

# 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

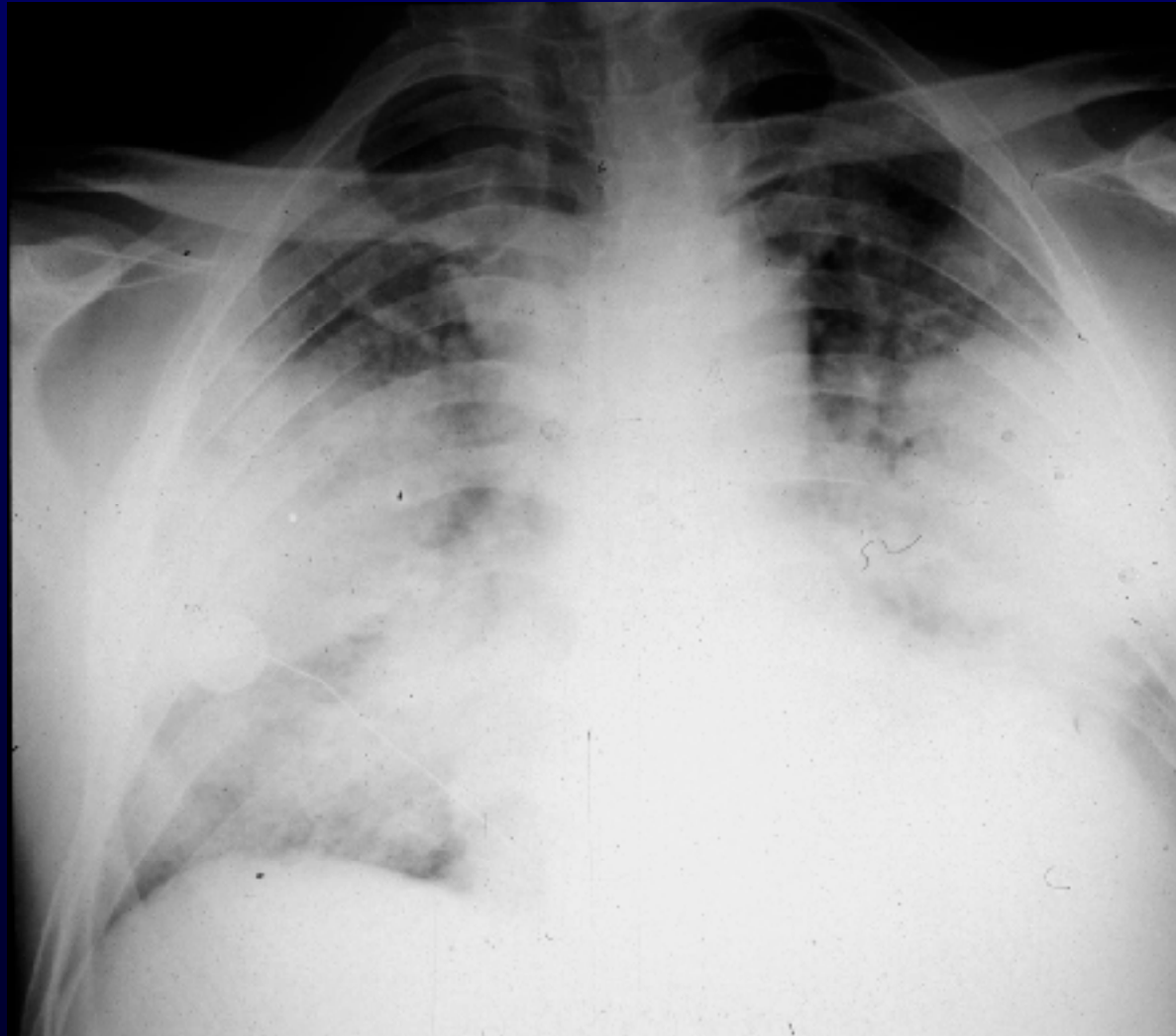
- Hémoptysie, Infiltrat radiologique nouvellement apparu, Anémie

### 2) En pratique, en Réanimation

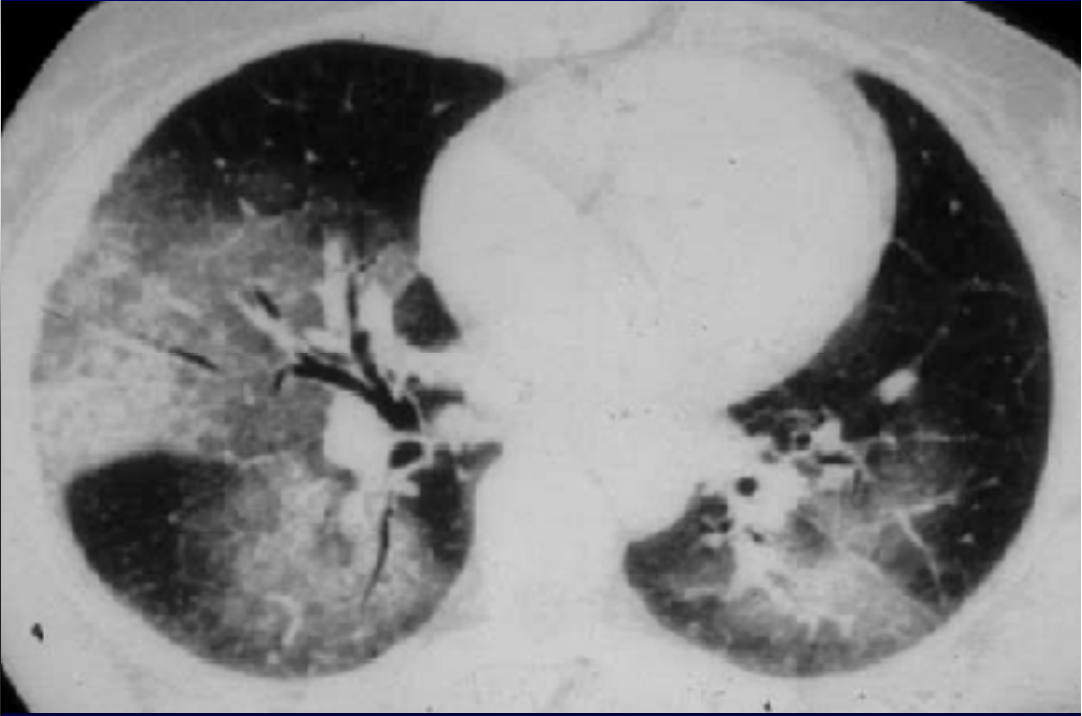
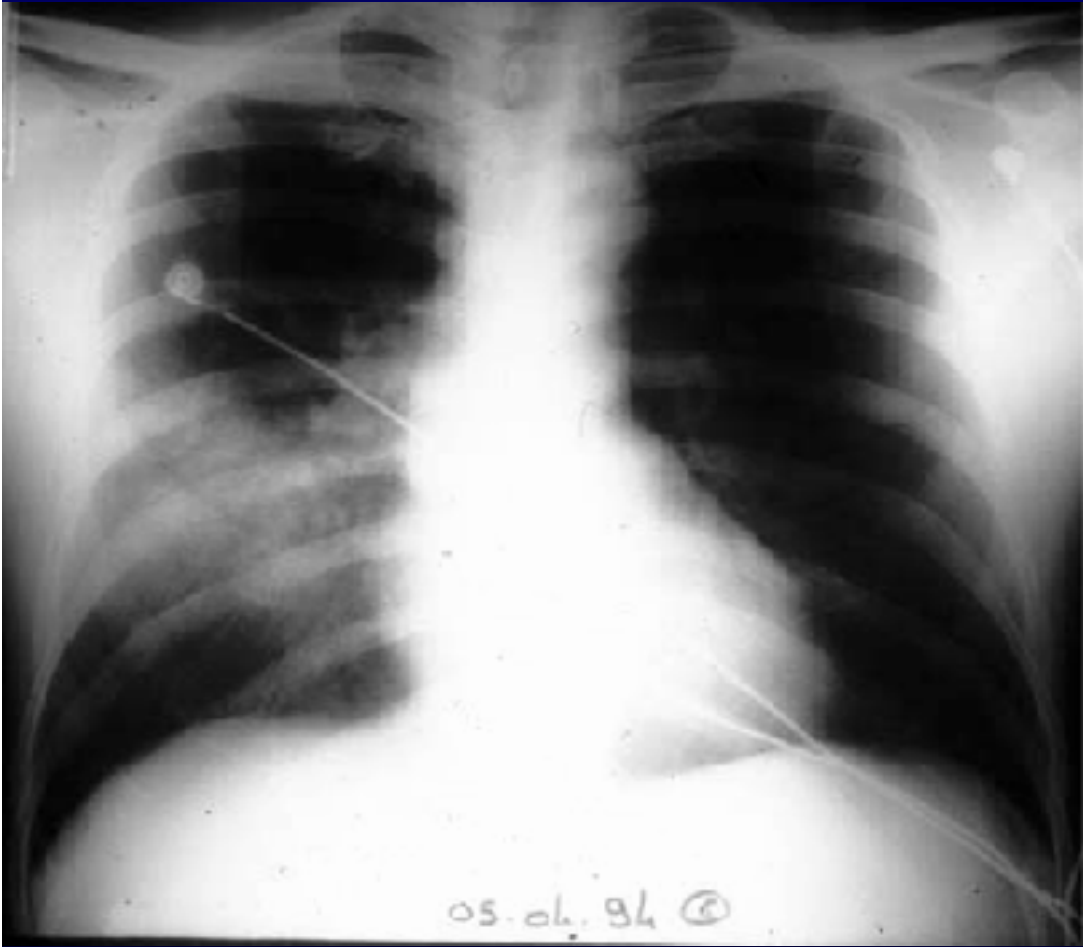
- Opacités alvéolaires bilatérales/diffuses épargnant apex et angles cardio-phréniques sans cardiomégalie (sauf si I.V.G.)
- Désaturation sévère

# Hémorragie intra-alvéolaire

*Est-ce une HIA ?*









# 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

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

\* 73/97 en USI/Réanimation

# RECONNAITRE L'HEMORRAGIE INTRA-ALVEOLAIRE

## La certitude cytologique

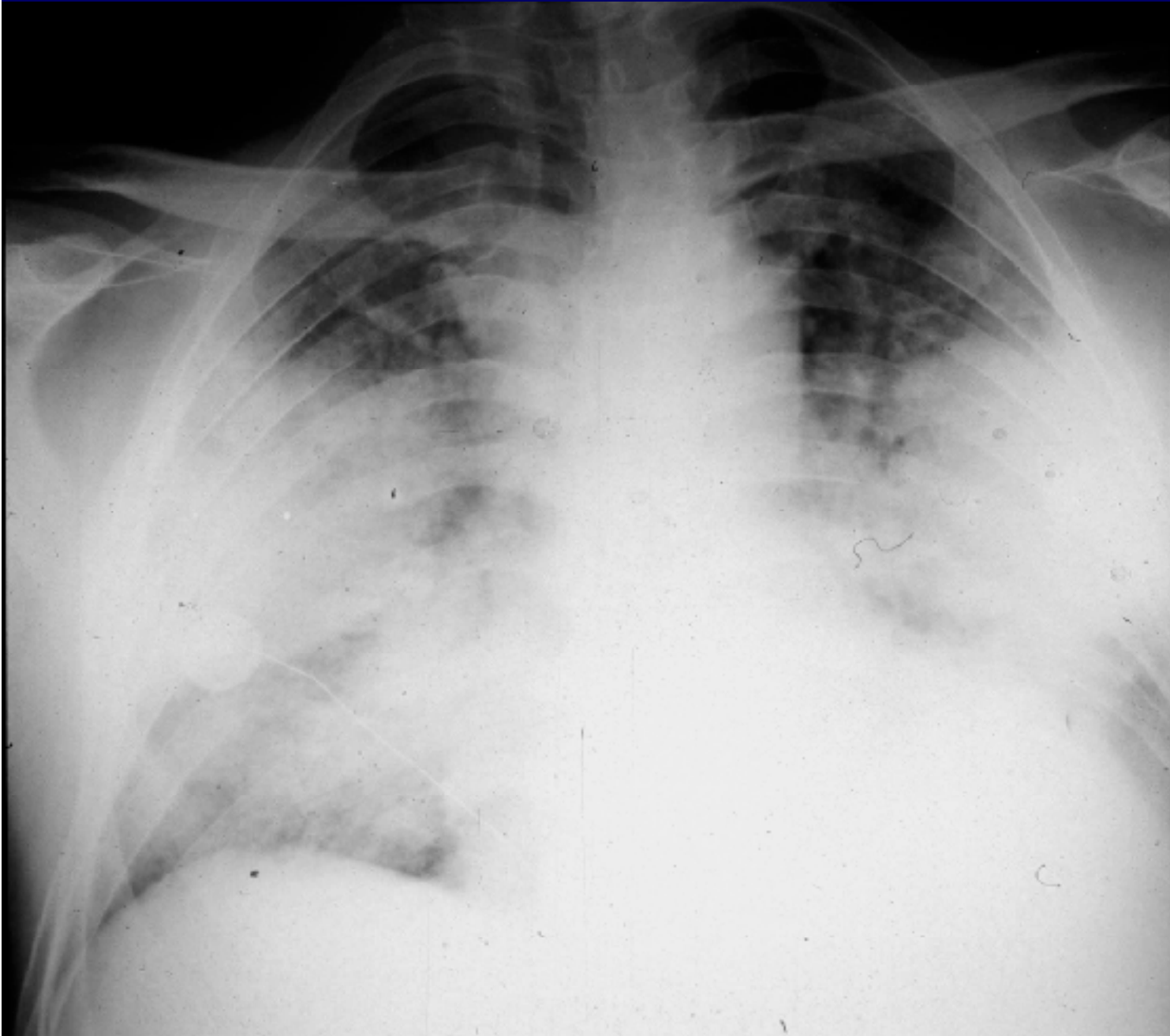
- 1) **En théorie** : L'aspect d'hémorragie intra-alvéolaire en biopsie pulmonaire
  
- 2) **En pratique, en \*réanimation**
  - Aspect macroscopiquement et uniformément hémorragique du liquide de LBA
  - Alvéolite sidérophagique à la coloration de Perls (> 20 % de sidérophages et score de GOLD > 100)

\* 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 <sub>3</sub> )	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  $\geq 3$ 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/m<sup>2</sup> 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]



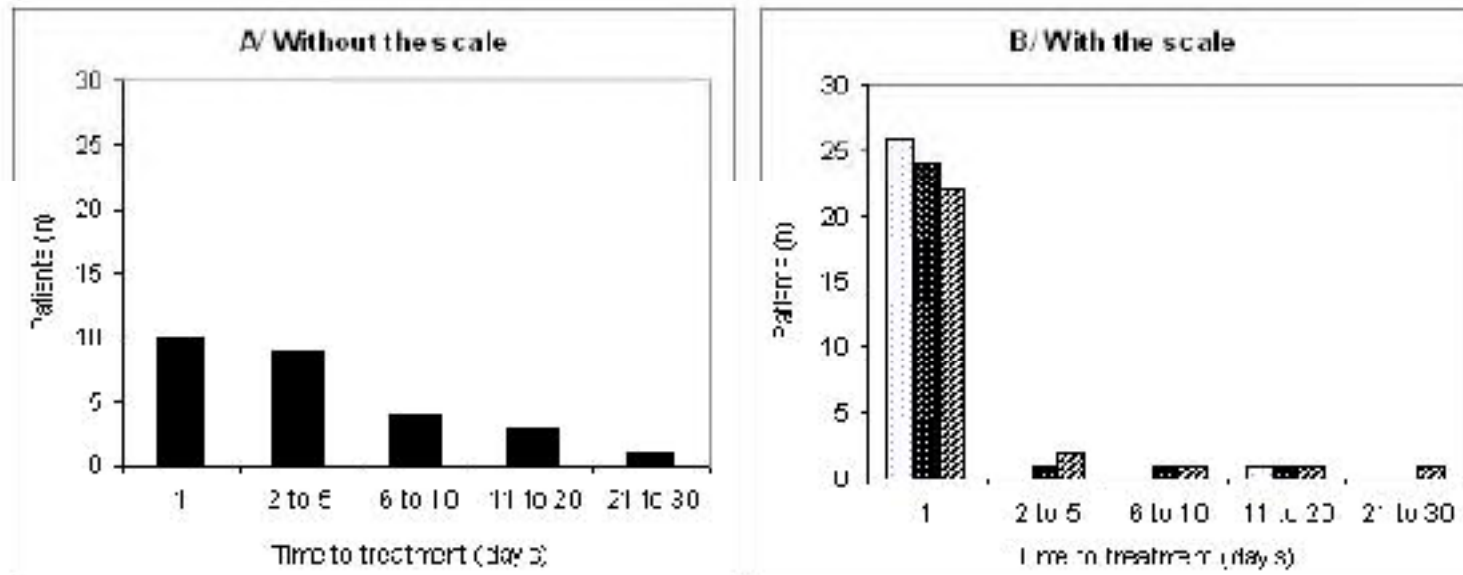


## CAUSES MEDICAMENTEUSES DE H.I.A.DE MECANISME IMMUNITAIRE PROUVE/PRESUME

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  $\geq 3$  (punctuated white bars),  $\geq 4$  (punctuated black bars) or  $\geq 5$  (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  $\geq 300$  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*