



Chapitre 9

Détresse respiratoire de l'immunodéprimé

banalités?

J.P. FONTAINE

Points essentiels

- La détresse respiratoire aiguë est le premier motif d'admission en réanimation des patients immunodéprimés.
- La mortalité hospitalière de ces patients est d'environ de 50 %.
- La mortalité n'est pas influencée par la pathologie sous-jacente mais augmente avec l'absence de diagnostic étiologique et le nombre de défaillances d'organes.
- La connaissance de la pathologie sous-jacente et des traitements reçus, permet d'envisager de préciser les probabilités pré-test de diagnostic.
- La pneumopathie bactérienne reste la première cause de détresse respiratoire de ces patients.
- La grande majorité des diagnostics sont établis grâce à l'utilisation de tests biologiques ou d'imagerie non invasifs.
- La VNI a permis d'améliorer le pronostic des patients immunodéprimés présentant une détresse respiratoire.
- Le Lavage Broncho-Alvéolaire (LBA) n'est pas systématique chez les patients immunodéprimés pris en charge pour une détresse respiratoire.
- Un LBA précoce n'augmente pas le risque de recours secondaire à une intubation/ventilation mécanique.
- Le contact et la coordination entre la régulation médicale, l'urgentiste, le service réfèrent du patient et le service de réanimation sont des facteurs clés de la prise en charge.

Correspondance : Dr J.-P. Fontaine, Hôpital Saint-Louis, Service des Urgences, 1, av. Claude-Vellefaux, 750475 Paris Cedex 10. Tél. : 01 42 49 99 34 – Fax : 01 42 49 48 04.
E-mail : jean-paul.fontaine@aphp.fr

1. Introduction

La présence de signes respiratoires fait partie des motifs fréquents de consultations des patients immunodéprimés dans les structures d'urgences. La détresse respiratoire est le motif le plus fréquent d'admission de ces patients dans les services de réanimation et pour lesquels, la mortalité hospitalière se situe autour de 50 % (1). Ce chapitre ne traitera pas de la détresse respiratoire comme mode de révélation d'une immunodépression comme cela peut être le cas des pneumocystoses sévères qui révèlent une infection par le VIH.

En dehors de l'immunodépression liée au VIH nous traiterons plus particulièrement ici des patients suivis pour une hémopathie ou pour une tumeur solide, neutropéniques ou non, mais aussi de patients greffés de moelle ou greffés d'organes, de patients splénectomisés ou aspléniques ou de patients traités par immunosuppresseurs incluant la corticothérapie (2).

Après avoir exposé les différentes étiologies de détresses respiratoires chez les patients immunodéprimés nous envisagerons les éléments de prise en charge de ces patients dans les structures d'urgences.

2. Étiologie des détresses respiratoires

Si les causes infectieuses sont de loin les plus fréquentes dans les détresses respiratoires des patients immunodéprimés, différentes séries de réanimation montrent qu'aucune étiologie n'est établie dans environ 20 % des cas (1-3). Cette absence de diagnostic étiologique est en elle-même facteur de surmortalité, d'où l'idée d'être le plus performant possible dans le diagnostic étiologique chez ces patients.

2.1. Étiologies infectieuses

Si les infections fongiques ou parasitaires peuvent être considérées comme des « marqueurs d'immunodépression », ces patients restent d'abord exposés à des infections virales ou bactériennes communautaires. De plus, la fréquence des séjours hospitaliers et l'exposition fréquente à des traitements antibiotiques augmente potentiellement le risque d'infections nosocomiales à germes résistants chez ces patients.

2.2. Étiologies bactériennes

Les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoques restent parmi les plus fréquentes notamment chez les patients suivis pour myélome, aspléniques ou présentant une hypogammaglobulinémie. Les infections à staphylocoques doivent être particulièrement recherchées dans des contextes de pandémies grippales et chez les patients porteurs de cathéters à chambre implantable. Parmi les infections à Gram négative une mention particulière doit être portée aux infections à

Pseudomonas aeruginosa chez les patients neutropéniques qui sont grevées d'une mortalité importante. Les infections à mycobactérie tuberculeuses, ou non tuberculeuses (*Mycobacterium kansasii*) sont favorisées par une corticothérapie ou un traitement immunosuppresseur, notamment chez les greffés d'organes ou de moelle. Les infections à *Nocardia* ou à *Actinomyces* restent des causes rares d'infections bactériennes chez les patients immunodéprimés.

2.3. Étiologies virales

Le rôle des virus dans les épisodes infectieux respiratoires des patients immunodéprimés est probablement sous-estimé. Pour ce qui concerne la grippe, elle est fréquente chez les patients immunodéprimés car elle l'est aussi dans la population en générale. Elle représenterait 1/3 des virus isolés hors contexte épidémique, et d'environ la moitié en phase épidémique (4). La mortalité dans les services de réanimation peut atteindre 19 %. Il est cependant difficile chez un patient pour lequel on isole un virus grippal de déterminer le rôle de ce virus par rapport aux coïnfections bactériennes ou fongiques fréquentes (12 à 34 %). Parmi les autres virus on notera la grande fréquence des infections à VRS, mais aussi des infections à VZV (primo infection ou réactivation), à CMV ou à virus du groupe herpès, plus fréquentes chez les patients greffés de moelle.

2.4. Étiologies fongiques

En dehors de l'immunodépression liée au VIH, les infections *Pneumocystis jirovecii* peuvent être diagnostiquées chez les patients sous corticothérapie ou lymphopéniques, transplantés d'organes ou suivi pour hémopathie. La pneumocystose pulmonaire reste l'infection opportuniste la plus fréquente chez les patients VIH admis en réanimation pour détresse respiratoire. Ce diagnostic ne devrait cependant pas être évoqué chez des patients présentant un taux de CD4 > 200/mm³ ou suivant régulièrement leur prophylaxie.

Les infections à *Candida* sont de diagnostic difficile. La présence de *Candida* sur des prélèvements d'aspirations trachéales voire de lavages broncho-alvéolaires n'exclue pas la possibilité d'une colonisation. Ces difficultés diagnostiques peuvent être partagées avec les infections à cryptocoques.

Le diagnostic d'infections invasives à *Aspergillus* repose sur des arguments biologiques (cultures d'aspirations bronchiques ou de LBA, recherche d'antigènes sériques ou urinaires), des arguments cliniques mais aussi radiologiques (apport de la tomodensitométrie).

2.5. Étiologies parasitaires

Des cas d'infections *Toxoplasma gondii* chez des patients greffés de moelle ou suivis pour leucémie ou lymphome ont été décrits devant des tableaux de pneumopathies interstitielles. Une infection par *strongyloïdes stercoralis* (anguillulose) doit être évoquée particulièrement chez des patients ayant effectués un séjour en zone d'endémie.

2.6. Étiologies non-infectieuses

Parmi ces étiologies, on peut distinguer :

- Celles liées à une progression tumorale, qu'il s'agisse de l'augmentation de tumeurs solides pouvant entraîner un collapsus pulmonaire, une obstruction endobronchique, une compression extrinsèque y compris haute, de même que la majoration d'un épanchement pleural ou d'une lymphangite carcinomateuse.
- Celles liées au traitement : pneumopathies radiques ou pneumopathies toxiques (méthotrexate, bléomycine, cyclophosphamide, melphalan, gemcitabine) et les pneumopathies interstitielles chroniques médicamenteuses.
- Les complications immunologiques (bronchioliques oblitérantes et pneumopathies organisées) notamment chez les patients greffés de moelle.
- Les hémorragies intra-alvéolaires
- Les surcharges volémiques et les décompensations cardiaques, dont certaines peuvent être liées aux traitements.
- Les complications spécifiques du poumon leucémique (La protéinose alvéolaire, la leucostase, le poumon de lyse et l'infiltrat leucémique) (5-6).
- Les complications thromboemboliques. L'embolie pulmonaire fait partie des complications fréquentes chez les patients suivis pour des tumeurs solides favorisées par l'alitement et dont le risque est majoré chez les patients qui ont une chimiothérapie en cours.

3. Prise en charge dans les structures d'urgences

3.1. En préhospitalier

Il semble important de rappeler qu'un terrain sous-jacent d'hémopathie ou de tumeur maligne n'exclut pas, de principe, le patient d'une orientation primaire dans un service de réanimation ou d'une intubation oro-trachéale s'il présente une détresse respiratoire (cf. *infra*). Au domicile, tout comme à l'hôpital, une des étapes-clés est la prise d'information concernant la maladie, le stade évolutif ainsi que les traitements administrés au patient. La famille ainsi que le contact du centre référent du patient *via* la régulation médicale permettent d'obtenir des renseignements précieux et d'orienter au mieux la prise en charge.

3.2. Au SAU

La prise en charge initiale comporte :

- un volet thérapeutique qui aura pu être débuté en pré-hospitalier (voie d'abord, oxygénothérapie, antibiothérapie au minimum par C3G injectable après hémocultures si tableau de sepsis sévère chez un immunodéprimé ou même de SIRS chez un neutropénique connu, remplissage voire déplétion suivant le contexte étiologique).

- Un volet diagnostique en se basant sur la réalisation d'examens non invasifs :
 - biologie conventionnelle, lactate voire procalcitonine, peptides natriurétiques ;
 - prélèvements à visée microbiologique incluant les hémocultures en périphérie et sur cathéter central le cas échéant, examen cyto-bactériologique des crachats voire crachat induit (pneumocystose), prélèvement naso-pharyngé avec dosage de PCR multiples, antigénuries...
 - imagerie (radiographie thoracique peu sensible et peu spécifique, échographie au lit du patient et part importante du scanner sans injection en coupes fines).

Afin de mieux cerner les pathologies en cause, un système de stratégie diagnostique a pu être proposé sous l'acronyme **DIRECT (3)**, en prenant en compte :

- le délai par rapport au diagnostic de la maladie, d'une greffe de moelle et du délai du début des symptômes (≤ 3 jours, 4-7 jours ou > 7 jours) ;
- le type et le niveau d'immunodéficience en fonction de la pathologie causale (myélome, neutropénie, tumeur solide, corticothérapie, leucémie, maladies lymphoprolifératives aiguë, allogreffe de cellules hématopoïétiques) ;
- les données obtenues par la radiographie de thorax (images alvéolaires, interstitielles, uni ou bilatérales, épanchement, cardiomégalie) ;
- les données issues de l'expérience et de la littérature (en apportant les connaissances des pathologies et complications les plus fréquentes liées à certaines situations pathologies ou traitements) ;
- les données issues de la présentation clinique (fièvre, choc, crépitants) ;
- Les données issues de la tomodensitométrie (images en verre dépolie, nodules, lignes septales...).

Suivant ces critères, les pneumopathies bactériennes sont plutôt associées aux neutropénies, aux tumeurs solides, aux myélomes, à un début de symptomatologie < 3 jours, à un état de choc et à des signes unilatéraux (crépitants ou infiltrats radiologiques) ; les infections opportunistes aux traitements par corticoïdes, aux maladies lymphoprolifératives et aux patients greffés de moelle ; et enfin, les étiologies non infectieuses aux leucémies aiguës (7).

Si cette stratégie a été conçue pour des patients de réanimation, cette approche paraît signifiante dans le cadre des urgences.

Ces étapes ont permis d'avancer sur deux points fondamentaux :

- l'orientation diagnostique :
 - la première étape consiste à écarter rapidement la possibilité d'une surcharge qui bénéficie d'un traitement spécifique mais aussi d'un meilleur pronostic parmi les détresses respiratoires de l'immunodéprimé ;

- la seconde consiste à étayer un diagnostic d'infection car c'est la cause de loin la plus fréquente ;
 - ce n'est qu'après avoir exclu la possibilité d'un sepsis qu'on recherchera la possibilité d'autres causes non infectieuses.
- La décision d'admission ou non dans un service de réanimation pour laquelle on doit se rappeler que :
- le pronostic s'est amélioré depuis le milieu des années 90, en même temps que le nombre de patients d'onco-hématologie a augmenté dans les services de réanimation,
 - la mortalité chez les patients admis en réanimation ne dépend pas de la maladie sous-jacente mais du nombre de défaillance d'organes à l'admission, d'où l'intérêt d'une prise en charge précoce en réanimation notamment en cas de sepsis,
 - l'état général (performance status) entre en ligne de compte dans la décision d'orientation ou non en réanimation,
 - certaines équipes de réanimations propose une réanimation d'attente basée sur le concept d'une prise en charge maximale mais limitée dans le temps, plutôt qu'une réanimation limitée en excluant d'emblée certaines prises en charge quitte à recourir à une escalade thérapeutique secondairement (8).

4. Place de la fibroscopie avec Lavage Broncho Alvéolaire (LBA) par rapport à une stratégie non invasive

L'apport diagnostique du LBA et les risques d'aggravation secondaires sont des éléments débattus.

Dans une analyse de la littérature portant sur 18 études (1 537 patients d'hématologie) le LBA était jugé comme ayant un intérêt diagnostique dans 46 % des cas et un impact thérapeutique dans 35 % des cas. Ces chiffres étaient légèrement supérieurs (respectivement 55 % et 49 %) parmi 764 patients auto ou allogreffés (3). Chez ces derniers, le taux de complications secondaires au LBA variait de 0 à 40 % suivant les études. Le taux de complication de la procédure semble diminuer quand elle est encadrée par un support de VNI et l'utilisation d'une sédation adaptée (9).

Une étude randomisée multicentrique contrôlée portant sur 219 patients d'onco-hématologie hospitalisés pour détresse respiratoire ne nécessitant pas de ventilation mécanique à leur admission, deux stratégies ont été comparées sur le risque d'avoir recours à une intubation et sur les performances diagnostiques après randomisation entre un groupe bénéficiant d'une fibroscopie précoce avec LBA plus tests non invasifs (radiographie, scanner, échographie, examen des crachats, aspiration naso-pharyngée, PCR, hémocultures, antigénuries...) et un groupe bénéficiant initialement exclusivement de tests non invasifs (10). Il n'y

avait pas de différence significative sur le taux de recours à l'intubation entre le groupe LBA (35,4 %) et le groupe « stratégie non-invasive » (38,7 %). Il n'y avait pas non plus de différence significative sur le taux de patients pour lesquels le diagnostic de la détresse respiratoire n'a pu être établi (21,7 % dans le groupe « stratégie non-invasive » contre 20,4 % dans le groupe LBA). Au terme de cette étude, il semble qu'une stratégie non-invasive n'est pas moins performante d'un point de vue diagnostique qu'une stratégie incluant un LBA et que la réalisation d'une fibroscopie avec LBA précoce n'augmente pas le risque d'intubation chez les patients d'onco-hématologie hospitalisés pour détresse respiratoire.

5. Place respective de la ventilation non-invasive et de l'intubation/ventilation mécanique

La VNI ne peut être considéré, en soit, à une alternative à la ventilation mécanique (« invasive ») dans la prise en charge des détresses respiratoires. La mise en place d'une ventilation invasive pour détresse respiratoire chez un patient immunodéprimé est un marqueur de surmortalité. Chez des patients d'onco-hématologie, l'utilisation de la ventilation non-invasive a permis de réduire le taux d'intubation / ventilation invasive, de complications graves et/ou infectieuses et le taux de décès ; chez les transplantés d'organe une réduction des complications graves, du recours à l'intubation et de la durée de séjour en réanimation et une réduction du recours à l'intubation et du taux de pneumothorax chez les patients VIH pris en charge pour pneumocystose (11). Dans une étude portant sur 203 patients d'hémato-cancérologie admis en réanimation pour détresse respiratoire, le taux de mortalité hospitalière était de 15 % chez les patients traités uniquement par VNI, de 73 % chez les patients pour lesquels une ventilation mécanique suivait une VNI et de 78 % chez les patients nécessitant en première intention une ventilation mécanique (1). Il est à noter que la mortalité était plus importante lorsque la ventilation mécanique intervenait après plus de 3 jours de réanimation (aucun survivant sur 19 patients hors origine cardiaque) et en cas d'échec après plus de 2 jours de VNI (1 survivant sur 14 patients). Dans cette étude, les facteurs prédictifs d'échecs de la VNI étaient une maladie sous-jacente de diagnostic récent (< 30 jours), ou concernant le poumon, un délai court entre les premiers symptômes et l'admission pour détresse respiratoire, la durée de la VNI, la présence d'un SDRA, le recours à des vasopresseurs, un traitement par corticoïde et l'absence de diagnostic étiologique de la détresse respiratoire.

6. Conclusion

La détresse respiratoire est un évènement fréquent chez les patients immunodéprimés. La recherche d'information sur la pathologie sous-jacente et les traitements suivis permettent au mieux d'évaluer une probabilité pré-test de diagnostic. Le contact et la coordination avec le service de référence et le service

de réanimation (y compris *via* la régulation médicale en préhospitalier) est un enjeu majeur en termes thérapeutique mais aussi d'orientation. La prise en charge en urgence repose sur l'évaluation des grands cadres étiologiques parmi lesquels les infections, et plus particulièrement bactériennes, figurent au premier plan. La plupart des diagnostics peuvent être obtenus grâce à des tests non invasifs. Si l'introduction de la VNI a permis d'améliorer le pronostic de certains patients, elle ne remplace pas l'intubation/ventilation mécanique qui peut s'avérer nécessaire d'emblée ou secondairement. Dans ce dernier cas, si elle fait suite à un échec de la VNI, elle doit être décidée le plus précocement possible. Enfin, ce qui permet de réduire la mortalité n'est pas le fait d'avoir bénéficié d'un Lavage Broncho-Alvéolaire mais d'avoir au final obtenu un diagnostic avec ou sans LBA.

Références

1. Azoulay E., Thiéry G., Chevret S., Moreau D., Darmon M., Bergeron A., Yang K., Meignin V., Ciroldi M., Le Gall J.R., Tazi A., Schlemmer B. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine*, 2004 ; 83 : 360-70.
2. Lasry S., Maitre B. Manifestations respiratoires chez l'immunodéprimé non VIH. EMC. Traité de Médecine Akos, 2008 ; 6-0750.
3. Azoulay E., Schlemmer B. Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med*, 2006 ; 32 : 808-22.
4. Schnell D., LeGoff J., Azoulay E. Infections respiratoires grippales chez les patients immunodéprimés. *Réanimation*, 2009 ; 18 : 301-8.
5. Vincent F., Lemiale V., Bruneel F., Darmon M., Gonzalez F., Kouatchet A., Mokart D., Pène F., Rabbat A., Cohen Y., Azoulay E. Prise en charge thérapeutique des manifestations pulmonaires à la phase aiguë des leucémies aiguës myéloïdes. *Revue des maladies respiratoires*, 2012 ; 29 : 742-55.
6. Moreau A.S., Lengline E., Seguin A., Lemiale V., Canet E., Raffoux E., Schlemmer B., Azoulay E. Respiratory events at the earliest phase of acute myeloid leukemia. 2014 ; 55(11) : 2556-63.
7. Schnell D., Mayaux J., Lambert J., Roux A., Moreau A.S., Zafrani L., Canet E., Lemiale V., Darmon M., Azoulay E. Clinical assessment for identifying causes of acute respiratory failure in cancer patients. *Eur Respir J* 2013 ; 42 : 435-43.
8. Azoulay E., Afessa B. The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intensive Care Med*, 2006 ; 32 (1) : 3-5.
9. Blot F., chalumeau-Lemoine L., Marty A., Chtara K., Bouzidi H., Stoclin A. Diagnostic strategy for oncology patients with acute respiratory failure. *Minerva Anesthesiol*, 2012 ; 78(12) : 1404-14.
10. Azoulay E., Mokart D., Lambert J., Lemiale V., Rabbat A., Kouatchet A., Vincent F., Gruson D., Bruneel F., Epinette-Branche G., Lafabrie A., Hamidfar-Roy R., Cracco C., Renard B., Tonnelier J.M., Blot F., Chevret S., Schlemmer B. Diagnostic Strategy for Hematology and Oncology Patients with Acute Respiratory Failure Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* , 2010 ; 182 : 1038-46.
11. Cuvelier A., Muir J.F. Détresse respiratoire hypoxémique : la VNI protège les patients fragiles. *Revue des maladies respiratoires*, 2003 ; 20 : 33-63.