approprié. Or l'un des éléments pronostic principal des complications infectieuses est le délai d'introduction d'un agent antimicrobien adapté (23). Ainsi les recommandations de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) publiées en 2016 (24) concernant la prise en charge de la neutropénie fébrile rappelle la nécessité d'introduire en urgence, une antibiothérapie large spectre pour les patients à haut risque (MASCC score >21 (25)). La prise en charge des patients d'hématologie à risque d'infections sévères doit donc associer rapidement la réalisation des prélèvements microbiologiques (hémocultures, ECBU, prélèvements nasopharyngée), et l'introduction d'une antibiothérapie large spectre. L'adaptation thérapeutique est évaluée au cas par cas en fonction des signes cliniques du patient et de l'identification du pathogène à l'origine de la fièvre. Chez

les patients présentant une neutropénie profonde (PNN < 0.5 G/L) et prolongée (> 7 jours), l'apyrexie peut être obtenue et persister. Cependant certains patients demeurent fébriles 4 jours après le début de l'antibiothérapie sans documentation infectieuse ou redeviennent fébriles après une phase initiale d'apyrexie. Dans ces situations, une infection fongique doit être suspectée et nécessite la réalisation d'une tomodensitométrie thoracique en urgence devant sa supériorité démontrée face à la radiographie thoracique (26). Parallèlement, de nouveaux marqueurs non invasifs sont également indiqués tels que le dosage du galactomannane, du Beta-D-glucane et la PCR *Aspergillus sp*. Ces derniers peuvent être réalisés dans le sang ou sur prélèvements respiratoires (BA, LBA). Leurs performances évaluées dans une méta-analyse publiée en 2015 (27) sont une sensibilité et une spécificité respectivement de 92% et 90% pour le galactomannane et de 84% et 76% pour la PCR *Aspergillus*. La sensibilité augmente en cas de double positivité (galactomannane et PCR) jusqu'à 99%. Pour ce qui concerne le dosage du beta-D-glucane (28), les performances divergent selon la pathologie recherchée avec des valeurs maximales pour la pneumocystose : sensibilité 96% et spécificité 85%. De plus, chez les patients allogreffés, le bilan microbiologique est complété par la réalisation de PCR virales.

Selon les résultats du bilan radiologique et microbiologique, la réalisation de la fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) peut être discutée. Afin d'évaluer la place de la fibroscopie dans la stratégie diagnostique, plusieurs équipes se sont intéressées au rendement diagnostique du LBA. Ainsi en 2000 (29), un apport diagnostique de la fibroscopie est constaté pour 47% des patients greffés de cellules souches hématopoïétiques présentant un infiltrat pulmonaire. Pour les patients neutropéniques, le rendement diagnostique est de 49% selon *Peikert et al* (30). Cependant plusieurs limites à l'utilisation de la fibroscopie bronchique existent telles que : la thrombopénie et le risque hémorragique, la décompensation respiratoire, le risque de faux négatifs notamment en cas d'antibiothérapie probabiliste (31).

Ainsi plusieurs équipes associent le faible rendement diagnostique constaté du lavage broncho-alvéolaire à l'utilisation prépondérante d'anti-microbiens dans cette population (32).

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'apport de la fibroscopie bronchique dans la stratégie diagnostique chez les patients d'hématologie présentant une pneumopathie supposée infectieuse. Dans cette étude, nous évaluerons aussi l'implication thérapeutique de la fibroscopie chez ces patients, le retard du traitement hématologique en cas de pneumopathie et la mortalité dans cette population.

MATERIELS ET METHODES

A. Sélection des patients :

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective et monocentrique, organisée sur le CHU de GRENOBLE-ALPES (CHUGA) possédant un service de soins intensifs d'hématologie de 14 lits. Chaque année d'après l'Agence de la Biomédecine, 60 autogreffes et 62 allogreffes de CSH sont réalisées dans ce service (données de 2017). L'unité d'hématologie dispose également d'un service d'hématologie conventionnelle de 21 lits. Nous avons inclus prospectivement les patients suivis pour une hémopathie maligne au CHUGA ayant bénéficiés d'une fibroscopie bronchique avec LBA entre octobre 2019 et octobre 2020. Les informations démographiques et cliniques incluant : âge, genre, pathologie hématologique sous-jacente et date de diagnostic, prise en charge thérapeutique (date d'initiation) sont collectées. Concernant les patients bénéficiant d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques : le type de greffe (allogreffe et autogreffe) et la compatibilité HLA sont recueillis. La prescription d'antimicrobien et le délai d'initiation par rapport au LBA sont également relevés (antibiotiques, antifongiques et antiviraux).

Tous les patients hospitalisés en hématologie sont informés de la possibilité d'inclusion dans une étude par écrit avec signature d'un consentement. Un affichage d'informations générales sur la recherche clinique est disponible dans les autres services concernés. Cette étude est validée par la DRCI du CHUGA.

B. Examens non invasifs :

1) Scanners thoraciques :

Les tomodensitométries (TDM) thoraciques réalisées sont collectées pour chaque patient, ainsi que le délai depuis le début de l'épisode infectieux. Les examens sont conduits en mode volumique, haute résolution, sans injection de produit de contraste (en l'absence de suspicion d'embolie pulmonaire), avec reconstruction grâce à un scanner *GENERAL ELECTRIC Optima*. Les infiltrats pulmonaires sont catégorisés en : condensation parenchymateuse, infiltrat interstitiel, nodule(s) (évaluation du nombre et de leurs tailles), verre dépoli, signe du halo, opacité excavée et épanchement pleural.

2) Examens biologiques :

Les examens biologiques utiles pour le diagnostic des pneumopathies chez les patients neutropéniques tels que le taux de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles, les hémocultures, le dosage de la protéine C réactive (CRP) sont étudiés. Les prélèvements respiratoires superficiels pré fibroscopie tels que l'examen cytobactériologique des crachats et les PCR virales (multiplex, grippe, SARS-CoV-2) sur écouvillon rhinopharyngé sont également évalués lorsque disponibles.

En cas de neutropénie prolongée, le bilan biologique précédent est complété par le dosage du galactomannane, du beta-D-glucane, les PCR CMV et EBV sur sérum, la PCR *A. fumigatus* plasmatique, et la PCR Mucorale.

C. Procédure de fibroscopie :

La réalisation de la fibroscopie est discutée pour chaque patient, entre les médecins prenant en charge le patient et les pneumologues réalisant la fibroscopie en tenant compte du rapport bénéfice/risque. Le Lavage Broncho-Alvéolaire (LBA) est réalisé après la tomodensitométrie thoracique. La correspondance entre la zone lavée et la localisation de l'atteinte est évaluée grâce aux comptes rendus du scanner et de la fibroscopie lorsque disponible. Les conditions nécessaires à la réalisation d'une fibroscopie bronchique sont la mise à jeun du patient, un bilan de coagulation récent (moins de 3 semaines) montrant : TP>80%, TCA<40/33, plaquettes >50G/L, INR < 1,5. En cas de thrombopénie inférieure à 50G/L, une transfusion d'un culot plaquettaire est réalisée dans les heures précédant la réalisation de la fibroscopie. L'arrêt des anti-coagulants est nécessaire avant la procédure. Après anesthésie locale par Xylocaine® 10% spray, le fibroscope (type Olympus Q190) est introduit par voie nasale dans l'arbre trachéo-bronchique jusqu'au niveau d'une bronche segmentaire ou sous segmentaire. L'utilisation du MEOPA est discutée au cas par cas. La première étape consiste en une exploration macroscopique avec examen des secrétions éventuelles. Une solution saline isotonique stérile (solution NaCl 0,9%) est utilisée pour le lavage. Ce dernier est réalisé à travers le canal opérateur, deux à quatre instillations sont nécessaires pour un volume total de 120 ml. Après chaque instillation, la solution est récupérée par aspiration douce. Le liquide récupéré lors de la première aspiration est classé comme aspiration bronchique afin de limiter la contamination bronchique du LBA. La quantité de liquide aspirée comparée à celle instillée est utilisée comme marqueur de qualité du LBA.

D. Analyse des broncho-aspiration et du lavage broncho-alvéolaire :

Plusieurs examens sont réalisables sur le LBA et sont décrits dans cette étude. Une demande d'analyse en bactériologie implique une analyse de l'aspect macroscopique du LBA, la réalisation d'un examen direct et l'ensemencement sur gélose BMPA, au sang COS, Drigalski (DRIG), Haemophilus (HAE). Les durées d'incubation varient de 48h (COS, DRIG, HAE) à 10 jours (BMPA) selon le milieu de culture. En cas d'identification d'une bactérie pathogène, un antibiogramme est réalisé (Phoenix ou diffusion selon l'espèce en cause). A la demande du prescripteur, une recherche de mycobactérie peut être réalisée et consiste en un examen direct sur lame après coloration à l'auramine, une mise en culture sur milieu solide (incubation de 2 mois) de Löwenstein-Jensen ou Coletsos et milieu liquide (MGIT) (incubation 56 jours). Devant une culture positive, une coloration de Ziehl est réalisée puis si positif une PCR XpertMTB avec séquençage *gyrB* ou MALDI-TOF. Un antibiogramme en milieu liquide est réalisé après identification d'une mycobactérie du complexe *tuberculosi*s.

Concernant la virologie, une PCR multiplex est réalisée sur l'automate *Respifinder@ 2SMART (PF2600-2S) PathoFinder (Eurogentec)* et la recherche par PCR des virus HSV, VZV, CMV sont également réalisées selon le contexte.

En mycologie, lors de la réception du LBA au laboratoire un examen direct après cytocentrifugation (CYTOSPIN) et coloration de Musto est effectué, ainsi qu'un examen direct au noir chlorazol. Les prélèvements sont par la suite mis en culture sur milieu CAN2 et tube SABOURAUD. Pour les patients d'hématologie, la recherche d'aspergillose invasive est complétée par un dosage du galactomannane de manière systématique sur LBA et BA. Le test est réalisé sur PLATELIA ™ *(BioRad)* utilisant une méthode immuno-enzymatique dite « sandwich » pour la détection du galactomannane par un anticorps monoclonal de rat. La réalisation d'une PCR sur prélèvements respiratoires peut également être effectuée en cas de demande du clinicien. Elle est réalisée sur *Lightcycler 480 (Roche Diagnostics)* grâce au *Kit*

Ademtech MycoGENIE Aspergillus fumigatus Real-time PCR. Cet examen permet la recherche spécifique de l'ADN *d'Aspergillus fumigatus* ainsi que des mutations d'acquisition de résistance (TR34 et L98H). La recherche de *Pneumocystis jirovecii* repose majoritairement sur la réalisation d'une PCR avec amplification du gène MSG. La qualité du prélèvement est évaluée par l'amplification du gène de la beta-globine traduisant la richesse cellulaire de l'échantillon. Cette amplification est réalisée sur *BD MaxTM (Kits BD MaxTM ExK DNA-1, BD MaxTM DNA MMK, BD MAXTM PCR Cartridges)*. Devant une présentation clinique évocatrice, une PCR Mucorale peut être effectuée avec envoie au Centre Hospitalo-Universitaire de Besançon.

Concernant l'examen cytologique du LBA une numération est effectuée sur prélèvement frais avec réalisation d'une formule post fixation et coloration au MGG, Papanicolaou. Une coloration de Pearl est également réalisée si possible permettant d'obtenir le score de Golde évocateur d'une hémorragie alvéolaire s'il est supérieur à 100. Le profil de la cellularité (33) chez les sujets en bonne santé non-fumeur est le suivant : macrophages alvéolaires >85%, lymphocytes (CD4+ :CD8+ = 0.9-2.5) 10 à 15%, neutrophiles <3%, Eosinophiles < 1%, cellules épithéliales <5%. Une augmentation de la cellularité globale (150.10^6/l chez le non-fumeur ; > 250.10^6/l chez le fumeur) associée à un excès d'une population cellulaire conduit au classement en alvéolite lymphocytaire (>15%) neutrophilique (>3%) et éosinophilique (>1%). Une formule est dite « panachée » en cas d'augmentation des lymphocytes (>20%) associée dans une moindre mesure à l'augmentation du taux de neutrophiles et d'éosinophiles. Une augmentation des différentes cellules inflammatoires est classée comme « inflammation aigue ».

E. Critères diagnostiques :

1) Pneumopathie bactérienne :

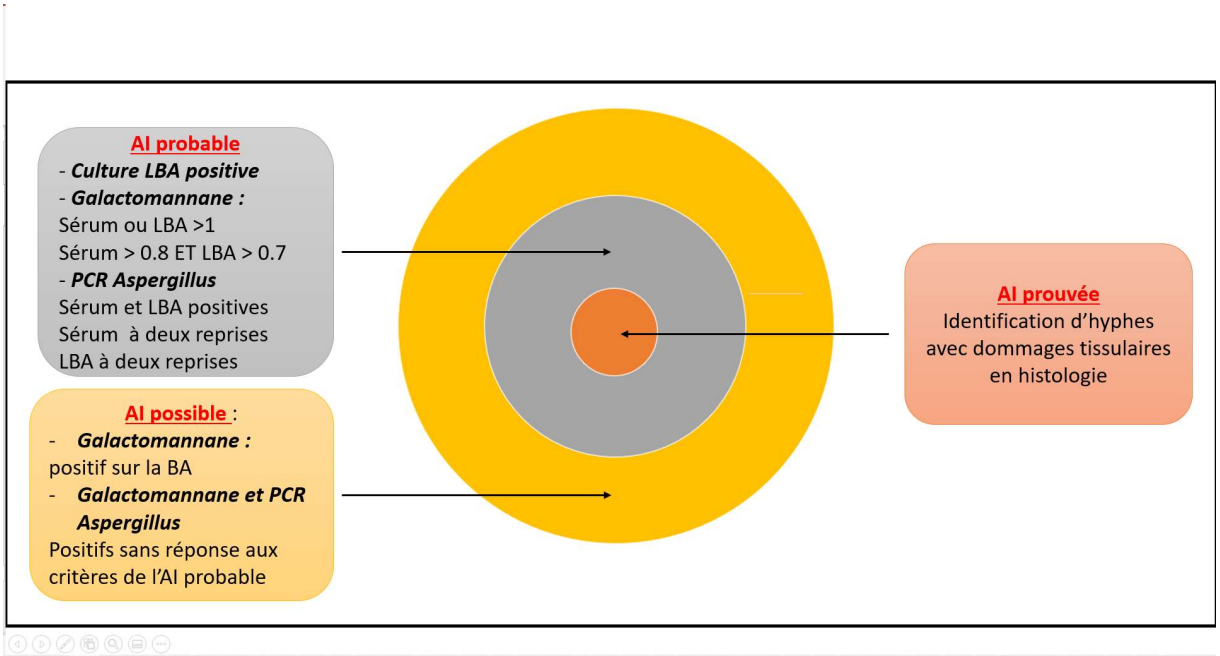
Les critères diagnostiques et la prise en charge des infiltrats pulmonaires chez les patients neutropéniques ont été révisés en 2014 par le Groupe de travail sur les maladies infectieuses (Infectious Diseases WorkingParty : AGIHO) de la Société allemande d'hématologie et d'oncologie médicale (German Society of Hematology and Medical Oncology : DGHO) (34). Ainsi les agents pathogènes retenus comme responsables des infiltrats pulmonaires sont les pneumocoques, les streptocoques alpha-haemolytiques, *Bacillus cereus,* les bacilles gram négatif identifiés dans les hémocultures, *Legionella pneumophila* sero-groupe *1* (Antigénurie positive). Les bactéries suivantes peuvent également être considérées comme en cause : *Staphylococcus aureus, Legionella* sp., les mycobactéries atypiques. L'identification d'entérocoque ou de staphylocoque à coagulase négative n'est pas considérée comme à l'origine d'une pneumopathie infectieuse. Une quantification bactérienne supérieure à 10^4 cfu/mL dans les prélèvements respiratoires est nécessaire pour retenir le diagnostic.

2) *Pneumopathies fongiques :*

a. Aspergillose pulmonaire invasive :

La définition des infections fongiques est basée sur les critères révisés en 2019 de la conférence de consensus de l'EORTC/MSG (35) (European Organizatio for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group Education and Research Consortium). Le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive est classé selon trois niveaux de preuve : prouvée, probable et possible représentés sur la ***figure 3***.

Figure 3 : Critères diagnostiques d'Aspergillose invasive selon l'EORTC/MSG (35) :



L'utilisation du beta-D-Glucane n'est pas prise en compte dans cette définition. En cas de présence des critères cliniques, radiologiques et de facteurs de susceptibilité de l'hôte mais sans réponse stricte aux critères précédents, l'aspergillose invasive est classée comme « possible ». Les dossiers évoquant une aspergillose invasive sont discutés et validés lors de la cellule aspergillaire du CHUGA, regroupant différentes spécialités médicales telles que la

parasitologie, l'hématologie, l'infectiologie, la radiologie et la pneumologie. Certains patients à haut risque d'infections fongiques, présentant un dosage de galactomannane positif dans la broncho-aspiration ou une présentation scanographique compatible sans identification microbiologique ni diagnostic différentiel sont ainsi classés en aspergillose invasive possible après discussion. De plus, la cellule Aspergillaire du CHUGA retient, chez un patient immunodéprimé, un dosage de galactomannane positif dans l'aspiration bronchique (BA) comme critère d'AI « possible ».

b. Pneumopathie candidosique :

Le diagnostic de candidose invasive prouvée (36) repose comme précédemment sur l'identification histopathologique d'hyphes (pseudo-hyphes ou hyphes) sur une biopsie, ou lors de la culture d'un site considéré comme stérile (hémocultures) associée une symptomatologie clinique ou une anomalie radiologique.

Les candidoses invasives probables sont évoquées en cas de facteurs de risques de l'hôte, d'une présentation clinique concordante (abcès du foie de la rate ou cérébro-méningé et/ou anomalies examen ophtalmologique dans les deux semaines suivantes une candidémie) et de critères mycologiques (beta-D-glucane supérieur à 80 ng/L sur deux sérums consécutifs après élimination des diagnostics différentiels.

Dans cette étude, le diagnostic de candidose invasive probable est retenu devant des hémocultures fongiques positives à *Candida sp.* associé à des présentations clinique et radiologique compatibles.

c. Pneumocystose :

Selon les critères de l'EORTC/MSG (35), le diagnostic de pneumocystose prouvée nécessite la détection du *Pneumocystis sp*. au microscope dans les tissus, le LBA, et les expectorations par technique conventionnelle ou par immunofluorescence.

En cas d'amplification du gène cible (MSG) du *Pneumocystis jirovecii,* une valeur de la charge fongique supérieure à 10^3 est en faveur d'une pneumocystose probable. En cas de valeur inférieure, un portage peut être suspecté. Afin d'évaluer la qualité du prélèvement, la PCR *Pneumocystis jirovecii* couple l'amplification du gène MSG avec le gène de la beta-globine traduisant la richesse cellulaire du lavage. En l'absence d'amplification de la beta-globine, le prélèvement est jugé non contributif.

Un dosage de beta-D-glucane plasmatique supérieur à 80 ng/L, à 2 reprises chez un patient présentant des facteurs de risque et après élimination des diagnostics différentiels est évocateur d'une pneumocystose.

d. Mucormycose :

L'infection à Mucormycose est rare et difficile à diagnostiquer. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'espèce fongique grâce à la culture ou la biologie moléculaire (37). La réalisation d'une PCR Mucorale est possible sur demande du clinicien et peut être réalisée sur sérum, prélèvements respiratoires, et biopsie d'organe.

3) *Pneumopathie virale :*

Concernant l'infection à CMV (cytomégalovirus) chez les patients porteurs d'une hémopathie maligne ou post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, les recommandations ont été mises à jour en 2017 lors de la Conférence Européenne sur les infections dans les leucémies (*European Conférence on Infections in Leukaemia* (ECIL 7)) (38). La pneumopathie à CMV est définie chez les patients transplantés (39) par une symptomatologie pulmonaire associée à la détection de CMV dans le LBA ou la biopsie pulmonaire. La détection du CMV peut être effectuée par analyse histopathologique, immunohistochimie, hybridation in-situ. La positivité de la PCR CMV seule dans les tissus est trop sensible. Pour l'ECIL (38), la valeur prédictive négative de la PCR CMV dans le LBA approche les 100% tandis que la valeur prédictive positive est dépendante de la charge virale et du terrain du patient. En conclusion, une charge virale élevée (>500 IU/mL) (40)chez un patient avec des facteurs de risque fait suspecter le diagnostic de pneumopathie à CMV.

D'autres virus peuvent être à l'origine de pneumopathie chez les patients d'hématologie : les virus respiratoires communautaires (grippe, para-influenzae, virus respiratoire syncitial) et les herpes virus. Les présentations cliniques et radiologiques étant peu spécifiques, le diagnostic est évoqué devant la détection d'une charge virale positive par biologie moléculaire dans les prélèvements respiratoires invasifs et non invasifs.

4) *Hémorragie intra-alvéolaire :*

L'hémorragie intra-alvéolaire (41) est définie devant une triade clinique, associant hémoptysie, anémie et infiltrats pulmonaires radiologiques, présente chez seulement 1/3 des patients. La réalisation d'une endoscopie bronchique et d'un score de Golde (score quantifiant la charge en fer des macrophages grâce à la coloration de Perls) est donc souvent nécessaire. Un score de Golde supérieur à 100 évoque une hémorragie intra-alvéolaire importante.

F. Suivi : implication du LBA, retard thérapeutique et mortalité :

Les différents résultats microbiologiques obtenus grâce aux examens invasifs et non invasifs sont recueillis et analysés. L'impact du LBA dans la stratégie diagnostique globale est estimé par le nombre total de LBA positifs, dont ceux confirmant le diagnostic évoqué par les méthodes non invasives. Les LBA négatifs sont également classés comme significatifs lorsqu'un diagnostic non infectieux est évoqué. L'utilité du LBA isolé est évalué par le nombre de LBA positifs associés à des examens non invasifs non contributifs. L'implication du LBA dans la stratégie de prise en charge des patients est estimée par les modifications thérapeutiques post fibroscopie : ajout ou arrêt d'un anti-microbien.

L'impact de l'épisode respiratoire sur le traitement hématologique est évalué par le retard de la cure de chimiothérapie suivante par rapport à la date théorique. Sur le plan épidémiologique, le taux de mortalité en fin d'étude ainsi que le caractère imputable ou non à la pneumopathie sont décrits.

G. Analyses statistiques :

Des statistiques descriptives sont utilisées pour les variables continues et sont présentées sous forme de médianes et d'intervalles interquartiles ou de moyennes. Les variables catégorielles sont exprimées en fréquences et en pourcentages. Des valeurs minimales et maximales sont présentes là où cela est approprié ou requis.

RESULTATS

A. Description de la population :

Nous avons recueilli 50 LBA d'octobre 2019 à octobre 2020, réalisés chez 44 patients hospitalisés. Les critères démographiques et hématologiques sont représentés dans le ***tableau 1***. Il s'agit d'une majorité d'hommes (27 ; 61.4%), avec une médiane d'âge de 58.8 ans (IQR : 51.2-68.3). La prise en charge est effectuée en chambre à filtration d'air (HEPA) pour 22 patients (50%). L'hémopathie la plus représentée est la leucémie aigüe myéloïde, mise en évidence chez 21 patients soit 47.8%.

La majorité des pneumopathies est diagnostiquée pendant une phase de neutropénie profonde et prolongée : post induction pour 17 patients (38.6%) ou après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour 16 patients (36.4%) dont 10 dans les 100 premiers jours. Il s'agit en majorité de greffes phéno-identiques 10/10 (7 patients, 43.8%). Les principales pathologies justifiant l'allogreffe sont le syndrome myélodysplasique (10/18 ; 55.6%) et la LAM (5/18 ; 28%).

Six patients ont bénéficié de 2 fibroscopies bronchiques, les pathologies sous-jacentes étaient une leucémie aigüe myéloïde (2), un syndrome de Richter et 3 syndromes myélodysplasiques. Les épisodes respiratoires font suite à un traitement d'induction dans le mois précédent pour 3 patients ou à une allogreffe pour l'autre moitié des patients. Le second LBA est réalisé à moins de 15 jours du premier dans 4 cas et à plus de 15 jours dans 2 cas.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et hématologiques des patients :

Caractéristiques générales	Nombre de LBA (50), N (%)	Nombre de patients (44), N (%)
Age (années) médian, (IQR)	59.4 (IQR : 52.0-68.1)	58.8 (IQR : 51.2-68.3)
Genre : hommes	31 (62%)	27 (61.4%)
Chambre à flux	23 (46%)	22 (50%)
Diagnostic hématologique : N (%)		
- LAM	23 (46)	21 (47.8)
- LAL	4 (8)	4 (9.1)
- Myélome	1 (2)	1 (2.3)
- LMNH	6 (12)	5 (11.4)
- Autres :	16 (32)	13 (29.2)
⇨ Myélodysplasie	12 (24)	9 (20)
⇨ Leucémie à plasmocytes	1 (2)	1 (2.3)
⇨ Leucémie à grands lymphocytes (LGL)	1 (2)	1 (2.3)
⇨ Leucémie myéloïde chronique (LMC) atypique	1 (2)	1 (2.3)
⇨ Drépanocytose	1 (2)	1 (2.3)
Nombre de ligne : N (%)		
- 1	27 (54)	25 (56.9)
- 2	17 (34)	14 (31.8)
- 3	3 (6)	3 (6.8)
- >3	3 (6)	2 (4.5)
Cure lors du diagnostic : N (%)		
- Induction	19 (38)	17 (38.6)
- Consolidation	1 (2)	1 (2.3)
- Chimiothérapie LMNH	5 (10)	4 (9.1)
- Réinduction	3 (6)	3 (6.8)
- Autogreffe (myélome)	1 (2)	1 (2.3)
- Allogreffe :	19 (38)	16 (36.4)
1. Génoidentique	1 (5.3)	1 (6.2)
2. Phéno-identique 10/10	8 (42.1)	7 (43.8)
3. Phéno-identique 9/10	6 (31.6)	4 (25)
4. Haplo-identique 5/10	4 (21)	4 (25)
- Autres	2 (4)	2 (4.5)

B. Présentations cliniques et procédures non invasives :

1) Présentations cliniques :

Les caractéristiques cliniques des pneumopathies sont résumées dans le ***tableau 2.*** A l'exception de 3 patients, la fièvre est le premier symptôme mis en évidence. Une oxygèno-dépendance est relevée lors de 25 pneumopathies (50%). La tolérance de l'épisode de respiratoire est évaluée par le score d'ECOG (score de l'Eastern Cooperative Oncology Group) décrivant le retentissement sur l'état général du patient. Dans cette étude, la majorité des patients présente un score ECOG à 3 (patients alités ou au fauteuil plus de la moitié de la journée). Le délai médian séparant la survenue de l'épisode et le traitement hématologique est de 13.5 jours (IQR : 3-66).

2) Présentations radiologiques :

Dans cette étude, chaque pneumopathie est évaluée par une tomodensitométrie thoracique. Un infiltrat pulmonaire est constaté pour toutes les pneumopathies. Les différents aspects radiologiques constatés sont décrits dans le ***tableau 2***. Les principaux infiltrats sont : les condensations parenchymateuses pour plus de la moitié des pneumopathies : 33 (66%) ainsi qu'un aspect de verre dépoli lors de 29 épisodes (58%). Le délai médian de réalisation du scanner depuis les premiers symptômes (fièvre ou dyspnée) est de 4 jours (IQR : 1 - 6.75). et le délai moyen de 5.16 jours.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et radiologiques des pneumopathies :

Symptômes	**N (%)**
Fièvre	47 (94)
Dyspnée	26 (52)
Toux	15 (30)
Douleur thoracique	6 (12)
Oxygèno-dépendance	25 (50)
ECOG (pneumopathie)	
- 1	2 (4)
- 2	13 (26)
- 3	22 (44)
- 4	13 (26)
Lésions radiologiques	**N (%)**
Condensation parenchymateuse	33 (66)
Atteinte interstitielle	10 (20)
Nodule(s)	12 (24)
- 1	6 (50)
- 2	1 (8.3)
- 3	0
- >3	5 (41.7)
Aspect de verre dépoli	29 (58)
Signe du halo	7 (14)
Opacité excavée	4 (8)
Epanchement pleural	19 (38)

3) *Résultats biologiques :*

Les résultats biologiques non invasifs sont présentés dans le ***tableau 3***. Plus de la moitié des pneumopathies surviennent alors que les patients sont neutropéniques et un syndrome inflammatoire biologique est présent lors de 82 % des épisodes respiratoires avec une valeur moyenne de CRP de 164 mg/L.

Concernant la PCR nasopharyngée, une seule amplification sur les 22 réalisées s'est avérée positive avec identification d'un *Bocavirus*. L'examen cytobactériologique des crachats est réalisé dans 5 cas, sans résultat positif.

Des hémocultures sont réalisées lors de 48 épisodes de pneumopathies (96%), avec des résultats positifs associés à 14 pneumopathies (29.2%). En médiane les hémocultures sont prélevées le jour de l'initiation de la fièvre (IQR : 0 – 7.75), 3.5 jours avant le scanner et 6 jours avant la fibroscopie. Dans 5 cas, le germe mis en évidence dans les hémocultures est également présent dans les prélèvements respiratoires [3 LBA (*Candida krusei, Staphylococcus aureus, Enterobacter cloacae*) et 2 BA (*Staphylococcus aureus* et *Candida glabrata*)]. Les hémocultures participent au diagnostic étiologique de 7 pneumopathies infectieuses : 4 pneumopathies fongiques, 2 bactériennes et une pneumopathie mixte à *Staphylococcus aureus* et *Pneumocystis jirovecci*. Une atteinte secondaire pulmonaire de type Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (SDRA) associée à une bactériémie est également identifiée. A six reprises le germe identifié dans les hémocultures n'est pas retenu comme associé à l'atteinte respiratoire. Ces bactéries non considérées comme responsables de la pneumopathie sont : trois staphylocoques à coagulase négative, deux *Escherichia coli* et un streptocoque du groupe A.

Le dosage du galactomannane plasmatique réalisé lors de 43 pneumopathies (86%), n'est positif que dans 2 cas. La PCR *Aspergillus sp.* réalisée à 30 reprises est positive pour 1 pneumopathie et 2 pneumopathies sont associées à une PCR Mucorale positive sur le sérum.

Tableau 3 : Examens non invasifs biologiques

Examens biologiques	Examens pathologiques constatés par pneumopathie, N (%)
Leucopénie [valeur ≤ 1G/L]	23 (46) [moyenne = 0.5 G/L]
Neutropénie [valeur ≤ à 0.5G/L]	27 (54) [moyenne = 0.06 G/L]
CRP supérieure à 50 mg/L	41 (82)
- Valeur moyenne (mg/L) [min-max]	164.3 [42-413]
Hémocultures	48 (96)
- Hémocultures positives	14 (29.2)
- Germes	
⇨ Bactéries	10 S*taphylococcus aureus (2), Escherichia coli (2), Staphylococcus haemolyticus (3), Streptococcus groupe A (1), Staphylococcus lugdunensis (1) Enterobacter cloacae (1)*
⇨ Fongiques	3 *Candida dubliniensis, Candida krusei, Candida glabrata*
⇨ Polymicrobienne	1 C*andida tropicalis, Candida kefyr*
Antigènémies aspergillaires (seuil 0.5)	43 (86)
- Positives	2
Dosage du Beta D glucane	7 (14)
- Positif	0
PCR Aspergillaire	30 (60)
- Positive	1
PCR Mucorales	6
- Positives	3
PCR CMV (copies/mL)	26 (52)
- Positive	0
PCR EBV (copies/mL)	22 (44)
- Positives	4
PCR virale nasopharyngée (copies/mL)	22 (44)
- Positive	1 *Bocavirus*

C. Traitements anti- infectieux :

Un traitement antibiotique est prescrit avant la réalisation de 46 fibroscopies (92%). Le principal antibiotique employé est la piperacilline-tazobactam (31, 62%). Le délai médian d'introduction est de 1 jour après l'initiation des symptômes (IQR : -0.5 - 2), et de 5 jours avant le LBA (IQR : -8.25 - -3). Le traitement comporte également dans plus de la moitié des cas (60%) un anti fongique majoritairement du voriconazole (16, 32%). Les médianes d'introduction des antifongiques sont de 2 jours après le début des symptômes (IQR : - 2.75-7.25) et 4 jours avant le LBA (IQR : -8.25 - -1). L'utilisation d'antiviraux et d'anti parasitaires (cotrimoxazole) bien que moins fréquente est également notée pour respectivement 30% et 8% des pneumopathies.

D. Résultats des fibroscopies bronchiques :

Les différents paramètres concernant les LBA sont résumés dans le ***tableau 4*.** Les délais médians de réalisation du LBA depuis le début des symptômes et la tomodensitométrie thoracique sont respectivement de 6 jours (IQR : 3-8) et de 1 jours (IQR : 1-3) et les délais moyens de 7.46 jours et 2.46. Le pourcentage médian de liquide total récupéré est de 37.5 % du liquide instillé (IQR : 25-48.5) en faveur de prélèvements de qualité suffisante. Pour 11 lavages broncho-alvéolaires, le compte rendu de la fibroscopie n'est pas accessible (fibroscopies réalisées en réanimation). Lorsque disponible, la localisation du lavage correspond aux lésions scanographiques pour 94.8% des pneumopathies.

Une culture bactériologique est réalisée sur 46 LBA, dont 7 positives. Une culture mycologique est effectuée sur 47 lavages dont 8 positives. La recherche virologique par PCR

est positive sur 9 lavages parmi les 44 qui en ont bénéficié. Les différents micro-organismes mis en évidence sont présentés dans le ***tableau 5***. Les micro-organismes les plus fréquemment identifiés sont : *Candida albicans* (9*), rhinovirus* (4) et S*taphylococcus aureus* (3).

La recherche d'antigène galactomannane est réalisée dans 18 broncho-aspirations et 42 LBA (seuil > 1) avec respectivement 13 et 7 prélèvements positifs. La PCR *Aspergillus* est effectuée lors de 8 lavages, sans résultats positifs. Une PCR *Pneumocysti*s est réalisée sur 41 LBA (82%) et s'est avérée positive dans 7 cas. Concernant les deux patients présentant une PCR Mucorale positive sur sérum, les amplifications sur prélèvements respiratoires : biopsie pulmonaire pour l'un et LBA pour le second, sont négatives.

Concernant les amplifications virales réalisées sur le LBA, 9 PCR sont positives. Pour deux LBA, le dosage du galactomannane est également positif classant les pneumopathies comme « mixtes ». Les autres résultats positifs ne sont pas identifiés comme à l'origine de la pneumopathie.

L'analyse cytologique du LBA est réalisée pour 45 pneumopathies (90%), dont 24 analyses (57.8%) caractérisées comme pathologiques. Les résultats les plus fréquemment obtenus sont l'alvéolite neutrophilique (9) et lymphocytaire (6). La présence d'une hémorragie alvéolaire isolée est constatée sur 3 LBA. La présentation détaillée des caractéristiques cytologiques selon le diagnostic retenu est affichée dans le ***tableau 5*.** Concernant l'unique pneumopathie d'origine virale isolé, la cytologie du lavage est non constitutive et aucune formule n'est réalisée.

Tableau 4 : Données de la fibroscopie bronchique :

Paramètres généraux :	**LBA, N (%)**
1) Volumes : (mL)	
- Instillés : médiane (IQR)	120 (100-120)
- Récupérés : médiane (IQR)	40 (31-40)
- Pourcentage de récupération Médiane (IQR)	37,5 (25-48,5)
2) Secrétions présentes	14 (28)
3) Zone lavée adaptée	37/39 (94.8)
Analyses microbiologiques :	**LBA, N (%)**
Broncho-aspiration	43 (86)
- Positives	11 (25.6)
Germes :	
- Fongiques	5 - *Candida albicans* (3) - *Candida glabrata* (1) - *Candida krusei* (1)
- Bactériennes	5 - *Staphylococcus aureus* (2) - *Escherichia coli* (1) - *Citrobacter koseri* (1) - *Enterococcus faecalis* (1)
- Polymicrobien	1 - *Staphylococcus aureus et Candida albicans*
Culture bactérienne du LBA	46 (92)
- Positives	7 (15.4)
- Monobactériennes	3 - *Escherichia coli* (1) - *Citrobacter koseri* (1) - *Enterococcus faecalis* (1)
- Polybactériennes	4 - *Enterobacter cloacae et Legionella pneumophila* - *Staphylococcus aureus et Haemophilus influenzae* - *Staphylococcus aureus et Mycobacterium intracellulare* - *Staphylococcus aureus et Streptococcus pneumoniae*

Virologie sur LBA	44 (88)
- Positives	9 (20.4)
- Une espèce isolée	7 - Rhinovirus *(2)* - Coronavirus bénins *(OC43, KU1) (2)* - HSV (2) - CMV (1)
- Polymicrobiens	2 - HSV, CMV, Rhinovirus - Rhinovirus, Entérovirus
Culture fongique du LBA	47 (94)
- Positives	9 (19.1)
- Une espèce isolée	8 - *Candida albicans (6)* - *Candida krusei (1)* - *Candida glabrata (1)*
- Polymicrobiens	1 - *Candida albicans, Candida glabrata et Geotrichum*
Antigènémies aspergillaires	
BA	18 (36)
- Positives	13 (72.2)
LBA	42 (84)
- Positives	7 (16.7) - Ag BA positifs : 3 - Ag BA négatifs : 4
PCR en mycologie	
PCR P*neumocystis jirovecii*	41 (82)
- Positives	7 (17.1)
PCR *Aspergillus fumigatus*	8 (16)
- Positive	0
PCR Mucorales	1
- Positive	0
Cytologie	
- Nombre total réalisé	45 (90)
- Pathologiques	24 (53.3) - Alvéolite lymphocytaire : 6 - Alvéolite à polynucléaires neutrophiles : 9 - Inflammation aigue : 3 - Alvéolite panachée : 2 - Alvéolite hémorragique : 3 - Infiltration blastique : 1

Tableau 5 : Paramètres cytologiques du LBA selon le diagnostic retenu (pneumopathie virale non représentée)

Paramètres cytologiques						
Etiologies : N (LBA analysés) / N (LBA totaux)	Totaux (45/50)	Fongiques (21/23)	Bactériennes (3/4)	Polymicrobiennes (6/6)	Non documentée (9/11)	Non infectieuses (5/5)
Volume	10 (7 - 13)	10 (7.5 - 12)	15 (10 - 25)	10 (10-13.75)	8.25 (7 – 12)	10 (10 - 15)
Nombre de cellules vivantes/mL : Médiane (IQR)	27 900 (14 625 – 45 553)	28 900 (15 825 – 43 157)	7 161 (6 714 – 7 609)	34 000 (27 000 – 44 400)	14 400 (14 400 – 22500)	49 968 (47 953 - 51 985)
Viabilité (%) : moyenne	88.7	88.2	98	89.6	82.4	96.5
Formule (%) : médiane (IQR)	36/40	20/23	1/3	5/6	7/11	4/5
Macrophages	89 (48.7 - 95)	85.5 (48.7-90.6)	95	67.5 (36.9 – 92.9)	94 (70 – 96.5)	74.5 (44.2 – 95.6)
Lymphocytes	5 (3 – 11.4)	8.7 (3.6-27.7)	2	6.5 (4.1 – 19.8)	4 (2.5 – 4.75)	3.5 (1.7 – 5)
PNN	2 (0 – 7.6)	3.5 (0.6-7.6)	3	0.5 (0.4 – 20.2)	0 (0 – 1.25)	22.7 (0.4 – 53.7)
PNEo	0	0	0	0.25 (0- 0.5)	0	0
Mastocytes	0	0	0	0	0	0
Diagnostics cytologiques : N (%)						
Normale	15 (33.3)	6 (28.6)	1 (33.3)	1 (16.7)	5 (55.5)	2 (40)
Alvéolite PNN	9 (20)	4 (19.0)	0	1 (16.7)	2 (22.2)	2 (40), 1 infiltration lymphomateuse
Alvéolite lymphocytaire	6 (13.3)	5 (23.8)	0	1 (16.7)	0	0
Alvéolite panachée	2 (4.4)	2 (9.5)	0	0 (33.4)	0	0
Hémorragique	3 (6.7)	1 (4.8)	0	2	0	0
Inflammation aigue	3 (6.7)	0	1 (33.3)	0	1 (20)	1 (20)
Non représentatif	6 (13.3)	2 (9.5)	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (20)	0
Infiltration blastique	1 (2.2)	1 (4.8)	0	0	0	0

E. Diagnostics étiologiques :

1) Diagnostic des pneumopathies :

Après applications des critères diagnostiques décrits précédemment, 34 pneumopathies infectieuses ont été documentées, 11 sont supposées infectieuses mais sans documentation microbiologique, 4 sont des pneumopathies non infectieuses et dans 1 cas, aucun diagnostic n'a été retenu, ***tableau 6***. Parmi les pneumopathies infectieuses, 27 pneumopathies sont associées à 1 seul germe : 3 bactériennes, 23 fongiques, 1 virale. Six pneumopathies sont polymicrobiennes.

Une pneumopathie mono bactérienne est identifiée chez 2 patients. Une infection poly bactériennes est évoquée chez 2 patients.

Les vingt-trois pneumopathies associées à l'identification d'une espèce fongique isolée regroupent 12 aspergilloses invasives, 3 pneumocystoses, 4 pneumopathies candidosiques et 2 mucormycoses. Deux épisodes respiratoires sont attribués à une infection combinant une aspergillose invasive et une pneumocystose. Le principal diagnostic évoqué dans cette étude est l'aspergillose invasive évoquée pour 18 pneumopathies (12 isolés et 6 associés à un second micro-organisme), dont 9 classées comme aspergillose invasive probable et 9 comme AI possible selon les critères de l'l'EORTC/MSG.

Une origine virale isolée est identifiée pour 1 pneumopathies.

Six pneumopathies, identifiées comme « mixtes » sont associées à l'identification de plusieurs micro-organismes.

Une origine non infectieuse est évoquée pour 4 pneumopathies : exacerbation de PID, toxicité de la Cordarone, SDRA sur bactériémie, infiltration lymphomateuse. L'analyse cytologique a permis l'identification d'une infiltration lymphomateuse et d'une infiltration blastique (associée à une pneumopathie candidosique).

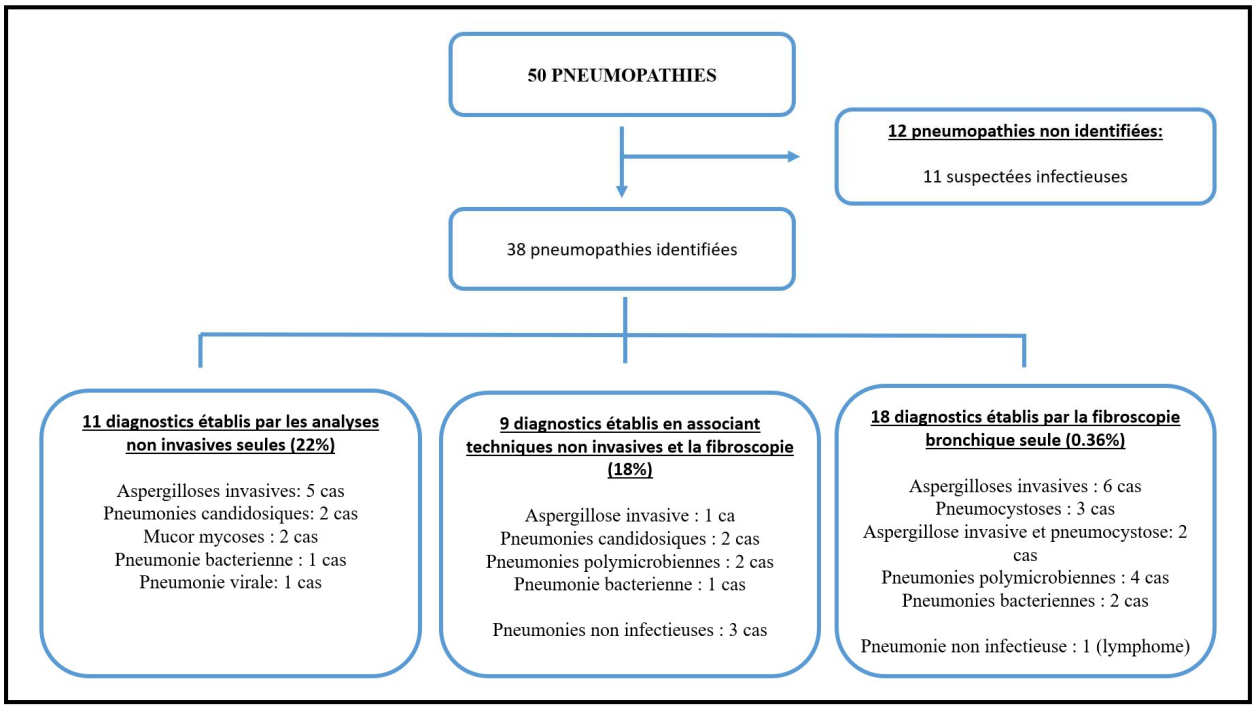
Tableau 6 : Diagnostics retenus :

Pneumopathies infectieuses	LBA 45, N (%)
a) Identifiées	34 (68%)
- Bactériennes	4 (12) - *Staphylococcus aureus* (1) - *Pseudomonas aeruginosa* (1) - *Polybactériennes (2)* *Staphylococcus aureus et Haemophilus influenzae* *Staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae*
- Fongiques	23 (46) - Aspergillose (12) - Mucor mycose (2) - *Candida glabrata* (1) - *Candida dubliniensis (1)* - *Candida albicans (1)* - *Candida krusei (1)* - Pneumocystose (3) - Polymicrobiennes (2) : *Aspergillus sp, Pneumocystis jirovecii*
- Virale	1 (2) - *Bocavirus (1)*
- Mixtes	6 (12) - Herpes, aspergillose invasive - Rhinovirus, Aspergillose invasive - *Escherichia coli, Pneumocystis jirovecii* - *Staphylococcus aureus, Pneumocystis jirovecii* - *Enterobacter cloacae, Legionella pneumophila,* aspergillose invasive - *Staphylococcus aureus, Mycobacterium intracellulare,* aspergillose invasive
b) Non documentées	11 (22)
Pneumopathies non infectieuses	
- Diagnostics	4 (8) - Cordarone (1) - Lymphome (1) - Exacerbation de PID (1) - Syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) sur sepsis (1)
Non identifiée	1

2) *Apport diagnostique globale du LBA :*

L'apport de la fibroscopie dans la stratégie diagnostique de ces patients est constaté pour 27 patients soit 71% des pneumopathies identifiées. Parmi ces pneumopathies, on constate 23 causes infectieuses et 4 origines non infectieuses. De plus, pour dix-huit pneumopathies (47% des pneumopathies identifiées), le diagnostic repose exclusivement sur les résultats de la bronchoscopie. Neuf diagnostics sont réalisés grâce à l'association des résultats des examens non invasifs et de la fibroscopie. Les examens non invasifs permettent un diagnostic pour 11 pneumopathies sans apport du LBA ni de la BA. L'utilité diagnostique de la fibroscopie bronchique pour les pneumopathies infectieuses est présentée dans la ***figure 4***.

Figure 4 : Utilité diagnostique des procédures invasives et non invasives



3) *Apport diagnostic spécifique du LBA :*

La synthèse des différents résultats de la stratégie diagnostique et de la place du LBA est détaillée dans les ***tableaux 7***, déclinée par famille de pathogène

L'aspergillose invasive est l'infection pulmonaire la plus représentée dans cette étude. Les résultats de la fibroscopie bronchique ont participé au diagnostic étiologique pour 13 des 18 cas d'Aspergillose pulmonaire invasive (72.2%), résultats de la BA et du LBA compris. Le diagnostic est évoqué grâce aux seuls résultats du LBA pour 12 des 13 patients (***tableau 7a)***.

Concernant les cas de pneumopathies candidosiques ***(tableau 7b)***, le diagnostic est évoqué devant la présence d'hémocultures positives pour tous les patients. La culture fongique du LBA et de la BA a permis de confirmer le diagnostic pour 2 pneumopathies (50%).

Pour les 7 cas de pneumocystoses, aucune recherche sur prélèvement respiratoire non invasif ni dosage du beta-D glucane n'a été effectué. Ainsi le LBA est le seul examen ayant permis le diagnostic microbiologique pour ces 7 patients (***tableau 7c)***.

Concernant les deux diagnostics de mucormycoses pulmonaires, les PCR sur sérum sont positives à 2 reprises pour 1 patient et 1 fois pour le second. L'analyse des prélèvements respiratoires (biopsie pulmonaire et LBA) n'a pas permis de confirmer le diagnostic.

Tableaux 7a : Résultats de la stratégie diagnostique des patients avec diagnostic d'Aspergillose invasive (NR : non réalisé, EP : épanchement pleural)

Patient	Scanner thoracique	GM sérum	B-D-glucane	PCR *Aspergillus*	GM BA	GM LBA	Culture fongique	Cytologie du LBA	Diagnostic d'infection fongique invasive
1	Nodule (1), verre dépoli, signe du halo	Négatif	NR	Négative : Sérum	Positif 2.04	NR	NR	Normale	Possible
5	Condensations, EP	Négatif	NR	NR	Positif : 3.5	Négatif	Absence d'*Aspergillus sp*	Normale	Possible
6	Condensations, nodule (>3), verre dépoli, EP	Négatif	NR	Négative Sérum	NR	Négatif	Absence d'*Aspergillus sp*	Hémorragique	Possible (scanner)
9	Condensations,	Positif 2.015	NR	Négative Sérum	Positif 3.5	NR	Absence d'*Aspergillus sp*	NR	Probable
10	Nodules (>3),	Négatif	NR	Négative Sérum	Positif 3.5	Négatif	Absence d'*Aspergillus sp*	Normale	Possible
11	Nodules (>3)	Négatif	NR	Positive Sérum	NR	Négatif	Absence d'*Aspergillus sp*	Normale	Possible
13	Condensations, EP	Négatif	NR	Négative	NR	Positif 1.267	NR	Non contributive	Probable
14	Condensations, nodules (2), EP	Positif 3.2	NR	Négative Sérum	NR	NR	Absence d'*Aspergillus sp*	Alvéolite à PNN	Probable
16	Condensation, verre dépoli	Négatif	NR	Négative sérum	Positif 3.5	Positif 3.5	NR	Alvéolite lymphocytaire et PNN	Probable
17	Verre dépoli	Négatif	NR	NR	Négatif	Négatif	Absence d'*Aspergillus sp*	Alvéolite à PNN	Possible (scanner)
18	Verre dépoli	Négatif	NR	Négative Sérum	Positif 1.237	Négatif	NR	Alvéolite lymphocytaire	Possible
24	Condensations, verre dépoli, signe du halo	Négatif	Négatif	Négative Sérum	NR	Positif 4.24	Absence d'*Aspergillus sp*	NR	Probable
27	Condensations, nodule (1), verre dépoli	Négatif	NR	Négative Sérum	NR	Négatif	Absence d'*Aspergillus sp*	Alvéolite lymphocytaire	Possible (scanner)
29	Condensation, signe du halo	Négatif	NR	Négative Sérum	Positif 1.53	Négatif	Absence d'*Aspergillus sp*	Normale	Possible
32	Condensations, verre dépoli	Négatif	NR	Négative Sérum	NR	Positif 1.169	Absence d'*Aspergillus sp*	Normale	Probable
46	Nodules (3), verre dépoli, signe du Halo	Négatif	NR	Négative LBA	Positif 1	Positif 1.304	Absence d'*Aspergillus sp*	Alvéolite à PNN	Probable
39	Condensations, nodule (1), verre dépoli	NR	NR	Négative LBA	NR	Positif 1.21	Absence d'*Aspergillus sp*	Alvéolite à PNN	Probable
48	Condensations, verre dépoli	Négatif	Négatif	Négative LBA	Positif 3.5	Positif 3.5	Absence d'*Aspergillus sp*	Normale	Probable
Total	18/18 (100%)	2/17(11.7%)	0/2	1/16(6.2%)	9/10(90%)	7/15(46.7%)	0/14	7/16 (43.7%)	Possible/Probable :9/9

Tableaux 7b : Résultats de la stratégie diagnostique des patients avec diagnostic de pneumopathie fongique à *Candida sp.* (NR : non réalisé)

Patient	Scanner	CRP> 50 mg/L	Hémocultures	BD glucane	Broncho-aspiration	Mycologie du LBA	Cytologie	Diagnostic retenu
2	Nodule, Verre dépoli Epanchement pleural	134	Positive *Candida krusei*	NR	*Candida krusei*	*Candida krusei*	Normale	Mycologique *Candida krusei*
3	Condensation Lésion interstitielle Epanchement pleural	377	Positive *Candida dubliniensis*	NR	NR	Négative	Normale	Mycologique *Candida dubliniensis*
19	Condensation	150	Positive *Candida glabrata*	NR	*Candida glabrata*	*Candida glabrata*	Normale	Mycologique *Candida glabrata*
44	Condensation	218	Positive *Candida kefyr*	NR	Négative	Négative	Alvéolite hémorragique	Mixte Infiltration blastique et candida
TOTAL	4/4	4/4	4/4		2/4	2/4	1/4	Mixte 1/4

Tableaux 7c : Résultats de la stratégie diagnostique des patients avec diagnostic de pneumocystose (NR : non réalisé)

Patient	Scanner	CRP> 50 mg/L	BD glucane	PCR sur LBA	Cytologie	Diagnostic retenu
8	Verre dépoli	94	NR	Positive	Alvéolite Neutrophilique	Pneumocystose
31	Condensation, signe du Halo	82	NR	Positive	Alvéolite lymphocytaire	Pneumocystose
32	Condensation, verre dépoli	52	NR	Positive	Alvéolite lymphocytaire	Pneumocystose et Aspergillose invasive
39	>3 nodules, verre dépoli Signe du Halo	109	NR	Positive	Alvéolite lymphocytaire	Pneumocystose et Aspergillose invasive
41	Lésions interstitielles	85	NR	Positive	Alvéolite lymphocytaire	Pneumocystose et *Staphylococcus aureus*
45	Verre dépoli	208	NR	Positive	Alvéolite panachée	Pneumocystose
49	Condensation Lésions interstitielles Epanchement pleural	171	NR	Positive	Alvéolite hémorragique et neutrophilique	Pneumocystose et *Escherichia coli*
TOTAL	7/7	7/7	0	7/7	7/7	Mixtes : 4/7

Une origine bactérienne est retenue de manière isolée pour 4 pneumopathies dont 2 polybacteriennes. Concernant les pneumopathies pluri-bactériennes, l'identification microbiologique est réalisée sur les deux lavages broncho-alvéolaires. Pour ces deux patients, les hémocultures se sont avérées négatives. Au total, quatre des 8 pneumopathies (50%) associées au moins partiellement à une atteinte bactérienne sont identifiées grâce à l'apport du LBA seul comme représenté sur le ***tableau 7d.*** Pour un patient, le diagnostic de pneumopathie excavée à *Pseudomonas aeruginosa* est retenu devant les antécédents microbiologiques et l'évolution favorable sous antibiothérapie adaptée. Les quatre pneumopathies dites « mixtes » associent l'identification d'au minimum un espèce bactérienne et d'une espèce fongique : 2 pneumocystoses et 2 aspergillose invasive

Dans cette étude, trois pneumopathies sont associées à une pneumopathie virale : 1 atteinte isolée et 2 pneumopathies associant une aspergillose invasive. Concernant la pneumopathie virale isolée, le diagnostic est effectué grâce à la PCR nasopharyngée. Concernant les deux pneumopathies mixtes, l'amplification du génome virale sur le LBA a permis l'identification d'un *herpes virus* et d'un r*hinovirus* pour deux patients n'ayant pas bénéficié d'une recherche nasopharyngée (***tableau 7e).***

Pour les quatre pneumopathies non infectieuses, les lavages bronchoalvéolaires réalisés ont permis d'éliminer une origine infectieuse chez les 4 patients. Pour un patient, une infiltration lymphomateuse est évoquée grâce à l'analyse cytologique. Une infiltration blastique est constatée chez un patient présentant une pneumopathie candidosique.

Tableaux 7d : Résultats de la stratégie diagnostique des patients avec diagnostic de pneumopathie bactérienne (NR : non réalisé)

Patient	Scanner	CRP > 50	Hémocultures	ECBC	Aspiration bronchique	Bactériologie LBA	Cytologie LBA	Diagnostic retenu	Pluri-bactérienne
7	Condensation Opacité excavée	72	Négative	NR	Négative	Négative	Inflammation aigue	Bactérienne *Pseudomonas aeruginosa*	Non
13	Condensation Epanchement pleural	413	*Enterobacter cloacae*	Négative	Négative	*Enterobacter cloacae*	Non contributive	Mixte *Enterobacter cloacae, Legionella pneumophila,* Aspergillose invasive	Oui
22	Condensation, lésion interstitielle, verre dépoli, épanchement pleural	212	Négative	NR	NR	*Staphylococcus Aureus, Escherichia coli*	NR	Bactérienne *Staphylococcus aureus, Escherichia coli*	Oui
36	Condensation	135	*Staphylococcus aureus*	NR	*Staphylococcus aureus*	Négative	Normale	Bactérienne *Staphylococcus aureus,*	Non
41	Lésion interstitielle, verre dépoli	85	*Staphylococcus aureus*	NR	*Staphylococcus aureus Candida albicans*	Négative	Alvéolite lymphocytaire	Mixte *Staphylococcus aureus,* Pneumocystose	Non
46	Condensation, nodule	256	Négative	NR	*Staphylococcus aureus*	SAMS, *Mycobacterieum intracellulare*	Alvéolite à PNN	Mixte *Staphylococcus aureus, Mycobacterieum intracellulare,* Aspergillose invasive	Oui
49	Condensation, lésion interstitielle, épanchement pleural	171	Négative	NR	*Candida albicans*	*Escherichia Coli*	Alvéolite hémorragique	Mixte *Escherichia Coli,* Pneumocystose	Non
50	Condensation	204	Négative	NR	Négative	*Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae*	Alvéolite hémorragique	Bactérienne *Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae*	Oui
TOTAL	8/8	8/8	3/8	0/8	3/8	5/8	5/8	Bactériennes : 4/8 Mixtes : 4/8	**4/8 LBA ¾**

Tableaux 7e : Résultats de la stratégie diagnostique pour les pneumopathie virale (NR : non réalisé)

Patient	Scanner	CRP> 50 mg/L	PCR nasopharynx	Virologie du LBA	Cytologie	Diagnostic retenu
1	Nodule (1) Verre dépoli Signe du halo	159	NR	Positive : Herpes virus	Normale	Mixte : Herpes virus Aspergillose invasive
5	Condensation Epanchement pleural	151	NR	Positive *Rhinovirus*	Normale	Mixte Rhinovirus Aspergillose invasive
20	Condensation Nodule Verre dépoli Opacité excavée	NR	Positive *Bocavirus*	NR	Normal	Virale
TOTAL	3/3	2/2	1/1	2/2	0/3	Mixtes 2/3

4) *Analyse du second LBA :*

Pour les quatre patients ayant bénéficié d'un second LBA dans les 15 jours suivant le premier examen, malgré l'origine infectieuse suspectée aucun diagnostic n'est retenu pour un patient (récidive de la fièvre à 7 jours). Le second LBA est concluant pour deux patients présentant une récidive de la fièvre à 9 et 15 jours sans identification sur le premier examen. Dans ces deux situations le second LBA permet l'identification d'une aspergillose invasive, un des deux patients présente également une pneumocystose. Le dernier patient bénéficie d'un second LBA devant la persistance de la fièvre à 13 jours, les deux LBA concluent à une identification microbiologique différente : pneumocystose puis aspergillose invasive.

Pour les deux LBA réalisés à plus de 15 jours (25 et 188 jours), l'identification microbiologique est différente dans un cas : pneumopathie virale à *Bocavirus* puis pneumopathie non infectieuse (toxicité de la Cordarone). Pour le deuxième patient, aucune identification microbiologique n'est réalisée grâce au second LBA.

5) *Diagnostic selon le délai depuis l'allogreffe et l'induction :*

Dix-neuf pneumopathies sont survenues post allogreffe : 10 dans les 100 premiers jours, 6 dans la premières années et 3 après un an. Dans cette population, la proportion d'infection fongiques diminue lorsque le délai depuis l'allogreffe augmente : 70% avant 100 jours, 50% entre 100 et 365 jours, 33% après 1 an. Parallèlement, le pourcentage de pneumopathie non infectieuses augmente de 10% à 33%. De même le risque d'infection fongique est de 53% dans le mois suivant l'induction et diminue à 33% après un mois. Pour les 21 pneumopathies manifestées dans le cadre d'une induction et réinduction, 16 sont survenues lors du premier mois (8 pneumopathies fongiques, 3 pneumopathies bactériennes, une pneumopathie mixte et 4 pneumopathies non documentées).

F. Suivi des patients :

Une modification de la prise en charge est constatée après 31 fibroscopies soit 62% des LBA. Dix neufs patients bénéficient ainsi de l'introduction d'un nouvel agent anti infectieux, un relais thérapeutique est effectué chez 3 patients et un traitement est suspendu chez 9 patients.

La poursuite du traitement hématologique est évaluable chez 34 patients. L'épisode infectieux est ainsi associé à un retard du traitement hématologique pour 5 patients (11.4%) avec un délai médian de 35 jours (IQR : 20-49).

La mortalité dans cette étude est de 25% (11/44) dont 8 décès (13.6 %) attribués à la pneumopathie avec un délai médian de survenue depuis les débuts des symptômes de 26 jours (IQR : 22-33.5).

DISCUSSION

A. Caractéristiques de la population :

Concernant la démographie de la population étudiée, on constate une prédominance masculine (61.4 %). La principale pathologie représentée est la leucémie aigüe (47.8%). La majorité des évènements respiratoires est survenue au cours d'une neutropénie prolongée (19 dans le mois suivant l'induction). Dans la littérature, en 2007 une étude visant à analyser les facteurs de risques de bactériémies et de pneumonies chez les patients neutropéniques post greffes de cellules souches (allogreffes et autogreffes) a été réalisée en Europe (42). Sur les 1616 patients inclus, les facteurs de risque reconnus pour la septicémie sont le sexe masculin et la leucémie aigüe. La pneumonie est pour sa part associée à l'allogreffe de donneur non apparenté.

Dans notre étude, 54 % des pneumonies surviennent alors que les patients sont neutropéniques. Une première approche de la relation quantitative entre le taux de leucocytes circulants et l'infection chez les patients atteints de leucémie aiguë a été réalisée dès 1966 (43). Dans cette étude, le risque de développer une infection sévère a été évalué à différents taux de leucocytes grâce au nombre d'épisodes infectieux sévères survenus pour 1 000 jours. Ce risque était maximal pour un taux de granulocytes inférieur à 100/mm^3 (43 épisodes d'infections sévères pour 1 000 jours) et diminuait fortement avec l'augmentation du taux de granulocytes. Dans notre étude, 19 épisodes de pneumopathies surviennent post allogreffe, 10 dans les 100 jours, 6 entre 100 jours et 1 an et 3 plus d'un an post allogreffe (1 pneumopathie virale, une pneumocystose et une pneumopathie non infectieuse). Ces données sont en accord avec une étude prospective (44) réalisée sur 175 patients greffés de CSH (96 autogreffes et 79 allogreffes), montrant sur les 50 épisodes de pneumopathies infectieuses : 56% dans les 3

premiers mois, 38% entre 3 mois et 1 an et 6 % après un an. Les complications pulmonaires non infectieuses sont également plus fréquentes lors des trois premiers mois : 76% contre 0% après 1 an.

Dans notre étude, le principal signe clinique est la fièvre, présente lors de 94% des épisodes de pneumopathies et n'est associée à une symptomatologie respiratoire que pour la moitié de l'échantillon. La prédominance de la fièvre dans les présentations cliniques des patients neutropéniques est bien décrite dans la littérature (45-47). Une étude chez 344 patients neutropéniques, dont 167 patients atteints d'une leucémie aigüe, montre une variation des présentations cliniques selon le taux de neutrophiles (48). En effet, lorsque que ce dernier est inférieur à 100/mm^3 la prévalence de la fièvre augmente tandis que celles de la toux et des expectorations diminuent (respectivement : $p = 0.002$ et $p= 0.003$). Une étude rétrospective publiée en 2019 (49) évaluant l'utilité du LBA chez les patients immunodéprimés (dont 92 hémopathies malignes) présentant un infiltrat pulmonaire sur le scanner thoracique confirme ces données. Parmi ces patients, 67.3% présentaient de la fièvre, 53.5% une toux et 36.4% une dyspnée.

B. Apport des techniques non invasives :

1) La tomodensitométrie :

Dans cette étude, la totalité des patients ont bénéficié d'une tomodensitométrie thoracique. Le délai médian de réalisation du scanner est de 4 jours après le début des symptômes. Les lésions les plus fréquemment retrouvées sont les condensations parenchymateuses et l'aspect de verre dépoli chez plus de la moitié des patients.

Dans la littérature, l'apport du scanner thoracique pour la détection précoce des pneumonies chez les patients neutropéniques est évalué dès 1998 (50). Cent douze patients neutropéniques ont été inclus dont 54 greffes de CSH (autogreffes et allogreffes). Ils ont bénéficié d'un scanner thoracique à 48h d'une fièvre nue persistante. Dans cette série, la sensibilité et la spécificité du scanner thoracique sont respectivement de 87% et 57% pour tous les patients et de 88% et 67% chez les greffés de CSH. De plus, il est estimé que l'utilisation du scanner permet de gagner 5 jours en comparaison de la radiographie thoracique pour le diagnostic de pneumopathie chez ces patients. La qualité d'image de la tomodensitométrie à ultra-basse dose (ULDCT) et sa performance pour établir un diagnostic spécifique de pneumonie chez les patients neutropéniques fébriles atteints d'une hémopathie maligne (207 patients dont 113 LAM) ont été étudiées (51). Trois radiologues expérimentés devaient conclure pour chaque pneumonie sur l'origine infectieuse de l'atteinte respiratoire et sur le diagnostic étiologique probable entre les pneumonies fongiques dont la pneumocystose, virales et bactériennes. La sensibilité des 3 examinateurs variait entre 61 et 65%. Le scanner thoracique joue donc un rôle important dans la stratégie diagnostique chez les patients d'hématologie.

2) *Réalisation des prélèvements respiratoires non invasifs :*

Certains patients ont bénéficié de prélèvements respiratoires non invasifs comprenant la réalisation de PCR nasopharyngée (multiplex, SARS-CoV2, grippe). Cette recherche est effectuée pour 22 pneumopathies avec 1 prélèvement positif et significatif à *Bocavirus*. Concernant l'analyse microbiologique des crachats, elle est réalisée de manière non induite chez 5 patients soit 10% de l'échantillon et n'a pas permis d'identifier un pathogène d'intérêt. L'intérêt de ces prélèvements semble donc limité dans notre étude, cependant difficilement interprétable compte tenu du faible nombre de prélèvements réalisés.

Concernant la pneumonie communautaire dans la population générale, une méta-analyse publiée en 1996 (52) montrait une grande variabilité de la sensibilité et de la spécificité de l'examen cytobactériologique des crachats respectivement de 15% à 100% et de 11% et 100%. Pour les patients d'hématologie, une étude multicentrique randomisée réalisée par *Azoulay et al* (53) a été publiée en 2010. Le but de ce travail était d'évaluer la place des techniques non invasives (scanner thoracique, ECBC, sérologie, antigènémies…) et de la fibroscopie bronchique pour le diagnostic étiologique des détresses respiratoires chez les patients d'oncohématologie. Un total de 219 patients dont 106 dans le groupe « prise en charge initiale non invasive » ont été analysés. Le même nombre de pneumopathies restaient sans diagnostic dans les deux groupes (23 pneumopathies). L'analyse des expectorations participait au diagnostic pour 41 patients (194 examens cytobactériologiques réalisés au total).

Un des facteurs pouvant également limiter l'identification microbiologique dans les expectorations est leurs caractères non induites dans notre analyse. En effet, plusieurs études réalisées notamment chez les enfants atteints de pathologies chroniques respiratoires (54, 55) ont montré une bonne corrélation cytologique et bactériologique entre expectorations induites

et LBA. Chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la sensibilité et la spécificité des expectorations induites dans le diagnostic de pneumopathie communautaire étaient respectivement de 60% et 40% (VPP 80% et VPN 20%) (56). Pour le diagnostic de pneumocystose, l'utilité des crachats induits chez les patients immunodéprimés infectés par le VIH est bien connue (57), et un étude publiée en 2003 (58) est en faveur d'une utilité étendue à tous les patients immunodéprimés. Dans cette étude (58), l'ensemble des crachats induits réalisés pour la recherche de *Pneumocystis jirovecii* a été étudié soit 227 examens dont 69% réalisés chez des patients non VIH (156) (50 hémopathies malignes, 30 greffes de CSH). Sur ces prélèvements, six étaient positives (4%).

Dans notre étude, le lavage broncho-alvéolaire est le seul prélèvement sur lequel les PCR *Pneumocystis jirovecii* sont réalisées, aucune recherche n'a été effectuée sur prélèvements non invasifs.

3) *Hémocultures :*

Les hémocultures sont réalisées lors de 48 épisodes de pneumopathies, avec 14 résultats positifs dont 10 bactériémies et 4 fongémies. Parmi les hémocultures positives, sept identifient un micro-organisme considéré comme responsable de la pneumopathie. Contrairement à ces hémocultures, sept ne sont pas liées à l'épisode respiratoire.

Dans la population générale, une étude réalisée sur 456 pneumopathies aigues communautaires (59) a identifié une bactériémie associée lors de 30 pneumonies (6.6%). La prévalence était plus importante en cas de pneumonies sévères (14.7%). Parmi ces bactériémies seulement 17 étaient liées à la pneumopathie (3.7%). Concernant les patients neutropéniques, une évaluation de l'apport diagnostique et thérapeutique de la fibroscopie bronchique chez 35 patients neutropéniques dont 25 présentant une hémopathie maligne avait montré une

implication minime des hémocultures (30). En effet, dans cette étude tous les patients avaient bénéficié de plusieurs séries d'hémocultures et seulement 2 avaient permis l'identification d'un organisme responsable de la fièvre et des anomalies radiologiques (*Pseudomonas aeruginosa et Stenotrophomonas maltophilia*). Dans l'étude publiée en 2010 comparant les techniques invasives et non invasives chez les patients neutropéniques (53), des hémocultures avaient été effectuées pour tous les patients. Sur les 219 réalisées, 27 étaient positives dont 25 impliquées dans le diagnostic de la pneumopathie.

C. Apport de la fibroscopie bronchique :

1) *Apport du LBA dans la stratégie diagnostique globale :*

Pneumopathies infectieuses :

Dans cette étude, sur les 50 pneumopathies étudiées 45 sont attribuées à une pneumopathie infectieuse et 5 à une atteinte non infectieuse. Parmi les 45 pneumonies, une identification microbiologique est possible pour 34 épisodes respiratoires. Les résultats du LBA et de la BA sont significatifs pour 23 des 45 pneumopathies identifiées comme infectieuses (51.1%). La fibroscopie est le seul examen ayant permis l'identification microbiologique pour 17 pneumopathies infectieuses dont 11 infections fongiques L'apport des méthodes invasives et non invasives est illustré sur la ***figure 5.***

Dans la littérature, une étude prospective et observationnelle réalisée en 2008 incluant 146 patients d'onco-hématologique présentant une détresse respiratoire objectivait une rentabilité diagnostique de 33.7 % pour la fibroscopie seule et de 54.6% pour les prélèvements non invasifs (60). Cependant dans cette étude réalisée en soins intensifs, les crachats induits à

la recherche de *Pneumocystis jirovecii* ainsi que les aspirations nasopharyngées étaient plus répandues que dans notre étude avec des résultats positifs pour respectivement 24 et 18 patients. Lors d'une étude publiée en 2016 regroupant 151 LBA réalisés chez 133 patients d'hématologie (46% LAM, 35% d'allogreffe), un diagnostic microbiologique avait pu être retenu chez 59 patients (61). Le diagnostic reposait uniquement sur le LBA pour 27 patients (18%), sur l'association LBA et méthodes non invasives pour 11 patients (7%) et 21 diagnostics reposaient sur les méthodes non invasives seules (14%). L'évaluation de 26 fibroscopies réalisées chez des patients neutropéniques fébriles présentant un infiltrat pulmonaire montrait des résultats similaires (62). Le diagnostic microbiologique était possible grâce au LBA pour 6 patients (23%). Les 20 diagnostics restants (13 pneumopathies fongiques), ont été posés grâce aux techniques non invasives. Dans une étude rétrospective monocentrique (63) regroupant 244 bronchoscopies chez des patients présentant une hémopathie maligne (52% leucémies aigues), un résultat microbiologique positifs était mis en évidence lors de 173 (70.3%) fibroscopies. Parmi ces résultats positifs 118 étaient considérés comme agents pathogènes responsables (47.9%) dont 83 bactéries, 46 fungi et 2 virus.

i. Pneumopathies non infectieuses :

Parmi les pneumopathies non infectieuses, la mise en évidence d'anomalie cytologique sur le lavage a permis d'évoquer une infiltration lymphomateuse et blastique. L'apport du LBA ne se limite donc pas aux pneumonies infectieuses. Une étude multicentrique évaluant la fibroscopie bronchique chez 148 patients d'onco-hématologique dont 45 greffés de CSH montrait parmi les 41 diagnostic établis seulement grâce au LBA 3 pneumopathies malignes, 3 cas de toxicités pulmonaires liées aux médicaments et 9 hémorragies alvéolaires diffuses (60).

2) *Implication dans la stratégie diagnostique des pneumopathies infectieuses :*

i. *Aspergillose invasive :*

Sur les 50 pneumopathies incluses dans notre étude, le diagnostic d'aspergillose pulmonaire est retenu lors de 18 pneumopathies soit 36 % des pneumopathies infectieuses et 52.9 % des pneumonies avec identification microbiologique.

Concernant les données non invasives, les anomalies scanographiques : verre dépoli et signe du halo sont identifiés sur respectivement 12 (66.7%) et 4 (22.2%) scanners thoraciques. Dans la littérature, l'évaluation du scanner thoracique (64) dans le diagnostic d'Aspergillose invasive prouvée (diagnostic histologique) a été réalisée chez 25 patients neutropéniques (chimiothérapie myelo-ablatives). Ces patients bénéficiaient de scanners thoraciques répétés aux J0 de la fièvre puis J3, J7 et J14. Dans l'ordre chronologie, le signe du Halo et le verre dépoli étaient présents respectivement chez 96%, 68%, 22% ,19% et pour 0, 8%, 28% et 63%. Dans notre étude, le délai médian de réalisation du scanner thoracique était de 4 jours pouvant expliquer ces différences.

Sur le plan biologique, les prélèvements non invasifs ont permis d'évoquer le diagnostic chez 3 patients (2 antigènémies galactomannanes positives et une PCR *Aspergillus sp*). Le dosage du Beta-D-Glucane réalisé chez deux patients, n'a pas été contributif.

Les données de la fibroscopie bronchique permettent d'évoquer le diagnostic chez 13 patients grâce au dosage du galactomannane : positif sur 9 broncho-aspirations et 7 lavages broncho alvéolaire. De plus l'analyse des prélèvements respiratoires était le seul examen positif pour 12 des 18 patients (66.7%). Dans cette étude, nous avons décompté 9 aspergilloses invasives probables et 9 possibles dont 3 pour lesquels le diagnostic repose sur les anomalies radiologiques dans un contexte d'immunodépression sous-jacente, sans donnée

microbiologique associée. La cytologie du lavage broncho-alvéolaire semble aussi être intéressante puisqu'elle est décrite comme pathologique pour la moitié des cas d'aspergilloses (7/16). En effet, on dénombre 5 patients présentant une infiltration à PNN du LBA, ceci alors que plus de la moitié des pneumopathies sont survenues chez des patients neutropéniques. Les profils cytologiques demeurent donc pathologique dans cette population, comme montrait par *Cordonnier et al (65).*Dans notre étude, aucune culture du LBA n'a permis l'identification *d'Aspergillus sp.* L'apport des différentes analyses du LBA, a été évalué lors d'une étude française prospective regroupant 555 LBA réalisés pour une suspicion d'aspergillose invasive dont 413 chez des patients immunodéprimés. Finalement 61 diagnostics d'aspergilloses invasives étaient retenus (23 possibles, 37 probables et 1 prouvée), parmi ces patients, 41 étaient suivis pour une hémopathie maligne et 14 avaient bénéficié d'une greffe de CSH. La sensibilité dans le LBA de la culture fongique, du dosage du galactomannane et de la PCR *Aspergillus sp.* étaient respectivement de 47%, 87% et de 61 à 74% selon le kit employé pour la PCR (66).

Dans notre étude, l'identification d'un antigène galactomannane positif dans le LBA a systématique conduit à évoquer l'aspergillose invasive probable. Le dosage du galactomannane plasmatique est positif dans notre étude pour 11.7% des patients. En 2017, une évaluation des performances du dosage du galactomannane et de la PCR *Aspergillus sp.* a été réalisée chez 53 patients immunodéprimés dont 48 suivis pour une hémopathie maligne (67). Les sensibilités du galactomannane (seuil 0.5) et de la PCR *Aspergillus sp.* sur le LBA étaient respectivement de 37.5 et 43.8. Ces données étaient supérieures à celles constatées dans le sérum : sensibilité du dosage du galactomannane pour un seuil à 0.5 de 31.3 et pour la PCR *Aspergillus sp.* de 0. Les spécificités de ces examens étaient cependant excellentes : 100% pour la PCR *Aspergillus sp.* dans le sérum et le LBA et de 91.9% et 100% pour le dosage du galactomannane (seuil 0.5) respectivement dans le LBA et le sang.

ii. Pneumopathies fongiques (à l'exception de l'aspergillose invasive):

Pneumocystose :

Des anomalies radiologiques sont présentes chez les 7 patients pour lesquels le diagnostic de pneumocystose est évoqué. Parmi les anomalies constatées, on note un infiltrat interstitiel lors de deux pneumopathies et un aspect de verre dépoli lors de 6 épisodes. Ces données sont concordantes avec la littérature. En effet, dans une étude rétrospective réalisée chez 52 patients d'hématologie dont 18 ayant bénéficiés d'une greffe de CSH, des anomalies du parenchyme pulmonaire étaient présentes chez tous les patients (infiltrat interstitiel 62% , atteinte alvéolaire 22% et lésions mixtes 16%) (68). Ces données sont confirmées dans une étude plus large regroupant les patients d'hématologie présentant une défaillance respiratoire sévère. Chez ces patients, le diagnostic de pneumocystose était associé de manière statistiquement significative à la présence d'anomalies radiologiques (53) .

Dans ce travail, nous avons pu constater un apport majeur de la fibroscopie bronchique pour le diagnostic de pneumocystose (impact décisif pour 7/7 cas de pneumocystose). L'absence de recherche du *Pneumocystis jirovecii* dans des prélèvements non invasifs, tels que les crachats induits dans notre population, explique l'importance de la fibroscopie pour ce diagnostic. Dans l'étude présentée précédemment (68), le lavage bronchoalvéolaire avait permis de poser un diagnostic chez 47/48 patients, l'expectoration induite chez 9/18 patients. Une méta-analyse publiée en 2013 (69) évaluant les performances diagnostiques de la PCR *Pneumocystis jirovecii* dans le LBA chez les patients VIH et non VIH montrait une sensibilité et spécificité respectivement à 98.3% (91.3-99.7%) et 91% (82.7-95.5%). Dans ce contexte, la probabilité de pneumocystose serait inférieure à 0,5 % en cas de PCR négative dans le LBA. Concernant les patients d'hématologie, les résultats présentés dans une étude monocentriques

montraient pour un Ct (Cycle Threshold) de 30, une sensibilité de 85.7% et une spécificité de 80% (70).

Pneumopathie candidosique :

Les cas de pneumopathies à *Candida* sont rares et limités aux patients sévèrement immunodéprimés. Les facteurs de risques de candidose invasive mis à jour en 2019 (35) sont la neutropénie (< 0.5 G/L) prolongée plus de 10 jours, l'hémopathie maligne, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et d'organes, l'utilisation prolongée de corticostéroïdes (>0.3 mg/Kg plus de 3 mois), les immunosuppresseurs T ainsi que la réaction aigue du greffon contre l'hôte (stade III, IV). Dans ce cas, elles font suite à une fongémie et s'associent à des lésions scanographiques nodulaires multiples.

Les recommandations pour la prise en charge des infections à Candida actualisées en 2016 par l'IDSA (36) (Infectious Diseases Society of America) rappellent que l'identification de *Candida* dans les prélèvements respiratoires est le plus fréquemment secondaire à une colonisation. Concernant notre étude, une identification de *Candida sp.* est réalisée sur 6 broncho-aspirations et 9 lavages broncho-alvéolaires soit lors de 11 pneumopathies. Parmi ces 11 pneumopathies seulement 2 sont associés à une pneumopathie candidosique (18%). Concernant les 4 pneumopathies candidosiques, le germe présent dans les hémocultures est mis en évidence pour 2 patients dans les prélèvements respiratoires. Dans la littérature, sur 31 patients immunodéprimés hospitalisés en soins intensifs et présentant une suspicion de pneumonie fongique, 9 cas de pneumopathies candidosiques étaient identifiés. Parmi ces patients, huit présentaient une culture fongique positive sur le LBA (89%).

Mucormycose :

Le diagnostic de Mucormycoses est porté pour deux patients. Les résultats de la culture fongique sur les prélèvements respiratoires sont négatifs (broncho-aspiration et lavage broncho-alvéolaire). Ce diagnostic est possible grâce à la réalisation d'une PCR Mucorale sur sang. La précocité des résultats de la PCR avant la confirmation histopathologique et la positivité des cultures (3 à 68 jours avant) est connue (71) et peut expliquer cette dissociation.

iii. Pneumopathies bactériennes :

Les critères diagnostiques et la prise en charge des infiltrats pulmonaires chez les patients neutropéniques ont été révisés en 2014 par le Groupe de travail sur les maladies infectieuses (Infectious Diseases WorkingParty : AGIHO) de la Société allemande d'hématologie et d'oncologie médicale (German Society of Hematology and Medical Oncology : DGHO) (34). Pour rappel, la majorité des infiltrats pulmonaires chez les patients neutropéniques restent sans identification microbiologique. Le principal défi dans le diagnostic microbiologique demeure l'évaluation de la pertinence des résultats positifs, et la différenciation entre : infection, contamination et colonisation particulièrement sur les prélèvements respiratoires. De plus, une bactérie mise en évidence dans les hémocultures n'est pas systématiquement à l'origine de l'infiltrat pulmonaire présenté par le patient. L'identification d'entérocoques, de staphylocoques à coagulase négative ne doit pas être considérée comme à l'origine de la pneumopathie. Cependant plusieurs études telles que celle de *Desole et al,* (72) décrivent des cas de pneumopathies chez des patients d'hématologie, principalement porteurs de leucémies aigües myéloïdes, avec identification isolée *d'Enterococcus sp*. dans le LBA. En respect des recommandations, l'identification

d'entérocoques et de staphylocoque à coagulase négative dans le LBA n'est pas retenu comme significative dans notre étude.

Nous avons identifié 11 pneumopathies présentant une culture bactérienne positive dans les prélèvements respiratoires invasifs (6 BA et 7 LBA). Sur les 7 LBA positifs, 2 n'ont pas été retenus comme significatif : *Enterocoques sp. Citrobacter sp.* avec diagnostic concomitant d'infection à mucormycose. Les prélèvements respiratoires invasifs (LBA et BA) jouent un rôle diagnostic pour 75% des pneumopathies bactériennes. Le LBA est le seul examen permettant l'identification microbiologique pour 50% des pneumopathies bactériennes de cette étude. Plusieurs espèces bactériennes sont identifiées sur 3 LBA. Dans cette situation multi bactérienne, le LBA a joué un rôle diagnostic isolé pour 3 pneumopathies sur 4. Dans la littérature, une analyse sur 338 LBA réalisés devant une suspicion de pneumopathie a montré une sensibilité et spécificité de la culture bactérienne sur le LBA respectivement de 90% et 96% diminuant sous antibiothérapie à 78% et 96% (73). Dans une cohorte comportant 57% de patients neutropéniques, la culture bactérienne était positive pour 44% des patients (valeur >104 cfu/mL) (74).

iv. Pneumopathies virales :

Aucune pneumopathie à CMV, n'est diagnostiquée dans cette étude. Un rôle pathologique est retenu pour 3 virus : *Rhinovirus, Herpes virus* et *Bocavirus.*

Concernant les atteintes virales, sur les 3 diagnostics retenus, deux ont été effectués après réalisation du LBA (66%). La réalisation d'une PCR virale sur prélèvements nasopharyngée a été possible lors de 22 pneumonies (44%) dont un examen contributif. Une étude a analysé les examens non invasifs chez les patients d'hématologie présentant une défaillance respiratoire. Cent quatre-vingt-dix prélèvements nasopharyngés avaient été réalisés dont 16 significativement positifs (53). Une étude prospective regroupant 157 épisodes respiratoires

(voies aériennes supérieures et inférieures) chez des patients porteurs d'une hémopathie maligne, identifiait un virus respiratoire lors de 75 épisodes (75).

3) *Apport de la cytologie :*

Dans cette étude, l'analyse cytologique s'est avérée pathologique lors de 24 épisodes de pneumopathies (45 analyses cytologiques effectuées soit 53.3%).

Concernant la cellularité des prélèvements, le nombre médian de cellules vivantes était de 27 900 (IQR : 14625 - 45553) avec une viabilité moyenne de 88,7%. La distribution normale de la cytologie du LBA chez des volontaires sains avait été évaluée dès 1992 (76). Le nombre médian de cellules/ml était de 11x 10^4 avec une moyenne de 12.7 (+/- 9.1). Dans notre étude portant chez les patients immunodéprimés, nous constatons un nombre moins élevé de cellules par mL. La question de la qualité du prélèvement peut être soulevée ainsi que l'impact de la neutropénie sur la cellularité du LBA.

L'apport de la cytologie du LBA au cours des épisodes neutropéniques a été évalué des 1994 (65). Il a ainsi été constaté une diminution de la cellularité des alvéoles en cas de neutropénie profonde. Cependant, les profils cytologiques chez les patients d'hématologie au cours de pneumonies, étudiés sur 118 fibroscopies, sont similaires chez les patients neutropéniques associés cependant un nombre absolu de cellules alvéolaires diminué chez ces patients (macrophages, PNN, lymphocytes) (65). Ainsi même si la cellularité dans notre étude est inférieure à celle présente chez des volontaires sains, les profils cellulaires demeurent pathologiques dans les mêmes proportions et la cytologie apporte une aide diagnostique chez le patient neutropénique.

D. Antibiothérapie pré-lavage :

Quatre-vingt-douze pour cent des patients bénéficient d'une prescription d'antibiotiques et 60% d'antifongiques lors de la réalisation de la fibroscopie. Les délais médians d'introduction avant la fibroscopie sont de 5 jours pour les antibiotiques et 4 jours pour les antifongiques. Les principales molécules employées sont la piperacilline-tazobactam et le voriconazole, ces données concordent avec les dernières recommandation de l'ESMO (24) et de l ESCMID-ECMM-ERS (77). L'implication des antimicrobiens introduits avant la fibroscopie bronchique sur la rentabilité de cet examen se pose. En effet, le risque de faux négatifs de la fibroscopie bronchique en cas d'utilisation préalable prolongée d'antibiotique peut être supposé. L'impact du délai de réalisation de la fibroscopie a été évalué chez des patients greffés de cellules souches hématopoïétiques (78). La rentabilité globale du LBA dans cette étude était de 55%. Ce rendement était 2,5 fois plus élevés lorsque les LBA étaient effectués dans les 4 premiers jours et atteignait 75% lorsque la fibroscopie était réalisée dans les 24 heures suivant le début des symptômes. Une étude randomisée publiée en 2010 décrivait la même tendance (53). Dans cette étude, 113 patients ont bénéficié d'une fibroscopie à J0 de l'inclusion alors que les méthodes non invasives ont été préférées pour 106 patients, éventuellement complétées à J3 par une fibroscopie bronchique. Parmi les analyses du lavage broncho alvéolaire, 36.3% des analyses bactériennes étaient positives lorsque la fibroscopie était réalisée à J0 contre 10.2 % à J3. De même, les analyses fongiques étaient significatives pour 7 examens sur 14 à J0 contre 3 sur 9 à 3 jours. Concernant l'impact du LBA réalisé chez les patients demeurants fébriles sous antibiothérapie, 62 fibroscopies ont été réalisées chez des patients hospitalisés aux soins intensifs, sous antibiothérapie depuis 72 heures sans amélioration clinique (79). Dans cette situation 45 examens étaient positifs suggérant que le LBA demeure une méthode sensible même lorsqu'il est effectué sous antibiotiques.

E. Modification de la prise en charge :

Une modification de la prise en charge est constatée après 31 fibroscopies (62%), avec notamment l'ajout d'un traitement antimicrobien chez 19 patients (38%) et 9 arrêts thérapeutiques. L'implication thérapeutique de la fibroscopie dans notre étude semble supérieure aux données de la littérature. Lors d'une étude rétrospective regroupant 246 lavages broncho-alvéolaire chez 199 patients présentant une hémopathie maligne et un infiltrat pulmonaire, une identification microbiologique était possible pour 118 procédures (63). Malgré cela, l'implication thérapeutique de la fibroscopie était retenue pour 94 procédures soit 38.2%. Pour les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, l'apport de la fibroscopie a également fait l'objet d'analyse (80). Sur 60 fibroscopies réalisées chez 57 patients, 63 % des LBA étaient impliqués dans le diagnostic microbiologique de la pneumopathie. Quarante-sept pour cent de ces examens avaient entrainé une modification de la prise en charge. L'impact thérapeutique du LBA sur les pneumopathies les plus sévères a également était étudié. Lors d'une étude prospective en soins intensifs évaluant l'apport du LBA chez les patients immunodéprimés non VIH, une identification microbiologique avait été possible sur 33% des fibroscopies. Une modification de la prise en charge suite au LBA était constaté chez 38.3% des patients (81). Une étude plus récente publiée en 2019 évaluant l'impact de 37 LBA chez des patients d'hématologie évoquait une identification microbiologique pour 29.7% des examens, et une modification de la prise en charge après 67% des procédures (82).

F. Mortalité et retard de prise en charge :

Dans cette étude, nous avons pu estimer un retard de la prise en charge pour 7 patients parmi les 38 évaluables pour cette variable soit 14%, avec un délai médian de 35 jours (IQR : 7-35). Actuellement, il n'y a pas de données comparables pour cette analyse dans la littérature.

La mortalité totale est de 26% dont 8 décès (16%) associés à la pneumopathie avec un délai moyen de survenu de 26 jours après le début des symptômes. La mortalité dans notre étude concorde avec les données présentées dans la littérature de 16 à 32 % chez les patients immunodéprimés (74, 80, 82) et augmente avec la sévérité de l'épisode respiratoire (22, 81). Afin d'évaluer la sévérité potentielle de la pneumopathie, 284 patients immunodéprimés présentant une pneumopathie aigue ont été étudiés (83). Parmi ces patients 31 sont décédés (10.9%). Cependant la mortalité variait selon la pathologie à l'origine de l'immunodépression avec la distinction d'un groupe à « bas risque » et d'un groupe à « haut risque ». Le groupe à haut risque regroupait les patients porteurs d'une hémopathies malignes, sous chimiothérapie ou radiothérapie thoracique et post transplantation de CSH avec un taux de mortalité hospitalière de 20%.

G. Limites de l'étude :

Il s'agit d'une étude monocentrique, réalisée au CHUGA. Elle inclut un faible nombre de patients et de fibroscopies mais représente cependant un reflet de l'activité du centre hospitalier de Grenoble.

Elle est réalisée au cours de la pandémie de SARS-CoV2 qui a conduit à l'adaptation des méthodes diagnostiques. Afin de minimiser le risque de transmission virale pour l'opérateur et l'équipe d'endoscopie, certaines adaptations ont été nécessaires (84). Des recommandations ont été éditées par l'Association Américaine de Bronchologie et de Pneumologie Interventionnelle (AABIP) (85) et le Groupe d'Endoscopie de la Langue Française (GELF) (86). Elles recommandent lorsque les circonstances le permettent, de privilégier les prélèvements non invasifs et de différer la fibroscopie. Dans ce contexte, différentes techniques diagnostiques notamment non invasives ont ainsi été privilégiées et certaines techniques telles que la PCR *Aspergillus sp.* ont vu leur utilisation augmentée. Le dosage du Beta-D-glucane est venu s'ajouter aux examens de routine en avril 2020 et n'est donc pas disponible pour les patients inclus avant cette échéance. Son implication dans le diagnostic des pneumopathies fongiques est donc probablement sous-estimée dans notre étude et par association l'apport des méthodes non invasives.

CONCLUSION

Dans cette étude prospective, nous rappelons l'importance de la fibroscopie bronchique dans les stratégies diagnostique et thérapeutique des pneumopathies chez les patients d'hématologie. Un diagnostic étiologique est établi pour 38 des 50 épisodes dont 34 pneumopathies infectieuses. L'implication de la fibroscopie bronchique dans la stratégie diagnostique de ces patients, incluant techniques invasives et non invasives, permet d'obtenir un diagnostic pour 27 épisodes respiratoires (23 épisodes infectieux). Les diagnostics établis grâce à la fibroscopie seule représentent 18 épisodes dont 17 infectieux. Nous avons notamment constaté un apport indispensable de la fibroscopie pour le diagnostic de pneumocystose. L'implication de la fibroscopie dans les atteintes polymicrobiennes (mixtes, polybacteriennes et fongiques) est également majeure. Une modification thérapeutique est constatée pour 62% des pneumopathies après la réalisation du LBA. Lors de cette étude, 96% des analyses respiratoires invasives ont été réalisées sous antibiothérapie. Malgré cela, l'utilité diagnostique et l'implication thérapeutique de cet examen reste important. La pneumopathie représente une des principales complications chez les patients atteints d'une hémopathies malignes et greffés de cellules souches hématopoïétiques. Celle-ci peut menacer le pronostic vital immédiat mais peut également différer le traitement hématologique et avoir des conséquences à moyen et long terme sur la rémission du patient. Dans ce travail, un retard d'environ 1 mois est constaté dans la prise en charge hématologique pour 14% des patients évaluables. Ces données n'ont pas encore été publiées dans la littérature et nécessitent d'être confirmées dans des études plus large.

En conclusion, la fibroscopie bronchique garde une place importante dans les stratégies diagnostiques et thérapeutiques des patients d'hématologie présentant une pneumopathie et traités par antibiotiques et antifongiques.

THÈSE SOUTENUE PAR : Salomé GALLET

TITRE :

APPORT DE LA FIBROSCOPIE BRONCHIQUE EN HEMATOLOGIE : ETUDE PROSPECTIVE MONOCENTRIQUE

CONCLUSION :

Dans cette étude prospective, nous rappelons l'importance de la fibroscopie bronchique dans les stratégies diagnostique et thérapeutique des pneumopathies chez les patients d'hématologie. Un diagnostic étiologique est établi pour 38 des 50 épisodes dont 34 pneumopathies infectieuses. L'implication de la fibroscopie bronchique dans la stratégie diagnostique de ces patients, incluant techniques invasives et non invasives, permet d'obtenir un diagnostic pour 27 épisodes respiratoires (23 épisodes infectieux). Les diagnostics établis grâce à la fibroscopie seule représentent 18 épisodes dont 17 infectieux. Nous avons notamment constaté un apport indispensable de la fibroscopie pour le diagnostic de pneumocystose. L'implication de la fibroscopie dans les atteintes polymicrobiennes (mixtes, polybacteriennes et fongiques) est également majeure. Une modification thérapeutique est constatée pour 62% des pneumopathies après la réalisation du LBA. Lors de cette étude, 96% des analyses respiratoires invasives sont réalisées sous antibiothérapie. Malgré cela, l'utilité diagnostique et l'implication thérapeutique de cet examen reste important. La pneumopathie représente une des principales complications chez les patients atteints d'une hémopathies malignes et greffés de cellules souches hématopoïétiques. Celle-ci peut menacer le pronostic vital immédiat mais peut également différer le traitement hématologique et avoir des conséquences à moyen et long terme sur la rémission du patient. Dans ce travail, un retard d'environ 1 mois est constaté dans la prise en charge hématologique pour 14% des patients évaluables. Ces données n'ont pas encore été publiées dans la littérature et nécessitent d'être confirmées dans des études plus large.

En conclusion, la fibroscopie bronchique garde une place importante dans les stratégies diagnostiques et thérapeutiques des patients d'hématologie présentant une pneumopathie et traités par antibiotiques et antifongiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le :

29 IV 2024

LE DOYEN

UNIVERSITE
Le Doyen
Patrice MORAND

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Professeur Olivier EPAULARD
Maladies Infectieuses et Tropicales
Pôle Urgences Médecine Aigue
N° RPPS 10003123717
CHU Grenoble Alpes

Pr. Olivier EPAULARD

REFERENCES

1. Cancer Today [Internet]. Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer. 2020.

2. Cancer Tomorrow [Internet]. Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer. 2020.

3. Agence de la biomédecine, France. Activité nationale de greffe de Cellules Souches Hematopoietiques 2017.

4. Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Partie 2 - Hémopathies malignes. INVS. 2016.

5. Phelan R, Arora M, Chen M. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR US summary slides. 2020.

6. Choi MH, Jung JI, Chung WD, Kim YJ, Lee SE, Han DH, et al. Acute pulmonary complications in patients with hematologic malignancies. Radiographics. 2014;34(6):1755–68.

7. Nucci M, Nouér SA, Anaissie E. Distinguishing the Causes of Pulmonary Infiltrates in Patients With Acute Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15:98-103.

8. Hill BT, Weil AC, Kalaycio M, Cook JR. Pulmonary involvement by chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma is a specific pathologic finding independent of inflammatory infiltration. Leuk Lymphoma. 2012;53(4):589-95.

9. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. N Engl J Med. 1998;339(13):900-5.

10. Sharma SK, Kumar S, Singh AK, Seth T, Mishra P, Sharma S, et al. Diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a case report and a short review. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014;30(1):41-4.

11. Urahama N, Tanosaki R, Masahiro K, Iijima K, Chizuka A, Kim SW, et al. TRALI after the infusion of marrow cells in a patient with acute lymphoblastic leukemia. Transfusion. 2003;43(11):1553-7.

12. Kwaan HC, Huyck T. Thromboembolic and bleeding complications in acute leukemia. Expert Rev Hematol. 2010;3(6):719-30.

13. Bergeron A, Bengoufa D, Feuillet S, Meignin V, de Latour RP, Rybojad M, et al. The spectrum of lung involvement in collagen vascular-like diseases following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report of 6 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2011;90(2):146-57.

14. Kambham N, Higgins JP, Sundram U, Troxell ML. Hematopoietic stem cell transplantation: graft versus host disease and pathology of gastrointestinal tract, liver, and lung. Adv Anat Pathol. 2014;21(5):301-20.

15. Lech-Maranda E, Seweryn M, Giebel S, Holowiecki J, Piatkowska-Jakubas B, Wegrzyn J, et al. Infectious complications in patients with acute myeloid leukemia treated according to the protocol with daunorubicin and cytarabine with or without addition of cladribine. A multicenter study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). International Journal of Infectious Diseases. 2010;14(2):e132-40.

16. Clancy CJ, Jaber RA, Leather HL, Wingard JR, Staley B, Wheat LJ, et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid-organ transplant recipients. J Clin Microbiol. 2007;45(6):1759-65.

17. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun CL, Baker KS, Gurney JG, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood. 2007;110(10):3784-92.

18. Kolbe K, Domkin D, Derigs HG, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky WE. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 1997;19(2):143-7.

19. Dragonetti G, Criscuolo M, Fianchi L, Pagano L. Invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia: Are we making progress in reducing mortality ? Medical Mycology. 2017;55(1):82-6.

20. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, Revest M, Gacouin A, Robert-Gangneux F, et al. Incidence of Pneumocystis jiroveci pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. Am J Med. 2014;127(12):1242.e11-7.

21. Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, Englund JA, Goodrich JM, Raad I, et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis. 1996;22(5):778-82.

22. Contejean A, Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, et al. Increased mortality in hematological malignancy patients with acute respiratory failure from undetermined etiology: a Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie (Grrr-OH) study. Ann Intensive Care. 2016;6(1):102.

23. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzón J, Violi D, Prignoni A, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J. 2006;27(1):158-64.

24. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016;27 (suppl 5):v111-v8.

25. Jean K, Marianne P. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21(5):1487–95.

26. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, Fischer B, Mildenberger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. AJR Am J Roentgenol. 1997;169(5):1347-53.

27. Arvanitis M, Anagnostou T, Mylonakis E. Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2015;61(8):1263-72.

28. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, SugimotoT, Kawano S, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol. 2012;50(1):7-15.

29. Huaringa AJ, Leyva FJ, Signes-Costa J, Morice RC, Raad I, Darwis AA, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary complications of bone marrow transplant patients. Bone Marrow Transplant. 2000;25(9):975-9.

30. Peikert T, Rana S, Edell ES. Safety, diagnostic yield, and therapeutic implications of flexible bronchoscopy in patients with febrile neutropenia and pulmonary infiltrates. Mayo Clin Proc. 2005;80(11):1414-20.

31. David L Stahl, Kathleen M Richard, Papadimos TJ. Complications of bronchoscopy: A concise synopsis. 2015;5(3):189-95.

32. White P, Bonacum J, Miller C. Utility of fiberoptic bronchoscopy in bone marrow transplant patients. Bone Marrow Transplantation. 1997;20(8):681-7.

33. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, RM dB, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;85(9):1004-14.

34. Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Annals of Oncology. 2015;26(1):21-33.

35. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1367-76.

36. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;62(4):e1-e50.

37. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. . Lancet Infect Dis. 2019 19(12):e405-21.

38. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis. 2019;19(8):e260-e72.

39. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients. Clinical Infectious Diseases. 2002;34(8):1094-7.

40. Boeckh M, Stevens-Ayers T, Travi G, Huang ML, Cheng GS, Xie H, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA Quantitation in Bronchoalveolar Lavage Fluid From

Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients With CMV Pneumonia. J Infect Dis. 2017;215(10):1514-22.

41. Parrot A, Voiriot G, Canellas A, Gibelin A, Nacacche JM, Cadranel J, et al. Pulmonary Alveolar Hemorrhage. Med Intensive Réa. 2018;27(4):331-43.

42. Meyer E, Beyersmann J, Bertz H, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Schumacher M, et al. Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2007;39(3):173-8.

43. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med. 1966 64(2):328-40.

44. Lucena CM, Torres A, Rovira M, Marcos MA, de la Bellacasa JP, Sánchez M, et al. Pulmonary complications in hematopoietic SCT: a prospective study. Bone Marrow Transplant. 2014;49(10):1293-9.

45. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. N Engl J Med. 1999;341(12):893-900.

46. Patel DM, Riedel DJ. Fever in immunocompromised hosts. Emerg Med Clin North Am. 2013;31(4):1059-71.

47. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. Emerg Med Clin North Am. 2014;32(3):549-61.

48. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch Intern Med. 1975;135(5):715-9.

49. Choo R, Naser NSH, Nadkarni NV, Anantham D. Utility of bronchoalveolar lavage in the management of immunocompromised patients presenting with lung infiltrates. BMC Pulm Med. 2019;19(1):51.

50. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Mildenberger P, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. J Clin Oncol. 1999;17(3):796-805.

51. Kim HJ, Park SY, Lee HY, Lee KS, Shin KE, Moon JW. Ultra-Low-Dose Chest CT in Patients with Neutropenic Fever and Hematologic Malignancy: Image Quality and Its Diagnostic Performance. Cancer Res Treat. 2014 46(4):393-402.

52. Reed WW, Byrd GS, Gates RH Jr, Howard RS, Weaver MJ. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. West J Med. 1996;165(4):197-204.

53. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, Lemiale V, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(8):1038-46.

54. Jochmann A, Artusio L, Robson K, Nagakumar P, Collins N, Fleming L, et al. Infection and inflammation in induced sputum from preschool children with chronic airways diseases. Pediatr Pulmonol. 2016;51(8):778-86.

55. Blau H, Linnane B, Carzino R, Tannenbaum EL, Skoric B, Robinson PJ, et al. Induced sputum compared to bronchoalveolar lavage in young, non-expectorating cystic fibrosis children. J Cyst Fibros. 2014;13(1):106-10.

56. Da Silva RM, Teixeira PJ, Moreira Jda S. The clinical utility of induced sputum for the diagnosis of bacterial community-acquired pneumonia in HIV-infected patients: a prospective cross-sectional study. Braz J Infect Dis. 2006;10(2):89-93.

57. Bigby TD, Margolskee D, Curtis JL, Michael PF, Sheppard D, Hadley WK, et al. The usefulness of induced sputum in the diagnosis of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis. 1986;33(4):515-8.

58. LaRocque RC, Katz JT, Perruzzi P, Baden LR. The utility of sputum induction for diagnosis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 2003;15(10):1380-3.

59. Zhang D, Yang D, Makam AN. Utility of Blood Cultures in Pneumonia. Am J Med. 2019;132(10):1233-8.

60. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, Pene F, Kouatchet A, Bruneel F, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: Prospective multicenter data. Crit Care Med. 2008;36(1):100-7.

61. Svensson T, Lundström KL, Höglund M, Cherif H. Utility of bronchoalveolar lavage in diagnosing respiratory tract infections in patients with hematological malignancies: are invasive diagnostics still needed? Ups J Med Sci. 2017;122(1):56-60.

62. Seneviratna A, O'Carroll M, Lewis CA, Milne D. Diagnostic yield of bronchoscopic sampling in febrile neutropenic patients with pulmonary infiltrate and haematological disorders. Intern Med J. 2012;42(5):536-41.

63. Hummel M, Rudert S, Hof H, Hehlmann R, Buchheidt D. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. Ann Hematol. 2008;87(4):291-7.

64. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. J Clin Oncol. 2001;19(1):253-9.

65. Cordonnier C, Escudier E, Verra F, Brochard L, Bernaudin JF, Fleury-Feith J. Bronchoalveolar lavage during neutropenic episodes: diagnostic yield and cellular pattern. Eur Respir J. 1994;7(1):114-20.

66. Guegan H, Robert-Gangneux F, Camus C, Belaz S, Marchand T, Baldeyrou M, et al. Improving the diagnosis of invasive aspergillosis by the detection of Aspergillus in broncho-alveolar lavage fluid: Comparison of non-culture-based assays. J Infect. 2018;76(2):196-205.

67. Eigl S, Hoenigl M, Spiess B, Heldt S, Prattes J, Neumeister P, et al. Galactomannan testing and *Aspergillus* PCR in same-day bronchoalveolar lavage and blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. Med Mycology. 2017;55(5):528-34.

68. Pagano L, Fianchi L, Mele L, Girmenia C, Offidani M, Ricci P, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with malignant haematological diseases: 10 years' experience of infection in GIMEMA centres. Br J Haematol. 2002;117(2):379-86.

69. Fan LC, Lu HW, Cheng KB, Li HP, Xu JF. Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of Pneumocystis jirovecii pneumonia: a bivariate meta-analysis and systematic review. PLoS One. 2013;8(9):e73099.

70. Piñana JL, Albert E, Gómez MD, Pérez A, Hernández-Boluda JC, Montoro J, et al. Clinical significance of Pneumocystis jirovecii DNA detection by real-time PCR in hematological patient respiratory specimens. . J Infect. 2020;80(5):578-606.

71. Millon L, Larosa F, Lepiller Q, Legrand F, Rocchi S, Daguindau E, et al. Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2013;56(10):95-101.

72. Desole M, Schrenk KG, Schnetzke U, Hochhaus A, Scholl S. Detection of Enterococcus spp. in bronchoalveolar lavage fluid of patients with high-risk neutropenia: May it be ignored? . J Cancer Res Clin Oncol. 2016;142(5):1133-6.

73. Cantral DE, Tape TG, Reed EC, Spurzem JR, Rennard SI, Thompson AB. Quantitative culture of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of bacterial pneumonia. Am J Med. 1993;95(6):601-7.

74. Kuehnhardt D, Hannemann M, Schmidt B, Heider U, Possinger K, Eucker J. Therapeutic implication of BAL in patients with neutropenia. Annals of Hematology. 2009;88(12):1249-56.

75. Martino R, Rámila E, Rabella N, Muñoz JM, Peyret M, Portos JM, et al. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: a prospective study. Clin Infect Dis. 2003 36(1):1-8.

76. Merchant RK, Schwartz DA, Helmers RA, Dayton CS, Hunninghake GW. Bronchoalveolar lavage cellularity. The distribution in normal volunteers. Am Rev Respir Dis. 1992;146(2):448-53.

77. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect. 2018;24:e1-e38.

78. Shannon VR, Andersson BS, Lei X, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Utility of early versus late fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of new pulmonary infiltrates following hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2010;45(4):647-55.

79. Hohenadel IA, Kiworr M, Genitsariotis R, Zeidler D, Lorenz J. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. Thorax. 2001;56(2):115-20.

80. Forslöw U, Remberger M, Nordlander A, J. M. The clinical importance of bronchoalveolar lavage in allogeneic SCT patients with pneumonia. Bone Marrow Transplant. 2010;45(5):945-50.

81. Al-Qadi MO, Cartin-Ceba R, Kashyap R, Kaur S, Peters SG. The Diagnostic Yield, Safety, and Impact of Flexible Bronchoscopy in Non-HIV Immunocompromised Critically Ill Patients in the Intensive Care Unit. Lung. 2018;196(6):729-36.

82. Katsumata Y, Terada J, Abe M, Suzuki K, Ishiwata T, Ikari J, et al. An Analysis of the Clinical Benefit of 37 Bronchoalveolar Lavage Procedures in Patients with Hematologic Disease and Pulmonary Complications. Intern Med J. 2019;58(8):1073-80.

83. Sanders KM, Marras TK, CK. C. Pneumonia severity index in the immunocompromised. Can Respir J. 2006;13(2):89-93.

84. Steinfort DP, Herth FJF, Irving LB, Nguyen PT. Safe performance of diagnostic bronchoscopy/ EBUS during the SARS-CoV -2 pandemic. Respirology. 2020;25(7):703-8.

85. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, Musani A, Shojaee S, Sachdeva A, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. A J Bronchology Interv Pulmonol. 2020;27(4):e52-e4.

86. Vergnon JM, Fournier C, Lachkar S, Dutau H, Guibert N, Escarguel B, et al. Précautions particulières pour la réalisation d'une endoscopie bronchique durant la phase épidémique COVID-19. Recommandations de la Société de pneumologie de langue Française (SPLF). 2020.

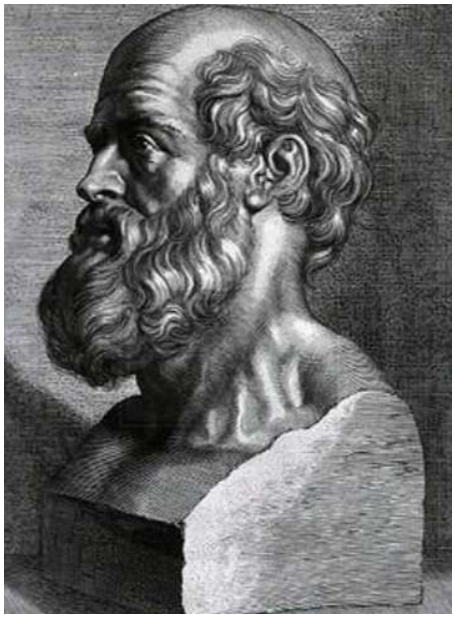
87. Boeckh M, Stevens-Ayers T, Travi G, Huang M-L, Cheng G-S, Xie H, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA Quantitation in Bronchoalveolar Lavage Fluid From Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients With CMV Pneumonia. The Journal of Infectious Diseases. 2017;215(10):1514-22.

88. Travi G, Pergam SA. Cytomegalovirus Pneumonia in Hematopoietic Stem Cell Recipients. J Intensive Care Med. 2014;29(4):200-12.

89. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. Clin Infect Dis. 2007;44(3):373-9.

SERMENT D'HIPPOCRATE (version courte)

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE, Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



SERMENT D'HIPPOCRATE (version longue)

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque