

## 4 Approche diagnostique d'une pneumopathie infectieuse chez le patient immunodéprimé non VIH

**A. Bergeron-Lafaurie** - Service de pneumologie, AP-HP

Hôpital Saint-Louis - Paris

**F. Rivière** - Service de pneumologie

Hôpital militaire Percy - Clamart

### Les éléments pour comprendre

#### 1. Hétérogénéité des profils d'immunosuppression

Les patients immunodéprimés non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) constituent une population très hétérogène en termes de profil d'immunosuppression. Celui-ci est lié à la maladie sous jacente, aux traitements immunosuppresseurs reçus et dépend de la durée et de la profondeur prévisible de la période d'immunosuppression :

- la granulopénie et/ou granulopathie, souvent présente au décours d'une chimiothérapie pour une tumeur solide ou une hémopathie ;
- le déficit de l'immunité humorale, qui s'exprime par une hypogammaglobulinémie accompagnant souvent les leucémies lymphoïdes chroniques, les myélomes, les déficits immunitaire congénitaux, les transplantations de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou les traitements par anticorps anti-CD20 ;
- le déficit de l'immunité cellulaire associé à la corticothérapie prolongée, au traitement par anticorps anti-CD52 ou analogue des purines, la transplantation de CSH, les maladies lymphoprolifératives ;
- la dysfonction splénique secondaire à une splénectomie, une irradiation splénique ou corporelle totale, une drépanocytose.

À ces quatre grands profils d'immunosuppression s'ajoutent d'autres modulations possibles de l'immunité, notamment par le biais des cytokines, comme au cours d'un traitement par anticorps anti-*tumor necrosis factor* (TNF). L'association fréquente de ces différents profils d'immunosuppression complique l'analyse de chaque patient.

Bien que la littérature repose essentiellement sur les patients traités pour une hémopathie maligne, la démarche diagnostique reste la même devant une pneumopathie survenant dans d'autres populations de patients immunodéprimés.

## 2. Nombreuses étiologies

La complexité de la prise en charge de ces patients est liée au fait qu'une large gamme d'étiologies doit être envisagée face à une pneumopathie. Du fait de sa fréquence et de sa gravité, l'hypothèse infectieuse doit être systématiquement envisagée en premier lieu. Cependant de nombreuses pneumopathies non infectieuses (toxicité médicamenteuse, insuffisance cardiaque, atteinte pulmonaire spécifique de la pathologie sous jacente, hémorragie intra-alvéolaire...) peuvent survenir dans ce contexte et coexister avec une étiologie infectieuse.

De même, parmi les causes infectieuses, de nombreux pathogènes (bactéries, virus, champignons, parasites) peuvent être responsables d'une pneumonie. Chaque profil d'immunosuppression s'associe à une susceptibilité particulière à tel ou tel pathogène (tableau 1). Enfin, la fréquence des coinfections sur ce terrain accentue la complexité de l'approche diagnostique. Une démarche rigoureuse est donc nécessaire.

**Tableau 1 – Pathogènes impliqués en fonction du profil de l'immunosuppression**

Terrain sous-jacent	Type d'immunosuppression	Infections favorisées
Chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie	Granulopénie/granulopathie	Bactéries Champignons
Leucémie lymphoïde chronique Myélome	Déficit de l'immunité humorale	Bactéries encapsulées
Déficits immunitaires congénitaux Transplantation de CSH Traitement par anticorps anti-CD20		
Traitement par immunosuppresseur anticorps anti-CD52	Déficit de l'immunité cellulaire	Mycobactéries <i>Nocardia</i> <i>Legionella</i> Virus
Sérum antilymphocytaire Analogues de la purine Corticothérapie prolongée Transplantation de CSH Lymphome de Hodgkin Maladie lymphoproliférative		Champignons ( <i>Pneumocystis</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides immitis</i> ) Parasites ( <i>Toxoplasma gondii</i> )
Splénectomie Irradiation splénique Irradiation corporelle totale Drépanocytose	Dysfonction splénique	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

## 3. Traitements préventifs/préemptifs

Les patients immunodéprimés non infectés par le VIH reçoivent de nombreux traitements

anti-infectieux qui, devant une pneumopathie, doivent être pris en compte dans la hiérarchisation des hypothèses diagnostiques. Des recommandations existent concernant les différentes prophylaxies, traitements empiriques et préemptifs pour certaines populations population de patients (triméthoprime-sulfaméthoxazole et prévention de la pneumocystose, valacyclovir et prévention des infections à *Herpes Simplex Virus* 1 et 2, amoxicilline et prévention des infections à pneumocoque, posaconazole et prévention de

l'aspergillose). Ainsi, un traitement prophylactique par triméthoprime-sulfaméthoxazole au cours d'une allogreffe de CSH ou chez des patients traités par fludarabine pour une hémopathie lymphoïde rend très improbable le diagnostic de pneumocystose. Il en est de même pour les traitements préemptifs. Par exemple, la surveillance systématique de certains patients à risque de développer une infection à cytomégalovirus (CMV), par la mesure de l'antigénémie ou de la *polymerase chain reaction* (PCR) CMV et l'administration d'un traitement antiviral dès l'ascension de la charge virale sanguine, a permis de réduire significativement la fréquence de ces infections. Les traitements empiriques, constitués d'une antibiothérapie à large spectre puis secondairement d'un traitement antifongique, sont bien codifiés pour les phases de neutropénies fébriles, mais ils sont fréquemment étendus à d'autres situations cliniques, et aboutissent souvent à l'administration de traitements anti-infectieux préventifs ou probabilistes très larges.

#### **4. Y a-t-il un intérêt pronostique à établir un diagnostic étiologique ?**

Dans la plupart des cas, la discussion d'explorations respiratoires chez un patient immunodéprimé non VIH qui présente une pneumopathie se fait alors que le patient reçoit déjà un traitement anti infectieux plus ou moins large depuis un délai plus ou moins long. Dans ce contexte, il est légitime de se poser la question de savoir si le fait de poser un diagnostic précis à cette pneumopathie va améliorer le pronostic du patient. L'ensemble des études sur le sujet a le défaut de regrouper des populations de patients très hétérogènes, comme des patients traités pour différentes hémopathies, des connectivites ou ayant reçu une transplantation de CSH ou d'organes. En outre, le plus souvent, la présentation clinique est aussi variable : insuffisance respiratoire aiguë ou état respiratoire plus stable. Ainsi, les principales études de cohorte qui tentent de répondre à la question de savoir si le fait de poser un diagnostic étiologique précis à la pneumopathie diminue le risque global de mortalité, aboutissent à des résultats contradictoires, bien que leur niveau de preuve soit identique (1-4) [niveau de preuve 2]. En revanche, dans ces différentes études, la surmortalité semblait être associée à un diagnostic posé tardivement.

## **Ampleur du problème**

Les progrès thérapeutiques, tant dans le domaine infectieux que dans celui de l'immunosuppression ou de la chimiothérapie anticancéreuse ont permis un allongement important de la survie des patients ayant reçu une transplantation de CSH, une transplantation d'organe ou ceux traités pour une pathologie onco-hématologique. De plus, les allogreffes de CSH ont récemment trouvé de nouvelles indications avec le développement des greffes à conditionnement atténué. Par ailleurs, le développement des immunothérapies, comme les anticorps anti-TNF ou anti-CD20, concernent de plus en plus de patients, ayant notamment des pathologies rhumatologiques ou digestives inflammatoires. De ce fait, le nombre de patients immunodéprimés non infectés par le VIH ne cesse de croître, parmi lesquels une grande proportion présentera une pneumopathie infectieuse au cours de son suivi. Il s'agit d'une complication grave, responsable de plus de 40 % de décès (2-4) [niveau de preuve 2]. De plus, la survenue d'une pneumopathie pourrait être

un facteur pronostique défavorable d'une pathologie hématologique sous-jacente (5) [niveau de preuve 2].

## Éléments cliniques discriminants et examens à pratiquer

La hiérarchisation des hypothèses étiologiques d'une pneumopathie survenant chez un patient immunodéprimé non infecté par le VIH ne peut résulter que de la synthèse de nombreux éléments : profil d'immunodépression, traitements anti-infectieux reçus préventifs, préemptifs, empiriques, modalité de survenue de la pneumopathie, signes cliniques. L'analyse de la littérature est le plus souvent entravée par le fait que la plupart des études inclut des populations de patients immunodéprimés très hétérogènes.

Dans ce chapitre, nous traiterons successivement des éléments cliniques, radiologiques puis des éléments paracliniques permettant d'orienter ou de mettre en évidence tel ou tel pathogène (bactéries, champignons, virus, parasites). C'est dans le domaine microbiologique que les progrès ont été les plus marquants ces dernières années, avec le développement des outils de biologie moléculaire.

### 1. Les éléments cliniques

En dehors de la fièvre, qui oriente plutôt vers une origine infectieuse de la pneumopathie, les signes cliniques respiratoires apportent peu d'orientation étiologique spécifique. En effet, même si la douleur thoracique et une hémoptysie sont souvent associées à une aspergillose pulmonaire invasive, ces symptômes peuvent se rencontrer dans d'autres situations et ne sont pas spécifiques. L'auscultation pulmonaire peut orienter vers un territoire anatomique et donc potentiellement vers un pathogène sans en être spécifique. Par exemple, la présence d'un « couinement » orientera vers une atteinte bronchiolaire et donc le plus souvent vers une origine virale. La présence de signes extra thoraciques est rare mais peut être de grande valeur diagnostique. En effet, l'association d'une atteinte cérébrale et d'une pneumopathie orientera vers une toxoplasmose, une aspergillose, une cryptococcose ou une nocardiose.

### 2. Imagerie thoracique

#### • Radiographie thoracique

Avec le développement de l'imagerie, la radiographie thoracique a un intérêt diagnostique limité dans le contexte des pneumopathies infectieuses du patient immunodéprimé. Une étude a comparé le rendement diagnostique de la radiographie thoracique à celui de la tomodensitométrie (TDM), dans le contexte particulier de la phase tardive d'une allogreffe de CSH. Dans cette étude, la sensibilité et la valeur prédictive négative de la radiographie thoracique étaient très inférieures à celles de la TDM (respectivement 58 % vs 89 % et 47 % vs 78 %). À l'inverse, la spécificité et la valeur prédictive positive étaient identiques pour les deux examens (6) [niveau de preuve 3].

La faible sensibilité de la radiographie thoracique a été confirmée par une récente étude prospective observationnelle portant sur une population de 64 allogreffés de CSH. Cette étude a de plus évalué l'impact des données cliniques transmises au radiologue sur la sen-

sibilité de la radiographie thoracique. La faible sensibilité n'était modifiée ni par les informations cliniques ni par les différents lecteurs de la radiographie (respectivement, 41-43 % et 39-58 % selon les observateurs) (7) [niveau de preuve 3].

- Tomodensitométrie thoracique

La TDM thoracique est devenue l'examen clé du diagnostic de pneumopathie chez les patients immunodéprimés non infectés par le VIH. La question actuelle est de déterminer l'intérêt de la TDM dans la détermination du diagnostic étiologique d'une pneumopathie infectieuse dans ce contexte. Des récentes études ont tenté d'associer des aspects scannographiques à tel ou tel pathogène. Une étude rétrospective concernant 74 patients ayant des profils d'immunodépression variables, montre que la présence de nombreux nodules infra centimétriques (> 10) évoquerait une étiologie virale (8) [niveau de preuve 3]. Une autre étude prospective observationnelle évaluant la TDM chez 25 allogreffés de CSH montre qu'une pneumopathie bactérienne se traduit le plus souvent par une condensation alvéolaire (68 % des cas), qu'une pneumopathie fongique se présente sous la forme de nodules dans 90 % des cas, dont 40 % sont excavés et qu'une pneumocystose est associée à des opacités en verre dépoli dans 100 % des cas (9) [niveau de preuve 3]. Cependant, aucun aspect scannographique n'est pathognomonique d'un pathogène et la TDM ne suffit donc pas à poser un diagnostic microbiologique. Ce d'autant plus que des données récentes suggèrent que l'aspect scannographique d'une pneumonie infectieuse donnée diffère en fonction du terrain sous jacent du patient. En effet, si le signe du halo est quasi constant lors d'aspergillose pulmonaire invasive chez le patient neutropénique traité pour une leucémie aigue (10) [niveau de preuve 3], il est moins fréquemment présent dans une population plus large de patients immunodéprimés (11, 12) [niveau de preuve 3] où les nodules supra centimétriques sont présents dans 94 % des cas, alors que seuls 61 % des patients ont un signe du halo. La présence de ce signe du halo serait par ailleurs corrélée à une meilleure réponse au traitement et à un meilleur pronostic (12, 13) [niveau de preuve 3].

- Imagerie par Résonance Magnétique thoracique (IRM)

Deux études prospectives observationnelles ont comparé l'aspect scannographique et remnographique des pneumopathies infectieuses survenant chez des patients immunodéprimés ne montrant pas de différence entre les 2 techniques d'imagerie, sans apport supplémentaire de l'IRM. Par ailleurs, il n'existe pas de nomenclature claire de lecture de l'IRM pour décrire les anomalies présentes, qui l'ont été selon les règles de la description des lésions de la TDM (14,15) [niveau de preuve 3]. Dans l'état actuel des connaissances, l'IRM ne semble pas apporter de valeur ajoutée à la TDM dans l'approche diagnostique d'une pneumopathie en contexte d'immunodépression non VIH.

- <sup>18</sup>F-DG TEP-TDM

Bien que l'évaluation du <sup>18</sup>F-DG TEP-TDM dans des pathologies non tumorales se développe, aucune donnée dans la littérature actuelle ne permet de connaître son intérêt pour le diagnostic d'une pneumopathie infectieuse chez le patient immunodéprimé. Néanmoins, une étude préliminaire a évalué son intérêt au cours des pathologies fongiques. Cette étude prospective a été réalisée chez 30 patients ayant une infection fongique invasive. La <sup>18</sup>F-DG TEP-TDM réalisée dans les 48 heures suivant l'introduction du traitement antifongique révélait la présence dans tous les cas une hyperfixation des masses visibles

sur la TDM, et dans certains cas la présence d'hyperfixations dans d'autres territoires. L'étude évaluait de plus la cinétique de la fixation sous traitement antifongique (16) [niveau de preuve 3]. Même si cette étude évoque un probable intérêt de la  $^{18}\text{F}$ FDG TEP-TDM, elle ne permet pas de répondre aux questions concernant son intérêt diagnostique positif ou étiologique, intérêt pronostique.

### 3. Prélèvements à visée microbiologique

- Infection bactérienne

Les bactéries sont les pathogènes les plus fréquemment responsables des pneumopathies des patients immunodéprimés non VIH (35 % des cas) (17, 18).

*Place du dosage de la C-réactive protéine (CRP) et de la procalcitonine (PCT)*

Le dosage de la CRP et de la PCT peut être un élément biologique orientant vers une origine bactérienne avec une sensibilité de 53-58 % et 58-79 % respectivement et une spécificité de 77-83 % et de 76-84 % respectivement (19) [niveau de preuve 3]. Trois études prospectives observationnelles ont évalué ces dosages dans différentes populations d'immunodéprimés. Un élément limitant l'intérêt du dosage de la CRP dans l'approche diagnostique des pneumopathies infectieuses en contexte d'immunodépression réside dans la grande diversité des seuils discriminants retenus dans les différentes études. À l'inverse, le seuil de 0.5 ng/ml pour le dosage de la PCT est unanimement retenu (19–21) [niveau de preuve 3].

*Microbiologie*

Le dosage des antigènes urinaires est d'une grande aide pour le diagnostic des pneumopathies communautaires à pneumocoque et légionelle. Chez le patient immunodéprimé, on ne dispose de quelques données que pour les patients VIH. Une étude prospective observationnelle a comparé la sensibilité et spécificité de ces antigénuries dans l'enquête étiologique de pneumopathies dans une population de patients infectés par le VIH comparativement à une population de patients immunocompétents. La sensibilité était de 81 % et la spécificité de 98 % sans différence significative entre les deux populations étudiées (22) [niveau de preuve 3]. Il est néanmoins nécessaire de disposer d'études permettant de savoir si ces données peuvent être extrapolées aux patients immunodéprimés non VIH.

- Infection fongique

*Aspergillose pulmonaire invasive*

– Examen de l'expectoration

Bien que le lavage broncho-alvéolaire (LBA) demeure l'examen de référence pour l'exploration d'une suspicion de pneumopathie fongique, l'intérêt d'explorations moins invasives se pose. Une seule étude rapporte l'intérêt de l'analyse mycologique des expectorations comme élément microbiologique d'aspergillose pulmonaire invasive (API). Dans une population de 55 patients porteurs d'une hémopathie maligne dont 23 patients allogreffés de CSH, il existait une forte corrélation entre la présence d'*Aspergillus* dans les expectorations et la forme broncho-invasive d'API (23) [niveau de preuve 2].

– Antigène galactomannane

Le dosage de l'antigène galactomannane, composant de la paroi cellulaire de certains champignons comme les *Aspergillus*, est un critère diagnostique reconnu d'API (24)

[niveau de preuve 2]. Bien que le seuil de positivité retenu de l'index de l'antigène galactomannane dans le sang et le LBA soit différent dans les différentes études, la valeur de 0,5 est actuellement recommandée par le laboratoire qui commercialise le kit de dosage et retenue dans les études les plus récentes.

Une méta-analyse a confirmé l'intérêt du dosage sanguin de l'antigénémie galactomannane avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 90 % pour le diagnostic d'API (25) [niveau de preuve 1].

Le dosage de l'antigène galactomannane dans le liquide du LBA a démontré récemment son intérêt pour le diagnostic d'API. Une étude prospective observationnelle monocentrique a trouvé une sensibilité de 88 % et une spécificité de 87 % pour le diagnostic d'API (26) [niveau de preuve 2]. Une étude plus récente, rétrospective portant sur une population de patients hématologiques a confirmé l'intérêt du dosage de l'antigène galactomannane dans le LBA pour le diagnostic d'API avec une sensibilité de 60 % et une spécificité de 96 % (27) [niveau de preuve 3].

Outre l'intérêt diagnostique du dosage du galactomannane, il semble avoir aussi une valeur pronostique. En effet, une étude prospective observationnelle a montré que la valeur initiale de l'antigène galactomannane dans le sang était corrélée à la survie à 60 jours (28) [niveau de preuve 2]. De même, la normalisation de l'index galactomannane sanguin au 14<sup>e</sup> jour de traitement antifongique était corrélée à une réponse clinico-radiologique favorable (28) [niveau de preuve 2].

#### – $\beta$ D-Glucan

Le  $\beta$  D-Glucan est un autre composant de la paroi cellulaire de différents champignons, en particulier *Aspergillus*, *Candida*, et *Pneumocystis*. Contrairement au galactomannane, son dosage n'est pas actuellement utilisé en routine en France.

Une méta-analyse récente a montré que le  $\beta$  D-Glucan avait une sensibilité de 57 % et une spécificité de 97 % pour le diagnostic d'API (29) [niveau de preuve 2]. Il est difficile de définir si le  $\beta$  D-Glucan améliore les performances diagnostiques des API, compte tenu du fait qu'à notre connaissance, aucune étude n'a comparé le dosage du  $\beta$  D-Glucan à celui de l'antigène galactomannane dans ce contexte.

#### – Biologie moléculaire

La biologie moléculaire a connu un essor ces dernières années. Dans le domaine des infections fongiques, le premier problème de ces techniques est leur standardisation. Les différentes études évaluant la Polymérase Chain Reaction (PCR) utilisent des échantillons différents (sérum, sang...), des volumes différents, des techniques différentes (Nested PCR, PCR standard, PCR en temps réel...) et des cibles différentes (conidie, mitochondrie...).

Une étude prospective a tenté d'harmoniser ces diversités afin de déterminer la technique optimale et œuvrer vers une harmonisation (30). Ce prélude permettra d'interpréter avec un esprit critique le paragraphe suivant.

#### – Intérêt pour un diagnostic précoce

Le diagnostic d'API est particulièrement difficile à poser alors même que la précocité du diagnostic d'API conditionne son pronostic. Il est donc indispensable de développer des outils diagnostiques plus performants. Une étude prospective a montré qu'une PCR standard ciblant *Aspergillus* pouvait être positive 12 jours avant l'apparition de signes cliniques

et radiologiques d'API. Cette même étude a montré un intérêt pronostique de cette PCR. En effet, une négativation au 14<sup>e</sup> jour de traitement antifongique était corrélée à une évolution favorable (31) [niveau de preuve 3]. Une 2<sup>e</sup> étude utilisant une Nested PCR confirmait l'intérêt pronostique en montrant que la persistance de la positivité de la PCR était corrélée à une évolution défavorable (32) [Niveau de preuve 3]. À l'inverse, une étude utilisant une PCR en temps réel ne trouvait pas de corrélation entre le résultat de la PCR et l'évolution clinique (28) [Niveau de preuve 3]. Ces résultats illustrent la difficulté de comparer ces études utilisant des techniques différentes et d'en tirer des conclusions pour la pratique clinique.

– Intérêt pour l'identification du champignon

La PCR pourrait permettre d'améliorer l'identification de l'espèce fongique lors d'une infection fongique invasive prouvée et ainsi permettre l'adaptation thérapeutique. Une étude comparant les techniques mycologiques habituelles et la PCR standard montrait que l'identification d'espèce était obtenue dans 63 % des cas par l'examen direct et la culture et dans 96 % des cas par la PCR (33) [Niveau de preuve 2].

*Pneumocystose*

– Expectoration induite

L'intérêt de l'expectoration induite pour le diagnostic de pneumocystose est établi depuis longtemps pour les patients immunodéprimés par le VIH. Son intérêt a plus récemment été suggéré chez les patients immunodéprimés non VIH dans une étude rétrospective observationnelle (34) [niveau de preuve 3].

– Alternatives non invasives à l'expectoration induite

Bien que moins invasive que le LBA, l'expectoration induite nécessite une préparation par aérosol de sérum salé hypertonique parfois mal tolérée.

Une étude prospective observationnelle a évalué la colonisation à *Pneumocystis* dans l'aspiration naso-pharyngée et le gargarisme de patients âgés sains. *Pneumocystis* était détecté dans 12 % des aspirations naso-pharyngées et 10,6 % des gargarismes. Aucune étude n'a évalué ces prélèvements pour la détection de *Pneumocystis* dans une population de patients immunodéprimés non VIH, mais ils pourraient être prometteurs à l'avenir comme prélèvement non invasif facilement réalisable (35) [niveau de preuve 3].

–  $\beta$  D-Glucan

Le  $\beta$  D-Glucan semble avoir un intérêt pour le diagnostic de pneumocystose. Une étude prospective observationnelle évaluant le  $\beta$  D-Glucan dans une population d'immunodéprimés non infectés par le VIH a montré une sensibilité de 100 % et une spécificité de 80 % avec un seuil de 15.6 pg/ml pour le diagnostic de pneumocystose (36, 37) [niveau de preuve 2]. Il reste à positionner ce dosage par rapport aux autres outils diagnostiques de pneumocystose.

– Biologie moléculaire

Le caractère paucikystique des pneumocystoses des patients immunodéprimés en dehors de l'infection par le VIH impose l'élaboration de nouvelles techniques permettant de réduire le nombre de faux-négatifs de l'immunofluorescence, technique de référence. C'est tout l'enjeu de techniques comme la biologie moléculaire. Toutes les études s'orientent vers les mêmes conclusions pour le diagnostic de pneumocystose : la PCR a une excellente valeur prédictive négative (100 %), mais elle ne permet pas de discerner la coloni-



sation de l'infection (37-39) [niveau de preuve 2]. En pratique clinique, elle a donc une forte valeur lorsqu'elle est négative, excluant de ce fait le diagnostic de pneumocystose. L'évaluation actuelle de la PCR quantitative a pour objectif de définir des seuils permettant la distinction entre colonisation et infection.

Une étude récente propose un algorithme décisionnel en fonction du résultat de l'immunofluorescence et de la PCR selon un seuil discriminant. Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle évaluant la PCR en temps réel sur une population de patients immunodéprimés non infectés par le VIH (40) [niveau de preuve 3].

L'algorithme est le suivant :

- si l'immunofluorescence est positive, le diagnostic de pneumocystose est posé ;
- si l'immunofluorescence est négative : une PCR négative exclut le diagnostic, une PCR positive sera à interpréter en fonction du contexte clinique ;
- si la PCR est réalisée en première intention :
  - si négative ou < 85 copies/ml : pneumocystose exclue ;
  - si >1450 copies/ml : diagnostic de pneumocystose posé ;
  - si 85-1450 copies/ml : à interpréter en fonction du contexte clinique.

#### *Infections virales*

– Techniques de détection

Jusqu'à récemment le diagnostic d'infection virale reposait sur l'identification du virus par culture et immunofluorescence. Deux études prospectives observationnelles ont évalué la PCR en temps réel sur des aspirations naso-pharyngées comparativement à l'immunofluorescence réalisée sur les mêmes prélèvements. Les conclusions de ces deux études sont que la sensibilité de la PCR est significativement supérieure à l'immunofluorescence (41, 42) [niveau de preuve 2]. Actuellement, pour le diagnostic d'une infection virale, la PCR en temps réel a supplanté les techniques antérieures (culture et immunofluorescence). Le problème posé par la forte sensibilité de cette technique est la pertinence clinique de la détection virale. Elle est bien évidemment à évaluer en fonction du contexte clinique.

– Types de prélèvements

Deux études prospectives observationnelles ont comparé la sensibilité de la PCR multiplex sur l'aspiration naso-pharyngée comparativement à l'écouvillonnage nasal. La sensibilité de la PCR sur les aspirations naso-pharyngées était significativement supérieure à celle obtenue à partir de l'écouvillonnage nasal (respectivement 97 % et 67 %) (43, 44) [niveau de preuve 2].

Si aucune étude n'a comparé le rendement de l'aspiration naso-pharyngée à celui du LBA pour la détection virologique, la PCR multiplex en temps réel a aussi été appliquée au LBA (45) [niveau de preuve 3].

#### **4. Endoscopie bronchique**

Comme décrit précédemment, le développement des techniques de prélèvements respiratoires non invasifs et leur évaluation a fait l'objet de différentes publications au cours des dernières années. Parallèlement, le développement des techniques de biologie moléculaire appliquées à tout type de prélèvement permet d'optimiser leur rendement. Néanmoins, l'endoscopie bronchique avec réalisation d'un LBA reste l'examen de référence pour

l'obtention d'une documentation microbiologique devant une pneumopathie survenant chez un patient immunodéprimé. Le rendement microbiologique du LBA est d'environ 55 % (3, 4) ; toutes les études ont également montré que la fibroscopie était bien tolérée. Un des objectifs est cependant d'optimiser le rendement diagnostique du LBA.

Le délai de réalisation du LBA, de même que le type d'immunodépression sous-jacent du patient semblent influencer le rendement diagnostique. Une étude prospective observationnelle a montré dans une population d'autogreffés et d'allogreffés de CSH que le LBA avait un rendement microbiologique significativement supérieur si la fibroscopie était réalisée avant le 4<sup>e</sup> jour suivant le diagnostic de pneumopathie (46) [niveau de preuve 2]. Une autre étude a évalué le rendement diagnostique du LBA dans un contexte de leucémie aigue myéloblastique, et a montré qu'il était significativement inférieur si il était réalisé lors de la période de chimiothérapie d'induction comparativement aux autres périodes (diagnostic, consolidation, rechute, allogreffe de CSH) (47) [niveau de preuve 2].

Outre la documentation microbiologique, d'autres éléments du LBA peuvent orienter vers une pneumopathie infectieuse. Une étude prospective observationnelle a évalué la cytologie du LBA. Un taux de polynucléaires neutrophiles dans le LBA supérieur à 20 % serait corrélé au diagnostic de pneumopathie bactérienne avec une sensibilité de 79 % et une spécificité de 82 %. Cette donnée ne permet pas de poser avec certitude un diagnostic mais apporte un élément d'orientation important à prendre en compte en l'absence d'autre documentation microbiologique (19) [niveau de preuve 3].

## 5. Stratégie diagnostique

Une étude prospective (48) randomisée a évalué une stratégie non invasive (comprenant des examens de l'expectoration et une aspiration naso-pharyngée) comparativement à une stratégie semi invasive incluant un LBA, chez des patients immunodéprimés non VIH pris en charge dans un service de réanimation pour une pneumopathie sévère. Lorsqu'il était réalisé, le LBA était bien toléré. Il n'a pas été trouvé de différence concernant la proportion (20 %) de diagnostics étiologiques obtenus exclusivement par les techniques semi invasives ou non invasives [niveau de preuve 1]. Néanmoins, cette étude portait sur des patients en réanimation et il est nécessaire d'évaluer cette stratégie dans d'autres situations cliniques.

## 6. Place des investigations invasives

- Biopsies transbronchiques (BTB)

Plusieurs études ont étudié l'intérêt d'associer des BTB au LBA. Une étude prospective observationnelle a évalué le rendement diagnostique du LBA et des BTB dans une population large de patients immunodéprimés. Le rendement diagnostique du LBA et des BTB était similaire. Cependant, l'association des deux types de prélèvements améliorait significativement le rendement diagnostique. Dans cette étude, les complications étaient mineures dans 21 % des cas (49) [niveau de preuve 3].

La prise en considération du terrain sous-jacent du patient est néanmoins nécessaire pour poser l'indication des BTB. En effet, dans une étude évaluant les BTB chez 21 patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH, 30 % avaient des complications et un recours à la ventilation mécanique dans 50 % des cas (50) [niveau de preuve 3].

- Ponction guidée par TDM

Une étude rétrospective observationnelle a montré que la rentabilité diagnostique de la biopsie percutanée guidée par la TDM dans la prise en charge d'une pneumopathie était similaire chez des patients immunodéprimés ou chez des sujets immunocompétents (51) [niveau de preuve 3]. Cependant, cette ponction sera plus rentable pour le diagnostic de pathologies tumorales. Dans un contexte de pneumopathie infectieuse, la rentabilité de la ponction guidée par TDM de nodule(s) de taille supérieure à 10 mm sera significativement meilleure s'il s'agit d'une API (52) [niveau de preuve 3].

- Biopsie pulmonaire chirurgicale

La biopsie pulmonaire chirurgicale est le plus souvent envisagée devant la négativité des autres examens moins invasifs précédemment décrits. Elle permet de poser un diagnostic dans 60 % des cas. Une cause infectieuse est retrouvée dans 20 à 30 % (53–55) [niveau de preuve 3]. Cependant la morbidité et la mortalité inhérente à ce geste restent élevées chez ces patients fragiles. Cela nécessite donc de mettre en balance les risques et les bénéfices escomptés au cas par cas.

## Les grandes questions non résolues

1. La place de la biologie moléculaire doit être précisée :
  - l'utilisation de la PCR pour le diagnostic des infections fongiques nécessite une standardisation des techniques ;
  - distinction entre colonisation et infection à *Pneumocystis* ;
  - détermination de la pertinence clinique de la détection de virus communautaires par PCR dans des prélèvements respiratoires.
2. La place du LBA doit être évaluée et précisée compte tenu du développement de techniques de prélèvements moins invasifs
3. De nouvelles techniques microbiologiques, de plus en plus sensibles, vont être disponibles dans les années à venir. La pertinence des résultats rendus devra impérativement être évaluée au plan clinique.

---

### Bibliographie

---

1. Azoulay E, Thiéry G, Chevret S, *et al.* The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004 ; 83 : 360-70.
2. Von Eiff M, Zühlsdorf M, Roos N, *et al.* Pulmonary infiltrates in patients with haematologic malignancies : clinical usefulness of non-invasive bronchoscopic procedures. *Eur. J. Haematol.* 1995 ; 54 : 157-62.
3. Rañó A, Agustí C, Jimenez P, *et al.* Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax*. 2001 ; 56 : 379-87.
4. Rañó A, Agustí C, Benito N, *et al.* Prognostic factors of non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest*. 2002 ; 122 : 253-61.
5. Chaoui D, Legrand O, Roche N, *et al.* Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia*. 2004 ; 18 : 670-5.

6. Schueller G, Matzek W, Kalhs P, *et al.* Pulmonary infections in the late period after allogeneic bone marrow transplantation: chest radiography versus computed tomography. *Eur J Radiol.* 2005 ; 53 : 489-94.
7. Cereser L, Zuiani C, Graziani G, *et al.* Impact of clinical data on chest radiography sensitivity in detecting pulmonary abnormalities in immunocompromised patients with suspected pneumonia. *Radiol Med.* 2010 ; 115 : 205-14.
8. Demirkazik FB, Akin A, Uzun O, *et al.* CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. *Diagn Interv Radiol.* 2008 ; 14 : 75-82.
9. Franquet T, Müller NL, Giménez A, *et al.* Infectious pulmonary nodules in immunocompromised patients: usefulness of computed tomography in predicting their etiology. *J Comput Assist Tomogr.* 2003 ; 27 : 461-8.
10. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, *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 : 253-9.
11. Brodoefel H, Vogel M, Hebart H, *et al.* Long-term CT follow-up in 40 non-HIV immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis : kinetics of CT morphology and correlation with clinical findings and outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 ; 187 : 404-13.
12. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann J-W, *et al.* Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis : clinical significance of the halo sign. *Clin. Infect. Dis.* 2007 ; 44 : 373-9.
13. Franquet T, Rodríguez S, Martino R, *et al.* Human metapneumovirus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: high-resolution computed tomography findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2005 ; 29 : 223-7.
14. Eibel R, Herzog P, Dietrich O, *et al.* Pulmonary abnormalities in immunocompromised patients: comparative detection with parallel acquisition MR imaging and thin-section helical CT. *Radiology.* 2006 ; 241 : 880-91.
15. Rieger C, Herzog P, Eibel R, *et al.* Pulmonary MRI--a new approach for the evaluation of febrile neutropenic patients with malignancies. *Support Care Cancer.* 2008 ; 16 : 599-606.
16. Hot A, Maunoury C, Poiree S, *et al.* Diagnostic contribution of positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose for invasive fungal infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011 ; 17 : 409-17.
17. Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, *et al.* Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest.* 2012 ; 141 : 442-50.
18. Aguilar-Guisado M, Jiménez-Jambrina M, Espigado I, *et al.* Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation recipients: a multicenter prospective study. *Clin Transplant.* 2011 ; 25 : E629-638.
19. Stolz D, Stulz A, Müller B, *et al.* BAL neutrophils, serum procalcitonin, and C-reactive protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. *Chest.* 2007 ; 132 : 504-14.
20. Bele N, Darmon M, Coquet I, *et al.* Diagnostic accuracy of procalcitonin in critically ill immunocompromised patients. *BMC Infect. Dis.* 2011 ; 11 : 224.
21. Koya J, Nannya Y, Ichikawa M, *et al.* The clinical role of procalcitonin in hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation.* 2012 Feb 20 doi : 10.1038/bmt.2012.18. [Epub ahead of print].
22. Boulware DR, Daley CL, Merrifield C, *et al.* Rapid diagnosis of pneumococcal pneumonia among HIV-infected adults with urine antigen detection. *J. Infect.* 2007 ; 55 : 300-9.
23. Bergeron A, Porcher R, Sulhahan A, *et al.* The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies. *Blood.* 2012 ; 119 : 1831-37.
24. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, *et al.* Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis.* 2008 ; 46 : 1813-21.
25. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE, *et al.* Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2008 Oct 8 ; (4) : CD007394.

26. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, *et al.* Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid : A Tool for Diagnosing Aspergillosis in Intensive Care Unit Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2007 ; 177 : 27-34.
27. Bergeron A, Belle A, Sulahian A, *et al.* Contribution of Galactomannan Antigen Detection in BAL to the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients With Hematologic Malignancies. *Chest.* 2009 ; 137 : 410-5.
28. Bergeron A, Porcher R, Menotti J, *et al.* Prospective evaluation of clinical and biological markers to predict the outcome of invasive pulmonary aspergillosis in hematological patients. *J. Clin. Microbiol.* 2012 ; 50 : 823-30.
29. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, *et al.*  $\beta$ -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies : a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin. Infect. Dis.* 2012 ; 54 : 633-43.
30. White PL, Mengoli C, Bretagne S, *et al.* Evaluation of Aspergillus PCR protocols for testing serum specimens. *J. Clin. Microbiol.* 2011 ; 49 : 3842-8.
31. Hummel M, Spiess B, Cornely OA, *et al.* Aspergillus PCR testing: results from a prospective PCR study within the AmBiLoad trial. *European journal of haematology.* 2010 ; 85 : 164-9.
32. Badiie P, Kordbacheh P, Alborzi A, *et al.* Molecular detection of invasive aspergillosis in hematologic malignancies. *Infection.* 2008 ; 36 : 580-4.
33. Rickerts V, Mousset S, Lambrecht E, *et al.* Comparison of histopathological analysis, culture, and polymerase chain reaction assays to detect invasive mold infections from biopsy specimens. *Clin. Infect. Dis.* 2007 ; 44 : 1078-83.
34. LaRocque RC, Katz JT, Perruzzi P, *et al.* The utility of sputum induction for diagnosis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* 2003 ; 37 : 1380-3.
35. Vargas SL, Pizarro P, López-Vieyra M, *et al.* Pneumocystis colonization in older adults and diagnostic yield of single versus paired noninvasive respiratory sampling. *Clin. Infect. Dis.* 2010 ; 50 : e19-21.
36. de Boer MGJ, Gelinck LBS, van Zelst BD, *et al.*  $\beta$ -D-glucan and S-adenosylmethionine serum levels for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in HIV-negative patients: a prospective study. *J. Infect.* 2011;62: 93-100.
37. Matsumura Y, Ito Y, Iinuma Y, *et al.* Quantitative real-time PCR and the (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan assay for differentiation between Pneumocystis jirovecii pneumonia and colonization. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012 ; 18 : 591-7.
38. Jiancheng W, Minjun H, Yi-jun A, *et al.* Screening Pneumocystis carinii pneumonia in non-HIV-infected immunocompromised patients using polymerase chain reaction. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009 ; 64 : 396-401.
39. Azoulay E, Bergeron A, Chevret S, *et al.* Polymerase chain reaction for diagnosing pneumocystis pneumonia in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest.* 2009 ; 135 : 655-61.
40. Mühlethaler K, Bögli-Stuber K, Wasmer S, *et al.* Quantitative PCR to diagnose Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV patients. *Eur. Respir. J.* 2012 ; 39 : 971-8.
41. Lindblom A, Bhadri V, Söderhäll S, *et al.* Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. *J. Clin. Virol.* 2010 mars ; 47 : 234-7.
42. Sanghavi SK, Bullotta A, Husain S, *et al.* Clinical evaluation of multiplex real-time PCR panels for rapid detection of respiratory viral infections. *J. Med. Virol.* 2012 ; 84 : 162-9.
43. Meerhoff TJ, Houben ML, Coenjaerts FEJ, *et al.* Detection of multiple respiratory pathogens during primary respiratory infection: nasal swab versus nasopharyngeal aspirate using real-time polymerase chain reaction. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010 ; 29 : 365-71.
44. Ohrmalm L, Wong M, Rotzén-Ostlund M, *et al.* Flocked nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for detection of respiratory tract viruses in immunocompromised adults : a matched comparative study. *BMC Infect. Dis.* 2010 ; 10 : 340.

45. Garbino J, Soccia PM, Aubert J-D, *et al.* Respiratory viruses in bronchoalveolar lavage: a hospital-based cohort study in adults. *Thorax*. 2009 ; 64 : 399-404.
  46. Shannon VR, Andersson BS, Lei X, *et al.* Utility of early versus late fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of new pulmonary infiltrates following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010 ; 45 : 647-55.
  47. Rabbat A, Chaoui D, Lefebvre A, *et al.* Is BAL useful in patients with acute myeloid leukemia admitted in ICU for severe respiratory complications ? *Leukemia*. 2008 ; 22 : 1361-7.
  48. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, *et al.* Diagnostic Strategy for Hematology and Oncology Patients with Acute Respiratory Failure: Randomized Controlled Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010 ; 182 : 1038-46.
  49. Jain P. Role of Flexible Bronchoscopy in Immunocompromised Patients With Lung Infiltrates. *Chest*. 2004 ; 125 : 712-22.
  50. Hofmeister CC, Czerlanis C, Forsythe S, *et al.* Retrospective utility of bronchoscopy after hematopoietic stem cell transplant. *Bone marrow transplantation*. 2006 ; 38 : 693-8.
  51. Kothary N, Bartos JA, Hwang GL, *et al.* Computed tomography-guided percutaneous needle biopsy of indeterminate pulmonary pathology : efficacy of obtaining a diagnostic sample in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Lung Cancer*. 2010 ; 11 : 251-6.
  52. Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, *et al.* The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.* 2007 ; 45 : e101-4.
  53. White DA, Wong PW, Downey R. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000 ; 161 : 723-9.
  54. Wang J-Y, Chang Y-L, Lee L-N, *et al.* Diffuse pulmonary infiltrates after bone marrow transplantation: the role of open lung biopsy. *Ann. Thorac. Surg.* 2004 ; 78 : 267-72.
  55. Zihlif M, Khanchandani G, Ahmed HP, *et al.* Surgical lung biopsy in patients with hematological malignancy or hematopoietic stem cell transplantation and unexplained pulmonary infiltrates : improved outcome with specific diagnosis. *Am. J. Hematol.* 2005 ; 78 : 94-9.
-