



HAL
open science

Place du lavage broncho-alvéolaire dans l'exploration d'une pneumopathie de l'immunodéprimé

O. Georges, K. Risso, V. Lemiale, F. Schlemmer

► To cite this version:

O. Georges, K. Risso, V. Lemiale, F. Schlemmer. Place du lavage broncho-alvéolaire dans l'exploration d'une pneumopathie de l'immunodéprimé. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2020, 37, pp.652 - 661. 10.1016/j.rmr.2020.06.016 . hal-03492008

HAL Id: hal-03492008

<https://hal.science/hal-03492008>

Submitted on 26 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Place du LBA dans l'exploration d'une pneumopathie de l'immunodéprimé*

The place of BAL in the diagnosis of pneumonia in the immunocompromised patient.

O. Georges¹, K. Risso², V. Lemiale³, F. Schlemmer^{4,5,†}

1- Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire, CHU Amiens – Picardie, 80 000 Amiens

2- Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital l'Archet, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, 06200 Nice, France.

3- Service de Réanimation Médicale, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Saint Louis, Université Paris Diderot, 75010 Paris, France

4- Unité de Pneumologie, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, DHU A-TVB, Université Paris Est Créteil, 94010 Créteil, France

5- INSERM U955 – Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Université Paris Est Créteil, 94010 Créteil, France

Titre court :

LBA et pneumopathie de l'immunodéprimé

† Auteur correspondant

F. Schlemmer⁴

INSERM U955 – Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Université Paris Est Créteil, 94010 Créteil, France

Adresse e-mail : frederic.schlemmer@aphp.fr)

Reçu le : 16.02.19

Accepté le : 05.06.20

Déclaration de liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

* Cette mise au point a été rédigée à l'occasion de la communication de Karine Risso et Virginie Lemiale lors des 5es journées du Groupe pour la Recherche et l'Enseignement en Pneumo-Infectiologie (GREPI) de la Société de Pneumologie de Langue Française.

Résumé

Introduction – Le lavage broncho-alvéolaire était jusqu'à présent considéré comme l'examen de référence pour explorer une pneumopathie de l'immunodéprimé, et reste probablement largement pratiqué. Suite à l'avènement de nouveaux outils diagnostiques microbiologiques applicables à des prélèvements obtenus de manière non invasive, la place prépondérante du LBA dans cette indication semble être plus discutable qu'il n'y paraît.

État des connaissances – Les études disponibles s'accordent sur une tolérance clinique acceptable du LBA pratiqué chez des patients immunodéprimés. La rentabilité diagnostique du LBA chez l'immunodéprimé, bien qu'imparfaite et variable selon la pathologie sous-jacente et les études, n'est plus à démontrer. Elle doit malgré tout être mise en balance avec celle des outils microbiologiques non invasifs, largement disponibles et performants. L'intérêt du LBA reste cependant important pour le diagnostic des infections fongiques (aspergillose pulmonaire invasive et pneumocystose notamment) et des étiologies non infectieuses, également fréquentes, des pneumopathies de l'immunodéprimé.

Conclusion – La place du LBA dans l'exploration d'une pneumopathie de l'immunodéprimé ne se conçoit que dans le cadre d'une réflexion structurée, en tenant compte des performances diagnostiques des tests microbiologiques non invasifs et du large champ étiologique des atteintes pulmonaires survenant dans ce contexte.

Mots clés : lavage broncho-alvéolaire, pneumonie, immunodépression, diagnostic, endoscopie bronchique

Summary

The place of BAL in the diagnosis of pneumonia in the immunocompromised patient.

Introduction – Bronchoalveolar lavage (BAL) was previously considered as the standard diagnostic procedure to investigate pneumonia occurring in immunocompromised patients, and it is probably still widely used. However, the development of new microbiological diagnostic tools, applicable to samples obtained non-invasively, leads to questioning of the predominant place of BAL in this situation.

Background – The available studies agree on the acceptable tolerance of BAL performed in immunocompromised patients. Although imperfect, the diagnostic yield of BAL in immunocompromised patients is well established, but it may vary between studies depending on the underlying disease. However, it must also be compared to the yield of non-invasive microbiological tools, now widely available and effective. The position of BAL remains important both for the diagnosis of fungal infections (invasive aspergillosis, pneumocystis pneumonia) and non-infectious lung diseases both of which occur frequently in immunocompromised patients.

Conclusion – The place of BAL in the diagnostic work-up of pneumonia occurring in immunocompromised patients must be considered in the framework of a structured consideration, taking into account the diagnostic performance of non-invasive microbiological tests and the broad spectrum of lung diseases occurring in this context.

Keywords: bronchoalveolar lavage, pneumonia, immunosuppression, diagnosis, bronchoscopy

Introduction

Les patients immunodéprimés constituent une population très hétérogène dont la taille et la diversité ne cessent de croître du fait de l'essor constant de la transplantation d'organes, de l'utilisation toujours plus large de thérapies immunosuppressives, tant dans le domaine de

l'onco-hématologie que des maladies systémiques et inflammatoires chroniques, du développement de nouvelles molécules immunomodulatrices, volontiers pourvoyeuses de complications pulmonaires, infectieuses ou non, ou encore de l'amélioration globale de la prise en charge de ces patients. L'immunodépression, d'origine constitutionnelle (déficits immunitaires primitifs) ou beaucoup plus fréquemment acquise et multifactorielle, sera de type, de profondeur et de durée variables, exposant le patient à des risques infectieux spécifiques. Les atteintes respiratoires sont une problématique récurrente chez ce type de patients et notamment les infections respiratoires basses qui constituent la première cause d'hospitalisation pour infection, quelle que soit la cause de l'immunodépression, et une cause encore trop fréquente de mortalité, variable selon le terrain sous-jacent et l'agent infectieux responsable(1). Une caractéristique partagée par l'ensemble des profils de patients immunodéprimés est la sévérité potentielle des atteintes pulmonaires. En hématologie, la pathologie infectieuse pulmonaire représente la première cause de mortalité non liée à l'hémopathie elle-même(2,3). Bien que ces données ne puissent sans doute pas être extrapolées à l'ensemble des patients immunodéprimés, il semblerait que le pronostic de ces atteintes soit plus sombre en l'absence de diagnostic infectieux précis, ou en cas de retard au diagnostic(4).

Ainsi, chez ces patients immunodéprimés, extrêmement hétérogènes, l'identification rapide du ou des microorganisme(s) potentiellement responsable(s) d'une pneumopathie revêt un enjeu fondamental. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) restait, de manière quasi dogmatique, l'examen de référence dans ce contexte(5,6). Cependant, les progrès récents de la microbiologie, tels que l'avènement de nouvelles méthodes d'identification rapide de pathogènes par biologie moléculaire (PCR multiplex virales et bactériennes, PCR fongiques, etc.) ou d'autres tests microbiologiques indirects (antigénémies, (1-3)- β -D-glucane, etc.), applicables à différents types de prélèvements obtenus de manière invasive ou non (sang, expectoration, sécrétions naso-pharyngées, LBA, etc.), ont révolutionné le

diagnostic de certaines infections. De ce fait, il semble logique de faire un point actualisé sur les données permettant de juger de l'intérêt et des limites du LBA face aux examens non invasifs au cours de la prise en charge d'une atteinte respiratoire aiguë de l'immunodéprimé. Il faut noter que les données de la littérature sur le sujet sont issues d'études portant majoritairement sur des patients d'onco-hématologie et qu'il n'est donc pas possible de les extrapoler sans aucune limite à certaines populations très spécifiques de patients immunodéprimés.

Tolérance clinique du LBA

L'intérêt d'une stratégie non invasive pour explorer une pneumopathie de l'immunodéprimé est de s'affranchir de l'éventuelle iatrogénie associée à la réalisation d'une endoscopie bronchique (EB) avec LBA, redoutée chez ces patients fragiles. Dans ce contexte, les données de la littérature montrent un taux de complications de l'EB avec LBA aux alentours de 5 à 11%(7–11). Lorsque le geste est entouré des précautions de bonne pratique (transfusion plaquettaire en cas de thrombopénie profonde et opérateur entraîné notamment), l'essentiel des complications décrites relève d'une majoration transitoire de l'oxygène-dépendance. Par conséquent, le choix du support ventilatoire adapté (oxygénothérapie à haut débit ou non, ventilation non invasive, ventilation invasive) semble important, de même que la réalisation de la procédure dans un lieu adapté à ce choix (*i.e.* en secteur de soins intensifs ou en réanimation si besoin). Concernant les patients immunodéprimés en détresse respiratoire aiguë, Azoulay *et al.* rapportaient, dans une étude observationnelle prospective portant sur 128 patients d'onco-hématologie admis en unité de soins intensifs (USI), une détérioration respiratoire post-LBA chez 49% (22/45) des patients non préalablement intubés et un recours à la ventilation mécanique dans 36% (16/45) des cas, sans impact de la réalisation de l'EB avec LBA sur la mortalité hospitalière(7). Dans un essai randomisé contrôlé comparant une stratégie diagnostique

non invasive exclusive à une stratégie diagnostique non invasive couplée à la réalisation précoce d'une EB avec LBA, Azoulay *et al.* n'avaient pas observé de différence entre les deux groupes en termes de recours à la ventilation mécanique (respectivement 39% et 35% des cas) ou de mortalité intra-hospitalière(8). Dans une cohorte de 169 patients de réanimation, Cracco *et al.* retrouvaient une majoration des besoins en oxygène après la réalisation d'une EB dans 35% des cas, conduisant dans 15% des cas à l'intubation oro-trachéale(9). L'existence d'une immunodépression était significativement associée à une majoration du risque relatif d'intubation oro-trachéale en analyse multivariée (OR 5,4, IC 95% : 1,7-17,2 ; p = 0,004) et correspondait au principal facteur de risque. Plus récemment, Bauer *et al.* ont étudié la rentabilité diagnostique et le pronostic de l'EB à partir d'une cohorte prospective internationale de patients immunodéprimés admis en unité de soins intensifs pour une détresse respiratoire aiguë, tous explorés par des tests diagnostiques non invasifs(11). Parmi 1587 patients analysés, une EB a été pratiquée chez 618 (39%) d'entre eux avec la réalisation d'un LBA dans plus de 90% des cas. La réalisation de l'EB, pratiquée en 1^{ère} intention dans 45% des cas et dans 61% des cas chez des patients intubés, s'associait à une dégradation de l'état respiratoire dans 11% des cas et l'EB était associée à une mortalité en USI (40% versus 28% ; p<0.0001) et à une mortalité intra-hospitalière (49% versus 41% ; p=0.003) plus importantes, le surrisque de mortalité intra-hospitalière persistant après ajustement par un score de propension (OR 1.41, IC95% 1.08-1.81). Il est important de noter que les patients ayant eu une EB étaient plus jeunes, avec une durée d'évolution des symptômes plus importante et un délai d'admission en USI depuis leur admission hospitalière initiale plus long, qu'ils étaient plus volontiers atteints d'hémopathies malignes, greffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH), transplantés d'organe solide et sous traitements immunosuppresseurs, et qu'ils avaient des scores de sévérité plus élevés et des présentations cliniques et une prise en charge apparemment plus complexes que les patients n'ayant pas eu d'EB. Logiquement, les auteurs concluaient que, bien que l'EB puisse elle-même augmenter le risque de décès dans cette population, la

réalisation d'une EB pourrait être un marqueur de sévérité de la maladie ou de diagnostic(s) sous-jacent(s) de plus mauvais pronostic ou sans thérapeutique efficace, ou que d'autres facteurs confondants associés à la réalisation de l'EB aient pu ne pas avoir été pris en compte.

La décision de réaliser un LBA doit donc prendre en compte le risque d'aggravation respiratoire et d'admission éventuelle en USI, si celle-ci fait bien partie du projet de soins du patient.

Rentabilité diagnostique du LBA

De nombreuses études ont été réalisées sur le sujet. Elles sont pour la plupart rétrospectives et concernent majoritairement des patients d'onco-hématologie, toutes pathologies confondues (hémopathies myéloïdes ou lymphoïdes, greffes de CSH ou neutropénies ; en secteur conventionnel, en soins continus ou en réanimation), et à moindre degré des patients VIH+ ou sous immunosuppresseurs, transplantés d'organes solides ou non(7,8,10–21). Le rendement microbiologique du LBA variait, selon les séries, de 30 à 65%, les résultats du LBA générant des modifications thérapeutiques dans 26% à 75% des cas. En 2015, Chellapandian *et al.* proposaient une méta-analyse colligeant les données de 72 études évaluant les performances diagnostiques du LBA au sein d'une population de patients d'onco-hématologie, 86% de ces études incluant des patients greffés de CSH(10). La proportion de procédures menant à un diagnostic était de 53%, dont 49% de diagnostic infectieux. Ces chiffres sont assez comparables à ceux de l'étude rétrospective de Sakata *et al.* publiée en 2017 qui, d'après les résultats de 179 LBA réalisés au sein d'une population de patients greffés de CSH, retrouvait un rendement microbiologique de 40%(21). Les résultats du LBA conduisaient à une modification thérapeutique dans 31% des cas. Dans ces études, la quasi-totalité des patients recevaient une antibiothérapie avant la réalisation du LBA, ce qui modifie certainement la rentabilité diagnostique microbiologique de

l'examen. Le délai de réalisation du LBA pourrait également influencer, au moins dans certains contextes, la rentabilité des prélèvements. En 2010, Shannon *et al.* décrivaient ainsi, dans une étude rétrospective portant sur près de 600 LBA réalisés chez des patients greffés de CSH, une rentabilité du LBA plus de deux fois plus importante lorsqu'il était réalisé avant le quatrième jour d'hospitalisation (73% vs 31%, $p < 0.0001$) avec un maximum de rentabilité (75%) s'il était effectué dans les 24 premières heures(19).

Il paraît important de souligner l'intérêt de la réalisation d'un scanner thoracique pour l'exploration d'une pneumopathie de l'immunodéprimé, et notamment préalablement à la réalisation d'une EB avec LBA. En effet, bien que le scanner thoracique ne semble pouvoir orienter le diagnostic étiologique que dans certains cas stéréotypés (*e.g.* nodule(s) avec signe du halo en cas d'infection fongique invasive chez un neutropénique, verre dépoli en cas de pneumocystose chez un patient à risque sans prophylaxie, etc.)(22,23), il révélera souvent des anomalies non visibles sur une radiographie standard et parfois évocatrice, en sus des données cliniques, de certains types d'infections ou d'une origine non infectieuse de l'atteinte respiratoire, en précisant le type de lésions élémentaires et leur topographie. L'intérêt du scanner thoracique dans ce contexte n'est pas spécifiquement évalué dans les études sur le sujet mais il est vraisemblable qu'en permettant de mieux cibler le site de réalisation des prélèvements réalisés au cours de l'EB, il améliore la rentabilité diagnostique du LBA, notamment en cas d'anomalies focales.

Place du LBA face aux outils microbiologiques non invasifs

Outre la rentabilité microbiologique brute du LBA, il convient de redéfinir, dans le contexte actuel, la place de cet examen face aux différentes stratégies non invasives actuellement disponibles en pratique courante. En 2010, Azoulay *et al.* ont rapporté les résultats d'une étude randomisée prospective portant sur une population de 219 patients immunodéprimés (onco-hématologie) admis en réanimation pour détresse respiratoire

aiguë(8). Un groupe de patients bénéficiait d'une fibroscopie bronchique avec LBA, associée à un large panel d'examen non invasifs prédéfinis; l'autre groupe bénéficiait, en première intention, uniquement des explorations non invasives. Le LBA permettait l'obtention d'un diagnostic dans 54% des cas, conformément aux données de la littérature, mais ne constituait l'unique élément diagnostique que dans 18% des cas. Ainsi, seulement 19 patients n'auraient pas eu d'identification microbiologique si un LBA n'avait pas été pratiqué et la proportion de patients n'ayant pas de diagnostic établi était proche de 20% dans les deux groupes, sans différence significative. L'impact thérapeutique du LBA semblait mineur dans cette étude puisqu'il n'existait aucune différence significative en termes de modification thérapeutique entre les 2 groupes. Ainsi, à titre de comparaison, les résultats du LBA influençaient une modification de traitement chez 34 patients, soit 32,7% des cas (11 introductions de traitement, 10 arrêts de traitement et 13 désescalades thérapeutiques) tandis que la stratégie non invasive conduisait à une adaptation thérapeutique chez 44% des patients. Enfin, cette étude soulignait l'intérêt du LBA en cas de suspicion de pneumocystose, car le délai diagnostique passait de 3 jours pour les techniques non invasives à seulement 24h pour le LBA. Dans l'étude de Bauer *et al.*, l'EB était diagnostique dans 49% des cas, à elle seule dans 27% des cas, avec un impact thérapeutique dans 38% des cas(11). Dans le groupe EB, malgré un plus grand nombre d'EB réalisées avant l'admission en USI, la cause de la détresse respiratoire aiguë était moins fréquemment identifiée à l'admission en USI et les tests non invasifs pratiqués étaient moins rentables. L'EB permettait au final d'obtenir une proportion de cas sans diagnostic identique à celle des patients du groupe non-EB, ce qui suggère donc son intérêt chez des patients « pré-sélectionnés », les critères de sélection, sans doute actuellement subjectifs, devant encore être précisés.

Sakata *et al.* soulignaient quant à eux, dans leur étude rétrospective, la mise en échec fréquente des examens non invasifs (8). La culture du LBA permettait notamment la mise

en évidence de *Pseudomonas aeruginosa* chez 14 patients, contre un seul ECBC positif, 5 *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline contre 4 ECBC positifs, et 5 *Legionella pneumophila* pour 2 antigénuries légionelle positives sur les 3 réalisées. Sur 26 ECBC analysés (contre 179 LBA), seulement 10 ECBC avaient permis de mettre en évidence un pathogène et seulement 3 d'entre eux étaient concordant avec les résultats du LBA. L'obtention de crachats de bonne qualité, et donc microbiologiquement potentiellement rentables, est en effet une problématique connue et décrite dans la littérature. Ainsi, dans une étude américaine prospective multicentrique récente ayant inclus 2488 patients non immunodéprimés hospitalisés pour une pneumopathie supposée d'origine infectieuse communautaire, Jain *et al.* rapportaient l'obtention d'expectorations dites de « haute qualité » chez moins de 11% des patients (272/2488), avec une rentabilité bactériologique médiocre respectivement de 11% et 23% selon que le prélèvement était réalisé après ou avant l'initiation d'une antibiothérapie probabiliste(24). Il est vraisemblable que la rentabilité de l'ECBC chez le patient immunodéprimé soit identique voire encore moins bonne en raison de l'antibiothérapie préalable quasi constante. Enfin, on retiendra que l'absence de détection de certains virus, grippaux notamment, dans les prélèvements nasopharyngés ne permet pas d'affirmer formellement leur absence au niveau de l'arbre respiratoire bas(25), du fait notamment de la sensibilité variable des différents tests diagnostiques disponibles et de l'absence de contrôle de la qualité du prélèvement (présence de cellules respiratoires) inclus dans ces tests.

En 2013, la *British Thoracic Society* recommandait que l'EB avec LBA soit considérée chez les patients immunodéprimés afin d'obtenir des informations diagnostiques lorsque l'obtention d'un diagnostic par des tests non invasifs paraît peu probable (Grade C)(26). En 2016, un panel d'experts français, tout en soulignant que la recherche d'une étiologie devait être un objectif primordial de la prise en charge des détresses respiratoires des patients immunodéprimés et neutropéniques, recommandaient que l'analyse précise du

terrain, de l'immunodépression, de l'anamnèse et du tableau clinique serve à définir une probabilité pré-test permettant de mieux préciser le rôle respectif des explorations non-invasives ou invasives, EB notamment(27).

Cas particulier de l'aspergillose invasive et de la pneumocystose

La réalisation d'un LBA semble particulièrement intéressante pour le diagnostic d'infection fongique invasive (IFI) et notamment pour le diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive (API). En effet, dans la cohorte de Sakata *et al.*, le LBA permettait la mise en évidence d'*Aspergillus* chez 20 patients contre seulement 5 positivités de l'antigénémie aspergillaire (antigène galactomannane, GM)(21). Cette tendance était également retrouvée dans une étude de cohorte rétrospective de Svensson *et al.* incluant 131 patients d'hématologie pour lesquels le LBA était le seul élément diagnostique d'API dans 43% des cas diagnostiqués(28). L'usage répété d'antifongiques, à visée prophylactique ou thérapeutique, chez les patients d'hématologie les plus à risque, expliquerait au moins en partie la sensibilité diminuée de l'antigénémie aspergillaire chez ces patients, la recherche d'antigène GM dans le LBA gardant cependant une sensibilité satisfaisante dans ce contexte(29). Dans une série autopsique portant sur 69 patients de réanimation présentant des profils d'immunodépression cette fois-ci plus variés (hémopathie, chimiothérapie, transplantation d'organes solides et corticothérapie notamment), Meersseman *et al.* décrivaient également des performances nettement supérieures du LBA pour le diagnostic d'API, avec une positivité de l'antigène GM dans le LBA de 23 patients contre 11 antigénémies aspergillaires positives pour un total de 26 API prouvées, soit une sensibilité de l'antigène GM dans le LBA de 88% contre 42% dans le sérum(30). A contrario, bien que toujours soumise à la qualité des échantillons obtenus, la sensibilité de l'analyse des expectorations, lorsqu'elles peuvent être obtenues, semble assez comparable à celle du LBA. Ainsi, en 2011, Bergeron *et al.* décrivaient, dans une étude

s'intéressant à 57 patients immunodéprimés atteints d'API, une positivité de l'examen mycologique des crachats pour 75% des échantillons analysés(31).

Concernant les tests microbiologiques indirects pouvant être utilisés tant sur le liquide de LBA que sur des prélèvements non invasifs (sang, expectoration, etc.), le dosage des (1-3)- β -D-glucanes sériques, composants de la paroi cellulaire de différents champignons (*Aspergillus sp.*, *Candida sp.*, *Pneumocystis jirovecii*, *Histoplasma capsulatum*, etc.), bien que d'une grande sensibilité, reste peu utilisé pour le diagnostic d'API du fait d'une spécificité trop faible(32,33). Par contre, l'utilisation de PCR, ciblant *Aspergillus*, *Mucorales* ou pan-fongiques, tend à se généraliser après qu'il ait été démontré qu'elles pouvaient notamment permettre d'anticiper de plusieurs jours le diagnostic d'IFI ou d'améliorer l'identification de l'espèce fongique(34,35). Au final, bien que l'analyse de prélèvements obtenus de manière non invasive, incluant l'utilisation de tests microbiologiques indirects, puisse dans un certain nombre de cas permettre de porter un diagnostic d'IFI, la réalisation d'un LBA semble toujours devoir être rapidement discutée lorsque de telles infections sont suspectées.

Concernant le diagnostic de pneumocystose, les prélèvements respiratoires les plus fréquemment utilisés sont le liquide de LBA (ou à défaut de l'aspiration trachéo-bronchique), à l'heure actuelle toujours considéré comme le prélèvement de référence, et l'expectoration induite, dont l'intérêt pour le diagnostic de pneumocystose, établi depuis longtemps chez les patients VIH+, a également pu être suggéré chez les patients immunodéprimés non VIH dans une étude rétrospective observationnelle(36). Bien que moins invasive que le LBA, l'expectoration induite nécessite une préparation par aérosol de sérum salé hypertonique parfois mal tolérée. L'aspiration nasopharyngée ne semble être une alternative diagnostique que si elle est couplée à la biologie moléculaire, sa rentabilité restant limitée par la faible charge fongique dans ce type de prélèvement(37,38).

La mise en évidence, dans les sécrétions respiratoires, de kystes et de formes trophiques de *Pneumocystis jirovecii* par immunofluorescence (*gold standard*) était jusqu'à récemment considérée comme la technique diagnostique la plus sensible. Cependant, la pneumocystose survient maintenant plus fréquemment chez des patients immunodéprimés non VIH chez lesquels elle se caractérise par une atteinte volontiers pauci-kystique rendant son diagnostic direct plus difficile. Ceci justifie l'intérêt récemment porté aux tests diagnostiques indirects, notamment à la biologie moléculaire qui offre la possibilité de remédier au défaut de sensibilité de l'immunofluorescence dans les formes pauci-kystiques de pneumocystose(39,40). La PCR *Pneumocystis* a une excellente valeur prédictive négative (100 %) mais ne permet malheureusement pas, malgré l'utilisation de techniques de PCR en temps réel quantitatives (qPCR), de systématiquement discerner une colonisation d'une infection, faute de seuil discriminant unique identifiable(40–45). Ainsi, dans une étude rétrospective retrouvant des charges fongiques plus élevées chez les patients VIH+ que chez les immunodéprimés non VIH, il n'existait une valeur seuil unique de qPCR permettant de distinguer colonisés et infectés que pour les patients VIH positifs, avec, comme dans la plupart des autres études, deux valeurs seuils supérieures et inférieures chez les immunodéprimés non VIH(46). Le dosage des (1-3)- β -D-glucanes sériques paraît alors intéressant en cas de doute diagnostique (*i.e.* résultat de qPCR situé entre les 2 seuils), cette situation étant en pratique assez fréquente chez l'immunodéprimé non VIH. Plusieurs études s'accordent en effet sur l'excellente sensibilité de ce test pour le diagnostic de pneumocystose. Une étude prospective observationnelle évaluant le dosage des (1-3)- β -D-glucanes sériques dans une population d'immunodéprimés non infectés par le VIH a ainsi montré une sensibilité de 100 % et une spécificité de 80 % avec un seuil de 15,6 pg.mL⁻¹ pour le diagnostic de pneumocystose(41). Deux études plus récentes ont souligné l'intérêt probable de coupler la qPCR au dosage sérique de (1-3)- β -D-glucanes afin de distinguer infection et colonisation(47,48). L'intérêt d'un dosage des (1-3)- β -D-glucanes dans le liquide de LBA semble assez proche de celui du dosage sérique pour le

diagnostic de pneumocystose avec une sensibilité excellente mais une faible spécificité(49–52).

Rentabilité du LBA selon la pathologie sous-jacente

L'une des limites à la réalisation d'un LBA pour l'exploration d'une pneumopathie de l'immunodéprimé pourrait être liée à la nature même de la pathologie sous-jacente qui semble influencer significativement la rentabilité de l'analyse microbiologique du LBA. En 2000, dans une étude prospective monocentrique portant sur 93 patients neutropéniques (définis par un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 1000/\text{mm}^3$) admis en soins intensifs pour une détresse respiratoire aiguë fébrile, Gruson *et al.* observaient un rendement microbiologique global variable selon l'étiologie de la neutropénie, allant de 38% dans le sous-groupe ayant bénéficié d'une greffe de CSH, à 63% chez les patients atteints de neutropénie chimio-induite(53). En 2008, Rabbat *et al.* rapportaient quant à eux les résultats de 121 LBA pratiqués chez 175 patients immunodéprimés également admis en réanimation pour une détresse respiratoire aiguë : la rentabilité diagnostique du LBA (pratiqué en l'absence de diagnostic obtenu avec les tests non invasifs préalablement réalisés) était de 47% chez les patients atteints de leucémie aigue myéloïde (LAM) et de 50% chez les patients atteints d'hémopathie lymphoïde, avec cependant un taux d'identification microbiologique, tous germes confondus, de 23% pour les LAM contre 41% au cours pour les hémopathies lymphoïdes ($p < 0,005$)(54). De plus, chez les patients atteints de LAM, la rentabilité microbiologique du LBA était significativement inférieure si le LBA était réalisé lors de la période de chimiothérapie d'induction comparativement aux autres périodes (diagnostic, consolidation, rechute, allogreffe de CSH), ou en cas de neutropénie ($\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$).

Dans le domaine spécifique du diagnostic d'API, cette notion a été confortée et complétée par Bergeron *et al.* en 2012 qui ont étudié les données recueillis prospectivement de 55

patients d'hématologie atteints d'API certaine ou probable, et présentant différents profils de pathologies hématologiques (leucémies aiguës, allogreffes de CSH ou autres hémopathies) et différentes profondeurs de neutropénie (leucocytes sanguins $<100/mm^3$ ou $>100/mm^3$)(55). L'analyse des résultats suggérait une rentabilité des examens invasifs pour le diagnostic d'API d'autant plus intéressante qu'il s'agissait de patients peu neutropéniques (leucocytes $>100/mm^3$) et non atteints de leucémie aiguë. Cependant, ces éléments restent controversés puisque, dans leur méta-analyse de 2013 incluant 783 patients d'hématologie, Heng *et al.* n'identifiaient pas la neutropénie comme facteur indépendant de rentabilité du LBA(56).

Étiologies non infectieuses

S'intéresser aux atteintes respiratoires basses des patients immunodéprimés nécessite une réflexion globale et doit conduire à considérer l'ensemble des diagnostics différentiels de la pathologie infectieuse. En effet, qu'elles soient d'origine tumorale, toxique, inflammatoire, cardiologique, dysimmunitaire et/ou hémorragique, ces atteintes respiratoires, pouvant être directement liées à la pathologie sous-jacente ou aux traitements administrés, peuvent mimer une pneumopathie infectieuse et sont souvent des diagnostics d'élimination. Dans ce domaine, le LBA peut donc fournir des données essentielles et permettre la correction d'un diagnostic. Dans l'étude d'Azoulay *et al.*, le LBA était l'unique élément diagnostique chez 19 patients et avait notamment permis la mise en évidence d'une hémorragie intra-alvéolaire et de deux infiltrations parenchymateuses malignes(8). Dans l'étude de Rabbat *et al.*, un diagnostic « non infectieux » était également porté chez 24% des patients atteints de LAM (leucostase pulmonaire, hémorragie intra-alvéolaire)(54). Enfin, dans la méta-analyse de Chellapandian *et al.*, le LBA permettait de porter un diagnostic « non infectieux » dans 7% des cas(10). Outre la documentation microbiologique éventuelle, d'autres éléments du LBA peuvent en effet orienter vers une pneumopathie d'origine infectieuse, ou non. Dans une étude prospective observationnelle,

Stolz *et al.* ont ainsi évalué, entre autre, la cytologie du LBA comme facteur prédictif d'une étiologie infectieuse à la pneumopathie de patients immunodéprimés : un taux de polynucléaires neutrophiles dans le LBA supérieur à 20 % était corrélé au diagnostic de pneumopathie bactérienne avec une sensibilité de 79 % et une spécificité de 82 % (AUC 0,818 ; IC 95% : 0,700-0,935 ; $p < 0,001$)(57). Ce critère ne permet pas de poser avec certitude un diagnostic de pneumopathie bactérienne mais apporte un élément d'orientation important à prendre en compte en l'absence de documentation microbiologique.

A contrario, certaines anomalies cytopathologiques peuvent être des arguments supplémentaires voire des critères diagnostiques formels (hémorragie intra-alvéolaire, protéinose alvéolaire, cellules tumorales, etc.) en faveur d'étiologies non infectieuses à la pneumopathie. Ces dernières devront donc être suspectées en fonction du contexte clinique et devant des anomalies radiologiques parfois évocatrices, et recherchées en s'aidant parfois de colorations spécifiques (colorations de Perls, Periodic Acid Schiff, etc.) ou d'analyses complémentaires (immunophénotypage lymphocytaire, recherche de clonalité, etc.) sur le liquide de LBA. Une attention particulière devra être portée aux traitements administré(s) préalablement à l'apparition de l'atteinte respiratoire, notamment ceux particulièrement pourvoyeurs de pneumopathies médicamenteuses, immuno-allergiques ou toxiques, tels que : chimiothérapie(s) (bléomycine, busulfan, cytosine arabinoside, gemcitabine, méthotrexate, oxaliplatine, taxanes, pemetrexed, etc.), thérapies ciblées (inhibiteurs de tyrosine kinase, bevacizumab, cetuximab, idelalisib, rituximab, tocilizumab, trastuzumab, etc.), immunothérapies (interférons, anti-TNF α , inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (anti-PD1/anti-PD-L1 ; anti-CTLA4)), immunosuppresseurs (évérolimus, sirolimus, aziathoprine, leflunomide, etc.), ou autres traitements pneumotoxiques bien connus (amiodarone, furadantine, statines, G-CSF, etc.)(58–62). Bien que la cytologie du LBA puisse varier selon les mécanismes physiopathologiques impliqués, le traitement responsable et/ou l'existence éventuelle d'une infection

concomitante, l'existence d'une alvéolite à prédominance lymphocytaire, notamment si elle s'associe à une augmentation relative des éosinophiles et/ou mastocytes, et l'absence de mise en évidence de pathogène pouvant expliquer l'atteinte pulmonaire, seront des arguments indéniables en faveur de l'imputabilité d'un traitement dans l'atteinte respiratoire. Dans tous les cas, la rentabilité microbiologique imparfaite du LBA et des tests microbiologiques non invasifs devra être prise en compte dans la gestion de l'antibiothérapie, voire de la corticothérapie systémique parfois indiquée, chez ces patients.

Conclusion

La place du LBA dans l'exploration d'une pneumopathie survenant chez un patient immunodéprimé ne se conçoit que dans le cadre d'une réflexion structurée au sein de laquelle l'intégralité des déterminants devra être prise en compte. L'histoire de la maladie, le type et le degré d'immunodépression sous-jacente, les traitements, anti-infectieux ou non, préalablement administrés, les données cliniques, biologiques et radiologiques du patient sont autant d'éléments pouvant permettre d'orienter le diagnostic étiologique d'une pneumopathie survenant chez un patient immunodéprimé. Le LBA a été pendant de nombreuses années considéré comme la pierre angulaire de l'exploration des pneumopathies de l'immunodéprimé « tout venant » mais son intérêt semble aujourd'hui pouvoir être rediscuté suite à l'essor de nouveaux tests microbiologiques non invasifs performants et des données accumulées au fil des ans au sein de cette population très hétérogène de patients. Cependant, les explorations non invasives peuvent être prises à défaut, et certaines indications du LBA (suspicion de pneumocystose ou plus largement d'infection fongique invasive, d'hémorragie intra-alvéolaire ou de toxicité médicamenteuse notamment) restent indéniables. La réalisation d'une EB avec LBA doit toujours être discutée rapidement, idéalement de manière collégiale, et le cas échéant

pratiquée par un opérateur expérimenté et entourée de toutes les précautions d'usage, afin d'en minimiser les complications et d'en améliorer la rentabilité.

Points forts

- Les atteintes respiratoires basses, d'origine infectieuse ou non, sont très fréquentes et pourvoyeuses d'une importante morbi-mortalité chez les patients immunodéprimés.
- En hématologie, la pathologie infectieuse pulmonaire représente la première cause de mortalité non liée à l'hémopathie elle-même. L'obtention d'un diagnostic infectieux précis et sa rapidité semblent en influencer le pronostic.
- Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) est depuis longtemps considéré comme l'examen de référence pour l'exploration des pneumopathies de l'immunodéprimé.
- Les nouveaux tests microbiologiques, directs (biologie moléculaire) ou indirects (biomarqueurs), applicables à différents types de prélèvements obtenus de manière invasive ou non, ont révolutionné le diagnostic de certaines infections et incitent à remettre en cause la place prépondérante du LBA dans ce contexte d'immunodépression sous-jacente.

Tolérance clinique du LBA

- Le taux de complications liées à la réalisation d'une endoscopie bronchique (EB) avec LBA chez les patients immunodéprimés avoisinerait les 5 à 11%.
- Ces complications sont essentiellement représentées par une majoration transitoire des besoins en oxygène, avec parfois la nécessité d'un recours à la ventilation mécanique.
- La décision de réaliser un LBA doit prendre en compte le risque d'aggravation respiratoire ainsi que le risque d'une admission en réanimation.

Rentabilité diagnostique du LBA

- Le rendement microbiologique du LBA chez l'immunodéprimé varie de 30 à 65% selon les études majoritairement rétrospectives et portant essentiellement sur des patients d'onco-hématologie, et à moindre degré des patients VIH+ ou sous immunosuppresseurs, transplantés d'organes solides ou non.
- Le LBA semble plus rentable s'il est pratiqué précocement.

- Les données d'un scanner thoracique peuvent guider le choix du site de prélèvement et peut-être améliorer la rentabilité du LBA.
- Les résultats du LBA génèrent des modifications thérapeutiques dans 1 à 3 cas sur 4.
- Chez ce type de patients, le large recours à l'antibiothérapie probabiliste semble expliquer, au moins en partie, la modeste rentabilité des cultures microbiologiques.

Place du LBA face aux outils microbiologiques non invasifs

- Dans une étude prospective multicentrique portant sur des patients d'onco-hématologie admis en réanimation pour une détresse respiratoire aigue, une stratégie basée sur l'utilisation exclusive de tests diagnostiques non invasifs offrait une rentabilité diagnostique similaire à une stratégie incluant la réalisation systématique d'une endoscopie bronchique avec LBA.
- D'autres données suggèrent que les tests microbiologiques non invasifs puissent être pris à défaut, limitant l'utilisation systématique d'une stratégie non invasive exclusive.
- Si les tests non invasifs sont pris à défaut, la réalisation d'une EB avec LBA peut permettre d'obtenir un diagnostic dans un nombre significatif de cas.

Cas particuliers de l'aspergillose invasive et de la pneumocystose

- Plusieurs études ont démontré l'apport du LBA, couplé à la détection de fractions antigéniques d'*Aspergillus* (Antigène galactomannane), pour le diagnostic de l'aspergillose pulmonaire invasive.
- Contrairement à l'antigénémie aspergillaire, la recherche d'antigène galactomannane dans le LBA garde une sensibilité intéressante malgré l'emploi d'un traitement antifongique, empirique ou prophylactique.
- Le LBA est toujours considéré comme le prélèvement de référence pour le diagnostic de pneumocystose et la mise en évidence de *P. jirovecii* (kystes, formes trophiques) par immunofluorescence reste à ce jour la technique diagnostique de référence.
- Tenant compte du caractère fréquemment pauci-kystique de l'infection chez les immunodéprimés non VIH, certains tests diagnostiques directs (PCR) ou indirects (β -D-glucanes) sont fréquemment utiles au diagnostic de pneumocystose.

- La PCR *Pneumocystis* sur le liquide de LBA et le dosage des β -D-glucanes sériques ont une excellente valeur prédictive négative permettant le plus souvent d'écarter le diagnostic de pneumocystose.
- Selon le seuil de positivité de la PCR *Pneumocystis*, la réalisation d'un dosage des β -D-glucanes sériques pourra aider le clinicien à distinguer une probable infection d'une colonisation.
- La réalisation d'une expectoration induite et/ou d'un dosage des β -D-glucanes sériques peuvent être proposées en cas de contre-indication à l'endoscopie bronchique avec LBA.

Rentabilité du LBA selon la pathologie sous-jacente

- Le type de pathologie sous-jacente semble pouvoir influencer significativement la rentabilité de l'analyse microbiologique du LBA.
- Les données de la littérature portent uniquement sur les patients d'hématologie : le rendement microbiologique du LBA serait plus important en cas de neutropénie chimio-induite que de greffe de cellules souches hématopoïétiques, en cas d'hémopathie lymphoïde que de leucémie aigue myéloïde, notamment au décours d'une chimiothérapie d'induction ou en cas de neutropénie.

Étiologies non infectieuses

- L'approche diagnostique des pneumopathies de l'immunodéprimé nécessite une réflexion globale et doit conduire à considérer l'ensemble des diagnostics différentiels de la pathologie infectieuse, leurs présentations clinico-radiologiques étant souvent peu spécifiques.
- Une origine médicamenteuse doit systématiquement être évoquée et recherchée (pneumotox.com) compte-tenu de la large utilisation de médicaments potentiellement pneumotoxiques chez ce type de patients.
- L'analyse précise du LBA (aspect macroscopique, cytologie +/- colorations spéciales, analyses complémentaires), couplée à l'éventuelle négativité des recherches microbiologiques, permettra dans un certain nombre de cas de conforter le clinicien en cas de suspicion d'origine non infectieuse à l'atteinte respiratoire.

Références

1. Fanta CH, Pennington JE. Fever and new lung infiltrates in the immunocompromised host. *Clin Chest Med* 1981;2:19–39.
2. Matthay RA, Greene WH. Pulmonary infections in the immunocompromised patient. *Med Clin North Am* 1980;64:529–51.
3. Murray JF, Felton CP, Garay SM, Gottlieb MS, Hopewell PC, Stover DE, et al. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *N Engl J Med* 1984;310:1682–8.
4. Contejean A, Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, et al. Increased mortality in hematological malignancy patients with acute respiratory failure from undetermined etiology: a Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care* 2016;6:102.
5. Walsh FW, Rolfe MW, Rumbak MJ. The initial pulmonary evaluation of the immunocompromised patient. *Chest Surg Clin N Am* 1999;9:19–38.
6. Mayaud C, Cadranel J. A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. *Thorax* 2000;55:511–7.
7. Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, Pene F, Kouatchet A, Bruneel F, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: prospective multicenter data. *Crit Care Med* 2008;36:100–7.
8. Azoulay É, Mokart D, Lambert J, Lemiale V, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1038–46.
9. Cracco C, Fartoukh M, Prodanovic H, Azoulay E, Chenivresse C, Lorut C, et al. Safety of performing fiberoptic bronchoscopy in critically ill hypoxemic patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2013;39:45–52.
10. Chellapandian D, Lehrnbecher T, Phillips B, Fisher BT, Zaoutis TE, Steinbach WJ, et al. Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015;33:501–9.
11. Bauer PR, Chevret S, Yadav H, Mehta S, Pickkers P, Bukan RB, et al. Diagnosis and outcome of acute respiratory failure in immunocompromised patients after bronchoscopy. *Eur Respir J* 2019;54.
12. Verra F, Hmouda H, Rauss A, Lebargy F, Cordonnier C, Bignon J, et al. Bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients. Clinical and functional consequences. *Chest* 1992;101:1215–20.
13. Rañó A, Agustí C, Jimenez P, Angrill J, Benito N, Danés C, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 2001;56:379–87.
14. Hohenadel IA, Kiworr M, Genitsariotis R, Zeidler D, Lorenz J. Role of bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with pneumonia treated with a broad spectrum antibiotic and antifungal regimen. *Thorax* 2001;56:115–20.
15. Murray P, O'Brien M. Pulmonary infiltrates in non-HIV patients. *Thorax* 2001;56:981–2.
16. Hofmeister CC, Czerlanis C, Forsythe S, Stiff PJ. Retrospective utility of bronchoscopy after hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:693–8.
17. Vélez L, Correa LT, Maya MA, Mejía P, Ortega J, Bedoya V, et al. Diagnostic accuracy of bronchoalveolar lavage samples in immunosuppressed patients with suspected pneumonia: analysis of a protocol. *Respir Med* 2007;101:2160–7.
18. Forslöv U, Remberger M, Nordlander A, Mattsson J. The clinical importance of

- bronchoalveolar lavage in allogeneic SCT patients with pneumonia. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:945–50.
19. Shannon VR, Andersson BS, Lei X, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Utility of early versus late fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of new pulmonary infiltrates following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:647–55.
 20. Kottmann RM, Kelly J, Lyda E, Gurell M, Stalica J, Ormsby W, et al. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage: determinants of yield and impact on management in immunosuppressed patients. *Thorax* 2011;66:823.
 21. Sakata KK, Klassen CL, Bollin KB, Grys TE, Slack JL, Wesselius LJ, et al. Microbiologic yield of bronchoalveolar lavage specimens from stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2017;19.
 22. Demirkazik FB, Akin A, Uzun O, Akpınar MG, Ariyürek MO. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. *Diagn Interv Radiol* 2008;14:75–82.
 23. Franquet T, Müller NL, Giménez A, Martínez S, Madrid M, Domingo P. Infectious pulmonary nodules in immunocompromised patients: usefulness of computed tomography in predicting their etiology. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:461–8.
 24. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med* 2015;373:415–27.
 25. Lee N, Ison MG. Diagnosis, management and outcomes of adults hospitalized with influenza. *Antivir Ther* 2012;17:143–57.
 26. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax* 2013;68:1–44.
 27. Schnell D, Azoulay E, Benoit D, Clouzeau B, Demaret P, Ducassou S, et al. Management of neutropenic patients in the intensive care unit (newborns excluded) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPILF). *Ann Intensive Care* 2016;6:90.
 28. Svensson T, Lundström KL, Höglund M, Cherif H. Utility of bronchoalveolar lavage in diagnosing respiratory tract infections in patients with hematological malignancies: are invasive diagnostics still needed? *Ups J Med Sci* 2017;122:56–60.
 29. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2014;59:1696–702.
 30. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:27–34.
 31. Bergeron A, Porcher R, Menotti J, Poirot JL, Chagnon K, Vekhoff A, et al. Prospective evaluation of clinical and biological markers to predict the outcome of invasive pulmonary aspergillosis in hematological patients. *J Clin Microbiol* 2012;50:823–30.
 32. Sulahian A, Porcher R, Bergeron A, Touratier S, Raffoux E, Menotti J, et al. Use and limits of (1-3)- β -d-glucan assay (Fungitell), compared to galactomannan determination (*Platelia Aspergillus*), for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2014;52:2328–33.
 33. He S, Hang JP, Zhang L, Wang F, Zhang DC, Gong FH. A systematic review and

- meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3- β -D-glucan for invasive fungal infection: focus on cutoff levels. *J Microbiol Immunol Infect* 2015;48:351–61.
34. Rickerts V, Mousset S, Lambrecht E, Tintelnot K, Schwerdtfeger R, Presterl E, et al. Comparison of histopathological analysis, culture, and polymerase chain reaction assays to detect invasive mold infections from biopsy specimens. *Clin Infect Dis* 2007;44:1078–83.
 35. Millon L, Larosa F, Lepiller Q, Legrand F, Rocchi S, Daguindau E, et al. Quantitative polymerase chain reaction detection of circulating DNA in serum for early diagnosis of mucormycosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2013;56:95–101.
 36. LaRocque RC, Katz JT, Perruzzi P, Baden LR. The utility of sputum induction for diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised patients without human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;37:1380–3.
 37. Guigue N, Alanio A, Menotti J, Castro ND, Hamane S, Peyrony O, et al. Utility of adding *Pneumocystis jirovecii* DNA detection in nasopharyngeal aspirates in immunocompromised adult patients with febrile pneumonia. *Med Mycol* 2015;53:241–7.
 38. To KKW, Wong SCY, Xu T, Poon RWS, Mok K-Y, Chan JFW, et al. Use of nasopharyngeal aspirate for diagnosis of *pneumocystis pneumonia*. *J Clin Microbiol* 2013;51:1570–4.
 39. Roux A, Canet E, Valade S, Gangneux-Robert F, Hamane S, Lafabrie A, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with or without AIDS, France. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1490–7.
 40. Robert-Gangneux F, Belaz S, Revest M, Tattevin P, Jouneau S, Decaux O, et al. Diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients by real-time PCR: a 4-year prospective study. *J Clin Microbiol* 2014;52:3370–6.
 41. Matsumura Y, Ito Y, Inuma Y, Yasuma K, Yamamoto M, Matsushima A, et al. Quantitative real-time PCR and the (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan assay for differentiation between *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:591–7.
 42. Jiancheng W, Minjun H, Yi-jun A, Lan S, Zengzhu G, Jianrong S, et al. Screening *Pneumocystis carinii* pneumonia in non-HIV-infected immunocompromised patients using polymerase chain reaction. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;64:396–401.
 43. Azoulay E, Bergeron A, Chevret S, Bele N, Schlemmer B, Menotti J. Polymerase chain reaction for diagnosing *pneumocystis pneumonia* in non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates. *Chest* 2009;135:655–61.
 44. Fan L-C, Lu H-W, Cheng K-B, Li H-P, Xu J-F. Evaluation of PCR in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a bivariate meta-analysis and systematic review. *PloS One* 2013;8.
 45. Mühlethaler K, Bögli-Stuber K, Wasmer S, von Garnier C, Dumont P, Rauch A, et al. Quantitative PCR to diagnose *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV patients. *Eur Respir J* 2012;39:971–8.
 46. Louis M, Guitard J, Jodar M, Ancelle T, Magne D, Lascols O, et al. Impact of HIV infection status on interpretation of quantitative PCR for detection of *Pneumocystis jirovecii*. *J Clin Microbiol* 2015;53:3870–5.
 47. Damiani C, Le Gal S, Da Costa C, Virmaux M, Nevez G, Totet A. Combined quantification of pulmonary *Pneumocystis jirovecii* DNA and serum (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan for differential diagnosis of *pneumocystis pneumonia* and *Pneumocystis* colonization. *J Clin Microbiol* 2013;51:3380–8.
 48. Tasaka S, Kobayashi S, Yagi K, Asami T, Namkoong H, Yamasawa W, et al. Serum (1 \rightarrow 3) β -D-glucan assay for discrimination between *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization. *J Infect Chemother* 2014;20:678–81.
 49. Damiani C, Le Gal S, Goin N, Di Pizio P, Da Costa C, Virmaux M, et al. Usefulness

- of (1,3) β -D-glucan detection in bronchoalveolar lavage samples in *Pneumocystis pneumonia* and *Pneumocystis pulmonary* colonization. *J Mycol Médicale* 2015;25:36–43.
50. Mutschlechner W, Risslegger B, Willinger B, Hoenigl M, Bucher B, Eschertzhuber S, et al. Bronchoalveolar lavage fluid (1,3) β -D-glucan for the diagnosis of invasive fungal infections in solid organ transplantation: a prospective multicenter study. *Transplantation* 2015;99:140–4.
 51. Rose SR, Vallabhajosyula S, Velez MG, Fedorko DP, VanRaden MJ, Gea-Banacloche JC, et al. The utility of bronchoalveolar lavage beta-D-glucan testing for the diagnosis of invasive fungal infections. *J Infect* 2014;69:278–83.
 52. Theel ES, Jespersen DJ, Iqbal S, Bestrom JE, Rollins LO, Misner LJ, et al. Detection of (1, 3)- β -D-glucan in bronchoalveolar lavage and serum samples collected from immunocompromised hosts. *Mycopathologia* 2013;175:33–41.
 53. Gruson D, Hilbert G, Valentino R, Vargas F, Chene G, Bebear C, et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in neutropenic patients admitted to the intensive care unit with pulmonary infiltrates. *Crit Care Med* 2000;28:2224–30.
 54. Rabbat A, Chaoui D, Lefebvre A, Roche N, Legrand O, Lorut C, et al. Is BAL useful in patients with acute myeloid leukemia admitted in ICU for severe respiratory complications? *Leukemia* 2008;22:1361–7.
 55. Bergeron A, Porcher R, Sulahian A, de Bazelaire C, Chagnon K, Raffoux E, et al. The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies. *Blood* 2012;119:1831–7.
 56. Heng SC, Morrissey O, Chen SC, Thursky K, Manser RL, Nation RL, et al. Utility of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan alone or in combination with PCR for the diagnosis of invasive aspergillosis in adult hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Microbiol* 2015;41:124–34.
 57. Stolz D, Stulz A, Müller B, Gratwohl A, Tamm M. BAL neutrophils, serum procalcitonin, and C-reactive protein to predict bacterial infection in the immunocompromised host. *Chest* 2007;132:504–14.
 58. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med* 2018;7.
 59. Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, Beutel G, Kochanek M, Kiehl M, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care* 2017;21:89.
 60. Bartal C, Sagy I, Barski L. Drug-induced eosinophilic pneumonia: a review of 196 case reports. *Medicine* 2018;97:9688.
 61. Delaunay M, Prévot G, Collot S, Guilleminault L, Didier A, Mazières J. Management of pulmonary toxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur Respir Rev* 2019;28:190012.
 62. Cadranel J, Canellas A, Matton L, Darrason M, Parrot A, Naccache J-M, et al. Pulmonary complications of immune checkpoint inhibitors in patients with nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev* 2019;28:190058.