

**Approche diagnostique  
pneumologique devant une  
pneumopathie chez un patient pris en  
charge pour une hémopathie maligne**

Anne Bergeron  
Pneumologie  
Hôpital Saint Louis, Paris

# Poumon du patient d'Hématologie

## Complexité

- Etiologies des pneumopathies infectieuses varient:
  - Profil d'immunosuppression
    - Hémopathie sous-jacente
    - Traitements
- Combinaison variable des différents facteurs favorisants
- Intrication:
  - Plusieurs pathogènes
  - Causes infectieuses et non infectieuses

# Types de pneumopathies

## Causes infectieuses

- Bactéries
  - Communautaires
  - Nosocomiales
  - Mycobactéries
- Champignons
  - *Pneumocystis jiroveci*
  - *Aspergillus*
  - Emergents
- Virus
- Parasites
  - Toxoplasmose
  - "exotiques"

## Causes non infectieuses

- « Spécifiques »
- Œdème pulmonaire
- Médicamenteuses
- "Immunologiques"
  - Connectivites
  - granulomatoses
  - Réaction du greffon contre l'hôte
  - Radiothérapie
- Tumorales
  - Cancers secondaires
  - « hasard »

# Pneumopathies infectieuses: Type d'immunosuppression

Terrain sous-jacent	Type d'immunosuppression	Infections favorisées
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimiothérapie pour tumeurs solides ou hémopathies</li> </ul>	<b>Granulopénie/granulopathie</b>	Bactéries, champignons
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucémie lymphoïde chronique, myélomes, déficit immunitaires congénitaux, transplantation de CSH, traitement par anticorps anti-CD20</li> </ul>	<b>Déficit de l'immunité humorale</b>	Bactéries encapsulées
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement par immunosuppresseurs, anticorps anti-CD52, serum anti-lymphocytaire, analogues de la purine, corticothérapie prolongée, transplantation de CSH, maladie de Hodgkin, maladies lymphoprolifératives</li> </ul>	<b>Déficit de l'immunité cellulaire</b>	Mycobactéries, <i>nocardia</i> , <i>légionella</i> , virus, champignons ( <i>pneumocystis</i> , <i>cryptococcus</i> , <i>histoplasma</i> , <i>coccidioides immitis</i> ), parasites ( <i>toxoplasma gondii</i> )
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Splénectomie, irradiation splénique, irradiation corporelle totale, drépanocytose</li> </ul>	<b>Dysfonction splénique</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

# Principaux éléments à prendre en considération dans la démarche diagnostique

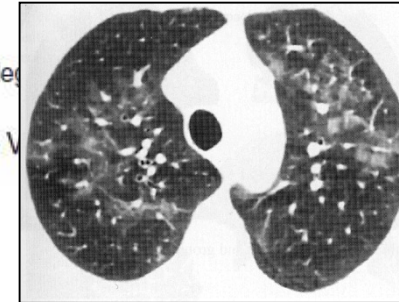
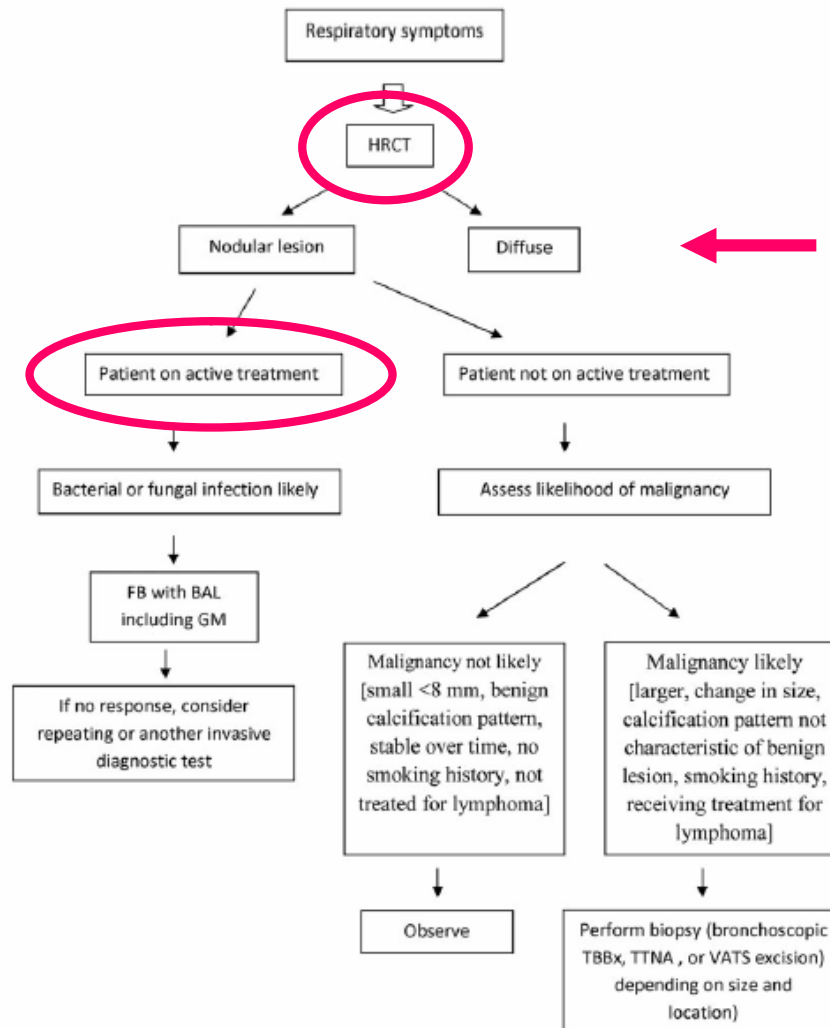
Anamnèse	Éléments cliniques	Outils diagnostiques biologiques	Outils diagnostiques pneumologiques
<p>Epidémiologie</p> <p>Profil d'immunosuppression :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>♦ maladie sous jacente</li><li>♦ immunosuppresseurs reçus</li><li>♦ durée et profondeur</li></ul> <p>Traitement anti-infectieux reçu :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>♦ traitement probabiliste</li><li>♦ traitement préventif</li></ul>	<p>Ancienneté symptômes</p> <p>Fièvre</p> <p>Toux, expectoration, douleur thoracique, hémoptysie</p> <p>Auscultation pulmonaire</p> <p>Signes extra-respiratoires</p>	<p>Sang: Hémocultures, PCR, Ag, CRP, BNP</p> <p>Urines: Ag...</p>	<p>Prélèvements respiratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>♦ examen de l'expectoration</li><li>♦ ANP</li><li>♦ AB/PDP</li><li>♦ LBA , TBB</li><li>• Ponction pleurale</li></ul> <p><b>Scanner thoracique</b></p> <p>Biopsie pulmonaire</p>

# How I manage pulmonary nodular lesions and nodular infiltrates in patients with hematologic malignancies or undergoing hematopoietic cell transplantation

John R. Wingard,<sup>1</sup> John W. Hiemenz,<sup>1</sup> and Michael A. Jantz<sup>2</sup>

Divisions of <sup>1</sup>Hematology and Oncology and <sup>2</sup>Pulmonary/Critical Care/Sleep Medicine, University of Florida College of Medicine

BLOOD, 30 AUGUST 2012 • VOLUME 118, NUMBER 8



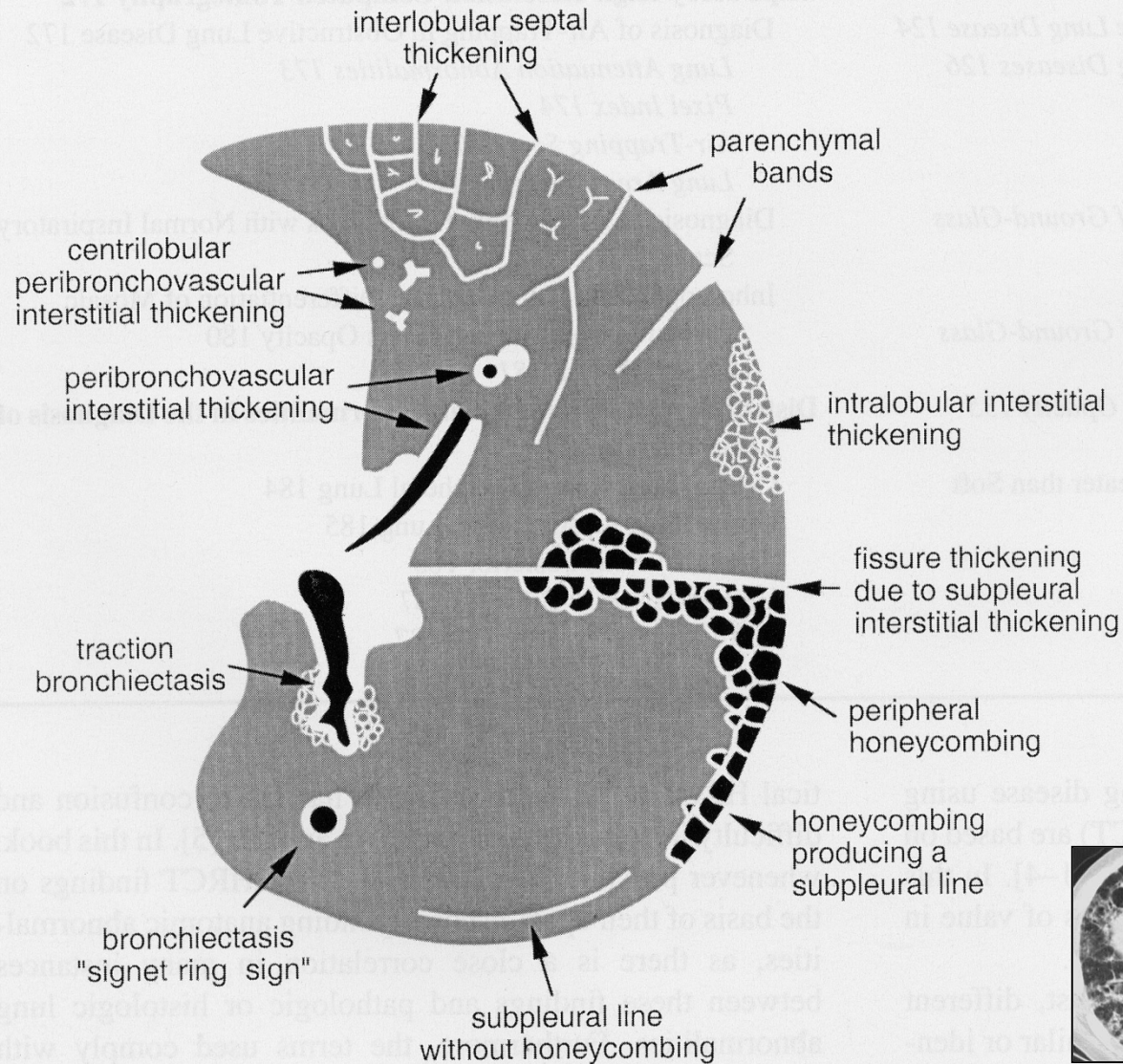
## En bref,...

- Sensibilité >>> radiographie thoracique
- De plus en plus disponible, réalisation très rapide
- Oriente l'endoscopie bronchique
- Permet des biopsies transthoraciques
- MAIS:
  - Inflation de prescriptions
  - Irradiation (scanner low-dose), coût



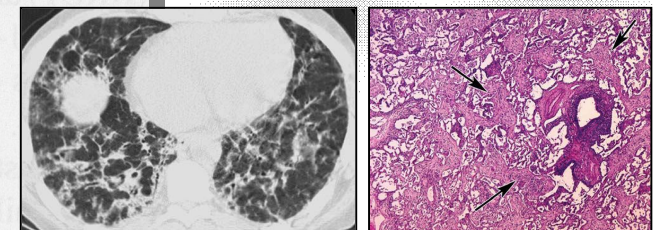
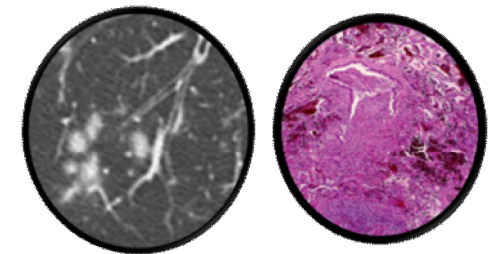
Utilisation à bon escient = savoir ce qu'on en attend

# Analyse « physiopathologique »



Topographie des lésions

Corrélations histologiques

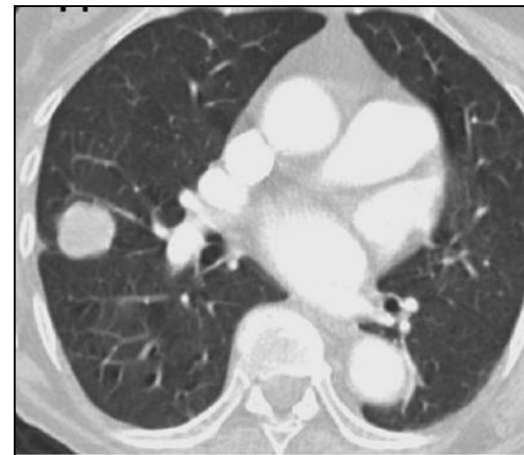
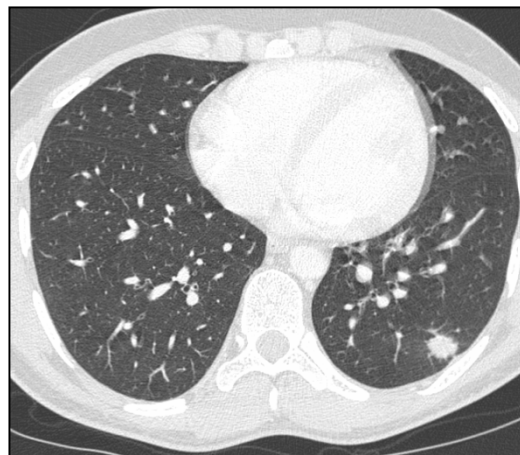




# Scanner thoracique

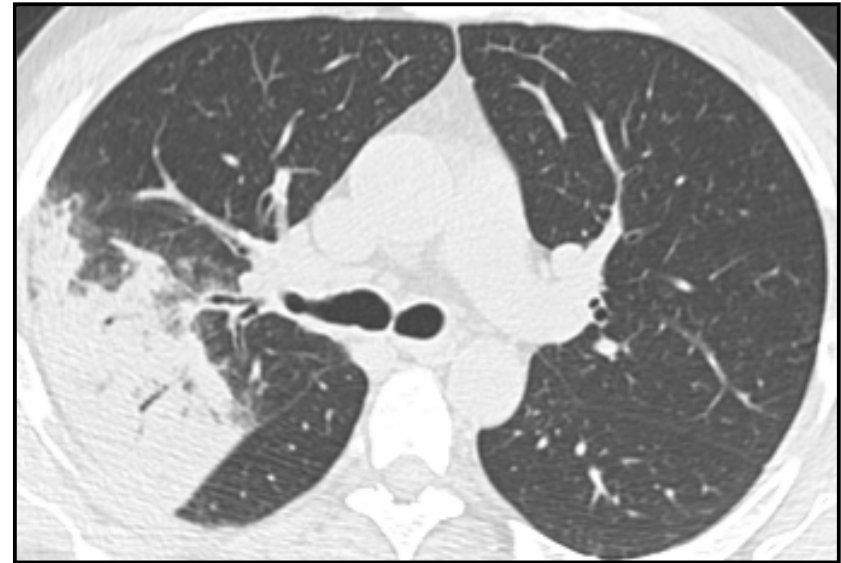
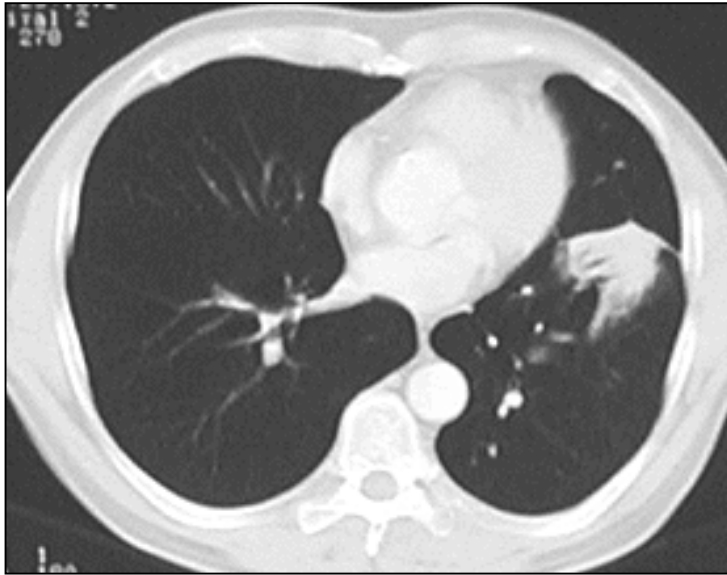
- Détermination d'un « pattern » orientant vers:
  - compartiment du poumon atteint
  - verre dépoli, micronodules centro-lobulaires, condensation alvéolaire, épaissements septaux.....
- ➔ Gamme d'étiologies

# Nodules pulmonaires



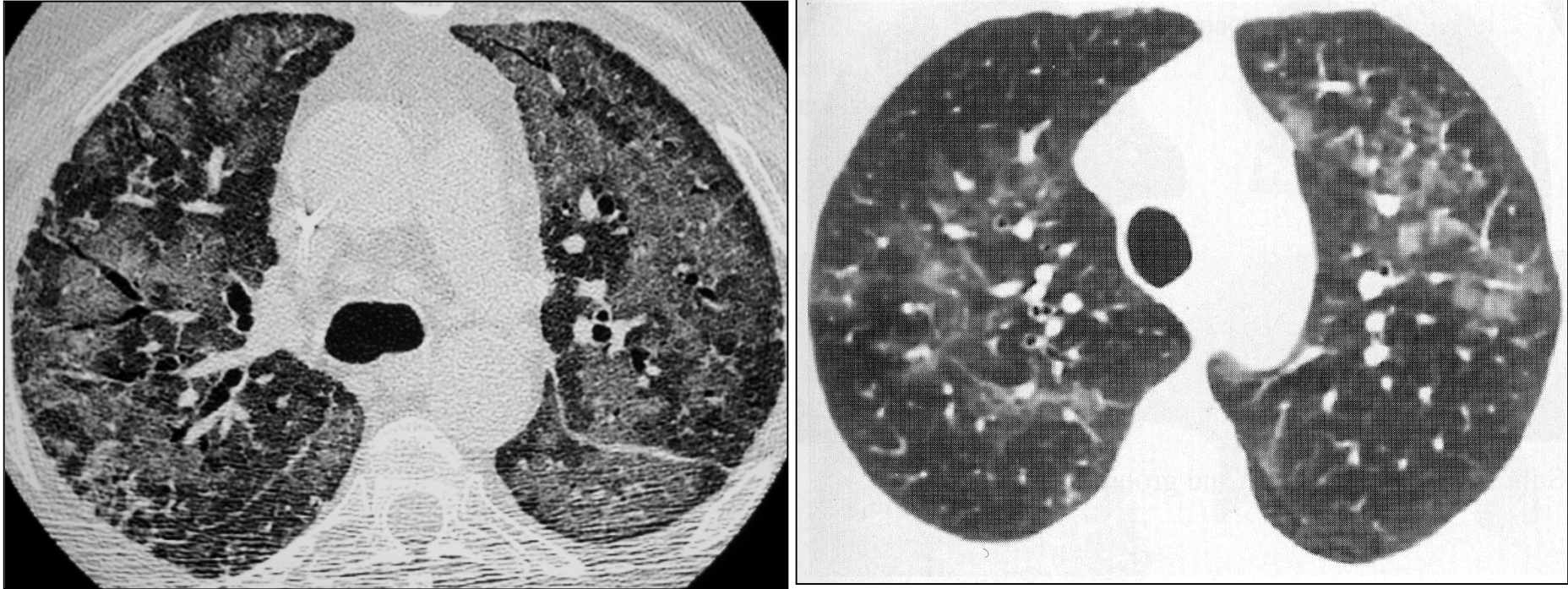
<b>Définition</b>	<b>Ø</b>
<b>Micronodules (Virus, champignon)</b>	<b>&lt; 6 mm</b>
<b>Nodules</b>	<b>6 – 10 mm</b>
<b>Macronodules (Bactérie, mycobactérie, champignon, tumeur, pneumonie organisée)</b>	<b>10 – 30 mm</b>

# Condensation alvéolaire



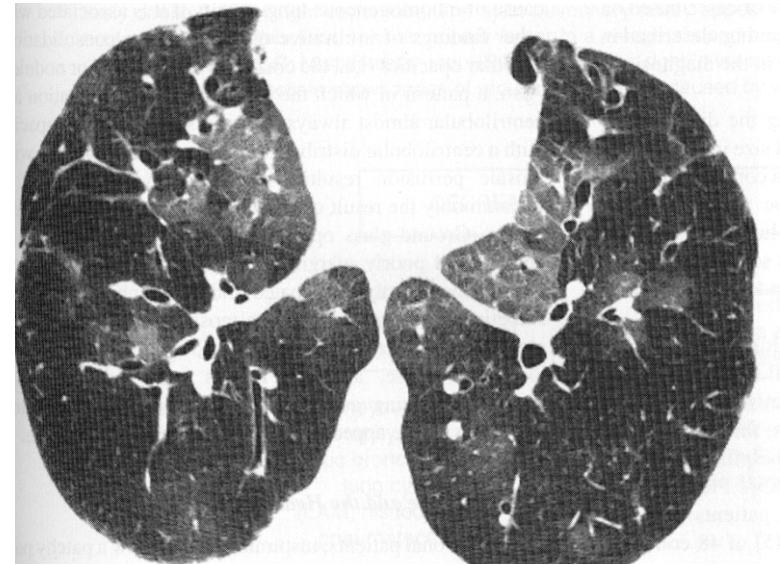
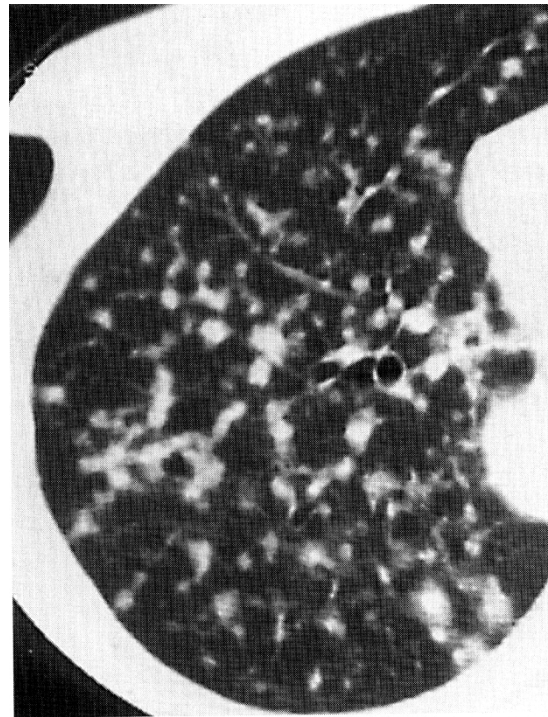
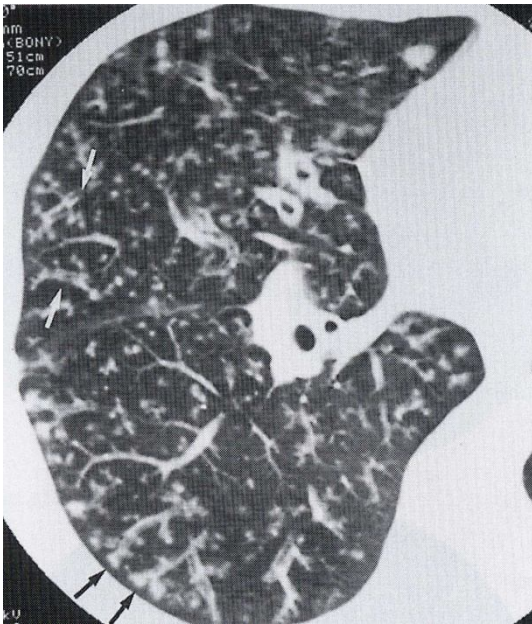
Pneumopathie bactérienne  
Pneumonie organisée  
Pneumopathie fongique  
Domage alvéolaire diffus  
PERDS

# Verre dépoli



Pneumocystose  
Virus  
Hémorragie intra-alvéolaire  
Œdème pulmonaire  
Hypersensibilité (médicaments)  
Protéinose alvéolaire

# Voies aériennes



Virus  
Champignons « airway-invasive »  
Pyogènes  
Mycobactéries

Bronchiolite oblitérante

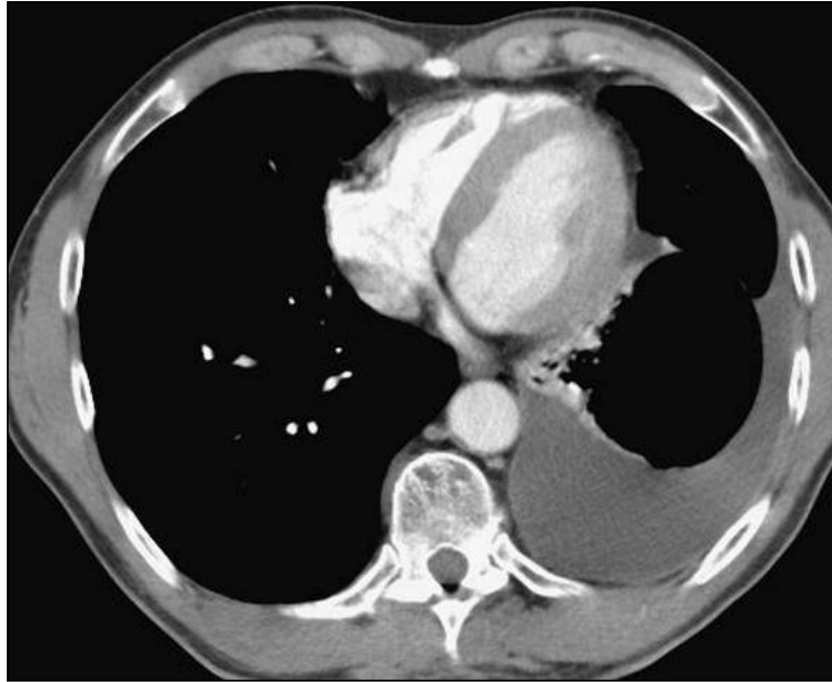


Lignes septales: topographie lymphatique  
(œdème pulmonaire, lymphangite)

Bronchiectasies par traction:  
pathologie fibrosante  
(Médicaments, radiothérapie)



# Epanchement pleural



Uni/bilatéral  
Surcharge  
Spécifique de l'hémopathie  
Infectieux (bactérie, champignon)  
Médicament (ITK)

# Adénopathie médiastinale

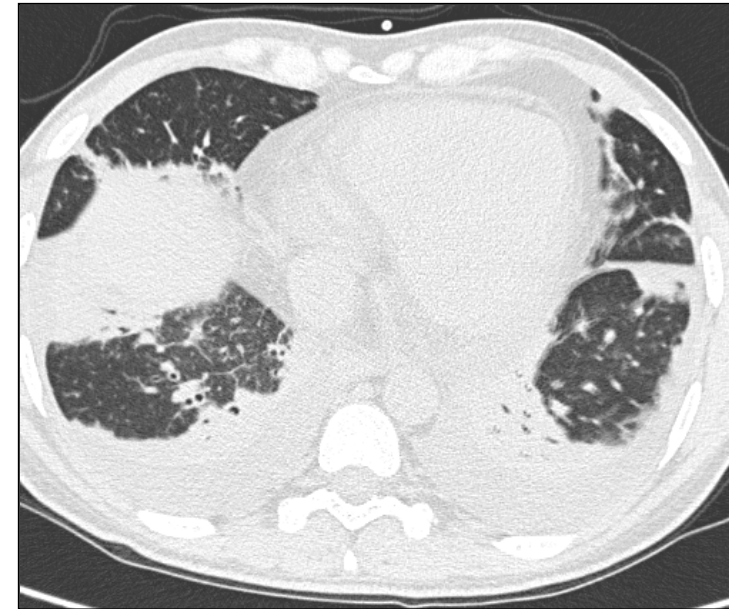


Tumoral  
Mycobactérie  
Œdème pulmonaire  
Granulomatose sarcoid-like

Nécrotique ou non ?  
Associées à atteinte parenchymateuse ?



# Association de lésions

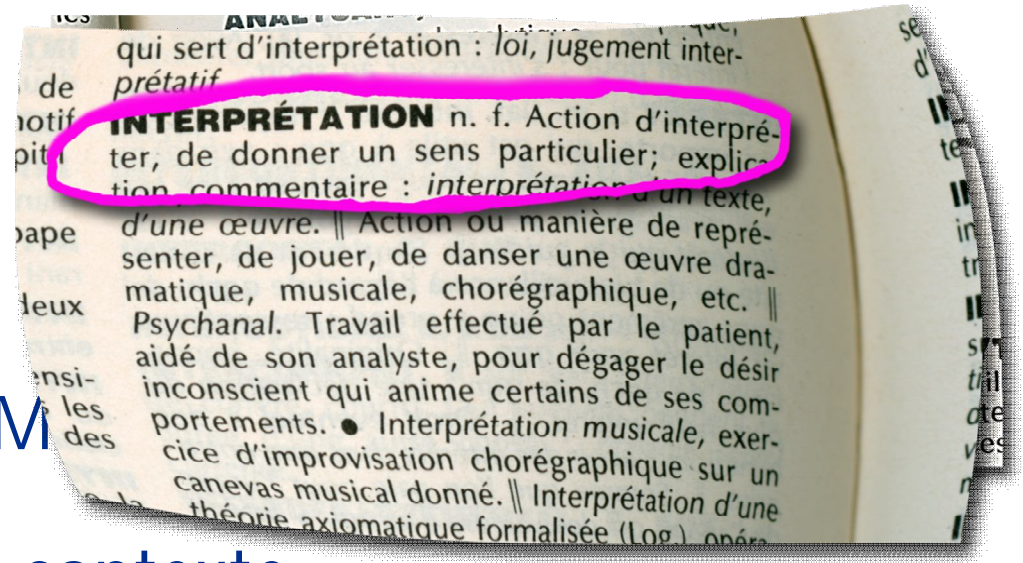


## Lésion discriminante ?

Pneumocystose  
Virus  
Hémorragie intra-alvéolaire  
Œdème pulmonaire  
Hypersensibilité (médicaments)

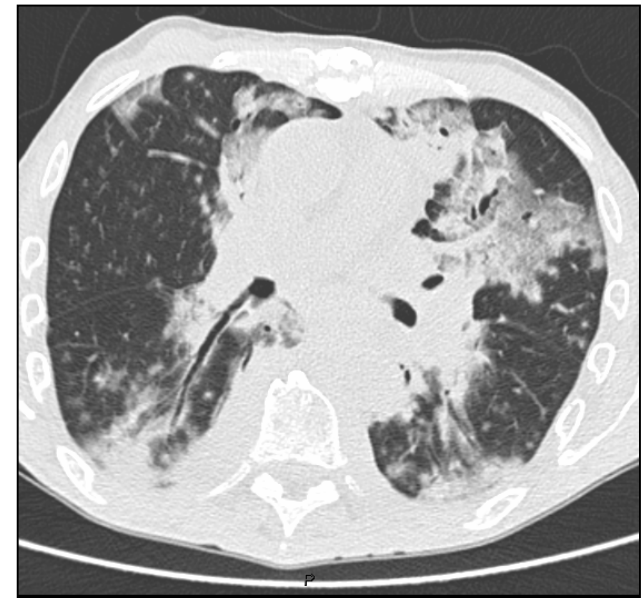
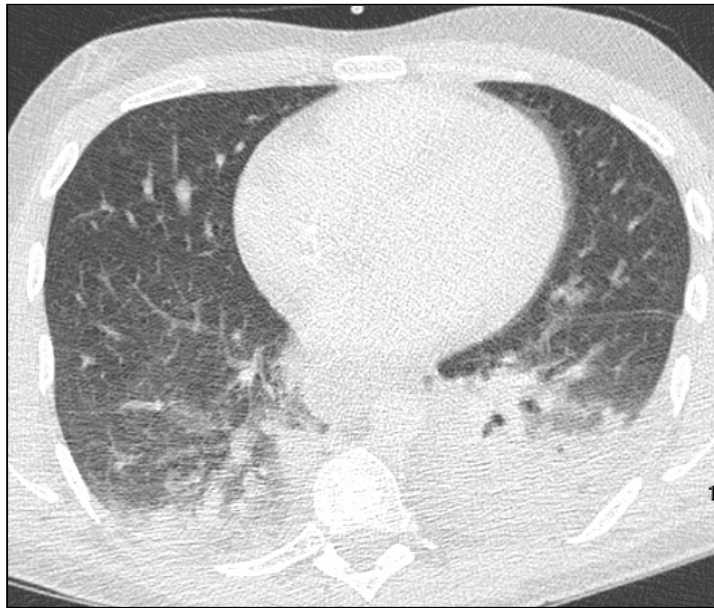
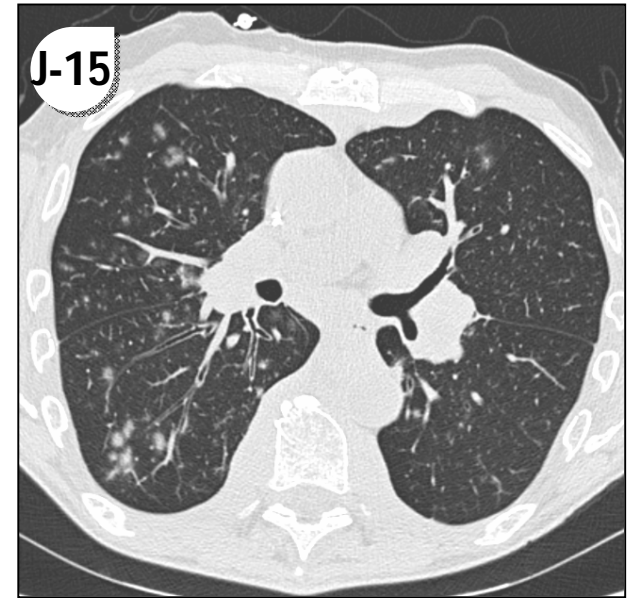
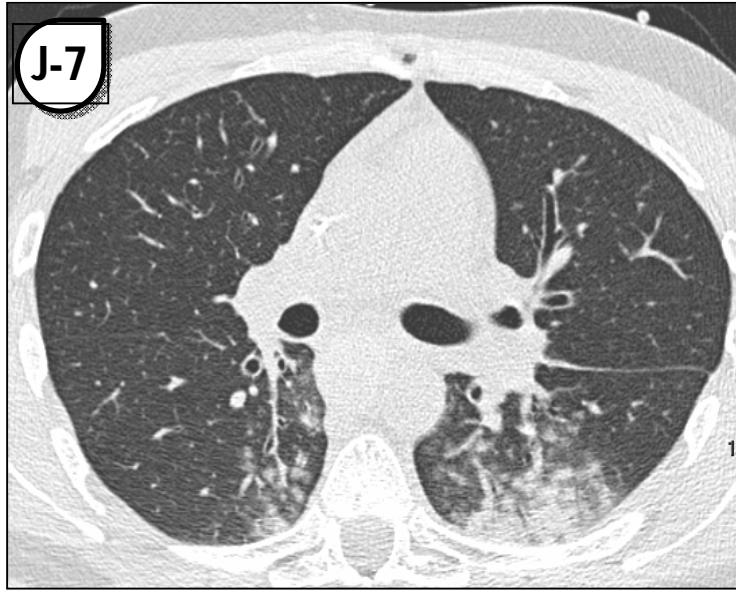
Lésions associées:

- Nodules?
- Lignes septales?
- Adénopathies médiastinales?
- Epanchement pleural ?



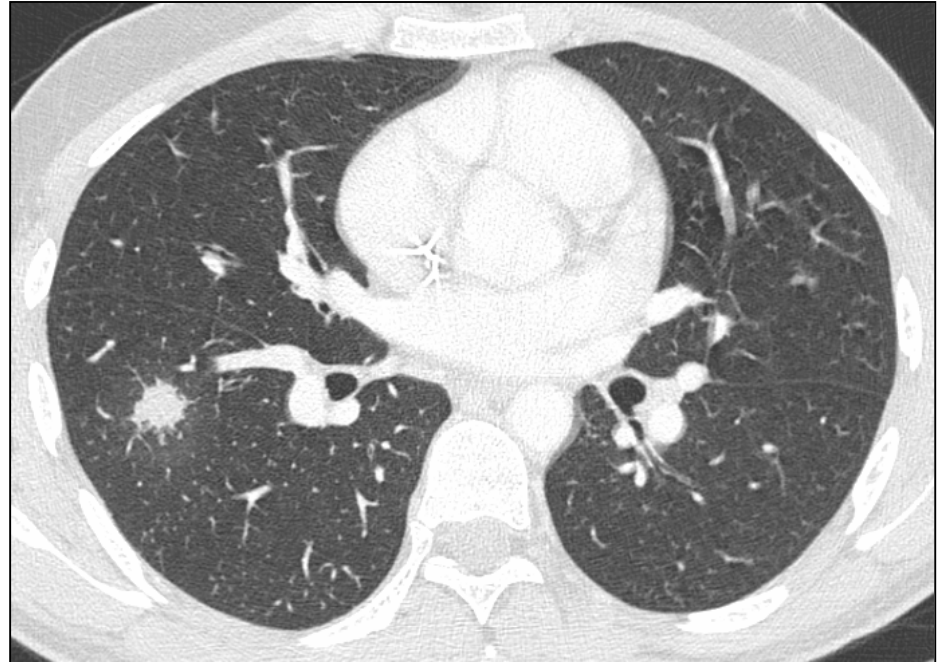
1. Analyse du TDM
2. Intégration au contexte
3. Intégration à la clinique
4. Intégration à la biologie

→ **Interprétation du TDM**  
→ **Hiérarchisation des hypothèses diagnostiques**



# Observations

- Homme 24 ans
- LAM3
- J17 Induction
- Fièvre malgré ATB
- Pas de prophylaxie antifongique

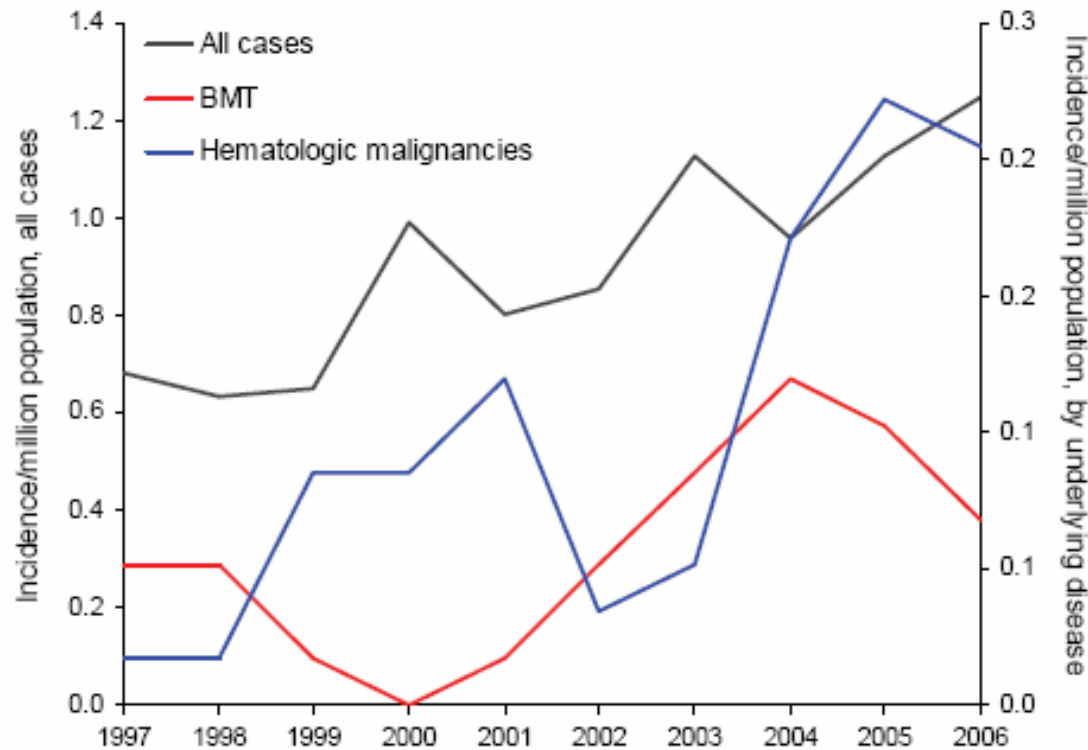


1. Aspergillose pulmonaire invasive
2. Autre pneumopathie fongique (mucor?)

# Increasing Incidence of Zygomycosis (Mucormycosis), France, 1997–2006

*Emerg Infect Dis, 2009*

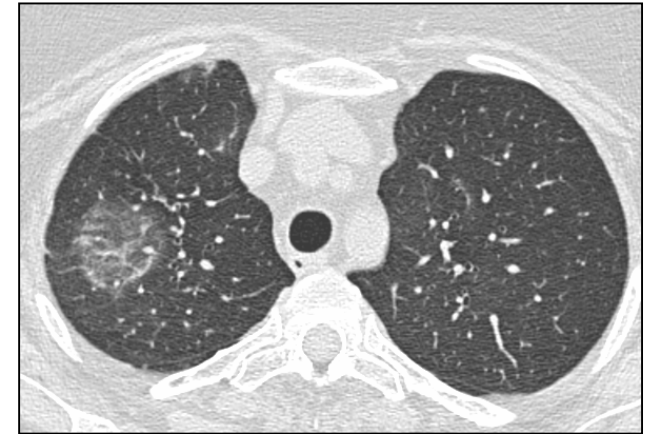
Dounia Bitar, Dieter Van Cauteren, Fanny Lanternier, Eric Dannaoui, Didier Che, Françoise Dromer, Jean-Claude Desenclos, and Olivier Lortholary



**Patients d'hématologie:**  
92 cas / 10 ans

Figure 1. Evolution of the incidence of zygomycosis, France, 1997–2006. BMT, bone marrow transplantation.

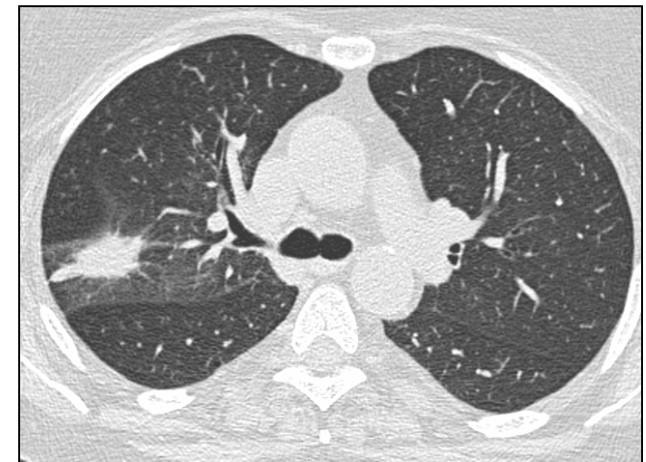
- Femme, 60 ans
- SMD dans les suites d'une chimiothérapie pour cancer du sein (Vidaza/Revlimid)
- Allogreffe de CSP non apparentée
- J21: GVH cutanée; corticoïdes
- Prophylaxie Noxafil
- M2-M6: GVH hépatique et digestive corticorésistante
- Corticoïdes forte dose + Anti-TNF
- Remplacement noxafil par cancidas (troubles digestifs)



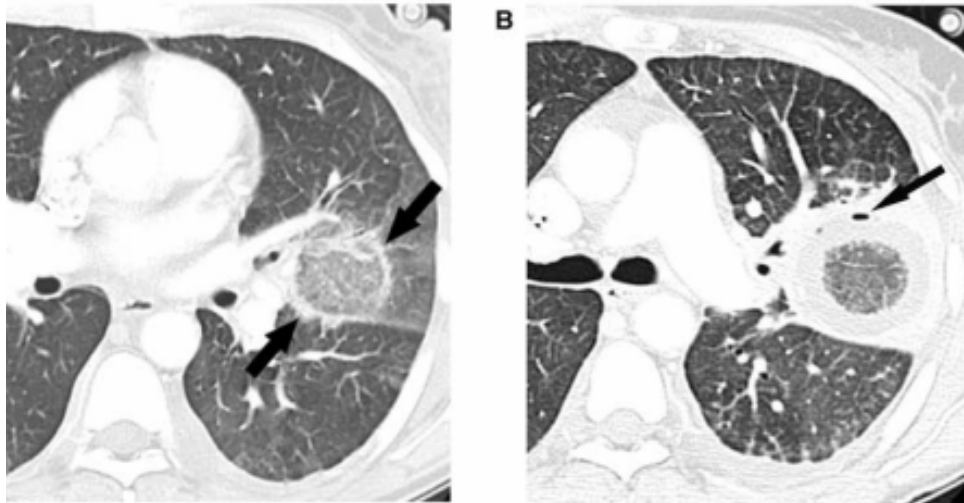
M6: Fièvre; cs 1 mg/kg/j  
PNN 600

1. Mucormycose
2. Aspergillose invasive

Ag GM sanguin 4.9



# Signe du halo inversé



Wahba, Clin Infect Dis, 2008

**Table 1. Disease and imaging findings in patients with the reversed halo sign (RHS) and invasive mold infection.**

Patient	Sex	Age, years	No. of RHSs	RHS size, cm	Lobe	Additional parenchymal finding(s)	Primary diagnosis	Neutropenia	Steroid therapy	BMT	GVHD	Status	Fungus
1	M	68	1	8.8	RUL	None	AML	Yes	Yes	Yes	Yes	Deceased	Zygomycetes
2	M	61	1	8.2	LUL	GGO adjacent to RHS	CLL	Yes	No	No	No	Deceased	Zygomycetes
3	M	34	2	7.1	LUL	LLL consolidation, TNTC 1-2.6-cm solid nodules	CML	No	Yes	Yes	Yes	Deceased	Zygomycetes
4	M	42	1	5.8	RUL	GGO adjacent to the RHS	CLL	No	Yes	Yes	Yes	Deceased	Aspergillus
5	F	24	6	5.0	RUL	None	AML	Yes	Yes	Yes	Yes	Alive	Zygomycetes
6	M	60	1	3.7	LUL	None	CLL	Yes	Yes	Yes	Yes	Alive	Zygomycetes
7	F	70	1	4.1	RML	Two nodules	Diabetes	No	No	No	No	Unknown	Zygomycetes
8	F	49	1	5.0	Lingula	GGO adjacent to RHS and in the abutting LLL	AML	No	No	Yes	No	Deceased	Zygomycetes

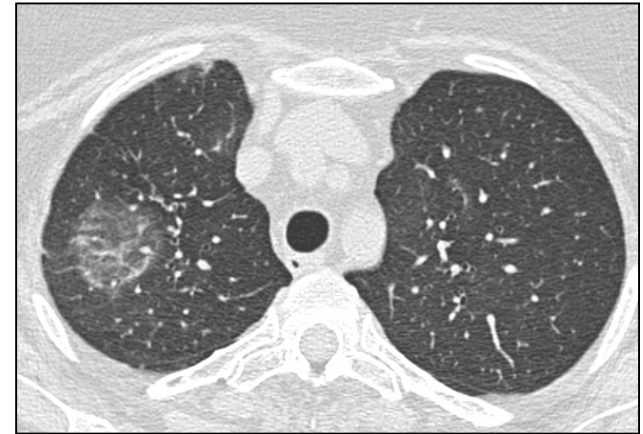


# Signe du halo inversé

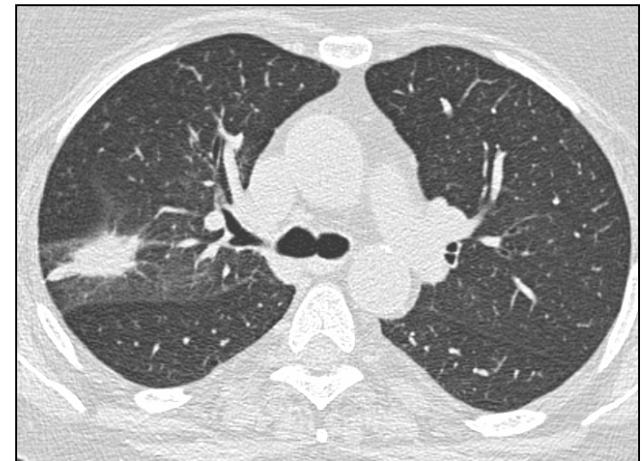


*Marchiori, Eur J Radiol, 2011*  
7/13 API  
6/13 Zygomycose

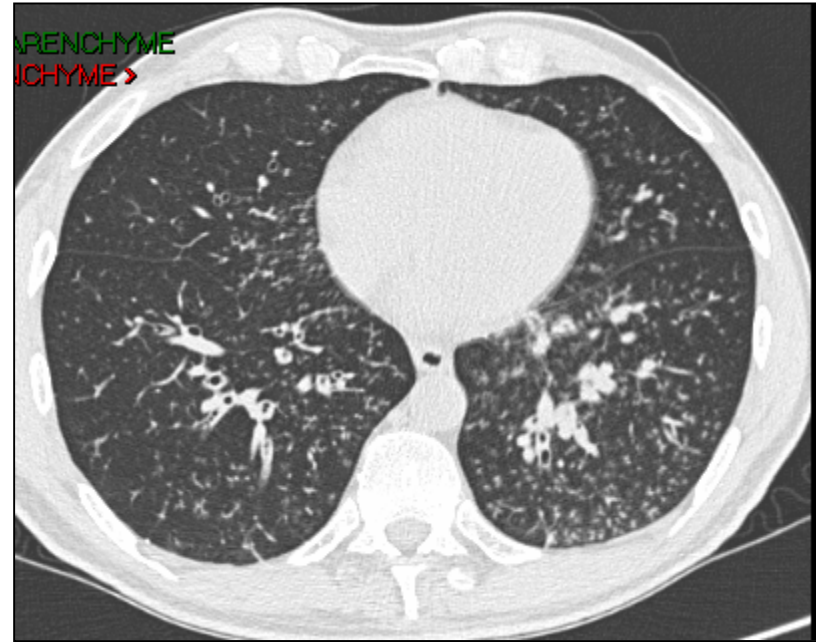
Endoscopie bronchique:  
Macroscopiquement normal  
LBA: Filaments mycéliens septés  
Culture: Rhizomucor sp  
Ag GM > 8



Mucormycose + Aspergillose pulmonaire  
invasive



- Homme, 57 ans
- Lymphome T avec pancytopénie profonde depuis plusieurs mois (GB 600) (CHOP puis Alemtuzumab)
- Allogreffe de CSH programmée 2 mois plus tard
- Mi-Avril: rhinorrhée puis toux quinteuse, Fièvre 40°C
- Auscultation pulmonaire: Squeaks



- Signes ORL préexistant
- Toux quinteuse
- Squeaks
- Micronodules centro-lobulaires



Infection respiratoire virale

Contage ?

Mi-Avril: Parainfluenza ?

Aspiration naso-pharyngée

**Virus Parainfluenza de type 3**

Homme, 49 ans

J100 ACSH NMA géno-id LMMC

GVH cutanée traitée depuis 1 mois par corticothérapie 2 puis 1 mg/kg/j;  
Myfortic, ciclosporine

Hospitalisation pour suspicion de GVH digestive

Modification du traitement IS: Corticoïde 2 mg/kg/j IV; Sirolimus; ciclosporine

Traitement antifongique prophylactique par Caspofungine

Amoxicilline, Sulfaméthoxazole/triméthoprim, valacyclovir

Apparition d'une symptomatologie respiratoire:

Toux productive, ronchi diffus, T° 38°5C, CRP 150 mg/L

PNN 4900

Ag aspergillaire négatif

Début d'un traitement empirique par Ceftazidime / Vancomycine



1. Bronchiolite bactérienne  
(Haemophilus, Pseudomonas,  
Staphylocoque)
2. Bronchiolite fongique
3. Bronchiolite virale

## **Lavage broncho-alvéolaire:**

Alvéolite neutrophilique avec PNN altérés

Présence d'E. Coli et *Pseudomonas aeruginosa*



***Bronchiolite bactérienne***

ECBC ?

Examen mycologique des crachats ?

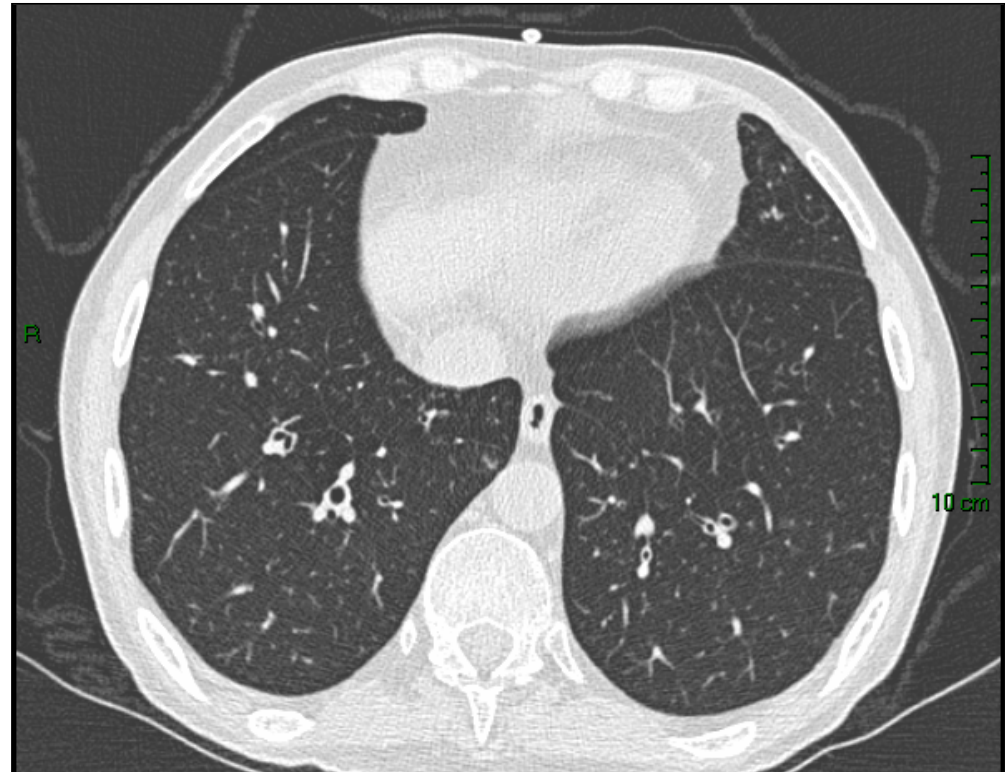
Arrêt de la vancomycine

Poursuite ATB anti-pseudomonas pendant 15 jours

Poursuite de la caspofungine en prophylaxie

Disparition des signes cliniques respiratoires  
Normalisation de la CRP

Contrôle de la GVH



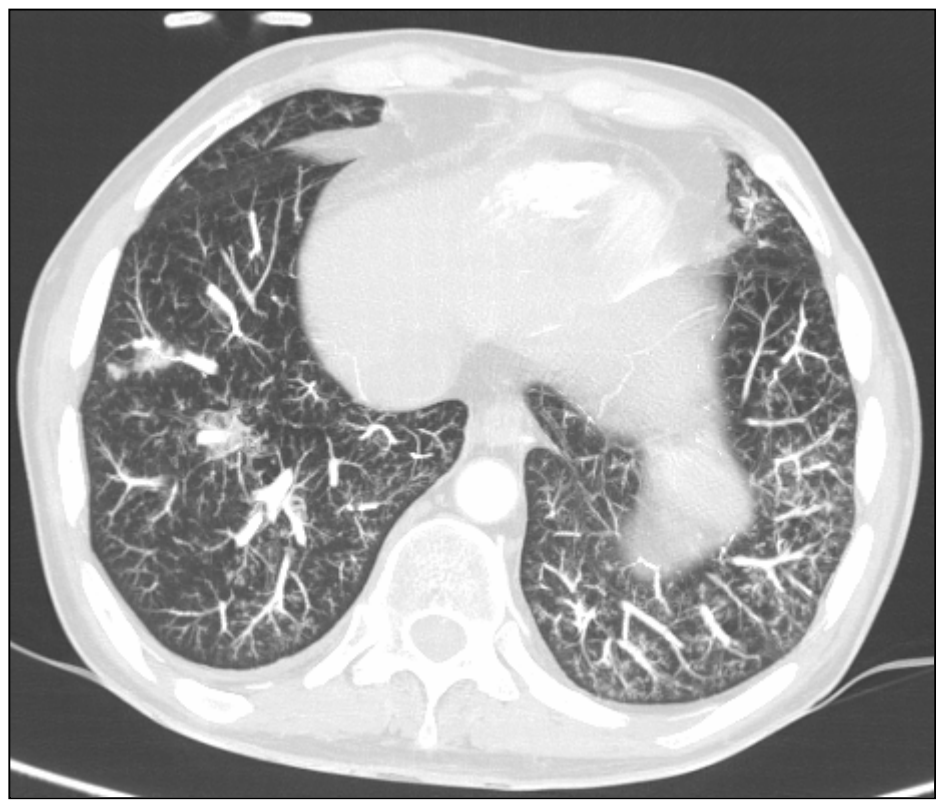
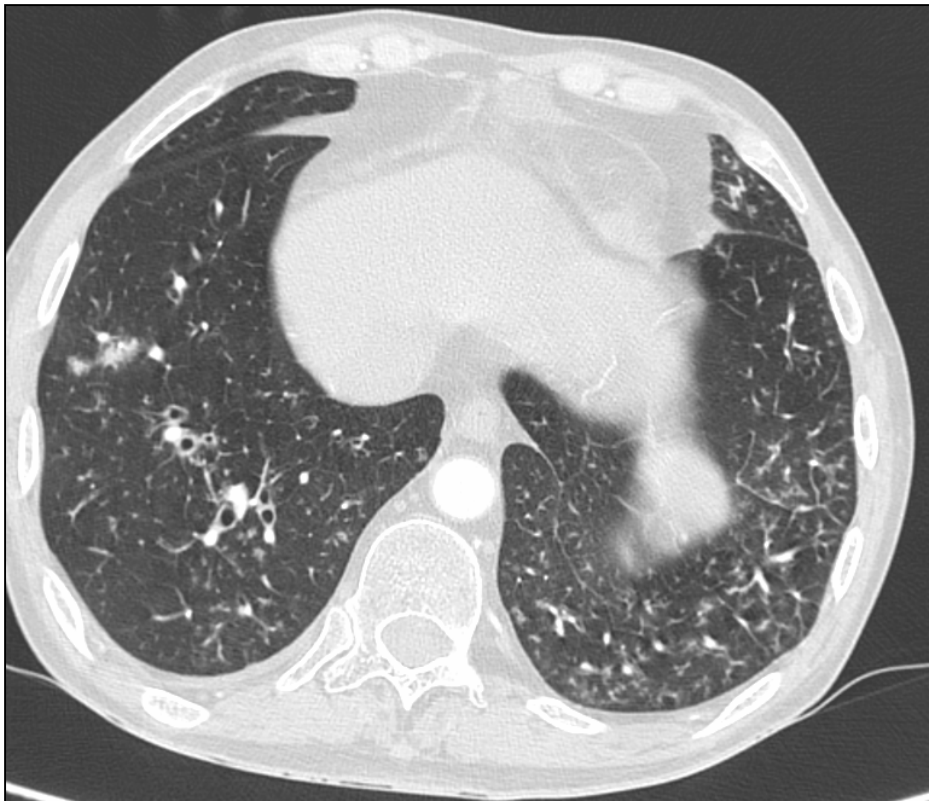
TDM de contrôle à S3



Hospitalisation 2 mois plus tard

Hypotension, T° 39.2°C, hypoxémie

Traitement en cours: Solumedrol 50 mg/jour; Néoral 100 mg/jour; Cancidas 50 mg/jour  
PNN 3100



1. Rechute bronchiolite bactérienne
2. Infection virale
3. Bronchiolite aspergillaire

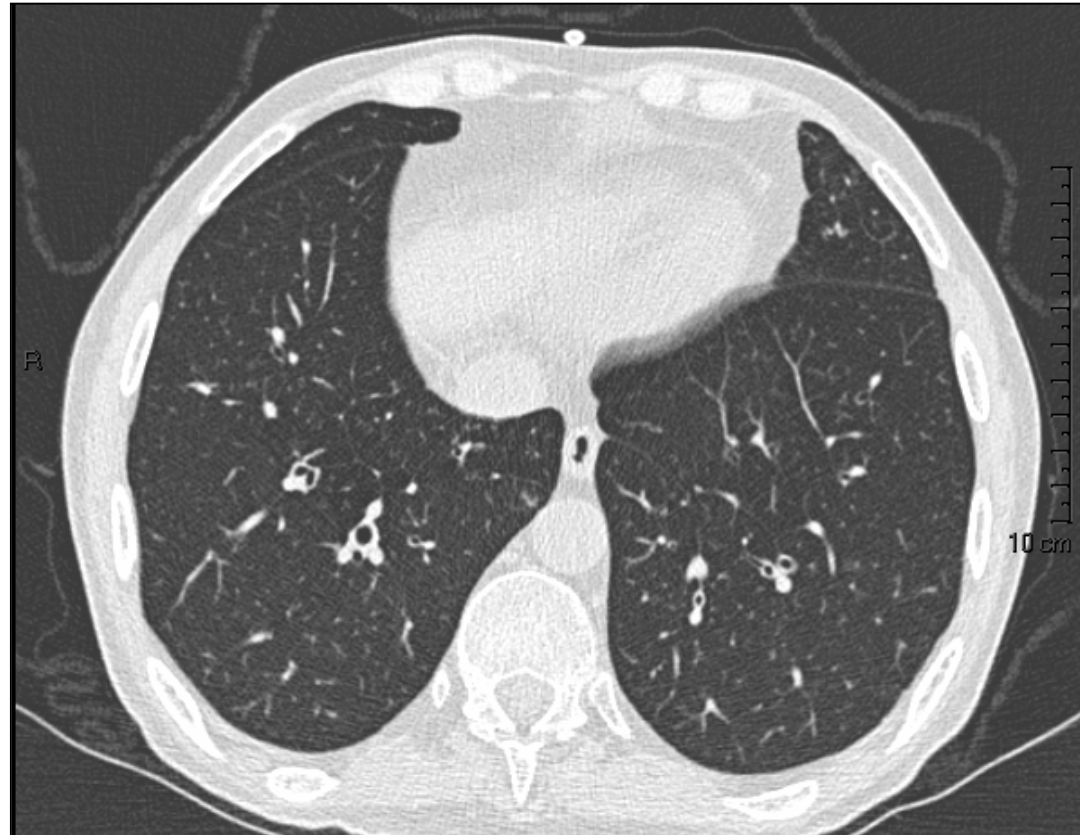
Antibiothérapie empirique Tienam / Amiklin / Vancocine

**LBA:** bactériologie négative  
Nombreuses colonies d'*Aspergillus fumigatus*  
Ag GM LBA: 2.89  
Ag GM sang: 0.28

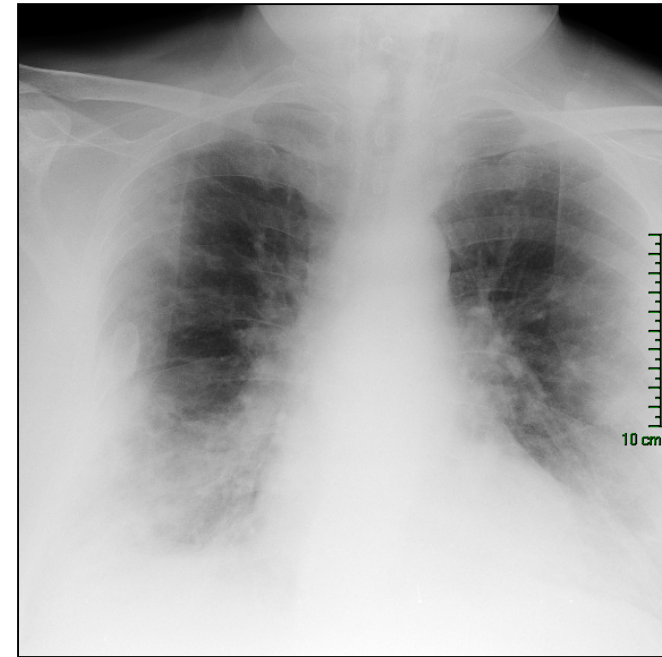
→ Aspergillose « broncho- invasive »

Stop Caspofungine  
Introduction Voriconazole

M2



- Homme, 63 ans
- **Myélome multiple:**  
radiothérapie T6-T8 +  
Velcade/Thalidomide/Médrol;
- **M4:** (1000 PNN) Intensification  
et autogreffe; Consolidation 2  
VTD Disparition du pic;
- **M6:** (2510 PNN) rechûte  
myélome  
Reprise Velcade, Revlimid,  
dexaméthasone;
- **J11C1:** (GB 230)  
Fièvre, toux, sepsis

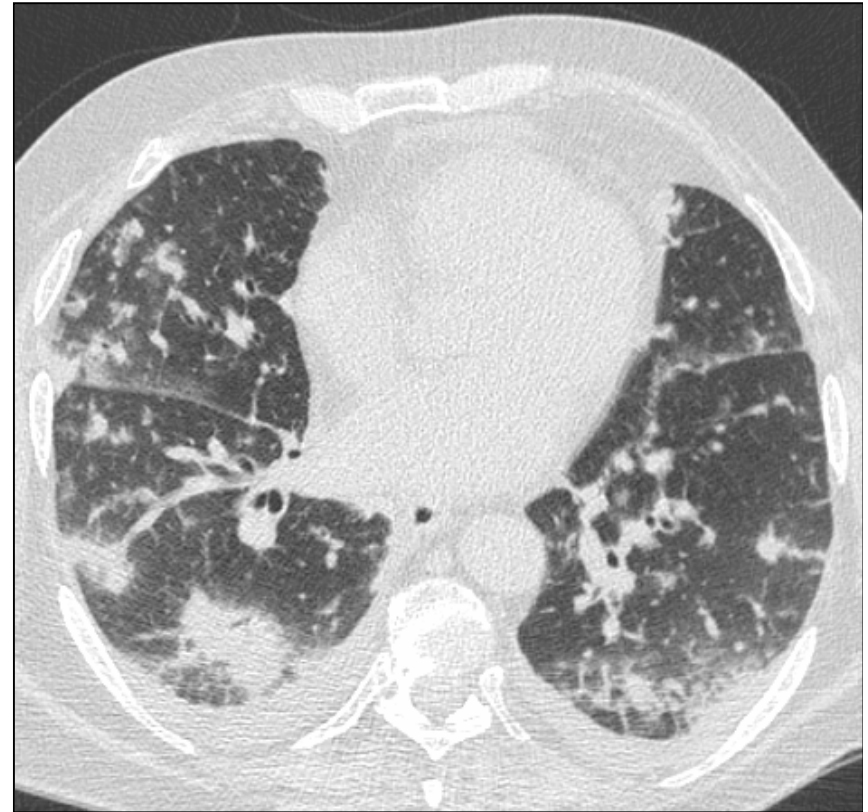


## 1. Pneumopathie bactérienne

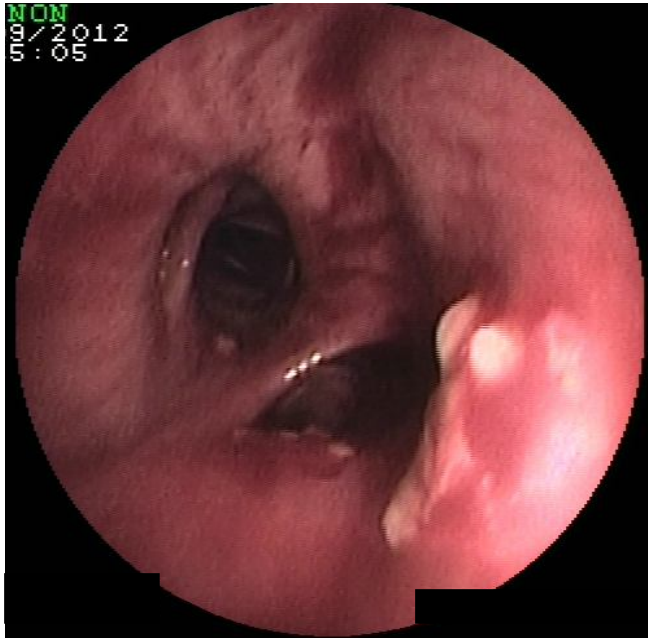
- Hémoculture + ECBC:  
Positifs à E. Coli
- **J+4**: Fébrile malgré  
Tazocilline/Amiklin
- Hémocultures (+KT) négatives

Complication liée à E. Coli ?  
Pleurésie purulente ?  
Abscess pulmonaire ?  
Pas d'autre point d'appel clinique  
Diagnostic associé ???

Endoscopie bronchique



1. Pneumopathie bactérienne
2. Pneumopathie médicamenteuse
3. Bronchopneumonie aspergillaire
4. Mycobactérie



1. Bronchite aspergillaire
2. Mycobactérie
3. Tumeur

- Filaments mycéliens type *Aspergillus* dans aspiration bronchique
- Bactério LBA –
- BAAR -

- Ag LBA 0.27
- Mycologie négative dans LBA
- Ag sérum 0.10

Bronchopneumonie aspergillaire

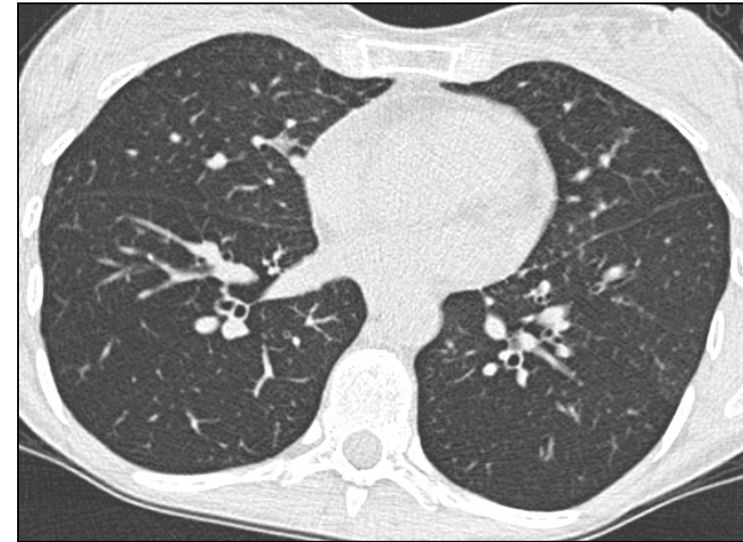
## Lavage broncho-alvéolaire



## Aspiration bronchique

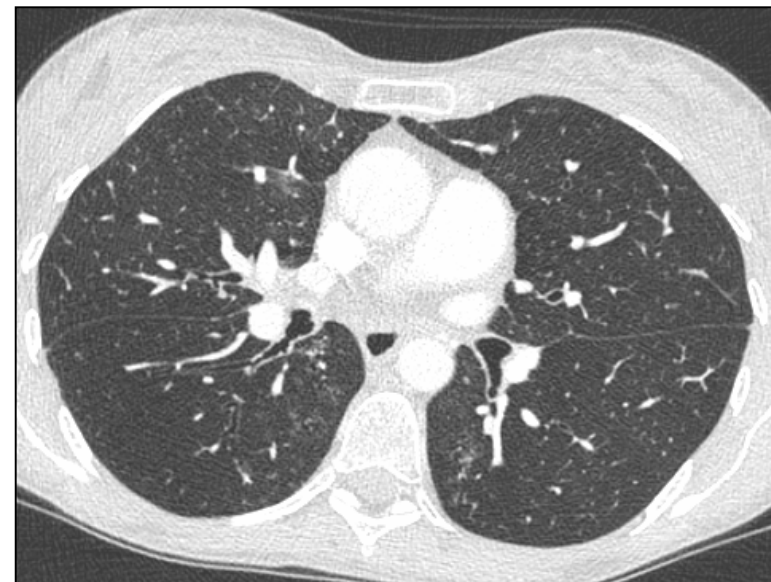


- **Femme, 35 ans**
- **Maladie de Hodgkin:** Réfractaire, multirécidivante
- RP3 (gg sous maxillaire)
- **A4:** Allogreffe de CSP, non apparentée, non MA
- **J100:** GVH cutanée
- **M9:** Infection respiratoire haute à *PIV 3* (TDM normal) (PNN 7770, Ly 1370)



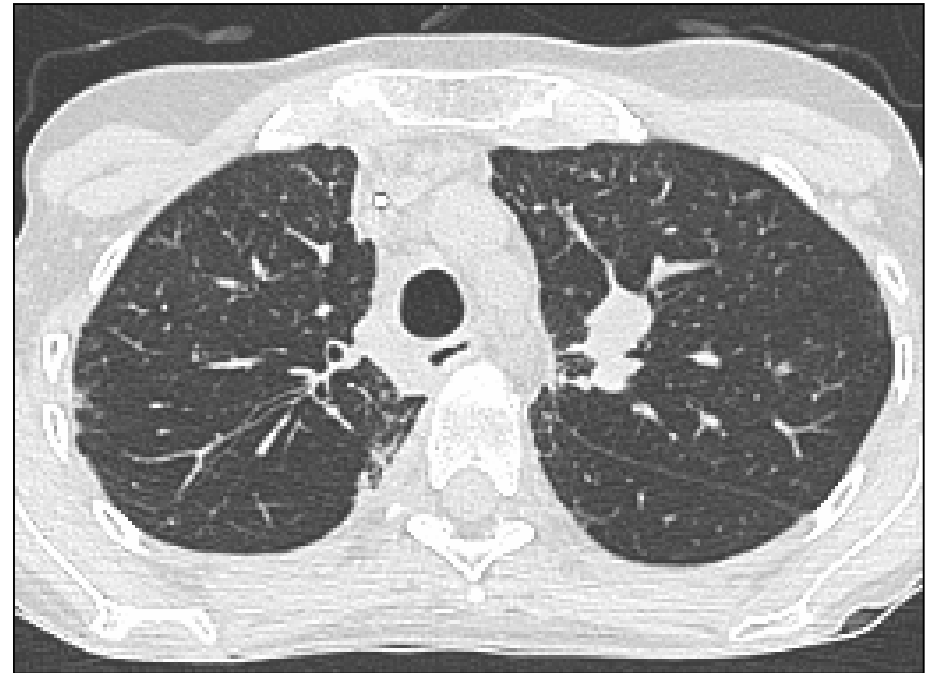
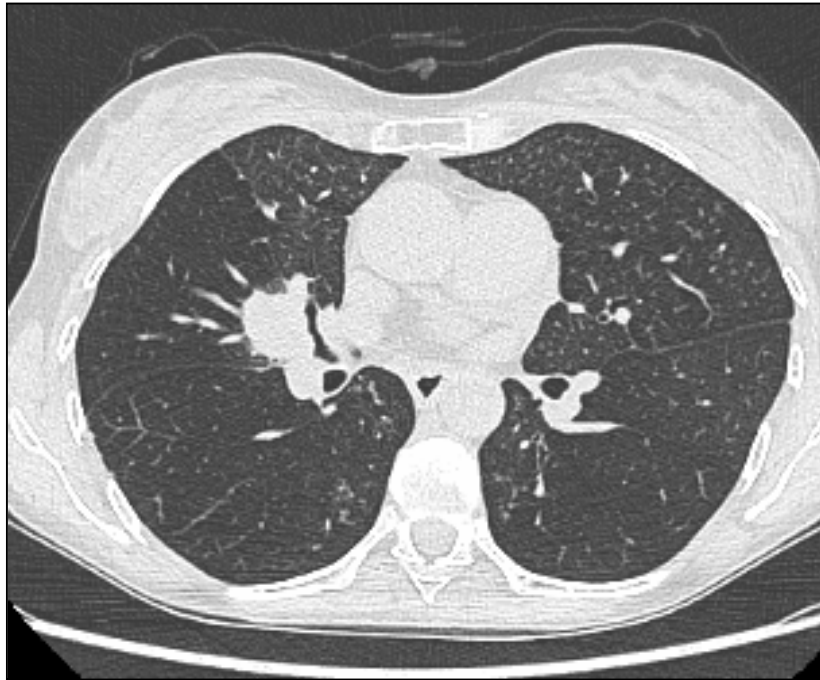
- **M10:** syndrome de bronchiolite oblitérante sévère (VEMS 30% Théorique) + GVH cutanée (Néoral)

- **3 Bolus Methylprednisolone** 240 mg puis Prednisone 1 mg/kg/j  
Posaconazole, amoxicilline, valacyclovir, triméthoprime/sulfaméthoxazole





- **M2:** Dégradation respiratoire
- Contrôle de la GVH cutanée
- Apyrétique
- TDM thorax de contrôle



1. Pathologie tumorale:

Rechute de la maladie de Hodgkin / lymphoprolifération EBV

2. Pneumopathie fongique invasive

3. Bactérie à croissance lente: nocardia, actinomycose

4. Mycobactérie



Indication à endoscopie bronchique  
Etat respiratoire trop précaire

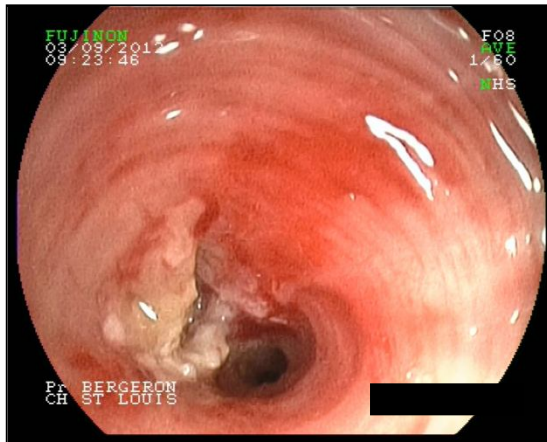
Début Ambisome  
Dosage Posaconazole: 0.4 µg/ml  
PCR EBV sanguine -



Fixation SUV 6 masses pulmonaires  
Régression ganglions cervical et  
médiastinal

## J 5: Toxicité hépatique de l'Ambisome Stop Ambisome

Endoscopie bronchique malgré état respiratoire



1. Pathologie fongique
2. Tumeur
3. Mycobactérie

**AB:** bactéries -; BAAR –  
mycologie -

**Biopsies bronchiques:**  
Pas de filaments mycéliens  
Nécrose++

**Ce n'est pas une pathologie fongique**

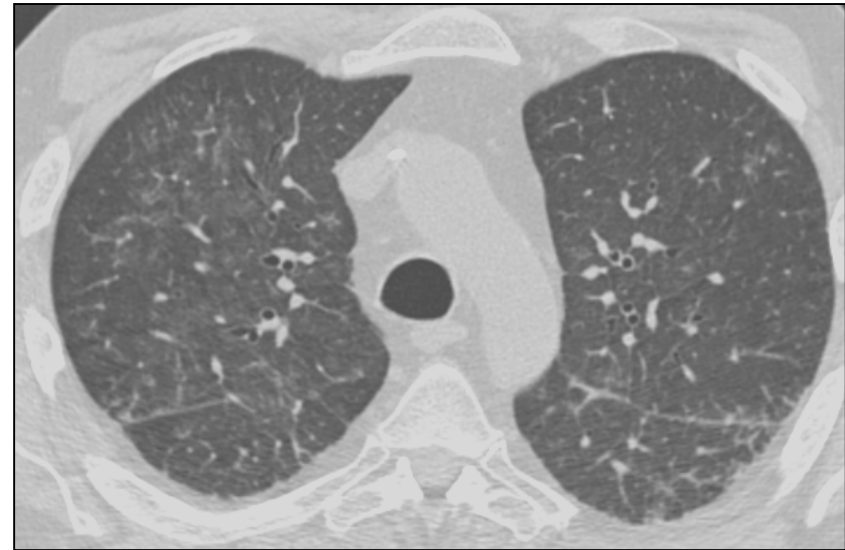
Recoupe histologique++ + immunomarquage:  
Localisation de maladie de Hodgkin

- Homme, 49 ans
- Aplasie médullaire idiopathique
- Allogreffe de MO geno-identique
- **M5**: GVH digestive

- **M7**: CS 15 mg/jour; néoral
- Dyspnée, Hypoxémie, arthralgies, myalgies
- T 38°C
- PNN 4000; Ly 900; Plaq 60 000

1. Pneumocystose
2. Pneumopathie à germe atypique
3. Œdème pulmonaire
4. Hémorragie intra-alvéolaire
5. Pneumopathie médicamenteuse
6. Protéïnose alvéolaire

Prophylaxie par Bactrim



Endoscopie bronchique:

Macroscopiquement normale

LBA: 970 000 cellules: 95 % de macrophages, 4 % de lymphocytes, 1 % de PNN,

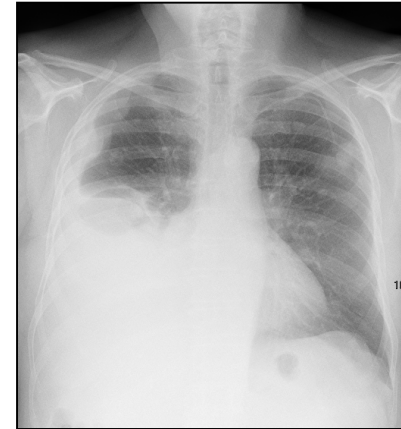
**80 % de sidérophages**

Bactériologie, mycologie, virologie négatives

PCR PCP négative

Hémorragie intra-alvéolaire

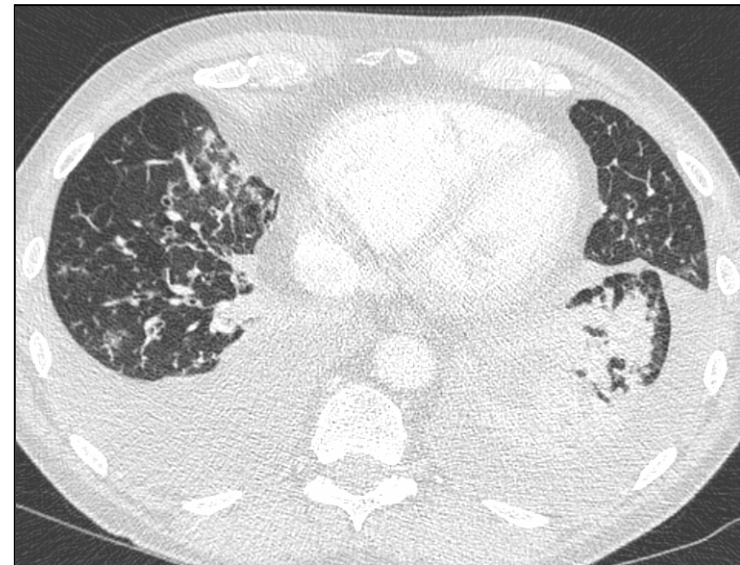
- Homme, 63 ans
- **2005**: LMC; Imatinib
- **2006**: Thrombopénie, Hépatite cytolytique; stop Glivec
- **2007**: Dasatinib 70 mg x 2/j
- **M3**: Epanchements pleuraux liés au dasatinib



- Reprise dasatinib 100 mg/j
- Eruption cutanée
- Diminution dasatinib progressive 50 mg/j
- Bon contrôle LMC

**A4**: Dyspnée, fièvre, hypoxémie, toux, expectoration  
Leucocytes: 7400; CRP: 240 mg/l

1. Pleuro-pneumopathie bactérienne
2. Toxicité dasatinib
3. OAP



Indication endoscopie bronchique + LBA mais trop hypoxémique

Traitement antibiotique empirique d'une PAC

Persistance fièvre / hypoxémie / opacités radiologiques  
Malgré élargissement du spectre antibiotique

Pleuro-pneumopathie au dasatinib

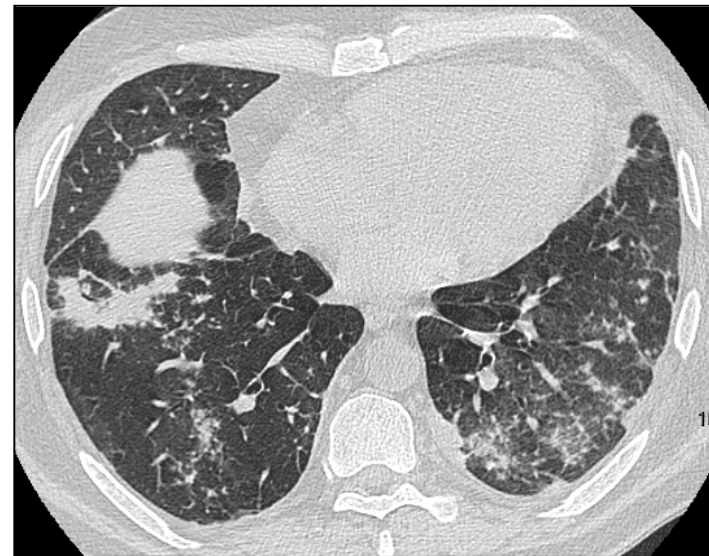
Corticothérapie  
Résolution de l'épisode



- Homme, 55 ans
- Pancytopénie: SMD
- **A1**: Vidaza
- Pancytopénie
- Abscès de cuisse + marge anale
- Indication allogreffe CSH; pas de donneur

- **A2**: « Bronchite », fièvre, CRP 200 mg/L
- GB 600 (PNN 140), Plaq 50 000;
- Pas de prophylaxie antiinfectieuse
- Efficacité transitoire Augmentin/Zeclar

1. Bronchopneumonie bactérienne
2. Bronchopneumonie aspergillaire
3. Pneumonie organisée
4. Pneumocystose



- Antibiothérapie empirique à large spectre:
- Tienam/Ciflox/vancocine
- Endoscopie bronchique: macroscopiquement normal
- LBA: 340000 cellules/ml 73% Ma, 24% Ly, 3% PNN

- Microbiologie négative
- Ag GM sg et LBA négatifs

Pas d'amélioration après 72 h de traitement ATB

→ Pneumonie organisée

Résolution des symptômes et opacités radiologiques sous corticoïdes 1 mg/kg/jour (Prophylaxie anti-fongique Noxafil)  
Rechûte à la décroissance des corticoïdes  
Nouveau contrôle à la réascension des corticoïdes

