

Greffe de cellules souches hématopoïétiques : conduite diagnostique pratique des complications pulmonaires

Hematopoietic stem cell transplantation: management of pulmonary complications

G. Lorillon*, A. Bergeron*

Les complications pulmonaires survenant après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont fréquentes et associées à une morbidité et à une mortalité élevées. Leurs causes sont très variées et dépendent de différents facteurs, en particulier du type de greffe. En effet, il faut distinguer la greffe autologue, où des cellules souches périphériques sont prélevées au patient puis lui sont réinjectées après intensification thérapeutique par chimiothérapie et/ou radiothérapie, de la greffe allogénique, où le patient, après avoir reçu un conditionnement similaire, reçoit des cellules souches d'un donneur sain apparenté ou non, compatible HLA. Le greffon peut être constitué de cellules souches périphériques, de moelle osseuse ou de sang de cordon. Si les complications pulmonaires infectieuses sont les plus fréquentes, l'hypothèse d'une complication non infectieuse doit être envisagée en fonction du contexte, ce d'autant plus qu'elle peut être associée à une pneumopathie infectieuse. L'approche diagnostique s'appuie sur une démarche rigoureuse qui prend en compte la connaissance de la grande variété d'atteintes pulmonaires possibles, de leur éventuelle intrication et de leurs facteurs de risque, permettant ainsi de hiérarchiser les hypothèses diagnostiques et de déterminer les investigations complémentaires nécessaires et le traitement empirique initial.

Complications pulmonaires infectieuses après greffe de cellules souches hématopoïétiques

Du fait de la gravité de ces complications chez des patients souvent très immunodéprimés et de leur fréquence, il faut considérer que la cause de l'atteinte pulmonaire est infectieuse jusqu'à preuve du contraire. De nombreux pathogènes peuvent être à l'origine d'une pneumopathie dans ce contexte. L'analyse du profil d'immunosuppression, la connaissance des facteurs de risque de chacun de ces pathogènes et la prise en compte des différents traitements préventifs ou empiriques administrés sont les éléments clés permettant l'adaptation des traitements anti-infectieux (1).

Analyse du profil d'immunosuppression

L'altération de la fonction antimicrobienne après la greffe se décline en 3 phases : une première phase précoce à la fin du conditionnement, caractérisée par une neutropénie et une altération des muqueuses, une deuxième phase juste après la prise du greffon, puis une troisième, plus tardive, caractérisée par un déficit de l'immunité cellulaire

* Service de pneumologie, hôpital Saint-Louis, Paris.

Points forts⁺

» Les complications pulmonaires survenant après greffe de cellules souches hématopoïétiques sont fréquentes et altèrent le pronostic des patients.

» Une cause infectieuse doit systématiquement être évoquée, même si des complications non infectieuses peuvent survenir, les 2 pouvant être intriquées.

» La démarche diagnostique doit être rigoureuse. Elle repose essentiellement sur l'anamnèse, l'évaluation du profil d'immunosuppression, la sémiologie scanographique et les outils microbiologiques. Elle doit permettre de hiérarchiser les hypothèses et, ainsi, de déterminer les investigations complémentaires nécessaires et le traitement empirique initial.

Mots-clés

Greffe de
cellules souches
hématopoïétiques
Pneumopathie
Diagnostic
Immunodépression
Facteurs de risque

et humorale. Chacune de ces phases favorise le développement de telle ou telle infection (*figure 1, p. 106*). Outre le fait qu'il faille aussi prendre en considération le passé thérapeutique des patients qui ont pu, avant la greffe de CSH, déjà recevoir une chimiothérapie et/ou une radiothérapie, la durée de ces 3 phases est variable et dépend du type de greffe. En effet, si ces périodes sont assez bien définies après l'autogreffe, s'étalant sur une durée de 2 ans, date à laquelle la récupération d'une immunocompétence est habituellement admise, il n'en est pas de même pour l'allogreffe de CSH. Une des principales caractéristiques de l'allogreffe est de se compliquer fréquemment d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH), ce qui nécessite, d'une part, l'administration préventive systématique d'un traitement immunosuppresseur après la greffe et, d'autre part, de renforcer ce traitement immunosuppresseur en cas de survenue d'une réaction du GVH, et ce pour une durée qui peut être très longue. Par ailleurs, le développement récent de différentes techniques d'allogreffe de CSH a aussi modifié les durées de ces 3 phases. Ainsi, en fonction du type de conditionnement – myéloablatif ou non myéloablatif –, la phase de neutropénie peut aller de quelques jours à 4 semaines. De même, la survenue d'une GVH ou le choix d'un greffon de sang de cordon peut allonger les deuxième et troisième phases à de nombreux mois, voire plusieurs années (2). Bien que de nombreux facteurs interviennent, les 2 qui influent le plus sur le risque infectieux sont, d'une part, le délai suivant la greffe et, d'autre part, la survenue d'une GVH pour les allogreffes. Outre le critère temporel, influencé, on l'a vu, par un certain nombre de facteurs intercurrents, quelques examens simples permettent d'avoir une idée de la reconstitution immunitaire après greffe de CSH : la numération formule sanguine (NFS) quantifie les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes reflète de l'immunité cellulaire, mais n'apporte pas d'information sur leur fonctionnalité ; l'électrophorèse des protéines sanguines permet de suivre la reconstitution de la fonctionnalité des lymphocytes B (correction ou non d'une hypogammaglobulinémie). Néanmoins, il n'existe pas de marqueur biologique individuel fiable prédictif de la récupération de l'immunocompétence.

Facteurs de risque de survenue d'une pneumopathie infectieuse

De nombreux pathogènes sont susceptibles de provoquer une pneumopathie dans le contexte d'une greffe de CSH : bactéries, mycobactéries, virus, champignons, parasites. Les infections pulmonaires survenant après autogreffe de CSH apparaissent essentiellement dans le mois suivant la greffe et sont, dans près de 80 % des cas, d'origine bactérienne (3). Bien que les pneumopathies bactériennes soient, de même, les plus fréquentes après l'allogreffe de CSH, les pathogènes en cause sont plus variés qu'après l'autogreffe (4). La phase précoce de neutropénie profonde s'accompagne d'un risque accru de développer des pneumopathies bactériennes (essentiellement à bactéries Gram– ou Gram+), des infections à levures (par exemple *Candida*) ou à virus de l'herpès simplex. Le risque de développer une pneumopathie à champignon filamenteux (notamment à *Aspergillus*) apparaît à la phase tardive d'une neutropénie prolongée et se prolonge en cas de survenue d'une GVH nécessitant une corticothérapie prolongée. La phase suivant la prise de greffe est associée à un risque accru de développer une pneumonie à cytomégalovirus (CMV) ou une pneumocystose, période à risque qui peut se prolonger en fonction du développement d'une GVH (2). La lymphopénie profonde ($< 500/\text{mm}^3$) est le principal facteur de risque identifié de survenue d'une pneumopathie virale (5). Enfin, la période correspondant à un déficit de l'immunité humorale est associée à un risque important de développer une pneumonie bactérienne à un germe encapsulé (pneumocoque ou *Haemophilus*) [2].

La meilleure compréhension du risque infectieux au cours des différentes phases de déficit immunitaire après greffe de CSH a permis d'établir des recommandations de prévention, variables en fonction du caractère autologue ou allogénique de la greffe, qui ont permis une diminution très significative des complications infectieuses concernées. Les traitements préventifs concernent les bactéries, en particulier le pneumocoque, les virus, notamment le CMV, les champignons (*Pneumocystis*, levures et filamenteux) et la toxoplasmose pour les patients séropositifs (2).

Highlights

» *Pulmonary complications occurring after hematopoietic stem cell transplantation are common and affect patients' outcome.*

» *An infectious cause must always be taken into account even though non-infectious complications may occur; both can be intertwined.*

» *The diagnostic approach must be rigorous. It is based mainly on history, evaluation of the profile of immunosuppression, lung CT scan and microbiological tools. It should help prioritize diagnostic hypotheses and thus determine the necessary additional investigations and initial empirical therapy.*

Keywords

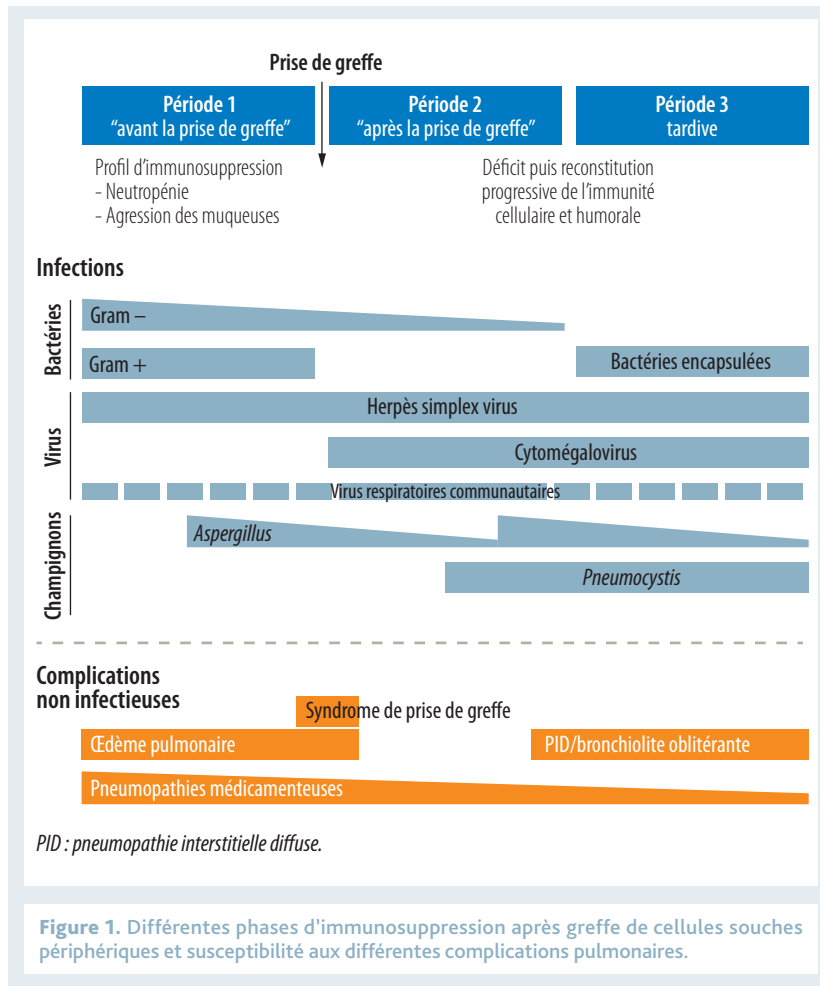
Hematopoietic stem cell transplantation

Pneumonia

Diagnosis

Immunocompromised patients

Risk factors



intra-alvéolaire diffuse (3, 6, 7). Après l'autogreffe, ces complications surviennent exclusivement lors du premier mois, alors qu'elles peuvent survenir plus tardivement après l'allogreffe (3, 8). Ainsi, le syndrome de bronchiolite oblitérante, caractérisé par la survenue d'un trouble ventilatoire obstructif sur les épreuves fonctionnelles respiratoires et qui est assimilé à une GVH pulmonaire survient classiquement au-delà du troisième mois suivant la greffe (8). C'est aussi le cas des pneumopathies infiltrantes diffuses (en particulier les pneumonies organisées), qui sont le plus souvent associées à une GVH extrathoracique et sont diagnostiquées le plus fréquemment dans l'année suivant la greffe (8, 9).

Il est indispensable de garder à l'esprit que complications infectieuses et non infectieuses ne sont pas exclusives et sont souvent intriquées.

Démarche diagnostique

Comme nous l'avons vu précédemment, l'évaluation du profil d'immunosuppression et du délai suivant la greffe est la première étape indispensable à la hiérarchisation des hypothèses diagnostiques. L'analyse soigneuse des traitements anti-infectieux reçus, que ce soit à visée préventive, empirique ou probabiliste, permet ensuite de rendre moins probables certains diagnostics : par exemple, une prophylaxie par sulfaméthoxazole-triméthoprime correctement prise et absorbée permet d'écartier le diagnostic de pneumocystose.

Le mode d'installation de la pneumopathie et la présentation clinique permettent aussi, dans certains cas, d'orienter le diagnostic étiologique. Ainsi, la préexistence de signes respiratoires hauts ou d'une toux sèche oriente vers une cause virale (5), d'autant plus si ces signes sont apparus en période épidémique ; l'existence d'une hémoptysie ou de lésions cutanées doit faire privilégier l'hypothèse d'une pneumopathie fongique, l'existence de couinements expiratoires à l'auscultation pulmonaire d'un patient ayant reçu une allogreffe de CSH sans infection respiratoire évoque un syndrome de bronchiolite oblitérante (8).

Une fois ces éléments précisés, l'analyse puis l'interprétation du scanner thoracique en coupes millimétriques a une forte valeur d'orientation diagnostique. La sémiologie scanographique des pneumopathies chez le patient immunodéprimé est souvent riche, et il n'est pas toujours aisé d'identifier le signe discriminant ou l'association de signes

Complications pulmonaires non infectieuses après greffe de cellules souches hématopoïétiques

Les complications pulmonaires non infectieuses survenant après greffe de CSH ont de multiples causes. Ainsi, par exemple, il peut s'agir d'un œdème pulmonaire aigu cardiogénique ou lésionnel (complication pulmonaire non infectieuse la plus fréquente), d'une pneumonie médicamenteuse, d'une maladie thromboembolique, d'une rechute de l'hémopathie pour laquelle le patient a reçu la greffe de CSH (en particulier les lymphomes), ou d'une cause immunologique, notamment dans le cadre des allogreffes. D'autres pneumopathies sont plus spécifiques de la greffe : le syndrome de prise de greffe qui survient dans les 5 jours entourant la prise du greffon, ou l'hémorragie

permettant une orientation diagnostique. Dans tous les cas, le scanner thoracique à lui seul ne permettra pas de poser un diagnostic formel et son interprétation devra être systématiquement confrontée aux données cliniques approfondies. Néanmoins, l'association d'un épanchement pleural bilatéral, de lésions en verre dépoli et d'épaississements septaux dans les jours suivant le conditionnement de la greffe plaide en faveur d'un œdème pulmonaire, de même que la présence de micronodules centrolobulaires avec ou sans opacités en verre dépoli oriente vers une origine virale (figure 2) [10, 11] ou que la présence d'un nodule pulmonaire entouré d'un halo en verre dépoli est évocatrice d'une aspergillose pulmonaire invasive (12).

Les prélèvements respiratoires sont indiqués en cas de forte probabilité de pneumopathie infectieuse. La présence d'un virus respiratoire (virus respiratoire syncytial, métagaenovirus, parainfluenza, influenza) identifié par biologie moléculaire dans l'aspiration nasopharyngée conforte l'hypothèse préalable d'une pneumopathie virale (13). Lorsqu'elle est possible, l'analyse bactériologique ou mycologique de l'expectoration peut avoir une valeur d'orientation (13). L'expectoration induite doit être envisagée en cas de forte suspicion de pneumocystose (13). Le lavage bronchoalvéolaire (LBA) reste l'examen de référence pour l'exploration d'une pneumopathie chez un patient ayant reçu une greffe de CSH, bien que son rendement diagnostique soit insuffisant (sensibilité de 50 à 60 %) [14]. Il doit être guidé par un scanner thoracique préalable. La thrombopénie, même sévère, n'en est pas une contre-indication. Dans ce contexte, le geste doit être réalisé peu de temps après une transfusion de concentrés plaquettaires. L'aspect macroscopique permet de retenir le diagnostic d'hémorragie intra-alvéolaire ; reste à en préciser la cause. Le LBA permet une étude microbiologique large : bactériologique, mycologique, virologique et parasitologique. La place de l'examen cytologique est mal précisée dans ce contexte. Néanmoins, une alvéolite neutrophilique oriente vers une cause bactérienne, une alvéolite lymphocytaire plutôt vers une pneumocystose. La présence de plus de 20 % de sidérophages dans le LBA d'un patient ayant reçu une allogreffe de CSH ou d'un taux de lymphocytes supérieur à 20 % chez un patient ayant reçu une autogreffe de CSH est habituelle, et n'est pas associée à une cause identifiée de pneumopathie (15).

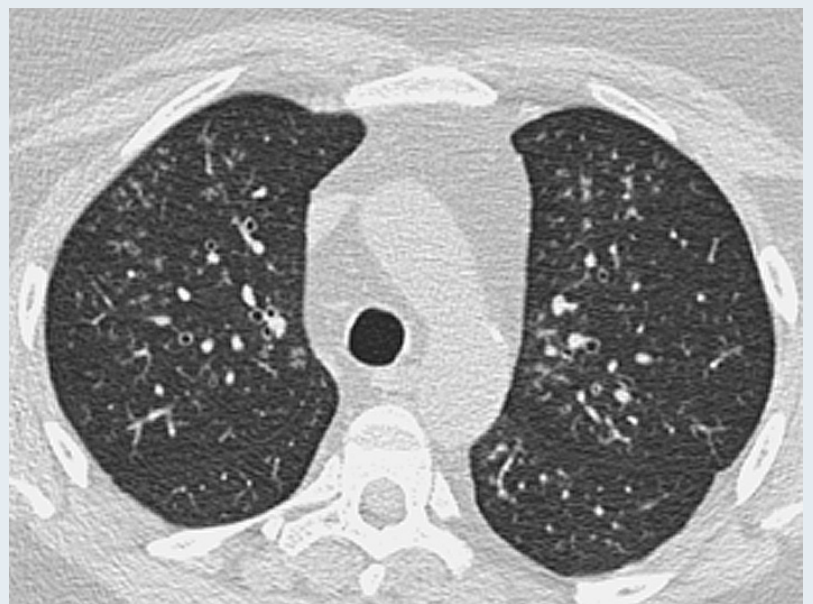


Figure 2. Pneumopathie à virus para-influenza de type 3 chez un patient ayant reçu une allogreffe de CSH. La présence de micronodules centrolobulaires doit faire envisager une origine virale.

Il est de plus possible de rechercher dans le LBA des éléments microbiologiques indirects. Notamment, la détection de l'antigène galactomannane au-delà d'un certain seuil est un argument en faveur d'une aspergillose invasive (16).

Dans le cas particulier du diagnostic de syndrome de bronchiolite oblitérante de l'allogreffe, le suivi systématique des épreuves fonctionnelles respiratoires après la greffe est nécessaire, et peut permettre de retenir le diagnostic alors que la dyspnée n'est pas signalée par le patient, souvent du fait d'une activité physique limitée (17).

Les marqueurs biologiques sanguins peuvent aussi être très utiles, confrontés au tableau radioclinique. Les hémocultures sont évidemment essentielles dans un contexte infectieux. D'autres marqueurs, dans des situations évocatrices, sont aussi utiles : recherche de CMV et d'adénovirus par PCR, antigène galactomannane, etc.

À ce stade, l'incertitude diagnostique et l'évolution défavorable font envisager l'indication d'une biopsie pulmonaire. Celle-ci doit être discutée au cas par cas en évaluant le rapport bénéfices/risques. En cas de suspicion de pneumopathie fongique invasive, la biopsie pulmonaire transthoracique réalisée sous repérage scanographique a un bon rendement (18). Les biopsies pulmonaires chirurgicales à visée diagnostique doivent rester exceptionnelles.

Conclusion

L'approche diagnostique des complications pulmonaires survenant après greffe de CSH est complexe, en raison de la diversité des situations cliniques rencontrées,

des différents profils d'immunosuppression et de la gestion des outils diagnostiques à notre disposition. Une démarche rigoureuse avec, à chaque étape, une hiérarchisation des hypothèses diagnostiques doit permettre d'optimiser la prise en charge de ces patients. ■

Références bibliographiques

1. Bergeron A, Tazi A. Pathologie infectieuse pulmonaire de l'immunodéprimé (hors virus de l'immunodéficience humaine). EMC Pneumologie. Paris : Elsevier Masson SAS, 2007;6-004-A-30.
2. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(10):1143-238.
3. Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, Hogan WJ, Litzow MR, Peters SG. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. Chest 2012;141(2):442-50.
4. Aguilar-Guisado M, Jiménez-Jambrina M, Espigado I et al. Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation

- recipients: a multicenter prospective study. Clin Transplant 2011;25(6):E629-38.
5. Nichols WG, Peck Campbell AJ, Boeckh M. Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances. Clin Microbiol Rev 2008;21(2):274-90.
6. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. Semin Respir Crit Care Med 2006;27(3):297-309.
7. Panoskaltis-Mortari A, Griese M, Madtes DK et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(9):1262-79.

8. Bergeron A, Feuillet S, Meignin V, Socie G, Tazi A. Les complications pulmonaires tardives après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Rev Mal Respir 2008;25(2):173-83.
9. Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, Cummings P, Storer BE, Hackman RC. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. Blood 2003;102(10):3822-8.



Retrouvez l'intégralité
des références bibliographiques
sur www.edimark.fr

Symbicort® Turbuhaler® 400/12 µg par dose devra être utilisé exclusivement en traitement de fond continu. Des dosages plus faibles de Symbicort® sont disponibles pour une utilisation de l'association fixe Symbicort® à la fois pour le traitement continu et pour soulager les symptômes d'asthme. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant d'obtenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec dose minimale recommandée de Symbicort®, l'administration d'un corticoïde seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace. En pratique courante, lorsque les symptômes ont régressé avec deux prises quotidiennes, un rythme d'administration en une prise par jour peut éventuellement être envisagé dans le cadre de la recherche de la dose minimale efficace si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 mimétique longue durée d'action pour le contrôle des symptômes.

• **Broncho-Pneumopathies Chroniques Obstructives (BPCO) : Posologie préconisée : Adultes :** 1 inhalation deux fois par jour. **Sujets âgés :** Il n'y a pas de recommandations posologiques particulières.

Insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques : Aucune donnée disponible. Néanmoins, augmentation présagée de l'exposition systémique chez les insuffisants hépatiques sévères. **Coût du traitement par inhalation : 0,88 Euros. CONTRE-INDICATIONS :** Antécédent d'allergie au budésonide, au formotérol ou au lactose (qui peut contenir des protéines de lait en faible quantité). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI* :** Avant l'arrêt du traitement : diminuer les doses progressivement. Si contrôle des symptômes insuffisant ou si le patient dépasse les doses maximales recommandées: thérapeutique à réévaluer. Une détérioration soudaine ou progressive du contrôle des symptômes d'asthme ou de BPCO nécessite un avis médical urgent car elle peut annoncer une évolution vers un état clinique grave engageant le pronostic vital. Il convient d'informer les patients qu'ils doivent avoir en permanence à leur disposition leur inhalateur de secours (bronchodilatateur d'action rapide). Rappeler au patient de prendre le traitement continu de fond par Symbicort® selon la prescription médicale, même en l'absence de symptômes. Le traitement ne doit pas être débuté au cours d'une exacerbation. L'augmentation du sifflement bronchique (bronchospasme à la suite d'une inhalation de la poudre) doit conduire à l'arrêt du traitement, un examen clinique du patient, et à une réévaluation de la conduite thérapeutique. La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses ou prolongés. La survenue de ces effets est néanmoins beaucoup moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. La dose minimale efficace devra, par conséquent, toujours être recherchée. Surveiller régulièrement la croissance des enfants recevant une corticothérapie à long terme. En cas de suspicion d'inhibition des fonctions surrénaliennes liée à une corticothérapie préalable par voie générale, une attention particulière sera portée lors de la mise en route du traitement. L'administration de budésonide par voie inhalée ne prévient pas le risque d'apparition d'une insuffisance surrénalienne lors du sevrage des patients traités au long cours par une corticothérapie orale. Le risque de persistance d'une freination des fonctions surrénaliennes doit rester présent à l'esprit dans les situations d'urgence ou de traitement au long cours. Une corticothérapie adaptée de supplémentation devra être envisagée dans les périodes susceptibles de déclencher un état de stress ou en cas de chirurgie programmée. Afin de prévenir le risque de candidose oro-pharyngée, il sera recommandé au patient de se rincer la bouche à l'eau après chaque inhalation du traitement administré en traitement continu de fond et après les inhalations « à la demande » en cas de candidose oro-pharyngée. Symbicort® doit être administré avec précaution chez les patients présentant les pathologies suivantes : thyrotoxicose, phéochromocytome, diabète sucré, hypokaliémie non traitée, cardiomyopathie obstructive, sténose aortique sous-valvulaire idiopathique, hypertension artérielle sévère, anévrisme ou autres troubles cardiovasculaires graves. Prudence requise chez les patients présentant un prolongement de l'intervalle QTc. Possibilité d'une hypokaliémie susceptible d'entraîner des conséquences graves après administration de doses élevées de bêta-2 mimétiques. Prudence particulièrement requise en cas d'asthme aigu grave. Surveiller la kaliémie chez les sujets en crise d'asthme grave. Comme avec tous les bêta-2 agonistes, contrôles supplémentaires de la glycémie justifiés chez les patients diabétiques. Sportifs : possibilité de tests positifs lors des contrôles antidopage. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS* :** **Interactions pharmacocinétiques :** Itraconazole, ritonavir et autres inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 : association à éviter. Si cette association ne peut être évitée, respecter un intervalle de temps suffisamment long entre les 2 administrations ou diminuer la dose de budésonide. **Interactions pharmacodynamiques :** Bêta-bloquants (même en collyres) : doivent être évités. Quinidine, disopyramide, procainamide, phénothiazines, antihistaminiques (terféndine), IMAO et d'antidépresseurs tricycliques. L-Dopa, L-thyroxine, ocytocine et alcool. IMAO ou produits ayant de propriétés similaires (furazolidone et procarbazine). Anesthésiques volatils halogénés. Autres bêta-adrénergiques : Digitaliques et existence d'une hypokaliémie. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT* :** N'utiliser chez la femme enceinte ou allaitante que si nécessaire, en recherchant la dose minimale efficace. **EFFETS INDÉSIRABLES* :** **Fréquents :** palpitations et tremblements (transitoires régressant à la poursuite du traitement), céphalées, candidose oro-pharyngée, irritation légère de la gorge, toux, raucité de la voix. **Peu fréquents :** tachycardie, crampes musculaires, anxiété, agitation, nervosité, nausée, étourdissements, troubles du sommeil, ecchymoses. **Rares :** Arythmies cardiaques telles que fibrillation auriculaire, tachycardie supra-ventriculaire, extrasystoles, Réaction d'hypersensibilité immédiate et retardée, telle que exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angioedème, et réaction anaphylactique. Bronchospasme. Hypokaliémie. **Très rares :** Hyperglycémie, Angor, allongement de l'intervalle QTc. Signes ou symptômes d'effets systémiques glucocorticoïdes tels que : syndrome de Cushing, inhibition des fonctions surrénaliennes, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome, Dépression, troubles du comportement, Dysgueusies, Modification de la pression artérielle. Comme avec les autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir dans de très rares cas. Le traitement par bêta-2 agoniste peut entraîner une augmentation des taux sanguins d'insuline, d'acides gras libres, glycérol et corps cétoniques. **SURDOSAGE* :** Surdosage en formotérol : tremblements, céphalées, palpitations, tachycardie. Surveillance clinique et traitement symptomatique préconisés. Surdosage en budésonide, même à dose très élevée, ne constitue pas une urgence vitale. Si le traitement doit être interrompu en raison d'un surdosage du composant formotérol, le remplacement par un traitement corticoïde inhalé approprié doit être envisagé. **DONNÉES PHARMACOLOGIQUES* :** Code ATC : R03AK07. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES* :** PRESENTATION ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE-CLASSIFICATION EN MATIERE DE DELIVRANCE : Liste I. AMM 3400935997302 : 60 doses en dispositif inhalateur (plastique) avec embout buccal. Prix : 52,84 Euros. Remb. Sec. Soc. à 65 % - Agréé Collect. **EXPLOITANT :** AstraZeneca - 1 place Renault - 92 844 RUEIL-MALMAISON CEDEX. Tel : 01 41 29 40 00. *Pour une information complémentaire, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'AFSSAPS. **DATE DE REVISION :** Novembre 2010 [SYMB400-12 MLR 0112.1].

Références bibliographiques

10. Gasparetto EL, Escuissato DL, Marchiori E, Ono S, Frare e Silva RL, Müller NL. High-resolution CT findings of respiratory syncytial virus pneumonia after bone marrow transplantation. *Am J Roentgenol* 2004;182(5):1133-7.

11. Ferguson PE, Sorrell TC, Bradstock KF, Carr P, Gilroy NM. Parainfluenza virus type 3 pneumonia in bone marrow transplant recipients: multiple small nodules in high-resolution lung computed tomography scans provide a radiological clue to diagnosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:905-9.

12. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19(1):253-9.

13. Azoulay E, Mokart D, Lambert J et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(8):1038-46.

14. Shannon VR, Andersson BS, Lei X, Champlin RE, Kontoyannis 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(4):647-55.

15. Rivière F, Lorillon G, Meignin V et al. Apport de la cytologie du lavage bronchoalvéolaire pour le diagnostic d'une pneumopathie en hématologie. *Rev Mal Respir* 2012;29(S1):A40.

16. Bergeron A, Belle A, Sulahian A et al. Contribution of galactomannan antigen detection in BAL to the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Chest* 2010;137(2):410-5.

17. Chien JW, Duncan S, Williams KM, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation—an increasingly recognized manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1 Suppl):S106-18.

18. Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D et al. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):e101-4.