

Les complications pulmonaires non infectieuses de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques*

Non-infectious pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

F. Schlemmer · G. Lorillon · A. Bergeron

Reçu le 18 octobre 2011 ; accepté le 21 octobre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Les complications pulmonaires non infectieuses (CPNI) émaillent fréquemment le suivi des patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) et sont pourvoyeuses d'une mortalité et morbidité importantes. Elles peuvent survenir à différents moments au décours de l'ACSH et concernent les différents territoires anatomiques pulmonaires. Différentes entités histopathologiques ont été décrites, parmi lesquelles la bronchiolite oblitérante constitue la pathologie la plus souvent rencontrée. Bien que leur pathogénie soit encore mal comprise, les CPNI sont le plus souvent associées à une réaction du greffon contre l'hôte (GVH). L'intensification du traitement immunosuppresseur, classiquement indiquée pour le traitement des GVH extrathoraciques peut permettre la résolution de certaines de ces CPNI, mais ce traitement est peu efficace pour d'autres, comme la bronchiolite oblitérante. *Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).*

Mots clés Complication pulmonaire non infectieuse · Bronchiolite oblitérante · Pneumonie organisée · Pneumopathie interstitielle · Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Abstract Non-infectious pulmonary complications (NIPC) frequently occur during the follow-up of patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT). They are associated with significant mortality and morbidity. They may occur at different moments following ACSH and involve any anatomic lung area. Different

histopathological entities have been described, including bronchiolitis obliterans which is the most often diagnosed disease. Despite a poorly understood pathogenesis, NIPC are usually associated with graft versus host (GVH) disease. Intensification of the immunosuppressive therapy, traditionally indicated for the treatment of extra-thoracic GVH disease may allow resolution of some NIPC; however, this treatment is ineffective in several others, like bronchiolitis obliterans. *To cite this journal: Réanimation 21 (2012).*

Keywords Non-infectious pulmonary complication · Bronchiolitis obliterans · Organizing pneumonia · Interstitial pneumonia · Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Introduction

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) constitue un traitement curatif de différentes pathologies hématologiques tumorales et non tumorales. Les complications de l'ACSH sont dominées par les infections et la maladie du greffon contre l'hôte (*Graft versus Host Disease*, GVH). Parmi ces complications, les atteintes respiratoires sont fréquentes, survenant chez 30 à 60 % des patients. Outre les pneumopathies infectieuses qui doivent être évoquées en premier lieu, des complications pulmonaires non infectieuses (CPNI) sont décrites. Elles correspondent à des entités anatomocliniques très variées et peuvent traduire une atteinte de tout le territoire pulmonaire : voies aériennes, vaisseaux, parenchyme et/ou plèvre. Elles peuvent, pour certaines d'entre elles, être classées selon leur délai de survenue après la greffe (précoces ou tardives) tandis que d'autres peuvent survenir dans un délai variable (Tableau 1). Dans tous les cas, la survenue d'une complication pulmonaire dans ce contexte altère le pronostic de ces patients. Les CPNI, en particulier celles survenant tardivement, posent fréquemment des problèmes diagnostiques et thérapeutiques, ce d'autant plus

F. Schlemmer · G. Lorillon · A. Bergeron (✉)
Service de pneumologie, hôpital Saint-Louis,
AP-HP, université Paris-Diderot, Sorbonne cité,
1, avenue Claude-Vellefaux, F-75475 Paris cedex 10, France
e-mail : anne.bergeron-lafaurie@sls.aphp.fr

*Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2012 dans la session : *Pathologies de l'allogreffe de moelle.*

Tableau 1 Principales complications pulmonaires non infectieuses de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH), classées selon leur délai habituel de survenue

Pouvant survenir à tout moment au décours de l'ACSH
Œdème pulmonaire cardiogénique ou de surcharge
Pneumopathies médicamenteuses
Pneumopathies radiques
Précoces
Hémorragie alvéolaire diffuse
Syndrome de prise de greffe/syndrome de fuite capillaire
Syndrome de pneumonie idiopathique
Tardives
Bronchiolite oblitérante/syndrome de bronchiolite oblitérante
Pneumonie organisée
Autres pneumopathies infiltrantes diffuses
Maladie veineuse thromboembolique
Maladie veino-occlusive pulmonaire

qu'elles peuvent être intriquées à une pathologie infectieuse. Ces CPNI de l'ACSH peuvent nécessiter une prise en charge en service de réanimation soit dans leurs formes les plus sévères en cas d'insuffisance respiratoire aiguë, soit afin d'encadrer une procédure diagnostique invasive : lavage bronchoalvéolaire ou biopsie pulmonaire notamment.

CPNI de l'ACSH pouvant survenir à tout moment après la transplantation

Œdème pulmonaire cardiogénique

La survenue d'un tableau de surcharge vasculaire pulmonaire est fréquente dans le contexte de l'allogreffe. Il doit être systématiquement suspecté. Les causes d'œdème pulmonaire cardiogénique sont multiples chez ces patients : apports hydrosodés importants, toxicité cardiaque des chimiothérapies et du conditionnement, cardiopathie sous-jacente sans lien avec l'hétopathie, corticothérapie prolongée...

Pneumopathies médicamenteuses et radiques

Les pneumopathies médicamenteuses sont souvent de diagnostic difficile, leurs signes et symptômes mimant fréquemment ceux des infections pulmonaires : tableau aigu ou subaigu, fièvre et atteintes radiologiques très variables. En l'absence de test diagnostique spécifique, leur diagnostic est basé sur l'élimination des autres causes d'atteinte respiratoire, notamment infectieuses, et sur la connaissance des différents traitements potentiellement incriminables et

le type d'atteinte qu'ils entraînent habituellement (www.pneumotox.com).

CPNI précoces

Les CPNI « précoces » surviennent soit durant la période de prise de la greffe, soit classiquement dans les 100 premiers jours suivant la greffe. Outre les œdèmes pulmonaires cardiogéniques et les pneumopathies médicamenteuses ou radiques, elles comprennent l'hémorragie alvéolaire diffuse (HAD), l'atteinte parenchymateuse pulmonaire du syndrome de prise de greffe et le syndrome de pneumonie interstitielle idiopathique. Dans tous les cas, ces diagnostics ne pourront être retenus qu'après avoir éliminé (et le plus souvent traité de manière probabiliste) une infection pulmonaire dans le contexte d'immunosuppression profonde et de sortie d'aplasie.

Hémorragie alvéolaire diffuse

La fréquence de l'hémorragie alvéolaire diffuse (HAD) au décours d'une ACSH varie de 2 à 17 % selon les études. L'utilisation de conditionnements non myéloablatifs ne semble pas être associée à une réduction de l'incidence de l'HAD [1]. Sa physiopathologie est mal comprise et semble impliquer une atteinte de la microvascularisation pulmonaire avec rupture de la barrière alvéolocapillaire. Elle pourrait être la conséquence d'une atteinte du tissu pulmonaire secondaire à une réaction inflammatoire induite par la chimiothérapie, l'irradiation, à une infection ou à une GVH [2]. Les critères diagnostiques reposent sur différents paramètres : une atteinte alvéolaire diffuse en l'absence d'argument pour une origine infectieuse, un lavage broncho-alvéolaire (LBA) hémorragique ou comportant au moins 20 % de sidérophages ou la présence de sang sur au moins 30 % de la surface pariétale alvéolaire sur une biopsie pulmonaire néanmoins rarement réalisée dans ce contexte. L'absence d'argument pour un œdème pulmonaire cardiogénique est un critère diagnostique supplémentaire [3]. L'HAD survient au cours des 30 premiers jours posttransplantation et associe une dyspnée souvent fébrile et d'aggravation progressive, une toux et des infiltrats pulmonaires alvéolo-interstitiels diffus. L'atteinte radiologique précède de quelques jours les signes cliniques, la tomographie (TDM) thoracique mettant en évidence des plages de verre dépoli ou de condensations alvéolaires bilatérales. Le traitement de l'HAD repose sur la corticothérapie à forte dose [2,4]. L'utilisation d'un antifibrinolytique (acide aminocaproïque) associée à une corticothérapie pourrait apporter un bénéfice [5], de même que l'utilisation de facteur VII activé [6] en cas d'inefficacité du traitement conventionnel (corticothérapie, transfusions plaquettaires et ventilation mécanique). Bien

que certaines données disponibles soient contradictoires [3], ces thérapies pourraient permettre d'améliorer le mauvais pronostic de l'HAD chez l'allogreffé de CSH [7].

Syndrome de prise de greffe et syndrome de fuite capillaire

Le syndrome de prise de greffe se caractérise typiquement par une fièvre sans cause infectieuse identifiée, un rash érythrodermique non attribuable à un traitement médicamenteux et un œdème pulmonaire lésionnel avec épanchements pleuraux [8]. Des critères mineurs peuvent s'ajouter au tableau : dysfonction hépatique, insuffisance rénale, prise de poids et encéphalopathie transitoire non expliquée par une autre cause. Son origine et sa physiopathologie restent mal comprises et débattues, probablement multifactorielles : GVH « aiguë » ou « suraiguë », décharge cytokinique (interleukine [IL]-2, *tumor necrosis factor* [TNF], interféron [IFN]-gamma et IL-8), lymphocytes T activés, syndrome de fuite capillaire (favorisé par la toxicité du conditionnement sur l'endothélium) et rejet de greffe. Sa survenue semble influencée par le type de conditionnement employé, la richesse du greffon en progéniteurs hématopoïétiques, le degré d'histocompatibilité et l'emploi de greffons de cellules souches périphériques recueillis grâce à l'utilisation de *granulocyte-colony-stimulating factor* (G-CSF). En cas d'atteinte pulmonaire sévère, les corticostéroïdes sont habituellement d'une efficacité rapide et spectaculaire sous couvert d'une antibioprophylaxie adaptée au contexte de neutropénie [9].

Syndrome de pneumonie idiopathique

L'*idiopathic pneumonia syndrome* (IPS ou syndrome de pneumonie idiopathique) a été défini en 1993 par un comité d'experts des National Institutes of Health (NIH) comme la survenue de lésions alvéolaires étendues au décours d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en l'absence de cause infectieuse respiratoire basse ou cardiaque [10]. Cette définition a été récemment mise à jour sans réelle évolution depuis la première version (Tableau 2) [11]. L'IPS regroupe très probablement différentes entités nosologiques chez l'homme et est finalement identifié du fait de l'existence d'un modèle animal [12].

L'incidence rapportée de l'IPS au cours des 120 premiers jours post-ACSH à conditionnement myéloablatif varie de 3 à 15 % selon les études. Son incidence semble diminuée en cas de conditionnement atténué, sa sévérité restant par contre similaire. Les critères diagnostiques de l'IPS ne comprennent pas de délai d'apparition par rapport à l'ACSH, mais cette complication est néanmoins plus fréquente à la phase précoce de la greffe. Le délai médian de survenue post-ACSH varie de trois à sept semaines. La mortalité varie de 60 à 80 % selon les études, devenant supérieure à 90 % en

Tableau 2 Critères diagnostiques du syndrome de pneumonie idiopathique (adapté de la référence 11)

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> Lésions alvéolaires étendues <ul style="list-style-type: none"> Infiltrat radiologique plurilobaire Signes et symptômes de pneumonie (toux, dyspnée, polypnée, râles) Altération de la physiologie respiratoire <ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la différence artérioveineuse en oxygène Apparition ou aggravation d'un trouble ventilatoire restrictif Absence d'infection respiratoire basse active <ul style="list-style-type: none"> Négativité des recherches microbiologiques exhaustives <ul style="list-style-type: none"> Lavage bronchoalvéolaire et sérum <ul style="list-style-type: none"> Bactériologie, virologie, mycologie et parasitologie Culture, cytologie, fluorescence directe, sérologies, PCR Biopsies transbronchiques si l'état du patient le permet Absence de dysfonction cardiaque, d'insuffisance rénale aiguë ou de surcharge hydrosodée iatrogénique pouvant expliquer l'atteinte respiratoire |
|---|

PCR : *polymerase chain reaction*.

cas de recours à la ventilation mécanique. Les facteurs de risque rapportés de l'IPS sont un conditionnement myéloablatif avec irradiation corporelle totale et/ou du cyclophosphamide, la survenue d'une GVH aiguë, l'âge avancé du receveur et le type d'hémopathie sous-jacente [10,13–15]. Il s'agit d'un syndrome dans lequel sont souvent incluses diverses entités cliniques pouvant être classées selon le compartiment pulmonaire primitivement atteint : parenchyme (pneumonie interstitielle aiguë [AIP], syndrome de détresse respiratoire aiguë [SDRA], pneumonie organisée [PO] et pneumopathies secondaires au conditionnement de la greffe ou à une GVH aiguë) ou vaisseaux (syndrome de prise de greffe, syndrome de fuite capillaire et HAD). À l'inverse, les modèles murins d'IPS conduisent à l'apparition de lésions assez stéréotypées, constituées d'un infiltrat inflammatoire polymorphe au sein d'une matrice fibreuse touchant l'interstitium et les espaces alvéolaires [12,16]. La cinétique et les caractéristiques histologiques et immunologiques de l'IPS murin semblent impliquer le conditionnement, la reconstitution immunitaire précoce et la GVH aiguë [17] sans permettre de comprendre la physiopathologie de chacune des entités cliniques distinctes regroupées sous le terme d'IPS chez l'homme.

Complications pulmonaires tardives non infectieuses de l'ACSH (CPTNI)

Bien que les modalités de greffe aient récemment modifié la survenue des complications précoces et tardives, on admet que les CPTNI surviennent dans un délai supérieur à trois

mois après la greffe. Il est difficile d'avoir une idée précise de la fréquence des CPTNI. L'incidence est variable selon les études (de 10 à 60 %), mais le caractère rétrospectif de ces dernières, le faible nombre de patients inclus, et la grande variabilité des moyens et des critères diagnostiques utilisés limitent leurs interprétations. Trois études se sont intéressées spécifiquement aux CPTNI, retrouvant une prévalence de 9 à 20 % [18–20]. Dans une étude prospective monocentrique récente (*Allopulm*, hôpital Saint-Louis, Paris) portant sur 202 patients allogreffés entre janvier 2006 et février 2009 et survivants au 100^e jour post-greffe, 39 patients ont développé une CPTNI pour un total de 46 événements (trouble ventilatoire obstructif [TVO] [$n = 24$], atteinte pulmonaire interstitielle [$n = 8$], maladie veineuse thromboembolique [MVTE] [$n = 7$], pneumomédiastin [$n = 3$], épanchement pleural [$n = 2$] et trouble ventilatoire restrictif [TVR] [$n = 2$]). Trente-cinq patients sont décédés dont huit après CPTNI. La survie globale à 18 mois après inclusion était estimée à 78,1 %. L'incidence cumulée de CPTNI à 18 mois était de 22 % (IC 95 % : [15–29 %]) [21].

Les CPTNI surviennent souvent dans un contexte de décroissance du traitement immunosuppresseur. De nombreux facteurs de risque ont été avancés, mais seule la présence d'une GVH chronique semble clairement associée à la survenue d'une CPTNI [18,22,23]. L'emploi de greffons T-déplétés, appauvris en lymphocytes T alloréactifs du donneur, aurait un rôle protecteur vis-à-vis de l'apparition de complications pulmonaires infectieuses ou non [24]. Les injections de lymphocytes du donneur auraient un effet inverse [22]. La fréquence de CPTNI au décours d'une greffe non apparentée semble plus élevée [25] ; cependant, les données sont discordantes [23]. L'incidence des CPTNI après conditionnement non myéloablatif manque de recul et de données suffisantes pour être évaluée avec précision [26].

Dans l'étude prospective *Allopulm*, l'analyse multivariée retrouvait comme facteurs associés aux CPTNI : un tabagisme, une pneumopathie infectieuse au cours des 100 premiers jours posttransplantation et l'existence d'un TVO ou TVR en prégreffe [21]. Le pronostic des patients atteints de CPTNI est sombre, mais certains se distinguent par un meilleur pronostic. La survie des patients receveurs d'une ACSH est diminuée de moitié en cas de CPTNI, ce, d'autant qu'il existe une GVH extrathoracique chronique [20].

Bronchiolite oblitérante (BO)

La BO, dont l'incidence varie de 2 à 26 % selon les études, constitue la CPTNI post-ACSH la plus fréquente [27]. Peu d'éléments formels sont disponibles concernant les critères diagnostiques et les modalités thérapeutiques de cette pathologie. De nombreux facteurs de risque ont été proposés : âge du donneur et/ou du receveur, le type de greffe, le degré d'incompatibilité HLA, la présence d'un reflux gastro-

oesophagien, le taux de gammaglobulines, le type de prophylaxie de la GVH, le type de conditionnement, la pathologie hématologique sous-jacente, une infection respiratoire virale, le tabagisme ou la GVH. Il n'y a pas de consensus quant à l'implication réelle de ces facteurs, à l'exception de la présence d'une GVH chronique extrathoracique qui est significativement associée au développement d'une BO. C'est pourquoi la BO est actuellement considérée comme une manifestation pulmonaire de GVH chronique [28]. L'impact du conditionnement sur la survenue de la BO demeure incertain. Quelques données suggèrent que l'incidence de la BO serait significativement moindre chez les patients ayant reçu un conditionnement atténué par rapport aux patients ayant bénéficié d'un conditionnement myéloablatif [29,30]. Néanmoins, il est à l'heure actuelle difficile de conclure formellement quant aux caractéristiques des CPTNI dans ce contexte.

Le diagnostic formel de BO nécessite l'analyse histologique d'une biopsie pulmonaire chirurgicale, rarement réalisée. Le diagnostic est donc le plus souvent retenu en présence de signes de GVH chronique extrathoracique sur des critères fonctionnels respiratoires traduisant un TVO fixé et scannographiques (présence d'un piégeage aérien sur un scanner en expiration forcée) [28,31]. En l'absence de preuve histologique, le diagnostic retenu est celui de syndrome de bronchiolite oblitérante (SBO, Tableau 3).

Par analogie avec la prise en charge de la GVH chronique extrathoracique, le traitement de la BO consiste habituellement en un renforcement de l'immunosuppression systémique. Néanmoins, aucun traitement n'a aujourd'hui fait la preuve de son efficacité sur le SBO. Les traitements

Tableau 3 Critères diagnostiques du syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) [31]

Définition du syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS)	
Critères diagnostiques	Modifications proposées
consensuels du NIH	
Absence d'infection	
Autre(s) manifestation(s) de GVH chronique	
VEMS < 75 % théorique	VEMS < 75 % théorique
VEMS/CVF < 0,7	ou déclin > 10 %
TDM : piégeage aérique	Signes d'obstruction:
ou bronchiectasies	VEMS/CVL < 0,7
	ou VR ou VR/CPT > 120 %
	et TDM : piégeage aérique
GVH : <i>graft versus host</i> (maladie du greffon contre l'hôte). VEMS : volume expiratoire maximal à la première seconde, CVF : capacité vitale forcée, CVL : capacité vitale lente, VR : volume résiduel, CPT : capacité pulmonaire totale, TDM : tomodensitométrie (thoracique).	

immunosuppresseurs systémiques favorisent la survenue d'infections sévères, responsables en grande partie de la morbidité et de la mortalité de ces patients. Des traitements alternatifs sont actuellement encouragés, notamment les traitements bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés [32]. Ils s'accompagnent le plus souvent d'une amélioration de la symptomatologie respiratoire et peuvent améliorer la fonction respiratoire [33,34]. D'autres traitements sont actuellement en cours d'évaluation : macrolides et antileucotriènes [35]. La transplantation pulmonaire reste la dernière alternative thérapeutique si l'hémodopathie est en rémission complète et qu'il n'existe pas de GVH extrathoracique active [36].

Thoracic air-leakage syndrome

Défini par la présence d'air extra-alvéolaire, ce syndrome traduit l'existence d'un pneumomédiastin, d'un pneumopéricarde spontané, d'un emphysème sous-cutané, d'un emphysème interstitiel et/ou d'un pneumothorax spontané. Il s'agit d'un syndrome pouvant compliquer l'évolution ou être révélateur d'une BO ou d'une pneumopathie infiltrante diffuse (PID). Dans la majorité des cas rapportés, l'*air-leakage syndrome* est associé à un pronostic défavorable, probablement plus du fait de la sévérité de l'atteinte pulmonaire sous-jacente que de cette complication elle-même. Une étude rétrospective récente rapporte une incidence d'environ 1 % en post-allogreffe, un délai médian d'apparition de 575 jours (105–1766), un lien fort avec la GVH chronique (incidence de 77,8 %, odds ratio de 13,5, intervalle de confiance à 95 % de [1,8–103,9]) et un mauvais pronostic [37]. La prise en charge est symptomatique (oxygénothérapie à fort débit pour accélérer la résorption aérienne), le drainage thoracique ne se justifie qu'en cas de signe de mauvaise tolérance d'un pneumothorax ou de tamponnade gazeuse exceptionnelle.

Pneumopathies infiltrantes diffuses

Pneumonie organisée

Si la BO est la seule atteinte pulmonaire post-ACSH formellement attribuée à une GVH chronique pulmonaire, la survenue d'une PO est identifiée comme fréquemment associée à une GVH [28]. La PO est une entité anatomopathologique d'atteinte pulmonaire infiltrante diffuse définie par la présence de « bourgeons » constitués d'un tissu de granulation obstruant les voies aériennes distales et les alvéoles. L'ancienne terminologie « BOOP » (*bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*) a été abandonnée, car le processus principal est celui de PO, les lésions de BO n'étant qu'une constatation mineure et accessoire, voire absente [38]. Les

données concernant les PO post-ACSH reposent essentiellement sur l'étude cas-témoins de Freudemberger et al. portant sur 49 patients allogreffés atteints de PO prouvées histologiquement [39]. Dans ce travail, les PO survenaient dans un délai très variable après la greffe (de 5 à 2 819 jours, médiane : 108 jours) et étaient significativement associées à l'apparition préalable de signes de GVH aiguë ou chronique. Dans un quart des cas, une décroissance de la corticothérapie précédait l'apparition du trouble respiratoire. La présentation clinique des PO post-ACSH était superposable à celle des pneumonies organisées cryptogéniques (COP), mimant une pneumopathie infectieuse traînante ou subaiguë. La symptomatologie comprenait une fièvre (61 % des cas), une dyspnée (45 %), une toux sèche (49 %) ou productive (16 %) s'installant sur une quinzaine de jours (de 3 à 65 jours, médiane : 13 jours). L'examen clinique était pauvre ou retrouvait des râles crépitants. Les lésions radiologiques étaient assez superposables à celles des COP, en termes de présentation (alvéolaire [53 %], nodulaire [32 %] ou interstitielle [15 %]) ou d'extension (focale [38 %], multifocale [41 %], voire diffuse [21 %]). Les lésions scannographiques prédominent en périphérie, et le caractère migratoire classique rarement noté. Les épreuves fonctionnelles respiratoires mettent parfois en évidence un TVO isolé ou associé au classique TVR de la COP. La PO post-ACSH est le plus souvent sensible à la corticothérapie, et son évolution est favorable dans la plupart des cas [38,40]. Les formes post-ACSH réfractaires à la corticothérapie ou à la majoration du traitement immunosuppresseur sont de pronostic sombre [39].

Autres pneumopathies infiltrantes diffuses

Les autres PID post-ACSH tardives sont rares et ne font l'objet que de description de cas isolés ou sont mal décrites dans les grandes études rétrospectives sur les CPTNI post-ACSH. Elles surviennent fréquemment dans un contexte de GVH et se présentent de façon assez similaire aux pneumopathies interstitielles idiopathiques. De ce fait, elles sont souvent classées selon les critères histologiques de référence des pneumonies interstitielles idiopathiques proposés en 2002 par l'American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) [41]. Elles prennent parfois la forme de pneumonies alvéolo-interstitielles aiguës avec des lésions de dommage alvéolaire diffus (DAD) [42], de pneumonies interstitielles lymphoïdes (LIP) [42], de pneumopathies interstitielles non spécifiques [43], de pneumonies aiguës à éosinophiles [44,45] ou de fibrose pulmonaire terminale. Les cas de fibrose pulmonaire sont parfois rattachés à l'irradiation corporelle totale ou à certaines chimiothérapies telles que le busulfan [19] ou la carmustine (BCNU) [46]. Deux cas de pneumonie chronique à éosinophiles ont également été rapportés au décours d'une ACSH [47,48].

La GVH chronique est souvent assimilée à une maladie auto-immune [49]. Ainsi, certaines PID post-ACSH s'intègrent dans un tableau clinique d'une atteinte multisystémique de type *connectivite-like* (sclérodémie, lupus, syndrome de Sjögren ou connectivite mixte, polymyosite) ou de vascularites. Ces PID surviennent dans un contexte d'auto-immunité franche avec présence d'anticorps circulants. Dans la plupart des cas, l'atteinte pulmonaire interstitielle évolue de façon concomitante à l'atteinte des autres organes et peut être aggravée à l'arrêt des immunosuppresseurs. Le scanner thoracique montre des images variées. Le LBA retrouve le plus souvent une alvéolite lymphocytaire et la biopsie pulmonaire des lésions de DAD, de pneumopathie interstitielle non spécifique, de LIP ou de fibrose évoluée avec infiltrat interstitiel lymphocytaire [43,50].

Pathologies vasculaires pulmonaires

Maladie veineuse thromboembolique

Les quelques études disponibles rapportent un taux d'événements thromboemboliques de 2 à 15 % en post-ACSH après exclusion des fréquentes thromboses sur cathéter. La persistance du risque à distance de l'allogreffe, exacerbé en cas de GVH chronique persistante, explique que l'incidence de ces complications veineuses thromboemboliques soit sans doute sous-estimée par les études rétrospectives. Contrairement à ce qui est décrit au décours d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, les épisodes de MVTE post-allogreffe ne sont pas aussi fréquemment associés à une rechute de la maladie hématologique [51,52]. En cas de GVH chronique, le risque relatif augmente d'un facteur 2 à 13, ce, d'autant qu'il existe un antécédent de MVTE. Cela ne s'explique pas par les facteurs de risque classiques de la MVTE [53], mais plutôt par les conséquences de l'allogreffe comme les dysfonctionnements plaquettaires complexes [54] associés à des dommages endothéliaux exacerbés en cas de GVH chronique [55]. Bon nombre de ces accidents thromboemboliques surviennent en présence d'une thrombopénie.

Maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP)

La MVOP est une forme rare d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) associée à divers événements (infections, exposition à des toxiques, chimiothérapie anticancéreuse, maladies auto-immunes, néoplasies malignes ou formes familiales). C'est une complication exceptionnelle de l'ACSH. Depuis la première observation de MVOP post-ACSH faite par Troussard et al. en 1984, 13 cas ont été rapportés dans la littérature [56–58]. La MVOP post-ACSH survient préférentiellement chez des sujets de moins de 25 ans, typiquement plusieurs semaines ou mois après la greffe, mais quelques cas plus précoces ont été décrits (6–342 jours).

Les hémopathies malignes constituent la pathologie sous-jacente prédominante. La MVOP post-ACSH n'est pas systématiquement associée à la GVH extrathoracique (4/13 cas), et sa physiopathologie exacte est mal connue et pourrait être la conséquence des dommages endothéliaux secondaire à l'ACSH et aux chimiothérapies cytotoxiques (cyclophosphamide notamment) via leur effet activateur de l'endothélium vasculaire et à l'irradiation [59].

Les symptômes de la MVOP sont une dyspnée d'aggravation très progressive, s'associant plus tardivement à des signes de défaillance cardiaque droite, voire globale. La radiographie thoracique révèle un aspect d'œdème pulmonaire. Le scanner thoracique peut montrer un épaississement des septa-interlobulaires et des artères pulmonaires dilatées. Des opacités en verre dépoli sont également assez fréquentes. L'échocardiographie est très utile mettant en évidence une HTAP et éliminant une défaillance cardiaque gauche évidente. L'indication d'un cathétérisme cardiaque droit se discute au cas par cas. La certitude diagnostique repose finalement sur la biopsie pulmonaire (8/13 des cas décrits). Elle se caractérise par une fibrose intimale diffuse et *patchy* touchant initialement les veinules et les petites veines du lit pulmonaire. Les anomalies parenchymateuses concomitantes incluent l'œdème interstitiel, la fibrose interstitielle, l'hémosidérose et le DAD. Un infiltrat interstitiel ou périveinulaire lymphocytaire, voire une vascularite leucocytoclasique peuvent s'associer à la fibrose interstitielle [59].

Le pronostic est moins sombre que dans d'autres contextes (mortalité de la MVOP hors ACSH proche de 100 % à deux ans) puisque environ la moitié des malades répondent à un renforcement du traitement immunosuppresseur [59].

Conclusion

Les CPNI post-ACSH sont fréquentes et sont susceptibles d'engager le pronostic vital. Elles sont souvent difficiles à différencier d'une pneumopathie infectieuse. Leur prise en charge est mal codifiée tant au plan diagnostique que thérapeutique. Bien que les CPNI soient fréquemment associées, voire assimilées à une GVH chronique, la décision d'intensifier le traitement immunosuppresseur dépend du rapport bénéfice/risque en fonction de la CPNI diagnostiquée.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Majhail NS, Parks K, Defor TE, et al (2006) Alveolar hemorrhage following allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant* 38:765–8

2. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, et al (2002) Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:641–5
3. Gupta S, Jain A, Warneke CL, et al (2007) Outcome of alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 40:71–8
4. Raptis A, Mavroudis D, Suffredini A, et al (1999) High-dose corticosteroid therapy for diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 24:879–83
5. Wanko SO, Broadwater G, Folz RJ, et al (2006) Diffuse alveolar hemorrhage: retrospective review of clinical outcome in allogeneic transplant recipients treated with aminocaproic acid. *Biol Blood Marrow Transplant* 12:949–53
6. Shenoy A, Savani BN, Barrett AJ (2007) Recombinant factor VIIa to treat diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 13:622–3
7. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, et al (2002) Outcome of diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1364–8
8. Ravenel JG, Scalzetti EM, Zamkoff KW (2000) Chest radiographic features of engraftment syndrome. *J Thorac Imaging* 15:56–60
9. Spitzer TR (2001) Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 27:893–8
10. Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, et al (1993) NHLBI workshop summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 147:1601–6
11. Panoskaltis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, et al (2011) An Official American Thoracic Society Research Statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 183:1262–79
12. Cooke KR, Kobzik L, Martin TR, et al (1996) An experimental model of idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation: I. The roles of minor H antigens and endotoxin. *Blood* 88:3230–9
13. Wingard JR, Mellits ED, Sostrin MB, et al (1988) Interstitial pneumonitis after allogeneic bone marrow transplantation. Nine-year experience at a single institution. *Medicine (Baltimore)* 67:175–86
14. Shankar G, Cohen DA (2001) Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation: the role of pre-transplant radiation conditioning and local cytokine dysregulation in promoting lung inflammation and fibrosis. *Int J Exp Pathol* 82:101–13
15. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, et al (2003) Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 102:2777–85
16. Piguet PF, Grau GE, Collart MA, et al (1989) Pneumopathies of the graft-versus-host reaction. Alveolitis associated with an increased level of tumor necrosis factor mRNA and chronic interstitial pneumonitis. *Lab Invest* 61:37–45
17. Liu Q, Ning J, Zhang Y, et al (2010) Idiopathic pneumonia syndrome in mice after allogeneic bone marrow transplantation: association between idiopathic pneumonia syndrome and acute graft-versus-host disease. *Transpl Immunol* 23:12–7
18. Schwarzer AP, Hughes JM, Trotman-Dickenson B, et al (1992) A chronic pulmonary syndrome associated with graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *Transplantation* 54:1002–8
19. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, et al (1998) Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 100:680–7
20. Patriarca F, Skert C, Bonifazi F, et al (2006) Effect on survival of the development of late-onset non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. *Haematologica* 91:1268–72
21. Bergeron A, Chevret S, Chagnon K, et al (2011) Prospective evaluation of the incidence, risk factors and clinical outcome of late onset non infectious pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 183:A4667
22. Duncker C, Dohr D, Harsdorf S, et al (2000) Non-infectious lung complications are closely associated with chronic graft-versus-host disease: a single center study of incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant* 25:1263–8
23. Sakaida E, Nakaseko C, Harima A, et al (2003) Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 102:4236–42
24. Huisman C, van der Straaten HM, Canninga-van Dijk MR, et al (2006) Pulmonary complications after T-cell-depleted allogeneic stem cell transplantation: low incidence and strong association with acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 38:561–6
25. Patriarca F, Skert C, Sperotto A, et al (2004) Incidence, outcome, and risk factors of late-onset noninfectious pulmonary complications after unrelated donor stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 33:751–8
26. Nusair S, Breuer R, Shapira MY, et al (2004) Low incidence of pulmonary complications following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Eur Respir J* 23:440–5
27. Au BK, Au MA, Chien JW (2011) Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 17:1072–8
28. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al (2005) 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* 11:945–56
29. Chien JW, Maris MB, Sandmaier BM, et al (2005) Comparison of lung function after myeloablative and 2 Gy of total body irradiation-based regimens for hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 11:288–96
30. Yoshihara S, Tateishi U, Ando T, et al (2005) Lower incidence of Bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant* 35:1195–200
31. Chien JW, Duncan S, Williams KM, et al (2010) Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—an increasingly recognized manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: S106–S14
32. Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, et al (2010) Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 16:1611–28
33. Bergeron A, Belle A, Chevret S, et al (2007) Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 39:547–53
34. Bashoura L, Gupta S, Jain A, et al (2008) Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 41:63–7
35. Norman BC, Jacobsohn DA, Williams KM, et al (2011) 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* 46:1369–73
36. Koenecke C, Hertenstein B, Schetelig J, et al (2010) Solid organ transplantation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective, multicenter study of the EBMT. *Am J Transplant* 10:1897–906
 37. Sakai R, Kanamori H, Nakaseko C, et al (2011) Air-leak syndrome following allo-SCT in adult patients: report from the Kanto Study Group for Cell Therapy in Japan. *Bone Marrow Transplant* 46:379–84
 38. Cordier JF (2006) Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 28:422–46
 39. Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, et al (2003) Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 102:3822–8
 40. Thirman MJ, Devine SM, O'Toole K, et al (1992) Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as a complication of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 10:307–11
 41. American Thoracic Society; European Respiratory Society (2002) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277–304
 42. Yousem SA (1995) The histological spectrum of pulmonary graft-versus-host disease in bone marrow transplant recipients. *Hum Pathol* 26:668–75
 43. Bergeron A, Bengoufa D, Feuillet S, et al (2011) The spectrum of lung involvement in collagen vascular-like diseases following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report of 6 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 90:146–57
 44. Wagner T, Dhedin N, Philippe B, et al (2006) Acute eosinophilic pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 85:202–3
 45. Yoshimi M, Nannya Y, Watanabe T, et al (2009) Acute eosinophilic pneumonia is a non-infectious lung complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 89:244–8
 46. Parish JM, Muhm JR, Leslie KO (2003) Upper lobe pulmonary fibrosis associated with high-dose chemotherapy containing BCNU for bone marrow transplantation. *Mayo Clin Proc* 78:630–4
 47. Brunet S, Muniz-Diaz E, Baiget M (1994) Chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Med Clin (Barc)* 103:677
 48. Richard C, Calavia J, Loyola I, et al (1994) Chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Med Clin (Barc)* 102:462–4
 49. Kaplan DH, Anderson BE, McNiff JM, et al (2004) Target antigens determine graft-versus-host disease phenotype. *J Immunol* 173:5467–75
 50. Wolff D, Reichenberger F, Steiner B, et al (2002) Progressive interstitial fibrosis of the lung in sclerodermoid chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 29:357–60
 51. Pihusch R, Salat C, Schmidt E, et al (2002) Hemostatic complications in bone marrow transplantation: a retrospective analysis of 447 patients. *Transplantation* 74:1303–9
 52. Gerber DE, Segal JB, Levy MY, et al (2008) The incidence of and risk factors for venous thromboembolism (VTE) and bleeding among 1,514 patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: implications for VTE prevention. *Blood* 112:504–10
 53. Pihusch M, Lohse P, Reitberger J, et al (2004) Impact of thrombophilic gene mutations and graft-versus-host disease on thrombotic complications after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 78:911–8
 54. Pihusch R, Wegner H, Salat C, et al (2002) Flow cytometric findings in platelets of patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 30:381–7
 55. Tichelli A, Gratwohl A (2008) Vascular endothelium as 'novel' target of graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol* 21:139–48
 56. Williams LM, Fussell S, Veith RW, et al (1996) Pulmonary veno-occlusive disease in an adult following bone marrow transplantation. Case report and review of the literature. *Chest* 109:1388–91
 57. Seguchi M, Hirabayashi N, Fujii Y, et al (2000) Pulmonary hypertension associated with pulmonary occlusive vasculopathy after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 69:177–9
 58. Mukai M, Kondo M, Bohgaki T, et al (2003) Pulmonary veno-occlusive disease following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 123:1
 59. Bunte MC, Patnaik MM, Pritzker MR, et al (2008) Pulmonary veno-occlusive disease following hematopoietic stem cell transplantation: a rare model of endothelial dysfunction. *Bone Marrow Transplant* 41:677–86