

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTE DE MEDECINE LYON EST
Année 2015 N° 247 / 2015

**FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE POSITIVITÉ
DU LAVAGE BRONCHO-ALVÉOLAIRE
POUR PNEUMOPATHIE AIGUE EN HÉMATOLOGIE**

THESE

Présentée à l'université Claude Bernard - Lyon 1
Et soutenue publiquement le 14 octobre 2015
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par
Marie BERNARDI
Née le 19 octobre 1987 à Marseille

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTE DE MEDECINE LYON EST
Année 2015 N° 247 / 2015

**FACTEURS PRÉDICTIFS DE POSITIVITÉ
DU LAVAGE BRONCHO-ALVÉOLAIRE
POUR PNEUMOPATHIE AIGUE EN HEMATOLOGIE**

THESE

Présentée à l'université Claude Bernard - Lyon 1
Et soutenue publiquement le 14 octobre 2015
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par
Marie BERNARDI
Née le 19 octobre 1987 à Marseille

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB) VINCIGUERRA	Directrice: Christine
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS) COLLIGNON	Directeur : Claude
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA) DESCHAMPS	Directeur : Véronique MAUME-
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

Faculté de Médecine Lyon Est
Liste des enseignants 2014/2015

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
		Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie digestive
Boillot	Olivier	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Braye	Fabienne	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Breton	Pierre	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chassard	Dominique	Cardiologie
Chevalier	Philippe	Pédiatrie
Claris	Olivier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colin	Cyrille	Urologie
Colombel	Marc	Pneumologie ; addictologie
Cottin	Vincent	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
D'Amato	Thierry	Cardiologie
Delahaye	François	Oto-rhino-laryngologie
Disant	François	Cardiologie
Di Fillipo	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
Douek	Philippe	Chirurgie digestive
Ducerf	Christian	Hématologie ; transfusion
Dumontet	Charles	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Durieu	Isabelle	Génétique
Edery	Charles Patrick	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Fauvel	Jean-Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Gaucherand	Pascal	Neurochirurgie
Guenot	Marc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Gueyffier	François	Radiologie et imagerie médicale
Guibaud	Laurent	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Herzberg	Guillaume	Neurologie
Honnorat	Jérôme	Pédiatrie
Lachaux	Alain	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lermusiaux	Patrick	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Chirurgie générale
Mabrut	Jean-Yves	Anatomie
Mertens	Patrick	Physiologie
Mion	François	Biochimie et biologie moléculaire
Morel	Yves	Néphrologie
Morelon	Emmanuel	Nutrition
Moulin	Philippe	Hématologie ; transfusion
Négrier	Claude	

Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie

Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquín-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusic	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Lainé	Xavier
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Chatelain	Pierre	Pédiatrie
Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
		Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Petit	Paul	Biologie cellulaire
Rousset	Bernard	Neurochirurgie
Sindou	Marc	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trepo	Christian	Neurologie
Trouillas	Paul	Cytologie et histologie
Trouillas	Jacqueline	Réanimation ; médecine d'urgence
Viale	Jean-Paul	

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchab	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau		
Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
		Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Ritter	Jacques	Physiologie
Roman	Sabine	Biochimie et biologie moléculaire
Tardy Guidollet	Véronique	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Tristan	Anne	Biochimie et biologie moléculaire
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Anatomie
Voiglio	Eric	Parasitologie et mycologie
Wallon	Martine	

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
		Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Duclos	Antoine	Dermato-vénéréologie
Phan	Alice	Neurologie
Rheims	Sylvain	Anesthésiologie-réanimation ;
Rimmele	Thomas	médecine d'urgence
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Thibault	Hélène	Physiologie
		Anatomie et cytologie pathologiques
Vasiljevic	Alexandre	Immunologie
Venet	Fabienne	

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Chanelière
Farge
Figon

Marc
Thierry
Sophie

SERMENT 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 respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-François Mornex

Membres : Madame le Professeur Mauricette Michallet

Monsieur le Professeur Gérard Lina

Madame le Docteur Nathalie Freymond : Directrice de Thèse

Madame le Docteur Agathe Sénéchal

REMERCIEMENTS

A mon président du jury,

Monsieur le Professeur Jean-François Mornex pour votre disponibilité et votre bienveillance.

Aux membres du jury :

Madame le Professeur Mauricette Michallet pour votre aide dès l'initiation de ce travail.

Monsieur le Professeur Gérard Lina d'avoir accepté de lire et juger ce travail

Madame le Docteur Agathe Sénéchal pour ta bonne humeur, ton écoute et tes conseils.

Madame le Docteur Nathalie Freymond, ma directrice de thèse, pour m'avoir accompagnée dès les débuts de ma vie lyonnaise et d'interne. Merci de m'avoir aiguillée dans ce travail.

Au Docteur Sébastien Couraud pour avoir réussi à organiser nos idées, pour ta précieuse aide statistique et méthodologique.

A mes anciens chefs, Mr Souquet, Laurence Gerinière, Virginie Avrillon, Myriam Locatelli, Mr Pacheco, Maud Gaillot-Drevon, Laure Lebras, Daniel Espinouse, Violaine Safar, Mr Lantelme, Karine Pernet, Pierre-Yves Courand, Pascal Beuret, Mahmoud Kaaki, Xavier Fabre, Nicolas Pelletier, Ronan Tanguy pour ta gentillesse à l'égard des clowns d'hôpitaux, Gérard Chatte, « papa » François Philit, Mr Cottin, Julie Traclet, le baron Kaïssou Ahmad, Nicolas Girard, Bénédicte Mastroianni, Chahéra Kouhatra, Virginie Zarza, Jean-Charles Glérant, Ségolène Turquier.

Merci de m'avoir accueilli dans vos services, merci pour votre patience et pour m'avoir aidé à grandir en tant que médecin à votre contact.

Aux différentes équipes paramédicales rencontrées.

A mes cointernes. Gaëlle Fossard pour avoir subi 4ans de monologues pneumologiques. Marylise et Marine le petit chat, merci pour la solidarité dans les galères et votre amitié en toute circonstance. A Mélodie, Charlotte, Julie, chouchou, Sylvain, Laetitia, Rémi toujours sympa et disponible, Grichcol, Thomas, Audrey, Arthur, Benjamin, Clément, Claire L, Pierre-Jean et Emilie. A Claire T pour ton appartenance au clan, Nader, Soazic, Laure, Clara, Anne-Marie, Patou pour ta compréhension, Martin, Jade, Sarah, Cécilia, Mathilde et tous les pneumos bien sympas que j'espère revoir.

A ma famille. A mes parents pour avoir toujours été aidants, aux petits soins et compréhensifs au cours de ces dix années pas toujours simples. A Lucie, Etienne, Jonas et mon neveu dont je suis déjà fan. A mes grands-parents ainsi qu'à toute ma grande famille et en particulier aux Collier.

A mes amis. Aux marseillaises exilées à Lyon Flora, Sophie et Anne-Sophie mais aussi à Romain et Baptiste pour votre amitié et votre soutien au quotidien. Aux amis de médecine; à ceux restés à Marseille que je retrouve bientôt et aux autres exilés qui nous rejoindront rapidement j'espère. Aux non médecins et en particulier Bénédicte, Delphine, Marielle, Marion, Jérôme et Mathieu, qui ont toujours été d'un soutien sans faille.

TABLE DES MATIÈRES

1 ^{re} partie: Introduction bibliographique.....	16
2 ^{ème} partie : Article	26
INTRODUCTION	28
MATERIEL ET METHODES	28
<i>Population incluse</i>	29
<i>Conditions de réalisation des lavages broncho alvéolaires</i>	29
<i>Recherche des facteurs prédictifs de positivité du LBA</i>	30
<i>Devenir des patients</i>	30
<i>Analyse statistique</i>	30
RESULTATS.....	31
<i>Population incluse</i>	31
<i>Objectif principal</i>	31
<i>Documentation des LBA</i>	34
<i>Devenir des patient</i>	36
DISCUSSION.....	37
<i>Objectif principal</i>	37
<i>Documentation des LBA</i>	39
<i>Devenir des patients</i>	39
<i>Méthodologie</i>	40
<i>Conclusion</i>	40
REFERENCES	41
3 ^e partie : Conclusions.....	44

TABLE DES ABREVIATIONS

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

LA : Leucémie Aigue

LAM : Leucémie Aigue Myéloïde

LAL : Leucémie Aigue Lymphoïde

LMNH : Lymphome Malin Non Hodgkinien

1^{re} partie:

Introduction

bibliographique

La survenue d'anomalies parenchymateuses pulmonaires en contexte infectieux chez les patients atteints d'hémopathie maligne est fréquente. Les recommandations 2015 de la société allemande d'hématologie et d'oncologie médicale font état du développement d'infiltrats pulmonaires chez 25% des patients en aplasie pendant plus de 10 jours.¹ Dans l'étude de l'équipe de Rossini chez 458 patients atteints de leucémie aigüe traités par anthracyclines, l'âge et l'aplasie étaient des facteurs de risque de développer des pneumopathies.² 23,8% de ces patients présentaient une pneumopathie et chez ceux-ci, la mortalité était de 38,5%. Cette étude rappelle donc la fréquence de survenue et la gravité des pneumopathies chez ces patients.

Par ailleurs, la nécessité d'instauration d'une antibiothérapie large spectre probabiliste et l'administration d'antifongique dans les neutropénies fébriles est établie.^{3,4,5} Les explorations pour établir le diagnostic étiologique doivent être réalisées pour adapter ces traitements présomptifs.

Dans ces situations de neutropénie fébrile avec symptomatologie respiratoire basse, les recommandations de grade A de la société allemande d'hématologie et d'oncologie sont de réaliser un scanner haute résolution plutôt qu'une radiographie pulmonaire simple chez les patients atteints d'hémopathie maligne.⁶

Les études de l'équipe d'Heussel de 1997 et 1999 étayaient la sensibilité diagnostique du scanner par rapport à la radiographie pulmonaire^{7,8} : chez 146 patients en neutropénie fébrile depuis 48h sous antibiothérapie probabiliste ayant une radiographie thoracique normale, dans 56 cas le scanner était normal et dans 70 cas des anomalies scannographiques étaient relevées. Chez les patients ayant un scanner initial normal, une anomalie radiographique apparaissait dans les 7 premiers jours dans 9% des cas et pour les autres patients les anomalies radiographiques se développaient dans 31% des cas; confirmant la précocité diagnostique du scanner par rapport à la radiographie pulmonaire. Dans la seconde étude, chez 112 patients présentant une neutropénie fébrile sans point d'appel clinique après 48h d'antibiothérapie probabiliste, la sensibilité du scanner pour le diagnostic de pneumopathie était de 87%, la spécificité de 57% (67% dans la sous-population des allogreffés de moelle) avec une valeur prédictive négative de 88%.

L'équipe de Rámila étudiait 22 épisodes de neutropénie fébrile chez des patients d'oncohématologie sous antibiothérapie probabiliste large spectre qui avaient systématiquement bénéficié d'un scanner thoracique haute résolution et d'une fibroscopie avec LBA quelque soit la symptomatologie, malgré une radiographie pulmonaire normale.⁹ Il existait dans la totalité des 22 épisodes des anomalies scannographiques (que les patients soient ou non symptomatiques sur le plan respiratoire) ce qui confirme la sensibilité du scanner par rapport à la radiographie pulmonaire. Cependant l'aspect scannographique est une aide à l'orientation diagnostique mais ne permet pas de se passer d'un diagnostic microbiologique.^{10,11}

La rentabilité diagnostique du lavage broncho-alvéolaire (LBA) pour l'exploration de ces pneumopathies a été très étudiée et varie entre 26% et 67% selon les études. On note cependant dans les études citées ci-dessous que les populations sont souvent très hétérogènes puisqu' incluant à la fois des patients atteints de cancer solide, tout type d'hémopathie maligne etc. Les critères de positivité du LBA étaient différents selon les études.

La revue de la littérature publiée par l'équipe de Chellapandian en 2015 reprenait toutes les études où étaient réalisés un LBA ou des biopsies pulmonaires chez des patients atteints de cancer ou greffés de moelle.¹² Dans la sous-population des patients ayant eu un LBA, la rentabilité diagnostique était de 53%.

Dans les études publiées en 2001 par Rañó et Hohenadel puis en 2009 par Kuehnhardt qui s'intéressaient à des immunodéprimés non VIH, la rentabilité diagnostique du LBA était respectivement de 51%, 30,5% et 67%.^{13,14,15} On note dans cette dernière étude que seuls 44% des LBA considérés comme positifs (culture bactérienne ou fongique positive ou recherche de *Pneumocystis jiroveci* positive ou recherche de CMV positive en immunofluorescence ou PCR) dépassaient le seuil de 10^4 ufc/mL qui est le seuil habituellement admis pour considérer un germe retrouvé en culture comme cliniquement responsable. Les cultures avec un seuil inférieur à 10^4 ufc/mL étaient tout de même rapportées positives par les auteurs car ils considéraient que chez les patients sous traitements antimicrobiens avant la réalisation du prélèvement la sensibilité des cultures du LBA était réduite.

Dans une population plus sélectionnée de 199 patients atteints d'hémopathie maligne l'étude de 2008 de Hummel retrouve 48% de LBA positifs; alors que dans une autre étude prospective de Sampsonas en 2011 sur 187 patients (dont 54 allogreffés de moelle) la rentabilité diagnostique du LBA était seulement de 29.4%.^{16,17}

L'évolution dans le temps de la rentabilité diagnostique du LBA pour le diagnostic étiologique de pneumopathie chez l'immunodéprimé a été étudiée dans l'étude rétrospective de Joos en 2007.¹⁸ Dans la sous-population de patients allogreffés de moelle ou ayant reçu des chimiothérapies forte dose il n'existait pas d'évolution significative de l'écologie infectieuse entre la période 1992-1996 et la période 1997-2003. Il existait 42% de LBA positifs parmi 374 réalisés. Dans cette étude, les faibles incidences de pneumocystose et d'aspergillose (3% chacune) peuvent être expliquées par l'utilisation de méthodes diagnostiques moins performantes qu'actuellement (utilisation de la coloration de Grocott seule pour la pneumocystose et non de la PCR ; pas d'utilisation de l'antigène aspergillaire).

La rentabilité diagnostique du LBA chez les greffés de moelle est plus récemment étudiée dans l'étude de Gilbert en 2013.¹⁹ Celle-ci reprenait les 162 fibroscopies réalisées chez 144 patients (137 chez des patients allogreffés et 25 chez des autogreffés) pour pneumopathie entre 1996 et 2009. Sur les 145 LBA réalisés, 53,1% étaient positifs. L'étude de Bissinger en 2005 (incluse dans la revue de la littérature de Chellapandian) notait elle aussi l'apport des techniques de PCR (virales, bactériennes et fongiques) ayant permis d'augmenter la rentabilité diagnostique du LBA par rapport aux techniques classiques de 56 à 73%.²⁰

Comme nous le montrent les études présentées ci-dessous, le LBA reste la référence par rapport aux autres techniques pour le diagnostic d'images pulmonaires anormales en contexte infectieux du fait de sa rentabilité et de son risque de complication faible.

Dans l'étude prospective observationnelle de l'équipe de Jain en 2004 chez 104 patients immunodéprimés non HIV (dont 48 patients atteints d'hémopathie maligne soit 46,2% avec 15 allogreffés et 6 autogreffés) avec infiltrats pulmonaires ayant une fibroscopie bronchique, le rendement diagnostique était de 56,2% (IC à 95% :47-64%).²¹ Les rentabilités du LBA et de la biopsie transbronchique étaient similaires. A l'inverse, la rentabilité diagnostique du brossage protégé était moins bonne que celle du LBA. La rentabilité de la combinaison LBA plus biopsie transbronchique était meilleure que celle du LBA seul, mais l'ajout du brossage protégé aux deux autres techniques n'augmentait pas la rentabilité diagnostique. Cependant la biopsie transbronchique est une technique plus à risque que le LBA seul (hémorragie, pneumothorax).

L'étude rétrospective de Peikert en 2005 chez 35 patients ayant une neutropénie fébrile présentant des infiltrats pulmonaires montrait un rendement diagnostique du LBA seul de 49% contre 66% pour l'association LBA-ECBC.²² La réalisation de biopsies bronchiques en plus du LBA n'apportait un élément diagnostique supplémentaire que chez 1 patient sur 9.

Une autre étude, réalisée en 2007 par l'équipe de Boersma comparait le LBA, le brossage protégé et le LBA protégé des patients atteints d'hémopathies malignes.²³ Le LBA protégé était réalisé avec un système de ballonnet permettant d'exclure la segmentaire ou la sous segmentaire où le lavage était réalisé, du reste de l'arbre bronchique.

La rentabilité diagnostique du LBA classique (qui était évaluée à 26%) n'était pas inférieure à celle de deux autres techniques bronchoscopiques (brossage protégé et LBA protégé) dont l'association montrait une rentabilité de 29%.

La revue de la littérature de Chellapandian en 2015 retrouve 8% de complications lors de la réalisation d'un LBA et une meilleure rentabilité diagnostique de cette technique pour le diagnostic d'infection en comparaison avec les biopsies pulmonaires (49% versus 34%).¹² Sur les 2792 LBA, 5 décès ont été rattachés aux suites de cette procédures contre 5/637 dans les suites d'une biopsie pulmonaire.

Concernant la documentation des LBA positifs, celle-ci varie selon le type d'immunosuppression sous-jacente.

Dans la population des immunodéprimés non-HIV de l'étude de Rañó en 2001, le diagnostic d'infection était fait chez 77% des LBA positifs dont 24% de causes bactériennes, 17% de causes fongiques, et 10% de causes virales. Les 23% de causes non infectieuses étaient des oedèmes aigus pulmonaires cardiogéniques et des hémorragies intra-alvéolaires.¹³

L'étude de Sampsonas datant de 2011 chez des patients atteints de néoplasie, insistait sur la fréquence des infections mixtes. En effet dans cette étude, 31% des LBA positifs l'étaient à bactéries pathogènes, 13% à un champignon, 24% à des infections virales et il avait un cas de mycobactérie atypique. Ils retrouvaient des infections mixtes chez plus de 25% patients.¹⁷

Dans la revue de la littérature de l'équipe de Chellapandian en 2015 (chez des patients atteints de cancer ou greffés de moelle) les LBA retrouvaient une cause bactérienne dans 19% des cas, virale dans 13% des cas et fongique dans 19% des cas.¹² Il y avait par ailleurs 7% de causes non infectieuses.

Dans l'étude de Hummel de 2008 chez 199 patients atteints d'hémopathie maligne développant des infiltrats pulmonaires fébriles 118 LBA étaient positifs : 70 à bactéries (35 gram+, 30gram- et 18 mixtes) 33 à champignons (15 Aspergillus, 16 Candida, 2 association Aspergillus et Candida), 13 à champignons plus bactéries et 2 à virus.¹⁶

Dans la population de greffés de moelle de la série de Gilbert le diagnostic positif était bactérien dans 31% des cas, fongique dans 15% des cas et une hémorragie alvéolaire dans 11% des cas.¹⁹

La technique de réalisation du LBA pour le diagnostic étiologique des infections pulmonaires a été décrite par l'Américain Thoracic Society en 1990.²⁴ L'étude américaine prospective datant de 2011 de l'équipe de Sampsonas a permis de valider une procédure standardisée chez les patients atteints de néoplasie.¹⁷ Dans cette étude le volume médian recueilli était de 68,7mL (+/- 18,1mL) sans amélioration de la performance diagnostique par rapport aux autres études recommandant un minimum de 40mL mais également sans augmentation du taux de complications des LBA.^{22,25}

La recherche de facteurs prédictifs de rentabilité diagnostique du LBA chez ces patients d'hématologie a été peu étudiée et ce n'était qu'une observation secondaire des études présentées ci-dessous. De plus les populations incluses étaient dans ces études hétérogènes.

L'influence de l'étendue scannographique des lésions sur cette rentabilité a été étudiée par l'équipe de Peikert.²² Dans cette étude, les lésions étaient bilatérales dans 25 cas sur 35 et focales dans 10 cas sur 35. Il n'y avait pas de lien avec la rentabilité des LBA puisque ceux-ci étaient positifs chez 13 cas sur les 25 atteintes bilatérales (52%) contre 4 cas sur les 10 ayant des lésions scannographiques focales (40%), sans différence statistique significative ($p = 0.71$).

Dans l'étude de l'équipe de Jain, la rentabilité était également identique en cas de lésions chez focales ou diffuses.²¹

L'influence de la neutropénie sur la rentabilité du LBA a été étudiée dans le travail de Sampsonas. Les LBA effectués chez les patients neutropéniques avaient une meilleure rentabilité que chez les patients non neutropéniques (41.5% vs 24.6%; $P = .019$).¹⁷ Dans l'étude de Cordonnier plus ancienne, réalisée chez 118 patients atteints d'hémopathie maligne ayant eu un LBA, la rentabilité diagnostique était de 53% dans le groupe neutropénique et de 61% dans le groupe non neutropénique, sans différence significative entre les 2 groupes.²⁶ On notera que 91% des patients neutropéniques étaient sous antibiothérapie au moment du LBA contre 47% dans le groupe non neutropénique.

L'influence du traitement anti-infectieux sur la rentabilité diagnostique du LBA chez les patients neutropéniques a été étudiée dans l'étude de l'équipe de Kuehnhardt sur 58 épisodes de pneumopathie (dont 88% chez des patients d'hématologie et 12% chez des patients atteints de cancers solides). Il y avait moins de LBA positifs chez les patients sous anti-infectieux prophylactiques.¹⁵ Il n'y avait par contre pas d'influence de la durée d'antibiothérapie probabiliste ou du nombre de lignes d'antibiotiques pré LBA sur la positivité de ce LBA.

L'influence des résultats du LBA sur les modifications thérapeutiques ultérieures (que ce soit l'ajout ou l'arrêt d'un anti-infectieux, ou la modification de la durée de traitement) est variable selon les études.

Elle va de 5% dans l'étude de l'équipe de Kuehnhardt, à 38% dans l'étude de Hummel, à 44% dans l'étude de Gilbert, à 51% dans l'étude de Peikert, et à 84% dans l'étude de Hohenadel.^{15,16,19,22,14}

La revue de la littérature de 2015 de Chellapandian retenait des modifications thérapeutiques dans les suites du LBA dans 31% des cas.¹²

Dans l'étude de Rañó où un changement d'antibiothérapie était réalisé dans 46% des LBA positifs, ce changement n'avait pas d'impact sur la survie globale.¹³ Cependant, dans le sous groupe où ce changement intervenait moins de 7 jours après le LBA (29% de mortalité), le pronostic était meilleur que dans le groupe où le changement était réalisé plus de 7 jours après le LBA (71% de mortalité).

La mortalité globale dans les suites des pneumopathies chez ces patients immunodéprimés d'hématologie est importante. La mortalité à 28 jours était de 22% dans l'étude Jain et de 26% dans l'étude de Peikert (mais incluait des patients sous ventilation mécanique avant la réalisation du LBA).^{21,22}

L'étude de Rañó, montrait une différence significative sur la mortalité selon la rapidité du diagnostic étiologique (34% s'il était fait dans les 7 jours contre 53% s'il était fait après 7 jours).¹³ Le pourcentage de décès était de 43% chez les patients ayant un diagnostic contre 29% chez ceux sans diagnostic.

Dans l'étude de Sampsonas, la mortalité était de 19% chez les patients d'hématologie dont 31% si le LBA était positif et 13,6% si le LBA était négatif ($p=0,006$).¹⁷

A l'inverse, dans l'étude de Kuehnhardt de 2009 la mortalité globale en lien avec la pneumopathie était de 16% sans différence entre le groupe LBA positif et le groupe LBA négatif chez des patients neutropéniques (dont 88% de patients d'hématologie).¹⁵

1. Maschmeyer, G. 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). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 26, 21–33 (2015).
2. Rossini, F. et al. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. *Haematologica* 85, 1255–1260 (2000).
3. Pizzo, P. A. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 328, 1323–1332 (1993).
4. Walsh, T. J. et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N. Engl. J. Med.* 346, 225–234 (2002).
5. Walsh, T. J. et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N. Engl. J. Med.* 351, 1391–1402 (2004).
6. Ruhnke, M. et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 23, 823–833 (2012).
7. Heussel, C. P. et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 169, 1347–1353 (1997).
8. Heussel, C. P. et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 17, 796–805 (1999).
9. Rámila, E. et al. Bronchoscopy guided by high-resolution computed tomography for the diagnosis of pulmonary infections in patients with hematologic malignancies and normal plain chest X-ray. *Haematologica* 85, 961–966 (2000).
10. Bommart, S. et al. Infectious chest complications in haematological malignancies. *Diagn. Interv. Imaging* (2013).
11. Bergeron, A. The pulmonologist's point of view on lung infiltrates in haematological malignancies. *Diagn. Interv. Imaging* (2013).

12. Chellapandian, D. et al. Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 33, 501–509 (2015).
13. Rañó, A. et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 56, 379–387 (2001).
14. Hohenadel, I. A., 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* 56, 115–120 (2001).
15. Kuehnhardt, D. et al. Therapeutic implication of BAL in patients with neutropenia. *Ann. Hematol.* 88, 1249–1256 (2009).
16. 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.* 87, 291–297 (2008).
17. Sampsonas, F., Kontoyiannis, D. P., Dickey, B. F. & Evans, S. E. Performance of a standardized bronchoalveolar lavage protocol in a comprehensive cancer center: a prospective 2-year study. *Cancer* 117, 3424–3433 (2011).
18. Joos, L. et al. Pulmonary infections diagnosed by BAL: a 12-year experience in 1066 immunocompromised patients. *Respir. Med.* 101, 93–97 (2007).
19. Gilbert, C. R., Lerner, A., Baram, M. & Awsare, B. K. Utility of flexible bronchoscopy in the evaluation of pulmonary infiltrates in the hematopoietic stem cell transplant population -- a single center fourteen year experience. *Arch. Bronconeumol.* 49, 189–195 (2013).
20. Bissinger, A. L. et al. Infectious pulmonary complications after stem cell transplantation or chemotherapy: diagnostic yield of bronchoalveolar lavage. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 52, 275–280 (2005).
21. Jain, P. et al. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 125, 712–722 (2004).
22. Peikert, T., Rana, S. & Edell, E. S. Safety, diagnostic yield, and therapeutic implications of flexible bronchoscopy in patients with febrile neutropenia and pulmonary infiltrates. *Mayo Clin. Proc.* 80, 1414–1420 (2005).

23. Boersma, W. G. et al. Bronchoscopic diagnosis of pulmonary infiltrates in granulocytopenic patients with hematologic malignancies: BAL versus PSB and PBAL. *Respir. Med.* 101, 317–325 (2007).
24. Goldstein, R. A. et al. Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 142, 481–486 (1990).
25. Haslam, P. L. & Baughman, R. P. Report of ERS Task Force: guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL. *Eur. Respir. J.* 14, 245–248 (1999).
26. Cordonnier, C. et al. Bronchoalveolar lavage during neutropenic episodes: diagnostic yield and cellular pattern. *Eur. Respir. J.* 7, 114–120 (1994).

2^{ème} partie : Article

Facteurs prédictifs de positivité du lavage broncho-alvéolaire pour pneumopathie aigue en hématologie

Auteurs : Marie Bernardi, Sébastien Couraud, Mauricette Michallet, Gaëlle Fossard, Nathalie Freymond

Mots clés : lavage broncho-alvéolaire (LBA), rentabilité, positivité, hématologie, leucémie, pneumopathie infectieuse

Résumé :

Introduction : Les pneumopathies aiguës infectieuses sont des causes fréquentes et majeures de morbidité et mortalité chez les patients d'hématologie. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) fait partie de la stratégie diagnostique mais reste à risque chez des patients qui sont en plus sous anti-infectieux de large spectre.

Objectifs : L'objectif était de rechercher des facteurs prédictifs de positivité des LBA réalisés pour pneumopathie aiguë en contexte infectieux chez les patients d'hématologie afin de mieux prédire les patients pour lesquels l'examen sera rentable.

Méthodes : Cette étude était rétrospective, observationnelle, monocentrique et s'intéressait aux LBA réalisés devant l'association d'une nouvelle image scannographique pulmonaire et d'une fièvre chez des patients atteints de leucémie aiguë et/ou allogreffés de moelle. Les LBA étaient classés en 2 groupes (LBA positifs et LBA négatifs) qui étaient comparés.

Résultats : Entre octobre 2011 et juin 2014 sur 141 LBA réalisés chez 114 patients dans cette indication 69 étaient positifs et 72 négatifs. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes tant sur les anti-infectieux pris avant la réalisation du LBA, que sur le statut d'immunosuppression des patients, les caractéristiques de l'épisode infectieux aigu et les conditions de la réalisation de l'examen. Le pronostic à 30 jours des patients n'était pas différent entre les groupes tant sur la survie, que sur la proportion de passages en réanimation et de retour à domicile. Avec un suivi moyen de 312 jours, 61 patients sur 114 patients sont décédés pendant notre étude.

Conclusion : Notre étude n'a pas permis de retrouver de facteurs prédictifs de rentabilité du LBA réalisé pour pneumopathie aiguë infectieuse chez les patients d'hématologie mais confirme les données de la littérature et en particulier la rentabilité du LBA dans cette indication même chez des patients sous traitement anti-infectieux large spectre préalable.

INTRODUCTION

Les pneumopathies sont des causes fréquentes et majeures de morbidité et mortalité chez les patients immunodéprimés d'hématologie.^{1,2} Ces infections peuvent retarder le traitement spécifique par chimiothérapie de la pathologie hématologique sous-jacente. L'identification du pathogène en cause et la mise en place d'un traitement adapté rapide sont donc primordiales pour le devenir des patients.

L'examen radiologique de première intention est actuellement le scanner thoracique.³ Il permet le diagnostic précoce d'images pulmonaires anormales mais les anomalies retrouvées ne sont pas spécifiques d'une étiologie qu'elle soit infectieuse ou non.⁴⁻⁷

Le lavage broncho alvéolaire (LBA) fait partie de la stratégie diagnostique des pneumopathies aiguës infectieuses des patients d'hématologie du fait de sa rentabilité diagnostique même sous anti-infectieux de large spectre.⁸

Cependant par définition, ces patients sont immunodéprimés donc fragiles. Pour la réalisation du LBA, ces patients sont sortis de leur secteur protégé. Il existe donc un risque infectieux et un risque lié au transport qui s'ajoutent au risque inhérent à la réalisation de tout LBA (d'autant que le risque hémorragique est majoré chez ces patients).

L'objectif principal de notre étude était de rechercher des facteurs prédictifs de positivité des LBA réalisés pour pneumopathie aiguë en contexte infectieux chez les patients immunodéprimés d'hématologie afin de mieux définir les patients pour lesquels cet examen sera rentable.

Les objectifs secondaires étaient la description de la population incluse, des LBA positifs ainsi que du devenir de ces patients.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle, mono-centrique dans le service d'hématologie myéloïde du Centre Hospitalier Lyon Sud entre octobre 2011 (date d'installation du service d'hématologie sur le site) et juin 2014.

Le recueil de données a été réalisé en reprenant les relevés de constantes et les feuilles de prescription et de délivrance effective de médicaments remplies informatiquement en prospectif par l'équipe médicale et paramédicale du service.

Les examens biologiques, les comptes rendus de LBA et de scanners thoraciques étaient également informatisés et les images ont toutes été relues au moment de l'étude. Le reste des données était collecté grâce aux comptes rendus d'hospitalisation informatisés.

Population incluse

Tous les LBA consécutifs réalisés pendant la période étudiée dans le service de fibroscopie pour des patients du service d'hématologie myéloïde adulte ont été systématiquement inclus. L'exhaustivité de la base de donnée était garantie par le codage informatique du geste de fibroscopie et du service d'origine.

Seuls les LBA réalisés pour des pneumopathies aiguës infectieuses étaient inclus. Celles-ci étaient définies comme l'association d'une nouvelle image scannographique parenchymateuse pulmonaire et d'une fièvre (un épisode de température supérieur à 38,3° ou deux épisodes supérieurs à 38° à 1 heure d'intervalle). Les LBA réalisés devant une augmentation de la CRP associée à des crachats purulents et de nouvelles images pulmonaires scannographiques chez des patients sous corticothérapie étaient également inclus même en l'absence de fièvre. Les LBA réalisés en réanimation n'étaient pas inclus de même que les LBA réalisés pour image pulmonaire chronique, image pulmonaire de découverte fortuite ou hors contexte infectieux aiguë.

Conditions de réalisation des lavages broncho alvéolaires

Les LBA étaient réalisés dans le département de pneumologie sous anesthésie locale et dirigés dans le territoire de la principale anomalie scannographique.

Les prélèvements étaient ensuite protocolairement envoyés en analyse pour cytologie, bactériologie, virologie, mycobactériologie, mycologie, parasitologie, PCR *Pneumocystis*, Ag aspergillaire, recherche de cryptococcose, recherche de nocardiose, PCR toxoplasmose.

Si une des analyses citées ci-dessus revenait positive, le LBA était classé dans le groupe "positif" (LBA +). L'exception était la découverte de *Candida albicans* qui ne permettait pas à elle seule de classer le LBA dans le groupe positif car considérée comme non pertinente en dehors d'une candidémie associée. Le second groupe était donc celui des LBA négatifs (LBA -). Le critère de jugement principal était pour chaque caractéristique, l'existence d'une différence entre ces 2 groupes.

Recherche des facteurs prédictifs de positivité du LBA

Les facteurs étudiés dans les deux groupes (LBA+ et LBA-) comme potentiellement prédictifs de positivité du LBA comportaient les anti-infectieux pris avant la réalisation de celui-ci, le statut d'immunosuppression des patients, les caractéristiques de l'épisode infectieux aigu et les conditions de la réalisation du LBA.

Devenir des patients

Un des objectifs secondaires était d'étudier le devenir des patients ayant eu un LBA. La tolérance immédiate du LBA était rapportée ainsi que la modification ou non du traitement anti-infectieux suite aux résultats du LBA. Le devenir était étudié en regardant le statut à 30 jours concernant la survie, un éventuel passage en réanimation ou le retour à domicile et en recueillant la survie à long terme (observée jusqu'à octobre 2014). Un suivi de mortalité à plus long terme était également réalisé.

Analyse statistique

Les variables catégorielles sont exprimées en pourcentage. Les comparaisons des variables catégorielles utilisent le test du Chi-carré ou bien le test de Fisher si l'effectif théorique de l'une des catégories est inférieur à 5. La normalité de la distribution des variables continues a été testée par le test de Kolmogorov-Smirnov. Les variables normales sont exprimées en moyenne et écart type et comparées par le test de Student. Les variables non normales sont exprimées en médiane et intervalle interquartile et sont comparées par le test U de Mann-Whitney. Tous les tests sont bilatéraux. La valeur de 0.05 était considérée comme le seuil de significativité. Les analyses de survie utilisent la méthode de Kaplan-Meier. Les médianes de survies ont été comparées par le test du Log-Rank. Les statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS v19.0 (IBM, USA).

RESULTATS

Population incluse

Sur les 178 LBA consécutifs réalisés chez 136 patients, 37 LBA ont été exclus car ils n'étaient pas réalisés pour pneumopathie aigue infectieuse mais pour image pulmonaire chronique, image pulmonaire de découverte fortuite ou hors contexte infectieux aigu. Sur les 141 LBA étudiés chez 114 patients, 69 étaient positifs et 72 étaient négatifs. Le **tableau 1** décrit les patients inclus : les 2 groupes sont comparables.

Objectif principal

Le **tableau 2** recense les facteurs potentiellement prédictifs de la positivité du LBA étudiés et ne montre pas de différence entre les deux groupes (LBA + et LBA -).

La présence d'une antibioprophylaxie anti-infectieuse, d'un (ou plusieurs) traitement antibiotique ou antifongique instauré en curatif et leur durée, n'influent pas les résultats du LBA.

De même, le degré d'immunosuppression, ou la présence d'une neutropénie concomitante, quelque soit sa durée, ne sont pas différents entre les 2 groupes. Seule une différence, non significative statistiquement, est retrouvée concernant l'existence d'une corticothérapie : 34,3% de patients sont sous corticoïdes ($\geq 0,3\text{mg/kg/j}$ d'équivalent prednisone pendant plus de 3 semaines; dose seuil facteur de risque d'aspergillose) dans le groupe LBA +; contre 15.5% dans l'autre groupe.

Tableau 1 : Description de la population incluse

	Population globale (n=141)	LBA + (n=69)	LBA – (n=72)
Diagnostic hématologique			
<i>Leucémie Aigüe Myéloïde</i>	102 (72%)	45 (65%)	57 (79%)
<i>Leucémie Aigüe Myéloïde 3</i>	4 (3%)	3 (4%)	1 (1%)
<i>Leucémie Aigüe Lymphoïde</i>	23 (16%)	12 (17%)	11 (15%)
<i>Myélome</i>	8 (6%)	6 (9%)	2 (3%)
<i>Lymphome Malin Non Hodgkinien</i>	4 (3%)	3 (4%)	1 (1%)
Âge ²	56ans (20,90)	57ans (26,48)	56ans (17,42)
Sexe	48F/93H (34%/66%)	25F/44H (36%/64%)	23F/49H (32%/68%)
Comorbidités (Charlson) ²	4 (2)	4 (2)	4 (2)
IMC	23,5 (5,43)	23 (4,23)	24 (6,14)
Dénutrition ¹	41 (29%)	27 (39%)	14(19%)
Délai depuis diagnostic ou rechute hématologique ²	100jours (257)	124jours (253,25)	91jours (258,25)
Allogreffe	55 (39%)	28 (41%)	27 (38%)
Délai depuis l'allogreffe ²	97,5jours (182,25)	134jours (189,75)	34,5jours (98,75)
Patients sous chimiothérapie	128 (91%)	63 (91%)	65 (90%)
Délai depuis chimiothérapie	30jours (74,75)	32,5jours (94,5)	28jours (38)
Antécédent de pneumopathie	43 (30%)	25 (36%)	18 (25%)
<i>Non documentée</i>	22	13	9
<i>Bactérienne</i>	9	7	2
<i>Fongique</i>	17	9	8
<i>Virale</i>	1	1	0

¹IMC<18,5 et/ou perte de poids de 10% en 6mois

² médiane (intervalle interquartile)

Tableau 2 : Facteurs prédictifs de positivité du LBA :

	LBA + (n = 69)	LBA – (n=72)	Significativité
Corticoïdes	34,3%	15,5%	0,1
Immunosuppresseurs	30,0%	33,8%	0,628
Neutropénie au LBA ($<500/\text{mm}^3$)	51,4%	47,9%	0,674
Intervalle neutropénie – LBA ²	20,5jours (23)	20,5jours (22)	0.326
Antifongique préventif	28,6%	21,1%	0,306
Antibactérien préventif	17,1%	9,9%	0,205
Antiparasitaire préventif	24,3%	14,1%	0,124
Antiviral préventif	32,9%	19,7%	0,076
Antibiothérapie au moment du LBA	90,0%	90,1%	0,978
Intervalle antibiotiques - LBA ²	18,0jours (24)	15,5jours (22)	0,895
Lignes d'antibiothérapie preLBA ²	2 (2)	2 (2)	0,405
Antiviral au moment de la réalisation du LBA	25,7%	23,9%	0,808
Intervalle antiviral – LBA ²	17jours (27)	15jours (13)	0,499
Antifongique au moment de la réalisation du LBA	65,7%	59,2%	0,421
Intervalle antifongique-LBA ²	7,0jours (26)	9,5jours (26)	0,741
Type d'images scanner			non calculable
<i>Micronodules diffus</i>	10%	15%	
<i>Nodule (+/- verre dépoli périphérique)</i>	36%	35%	
<i>Condensation alvéolaire</i>	33%	36%	
<i>Verre dépoli</i>	28%	22%	
<i>Aspécifique</i>	7%	4%	
Etendue image scanner ¹	22% /10% /68%	32% /7% /61%	0,338
CRP ²	141,0 (89,7)	139,5 (101,4)	0,928
Intervalle fièvre-LBA ²	6jours (11)	8jours (15)	0,170
Quantité de LBA recueillie ²	50cc (15)	50cc (20)	0,374

¹ focale (atteinte ≤ 1 lobe) / atteinte > 1 lobe unilatéral / bilatérale² médiane (intervalle interquartile)

Documentation des LBA

Dans le groupe LBA+, 47% des LBA sont positifs en mycologie (dont 13 cas de *Pneumocystis* et 10 cas d'*Aspergillus*), 43% en bactériologie, 42% en virologie et 2 LBA en parasitologie (**figure 1**).

Les bactéries identifiées étaient par ordre de fréquence: *Staphylococcus non aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Hafneia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia fonticola*, *Actinomyces naeslundii*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacter cloacae*.

La PCR *Pneumocystis* a été réalisée chez 67 des 69 patients du groupe LBA + (dont 13 positives) et chez 61 des 72 patients du groupe LBA-. L'antigénémie aspergillaire dans le LBA a été réalisée sur 20 LBA (14 dans le groupe LBA + et 6 dans le groupe LBA -) et 3 sont revenus positifs. Seul 1 des 3 patients ayant Ag aspergillaire dans le LBA positif avait une antigenémie aspergillaire sanguine positive concomitante.

Nous avons recherché une concordance entre le résultat du LBA et le résultat des autres analyses de laboratoire (**figure 2**): un résultat était considéré comme concordant s'il existait une autre analyse parmi les suivantes qui donnait la même identification : hémocultures, antigénémie aspergillaire sanguine, PCR sanguine CMV, EBV, HHV6, HSV, ou toxoplasmose ou anticorps aspergillaire sanguin (par exemple : bactérie retrouvée à la fois sur la culture du LBA et sur les hémocultures).

Dans le groupe LBA -, il y a un résultat positif autre dans 26 cas sur 72 (36%)

Dans le groupe LBA +, il y a un résultat positif autre dans 39 cas sur 69 (57%). Sur ces 39 cas, dans 10 cas ce résultat était concordant avec le résultat du LBA, dans 19 cas il s'agissait d'un résultat différent de celui du LBA et dans 10 cas, il existait à la fois une documentation concordante et une documentation autre.

Figure 1 : Résultats des LBA positifs (n=69)

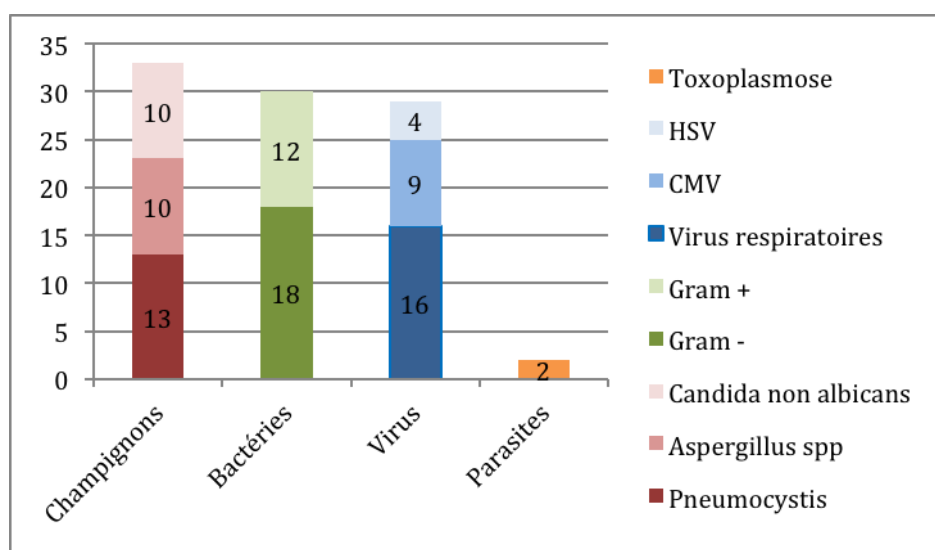
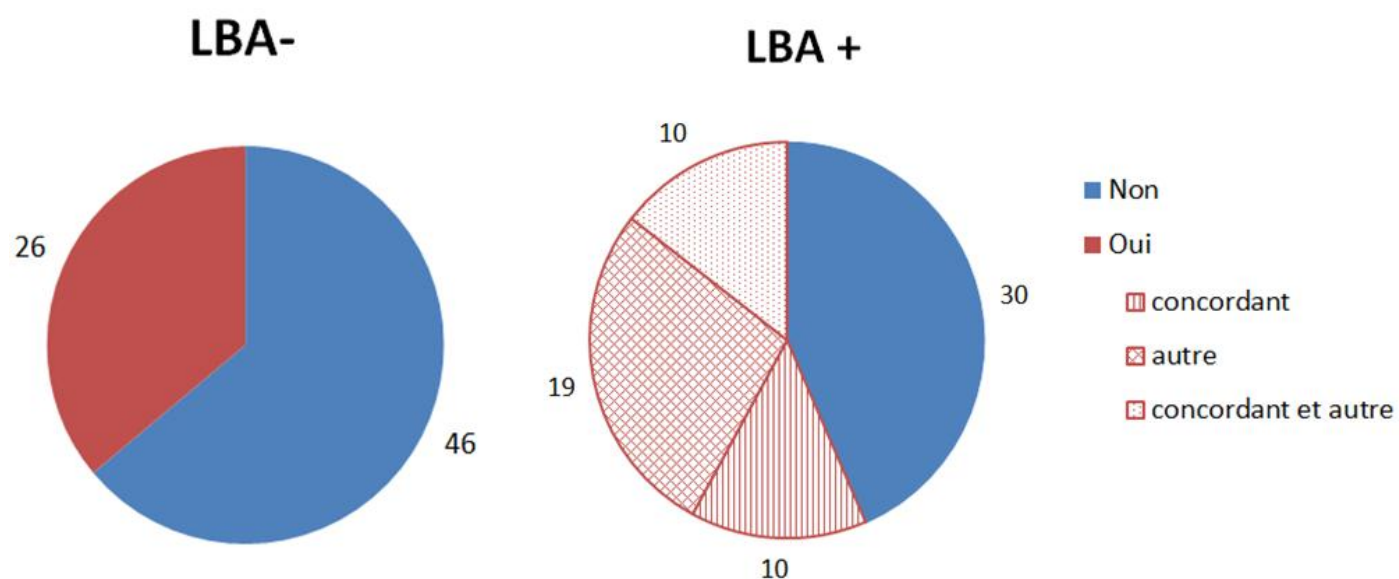


Figure 2 : Autre examen infectieux positif



Devenir des patient

Aucune différence significative à 30 jours n'est mise en évidence entre les deux groupes concernant le nombre de retours à domicile, le nombre de passages en réanimation et la survie globale (**figure 3**).

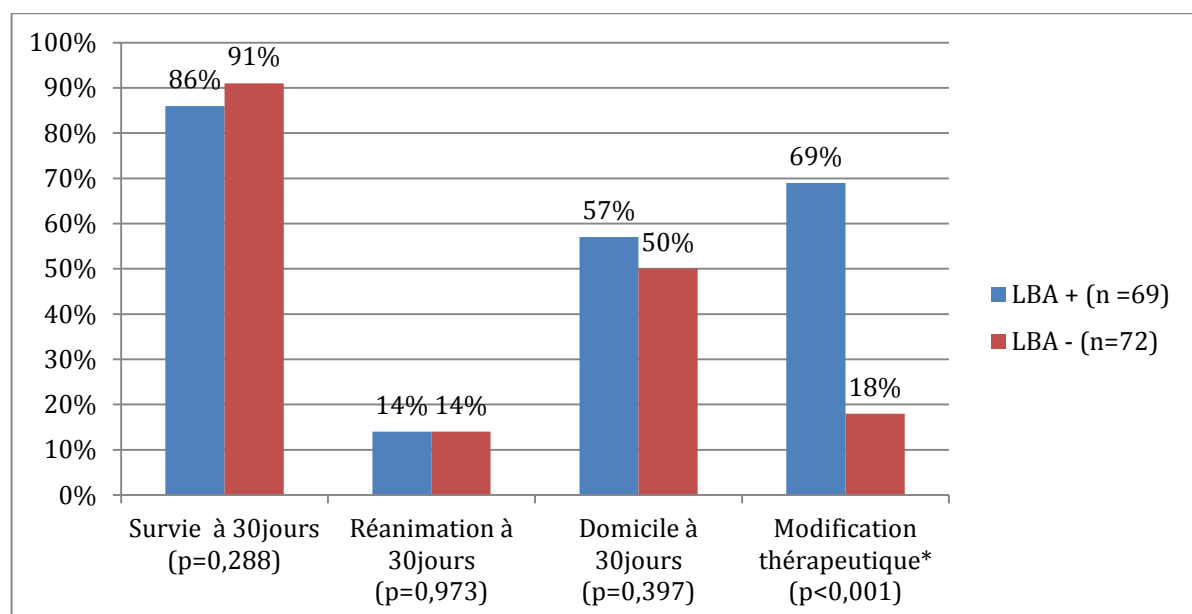
Il y avait chez nos patients un passage en réanimation dans les 30 jours dans 20 cas sur 141 (14%) et un décès dans les 30 jours dans 16 cas sur 141 (11%).

En cas de LBA positif, une modification thérapeutique anti-infectieuse a été réalisée chez 69% des patients, contre 18% des patients dont les LBA est négatif ($p < 0,001$).

La tolérance immédiate du LBA était elle consignée comme bonne dans les comptes-rendus de fibroscopie avec 130 LBA bien tolérés, 10 désaturations au cours du geste et une hémorragie pendant la fibroscopie sans qu'il n'y ait eu recours à d'autre thérapeutique que du sérum froid adrénaliné injecté localement.

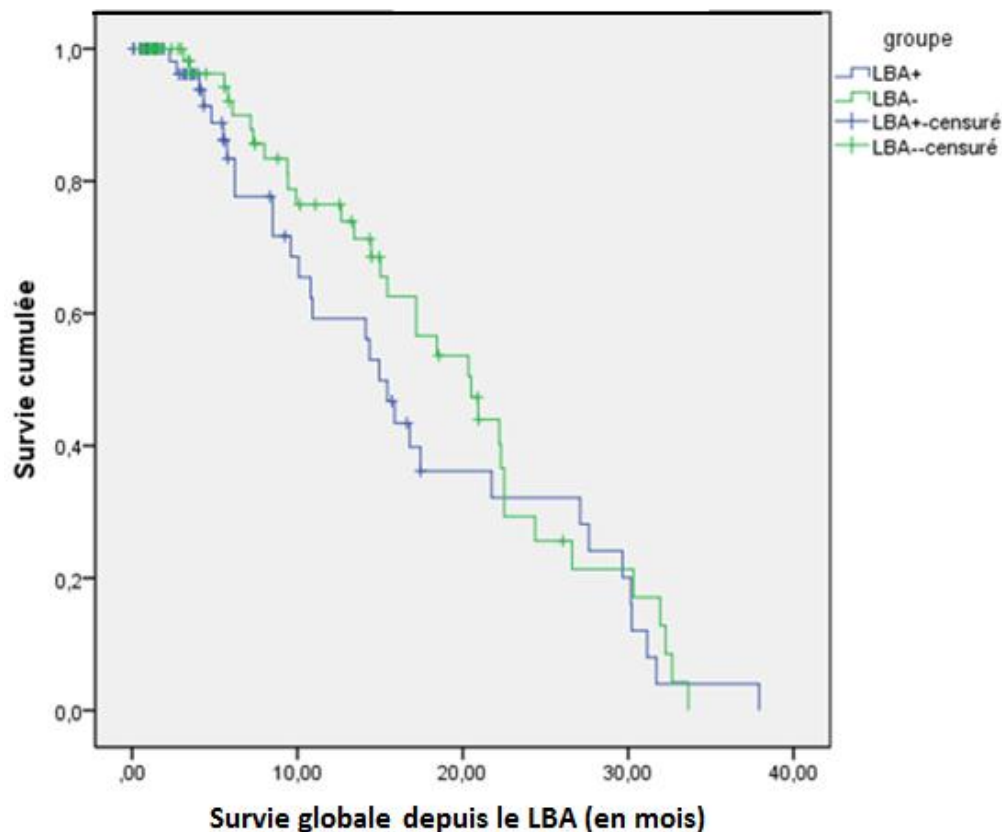
Avec un suivi moyen de 312 jours, 61 patients sur 133 patients sont décédés pendant notre étude (46%). Les courbes de survie sont présentées dans la **figure 4**.

Figure 3 : Devenir à 30 jours des patients



*ajout ou arrêt d'un anti-infectieux, modification de la durée de traitement

Figure 4 : Courbes de survie



DISCUSSION

Objectif principal

Les 141 LBA étudiés entre octobre 2011 et juin 2014 au Centre Hospitalier Lyon Sud étaient réalisés chez 114 patients, atteints de LAM dans 106 cas (dont 43 allogreffés), de LAL dans 23 cas et allogreffés pour myélome ou LMNH dans 12 cas. Nous avons d'emblée exclus les patients pris en charge en réanimation au moment du LBA afin de ne pas induire un biais lié aux pneumopathies acquises sous ventilation mécanique.

Dans notre étude, 48% des LBA sont positifs. Les critères de diagnostic positif retenus sont volontairement larges car chez les patients sous antiinfectieux large spectre la sensibilité du LBA pourrait être moins bonne.⁹ Cependant cette rentabilité du LBA est dans notre étude concordante avec la littérature où elle variait entre 26% et 67%.⁸⁻¹⁶

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de facteur prédictif de rentabilité du LBA effectué chez des patients pris en charge en hématologie présentant une pneumopathie aigue. Un résultat négatif est cependant intéressant : un traitement anti-infectieux même large préalable au LBA (préventif ou curatif) ne semble pas négativer les résultats. Dans la littérature, dans l'étude de Kuehnhardt les patients sous anti-infectieux prophylactiques avaient moins de LBA positifs mais la durée de l'antibiothérapie probabiliste ou le nombre de lignes d'antibiotiques n'influençaient pas cette positivité, tout comme dans notre travail.⁹

Si dans notre étude l'existence d'une neutropénie n'influence pas les résultats du LBA, les données de la littérature sont contradictoires. Dans celle de Sampsonas, les LBA étaient plus rentables chez les patients neutropéniques (41.5% vs 24.6%) contrairement à l'étude, plus ancienne, de Cordonnier.^{13,17}

Cependant, le nombre de patients neutropéniques (50%) apparaît faible dans notre travail alors que plus de 90% des patients ont une chimiothérapie. Il est possible que l'indication de l'examen, qui nécessite une sortie du secteur stérile, soit différée dans l'attente de la sortie d'aplasie. Pour la même raison, on remarque un intervalle de temps important entre le début des antibiotiques et la réalisation du LBA, ainsi qu'entre le début de la fièvre et la réalisation du LBA ; ceci dans les 2 groupes. Notons que d'autres points d'appel infectieux préexistants ont pu justifier l'antibiothérapie. En revanche dès lors que le diagnostic de pneumopathie est posé par la réalisation du scanner; le LBA est réalisé dans les 2 jours ; délai conforme aux recommandations.

Alors que le traitement immunosuppresseur n'est pas différent entre les 2 groupes, la proportion de patients sous corticoïdes au moment du LBA semble différente puisqu'elle est de 34,3% dans le groupe LBA + et 15,5% dans le groupe LBA - ($p=0,1$). L'hypothèse serait celle d'un effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la phagocytose, induisant une augmentation du pool infectieux et donc des LBA plus souvent positifs.

Conformément à la littérature, le type d'images scannographiques et leur étendue ne permet pas dans notre étude de prédire la positivité du LBA.^{18,19}

Sur le plan technique, malgré la fragilité des patients et le risque de mauvaise tolérance, la réalisation du LBA était conforme aux recommandations, et la quantité médiane de lavage recueillie était de 50cc, identique dans les deux groupes; ce qui permet d'exclure un manque de sensibilité liée à une quantité insuffisante.^{13,14,18,20,21} Le nombre de complications immédiates étaient de 7,8% ; ce qui confirme la littérature.⁸

Documentation des LBA

Sur les 69 LBA positifs de notre étude, 47% concernaient une infection fongique (dont 13 cas de *Pneumocystis* et 10 cas d'*Aspergillus*), 43% une infection bactériologique et 42% une infection virale. Les coinfections sont possibles comme le remarque certaines études.¹⁰⁻¹³ Il est possible à l'avenir que la sensibilité du diagnostic d'aspergillose s'améliore avec l'utilisation de la PCR (non réalisée sur notre centre), et la généralisation de la recherche de l'antigène aspergillaire (réalisé seulement dans 14% des cas dans notre étude).²²⁻²⁶ Dans notre étude, il apparaît qu'une documentation fongique soit plus fréquente que dans la littérature, puisque qu'une revue de la littérature en 2015 ne retrouvait une cause fongique que dans 19% des cas et que dans l'étude de Gilbert chez une population de greffés de moëlle on notait également une prédominance des étiologies bactériennes (31%) sur les étiologies fongiques (15%).^{8,15}

Devenir des patients

Dans notre étude, les résultats positifs du LBA influencent largement les modifications de la thérapeutique anti-infectieuse. Dans la littérature, le LBA semble avoir des répercussions variables sur le traitement, qui n'est modifié que dans 5% des cas dans l'étude de l'équipe de Kuehnhardt, 31% dans la revue de la littérature de 2015 et jusqu'à 84% dans l'étude de Hohenadel.^{8,9,11}

Si dans l'étude de Rañó cette modification n'a pas d'influence sur la mortalité, le pronostic est meilleur si le diagnostic étiologique est rapide (34% de mortalité s'il était fait dans les 7 jours contre 53% s'il était fait après 7 jours) et si le changement d'antibiothérapie est rapide (29% de mortalité si avant 7 jours *versus* 71% de mortalité si après 7 jours).¹⁰

L'influence de la rentabilité du LBA sur la survie est variable dans la littérature : dans l'étude de Sampsonas, la mortalité est supérieure dans le groupe dont le LBA est positif (31% vs 13,6%; $p=0,006$).¹³ A l'inverse, dans l'étude de Kuehnhardt il n'y a

pas de différence tout comme dans notre étude où la positivité du LBA n'influe pas sur le pronostic à 30 jours.⁹ Si le résultat du LBA (et donc les modifications thérapeutiques) n'influence pas la mortalité dans les 30 jours, on décompte néanmoins 20 passages en réanimation et 16 décès dans notre population. Dans la littérature, la mortalité à 28 jours semble supérieure.^{18,19}

A plus long terme avec un suivi moyen de 312 jours, 61 patients sur 114 patients sont décédés pendant notre étude. Les courbes de survies des deux groupes se croisant, on ne peut donc pas conclure sur ces chiffres.

Méthodologie

. Le caractère monocentrique de notre étude réduit l'effectif inclus, ceci peut induire un biais de sélection et expliquer l'absence de résultat statistiquement significatif. La taille de l'effectif et l'homogénéité de la population semblent néanmoins plus importants que dans les autres études qui incluent souvent des patients neutropéniques atteints de tumeurs solides et de pathologies hématologiques. Par ailleurs le caractère rétrospectif de l'étude est aussi pourvoyeur de biais. Cependant, celui-ci est réduit par l'informatisation exhaustive des données en prospectif (courbes de températures, prescription et administration effective des médicaments, comptes-rendus de scanner, de LBA et d'hospitalisation, résultats biologiques....) qui minimise le nombre de données manquantes.

Conclusion

Notre étude n'a pas permis de retrouver de facteurs prédictifs de rentabilité du lavage broncho-alvéolaire réalisé pour pneumopathie aigüe infectieuse chez les patients immunodéprimés d'hématologie. L'importance et l'homogénéité de notre échantillon font la force de notre étude. Elle confirme les données de la littérature et en particulier la rentabilité du LBA dans cette indication même chez des patients fragiles et sous traitement antiinfectieux large spectre préalable.

La réalisation des LBA nécessite cependant une sortie du secteur stérile or une prise en charge thérapeutique optimale nécessite un diagnostic étiologique rapide et chez les patients neutropéniques ceci est à risque : le développement de techniques diagnostiques « au lit du patient » semble nécessaire. Ainsi l'optimisation de techniques de diagnostic microbiologiques sanguines permettraient des diagnostics moins invasifs et pourraient être faites de façon plus précoces.

REFERENCES

1. Maschmeyer, G. *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). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **26**, 21–33 (2015).
2. Rossini, F. *et al.* Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. *Haematologica* **85**, 1255–1260 (2000).
3. Ruhnke, M. *et al.* Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **23**, 823–833 (2012).
4. Heussel, C. P. *et al.* Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* **169**, 1347–1353 (1997).
5. Heussel, C. P. *et al.* Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **17**, 796–805 (1999).
6. Bommart, S. *et al.* Infectious chest complications in haematological malignancies. *Diagn. Interv. Imaging* (2013). doi:10.1016/j.diii.2012.12.002
7. Bergeron, A. The pulmonologist's point of view on lung infiltrates in haematological malignancies. *Diagn. Interv. Imaging* (2013). doi:10.1016/j.diii.2012.12.004
8. Chellapandian, D. *et al.* Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **33**, 501–509 (2015).
9. Kuehnhardt, D. *et al.* Therapeutic implication of BAL in patients with neutropenia. *Ann. Hematol.* **88**, 1249–1256 (2009).
10. Rañó, A. *et al.* Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* **56**, 379–387 (2001).

11. Hohenadel, I. A., 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* **56**, 115–120 (2001).
12. 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.* **87**, 291–297 (2008).
13. Sampsonas, F., Kontoyiannis, D. P., Dickey, B. F. & Evans, S. E. Performance of a standardized bronchoalveolar lavage protocol in a comprehensive cancer center: a prospective 2-year study. *Cancer* **117**, 3424–3433 (2011).
14. Joos, L. *et al.* Pulmonary infections diagnosed by BAL: a 12-year experience in 1066 immunocompromised patients. *Respir. Med.* **101**, 93–97 (2007).
15. Gilbert, C. R., Lerner, A., Baram, M. & Awsare, B. K. Utility of flexible bronchoscopy in the evaluation of pulmonary infiltrates in the hematopoietic stem cell transplant population -- a single center fourteen year experience. *Arch. Bronconeumol.* **49**, 189–195 (2013).
16. Bissinger, A. L. *et al.* Infectious pulmonary complications after stem cell transplantation or chemotherapy: diagnostic yield of bronchoalveolar lavage. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **52**, 275–280 (2005).
17. Cordonnier, C. *et al.* Bronchoalveolar lavage during neutropenic episodes: diagnostic yield and cellular pattern. *Eur. Respir. J.* **7**, 114–120 (1994).
18. Peikert, T., Rana, S. & Edell, E. S. Safety, diagnostic yield, and therapeutic implications of flexible bronchoscopy in patients with febrile neutropenia and pulmonary infiltrates. *Mayo Clin. Proc.* **80**, 1414–1420 (2005).
19. Jain, P. *et al.* Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* **125**, 712–722 (2004).
20. Goldstein, R. A. *et al.* Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* **142**, 481–486 (1990).
21. Haslam, P. L. & Baughman, R. P. Report of ERS Task Force: guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL. *Eur. Respir. J.* **14**, 245–248 (1999).
22. Zou, M. *et al.* Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *PloS One* **7**, e43347 (2012).

23. Becker, M. J. *et al.* Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Br. J. Haematol.* **121**, 448–457 (2003).
24. Buchheidt, D. *et al.* Detection of *Aspergillus* species in blood and bronchoalveolar lavage samples from immunocompromised patients by means of 2-step polymerase chain reaction: clinical results. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **33**, 428–435 (2001).
25. Avni, T. *et al.* Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review. *J. Clin. Microbiol.* **50**, 3652–3658 (2012).
26. Heng, S. C. *et al.* Utility of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan alone or in combination with PCR for the diagnosis of invasive aspergillosis in adult hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Microbiol.* **41**, 124–134 (2015).

3^e partie : Conclusions

Nom, prénom du candidat : Marie BERNARDI

conclusions

La survenue d'une pneumopathie aigüe en contexte infectieux est une situation clinique fréquente chez les patients d'hématologie. Les patients atteints de leucémie aigüe ou allogreffés de moelle sont immunodéprimés et, conformément aux recommandations, des anti-infectieux probabilistes (antibiotiques, antifongiques voir antiviraux) sont introduits de façon précoce et donc avant réalisation du lavage broncho-alvéolaire (LBA). Le LBA est l'examen de référence pour le diagnostic étiologique de pneumopathie même sous anti-infectieux de large spectre mais nous recherchions s'il existait des facteurs qui aurait pu être prédictifs de la positivité de ces LBA et en particulier le nombre de lignes et la durée des anti-infectieux préalables à la réalisation de l'examen.

En comparant les caractéristiques des patients dont le LBA était positif (LBA+) et ceux dont le LBA était négatif (LBA-), nous n'avons retrouvé aucune différence statistiquement significative : ni sur les anti-infectieux (la proportion de patient sous prophylaxie, la durée des différents anti-infectieux à dose curative et le nombre de lignes d'antibiotiques pris avant la réalisation du LBA), ni sur le statut d'immunosuppression des patients (la proportion de patients sous corticoïdes, sous immunosuppresseurs ou neutropéniques au moment du LBA et la durée de la neutropénie préLBA), ni sur les caractéristiques de l'épisode infectieux aigu (type et étendue des images scannographiques, chiffre de CRP) et ni sur les conditions de la réalisation du LBA (intervalle entre le début de la fièvre et la réalisation du LBA, quantité de liquide recueilli au cours du LBA).

En terme pronostic à court terme, il n'existait pas de différence significative à 30 jours entre les deux groupes (LBA + ou LBA-) sur le nombre de retour à domicile, le nombre de passages en réanimation et la survie globale. A plus long terme, avec un suivi moyen de 312 jours, 61 patients sur les 114 patients inclus sont décédés pendant notre étude (53.5%). Initialement les courbes de survie montrent une mortalité supérieure dans le groupe LBA + que dans le groupe LBA- mais les courbes se croisent ensuite.

On note dans notre étude un grand impact du résultat du LBA sur la prise en charge thérapeutique puisqu'une modification des anti-infectieux (que ce soit l'ajout ou l'arrêt d'un anti-infectieux, ou la modification de la durée de traitement) dans les suites du LBA a été réalisée chez 69% des cas du groupe LBA + et 18% des cas du groupe LBA- ($p < 0,001$).

Ainsi le lavage broncho-alvéolaire est un bon examen pour le diagnostic étiologique dans les pneumopathies aiguës infectieuses en hématologie et doit être fait même après plusieurs lignes d'anti-infectieux de larges spectres.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Signature

H. Bernard

9/9/15

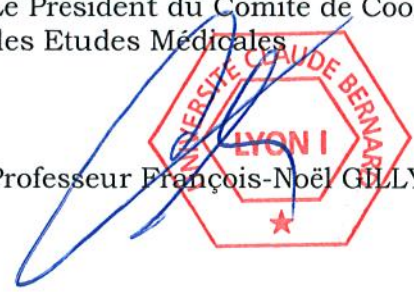

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **21 SEP. 2015**

VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est



Professeur Jérôme BERNARD

VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales



Professeur François-Noël GILLY

Marie BERNARDI: Facteurs prédictifs de positivité du lavage broncho-alvéolaire pour pneumopathie aigüe en hématologie.

2 tableaux, 4 figures, 45 pages

Thèse de Médecine : Lyon 2015 n° 247 / 2015

Résumé :

Introduction : Les pneumopathies aiguës infectieuses sont des causes fréquentes et majeures de morbidité chez les patients d'hématologie. Le lavage broncho alvéolaire (LBA) fait partie de la stratégie diagnostique mais reste à risque chez des patients qui sont en plus sous antiinfectieux de large spectre.

Objectifs : L'objectif était de rechercher des facteurs prédictifs de positivité des LBA réalisés pour pneumopathie aiguë en contexte infectieux chez les patients d'hématologie afin de mieux prédire les patients pour lesquels l'examen sera rentable.

Méthodes : Cette étude était rétrospective, observationnelle, monocentrique et s'intéressait aux LBA réalisés devant l'association d'une nouvelle image scannographique pulmonaire et d'une fièvre chez des patients atteints de leucémie aiguë et/ou allogreffés de moelle. Les LBA étaient classés en 2 groupes (LBA positifs et LBA négatifs) qui étaient comparés.

Résultats : Entre octobre 2011 et juin 2014 sur 141 LBA réalisés chez 114 patients dans cette indication 69 étaient positifs et 72 négatifs. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes tant sur les antiinfectieux pris avant la réalisation du LBA, que sur le statut d'immunosuppression des patients, les caractéristiques de l'épisode infectieux aigu et les conditions de la réalisation de l'examen. Le pronostic à 30 jours des patients n'était pas différent entre les groupes tant sur la survie, que sur la proportion de passages en réanimation et de retour à domicile. Avec un suivi moyen de 312 jours, 61 patients sur 114 patients sont décédés pendant notre étude.

Conclusion : Notre étude n'a pas permis de retrouver de facteurs prédictifs de rentabilité du LBA réalisé pour pneumopathie aiguë infectieuse chez les patients d'hématologie mais confirme les données de la littérature et en particulier la rentabilité du LBA dans cette indication

MOTS-CLES : lavage broncho-alvéolaire (LBA), rentabilité, positivité, hématologie, leucémie, pneumopathie infectieuse

JURY : Président : Monsieur le Professeur Jean-François Mornex

Membres : Madame le Professeur Mauricette Michallet

Monsieur le Professeur Gérard Lina

Madame le Docteur Nathalie Freymond : Directrice de Thèse

Madame le Docteur Agathe Sénéchal

DATE DE SOUTENANCE : le 14 octobre 2015

Adresse de l'auteur : 6 quai Romain Rolland 69005 Lyon

mariebernardi@yahoo.fr