

Liste des abréviations

AREB anémie réfractaire avec excès de blastes
ATS American Thoracic Society
BOOP bronchiolite oblitérante organisée en pneumopathie
BOS bronchiolitis obliterans syndrome
CDC Centers of Disease Control and Prevention
CHU centre hospitalier universitaire
CMH complexe majeur d'histocompatibilité
CMV cytomégalovirus
CPNI complications pulmonaires tardives non infectieuses
CPT capacité pulmonaire totale
CSHP cellules souches hématopoïétiques
CV capacité vitale
DLCO diffusion parenchymateuse du monoxyde de carbone
EBV virus Epstein barr
EFR épreuve fonctionnelle respiratoire
ERS European Respiratory Society
ET écart type
GVH graft versus host
GVL graft versus leukemia
HLA human leucocyte antigen
HSV herpes simplex virus
Ig immunoglobuline
LAL leucémie aiguë lymphoblastique
LAM leucémie aiguë myéloblastique
LBA lavage broncho-alvéolaire
LIP pneumopathie interstitielle lymphoïde
LLC leucémie lymphoïde chronique
LMC leucémie myéloïde chronique
LMMC leucémie myélo-monocytaire chronique
mTOR mammalian target of rapamycin

MMF mycophénolate mofetil
NIH National Institutes of Health
OR odds ratio
PCR polymerase chain reaction
PINS pneumopathie interstitielle non spécifique
PO pneumonie organisée
SAL sérum anti-lymphocytaire
SDRA syndrome de détresse respiratoire aiguë
TNF tumor necrosis factor
VEMS volume maximal expiré au cours de la première seconde d'une expiration forcée
VIH Virus de l'immunodéficience humaine
VR volume résiduel
VRS virus respiratoire syncytial
VZV varicella zoster virus

Plan

Liste des abréviations	9
Plan	11
I Introduction	12
A) Généralités sur l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	12
1) Indications et modalités	12
2) Les complications de l'allogreffe de CSHP	13
3) Les résultats de l'allogreffe de CSHP	15
B) La réaction greffon contre l'hôte	16
C) Les complications pulmonaires de l'allogreffe de CSHP	18
1) Les complications pulmonaires précoces de l'allogreffe de CSHP	19
2) Les complications pulmonaires tardives de l'allogreffe de CSHP	22
II Objectif de notre étude	31
III Patients et méthode	32
A) Données anthropomorphiques	32
B) Les épreuves fonctionnelles respiratoires	32
C) Incidence des complications pulmonaires	33
D) Analyse statistique	33
IV Résultats	34
A) Caractéristiques des patients	34
B) Faisabilité des EFR	36
C) Anomalies ventilatoires aux EFR	36
Références bibliographiques.....	52
Liste des figures.....	66
Liste des tableaux	67
Table des matières	68

I Introduction

A) Généralités sur l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

1) *Indications et modalités*

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSHP) a pour principe de remplacer des cellules hématologiques pathologiques d'un patient par le tissu hématopoïétique sain d'un donneur. Elle est pratiquée chez environ 40 000 patients chaque année dans le monde et chez 1739 patients en 2011 en France selon l'Agence de Biomédecine [1]. Le centre hospitalier universitaire (CHU) d'Angers fait partie des 79 centres agréés français pour la greffe de CSHP. L'allogreffe de CSHP est le traitement curatif de nombreuses hémopathies malignes comme les leucémies aiguës dans 70% des cas (qu'elles soient lymphoblastiques ou myéloblastiques), les syndromes lymphoprolifératifs et les myélomes dans 10% des cas, ou les hémopathies non malignes comme l'aplasie médullaire sévère [2,3]. Elle peut également avoir pour indication une maladie héréditaire comme la thalassémie par exemple. Son indication n'est retenue que lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique curative.

Elle se réalise suivant différentes modalités. En cas d'utilisation de cellules souches périphériques, un prélèvement sanguin par 1 à 3 cytophèses est réalisé chez le donneur à partir du cinquième jour d'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques. Elle peut aussi être réalisée à partir de moelle osseuse obtenue par ponction iliaque postérieure sous anesthésie générale, ou par greffe de sang placentaire. Dans ce dernier cas, le prélèvement de sang placentaire est réalisé à la naissance sur le cordon ombilical puis congelé [4]. L'allogreffe peut être intrafamiliale (ou génodentique, c'est-à-dire qu'il existe un donneur HLA (Human Leucocyte Antigen) compatible dans la famille) ou extrafamiliale (ou phénoïdentique, à partir d'un fichier national ou international avec un donneur HLA compatible non apparenté) [5].

La préparation à l'allogreffe de CSHP comprend des mesures anti-infectieuses avec un dépistage sanguin chez le donneur et le receveur du VIH (virus de l'immunodéficience acquise) 1 et 2, des hépatites virales, du cytomegalovirus et de la toxoplasmose, un dépistage et traitement de tout foyer infectieux potentiel et une décontamination digestive

durant les 15 jours d'hospitalisation nécessaires avant le jour de la greffe. Des prophylaxies médicamenteuses anti-infectieuses sont débutées dès le début du conditionnement de la chimiothérapie par aciclovir, amoxicilline et triméthoprime-sulfaméthasole et ce jusqu'à ce que la reconstitution immunitaire soit suffisante. Le conditionnement a deux objectifs : d'une part détruire les cellules hématologiques pathologiques restantes et d'autre part réduire le risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Lorsqu'il est myéloablatif, une irradiation corporelle totale (ICT) est utilisée, classiquement associée au cyclophosphamide, ou une chimiothérapie seule comprenant différentes molécules au choix (étoposide, melphalan, cytosine arabinoside). De plus en plus fréquemment est utilisé un conditionnement myéloatténué ou non-myéloablatif qui permet d'entraîner une immunodépression moins sévère et de pouvoir étendre l'indication de ces greffes à des patients plus fragiles, à savoir plus âgés ou présentant plus de comorbidités [6,7]. Ainsi les mêmes drogues peuvent être utilisées, à des doses plus faibles ou des molécules à action immunosuppressive comme la fludarabine, associées à une irradiation corporelle totale de plus faible intensité que celle utilisée dans les conditionnements myéloablatifs.

Le greffon est réinjecté à J0, période où le patient entre en aplasie et l'isolement est maintenu 5 à 6 semaines. Un traitement immunosuppresseur est introduit au moment de la réinjection du greffon afin de prévenir la survenue de GVH (inhibiteur de calcineurine tel que la ciclosporine, associé au mycophénolate mofetil (MMF) ou au methotrexate) [8]. Cette prophylaxie est maintenue pendant 3 à 6 mois avec une décroissance progressive.

2) Les complications de l'allogreffe de CSHP

En dehors de la GVH et des complications pulmonaires qui seront détaillées ultérieurement, l'allogreffe de CSHP expose à des complications infectieuses et non infectieuses.

a) Les complications infectieuses de l'allogreffe de CSHP

Les complications infectieuses sont fréquentes et se répartissent chronologiquement selon trois périodes. La première période concerne la phase de neutropénie induite par le conditionnement. Elle est à risque d'infections bactériennes, fongiques ou à herpes simplex virus (HSV) essentiellement, avec comme facteurs de risque la neutropénie, la mucite et le cathéter veineux central. De larges progrès ont été réalisés dans le domaine de la

prophylaxie que ce soit par les mesures d'asepsie, l'isolement en flux laminaire, les antibioprophylaxies (notamment l'utilisation d'aciclovir systématique et d'antifongiques), les antibiothérapies à large spectre utilisées dès l'apparition d'une fièvre, la décontamination digestive systématique et l'utilisation des facteurs de croissance [7]. La seconde période s'étend de la greffe à J100 post-greffe et est associée aux infections à cytomégalovirus (CMV) dues essentiellement à une réactivation virale, aux aspergilloses et infections parasitaires. La troisième période débute au centième jour après l'allogreffe et est à risque d'infection à varicella zoster virus (VZV) à type de zona et à bactéries encapsulées. Cette période est allongée en cas de GVH chronique. Elle correspond à un déficit immunitaire humoral et cellulaire persistant. Une supplémentation en gammaglobulines, la vaccination et un traitement prophylactique prolongé par pénicilline permettent de diminuer les risques d'infection à méningocoques, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* [7]. Pour le VZV, l'utilisation de fortes doses d'aciclovir est très efficace.

b) Les complications non infectieuses de l'allogreffe de CSHP

- Le rejet de greffe survient dans 10% des cas de greffes réalisées avec donneur non apparenté et est le plus souvent mortel [9]. Les signes cliniques sont la fièvre d'origine non-infectieuse, un rash cutané, un infiltrat pulmonaire, une diarrhée, une dysfonction rénale, hépatique et une prise de poids.
- La maladie veino-occlusive du foie peut survenir dans les quatre premières semaines post-greffe dans 3 à 50% des cas. Elle correspond à une obstruction non thrombotique de la veinule centrolobulaire par une lésion primitive de l'endothélium des capillaires sinusoides et de la veinule centrolobulaire, induite par la radiothérapie et la chimiothérapie du conditionnement. Cliniquement apparaissent une cholestase, une hypertension portale, un ictère, une hépatomégalie ou une douleur de l'hypocondre droit. La thrombopénie réfractaire aux transfusions de plaquettes est un des signes précoces. Une biopsie hépatique transveineuse peut affirmer le diagnostic. Le traitement est l'arrêt des hépatotoxiques et le maintien d'une bonne perfusion rénale. Le décès survient dans environ 30% des cas par défaillance multiviscérale (syndrome hépato-rénal) [7,10].
- La cystite hémorragique est induite par une toxicité directe du conditionnement sur l'urothélium ou par une infection virale sur les voies urinaires. Elle touche 1 à 25% des patients allogreffés de CSHP et sa prophylaxie est l'hyperhydratation et l'utilisation du mesna [11].

- Le syndrome de fuite capillaire est dû aux lésions de l'endothélium des capillaires sanguins entraînant une perte des liquides intravasculaires vers le tissu interstitiel. Il se traduit cliniquement par une prise de poids et des œdèmes généralisés ne répondant pas au furosémide et mal à la corticothérapie. Le taux de mortalité est élevé [12].
- La microangiopathie thrombotique survient dans 15% des allogreffes de CSHP et se traduit par une anémie hémolytique, une thrombopénie, une dysfonction rénale et/ou des anomalies neurologiques [13].
- Le syndrome de défaillance multiviscérale est souvent irréversible avec une atteinte du système nerveux, pulmonaire, rénale et hépatique [14].
- Un cancer secondaire peut survenir notamment buccal, lingual ou digestif, ou une récurrence de l'hémopathie initiale ou l'apparition d'un syndrome lymphoprolifératif post transplantation [15].
- Une insuffisance rénale aiguë ou chronique peut se développer, en grande partie secondaire aux produits néphrotoxiques utilisés, notamment les inhibiteurs de calcineurine [16]. Elle nécessite parfois l'institution de dialyse chronique.
- Il peut être observé des complications cardiaques et cardiovasculaires, essentiellement secondaires à la toxicité des chimiothérapies et de l'irradiation corporelle totale, ainsi qu'à l'augmentation des facteurs de risques cardiovasculaires comme le diabète et l'hypertension artérielle [5]. Ces dernières complications sont plutôt tardives en post-greffe [16].
- Enfin une proportion non négligeable de patients souffre des effets secondaires des immunosuppresseurs notamment d'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale, de cataracte, de troubles de croissance, de troubles hormonaux et de stérilité, de troubles thyroïdiens et neurologiques.

3) Les résultats de l'allogreffe de CSHP

La survie varie en fonction de l'hémopathie et de l'obtention ou non, au moment de la greffe, d'une réponse complète aux traitements antérieurs. Dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), le taux de survie varie de 10 à 62%. Dans la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), le taux de survie après greffe réalisée en première rémission complète est de 60% et chute en cas de deuxième rémission complète [17-20]. Dans les lymphomes hodgkiniens, le taux de survie

après allogreffe de CSHP à 5 ans est de 29% et de 32% à 10 ans dans le myélome [21,22]. En cas de syndrome myélodysplasique, le taux de survie à 1 an est de 48% et le taux de rechute de 23% [23]. Le taux de rechute est globalement de 25% à 3 ans toutes pathologies hématologiques confondues [8]. Soixante-dix pour cent des patients rapportent une qualité de vie « bonne à excellente » selon une étude récente [24]. Quatre-vingt-dix pour cent des patients survivants à plus de 5 ans ont un *performance status* compatible avec une activité normale et retournent à leur activité normale scolaire ou professionnelle [25].

B) La réaction greffon contre l'hôte

La GVH est une réaction médiée par les lymphocytes T matures du donneur contre les tissus du receveur. Les lymphocytes T ne reconnaissent pas les antigènes majeurs ou mineurs d'histocompatibilité présentés par les cellules présentatrices d'antigènes du receveur par l'intermédiaire du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Une production de nombreux médiateurs inflammatoires par les tissus endommagés par la radiothérapie et la chimiothérapie favorisent la survenue d'une telle réaction. Ces médiateurs entraînent une lyse cellulaire au niveau d'organes cibles, essentiellement le foie, le tube digestif et la peau. L'activité cytotoxique est directe (lymphocytes cytotoxiques) mais aussi indirecte par le recrutement d'autres cellules effectrices et la sécrétion de cytokines. La physiopathologie de la GVH chronique est moins bien connue et aboutit à l'ischémie des tissus et à leur remplacement par de la fibrose tissulaire [26].

La GVH est une complication majeure de l'allogreffe de CSHP. Elle peut être aiguë lorsqu'elle survient avant le centième jour post-greffe ou chronique lorsqu'elle apparaît après [27]. L'incidence de la GVH aiguë est 43% à 3 mois [27]. L'atteinte préférentiellement cutanée peut prendre tous les aspects possibles, de l'érythème localisé au syndrome de Lyell. Le deuxième site le plus fréquemment atteint est le tube digestif et le foie. Cette atteinte se traduit par des diarrhées, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, un ictère cholestatique, une altération de l'état général et une fièvre parfois importante. La sévérité de l'atteinte clinique s'évalue en quatre grades selon la sévérité d'atteinte de chaque organe cible. Les grades I à II ont un pronostic favorable,

tandis que le grade IV est responsable d'une mortalité proche de 100% [4]. Globalement, le taux de survie à un an est de 73% en cas de GVH aiguë de grade II à IV [8,27].

La GVH chronique peut survenir secondairement à une GVH aiguë mais est le plus souvent *de novo*. Son incidence est de 51% à 2 ans en cas d'allogreffe de cellules souches périphériques et de 46% à 2 ans en cas d'allogreffe de moelle osseuse (venant d'un donneur non-apparenté dans les deux cas) [28]. Elle est responsable de la persistance d'un déficit immunitaire sévère, aggravée par les traitements immunosuppresseurs alors nécessaires, avec un risque majeur d'infections et de décès chez 5% des patients greffés de CSHP. Elle touche essentiellement la peau, les muqueuses et le foie et peut mimer des maladies auto-immunes comme le syndrome de Gougerot Sjögren, la sclérodermie ou la cirrhose biliaire primitive [27]. Elle peut également atteindre les poumons. Le taux de survie à 2 ans en cas de GVH chronique varie de 41 à 53% en fonction du type de greffe [28].

Les facteurs de risque de développement d'une GVH comprennent la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur, le *mismatch* de sexe (qui correspond une greffe de CSHP réalisée entre un donneur et un receveur de sexe différent), l'allo-immunisation (transfusion, multiparité), le type de greffon (la greffe de cellules souches périphériques est plus à risque que celle de moelle osseuse et elle-même est plus à risque que celle de sang placentaire), l'âge du receveur, le type de conditionnement et de prévention contre la GVH.

La prophylaxie anti-GVH repose sur le choix du donneur et le respect des règles d'histocompatibilité HLA. Les molécules habituellement utilisées ont déjà été décrites antérieurement dans l'introduction. La prophylaxie la plus communément utilisée est l'inhibiteur de calcineurine associé au méthotrexate ou au mycophénolate mofetil (MMF)[29]. D'autres stratégies thérapeutiques sont actuellement en cours d'étude comme la pentostatine, le cyclophosphamide, le bortezomid, le maraviroc, les globulines polyclonales anti-thymocytes et les globulines anti-lymphocytes T (=sérum anti-lymphocytaire SAL) [29].

Le traitement de référence de la GVH aiguë est la corticothérapie, à la dose d'attaque de 2 à 10 mg/kg/jour selon la gravité de la GVH, associée à la ciclosporine. Elle doit être poursuivie plusieurs mois à dose progressivement décroissante. Le taux de réponse

complète n'est que de 25%. En cas de cortico-résistance, plusieurs produits sont utilisables. L'association corticoïdes et MMF semble être la plus efficace sur la survie, l'efficacité et la toxicité [30]. Les autres thérapeutiques sont la poursuite de la ciclosporine, le sérum anti-lymphocytaire (SAL), les anticorps monoclonaux (anti-T, anti-IL2R et anti-TNF), la photophérèse extracorporelle, les globulines anti-thymocytes, la pentostatine, le tacrolimus, le sirolimus et les cellules mésenchymateuses stromales.

En cas de GVH chronique, les recommandations du *Consensus Conference on Clinical Practice of Chronic GVHD* reposent sur l'utilisation de prednisone à des doses plus ou moins élevées selon le grade de sévérité de la GVH, avec une diminution progressive sur plusieurs semaines (grade A1) [31]. Il faut considérer une GVH chronique comme réfractaire aux traitements en l'absence d'amélioration clinique après deux semaines de corticothérapie systémique à la dose de 1mg/kg/jour, ou en cas de stabilité après 4 à 8 semaines de traitement par prednisone à une dose supérieure ou égale à 0,5mg/kg/jour, ou en cas d'impossibilité de diminuer les doses en dessous de 0,5mg/kg/jour sans voir réapparaître les symptômes. Il convient alors de considérer les traitements alternatifs [32]. L'ajout de ciclosporine doit être réservé aux patients à haut risque de complications secondaires à la corticothérapie car son utilisation permet de diminuer les doses de corticoïdes.

Dans la GVH sévère, le traitement est basé également sur l'utilisation de la corticothérapie systémique en association avec les inhibiteurs de calcineurine [33]. L'association prednisone et agents autres que les inhibiteurs de calcineurine doit être réservée à une seconde ligne de traitement, comme l'utilisation du MMF, les inhibiteurs m-TOR, la photophérèse extracorporelle, l'azathioprine ou le thalidomide [34-36].

C) Les complications pulmonaires de l'allogreffe de CSHP

Elles concernent 40 à 60% des patients allogreffés et sont responsables de 28% des décès [37]. Elles sont classiquement divisées en complications précoces lorsqu'elles surviennent dans les 6 premiers mois et en complications tardives.

1) Les complications pulmonaires précoces de l'allogreffe de CSHP

Elles regroupent les pneumopathies infectieuses, dans un peu plus de la moitié des cas, et les pneumopathies non infectieuses [38].

a) Les complications pulmonaires précoces infectieuses

Elles doivent être systématiquement recherchées chez les patients allogreffés devant une fièvre, une symptomatologie respiratoire ou des images radiologiques thoraciques anormales. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est l'examen de référence et doit être répété si besoin, avec la réalisation d'hémocultures et la recherche d'antigènes urinaires de *Streptococcus pneumoniae* ou *Legionella pneumophila*. Les principaux agents pathogènes durant la phase de neutropénie initiale (3 premières semaines) sont l'HSV, le virus respiratoire syncytial (VRS), le streptocoque, les bacilles gram négatifs, le candida et l'aspergillus. Puis du 2 au 6^{ème} mois, il s'agit plus fréquemment du CMV, de l'adénovirus, de l'EBV, des infections fongiques, du *Streptococcus pneumoniae*, de l'*Haemophilus influenzae*, des bacilles gram négatifs, des mycobactéries, de la pneumocystose et de la toxoplasmose [38].

- Les pneumopathies virales étaient essentiellement des pneumopathies à CMV, les plus fréquentes jusqu'à la mise en place récente des antibioprophylaxies anti-CMV systématiques et la recherche systématique de la réactivation virale. Elles touchaient environ 15% des patients greffés [39] et ne concernent de nos jours que 2% des patients [7,40]. La pneumopathie à CMV se définit par la présence d'un tableau clinique de pneumopathie associée à la présence de CMV dans le LBA. Les autres pneumopathies virales, désormais plus fréquentes que celles à CMV, sont liées aux virus respiratoires comme le VRS, parainfluenza, rhinovirus et influenza, avec une mortalité pouvant atteindre 25% des patients. Leur incidence varie entre 0 et 16% en fonction des épidémies [41,42]. Celle des pneumopathies à adénovirus est de 3% et plus importante chez l'enfant que l'adulte [43]. Des cas de pneumopathies à HSV ou rougeoleuses ont été décrits [44].

- Les pneumopathies bactériennes surviennent surtout pendant la phase de neutropénie initiale, le plus souvent à germes classiques communautaires comme le *Streptococcus pneumoniae* ou l'*Haemophilus influenzae*, bien que ces derniers soient en diminution chez ces patients du fait de la vaccination préventive contre ces deux agents. L'antibiothérapie

précoce devant tout épisode fébrile chez le patient allogreffé rend souvent difficile l'identification du germe en cause dans les différents prélèvements. L'aspect radiologique est souvent trompeur avec un syndrome interstitiel ou des opacités nodulaires à la place du syndrome alvéolaire classique. Les germes nosocomiaux sont également fréquemment impliqués du fait de l'hospitalisation prolongée de ces patients, essentiellement les bacilles gram négatifs, et sont associés à une moins bonne survie chez les patients âgés [45]. Compte tenu de la fragilité de ces patients et de la neutropénie initiale, ces pneumopathies se compliquent fréquemment d'un choc septique. Des cas de légionelloses ou de nocardioses pulmonaires ont également été décrits [46,47]. Les mycobactéries typiques ou atypiques touchent moins de 1% des patients greffés [48].

- Les infections fongiques sont dominées par l'aspergillose dont l'incidence se situe entre 4 et 20% chez les patients greffés et survient essentiellement dans les trois premiers mois après la greffe de CSHP. Les facteurs de risque sont la neutropénie profonde et prolongée, la corticothérapie et la présence dans l'air de spores aspergillaires. L'incidence de l'aspergillose varie également selon l'âge, la survenue d'une infection à CMV, d'une GVH, du type de conditionnement et de greffe et de la compatibilité entre donneur et receveur [49-51]. L'isolement en flux laminaire est une protection très efficace mais cesse dès que le patient sort de l'hospitalisation. Son aspect est très variable et peut mimer une pneumopathie bactérienne. L'aspect de grelot est très rare. Elle doit systématiquement être évoquée devant toute fièvre résistante aux antibiotiques survenant chez le neutropénique prolongé. Sa mortalité est supérieure à 40% ce qui en fait la première cause de décès chez les patients allogreffés [49,52].

- Les atteintes parasitaires à toxoplasmose sur réactivation parasitaire ne concernent que les patients receveurs séropositifs avant la greffe et se manifestent par des atteintes pulmonaires interstitielles et diffuses. L'incidence des pneumocystoses s'est effondrée depuis l'utilisation en prophylaxie primaire systématique du triméthoprime-sulfaméthazole durant les 6 premiers mois post-greffe [53]. Les atteintes pulmonaires dues aux zygomycoses sont de plus en plus fréquentes avec une présentation clinique et radiologique mimant une aspergillose.

b) Les complications pulmonaires précoces non infectieuses

Elles regroupent l'œdème aigu pulmonaire (généralement lié aux hyperhydratations nécessaires à la chimiothérapie, aux transfusions et chimiothérapies), l'hémorragie alvéolaire, la protéinose alvéolaire, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), la maladie veino-occlusive (responsable d'un tableau d'hypertension artérielle pulmonaire), le syndrome dit de prise de greffe, encore appelé l'effet GVL (*graft versus leukemia*) responsable d'une dyspnée au moment de la récupération de la neutropénie, sensible à la corticothérapie, et la GVH aiguë pulmonaire.

L'incidence de la GVH aiguë pulmonaire dans les 120 premiers jours post-allogreffe de CSHP varie de 3 à 15% [54]. Les atteintes pulmonaires possibles sont une pneumopathie interstitielle, le dommage alvéolaire diffus et la pneumonie organisée. La médiane de temps d'apparition des symptômes est de 6 à 7 semaines. Les symptômes sont une toux, une dyspnée plus ou moins sévère et des crépitations diffus, pouvant être associés à de la fièvre. La tomodensitométrie thoracique objective un syndrome interstitiel diffus éventuellement associé à un infiltrat alvéolaire lobaire segmentaire ou/et à un épanchement pleural bilatéral [55]. L'analyse histopathologique du tissu pulmonaire révèle des lésions au niveau des cellules épithéliales et un infiltrat interstitiel de lymphocytes T et de macrophages. Les lésions pulmonaires de GVH aiguë pourraient progresser en complications pulmonaires non infectieuses tardives (CNPI) [55]. Les facteurs de risque de GVH aiguë pulmonaire sont un âge élevé du receveur, un conditionnement myéloablatif, l'utilisation de méthotrexate, une irradiation corporelle totale et la présence d'une GVH aiguë extrapulmonaire. Le taux de mortalité de la GVH aiguë pulmonaire varie de 60 à 80% à 3 mois post-greffe [54]. Le traitement repose essentiellement sur la corticothérapie systémique à hautes doses (associée à un traitement antibiotique à large spectre devant la clinique et l'imagerie non-spécifique de la GVH aiguë pulmonaire).

La mortalité due aux complications précoces des allogreffes de CSHP a largement diminué ces dernières années du fait de la progression des soins intensifs et de l'utilisation des conditionnements non-myéloablatifs. C'est ainsi que l'on voit apparaître de plus en plus de complications à long terme [56].

2) Les complications pulmonaires tardives de l'allogreffe de CSHP

Elles peuvent également être infectieuses ou non infectieuses (CPNI).

a) Les pneumopathies tardives infectieuses

Elles regroupent les pneumopathies à VZV et à bactéries encapsulées notamment à méningocoques, à *Streptococcus pneumoniae* et à *Haemophilus influenzae*.

b) La GVH pulmonaire

Les complications pulmonaires tardives non infectieuses (CPNI) sont assimilées à une réaction de GVH chronique pulmonaire et regroupent plusieurs entités dont le syndrome de bronchiolite oblitérante, la pneumonie organisée, la pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP), le dommage alvéolaire diffus, la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) et le thrombus cytolitique pulmonaire. L'incidence des CPNI varie entre 10 et 26% chez les patients survivants à 3 mois post-allogreffe avec une médiane de temps entre 8 et 12 mois après la greffe [57]. Les patients ayant une GVH chronique extrapulmonaire auraient un risque de CPNI augmenté par rapport aux autres patients greffés [57]. Les symptômes sont insidieux et initialement non spécifiques. Leur diagnostic se fait sur la présentation clinique, l'aspect tomodensitométrique, les troubles de la fonction ventilatoire, les prélèvements pulmonaires infectieux (notamment le lavage broncho-alvéolaire) qui doivent être négatifs, et par un examen histopathologique de biopsies transbronchiques ou pulmonaires lorsque cela est possible [58]. Les patients ayant une CPNI ont un taux de mortalité supérieur à ceux ayant une complication pulmonaire infectieuse avec une survie à 5 ans de 34% pour ceux ayant fait une CPNI contre 65% pour les autres [57].

- Le syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS)

Généralités et pathogénie

Le BOS est la plus fréquente des CPNI. Il est caractérisé par un trouble ventilatoire obstructif et au niveau histologique par un processus inflammatoire fibrosant avec une constriction des petites voies aériennes puis une oblitération de celles-ci. Du fait de

l'obstruction aérienne, les patients développent une hyperinflation avec des zones d'atélectasies, de non mobilisation des sécrétions bronchiques et le développement de broncheectasies et de fibrose pulmonaire.

La pathogénie du BOS n'est pas totalement comprise [37]. Certaines théories supposent qu'il serait secondaire aux lésions pulmonaires dues au conditionnement. Pour appui, l'incidence des BOS serait plus faible après un conditionnement non myéloablatif comparé au conditionnement myéloablatif [59-61]. Une autre hypothèse serait que la bronchiolite oblitérante se développe sur des lésions secondaires à un processus infectieux. Pour preuve le développement des BOS est plus fréquent après une infection virale [62]. Ce mécanisme est d'ailleurs bien connu dans le BOS secondaire à la transplantation pulmonaire où le CMV est reconnu comme possible agent causal [63,64]. Un autre mécanisme possible est l'inhalation répétée de micro-aspirations gastriques dues à une œsophagite associée dans la GVH chronique. Elles entraîneraient une importante inflammation locale chronique et des infections respiratoires basses à répétition. Ce mécanisme est également connu dans le BOS post transplantation pulmonaire [65,66]. Enfin, le dernier mécanisme possible est une réaction immune alloréactive où les lymphocytes T du donneur attaquent les cellules épithéliales des bronchioles du receveur conduisant à une réaction inflammatoire puis à la bronchiolite oblitérante. La forte association entre BOS et GVH chronique va dans ce sens [67,68]. Il s'agit vraisemblablement d'une association de ces différents facteurs [37].

Critères diagnostiques de BOS

Les symptômes du BOS sont non-spécifiques et d'apparition insidieuse ce qui rend son diagnostic tardif. Ils comprennent une toux, une dyspnée progressive et un wheezing à l'examen physique. La radiographie pulmonaire est initialement normale. Des anomalies apparaissent aux épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) avec un trouble ventilatoire obstructif fixé, mais ceci suggère une atteinte déjà avancée du BOS touchant soit un grand nombre de bronches soit des bronches proximales [69]. Des anomalies apparaissent également sur la tomodensitométrie thoracique [70] avec mise en évidence d'un piégeage aérien, d'un épaississement des petites voies respiratoires et des broncheectasies [71,72]. Des critères diagnostiques de consensus ont été proposés en 2005 par le NIH (*National Institutes of Health*) afin de standardiser les études [73]. Ils comportent quatre points, résumés dans le tableau I, qui doivent être tous présents pour pouvoir retenir le diagnostic de BOS. Cependant cette définition ne peut regrouper que les patients déjà à un stade tardif de BOS et ne tient pas compte d'un trouble ventilatoire obstructif antérieur à la

greffe. Il a été suggéré en 2009 de modifier ces critères en y ajoutant un déclin du VEMS entre les EFR pré et post-greffe [74,75,76]. Ces critères modifiés sont résumés dans le tableau II. Une dernière catégorie de patients a été définie comme « à risque de développer un BOS » par Jason W. Chien en 2003 [62]. Elle regroupe les patients ayant un rapport VEMS/CV inférieur à 80% des valeurs prédites (où le VEMS est le volume maximal expiré au cours de la première seconde d'expiration forcée et la CV est la capacité vitale) avec un déclin du VEMS d'au moins 5% par an entre les EFR pré et post-greffe et permet de diagnostiquer un trouble ventilatoire obstructif débutant à risque d'évolution vers un BOS.

Tableau I : Critères diagnostiques de BOS définis par la NIH 2005

Critères diagnostiques de BOS selon la NIH 2005 selon [73]
1) VEMS <75%
2) VEMS/CV <70%
3) Images au scanner thoracique de type piégeage aérien, épaissement des petites voies respiratoires et bronchectasies ou VR >120% ou une confirmation histologique de bronchiolite oblitérante
4) Absence d'infection respiratoire prouvée par les examens bactériologiques

BOS : syndrome de bronchiolite oblitérante, NIH : National Institutes of Health, VEMS : volume maximal expiré au cours de la première seconde d'expiration forcée, CV : capacité vitale, VR : volume résiduel

Tableau II : Critères diagnostiques modifiés de BOS de 2009

Critères diagnostiques modifiés de 2009 selon [74,75]
1) VEMS <75%
2) VEMS/CV <70%
3) Déclin du VEMS d'au moins 10% entre les EFR prégreffe et post-greffe
4) Absence d'infection respiratoire prouvée par les examens bactériologiques

BOS : syndrome de bronchiolite oblitérante, VEMS : volume maximal expiré au cours de la première seconde d'expiration forcée, CV : capacité vitale, EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires

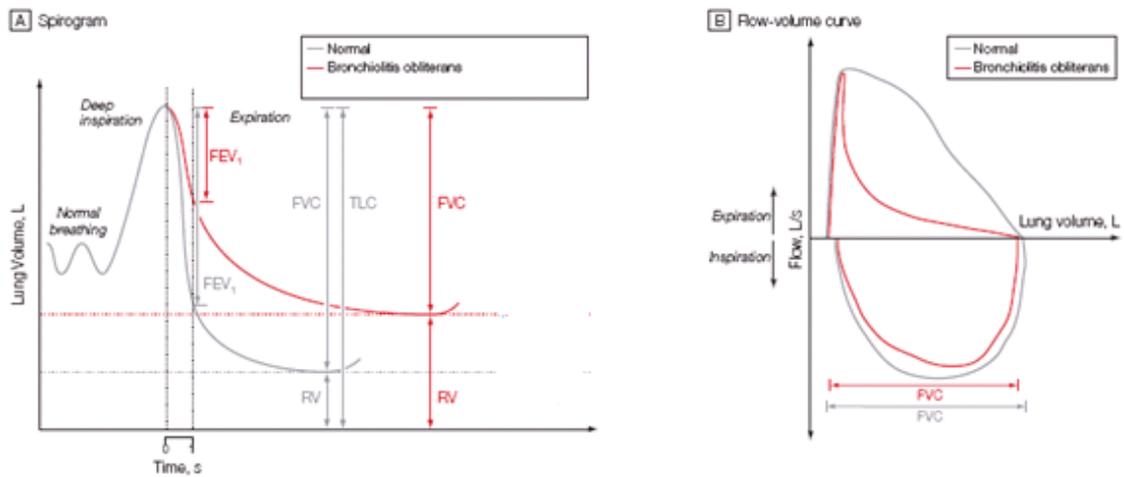


Figure 1 : Spirométrie et courbe débit-volume en cas de syndrome de bronchiolite oblitérante

On constate une diminution du VEMS et un aspect concave vers le haut et la droite de la courbe débit-volume correspondant à une obstruction bronchique [75].

FEV₁ : VEMS : volume maximal expiré au cours de la première seconde d'expiration forcée, FVC : CVF : capacité vitale forcée, RV : VR : volume résiduel



Figure 2 : Tomodensitométrie thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant un syndrome de bronchiolite oblitérante. Aspect typique de BOS avec des zones de piégeage aérien et des épaissements des petites voies respiratoires avec des bronchectasies.

Au niveau histopathologique, on observe sur les biopsies transbronchiques ou pulmonaires des amas de cellules inflammatoires de type lymphocytes et polynucléaires neutrophiles dans la paroi des bronchioles avec des cellules épithéliales bronchiolaires lésées, progressivement remplacées par une agrégation de fibroblastes responsable d'une fibrose péri-bronchiolaire et d'une oblitération des bronchioles [77]. Mais ces prélèvements sont difficiles à réaliser dans une grande majorité des cas compte tenu de la fragilité des patients et les lésions retrouvées sont hétérogènes. De plus, le taux de complications après ce type de biopsies n'est pas négligeable. Pour ces raisons, la bronchiolite oblitérante est décrite comme un syndrome de bronchiolite oblitérante et ne dépend pas exclusivement des résultats histopathologiques. Enfin l'exclusion des infections respiratoires prouvées par prélèvements biologiques est indispensable dans la mesure où elles peuvent être également responsables d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO) [78]. Aucun biomarqueur de BOS n'a été validé à l'heure actuelle.

Prévalence

Le BOS est sous-diagnostiqué du fait de ses critères diagnostiques (surtout avant l'apparition des critères modifiés diagnostiques de consensus de BOS de 2009 selon [74,75], du fait de sa symptomatologie d'apparition insidieuse et de la faible sensibilité de la spirométrie pour diagnostiquer les obstructions des petites voies aériennes.

La prévalence du BOS est de 5,5% chez les patients allogreffés et de 14% chez les patients ayant une GVH chronique [76]. La médiane de temps entre la greffe et le diagnostic de BOS est de un an [79].

Facteurs de risques

Le principal facteur de risque de survenue d'un BOS identifié à ce jour est la survenue d'une GVH chronique, ce qui amène à considérer le BOS comme une manifestation de GVH chronique dans la greffe de CSHP [67].

L'utilisation d'un conditionnement myéloablatif pourrait être un facteur de risque de survenue de BOS, surtout chez les patients âgés de plus de 50 ans [59-61]. L'intensité de la chimio-radiothérapie pourrait donc contribuer au développement du BOS. Il pourrait également y avoir une association significative entre la survenue d'un BOS et l'utilisation d'une greffe de cellules souches périphériques [59,79,80].

Enfin, les infections virales, comme le VRS et le parainfluenzae, pourraient également être associées à la survenue d'un BOS [62 et ALLOINF, étude actuellement en cours, présentée

à la troisième Journée Pneumo-hématologique le 05/06/13 à St Louis] ainsi qu'un faible rapport VEMS/CV en pré-greffe et un VEMS bas à J100 post-greffe [76 et ALLOPULM, étude en cours présentée à la troisième Journée Pneumo-hématologique le 05/06/13 à St Louis].

Taux de mortalité

Le pronostic du BOS est mauvais avec un taux de survie de 45% à 2 ans et de 13% à 5 ans [76,81]. Le BOS augmente le risque de décès de 2,19 fois [76]. Une obstruction préexistante à la greffe de CSHP est associée à un taux de mortalité supérieur en comparaison avec les patients ayant des EFR normales en pré-greffe [60]. La mortalité est essentiellement liée à une dégradation respiratoire progressive et à la survenue d'infections opportunistes favorisées par l'immunosuppression [82].

Prévention et traitements des BOS

- La corticothérapie *per os* : elle doit être instaurée à la dose de 1-2 mg/kg/jour pour 2 à 6 semaines. De plus hautes doses n'ont pas fait la preuve de plus d'efficacité [37].
- La corticothérapie inhalée associée aux bronchodilatateurs : deux études, dont une en cours de publication, montrent un bénéfice de l'association budesonide/formoterol sur une population présentant un BOS modérément sévère sans modification du traitement immunosuppresseur par ailleurs. Cette association permet une diminution des symptômes respiratoires et une amélioration significative du VEMS [83 et ALLOFORB, étude en cours présentée au cours de la troisième Journée Pneumo-Hématologique du 05/06/13 à St Louis].
- Les macrolides : ils peuvent être utilisés pour leur fonction anti-inflammatoire comme ils le sont déjà dans la mucoviscidose ou la panbronchiolite. Ils permettent à la dose de 250 mg 3 fois par semaine d'azithromycine de diminuer le nombre d'exacerbations infectieuses respiratoires, d'améliorer le VEMS et la qualité de vie des patients allogreffés [84,85]. Une étude prospective sur l'utilisation préventive des macrolides dès la réalisation de la greffe est en cours (ALLOZITHRO, A.Bergeron, étude en cours présentée au cours de la troisième Journée Pneumo-Hématologique du 05/06/13 à St Louis).
- L'association fluticasone, azithromycine et montelukast : une étude récente montre que cette association, avec une décroissance progressive des doses de corticoïdes oraux, permet une stabilisation du VEMS similaire à un groupe de patients ne recevant qu'une corticothérapie seule *per os*. En tenant compte des effets secondaires des corticoïdes, il est

intéressant d'utiliser cette association médicamenteuse afin d'utiliser les plus faibles doses possibles de corticoïdes [86].

- La ciclosporine : elle est fréquemment utilisée en association avec la corticothérapie, avec éventuellement l'ajout d'une 3^{ème} ligne d'immunosuppresseurs comme l'azathioprine, le thalidomide, les globulines anti-thymocytes, sans forte évidence de leur efficacité au long cours puisque l'on ne retrouve pas de différence de mortalité entre les patients traités ou non [76].

- Les anti-TNF alpha comme l'infliximab et l'imatinib : ils permettent une stabilisation des EFR et des lésions histologiques du BOS [87].

- La photophérèse extracorporelle : c'est une méthode d'immunothérapie qui agit sur la régulation des lymphocytes T et peut être utilisée dans les BOS réfractaires aux corticoïdes systémiques. Elle permet une stabilisation des EFR. Elle est généralement bien tolérée et permet une épargne cortisonique lorsqu'elle est efficace [11,88].

- La réhabilitation respiratoire : elle permet une amélioration de la tolérance à l'exercice, diminue les symptômes subjectifs de la dyspnée et améliore le test de marche de 6 minutes. Elle constitue un traitement adjuvant important chez les patients ayant un BOS invalidant avec des options thérapeutiques limitées [89].

- La transplantation pulmonaire : dans les stades très avancés de BOS, elle est une option thérapeutique satisfaisante lorsque le patient présente une résistance à tous les traitements immunosuppresseurs conventionnels [90-92]. Les patients doivent être jeunes et avoir participé à un programme de réhabilitation respiratoire. Le test de marche de 6 minutes et la qualité de vie sont améliorés après la greffe pulmonaire.

- La pneumonie organisée

La pneumonie organisée (PO), anciennement appelée la bronchiolite oblitérante avec pneumopathie en voie d'organisation (BOOP), est définie histologiquement par la présence de fibroblastes et de tissu conjonctif associée à une inflammation de l'interstitium, regroupés en bourgeons au niveau de la lumière des alvéoles puis dans les bronchioles respiratoires [93]. La PO peut être idiopathique ou secondaire à une allogreffe de CSHP, une infection virale ou bactérienne, à la prise de drogue, à une maladie vasculaire collagène, à des inhalations, à des irradiations, à une maladie inflammatoire digestive, un syndrome myélodysplasique, un déficit immunitaire commun variable ou une

transplantation pulmonaire. Le diagnostic repose sur la clinique, des critères aux EFR, radiologiques et histologiques. Les patients présentent une toux, une dyspnée, des crépitations bilatéraux mais surtout de la fièvre. L'atteinte respiratoire peut aller de la simple dyspnée d'effort à l'insuffisance respiratoire chronique sévère voir au décès par insuffisance respiratoire aiguë. Les anomalies aux EFR sont une nouvelle restriction des volumes pulmonaires ou une diminution de la diffusion parenchymateuse pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) de 15% [93]. La tomodensitométrie thoracique objective des opacités alvéolaires localisées en pneumonie solitaire focale ou multifocale ou sont disséminées avec des plages en verre dépoli, des épaissements septaux interlobulaires péribronchovasculaires et sous-pleuraux. Il est également décrit un syndrome interstitiel diffus bilatéral asymétrique [93]. Il n'y a pas de caractère migrant des lésions en post-allogreffe de CSHP.

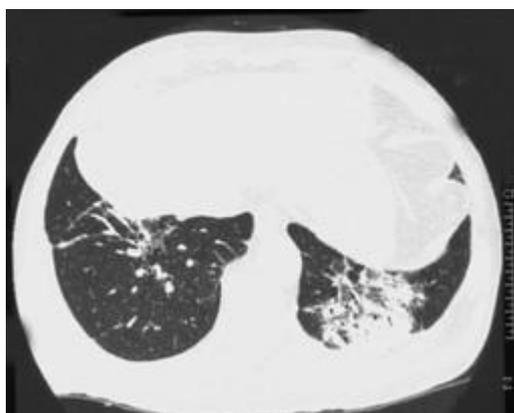


Figure 3 : Tomodensitométrie thoracique en fenêtrage parenchymateux montrant une pneumonie organisée (PO).

Aspect de PO avec des opacités alvéolaires localisées en pneumonie solitaire multifocale.

Le temps diagnostique médian de la PO est de 108 jours après la greffe de CSHP avec une incidence de 0,8% [93]. La survenue d'une GVH aiguë ou chronique est un facteur de risque de PO avec un odds ratio (OR) respectivement de 3,8 et 3,1. Les GVH aiguës dans ce cas sont des formes plutôt cutanées (OR 4,6) alors que les GVH chroniques sont plus souvent des formes viscérales ou atteignant la cavité buccale (OR 5,9)[93]. Les autres associations significatives retrouvées sont le type de malignité et de chimiothérapie utilisées en pré-greffe de CSHP [93]. Il est aussi retrouvé une association significative entre la présence de l'HLA B35 et la survenue d'une PO ce qui fait de l'HLA B35 un

facteur de l'hôte important pour la génération de PO après allogreffe de CSHP [94]. La PO n'est pas observée en cas de T-cell depletion [93].

Soixante-dix-huit pour cent des patients ont une évolution stable ou une résolution de la PO. L'obstruction des voies respiratoires peut être réversible spontanément ou cortico-sensible et progresse dans 22% des cas, accompagnée d'un décès par conséquence respiratoire dans 73% de ces cas ou par choc septique. La survie est de 55% à 1 an et 33% à 5 ans. On observe une diminution du VEMS, de la CV et du DLCO chez tous les patients [93]. Les trois quarts des patients sont traités par corticothérapie initiée à la dose de 0,75-1,5mg/kg/jour pour 1 à 3 mois avec une diminution progressive sur 6 à 12 mois mais il n'y a pas de différence de survie entre les patients traités ou non par corticothérapie [93,95]. Les patients ayant une PO ont une rémission de la maladie hématologique sous-jacente plus durable par rapport aux patients avec les autres types de CPNI ou sans CPNI [96].

- Les pneumopathies interstitielles

Les pneumopathies interstitielles regroupent les pneumonies lymphoïdes chroniques, les dommages alvéolaires diffus et les pneumopathies interstitielles chroniques non spécifiques [56]. Il s'agit d'une complication fréquente et sérieuse de l'allogreffe de CSHP avec un temps médian d'apparition de 120 jours post greffe [97]. Elles peuvent survenir plusieurs années après la greffe. La plupart des cas résultent d'une toxicité des radiations ou de la chimiothérapie ou encore d'une infection par le CMV par exemple. Le diagnostic se fait par un LBA et des biopsies pulmonaires avec mise en évidence d'un infiltrat lymphocytaire CD8+ [98]. Les présentations cliniques et radiologiques sont non-spécifiques, proches de celles d'une pneumopathie infectieuse. Aux EFR, il apparaît une restriction des volumes pulmonaires avec une anomalie du DLCO sans trouble ventilatoire obstructif associé. L'incidence des pneumopathies interstitielles est associée de manière significative à la chimiothérapie pré-transplantation, à la survenue de GVH sévère et à l'âge du receveur au moment de la greffe (s'il est supérieur à 40 ans) et elle est diminuée en cas de conditionnement non myéloablatif par rapport au conditionnement conventionnel [97]. Enfin il est noté une forte corrélation entre ce type de pneumopathie interstitielle et celles survenant dans les maladies systémiques. Les ressemblances sont cliniques avec des tableaux de sclérodermies, polymyosites, syndrome de Gougerot Sjögren ou de vascularites, et histopathologiques et biologiques par la présence d'auto-anticorps pouvant être retrouvés dans le sang des patients greffés [99]. L'évolution des pneumopathies

interstitielles est rapide avec un taux de mortalité élevé (autour de 75%) [97]. Ces pneumopathies régressent moins fréquemment lorsqu'elles sont secondaires à une greffe de CSHP que lorsqu'elles surviennent chez des sujets non greffés. Le traitement repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs standards [100].

- Le thrombus cytolitique pulmonaire

Sa définition est histopathologique avec la présence sur un nodule pulmonaire de zones hémorragiques bien circonscrites, de lésions thromboemboliques des vaisseaux de petit et de moyen calibre, et la présence dans ces thrombi d'un matériel basophile constitué de lymphocytes CD45+ et de fragments de leucocytes infiltrant le parenchyme pulmonaire [101,102]. Les cultures bactériologiques doivent être négatives. Les patients atteints sont plutôt jeunes puisque la médiane d'âge est de 11,9 ans [101]. Cliniquement les patients présentent une fièvre qui apparaît au 72^{ème} jour de médiane post-allogreffe de CSHP, éventuellement associée à une douleur thoracique ou une toux et associée à la présence de nodules pulmonaires sur la radiographie pulmonaire, plutôt aux bases [16]. Une association significative est retrouvée avec la survenue d'une GVH cutanée ou digestive. Le traitement repose sur l'utilisation de corticoïdes et de cyclosporine [101,103]. Aucun décès n'a été rapporté comme secondaire à cette pathologie dans la littérature.

II Objectif de notre étude

Le but de cette étude prospective était de décrire les complications pulmonaires de l'allogreffe de CSHP, en particulier des BOS et d'évaluer la faisabilité d'un suivi systématique de la fonction respiratoire en post-allogreffe au centre hospitalier universitaire (CHU) d'Angers.

III Patients et méthode

A) Données anthropomorphiques

Dans cette étude monocentrique prospective, tous les patients allogreffés au CHU d'Angers entre mars 2011 et novembre 2012 ont été inclus. Ils étaient ensuite suivis à Angers, Tours ou Le Mans. Les données suivantes ont été analysées: le type d'hémopathie sous-jacente, la date de la greffe, le sexe du receveur, l'âge du donneur et du receveur de CSHP, la présence d'antécédents pneumologiques, le caractère fumeur ou non-fumeur, l'exposition professionnelle éventuelle à un polluant ou irritant respiratoire, le type de prophylaxie contre la GVH et le type de conditionnement utilisé. La fin de la période de suivi était le 31 Mars 2013. Les caractéristiques des patients allogreffés de CSHP, le nombre de mois de suivi de ces patients et leur survie ont été analysés.

B) Les épreuves fonctionnelles respiratoires

Des EFR étaient planifiées en pré-greffe chez tous les patients, c'est-à-dire dans les quelques semaines précédant la greffe de CSHP. Chez les patients suivis à Angers, des EFR étaient planifiées tous les 3 mois pendant une période de suivi de 6 à 24 mois suivant les patients. Chez les patients suivis à Tours, elles étaient réalisées à 1 an et chez les patients suivis au Mans, à la fin du suivi. Ces EFR étaient réalisées selon les critères ERS ATS (European Respiratory Society, American Thoracic Society). Les EFR comprenaient une plethysmographie et une recherche de trouble de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). Les critères utilisés dans l'étude étaient le volume maximal expiré au cours de la première seconde d'expiration forcée (VEMS), le rapport de Tiffeneau défini par le rapport VEMS/CV (où la CV est la capacité vitale), le volume résiduel (VR), la capacité pulmonaire totale (CPT) et le DLCO. Le syndrome obstructif était défini par un rapport VEMS/CV inférieur à 70% et le syndrome restrictif par une CPT inférieure à 80% des valeurs prédites. Le DLCO était considéré comme pathologique lorsqu'il était inférieur à 70% des valeurs prédites. Tous les paramètres ventilatoires, excepté le VEMS/CV, étaient exprimés en pourcentage des valeurs prédites. Durant le suivi étaient recueillis les résultats

de la plethysmographie et du DLCO réalisés en pré et post-greffe à la recherche d'une nouvelle obstruction des voies respiratoires, d'une nouvelle restriction des volumes pulmonaires ou d'une anomalie du DLCO.

C) Incidence des complications pulmonaires

Les CPNI étaient diagnostiquées soit selon les critères diagnostiques modifiés NIH de 2009 selon [74,75] que nous avons décrit précédemment, soit par les relevés d'observations des cliniciens hématologues ayant pris en charge les patients en l'absence d'EFR ou d'imagerie thoracique retrouvées. Le diagnostic de « patients à risque de développer un BOS » était défini selon JW.Chien en 2003 [8] par un déclin du VEMS de plus de 5% entre la spirométrie pré et post-greffe associé à un rapport VEMS/CV inférieur à 80%. L'incidence du BOS, les facteurs de risque de BOS et la survie des patients diagnostiqués BOS ont été analysés. Nous avons analysé ces mêmes critères avec les patients diagnostiqués à risque de développer un BOS.

Il a été relevé dans cette cohorte de patients allogreffés la survenue de complications infectieuses pulmonaires en précisant le type d'agent responsable et leur délai de survenue, ainsi que la survenue d'une GVH aiguë ou chronique.

D) Analyse statistique

Comme dans toutes les analyses biostatistiques, nous avons choisi un risque alpha de 5%. Les données qualitatives étaient analysées par des tableaux de contingence faisant appel dans notre étude au test de Fisher. Les données quantitatives étaient analysées par un test T avec un p inférieur à 0.05 retenu comme significatif et par un test de Friedman. Le logiciel de statistiques utilisé était EpiInfo (Centers of Disease Control and Prevention CDC d'Atlanta, Etats Unis).

IV Résultats

A) Caractéristiques des patients

Soixante-sept patients ont été inclus dans cette étude prospective. Il s'agissait d'une première allogreffe chez 98,5% des patients, d'une 2^{ème} allogreffe pour un patient. La médiane d'âge des patients receveurs au moment de la transplantation de CSHP était de 51,5 ans (18-68ans) et celle des donneurs était de 35,5 ans (greffes de sang placentaire exclues). Cinq patients avaient un antécédent pneumologique. Seize patients étaient suivis en hématologie à Tours, 4 au Mans, 47 à Angers. La médiane de suivie était de 10,5 mois (1 jour et 24 mois). Les caractéristiques cliniques et hématologiques des patients sont présentées dans les tableaux III et IV.

Tableau III : Caractéristiques cliniques des 67 patients allogreffés

Caractéristiques cliniques	Nombre de patients n=67 (%)
Sexe: -Homme	40 (59,7)
- Femme	27 (40,3)
Antécédent pneumologique:	6 (9)
- asthme	4 (6)
- SAS appareillé	1 (1,5)
- pneumonie compliquée d'un pneumothorax	1 (1,5)
- BOS post allogreffe antérieure	1 (1,5)
Tabac:	
- fumeur	18 (26,9)
- non fumeur	30 (44,8)
- tabagisme inconnu	19 (28,4)
Exposition professionnelle à un polluant ou irritant pulmonaire :	
- exposition probable	5 (7,5)
- pas d'exposition	48 (71,6)
- profession inconnue	14 (20,9)

CSHP : cellules souches hématopoïétiques, SAS : syndrome d'apnée du sommeil, BOS : syndrome de bronchiolite oblitérante

Tableau IV : Caractéristiques hématologiques des 67 patients allogreffés

Caractéristiques hématologiques	Nombre de patients n=67 (%)
Diagnostic:	
LAL	3 (4,5)
LAM	29 (43,3)
LLC	6 (9)
LMC	2 (3)
Myélome	4 (6)
Lymphome	8 (11,9)
Maladie de Hodgkin	5 (7,5)
Aplasie médullaire idiopathique	2 (3)
Myélofibrose primitive	2 (3)
Myélodysplasie	3 (4,5)
AREB	1 (1,5)
LMMC	2 (3)
Type de prophylaxie anti-GVH	
Ciclosporine+ MMF	62 (92,5)
Autre	5 (7,5)
SAL	36 (53,7)
Type de conditionnement	
Myéloablatif	40 (59,7)
Myéloatténué	27 (40,3)
Type de greffe	
CSP	47 (70,1)
Apparentée	12 (17,9)
Non-apparentée	35 (52,2)
MO	10 (14,2)
Apparentée	6 (9)
Non-apparentée	4 (5,9)
Sang placentaire	10 (14,9)
Compatibilité HLA	
10/10	56 (83,6)
9/10	6 (9)
Inconnue	5 (7,5)

LAL: leucémie aiguë lymphoïde, LAM: leucémie aiguë myéloïde, LLC: leucémie lymphoïde chronique, LMC : leucémie myéloïde chronique, AREB: anémie réfractaire avec excès de blastes, LMMC: leucémie myélo-monocytaire chronique, GVH: graft versus host, MMF: mycophénolate mofeti , SAL: sérum anti-lymphocytaire, CSP: cellules souches périphériques, MO : moelle osseuse, HLA : human leucocyte antigen

B) Faisabilité des EFR

Les EFR pré-greffe ont été réalisées chez 91% des patients. Chez les patients suivis à Tours, 68,8% ont réalisé leurs EFR à 1 an (2 n'ont pas pu le faire car ils n'étaient pas encore à 1 an de suivi et 3 sont décédés avant 1 an de suivi post-greffe). Les mesures au troisième mois (M3) n'étaient pas réalisées systématiquement. Sur les 4 patients suivis au Mans, un a réalisé des EFR à la fin du suivi et un patient est décédé à un mois post-greffe.

Les EFR ont pu être réalisées à 3 mois post-greffe (M3) chez 58,7% patients suivis à Angers. Elles ont pu être réalisées après le 3^{ème} mois chez 50% des patients. Vingt-trois patients n'ont pas eu d'EFR réalisée au delà du 3^{ème} mois dont 18 pour cause de décès. 22,7% des patients vivants suivis à Angers à la fin de la période de suivi ont réalisé parfaitement leurs EFR tous les 3 mois jusqu'à la fin du suivi.

En combinant tous les patients allogreffés suivis à Angers, Tours et Le Mans, au 3^{ème} mois, 44% des patients vivants ont réalisé des EFR et 84% des patients vivants ont réalisé une EFR après le 3^{ème} mois dont 72,7% à la fin de la période de suivi. Afin d'analyser l'évolution des EFR, nous avons étudié les patients ayant eu des EFR réalisées à trois moments successifs, à savoir en pré-greffe, à 3 mois et au moins une par la suite, ce qui correspond à 21 patients pour la spirométrie (soit 31,3% de l'ensemble des patients), 19 patients pour la plethysmographie (soit 28,3% des patients) et 12 patients pour le DLCO (soit 17,9% des patients).

C) Anomalies ventilatoires aux EFR

1) Troubles ventilatoires obstructifs

10,4% des patients présentaient un syndrome obstructif sur les EFR réalisées en pré-greffe et 15,6% des patients vivants à la fin du suivi. Sur ces 7 patients ayant un trouble ventilatoire obstructif en pré-greffe, un avait un antécédent de pathologie respiratoire connu d'asthme avec trouble ventilatoire obstructif fixé. En considérant le rapport VEMS/CV inférieur à 0,8 comme trouble ventilatoire obstructif mineur, la proportion de patients concernés était beaucoup plus importante, de 38,8% en pré-greffe avec une

augmentation importante à la fin du suivi à 65,6% des patients vivants. En utilisant les résultats des 21 patients ayant passé une spirométrie en pré-greffe, à M3 et au moins une par la suite, nous obtenons les résultats exprimés dans les figures 4 et 5, illustrant l'évolution du rapport VEMS/CV et du VEMS en pourcentage des valeurs prédites. Le rapport VEMS/CV baissait de 3,93% entre les EFR pré-greffe et celles réalisées après M3, le VEMS de 0,33% des valeurs prédites. Ces diminutions n'étaient pas significatives ($p=0,05$).

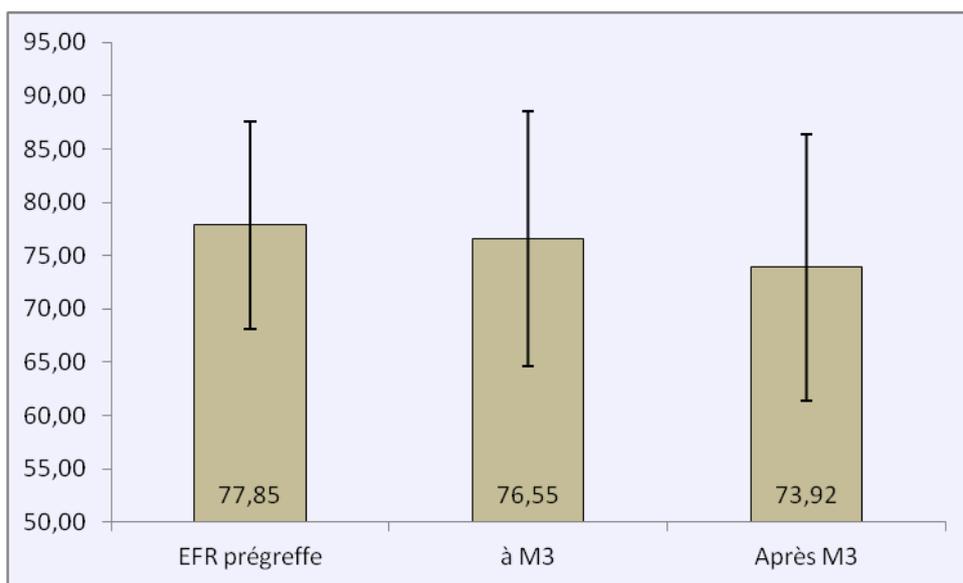


Figure 4 : Evolution du rapport VEMS/CV en pourcentage entre les EFR pré-greffe, au troisième mois post-greffe (M3) et après M3.

$p= 0,097$ et $n=21$

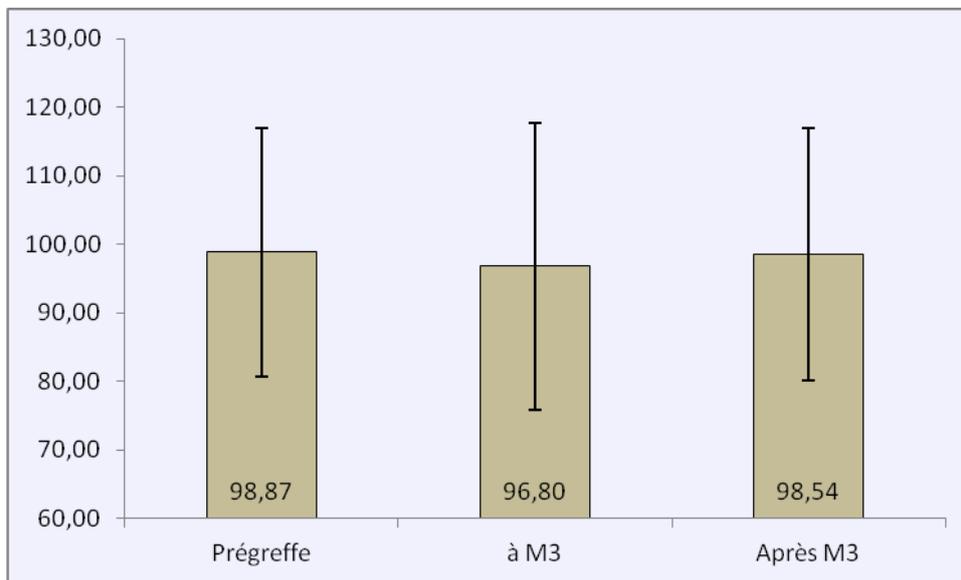


Figure 5 : Evolution du VEMS en pourcentage entre les EFR pré-greffe, au troisième mois post-greffe (M3) et après M3.

$p=0,717$ et $n=21$

2) Troubles ventilatoires restrictifs

Une plethysmographie a été réalisée chez 82% des patients en pré-greffe, chez 47,8% des patients vivants à M3 et 78,7% des patients vivants à la fin de l'étude. Parmi ces patients, 12,3% présentaient un trouble ventilatoire restrictif initial. Onze pour cent des patients ayant passé une plethysmographie à M3 présentaient un trouble ventilatoire restrictif et 5,4% à la fin de l'étude. En utilisant les résultats des 19 patients ayant passé une plethysmographie en pré-greffe, à M3 et au moins une par la suite, nous obtenons les résultats exprimés dans la figure 6, illustrant l'évolution de la CPT en pourcentage des valeurs prédites. Les patients avaient un gain de CPT durant leur suivi de 2,96% des valeurs prédites en moyenne, ce qui n'était pas significatif ($p=0,05$).

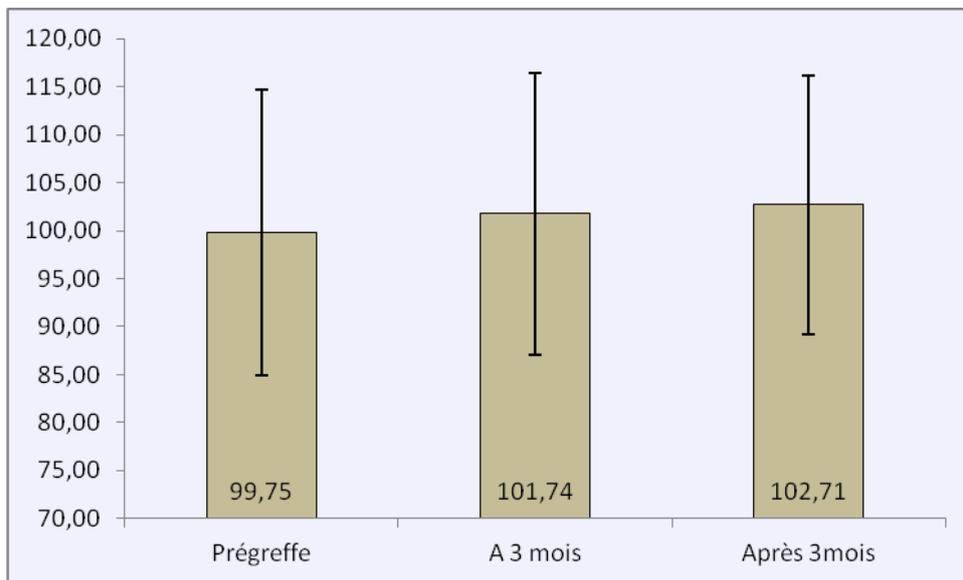


Figure 6 : Evolution de la CPT en pourcentage entre les EFR pré-greffe, au troisième mois post-greffe (M3) et après M3.

$p= 0,431$ et $n=19$

3) Anomalies du DLCO

Le DLCO a été réalisé chez 82% des patients en pré-greffe, 32,2% des patients vivants au 3^{ème} mois et 77,3% des patients vivants à la fin de l'étude. Le DLCO était inférieur à 70% en pré-greffe chez 47,3% des patients, 42,1% des patients avaient une anomalie du DLCO à M3 et 29,4% à la fin de l'étude. En utilisant les résultats des 12 patients ayant passé un DLCO en pré-greffe, à M3 et au moins une par la suite, nous obtenons les résultats exprimés dans la figure 7, illustrant l'évolution du DLCO en pourcentage des valeurs prédites. Les patients avaient un gain de DLCO durant leur suivi de 2,21% des valeurs prédites en moyenne, ce qui n'était pas significatif ($p=0,05$).

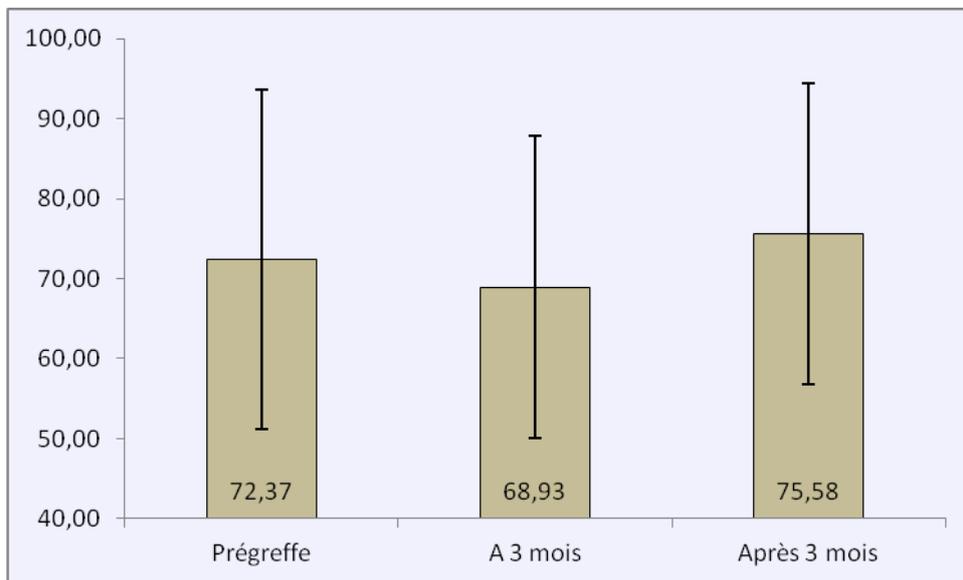


Figure 7 : Evolution du DLCO en pourcentage entre les EFR pré-greffe, au troisième mois post-greffe (M3) et après M3.

p=0,862 et n=12

4) Diagnostics de BOS et de patients à risque de développer un BOS

Nous avons retenu le diagnostic de BOS chez 4 patients selon le tableau V.

Tableau V : Diagnostics de BOS selon les critères spirométriques, cliniques et tomodynamométriques et diagnostics de patients susceptibles de développer un BOS

	Prégreffe	A M3 post greffe	Après M3
Critères NIH modifiés	-	2	2
Aspect clinique et TDM de BOS	1	4	4
Patients à risque de développer un BOS	-	4	11

NIH: National Institutes of Hematology, TDM: tomodynamométrie, BOS: syndrome de bronchiolite oblitérante

La prévalence du BOS était de 6% sur l'ensemble des patients allogreffés de CSHP. Deux patients avaient un diagnostic de BOS selon les critères modifiés de la NIH de 2009, en considérant le patient pour lequel le diagnostic était antérieur à cette allogreffe et donc

secondaire à une allogreffe antérieure. Deux patients avaient un diagnostic clinique de BOS associé à des images tomодensitométriques compatibles avec un BOS. Ces deux patients n'ont pas pu réaliser d'EFR compte tenu de leur état général trop précaire. Aucune confirmation histologique n'a été recherchée chez ces patients. Seul un patient présentait un trouble ventilatoire obstructif initial, il s'agit du patient qui avait déjà un BOS diagnostiqué secondaire à une allogreffe antérieure.

Le temps diagnostic médian des 3 patients nouvellement diagnostiqués BOS était de 8 mois (écart type 2,65). Le temps diagnostic n'a pas été retrouvé chez le patient présentant un BOS secondaire à une allogreffe antérieure.

16,4% des patients inclus avaient les critères selon JW.Chien [62] après M3 et étaient considérés à risque de développer un BOS. Parmi ces 11 patients, 4 présentaient un TVO sur les EFR réalisées en pré-greffe.

-Caractéristiques des patients diagnostiqués BOS ou à risque de développer un BOS :

La moyenne d'âge des patients au moment de la greffe n'était pas significativement différente entre les patients développant un BOS ou à risque d'en développer un et ceux n'en développant pas.

En analyse univariée, aucune association significative n'a été retrouvée entre la survenue d'un BOS et le type d'hémopathie, le sexe du patient, le type de conditionnement, le type de traitement utilisé dans la prévention de la GVH (notamment le sérum anti-leucocytaire), le type de greffe, la parenté ou non du greffon, le degré d'histocompatibilité HLA, la présence d'une exposition tabagique ou professionnelle à un irritant pulmonaire.

Chez les patients à risque de développer un BOS, il existait une association significative entre le risque de développer un BOS et le conditionnement de type myéloatténué.

Parmi nos 4 patients diagnostiqués BOS, les deux patients qui avaient un trouble ventilatoire restrictif initialement sont décédés dont un avant M3. Le DLCO était pathologique chez deux patients en pré-greffe dont un n'a pas pu réaliser de DLCO de suivi et un a normalisé son DLCO à la fin de l'étude. Les deux patients décédés avaient eu un DLCO normal en pré-greffe. Aucune association significative n'a été retrouvée entre la survenue d'un BOS ou le risque de développer un BOS et la présence d'un trouble ventilatoire restrictif ou d'une anomalie du DLCO que ces troubles aient été présents en pré-greffe, ou soient apparus en post-greffe (à M3 ou après).

Aucun patient n'a présenté de GVH pulmonaire aiguë. Parmi les 4 patients diagnostiqués BOS, 3 présentaient une GVH extra pulmonaire (digestive chez 3 patients, cutanée chez 2

patients, hépatique et oculaire chez un patient). Un seul de nos 4 patients diagnostiqué BOS a présenté une complication pulmonaire infectieuse (sans germe retrouvé). Aucune association significative n'a été retrouvée entre la survenue d'un BOS et celle d'une complication pulmonaire infectieuse quelle qu'elle soit (virale, bactérienne ou aspergillaire). Aucune association n'a été retrouvée entre la survenue d'un BOS et celle d'une GVH extra pulmonaire qu'elle soit aiguë ou chronique. La prévalence du BOS était de 21% chez les patients ayant fait une GVH chronique extra-pulmonaire.

Parmi les 11 patients susceptibles de développer un BOS, 8 ont présenté une GVH extra-pulmonaire : 7 GVH cutanées, 3 GVH digestives et 2 GVH hépatiques. Cinq ont présenté une complication pulmonaire infectieuse ou plus dans leur suivi post-greffe : 3 patients ont présenté une aspergillose pulmonaire invasive, 4 une ou plusieurs pneumopathies infectieuses (2 communautaires sans germe, 2 à *Pseudomonas aeruginosa*, une à rhinovirus) et 2 ont présenté des bronchites à répétition. Chez ces patients à risque de développer un BOS selon [62], le critère ressortant de manière significative était la présence d'une GVH extra-pulmonaire chronique.

Un patient diagnostiqué BOS est décédé au 8^{ème} mois post greffe, 2 étaient en vie à 22 et à 20 mois de suivi et 1 était décédé 6 mois après sa 2^{ème} allogreffe. La survie des patients diagnostiqués BOS à 20 mois était de 50%. Aucun de nos 11 patients diagnostiqués à risque de développer un BOS n'est décédé durant notre étude.

Le traitement mis en place en cas de GVH chroniques pulmonaires était la corticothérapie associée à des antileucotriènes, du salmétérol/fluticasone et des macrolides de type azythromycine débutés de façon certaine chez 1 des 4 patients diagnostiqués BOS. Pour les autres, il n'a pas été retrouvé d'autre traitement que la corticothérapie. Pour les patients diagnostiqués à risque de développer un BOS, aucun traitement spécifique de BOS n'a été débuté.

5) Les complications pulmonaires infectieuses, survenue de GVH extra pulmonaires, taux de mortalité et causes de décès

Elles sont résumées dans le tableau VI.

-Tableau VI: Complications pulmonaires infectieuses, GVH extra-pulmonaires et décès en post-greffe

Complications:	Nombre de patients (%) n=67
Complications pulmonaires infectieuses :	28 (41,8)
pneumopathies virales	1 (1,5)
pneumopathies bactériennes	24 (35,8)
pneumopathies fongiques	10 (14,9)
bronchites	4 (6)
GVH aiguë :	
-pulmonaire	0 (0)
-extrapulmonaires	24 (35,8)
-digestives	13 (19,4)
-cutanées	20 (29,9)
-hépatiques	4 (6)
-oculaire	1 (1,49)
-buccale	1 (1,49)
-génitale	1 (1,49)
GVH chroniques:	
-pulmonaires type BOS	4 (6)
-extrapulmonaires	24 (35,8)
-digestives	7 (10,4)
-cutanées	18 (26,9)
-hépatiques	5 (7,46)
-oculaire	1 (1,49)
-buccale	1 (1,49)
-génitale	1 (1,49)
Décès :	23 (34,3)
cause : - infectieuse	10 (14,9)
-rechute	9 (13,4)
-autre	4 (6)

GVH: graft -versus-host, BOS: syndrome de bronchiolite oblitérante

L'ensemble des complications pulmonaires intéressaient 46,3% des patients, qu'elles soient infectieuses ou non infectieuses. Les complications pulmonaires infectieuses concernaient 41,8% des patients et survenaient dans la plupart des cas précocement. Seize pour cent des pneumopathies infectieuses survenaient durant la neutropénie initiale, dans 56% des cas dans les 100 premiers jours et dans 28% des cas à plus de 100 jours après l'allogreffe. Dans 64% des cas, le germe responsable de la pneumopathie infectieuse n'a

pas été retrouvé. Dans les autres cas, les germes incriminés étaient *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et *haemoliticus*, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter faecali* et rhinovirus. L'aspergillose pulmonaire invasive concernait 14,9% des patients et était diagnostiquée sur des images pulmonaires suspectes, un contexte clinique de dyspnée fébrile persistante sous antibiothérapie, avec une sérologie aspergillaire négative chez tous ces patients et une amélioration clinique sous traitement anti-aspergillaire. Aucun patient n'a présenté de pneumocystose.

Le taux de mortalité était de 11,9 % au 3^{ème} mois et 34,3 % à la fin du suivi sur une médiane de suivi de 10,5 mois. Les causes des 23 décès étaient infectieuses pour 10 patients, la rechute hématologique pour 9 patients et d'autres causes pour 4 (1 OAP, 1 hépatite fulminante, 1 hémorragie cérébrale et 1 absence de prise de greffe). Le taux de rechute était de 13,4%.

V Discussion

Notre étude monocentrique prospective avait pour but de déterminer les complications principales pulmonaires survenant après allogreffe de CSHP sur une population de 67 patients greffés au CHU d'Angers sur une période de 20 mois avec une médiane de suivie de 10,5 mois. Les complications pulmonaires concernaient 46,3% des patients qu'elles soient infectieuses ou non infectieuses.

Notre cohorte comptait un tiers de patients fumeurs, une prédominance masculine et la médiane d'âge des patients receveurs était de 52 ans. Les caractéristiques de la population étaient comparables avec celles décrites dans la littérature. Il en était de même pour les proportions des types de greffes utilisées. Notre étude comptait une proportion plus importante de patients ayant reçu un conditionnement myéloatténué [8]. Le taux de rechute des hémopathies après la greffe était de 13,4% sur une médiane de suivie de 10,5 mois contre 28% sur une médiane de 43,7 mois décrits dans la littérature [74] ou de 25% à 3 ans selon une autre étude [8] ce qui paraît difficilement comparable du fait de la courte durée de notre suivi en comparaison à celles de ces études. Le taux de mortalité dans notre étude était de 11,9% au 3^{ème} mois et de 34,3% à la fin de notre étude toutes causes confondues, essentiellement de cause infectieuse dans 43,5% des cas puis par rechute. Dans la littérature, le taux de mortalité est de 56% à 2 ans et 87% à 5 ans [76].

Un trouble ventilatoire obstructif préexistant à la greffe de CSHP était retrouvé chez 10,4% des patients de notre cohorte. 9% des patients avaient des antécédents pneumologiques.

Un trouble ventilatoire restrictif était diagnostiqué chez 12,3% des patients initialement et chez 5,4% des patients vivants en fin d'étude. Le gain moyen de CPT obtenu entre les EFR pré-greffe et celles réalisées à la fin du suivi était de 2,96%, considéré comme non significatif. Ceci s'expliquerait par des lésions parenchymateuses secondaires au conditionnement que ce soit l'irradiation corporelle ou la chimiothérapie, et tendraient à s'améliorer avec le temps. Il en est de même pour les anomalies du DLCO qui touchaient 63,6% des patients initialement et 55,8% en fin d'étude, avec un gain moyen de 2,21% des valeurs prédites entre les EFR pré-greffe et celles réalisées à la fin du suivi, considéré comme non significatif. Selon la littérature, 13% des patients allogreffés en CSHP ont un

trouble ventilatoire restrictif sur les EFR réalisées en prégreffe et 70% ont une diminution de leur DLCO en post-greffe de CSHP, ce qui correspond avec nos résultats [104]. Les anomalies du DLCO ou les troubles pulmonaires restrictifs sont de causes très nombreuses et variées. Malgré sa sensibilité importante, le DLCO est un marqueur peu spécifique, influencé par de nombreux paramètres comme les troubles ventilatoires (BPCO, asthme), l'amputation de la surface d'échange (emphysème, embolie pulmonaire, fibrose, pneumoconioses, pneumopathies interstitielles diffuses notamment d'origine médicamenteuses, maladies vasculaires pulmonaires), les anomalies de la circulation pulmonaire (shunts, HTAP) ou encore en cas d'anémie ou de polyglobulie. Les anomalies observées chez les patients de notre étude sont probablement en majorité des séquelles d'infections, de chimiothérapie ou de radiothérapie, s'améliorant avec le temps ce qui explique l'amélioration des troubles ventilatoires restrictifs et du DLCO en post-greffe.

Les complications pulmonaires infectieuses concernaient 41,8% des patients et étaient majoritairement précoces et bactériennes, contre 40 à 60% décrits dans la littérature [37]. Elles survenaient majoritairement durant les 100 premiers jours post-greffe notamment durant la phase de neutropénie initiale, au moment où le patient est le plus vulnérable sur le plan immunitaire [38]. Elles étaient responsables de 43,5% des décès dans notre étude. Elles étaient majoritairement dues à *Streptococcus pneumoniae*, aux bacilles gram négatifs et *Pseudomonas aeruginosa*, mais restaient dans plus de 60% des cas non documentées. Le taux d'infection aspergillaire dans notre étude était de 16,4%, en accord avec les données de la littérature. Cependant il regroupait dans notre étude les infections supposées aspergillaires invasives sur la symptomatologie et l'aspect tomodynamométrique suspects, même en cas de sérologies aspergillaires négatives, avec une amélioration sous traitement anti-aspergillaire, ce qui probablement surévalue le taux d'infections à ce pathogène [49,50,62]. Aucune pneumopathie à CMV n'a été observée ce qui va dans le sens d'une franche diminution de la prévalence de cette pneumopathie ces dernières années grâce aux traitements prophylactiques [40]. La forte prévalence des complications pulmonaires infectieuses doit inciter à poursuivre les mesures préventives notamment les traitements prophylactiques antibiotiques, à renforcer au maximum les mesures d'isolement et à réaliser les hémocultures et la fibroscopie bronchique dès qu'une pneumopathie infectieuse est suspectée, avec réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire, à répéter éventuellement, afin d'identifier au plus vite le germe en cause.

Notre étude présente quelques limites. Les EFR n'ont pu être réalisées correctement tous les 3 mois de façon systématique que chez 22,7% des patients angevins vivants à la fin de l'étude. Peu de patients ont pu réaliser leurs EFR en pré-greffe, à M3 et après M3. Il est donc difficile d'analyser l'évolution de la fonction ventilatoire en n'utilisant que les données de ces patients. Cette analyse ne rend pas compte de l'évolution des paramètres ventilatoires sur l'ensemble de notre cohorte. Bien qu'il s'agisse d'un examen non invasif, le patient doit être capable de tenir assis dans une cabine de plethysmographie et de maîtriser sa respiration, ce qui est loin d'être toujours le cas chez les patients allogreffés qui présentent un état général souvent très altéré. Il nécessite également un déplacement supplémentaire du patient dans le milieu hospitalier ce qui peut véritablement coûter à ces patients hospitalisés très fréquemment. Enfin, le suivi séquentiel tous les 3 mois par des EFR n'est pour le moment pas une recommandation formelle. Jusqu'ici la plupart des études recommandaient la réalisation d'EFR en pré-greffe et à 1 an de suivi sauf en cas de symptomatologie respiratoire du patient dans l'intervalle, ce qui est réalisé à Tours. Une étude de Eric C. Walter de 2010 a montré que les anomalies de la fonction pulmonaire présentes avant J80 post-greffe (essentiellement un trouble ventilatoire obstructif, mais aussi restrictif et une anomalie du DLCO) sont associées à une moins bonne survie et à une incidence plus élevée de GVH chroniques [74]. Il paraît donc trop tardif d'attendre 1 an en post-greffe pour réaliser des EFR. La réalisation d'une première EFR post-greffe au 3^{ème} mois paraît nécessaire, suivi d'EFR réalisées tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois pendant 2 ans. Ces mesures permettraient un dépistage de BOS plus précoce et une mise en place de traitement adapté le plus rapidement possible [2,75].

La prévalence des BOS dans notre étude était de 6% chez les patients allogreffés de CSHP et de 21% chez les patients ayant présenté une GVH chronique. Ces chiffres sont en accord avec les chiffres récents de la littérature utilisant les critères modifiés consensuels du NIH de 2009 [76]. Cette définition tient compte des critères spirométriques et bactériologiques négatifs. Mais ces critères ne permettent pas de définir un patient comme porteur d'un BOS lorsqu'il présente uniquement les signes cliniques de BOS (non spécifiques comme décrit précédemment), avec un aspect tomodynamique compatible avec une bronchiolite oblitérante et les prélèvements bactériologiques négatifs, sans critères fonctionnels objectivés par les EFR. Or il est probable que ces patients, chez qui les EFR ne sont pas réalisées du fait de leur état clinique, aient un BOS. Nous avons ainsi considéré dans notre étude que 2 patients avaient un BOS malgré l'absence d'EFR

réalisables. Nous n'avons donc pas utilisé strictement les critères modifiés de 2009 selon [75] pour diagnostiquer les BOS de notre étude. Enfin nous avons pris dans notre cohorte de patients diagnostiqués BOS un patient qui présentait déjà un BOS secondaire à une allogreffe antérieure. Il ne s'agit donc pas d'un nouveau cas de BOS dû à cette dernière allogreffe.

Il est également possible que notre prévalence du BOS ait été sous-estimée en cas de patients présentant une sclérose cutanée. Cette dernière pourrait être responsable d'une baisse de la capacité vitale ce qui pourrait masquer une obstruction sous-jacente. Les définitions de BOS actuellement utilisées ne tiennent pas compte de cette situation qui a déjà été décrit par différents auteurs [66,74]. Nous n'avons pas envisagé les patients ayant une diminution simultanée du VEMS et de la CV inférieure à 80% des valeurs prédites avec une CPT normale ce qui aboutit à un rapport VEMS/CV normal en cas de distension thoracique associée mais avec un trouble ventilatoire obstructif sous-jacent. Une étude récente du Dr Bergeron a défini ce nouveau type de phénotype de patients ayant un BOS [105]. Ce phénotype a des caractéristiques cliniques et hématologiques comparables, avec comme différences avec les critères diagnostiques des BOS utilisés habituellement, un VEMS plus élevé et la présence de micronodules centrolobulaires sur la tomodensitométrie au moment du diagnostic de BOS. L'utilisation ultérieure de ces nouveaux critères paraît être intéressante.

Pour le diagnostic des patients à risque de développer un BOS selon les critères de JW.Chien [62], nous avons strictement suivi les critères diagnostiques.

Nos patients n'avaient pas bénéficié de tomodensitométries thoraciques systématiques pour le dépistage de BOS durant leur suivi mais uniquement lorsqu'ils ont présenté des anomalies cliniques respiratoires ou spirométriques. Une étude récente (ALLOPULM, Pr Bergeron, présenté au cours de la journée Pneumo-Hématologie le 05/06/13 à St Louis) a montré qu'il n'y avait pas d'intérêt à réaliser un scanner thoracique de manière systématique dans le suivi post-allogreffe de CSHP chez 184 patients allogreffés avec un suivi médian de 11,3 mois. En pré-greffe, un piégeage aérien était déjà présent chez 29% des patients et des opacités chez 33%. Ce piégeage aérien est opératoire et radiologue dépendant et non spécifique du BOS. De plus, le piégeage aérien se dépiste sur des coupes réalisées en expiration forcée en comparaison avec des coupes réalisées en inspiration forcée et nécessite donc un temps d'examen plus long et plus de coopération du patient et de capacité à maîtriser sa respiration, ce qui peut être difficile dans des atteintes respiratoires avancées. Malgré la présence de critères tomodensitométriques dans les

critères consensuels de la NIH de 2005, il n'est pas recommandé de réaliser cet examen en dépistage.

Aucun patient n'a eu de biopsies pulmonaires à visée diagnostique de BOS. Cet examen est rarement réalisé du fait de sa faible sensibilité et du risque de complications sévères comme le pneumothorax et le pneumomédiastin. Il n'est pas considéré comme indispensable au diagnostic.

Aucun facteur de risque n'était retrouvé significatif dans notre étude en ce qui concerne les BOS. Cependant pour les patients diagnostiqués à risque de développer un BOS, il a été mis en évidence un risque plus important chez les patients ayant reçu un conditionnement myéloatténué. Ce résultat ne correspond pas avec les résultats de plusieurs études qui avaient été réalisées avec les critères diagnostiques proposés par JW.Chien ni avec la majorité des études réalisées avec les critères NIH modifiés de 2009 [59-62]. Cependant dans l'étude en cours ALLOPULM (A.Bergeron), le conditionnement myéloatténué est retrouvé comme facteur de risque de BOS. Une explication serait que les études publiées antérieurement analysaient des allogreffes réalisées avant 2010 et que le conditionnement myéloatténué est depuis plus fréquemment utilisé. Ceci expliquerait notre proportion plus importante de patients ayant reçu ce type de conditionnement (équivalente à celle de l'étude ALLOPULM) par rapport aux études retrouvées dans la littérature et cette majoration du risque de développer un BOS secondairement à ce type de conditionnement. Une autre explication pour notre résultat serait un résultat dû au hasard du fait du manque de puissance de notre étude.

Avec cette même population de patients à risque de développer un BOS, il existait une association significative avec la présence d'une GVH chronique extrapulmonaire. Ce résultat est retrouvé dans toutes les études sur ce sujet depuis plusieurs années [67]. Le fait de ne pas avoir retrouvé ce facteur chez les patients diagnostiqués BOS est probablement dû à notre faible effectif de patients diagnostiqués BOS ce qui entraîne un manque de puissance certain.

La médiane de suivi était dans notre étude de 10,5 mois et le délai d'apparition des BOS décrit dans la littérature est de 1 an [79], avec 80% des cas de BOS survenant dans les 18 mois suivant la transplantation [106]. Il est possible que certains de nos patients présentent un BOS ultérieurement et que notre prévalence du BOS devienne bien plus importante à 18 mois. Une étude sur une plus longue période semble nécessaire à réaliser. Elle permettrait

également de pouvoir comparer notre taux de rechute et de survie avec les chiffres donnés dans la littérature.

Un seul de nos patients diagnostiqués BOS a reçu le traitement actuellement recommandé (azithromycine, antileucotriènes et bronchodilatateurs inhalés associés à des corticoïdes inhalés) avec une stabilité clinique sans possibilité de réaliser des EFR par la suite. Pour les trois autres patients diagnostiqués BOS, nous n'avons pas retrouvé de notion de traitement dans les dossiers de soins et deux de ces trois patients sont décédés rapidement. Il n'est pas possible de conclure dans cette étude sur l'efficacité du traitement. Pour les 11 patients diagnostiqués à risque de BOS, nous n'avons pas retrouvé de notion de traitement dans les dossiers de soins. Un suivi rapproché paraît indispensable chez ces patients avec la réalisation d'EFR systématiques tous les 3 mois même en l'absence de retentissement clinique, afin de pouvoir débiter les traitements dès les critères diagnostiques de BOS retenus.

Aucun patient n'a présenté de GVH aiguë pulmonaire dans notre cohorte alors que l'incidence décrite dans la littérature varie de 3 à 15% [54]. La présentation clinique pouvant mimer une pneumopathie infectieuse et l'aspect radiologique étant un syndrome interstitiel diffus, il est possible que les patients n'aient pas été diagnostiqués mais traités pour un SDRA ou une pneumopathie infectieuse.

Le BOS est une complication fréquente et sévère de l'allogreffe de CSHP avec un mauvais pronostic. Le dépistage du BOS à l'aide d'EFR doit être le plus précoce possible avec des EFR réalisées en pré-greffe puis tous les 3 mois durant la première année puis tous les 6 mois par la suite pendant 2 ans. Il ne faut pas attendre la survenue des signes cliniques, insidieux, non spécifiques de BOS et tardifs pour réaliser ces EFR. Le traitement doit être le plus précoce possible avec l'utilisation de l'association azithromycine, budésonide/formotérol et antileucotriènes. La corticothérapie systémique prolongée à forte dose n'est pas recommandée et ne montre surtout pas plus d'efficacité au prix de complications lourdes au long cours chez des patients déjà fragilisés, ce qui a été à nouveau mis en évidence récemment par A. Bergeron [105]. Une étude est actuellement en cours sur 470 patients sur l'utilisation en préventif des macrolides à la dose de 250mg 3 fois par semaine, en post-allogreffe de CSHP, comme ils sont déjà utilisés en préventif dans la BPCO, la panbronchiolite et la mucoviscidose avec des résultats satisfaisants

(ALLOZITHRO, PHRC INCA 2012, A.Bergeron, présenté à la Troisième Journée Pneumo-Hématologie du 05/06/13 à Saint Louis, Paris).

Notre étude nécessite d'être poursuivie sur un suivi plus long et sur une plus grande cohorte de patients afin de pouvoir analyser les mêmes critères que ceux que nous avons étudiés, avec une meilleure puissance. Cette nouvelle étude permettrait également d'analyser la réponse aux traitements de nos patients.

Références bibliographiques

1. Sengsayadeth SM, Srivastava S, Jagasia M, Savani BN. Time to explore preventive and novel therapies for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Oct;18(10):1479-87.
2. Kröger N. Allogeneic stem cell transplantation for elderly patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2012 Jun 14;119(24):5632-9.
3. Hymes SR, Alousi AM, Cowen EW. Graft-versus-host disease: part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Apr;66(4):515.e1-18
4. Rubinstein P, Dobrila L, Rosenfield RE, Adamson JW, Migliaccio G, Migliaccio AR, et al. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 10119-22.
5. Michallet M, Dhedin N, Michallet AS. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for hematological malignancies . *Bull Cancer*. 2001 Sep;88(9):908-26.
6. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998 ; 91 : 756-63.
7. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, Martin PJ, Sandmaier BM, Marr KA, Appelbaum FR, Storb R, McDonald GB. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010 Nov 25;363(22):2091-101.

8. Remberger M, Ackefors M, Berglund S, Blennow O, Dahllöf G, Dlugosz A, Garming-Legert K, Gertow J, Gustafsson B, Hassan M, Hassan Z, Hauzenberger D, Häggglund H, Karlsson H, Klingspor L, Kumlien G, Le Blanc K, Ljungman P, Machaczka M, Malmberg KJ, Marschall HU, Mattsson J, Olsson R, Omazic B, Sairafi D, Schaffer M, Svahn BM, Svenberg P, Swartling L, Szakos A, Uhlin M, Uzunel M, Watz E, Wernerson A, Wikman A, Wikström AC, Winiarski J, Ringdén O. Improved survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in recent years. A single-center study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Nov;17(11):1688-97.
9. Gorak E, Geller N, Srinivasan R, Espinoza-Delgado I, Donohue T, Barrett AJ, Suffredini A, Childs R. Engraftment syndrome after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence and effects on survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005 Jul;11(7):542-50.
10. Carreras E. Venocclusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol.* 2000 May;64(5):281-91.
11. Sencer SF, Haake RJ, Weisdorf DJ. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. Risk factors and complications. *Transplantation.* 1993 Oct;56(4):875-9.
12. Nürnberger W, Willers R, Burdach S, Göbel U. Risk factors for capillary leakage syndrome after bone marrow transplantation. *Ann Hematol.* 1997 May;74(5):221-4.
13. Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant.* 2007 Oct;40(8):709-19.
14. Gordon B, Lyden E, Lynch J, Tarantolo S, Pavletic ZS, Bishop M, Reed E, Kessinger A, Haire W. Central nervous system dysfunction as the first manifestation of multiple organ dysfunction syndrome in stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* 2000 Jan;25(1):79-83.
15. Munakata W, Sawada T, Kobayashi T, Kakihana K, Yamashita T, Ohashi K, Onozawa Y, Sakamaki H, Akiyama H. Mortality and medical morbidity beyond 2 years after

allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: experience at a single institution. *Int J Hematol.* 2011 Apr;93(4):517-22.

16. Tichelli A, Rovó A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:125-33.

17. Snyder Ds, Chao NJ, Amylon MD, Taguchi J, Long GD, Negrin RS, et al. Fractionated total body irradiation and high-dose etoposide as a preparatory regimen for bone marrow transplantation for 99 patients with acute leukemia in first complete remission. *Blood* 1993 ; 82 : 2920-8.

18. Michallet M, Thomas X, Vernant JP, Kuentz M, Socie G, Esperou-Bourdeau H, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced stage acute myeloblastic leukemia : a retrospective study of 379 patients reported to the Société française de greffe de moelle (SFGM). *Bone Marrow Transplant* 2000 ; 26 : 1157-63.

19. Appelbaun FR Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia *Semin Oncol* 1997 ; 24 : 114-23.

20. Fiere D, Lepage E, Sebban C, Boucheix C, Gisselbrecht C, Vernant JP, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia : a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. The French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1990-2001.

21. Zhang L, Zhang YZ. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in malignant lymphoma: current status. *Cancer Biol Med.* 2013 Mar;10(1):1-9.

22. El-Cheikh J, Crocchiolo R, Furst S, Stoppa AM, Ladaique P, Faucher C, Calmels B, Lemarie C, De Colella JM, Granata A, Coso D, Bouabdallah R, Chabannon C, Blaise D. Long-term outcome after allogeneic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2013 May;88(5):370-4.

23. Warlick ED, Cioc A, Defor T, Dolan M, Weisdorf D. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Jan;15(1):30-8.
24. Gyurkocza B, Deeg HJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for MDS: for whom, when and how? *Blood Rev*. 2012 Nov;26(6):247-54.
25. Duell T, van Lint MT, Ljungman P, Tichelli A, Socié G, Apperley JF, Weiss M, Cohen A, Nekolla E, Kolb HJ. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. EBMT Working Party on Late Effects and EULEP Study Group on Late Effects. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Intern Med*. 1997 Feb 1;126(3):184-92.
26. Biedermann BC, Sahner S, Gregor M, Tsakiris DA, Jeanneret C, Pober JS, Gratwohl A. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease. *Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2078-83.
27. Luznik L, Bolaños-Meade J, Zahurak M, Chen AR, Smith BD, Brodsky R, Huff CA, Borrello I, Matsui W, Powell JD, Kasamon Y, Goodman SN, Hess A, Levitsky HI, Ambinder RF, Jones RJ, Fuchs EJ. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood*. 2010 Apr 22;115(16):3224-30.
28. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, Cutler CS, Westervelt P, Woolfrey A, Couban S, Ehninger G, Johnston L, Maziarz RT, Pulsipher MA, Porter DL, Mineishi S, McCarty JM, Khan SP, Anderlini P, Bensinger WI, Leitman SF, Rowley SD, Bredeson C, Carter SL, Horowitz MM, Confer DL; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1487-96.
29. Alousi AM, Bolaños-Meade J, Lee SJ. Graft-versus-Host Disease: The State of the Science. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Oct 27. pii: S1083-8791(12)00458-2.

30. Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, Bolaños-Meade J, Carter S, Difronzo N, Pasquini M, Goldstein SC, Ho VT, Hayes-Lattin B, Wingard JR, Horowitz MM, Levine JE; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood*. 2009 Jul 16;114(3):511-7.
31. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, Elad S, Lawitschka A, Socie G, Pavletic SZ, Holler E, Greinix H. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Dec;16(12):1611-28.
32. Jagasia M, Giglia J, Chinratanalab W, et al. Incidence and outcome of chronic graft-versus-host disease using National Institutes of Health consensus criteria. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:1207-1215.
33. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, Anasetti C, Deeg HJ, Nash RA, Sanders JE, Witherspoon RP, Storb R, Appelbaum FR, Martin PJ. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood*. 2002 Jul 1;100(1):48-51.
34. Martin PJ, Storer BE, Rowley SD, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2009;113:5074-5082.
35. Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2008;112:2667-2674.
36. Arora M, Wagner JE, Davies SM, et al. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7:265-273.
37. Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J*. 2007;29:1007-1019.

38. Cordonnier C, Pautas C, Kuentz M, Maitre B, Maury S. Early pneumonia after allogeneic stem cell transplantation *Rev Mal Respir.* 2007 Apr;24(4 Pt 1):523-34.
39. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, Wittkowski KM, Schuler U, Jahn G, Mackes P, Herter M, Klingebiel T, Löffler J, Wagner S, Müller CA. Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus disease and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood.* 1995 Oct 1;86(7):2815-20.
40. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, Finke J, Cordonnier C, Link H, Ljungman P; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2002 Feb 15;99(4):1159-64.
41. Whimbey E, Englund JA, Couch RB. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med.* 1997 Mar 17;102(3A):10-8; discussion 25-6.
42. Ljungman P, Ward KN, Crooks BN, Parker A, Martino R, Shaw PJ, Brinch L, Brune M, De La Camara R, Dekker A, Pauksen K, Russell N, Schwarzer AP, Cordonnier C. Respiratory virus infections after stem cell transplantation: a prospective study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Sep;28(5):479-84.
43. Carrigan DR. Adenovirus infections in immunocompromised patients. *Am J Med.* 1997 Mar 17;102(3A):71-4.
44. Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA.* 1992 Mar 4;267(9):1237-41.
45. Mendes ET, Dulley F, Basso M, Batista MV, Coracin F, Guimarães T, Shikanai-Yasuda MA, Levin AS, Costa SF. Healthcare-associated infection in hematopoietic stem

cell transplantation patients: risk factors and impact on outcome. *Int J Infect Dis.* 2012 Jun;16(6):e424-8.

46. Oren I, Zuckerman T, Avivi I, Finkelstein R, Yigla M, Rowe JM. Nosocomial outbreak of *Legionella pneumophila* serogroup 3 pneumonia in a new bone marrow transplant unit: evaluation, treatment and control. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Aug;30(3):175-9.

47. van Burik JA, Hackman RC, Nadeem SQ, Hiemenz JW, White MH, Flowers ME, Bowden RA. Nocardiosis after bone marrow transplantation: a retrospective study. *Clin Infect Dis.* 1997 Jun;24(6):1154-60.

48. Cordonnier C, Martino R, Trabasso P, Held TK, Akan H, Ward MS, Fabian K, Ullmann AJ, Wulffraat N, Ljungman P, Alessandrino EP, Pretnar J, Gmür J, Varela R, Vitek A, Sica S, Rovira M; European Blood and Marrow Transplant Group Infectious Diseases Working Party. Mycobacterial infection: a difficult and late diagnosis in stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2004 May 1;38(9):1229-36.

49. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002 Apr 1;34(7):909-17.

50. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis.* 2007 Feb 15;44(4):531-40.

51. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood.* 2002 Dec 15;100(13):4358-66

52. Kim SH, Kee SY, Lee DG, Choi SM, Park SH, Kwon JC, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, Lee S, Min CK, Kim DW, Choi JH, Yoo JH, Lee JW, Min WS. Infectious complications following allogeneic stem cell transplantation: reduced-intensity vs. myeloablative conditioning regimens. *Transpl Infect Dis.* 2013 Feb;15(1):49-59.

53. Lyytikäinen O, Ruutu T, Volin L, Lautenschlager I, Jokipii L, Tiittanen L, Ruutu P. Late onset *Pneumocystis carinii* pneumonia following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996 Jun;17(6):1057-9.
54. Cooke KR, Yanik G. Acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation: is the lung a target of acute graft-versus-host disease? *Bone Marrow Transplant.* 2004 Nov;34(9):753-65.
55. Liu QF, Luo XD, Ning J, Xu D, Fan ZP, Sun J, Zhang Y, Xu B, Wei YQ. Association between acute graft versus host disease and lung injury after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Hematology.* 2009 Apr;14(2):63-72.
56. Bergeron A, Feuillet S, Meignin V, Socie G, Tazi A. Late onset, non-infectious pulmonary complications after haematological stem cell transplantation. *Rev Mal Respir.* 2008 Feb;25(2):173-83.
57. Patriarca F, Skert C, Bonifazi F, Sperotto A, Fili C, Stanzani M, Zaja F, Cerno M, Geromin A, Bandini G, Baccarani M, Fanin R. Effect on survival of the development of late-onset non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. *Haematologica.* 2006 Sep;91(9):1268-72.
58. Patriarca F, Poletti V, Costabel U, Battista ML, Sperotto A, Medeot M, Toffoletti E, Fanin R. Clinical presentation, outcome and risk factors of late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2009 May;4(2):161-7.
59. Solh M, Arat M, Cao Q, Majhail NS, Weisdorf D. Late-onset noninfectious pulmonary complications in adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Transplantation.* 2011 Apr 15;91(7):798-803.
60. Chien JW, Maris MB, Sandmaier BM, Maloney DG, Storb RF, Clark JG. Comparison of lung function after myeloablative and 2 Gy of total body irradiation-based regimens for hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005 Apr;11(4):288-96.

61. Yoshihara S, Tateishi U, Ando T, Kunitoh H, Suyama H, Onishi Y, Tanosaki R, Mineishi S. Lower incidence of Bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Jun;35(12):1195-200.
62. Chien JW, Martin PJ, Gooley TA, et al. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:208–214
63. Au WY, Ho JC, Lie AK, et al. Respiratory ciliary function in bone marrow recipients. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1147–1151.
64. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med* 2001; 344: 1917–1928.
65. Hadjiliadis D, Duane Davis R, Steele MP, et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *Clin Transplant* 2003; 17: 363–368.
66. Davis RD Jr, Lau CL, Eubanks S, et al. Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 533–542
67. Afessa B, Peters SG. Chronic lung disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med*. 2005 Dec;26(4):571-86, vi.
68. Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic celltransplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Jul;17(7):1072-8.
69. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):948-68.

70. Marras T, Chan C. Obliterative bronchiolitis complicating bone marrow transplantation. *Semin Resp Crit Care Med.* 2003;24:531-542.
71. de Jong PA, Dodd JD, Coxson HO, Storness-Bliss C, Paré PD, Mayo JR, Levy RD. Bronchiolitis obliterans following lung transplantation: early detection using computed tomographic scanning. *Thorax.* 2006 Sep;61(9):799-804.
72. Leung AN, Fisher K, Valentine V, Girgis RE, Berry GJ, Robbins RC, Theodore J. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: detection using expiratory HRCT. *Chest.* 1998 Feb;113(2):365-70.
73. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11:945-956.
74. Walter EC, Orozco-Levi M, Ramirez-Sarmiento A, Vigorito A, Campregher PV, Martin PJ, Flowers ME, Chien JW. Lung function and long-term complications after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Jan;16(1):53-61.
75. Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA.* 2009 Jul 15;302(3):306-14.
76. Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Jul;17(7):1072-8.
77. Yousem SA. The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. *Hum Pathol.* 1995 Jun;26(6):668-75.

78. Erard V, Chien JW, Kim HW, Nichols WG, Flowers ME, Martin PJ, Corey L, Boeckh M. Airflow decline after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: the role of community respiratory viruses. *J Infect Dis.* 2006 Jun 15;193(12):1619-25.
79. Alam N, Marras TK, Atenafu EG, Gupta V, Kuruvilla J, Lipton JH, Messner HA, Kim DD. Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Significantly Increases Risk of Chronic Graft-versus-Host Disease of Lung Compared with Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Dec;18(12):1905-10.
80. Nakaseko C, Ozawa S, Sakaida E, Sakai M, Kanda Y, Oshima K, Kurokawa M, Takahashi S, Ooi J, Shimizu T, Yokota A, Yoshida F, Fujimaki K, Kanamori H, Sakai R, Saitoh T, Sakura T, Maruta A, Sakamaki H, Okamoto S. Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2011 Mar;93(3):375-82.
81. Bacigalupo A, Chien J, Barisione G, Pavletic S. Late pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: diagnosis, monitoring, prevention, and treatment. *Semin Hematol.* 2012 Jan;49(1):15-24.
82. Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9:657-666.
83. Bergeron A, Belle A, Chevret S, Ribaud P, Devergie A, Esperou H, Ades L, Gluckman E, Socié G, Tazi A. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007 May;39(9):547-53.
84. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jul 1;168(1):121-5.

85. Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, Al Dammas S, Zeitouni M, Al Mobeireek A et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J* 2005; 25: 490–493.
86. Norman BC, Jacobsohn DA, Williams KM, Au BK, Au MA, Lee SJ, Moravec CK, Chien JW. Fluticasone, azithromycin and montelukast therapy in reducing corticosteroid exposure in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: a case series of eight patients. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Oct;46(10):1369-73.
87. Majhail NS, Schiffer CA, Weisdorf DJ. Improvement of pulmonary function with imatinib mesylate in bronchiolitis obliterans following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12:789–791.
88. Lucid CE, Savani BN, Engelhardt BG, Shah P, Clifton C, Greenhut SL, Vaughan LA, Kassim A, Schuening F, Jagasia M. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Mar;46(3):426-9.
89. Tran J, Norder EE, Diaz PT, Phillips GS, Elder P, Devine SM, Wood KL. Pulmonary rehabilitation for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Aug;18(8):1250-4.
90. Rabitsch W, Deviatko E, Keil F, Herold C, Dekan G, Greinix HT, Lechner K, Klepetko W, Kalhs P. Successful lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic marrow transplantation. *Transplantation.* 2001 May 15;71(9):1341-3.
91. Yu Ri Kim, Seok Jin Haam, Yoon Ghil Park, Beom Jin Lim, Yoo Mi Park, Hyo Chae Paik. Lung Transplantation for Bronchiolitis Obliterans after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Yonsei Med J.* 2012 September 1; 53(5): 1054–1057
92. Redel-Montero J, Bujalance-Cabrera C, Vaquero-Barrios JM, Santos-Luna F, Arenas-De Larriva M, Moreno-Casado P, et al. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:3023–3025.

93. Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, Cummings P, Storer BE, Hackman RC. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood*. 2003 Nov 15;102(10):3822-8.
94. Yotsumoto S, Okada F, Yotsumoto S, Ando Y, Matsumoto S, Wakisaka M, Mori H, Ogata M, Kikuchi H. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after bone marrow transplantation: association with human leukocyte antigens. *J Comput Assist Tomogr*. 2007 Jan-Feb;31(1):132-7.
95. Cordier JF. Organising pneumonia. *Thorax* 2000; 55: 318–328.
96. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, Scott JP, Swensen SJ, Chen MG, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, Lacy MQ, Litzow MR. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1998 Mar;100(4):680-7.
97. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102:2777-2785.
98. Leblond V, Zouabi H, Sutton L, Guillon JM, Mayaud CM, Similowski T, Beigelman C, Autran B. Late CD8+ lymphocytic alveolitis after allogeneic bone marrow transplantation and chronic graft-versus-host disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Oct;150(4):1056-61.
99. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, Ryu JH. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct 1;164(7):1182-5.
100. Bolaños-Meade J, Ioffe O, Hey JC, Vogelsang GB, Akpek G. Lymphocytic pneumonitis as the manifestation of acute graft-versus-host disease of the lung. *Am J Hematol*. 2005 Jun;79(2):132-5.

101. Woodard JP, Gulbahce E, Shreve M, Steiner M, Peters C, Hite S, Ramsay NK, DeFor T, Baker KS. Pulmonary cytolytic thrombi: a newly recognized complication of stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Feb;25(3):293-300.
102. Gulbahce HE, Manivel JC, Jessurun J. Pulmonary cytolytic thrombi: a previously unrecognized complication of bone marrow transplantation. *Am J Surg Pathol*. 2000 Aug;24(8):1147-52.
103. Morales IJ, Anderson PM, Tazelaar HD, Wylam ME. Pulmonary cytolytic thrombi: unusual complication of hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Jan;25(1):89-92.
104. Piesiak P, Gorczynska E, Brzecka A, Kosacka M, Jankowska R. Pulmonary function impairment in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Adv Exp Med Biol*. 2013;755:143-8.
105. Bergeron A, Godet C, Chevret S, Lorillon G, Peffault de Latour R, de Revel T, Robin M, Ribaud P, Socié G, Tazi A. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: phenotypes and prognosis. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Jun;48(6):819-24.
106. Santo Tomas LH, Loberiza FR Jr, Klein JP, Layde PM, Lipchik RJ, Rizzo JD, Bredeson CN, Horowitz MM. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest*. 2005 Jul;128(1):153-61.

Liste des figures

Figure 1 : Spirométrie et courbe débit-volume en cas de BOS.....	25
Figure 2 : Tomodensitométrie thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant un BOS.....	25
Figure 3 : Tomodensitométrie thoracique en fenêtre parenchymateuse montrant un PO.....	29
Figure 4 : Evolution du rapport VEMS/CV en pourcentage entre les EFR pré-greffes, à M3 et après M3.....	37
Figure 5 : Evolution du VEMS en pourcentage entre les EFR pré-greffe, à M3 et après M3.....	38
Figure 6 : Evolution de la CPT en pourcentage entre les EFR pré-greffe, à M3 et après M3.....	39
Figure 7 : Evolution du DLCO en pourcentage entre les EFR pré-greffe, à M3 et après M3.....	40

Liste des tableaux

Tableau I : Critères diagnostiques de BOS selon la NIH 2005.....	24
Tableau II : Critères diagnostiques modifiés de 2009.....	24
Tableau III : Caractéristiques cliniques des patients allogreffés.....	34
Tableau IV : Caractéristiques hématologiques des patients.....	35
Tableau V : Diagnostics de BOS selon les critères spirométriques, cliniques et tomodensitométriques et diagnostics de patients susceptibles de développer un BOS chez les patients ayant réalisés une spirométrie en pré-greffe, à M3 post-greffe et à la fin du suivi.....	40
Tableau VI: Complications pulmonaires infectieuses, GVH extra pulmonaires et décès en post-greffe.....	43

Table des matières

Liste des abréviations	9
Plan	11
I Introduction	12
A) Généralités sur l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	12
1) Indications et modalités	12
2) Les complications de l'allogreffe de CSHP	13
a) Les complications infectieuses de l'allogreffe de CSHP	13
b) Les complications non infectieuses de l'allogreffe de CSHP	14
3) Les résultats de l'allogreffe de CSHP	15
B) La réaction greffon contre l'hôte	16
C) Les complications pulmonaires de l'allogreffe de CSHP	18
1) Les complications pulmonaires précoces de l'allogreffe de CSHP	19
a) Les complications pulmonaires précoces infectieuses	19
b) Les complications pulmonaires précoces non infectieuses	21
2) Les complications pulmonaires tardives de l'allogreffe de CSHP	22
a) Les pneumopathies tardives infectieuses	22
b) La GVH pulmonaire	22
II Objectif de notre étude	31
III Patients et méthode	32
A) Données anthropomorphiques	32
B) Les épreuves fonctionnelles respiratoires	32
C) Incidence des complications pulmonaires	33
D) Analyse statistique	33
IV Résultats	34
A) Caractéristiques des patients	34

B) Faisabilité des EFR	36
C) Anomalies ventilatoires aux EFR	36
1) Troubles ventilatoires obstructifs	36
2) Troubles ventilatoires restrictifs	38
3) Anomalies du DLCO	39
4) Diagnostics de BOS et de patients à risque de développer un BOS	40
5) Les complications pulmonaires infectieuses, survenue de GVH extra pulmonaires, taux de mortalité et causes de décès	42
Références bibliographiques.....	52
Liste des figures.....	66
Liste des tableaux	67
Table des matières	68