

LE SYNDROME PNEUMO-RENAL

MAYAUD C. FARTOUKH M.

Service de Pneumologie et de Réanimation
Hôpital TENON

LE SYNDROME PNEUMO-RENAL EN THEORIE

- 1) **Définition** : Association d'une hémorragie intra alvéolaire et d'une glomérulonéphrite aiguë
- 2) **Restriction de cet exposé** : limitation au seul syndrome pneumo-rénal du patient immunocompétent (première poussée si H.I.A d'origine immune)

LE SYNDROME PNEUMO-RENAL EN PRATIQUE

- 3) Motif habituel d'hospitalisation en réanimation :
l'insuffisance respiratoire aigue (I.R.A.) résultant
de l'hémorragie intra-alvéolaire (H.I.A.)
- 4) Difficultés diagnostiques pour le réanimateur :
- Toutes les I.R.A. dues à une H.I.A. ne s'intègrent pas dans un syndrome pneumo-rénal
 - Toutes les atteintes rénales associées à une H.I.A. ne s'intègrent pas dans un syndrome pneumo-rénal.

PRISE EN CHARGE D'UNE I.R.A. PAR H.I.A. DANS LES 24 PREMIERES HEURES

1. Reconnaître l'H.I.A.
2. Avoir en mémoire les principales causes d'H.I.A.
3. Evaluer le pronostic à court terme de cette H.I.A.
4. Approcher la nature « immune » ou « non immune » de cette H.I.A.
5. S'il s'agit d'une H.I.A. d'origine immune, approcher son étiologie
6. Débuter le traitement en évitant les erreurs par excès ou par défaut
7. Evaluer le pronostic à long terme de cette H.I.A.

RECONNAITRE L'HEMORRAGIE INTRA ALVEOLAIRE

La suspicion clinique

1) En théorie : la triade classique

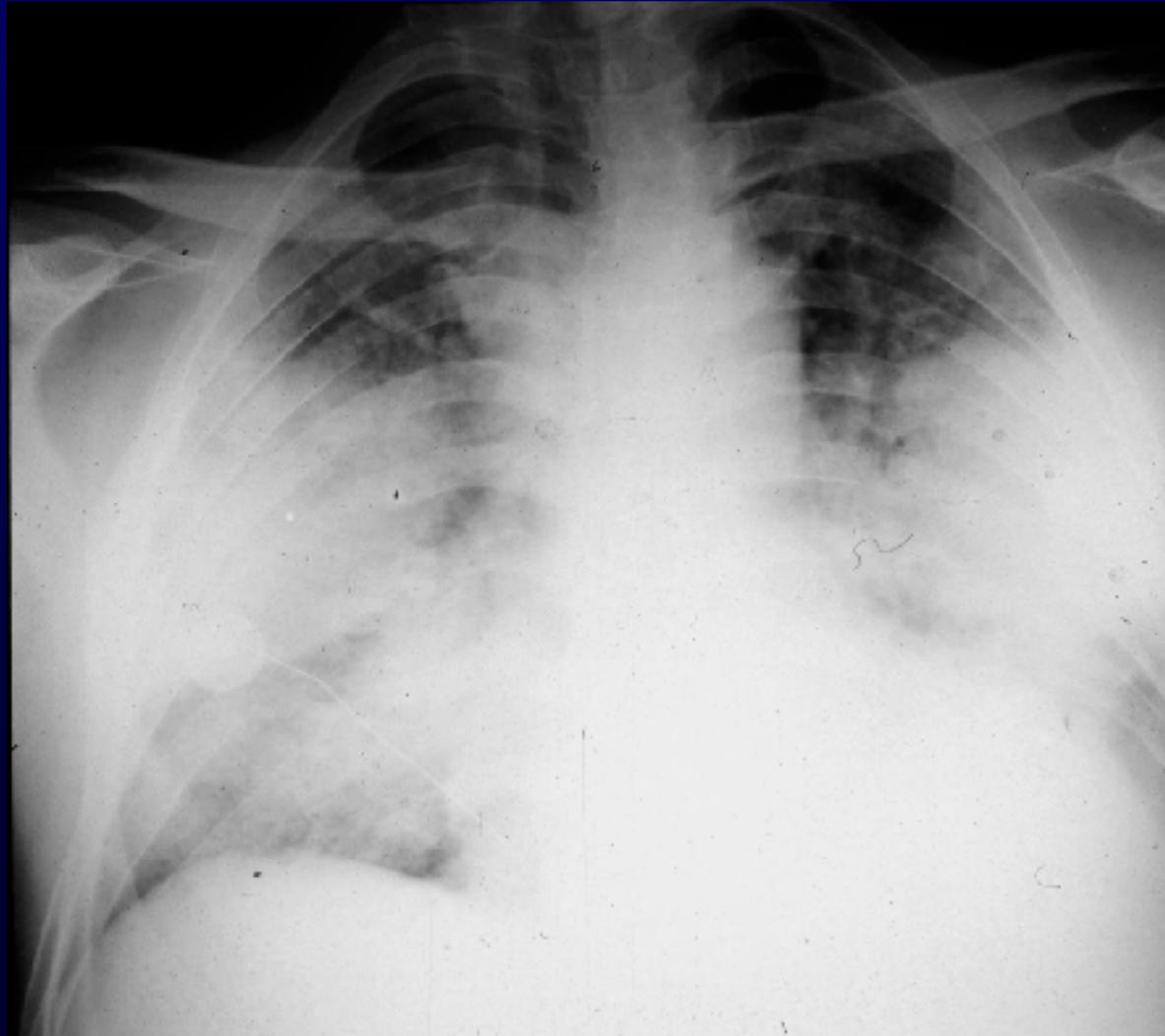
- Hémoptysie, Infiltrat radiologique nouvellement apparu, Anémie

2) En pratique, en Réanimation

- Opacités alvéolaires bilatérales/diffuses épargnant apex et angles cardio-phréniques sans cardiomégalie (sauf si I.V.G.)
- Désaturation sévère

Hémorragie intra-alvéolaire

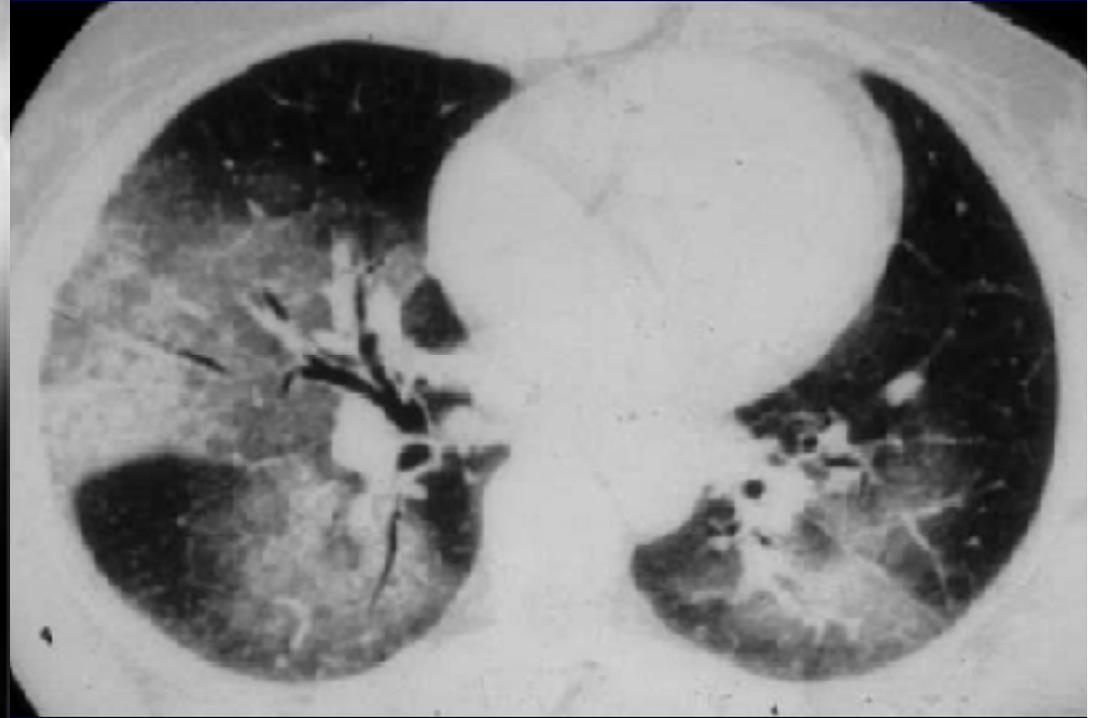
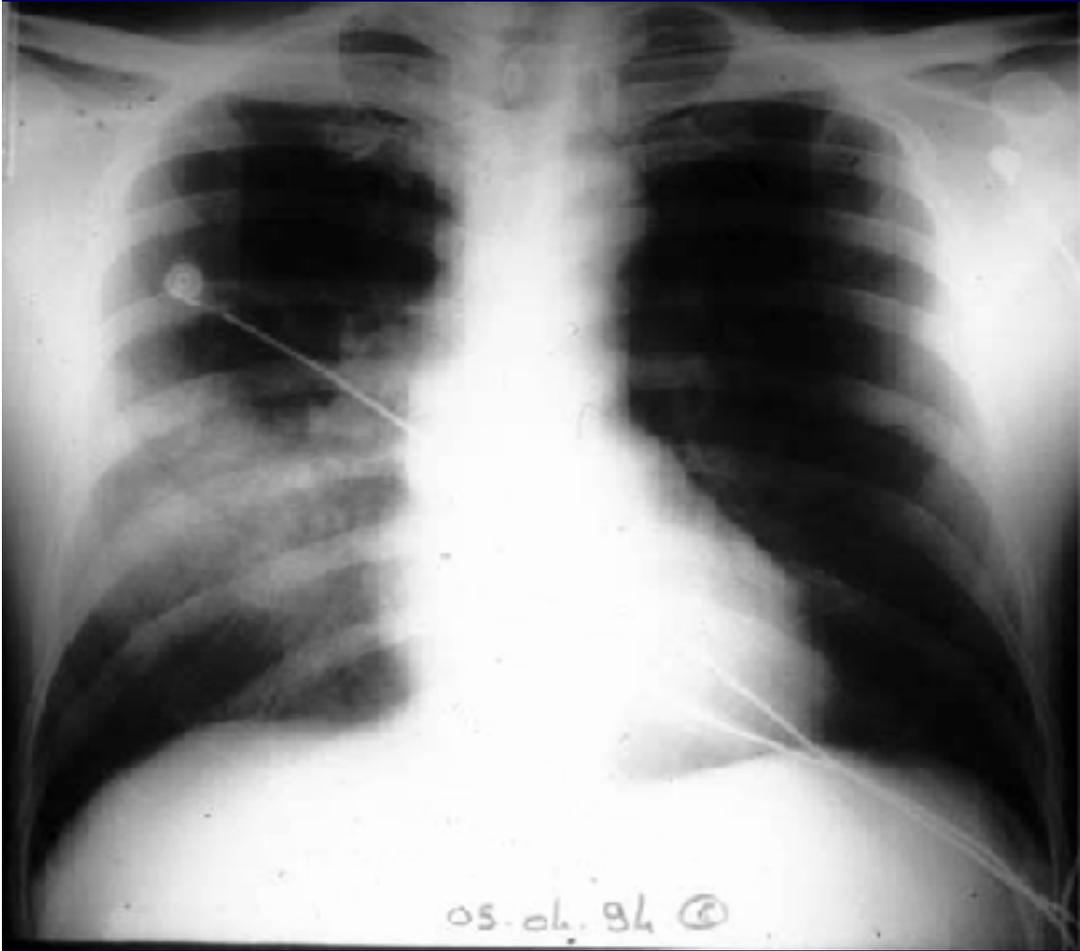
Est-ce une HIA ?



Intérêt de la TDM thoracique



- Nelson droit, mais aussi :
 - lobe supérieur droit, lobe moyen et lingula...
- Donc atteinte diffuse et non déclive +++



RECONNAITRE L'HEMORRAGIE INTRA-ALVEOLAIRE

La suspicion clinique (N = 97*)

Elément de La triade	H.I.A.	H.I.A. immune	H.I.A. non immune	p.
Hémoptysie	68 %	60 %	72.6 %	0.57
Infiltrat	92.8 %	91.4 %	93.5 %	0.94
Hémoglobulinémie (g/dl)	10.7	8.6	12.5	< 0.001

RECONNAITRE L'HEMORRAGIE INTRA-ALVEOLAIRE

La certitude cytologique

- 1) En théorie : L'aspect d'hémorragie intra-alvéolaire en biopsie pulmonaire

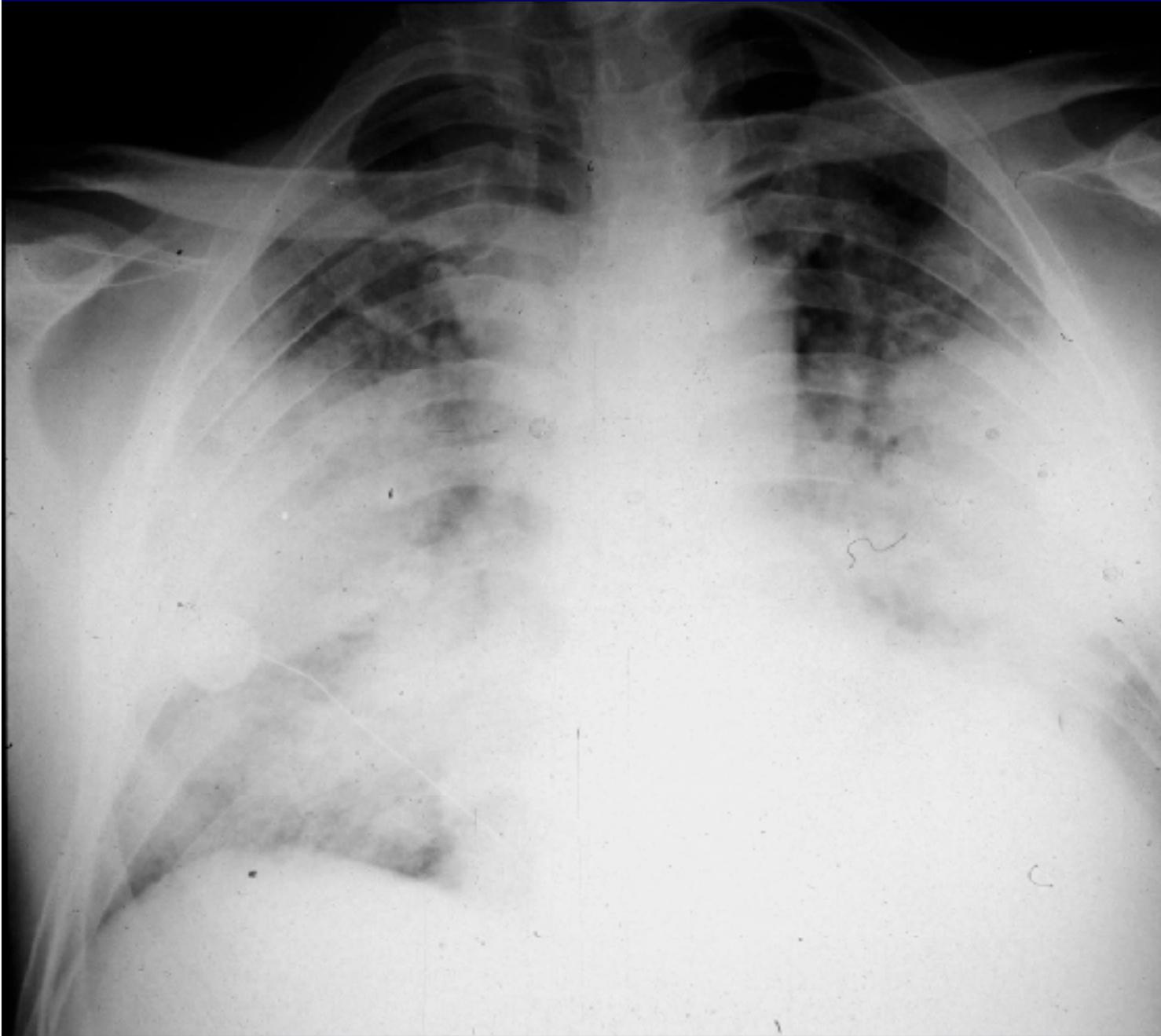
- 2) En pratique, en *réanimation
 - Aspect macroscopiquement et uniformément hémorragique du liquide de LBA
 - Alvéolite sidérophagique à la coloration de Perls (> 20 % de sidérophages et score de GOLD > 100)

* DE LASSENCE A. A.J.R.C.C.M. 1995

RECONNAITRE L'HEMORRAGIE INTRA-ALVEOLAIRE

La certitude cytologique (N = 96)

Liquide macroscopiquement hémorragique	83 %
Compte cellulaire (Cellules/m ₃)	480 ± 540
Alvéolite sidérophagique (% sidérophages)	69 ± 30



RECONNAITRE L'HEMORRAGIE INTRA-ALVEOLAIRE

Le diagnostic différentiel

- 1) Inondation des voies aériennes, notamment sous V.I, par une hémorragie d'origine bronchique (N = 43/140 suspicions d'H.I.A.)
- 2) Éléments d'orientation en faveur de l'inondation hémorragique : lésion individualisée en imagerie; saignement localisé en endoscopie; hypervascularisation en artériographie.
- 3) Éléments d'orientation en faveur de l'H.I.A. : saignement diffus en endoscopie; majoration du caractère hémorragique du LBA au fur et à mesure de sa réalisation; stigmates cytologiques de souffrance cellulaire (Neutrophiles, Pneumocytes).

PRISE EN CHARGE D'UNE I.R.A. PAR H.I.A. DANS LES 24 PREMIERES HEURES

1. Reconnaître l'H.I.A.
2. Avoir en mémoire les principales causes d'H.I.A.
3. Evaluer le pronostic à court terme de cette H.I.A.
4. Approcher la nature « immune » ou « non immune » de cette H.I.A.
5. S'il s'agit d'une H.I.A. d'origine immune, approcher son étiologie
6. Débuter le traitement en évitant les erreurs par excès ou par défaut
7. Evaluer le pronostic à long terme de cette H.I.A.

PRINCIPALES CAUSES D'H.I.A. AVEC I.R.A. (N = 97)

I. H.I.A. d'origine immune (N = 35)

- Vascularite des petits et moyens vaisseaux (N = 25)
 - Polyangéite microscopique (n = 13)
 - Maladie de WEGENER (n = 11)
 - Maladie de CHURG et STRAUSS (n = 1)
- Maladie des anticorps anti-MBG (N = 4)
- Collagénose (N = 6)
 - Lupus érythémateux disséminé (n = 4)
 - Polyarthrite rhumatoïde (n = 1)
 - Syndrome de SHARP (n = 1)

PRINCIPALES CAUSES D'H.I.A. avec I.R.A. (N = 97)

II. H.I.A. d'origine non immune (N = 62)

- Cause hémodynamique (N = 26)

- Dysfonctionnement systolique du VG (n = 15)
- Dysfonctionnement diastolique du VG (n = 6)
- Valvulopathie (RM) (n = 5)

- Cause infectieuse (N = 6)

- Pneumonie à Staphylococcus PV (+) (n = 4)
- Pneumonie à bacille Anaérobie (n = 1)
- Filariose (n = 1)

PRINCIPALES CAUSES D'H.I.A. AVEC I.R.A. (N = 97)

- Cause toxique ou médicamenteuse (N = 6)
- Trouble isolé de la crase sanguine (N = 4)
- Barotraumatisme (N = 4)
- Cause néoplasique (N = 2)
- H.I.A. d'origine idiopathique ? (N = 14)

AUTRES CAUSES D'H.I.A. D'ORIGINE IMMUNE

Vascularites : Purpura Rhumatoïde; Maladie de Behçet
Cryoglobulinémies; capillarite pulmonaire
pauci-immune

Connectivites : Sclérodermie; Myosites inflammatoires
Syndrome primaire des antiphospholipides

Glomérulonéphrites : GN à IgA; GN à Immunocomplexes

Maladie cœliaque

Certaines H.I.A. d'origine infectieuse ou médicamenteuse

AUTRES CAUSES D'H.I.A. D'ORIGINE NON IMMUNE

Pathologies cardio-vasculaires : Myxome de l'O.G.
Hémangiomatose pulmonaire; Maladie veino-occlusive

Troubles de l'hémostase primaire et de la coagulation
Médicaments, Stupéfiants (Cocaïne), Toxiques.

Pathologies néoplasiques : Hémangioendothéliome
Métastases endovasculaires/hypervascularisées

Pathologies infectieuses : Leptospirose, Paludisme

Autres Pathologies : Syndrome TRALI (post transfusionnel)
Embolies graisseuses, Embolies de cholestérol

PRISE EN CHARGE D'UNE I.R.A. PAR H.I.A. DANS LES 24 PREMIERES HEURES

1. Reconnaître l'H.I.A.
2. Avoir en mémoire les principales causes d'H.I.A.
3. Evaluer le pronostic à court terme de cette H.I.A.
4. Approcher la nature « immune » ou « non immune » de cette H.I.A.
5. S'il s'agit d'une H.I.A. d'origine immune, approcher son étiologie
6. Débuter le traitement en évitant les erreurs par excès ou par défaut
7. Evaluer le pronostic à long terme de cette H.I.A.

CARACTERISTIQUES A L'ADMISSION DE 97 PATIENTS AVEC H.I.A.

Maladie cardio-vasculaire préexistante*	43.3 %
Maladie respiratoire préexistante	20.6 %
Score S.A.P.S. II	22 [12 - 35]
Score de LODÉ	3 [0 - 5]
Usage des muscles respiratoires accessoires	26.8 %
Rapport PaO_2/FiO_2	252 [195 - 352]
Ventilation mécanique	17.5 %
Choc	17.5 %
Débit de filtration glomérulaire (ml/mn)	64 [39 - 101]

*HPA, Coronaropathie, fibrillation auriculaire, Artériopathie, A.V.C.

EVOLUTION A COURT TERME DE 97 PATIENTS AVEC H.I.A.

N = 97



N = 73

Admis en
USC/Réanimation



N = 22

décédés à l'hôpital
(30.1 %*)

N = 24

Admis en
salle



N = 2

décédés à
l'hôpital (8.3 %*)

FACTEURS DE RISQUE DE MORTALITE A COURT TERME ACCESSIBLES DANS LES 24 PREMIERES HEURES (N = 97)

Analyse Univariée

Variable	O.R.	[95 % C.I.]	p
Age > 60 ans	4.4	[1.8 – 12.6]	0.002
Atteinte Cardiovasculaire	3.6	[1.4 – 9.6]	0.009
Tabagisme > 20 p/A.	3.1	[1.2 – 8.1]	0.019
Ventilation mécanique	13.6	[4 – 45.6]	< 0.001
Choc	59.2	[11.6 – 301.1]	< 0.001
LDH > 2 N	9.8	[2.8 - 34]	< 0.001
DFG < 60 ml/mn	6.5	[2.3 – 18.6]	< 0.001

FACTEURS DE RISQUE DE MORTALITE A COURT TERME ACCESSIBLES DANS LES 24 PREMIERES HEURES (N = 97)

Analyse Multivariée

Variable	O.R. [95 %]	p
Choc	77.5 [8.9 - 677]	< 0.001
LDH > 2 N	12.1 [1.7 - 84.3]	0.012
DFG < 60 l/mn	11.2 [1.8 - 68.4]	0.009

PRISE EN CHARGE D'UNE I.R.A. PAR H.I.A. DANS LES 24 PREMIERES HEURES

1. Reconnaître l'H.I.A.
2. Avoir en mémoire les principales causes d'H.I.A.
3. Evaluer le pronostic à court terme de cette H.I.A.
4. Approcher la nature « immune » ou « non immune » de l'H.I.A.
5. S'il s'agit d'une H.I.A. d'origine immune, approcher son étiologie
6. Débuter le traitement en évitant les erreurs par excès ou par défaut
7. Evaluer le pronostic à long terme de cette H.I.A.

PRISE EN CHARGE D'UNE I.R.A. PAR H.I.A. DANS LES 24 PREMIERES HEURES

1. Reconnaître l'H.I.A.
2. Avoir en mémoire les principales causes d'H.I.A.
3. Evaluer le pronostic à court terme de cette H.I.A.
4. Approcher la nature « immune » ou « non immune » de cette H.I.A.
5. S'il s'agit d'une H.I.A. d'origine immune, approcher son étiologie
6. Débuter le traitement en évitant les erreurs par excès ou par défaut
7. Evaluer le pronostic à long terme de cette H.I.A.

CAUSES D'H.I.A. D'ORIGINE IMMUNE

Auteur	(Année)	Nb pts	Vascularite	Connectivite	Anti MBG	Autre
LEATHERMAN	(1984)	26	9	1	10	5
HOLDSWORTH	(1985)	40	13	5	7	11
TRAVIS	(1990)	34	14	4	4	3
TENON	(2009)	76	23	6	3	—

APPROCHE DIAGNOSTIQUE D'UNE H.I.A. D'ORIGINE IMMUNE

- 1) Rechercher des données cliniques et notamment des signes extraréspiratoires ayant valeur d'orientation diagnostique et pouvant justifier d'éventuelles biopsies. (muqueuse nasale, peau, neuro-musculaire)
- 2) Rechercher des signes radiologiques suggestifs de maladie de WEGENER (nodules pulmonaires associés à l'H.I.A)

APPROCHE DIAGNOSTIQUE D'UNE H.I.A. D'ORIGINE IMMUNE

- 3) Rechercher des anticorps d'apport diagnostique décisif ou à forte valeur d'orientation diagnostique.
 - * AC anti membrane basale glomérulaire
 - * Facteurs anti-nucléaires. AC anti-DNA natif
 - * AC anti-cytoplasme des polynucléaires (anti-myéloperoxydase ou anti-proteinase 3)
 - * Facteurs rhumatoïdes- cryoglobulinémies
 - * AC anti-cardiolipides
 - * AC anti-gliadine et anti-endomysium (+ schizocyte, complément, Sérologie de l'hépatite C)

APPROCHE DIAGNOSTIQUE D'UNE H.I.A. D'ORIGINE IMMUNE

4) Discuter la valeur ajoutée d'une biopsie rénale

* Glomérulonéphrite extracapillaire avec IF (-)

± vascularite non granulomateuse

± vascularite granulomateuse

* Glomérulonéphrite avec dépôts linéaires

d'anticorps anti MBG

* A part : prolifération mésangiale + croissants épithéliaux

+ dépôts mésangiaux d'IgA

En choisissant le moment optimal en terme de rapport bénéfiques/risques.

APPROCHE DIAGNOSTIQUE D'UNE H.I.A. D'ORIGINE IMMUNE

5) Discuter dans des cas exceptionnels la valeur ajoutée d'une biopsie pulmonaire

* **vascularite granulomateuse** caractéristique de la maladie de WEGENER

* **Capillarite pulmonaire pauci-immune***
(capillarite à PN et nécrose des cloisons)

* JENNINGS.C.

A.J.R.C.C.M 1997

APPROCHE DIAGNOSTIQUE D'UNE H.I.A. D'ORIGINE IMMUNE

- 1) Discussion multidisciplinaire basée sur :
 - les données cliniques
 - les données biologiques
 - les éventuelles données pathologiques

- 2) En veillant à éliminer les pseudo syndromes pneumo- rénaux (cancer, infection, embolie pulmonaires – SHU, néphropathie diabétique, tubulopathie de choc*)

* NILES.J. Arch Intern Med 1996

PRISE EN CHARGE D'UNE I.R.A. PAR H.I.A. DANS LES 24 PREMIERES HEURES

1. Reconnaître l'H.I.A.
2. Avoir en mémoire les principales causes d'H.I.A.
3. Evaluer le pronostic à court terme de cette H.I.A.
4. Approcher la nature « immune » ou « non immune » de cette H.I.A.
5. S'il s'agit d'une H.I.A. d'origine immune, approcher son étiologie
6. Débuter le traitement en évitant les erreurs par excès ou par défaut
7. Evaluer le pronostic à long terme de cette H.I.A.

LES OBJECTIFS DE TRAITEMENT D'UNE H.I.A D'ORIGINE IMMUNE

- 1) Eviter le décès par insuffisance respiratoire aigue incontrôlable
- 2) Eviter la constitution d'une insuffisance rénale chronique irréversible
- 3) Eviter la survenue de complications infectieuses susceptibles d'être prévenues par une prophylaxie adaptée (anguillulose, pneumocystose)

PRINCIPES DE TRAITEMENT DANS LES 24 PREMIERES HEURES

- 1) **Corticoïdes à forte dose** : 3 bolus de (10 à 15 mg/kg/j de methylprednisone IV perfusé sur ≥ 3 h, après recherche et correction d'une hypokaliémie et après ECG (avec relais par prednisone per os 1 mg/Kg/j)
- 2) **Limitation de tout facteur susceptible d'aggraver le saignement alvéolaire** (hypervolémie, trouble de l'hémostase)
- 3) Intérêt de perfusions de facteur VII activé*, de desmopressine°?

* HENKE D. Ann Intern Med 2004 ° PEA L. AJCCM 2003

PRINCIPES DE TRAITEMENT ADAPTE A L'EVOLUTION ET AUX RESULTATS DE L'ENQUETE ETIOLOGIQUE

- 1) Après avoir éliminé les causes non spécifiques (œdémateuses, emboliques, médicamenteuses et infectieuses) d'aggravation
- 2) Adjonction rapide d'un immunosuppresseur
(Cyclophosphamide en bolus IV de 500 à 700 mg/m² administrés sur 60 à 120' après une bonne préhydratation toutes les 2 à 3 semaines)

PRINCIPES DE TRAITEMENT ADAPTE A L'EVOLUTION ET AUX RESULTATS DE L'ENQUETE ETIOLOGIQUE

3) Adjonction d'échanges plasmatiques

- en première intention en cas d'AC anti MBG*
avec administration de plasma frais congelé en fin de séance
- en seconde intention en cas de LEAD réfractaire° ?
- en seconde intention en cas de vascularite réfractaire· ?

* JOHNSON J. Medicine 1985; ° SANTOS O. Chest 2000

· KLEMMER P. Ann J Kidney Dis 2003; GALLAGHER H. Ann J Kidney Dis 2002

PRISE EN CHARGE D'UNE I.R.A. PAR H.I.A. DANS LES 24 PREMIERES HEURES

1. Reconnaître l'H.I.A.
2. Avoir en mémoire les principales causes d'H.I.A.
3. Evaluer le pronostic à court terme de cette H.I.A.
4. Approcher la nature « immune » ou « non immune » de cette H.I.A.
5. S'il s'agit d'une H.I.A. d'origine immune, approcher son étiologie
6. Débuter le traitement en évitant les erreurs par excès ou par défaut
7. Evaluer le pronostic à long terme de cette H.I.A.

RECIDIVES ET SEQUELLES DES H.I.A LIEES A UNE POLYANGEITE (N=33)

- Suivi = 1 à 103 mois (33 mois)
- Récidives = 15
- Séquelles respiratoires = 8 (22%)
- Dialyse = 9 (36%)
- Décès = 10 (29%)

FACTEURS DE RISQUE DE MORTALITE DIFFEREE DES H.I.A*

Variable	P
Age > 60 ans	0.026
Maladie cardiovasculaire préalable	0.027
Hémodialyse chronique	0.026

DE PROST N. Eur Respir J. (in press)

* 12 décès chez 73 patients sortis de l'hôpital avec un suivi médian de 34 mois [9-84]

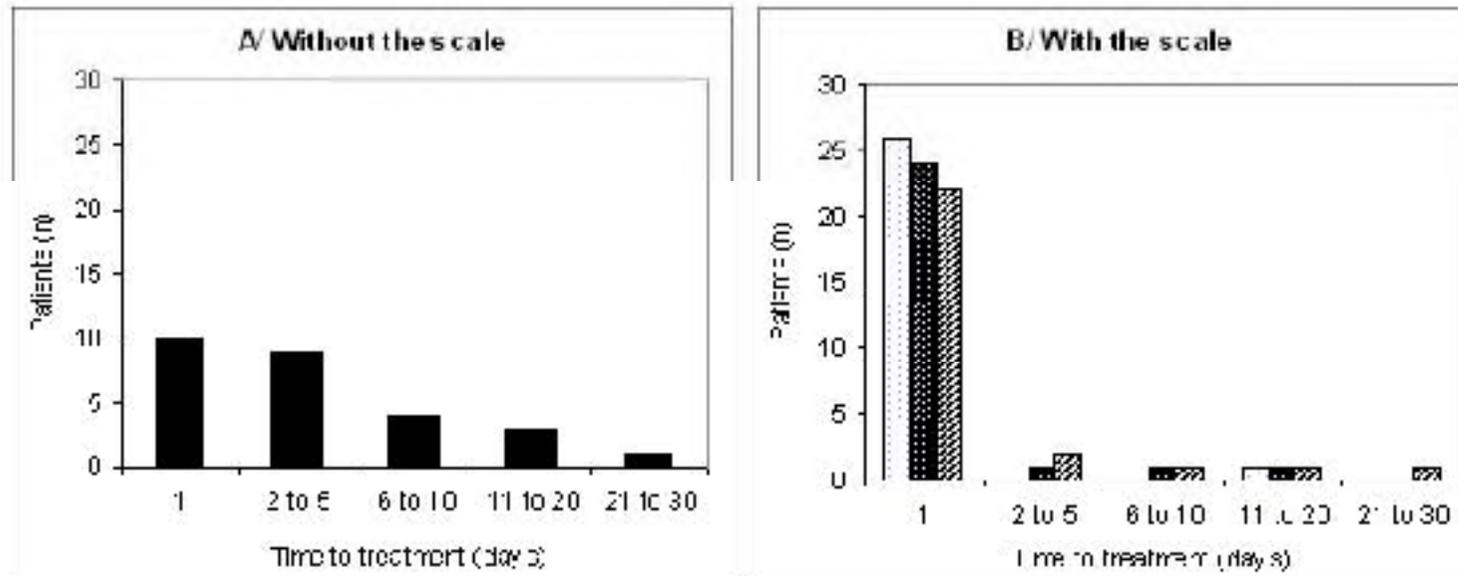


CAUSES MEDICAMENTEUSES DE H.I.A.DE MECANISME IMMUNITAIRE PROUVE/PRESUME

Acide transrétinoïque	(capillarite)
Azathioprine	(mécanisme ?)
Méthotrexate	(mécanisme ?)
Rituximab	(mécanisme ?)
D Pénicillamine	(goodpasture ?)
Glibenclamide	(Vascularite ?)
Diphenylhydantoïne	(Vascularite)
Hydralazine	(Lupus)
Propylthio-uracile	(Vascularite)

Hémorragie intra-alvéolaire

Figure 1 Time between admission and the beginning of specific treatment (steroid, or immunosuppressive or plasmapheresis) in 27 immune-mediated diffuse alveolar hemorrhage. A/ Time as noted in the study population (black bars). B/ Time that could have been obtained with the adjunct of the scale with different threshold of respectively ≥ 3 (punctuated white bars), ≥ 4 (punctuated black bars) or ≥ 5 (striated bars).



Hémorragie intra-alvéolaire

Indication de la biopsie rénale

- En l'absence de contre-indication (HTA, trouble de l'hémostase, rein unique...)
- En présence d'une insuffisance rénale récente, ou d'une protéinurie ≥ 300 mg/24h ou d'une hématurie $> 10/\text{mm}^3$ (10 000/ml) d'origine glomérulaire (cylindre, échographie rénale)
- Même en l'absence de ces critères dans l'hypothèse d'un Goodpasture
- Pour définir la stratégie thérapeutique...

Ronco P et al. GERMOP 1995

Hémorragie intra-alvéolaire

Résultats de la PBR

- Atteinte non spécifique dans 31 % des HA s'accompagnant d'atteinte rénale
- Glomérulonéphrite extra-capillaire (\pm granulome)
- Dépôts linéaires d'Ig : Goodpasture
- Dépôts granuleux d'Ig+C : LEAD, collagénoses, cryoglobulinémie, Berger, purpura rhumatoïde
- Absence de dépôts : angéites microscopiques, Wegener, idiopathique...

Ronco P et al GERMOP 1995; Niles et al. Arch Intern Med 19936, 156, 440

Hémorragie intra-alvéolaire

Polyangéite microscopique vs Maladie de Goodpasture

Caractéristiques	Polyangéite M	Goodpasture
Traitement	PDN±CPM±EP	PDN+CPM+EP
Surveillance	ANCA ?	IFI +++
Décès	≈ 30 %	≈ 10 %
Séquelles respiratoires	+	-
Dialyse	+	++
Rechute	+++	+

*Lauque D, Medicine 2000, 79, 222; Niles JL, Arch Int Med 1996, 156, 440 ;
Walker RG, Q J Med 1985, 54, 75*