

Pneumopathies interstitielles diffuses (PID) – Partie 1



Remarque fondamentale

Une même entité nosologique peut être due à des étiologies différentes et une même étiologie peut donner des entités nosologiques différentes avec des lésions histopathologiques différentes.

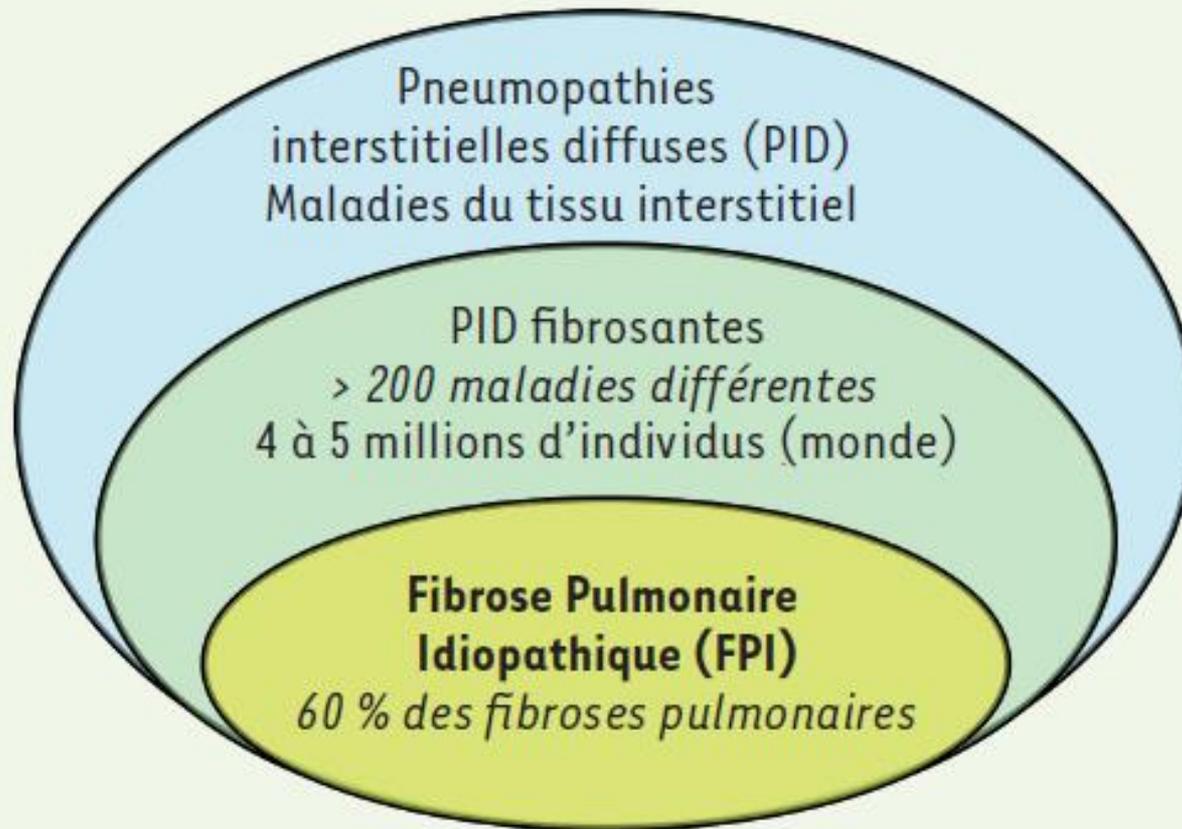


Figure 1. Répartition des pneumopathies interstitielles.

1. Exposition (environnementale, médicamenteuse, professionnelle, etc.)
2. Pneumopathies interstitielles idiopathiques (FPI, pneumonie interstitielle non spécifique idiopathique, etc.)
3. Pathologie du tissu conjonctif (sclérodermie systémique, polyarthrite rhumatoïde, etc.)
4. Sarcoïdose
5. Autres (pneumonie à granulocytes éosinophiles, etc.)

Tableau I. Classification des pneumopathies interstitielles diffuses (d'après [3]).

Les formes

- Aiguës
- Chroniques
- Exacerbations de formes chroniques

Remarque: dans les classifications, la séparation entre ces formes est assez floues.

Les formes aiguës

Tableau clinique

- Tableau aigu : < 2 à 4 semaines
- Dyspnée rapidement progressive avec toux, fièvre, asthénie, myalgies et parfois douleur thoracique.
- RX thorax : opacités parenchymateuses diffuses
- Hypoxémie pouvant entrer dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë

Principales étiologies

- Œdème pulmonaire cardiogénique
- Œdème pulmonaire lésionnel
- Infections pulmonaires
- Pneumopathies médicamenteuses
- Pneumopathies d'hypersensibilité aiguës
- Hémorragie intra-alvéolaire
- Exacerbation aiguë d'une pneumopathie interstitielle diffuse chronique
- Pneumopathie interstitielle aiguë (forme idiopathique de SDRA).
- Pneumopathie organisée cryptogénique (d'origine majoritairement secondaire: infection, médicaments, connectivites).

Tableau 2 Classification nosologique des pneumopathies infiltrantes aiguës. Principales étiologies.

| Entité histopathologique | Domage alvéolaire diffus | Hémorragie alvéolaire diffuse ^a | Pneumopathie aiguë à éosinophiles | Pneumonie organisée aiguë | Pneumopathie immunoallergique |
|--------------------------|---|--|--|--|--|
| Étiologies | Infections Médicaments, toxiques, radiation Connectivites (lupus érythémateux systémique, myosites inflammatoires, connectivites mixtes) Vascularites PIA idiopathique (syndrome de Hamman-Rich) Transplantation (médullaire, pulmonaire) (SDRA) ^b | Infections Médicaments et toxiques Vascularites (granulomatose de Wegener micropolyangéite, autres vascularites) Connectivites (lupus érythémateux systémique, autres connectivites, syndrome des antiphospholipides) Syndrome de Goodpasture Rejet de greffe pulmonaire ou GVH aiguë Sténose mitrale Troubles de l'hémostase Hémosidérose pulmonaire idiopathique | Médicaments et toxiques Infections (parasites) Vascularite de Churg et Strauss Idiopathique | Médicaments Connectivites Infections Idiopathique | Médicaments Pneumopathies d'hypersensibilité environnementale |

Etiologies infectieuses

- Bactéries (surtout intracellulaires): atypiques (mycoplasmes, légionnelles, chlamydia), mycobactéries
- Virus: influenza, VRS, adénovirus, CMV, VZV, HSV, Hantavirus, SARS-Cov2 ...
- Champignons: Pneumocystis jirovecii, aspergillus, cryptocoque ...
- Parasites: Toxoplasmose, Strongyloïdes (anguillulose) ...

Pneumonies atypiques

| ORIENTATION ÉTIOLOGIQUE EN CAS DE PNEUMONIE AIGUË COMMUNAUTAIRE | | |
|---|---|---|
| | Terrain | Signes évocateurs |
| Pneumocoque | <ul style="list-style-type: none"> • Âge \geq 40 ans • Éthylisme • Immunodépression | <ul style="list-style-type: none"> • Début brutal • Fièvre élevée, malaise général • Douleur thoracique • Expectorations purulentes ou rouillées • Opacité alvéolaire systématisée • Hyperleucocytose à PNN, CRP élevée |
| <i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Âge < 40 ans | <ul style="list-style-type: none"> • Début progressif • Fièvre peu élevée, état général conservé • Toux persistante • Céphalée, myalgie, rash cutané • Opacité alvéolo-interstitielle • PNN et CRP peu ou pas augmentés, anémie hémolytique auto-immune possible |
| Légionellose | Situation à risque (source de contamination hydro-aérienne individuelle ou collective) | <ul style="list-style-type: none"> • Début progressif • Fièvre élevée • Manifestations extra-respiratoires : myalgies, troubles digestifs dans 50 % (douleurs abdominales, diarrhée), neurologiques dans 40 % (céphalées, confusion, troubles de la conscience), cardiologiques (BAV) • Atteinte alvéolaire souvent bilatérale • Hyperleucocytose à PNN, CRP très élevée, CPK élevées • Échec des bêta-lactamines |

Tableau 1. BAV : bloc auriculo-ventriculaire ; CPK : créatine phosphokinase ; CRP : protéine C-réactive ; PNN : polynucléaires neutrophiles.

Tableau 1 Présentations cliniques évocatrices de PAC causées par une bactérie atypique

| Bactérie potentielle | <i>Mycoplasme pneumoniae</i> (Mp) | <i>Legionella pneumophila</i> (Lp) | <i>Coxiella burnetti</i> |
|-----------------------|--|---|---------------------------------------|
| Contexte | Hypogammaglobulinémie | <i>Pas de contact avec un animal</i> Voyage Immunodépression Tabagisme actif Échec d'une β-lactamine | <i>Zoonose possible</i> |
| Présentation clinique | Subaiguë Rash morbiliforme | Subaiguë | Fièvre Q Cytolyse hépatique |
| Aspect radiologique | Aspécifique Plutôt interstitielle | Aspécifique Plutôt alvéolaires et diffuses Classiquement pas d'épanchement pleural de grande abondance, d'adénopathie ou d'abcédation | Aspécifique |
| Outils diagnostiques | Agglutinines froides Détection de l'ADN de Mp sur un prélèvement respiratoire | Antigénurie légionelle Culture à la recherche de Lp de sérotype autre que 1 sur prélèvement respiratoire en cas de forte présomption | Sérologie |

Sensibilité et spécificité des tests diagnostiques étiologiques au cours des pneumonies

| | Sensibilité | Spécificité |
|--|-------------|-------------|
| Diagnostiques microbiologiques spécifiques | | |
| • Cultures | | |
| Sang..... | 1,5 à 12 | 100 |
| Prélèvements respiratoires | | |
| Expectoration* | 31 à 63 | 41 à 86 |
| • Indirects | | |
| Antigénurie pneumocoque hémocultures +... | 77 à 89 | ≈ 100 |
| Antigénurie pneumocoque hémocultures -... | 44 à 64 | ≈ 100 |
| Antigénurie légionelle..... | 76 | 99 |
| Tests rapides (immunoenzymatique) grippe... | 73 | 96 |
| PCR grippe..... | 91-98 | 84-89 |
| Tests indirects (bactérien ou non bactérien ou viral ?) | | |
| Protéine C-réactive..... | 75 à 86 | 67 à 75 |
| Procalcitonine..... | 88 à 92 | 73 à 81 |

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE PROBABILISTE DES PNEUMONIES AIGUËS COMMUNAUTAIRES

Absence de signes de gravité, patient ambulatoire ou hospitalisé en médecine

| Micro-organismes ciblés selon le terrain | Antibiothérapie |
|---|---|
| Absence de comorbidités et âge ≤ 65 ans <i>S. pneumoniae</i> | Amoxicilline En cas d'allergie : pristinamycine En cas d'échec à 48 heures : ajout de macrolide ou switch par fluoroquinolone antipneumococcique* |
| Présence de comorbidités, contexte post-grippal et/ou âge > 65 ans <i>S. pneumoniae</i> Entérobactéries <i>H. influenzae</i> SAMS | Amoxicilline + acide clavulanique** OU ceftriaxone En cas d'allergie : FQAP* En cas d'échec à 48 heures : hospitalisation si ambulatoire, ajout macrolide ou switch par fluoroquinolone antipneumococcique* |
| Suspicion de bactéries intracellulaires (contexte) <i>L. pneumophila</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>C. psittaci</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. burnetii</i> | Macrolide En cas d'échec à 48 heures : ajout amoxicilline ou switch par fluoroquinolone antipneumococcique*, hospitalisation en cas de comorbidités |

Présence de signes de gravité, patient hospitalisé en unité de surveillance continue ou en réanimation

| Micro-organismes ciblés | Antibiothérapie |
|--|---|
| <i>S. pneumoniae</i> Entérobactéries <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> sensible à la méticilline <i>L. pneumophila</i> | Ceftriaxone ET macrolide En cas d'allergie : fluoroquinolone antipneumococcique* En cas de facteurs de risque de <i>P. aeruginosa</i> *** : bêtalactamine anti- <i>Pseudomonas</i> + amikacine + macrolide ou fluoroquinolone antipneumococcique* |

Tableau 2. * À proscrire en cas de prescription dans les 6 derniers mois). ** Premier choix en cas de suspicion d'inhalation (risque de bactérie anaérobie digestive). *** Bronchectasies, mucoviscidose, antécédents d'exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive ou de colonisation des voies respiratoires à *P. aeruginosa*.

FQAP : fluoroquinolone antipneumococcique ; SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline.

| SCHÉMAS D'ADMINISTRATION DES ANTIBIOTIQUES | | |
|--|-------------------------------------|---|
| Classe thérapeutique | Dénomination commune internationale | Posologie et mode d'administration |
| Pénicillines A | Amoxicilline | 1 g x 3/j <i>per os</i> ou IV |
| | Amoxicilline + acide clavulanique | 1 g x 3/j <i>per os</i> ou IV |
| Céphalosporines de 3 ^e génération | Céfotaxime | 1 g x 3/j IV |
| | Ceftriaxone | 2 g x 1/j IV ou SC ou IM |
| Bêtalactamines anti-Pseudomonas | Pipéracilline + tazobactam | 4 g x 3 à 4/j ou IVSE |
| | Céfépime | 2 g x 2 à 3/j ou IVSE |
| | Ceftazidime | 2 g x 2 à 3/j ou IVSE |
| Carbapénèmes | Imipénème | 500 mg x 4/j IV |
| | Méropénème | 1 à 2 g x 3/j IV |
| Macrolides | Azithromycine | 500 mg x 1/j <i>per os</i> |
| | Clarithromycine | 500 mg x 2/j <i>per os</i> |
| | Josamycine | 1 g x 2/j <i>per os</i> |
| | Roxithromycine | 150 mg x 2/j <i>per os</i> |
| | Spiramycine | 3 millions d'unités x 3/j <i>per os</i> ou IV |
| Fluoroquinolones antipneumococciques | Lévofloxacine | 500 mg x 1 à 2/j <i>per os</i> ou IV |
| | Moxifloxacine | 400 mg x 1/j <i>per os</i> ou IV |
| Fluoroquinolone anti-Pseudomonas | Ciprofloxacine | 400 mg x 2 à 3/j IV ou 500 à 750 mg x 2/j <i>per os</i> |
| Aminosides | Amikacine | 15 à 30 mg/kg x 1/j IV |
| | Gentamicine | 3 à 8 mg/kg/j x 1/j IV |
| Synergistines | Pristinamycine | 1 g x 3 /j <i>per os</i> |
| Glycopeptides | Vancomycine | 30 à 40 mg/kg en 2 IV/j ou IVSE |
| Lincosamides | Clindamycine | 600 mg x 3 à 4/j IV |
| Oxazolidinone | Linézolide | 600 mg x 2/j <i>per os</i> ou IV |

Tableau 4. IV : voie intraveineuse ; IVSE : voie intraveineuse à la seringue électrique ; SC : voie sous-cutanée.

Infections virales

| Tableau 1 Virus identifiés chez les patients ventilés | | |
|--|-----------------|--|
| Virus | Endogène | Exogène |
| Communautaire | HSV, CMV | Influenza, parainfluenza, adénovirus, rhinovirus, virus respiratoire syncytial (VRS) coronavirus, métapneumovirus |
| Nosocomial | HSV, CMV | <i>Mimivirus</i> CMV (transfusion) H1N1 (pandémie) |

Taxonomie

TABLE 1 | Taxonomy and virologic properties of the major human respiratory RNA viruses^a.

| Virus | Family | Size (nm) | RNA genome | Envelope | Genetic or antigenic types |
|-----------------------------|-------------------------|-----------|-----------------|----------|--|
| Respiratory syncytial virus | <i>Paramyxoviridae</i> | 120–200 | Linear ss(-) | Yes | Antigenic subgroups A and B with 10 A genotypes and 13 B genotypes |
| Influenza virus | <i>Orthomyxoviridae</i> | 80–120 | Segmented ss(-) | Yes | 3 antigenic types (A, B, C); A has 3 HA and 2 NA human subtypes |
| Parainfluenza virus | <i>Paramyxoviridae</i> | 120–180 | Linear ss(-) | Yes | 4 serotypes (1, 2, 3, 4); subtypes 4a and 4b |
| Metapneumovirus | <i>Paramyxoviridae</i> | 120–180 | Linear ss(-) | Yes | Subtypes A and B; subgroups A1/A2 and B1/B2, respectively |
| Rhinoviruses | <i>Picornaviridae</i> | 20–27 | Linear ss(+) | No | > 100 antigenic types |
| Coronaviruses | <i>Coronaviridae</i> | 80–160 | Linear ss(+) | Yes | 6 genotypes (229E, OC43, NL63, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV) |

^ass(-), single-stranded negative-sense RNA; ss(+), single-stranded positive-sense RNA; HA, hemagglutinin; NA, neuraminidase; SARS-CoV, severe acute respiratory syndrome-coronavirus; MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome-coronavirus. Reproduced from Hodinka (2016).

Respiratory Viruses in Invasively Ventilated Critically Ill Patients—A Prospective Multicenter Observational Study

Frank van Someren Gréve, MD^{1,2}; Nicole P. Juffermans, MD, PhD¹; Lieuwe D. J. Bos, PhD¹; Jan M. Binnekade, PhD¹; Annemarije Braber, MD, PhD³; Olaf L. Cremer, MD, PhD⁴; Evert de Jonge, MD, PhD⁵; Richard Molenkamp, PhD²; David S. Y. Ong, MD, PhD, PharmD^{4,6}; Sjoerd P. H. Rebers, BASc²; Angelique M. E. Spoelstra-de Man, MD, PhD⁷; Koenraad F. van der Sluijs, PhD¹; Peter E. Spronk, MD, PhD³; Kirsten D. Verheul, BASc²; Monique C. de Waard, PhD⁷; Rob B. P. de Wilde, PhD⁵; Tineke Winters, CCRN¹; Menno D. de Jong, MD, PhD²; Marcus J. Schultz, MD, PhD¹

¹Department of Intensive Care, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

²Department of Medical Microbiology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

³Department of Intensive Care, Gelre Hospitals, Apeldoorn, The Netherlands.

⁴Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

⁵Department of Intensive Care, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

⁶Department of Medical Microbiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

⁷Department of Intensive Care, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (<http://journals.lww.com/ccmjournal>).

Supported, in part, by the Academic Medical Center (University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands), Crucell Holland BV (Leiden, the Netherlands), and EU FP7 project PREPARE (grant number 602525). Crucell Holland BV was involved in the study design but had neither a role in collection, management, analysis, and interpretation of the data nor in preparation, review, and the decision to submit the article.

Drs. van Someren Gréve and Cremer's institutions received funding from Crucell Holland BV (Leiden, the Netherlands), EU FP7 project Platform for European Preparedness Against (Re-)emerging Epidemics (grant number 602525). Dr. Bos' institution received funding from Maquet (unrestrictive research grant) and Dutch Lung Foundation (research grant), and he received

Objectives: The presence of respiratory viruses and the association with outcomes were assessed in invasively ventilated ICU patients, stratified by admission diagnosis.

Design: Prospective observational study.

Setting: Five ICUs in the Netherlands.

Patients: Between September 1, 2013, and April 30, 2014, 1,407 acutely admitted and invasively ventilated patients were included.

Interventions: None.

Measurements and Main Results: Nasopharyngeal swabs and tracheobronchial aspirates were collected upon intubation and tested for 14 respiratory viruses. Out of 1,407 patients, 156 were admitted because of a severe acute respiratory infection and 1,251 for other reasons (non-severe acute respiratory infection). Respiratory viruses were detected in 28.8% of severe acute respiratory infection patients and 17.0% in non-severe acute respiratory infection ($p < 0.001$). In one third, viruses were exclusively detected in tracheobronchial aspirates. Rhinovirus and human metapneumovirus were more prevalent in severe acute respiratory infection patients (9.6% and 2.6% vs 4.5 and 0.2%; $p = 0.006$ and $p < 0.001$). In both groups, there were no associations between the presence of viruses and the number of ICU-free days at day 28, crude mortality, and mortality in multivariate regression analyses.

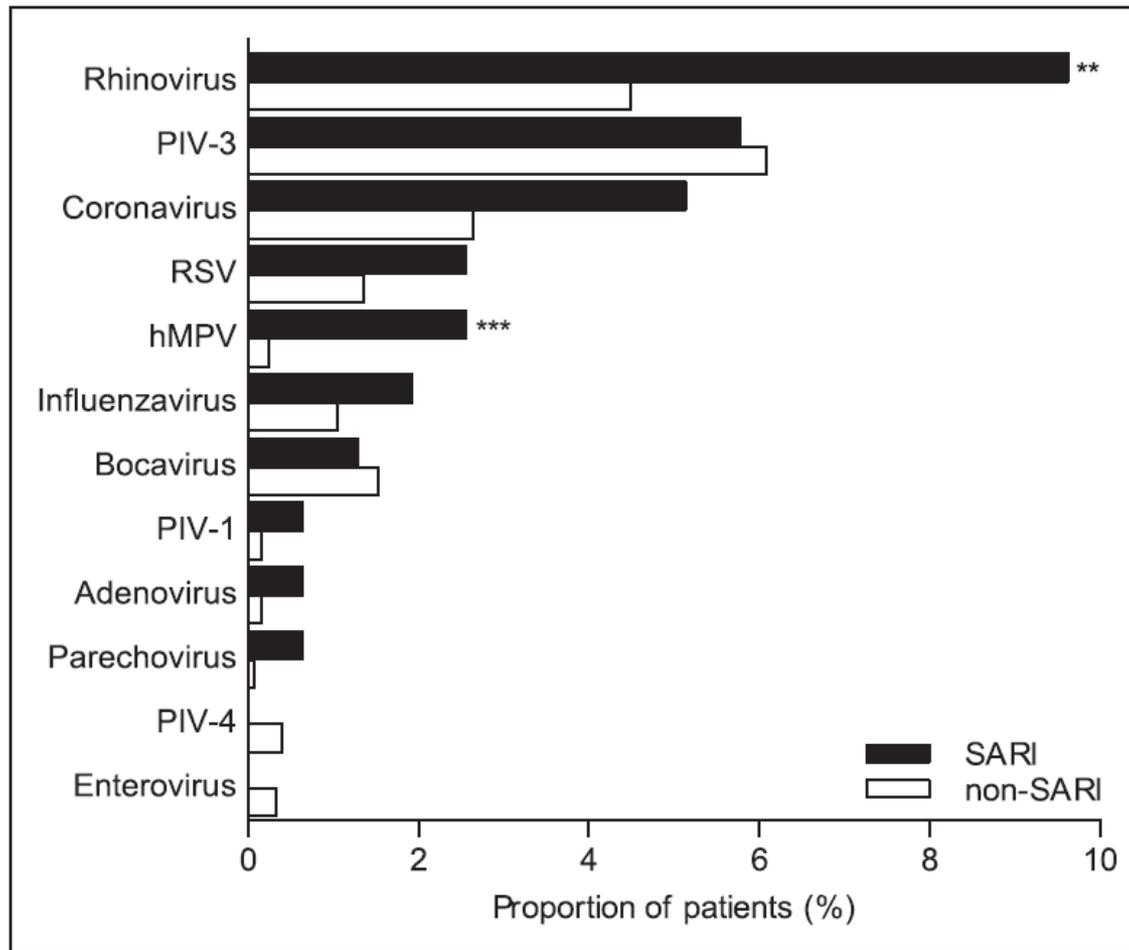


Figure 1. Distribution of respiratory viruses in severe acute respiratory infection (SARI) and non-SARI patients. In 17 patients, two viruses were detected, and in two patients, three viruses were detected; ** $p = 0.006$; *** $p < 0.001$. hMPV = human metapneumovirus, PIV = parainfluenza virus, RSV = respiratory syncytial virus.

Techniques de recherche directe des virus respiratoires

| | DÉTECTION AG | | ISOLEMENT EN CULTURE | PCR |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| | IF | EIA | | |
| Virus influenza A/B | ++ ^a | ++ ^a | ++ | ++ ^a |
| Virus influenza C | 0 | 0 | 0 | ++ |
| Virus respiratoire syncytial | ++ ^a | ++ ^a | + | ++ ^a |
| Métapneumovirus humain | ++ ^a | ++ ^a | 0 | ++ ^a |
| Virus para-influenza 1,2,3 | ++ ^a | 0 | + | ++ |
| Virus para-influenza 4 | + | 0 | 0 | ++ |
| Adénovirus | ++ ^a | 0 | + | ++ ^a |
| Rhinovirus | 0 | 0 | + | ++ |
| Entérovirus | 0 | 0 | + | ++ |
| Coronavirus 229E, OC43, NL63, HKU1 | 0 | 0 | 0 | ++ |
| Bocavirus | 0 | 0 | 0 | ++ |
| Polyomavirus KI | 0 | 0 | 0 | ++ |

Tableau ++ : méthode sensible ; + : méthode possible (résultat variable selon les souches) ; 0 : méthode non utilisable (non adaptée ou réactifs non disponibles) ; ^a : tests/réactifs disponibles.

PCR : *polymerase chain reaction* ; IF : immunofluorescence ; EIA : technique immunoenzymatique ; Ag : antigène.

VRS

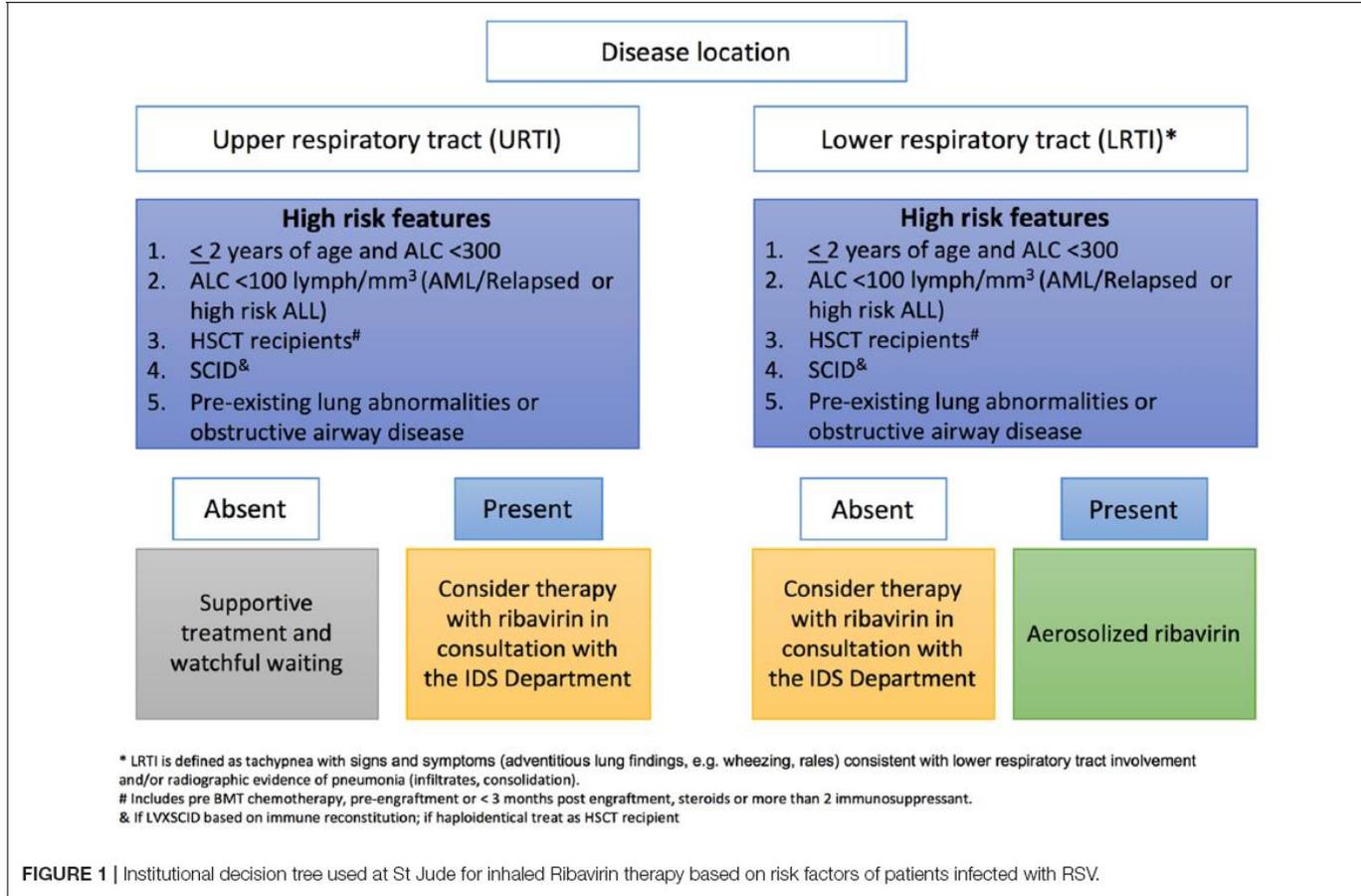
TABLE 3 | Current approved antivirals for treatment of the major human respiratory RNA viruses.

| Virus | Antiviral | Drug class | Dose/Duration | Side effects | Resistance |
|-----------------------------|------------------|-------------------|--|---|-------------------|
| Respiratory syncytial virus | Ribavirin | Nucleoside analog | Children/Adults: Inhaled Oral 2 grams over 2 h TID Loading dose of 600 mg 200 mg TID on day 1 400 mg TID on day 2 Then maximum 30/mg/kg/day | Bronchospasm Hemolysis, liver and renal toxicity | None reported |

TABLE 4 | Antivirals and monoclonal antibodies on the pipeline for treatment of the major human respiratory RNA viruses.

| Virus | Antiviral | Drug class/mechanism of action | Route of administration | Company |
|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Respiratory syncytial virus | ALS-8176 (a.k.a Lumicitabine) | Nucleoside analog | Orally | Alios BioPharma |
| | | RNA-dependent RNA-polymerase (RdRp) | | |
| | GS-5806 (a.k.a Presatovir) | Fusion inhibitor* | Orally | Gilead |
| | VP-14637 (aka MDT-637) | Fusion inhibitor* | Inhaled | ViroPharma |
| | JNJ-53718678 | Fusion inhibitor | Orally | Johnson & Johnson |
| | BTA-C585 (a.k.a Enzaplatovir) | Fusion inhibitor* | Orally | Vaxart |
| | AK-0529 | Fusion inhibitor | Orally | Ark Biosciences |
| | RSV604 | Nucleoprotein inhibitor | Orally | Astra Zeneca |
| | ALN-RSV01 | Nucleoprotein inhibitor | Orally | AlnylamPharmaceuticals |
| | Palivizumab (Synagis) | Monoclonal antibody | Intramuscular | MedImmune |
| | REGN2222 (a.k.a Suptavumab) | Monoclonal antibody | Intramuscular | RegeneronPharmaceuticals |
| | MEDI8897 | Monoclonal antibody | Intramuscular | MedImmune |
| ALX-0171 | Monoclonal antibody | Inhaled | Ablynx | |

Traitement



SARS-Cov2

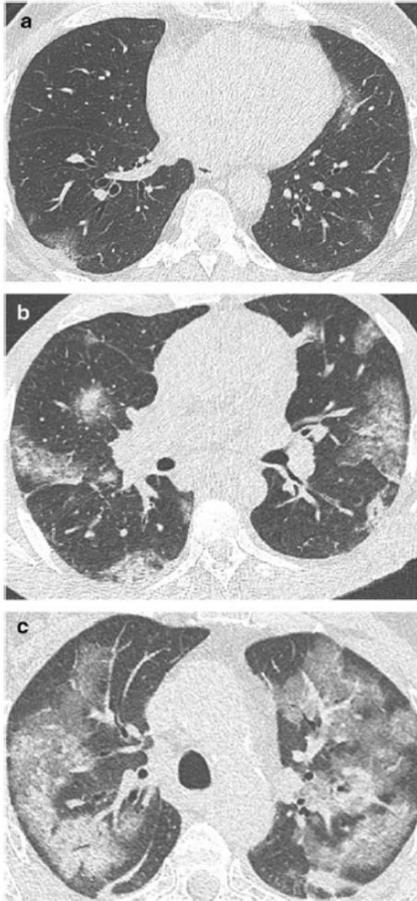


Fig. 4 Disease extent mild (a), moderate (b), severe (c)

- Pneumopathie diffuse (images en verre dépoli)
- SDRA
- Fibrose pulmonaire secondaire

L'infection à Cytomégalovirus (CMV)

Tératogène !

Chez l'immunocompétent

| FRÉQUENCE DES COMPLICATIONS DE LA PRIMO-INFECTION PAR LE CYTOMÉGALOVIRUS CHEZ L'IMMUNOCOMPÉTENT | |
|---|---------------|
| Complications | Fréquence (%) |
| Asthénie | 79 |
| Fièvre > 39 °C | 76 |
| Céphalées | 51 |
| Myalgies | 46 |
| Sueurs | 40 |
| Frissons | 40 |
| Splénomégalie | 36 |
| Adénopathies | 21 |
| Toux | 21 |
| Douleurs abdominales | 21 |
| Pharyngite | 14 |
| Diarrhée | 9 |
| Hépatomégalie | 7 |
| Rash | 6 |
| Amaigrissement > 10 % | 5 |
| Ictère | 2 |

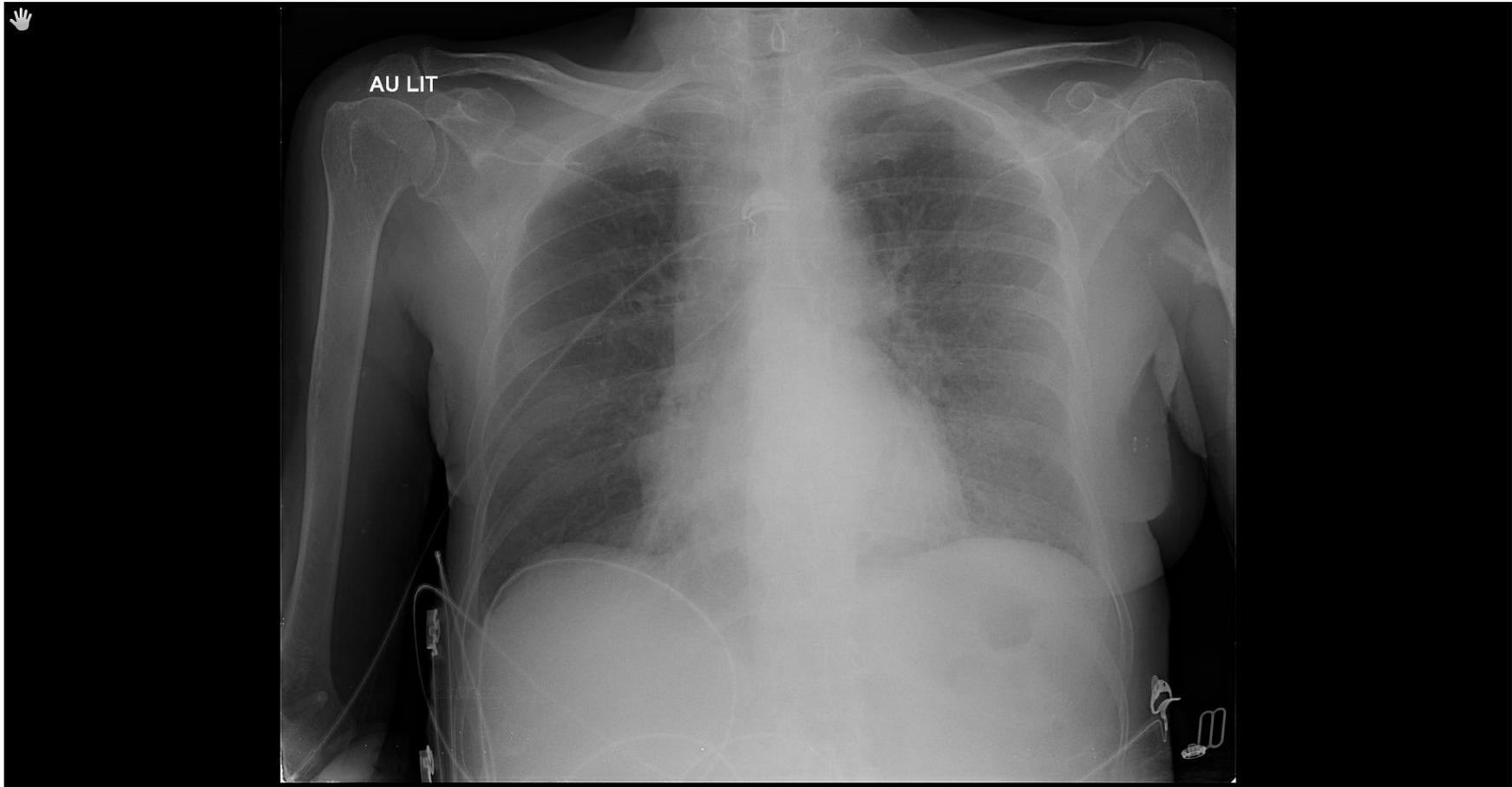
| FRÉQUENCE DES SIGNES BIOLOGIQUES SURVENANT AU COURS DE LA PRIMO-INFECTION CHEZ L'IMMUNOCOMPÉTENT | |
|--|---------------|
| Signes biologiques | Fréquence (%) |
| Lymphocytes activés | 98 |
| ASAT > N | 85 |
| ALAT > N | 85 |
| LDH > N | 81 |
| VS > 10 mm | 69 |
| CRP > 5 mg/L | 67 |
| Phosphatases alcalines > N | 38 |
| Hémoglobine < 12 g/dL | 26 |
| Bilirubine totale > N | 18 |
| Plaquettes < 100 000 | 2 |

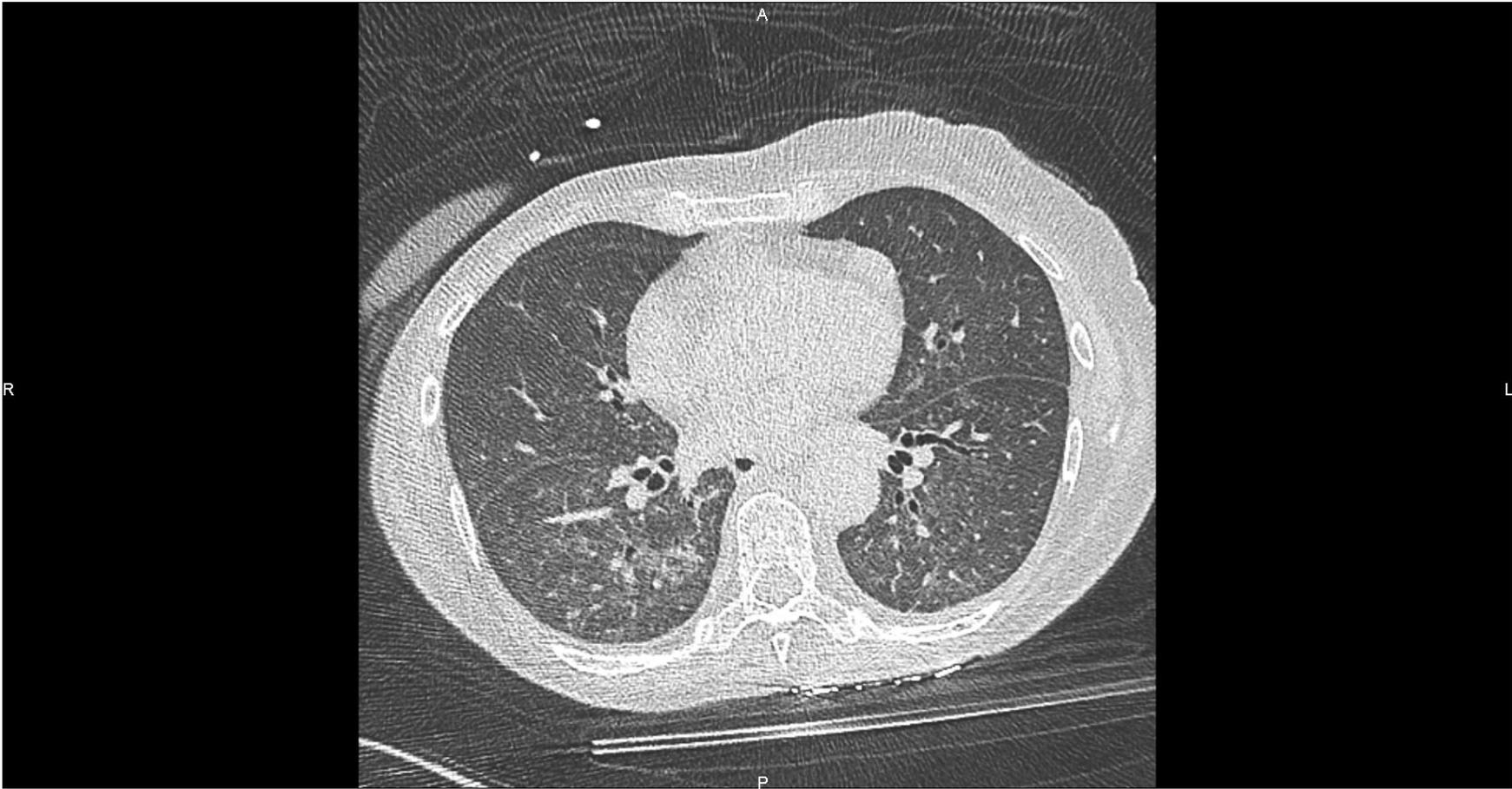
Tableau 2. D'après la réf. 6. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; CRP : protéine C-réactive ; LDH : lactate déshydrogénase ; VS : vitesse de sédimentation.

Chez l'immunodéprimé

redoutable chez les immunodéprimés, notamment après allogreffe de moelle:

- Fièvre d'origine indéterminée
- **Pneumopathie interstitielle** (évoluant vers le SDRA)
- Hépatite
- Rétinite
- Atteinte digestive : œsophagite, rectite
- ...

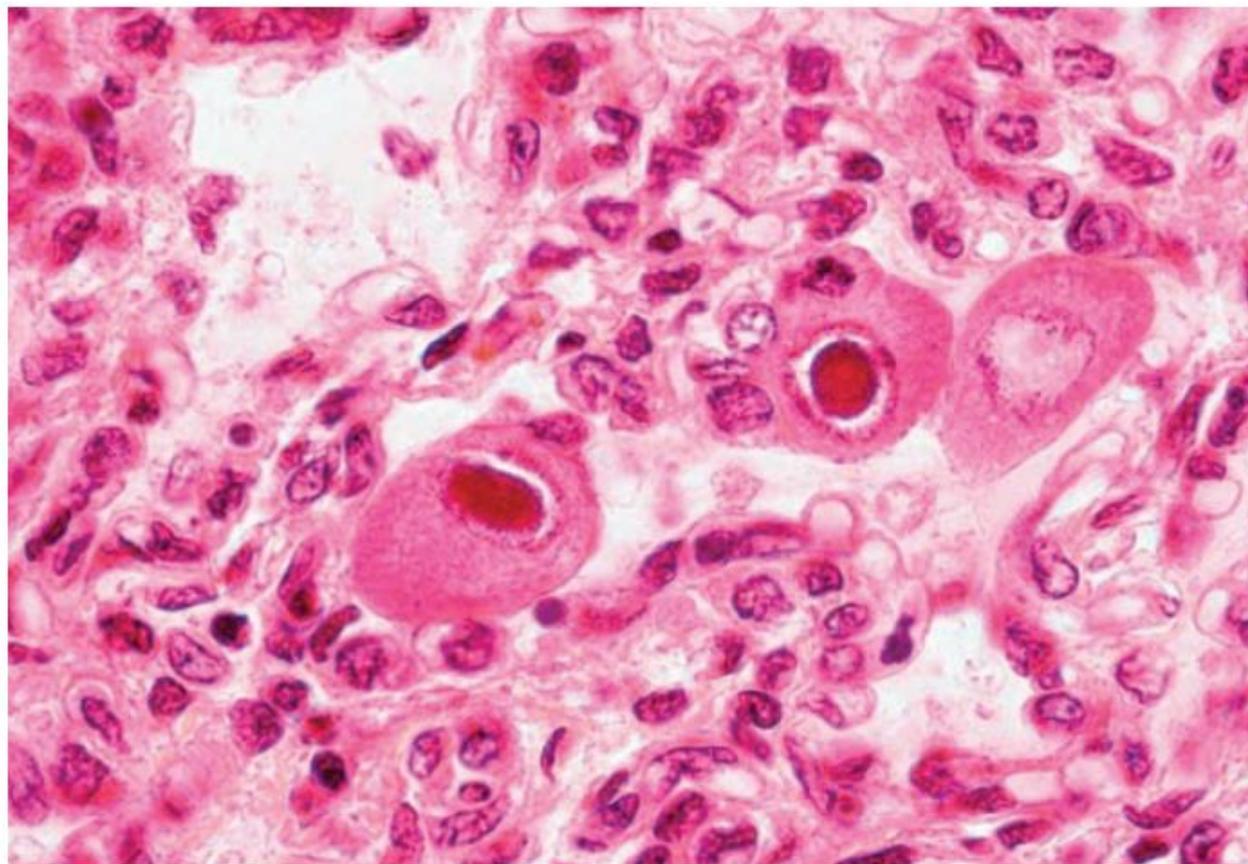




Diagnostic

- Isolement du virus dans le sang et le lavage bronchoalvéolaire, par des techniques de PCR et d'immunofluorescence
- Sérologie : exposition antérieure
- Biopsies : inclusions intranucléaires évocatrices, immuno-fluorescence
- Culture classique sur fibroblastes humains : délai de 7 à 14 jours en moyenne, qui peut être raccourci par détection en immunofluorescence : sang, urine, LBA

Figure 1.
Pneumopathie à
cytomégalovirus.
Effet
cytopathogène de
l'infection virale
avec présence
d'inclusions
intracyto-
plasmiques en « œil
de hibou » dans
des cellules de
grande taille.
Patient séropositif
pour le VIH.



© PR FRANÇOIS LABROUSSE, CHU DE LIMOGES

Traitement

- association de ganciclovir et d'immunoglobulines
 - ganciclovir : 5 mg/kg ttes les 12h en 2 perfusions quotidiennes d'une heure
 - effets secondaires : leucopénie, thrombopénie, éruptions, convulsions, ↑ transaminases, éosinophilie
 - immunoglobulines : 500 mg/kg/j i.v. x 7 jours puis 1 à 2 x par semaine
 - support ventilatoire (VNI, hypercapnie permissive) : cf SDRA

les femmes enceintes ne peuvent prendre en charge ces patients

Stratégie actuelle

- Mortalité $> 50\%$, même si certains succès ont été rapportés avec des réanimations lourdes
- **Traitement préemptif** : traiter par le ganciclovir le CMV dès l'apparition de la virémie détectée par une recherche systématique par des tests de biologie moléculaire

Apparition de nouveaux antiviraux

| MÉDICAMENTS ANTIVIRAUX UTILISÉS POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DE L'INFECTION À CYTOMÉGALOVIRUS | | | | |
|--|----------------|-----------------------|---|---------------------------|
| DCI | Nom commercial | Voie d'administration | Indications | Surveillance particulière |
| Ganciclovir | Cymevan | IV | Traitement curatif chez l'immunodéprimé Infection congénitale, nouveau-né symptomatique | Hémogramme |
| Valganciclovir | Rovalcyte | PO | Prophylaxie, traitement préemptif et traitement curatif chez l'immunodéprimé Infection congénitale, nouveau-né symptomatique, durée 6 mois | Hémogramme |
| Aciclovir | Zovirax | IV | Prophylaxie chez le greffé de CSH | Aucune |
| Valaciclovir | Zelitrex | PO | Prophylaxie chez l'immunodéprimé Traitement de l'infection congénitale en cours de grossesse | Aucune |
| Foscarnet | Foscavir | IV | Relais du ganciclovir/valganciclovir en cas de résistance ou d'effets indésirables | Fonction rénale |
| Cidofovir | Vistide | IV | Relais du ganciclovir/valganciclovir en cas de résistance ou d'effets indésirables | Fonction rénale |
| Maribavir | ND | PO | Traitement préemptif (essai de phase III) Résistance aux antipolymérase (ATU et essai de phase III) | Aucune |
| Letermovir | Prevymis | PO et IV | Prophylaxie chez le greffé de CSH | Aucune |

Tableau 3. ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CSH : cellules souches hématopoïétiques ; DCI : dénomination commune internationale ; IV : voie intraveineuse ; ND : non déterminé ; PO : *per os*.

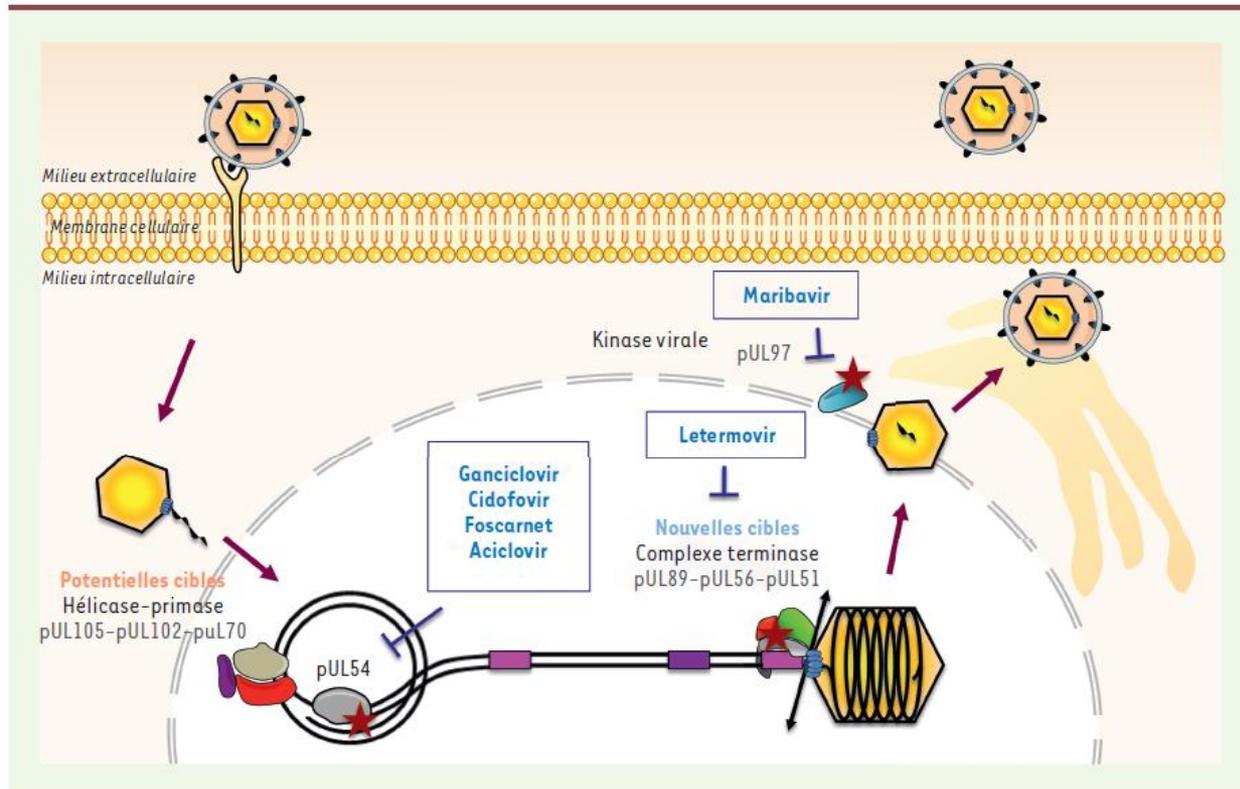


Figure 1. Cycle de réplication du CMV et site d'action des molécules antivirales. Après l'attachement du virus à la cellule, la fusion des membranes cellulaire et virale aboutit à la pénétration du virus qui est transporté via le réseau des microtubules jusqu'au noyau où l'ADN viral est libéré et circularisé. La réplication, selon le modèle du cercle roulant, dépend de plusieurs protéines et plus particulièrement du complexe hélicase-primase (pUL105-pUL102-pUL70) et de l'ADN polymérase pUL54. pUL54, pUL56 et pUL51, formant un hétéro-oligomère nommé complexe terminase, participant à l'encapsidation du génome viral. La sortie du virion ainsi formé nécessite la kinase virale pUL97. Le virion est alors transporté dans le cytoplasme via le réseau des microtubules, permettant sa maturation et son enveloppement dans l'appareil de Golgi avant son excréation. Les antiviraux actuels (ganciclovir, cidofovir, foscarnet et aciclovir) interfèrent avec l'activité de la polymérase virale pUL54. Le maribavir a pour cible la kinase virale pUL97 et le letermovir agit sur l'étape d'encapsidation du génome viral en interagissant avec le complexe terminase. Les mutations associées à une résistance aux actuels antiviraux sont signalées par une étoile.

La Pneumopathie à *Pneumocystis jiroveci*
(ex *carinii*)

| Ancien cadre | Nouveau cadre |
|---|--|
| Protiste d'assignation taxonomique incertaine | <i>Fungi (Ascomycota)</i> |
| <i>P. carinii</i> | <i>P. carinii, P. jirovecii, P. wakefieldiae, P. murina, P. oryctolagi et Pneumocystis species</i> |
| Une espèce unique | Des espèces multiples |
| Parasite euryxène | Espèces sténoxènes (coévolution) |
| Pneumocystose : zoonose | Pneumocystose : anthroponose |
| Origine endogène de l'infection (infection latente) | Origine exogène de l'infection (infection <i>de novo</i>) |
| Terminologie zoologique : trophozoïte, prékyste, kyste et corps intrakystique | Terminologie fongique : forme trophique, sporocyte, asques et ascospores |

Tableau I. *Pneumocystis* et pneumocystoses : changement radical du cadre conceptuel.

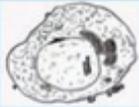
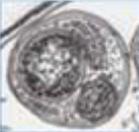
| Stades | Nom | Contenu en ADN (C) | Ploidie (n) | Nombre de chromatides | Nombre de noyaux | Paroi cellulaire |
|---|-------------------------|--------------------|-------------|-----------------------|------------------|------------------|
|  | Forme trophique jeune | 1C | 1n | 1 | 1 | Fine |
|  | Forme trophique | 1C, 2C | 1n, 2n | 1 | 1 | Fine |
|  | Sporocyte précoce | 4C | 2n - 1n | 2 | 1 - 2 | Fine |
|  | Sporocyte intermédiaire | 4C, 8C | 1n | 1 | 4 - 8 | Épaisse |
|  | Sporocyte tardif | 8C | 1n | 1 | 8 | Épaisse |
|  | Kyste mature (asque) | 8C | 1n | 1 | 8 | Épaisse |
|  | Ascospore | 1C | 1n | 1 | 1 | Fine |

Tableau II. Caractérisation des différents stades du cycle biologique des organismes du genre *Pneumocystis*. Les formes trophiques (2-8 μ m).

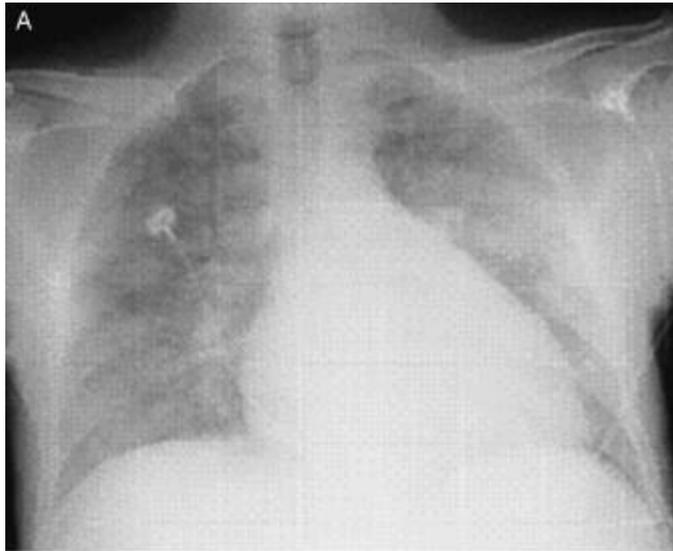
Contexte

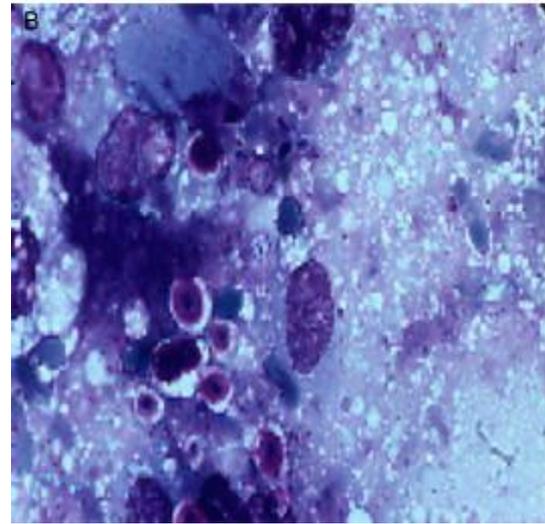
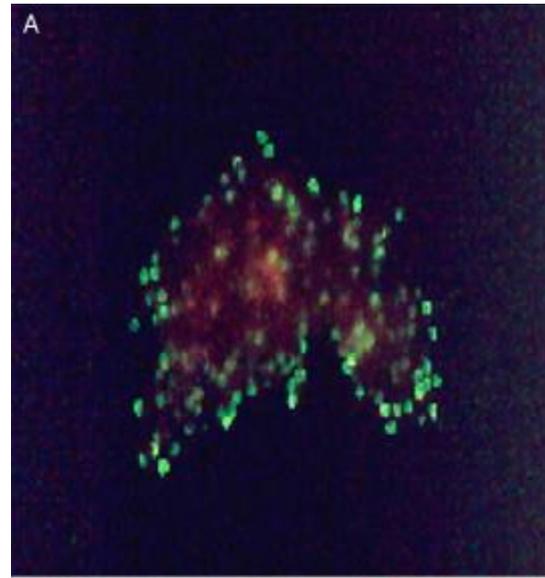
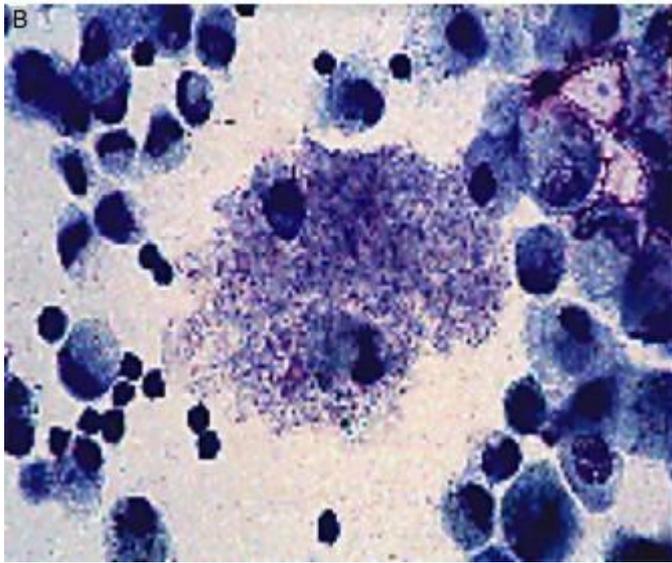
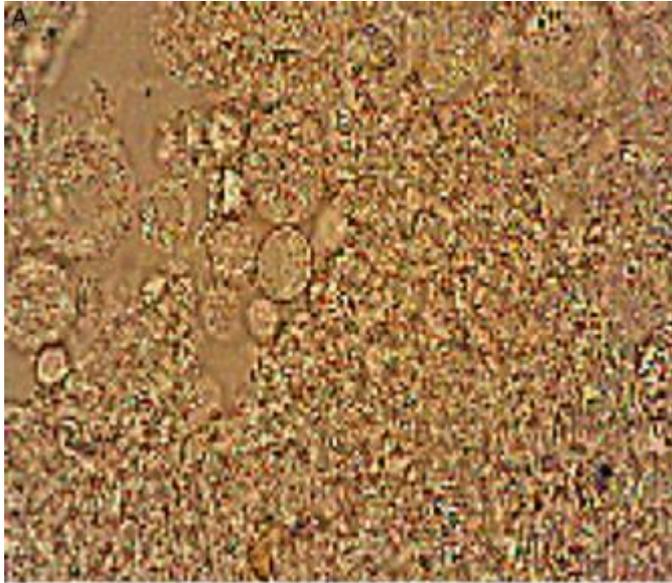
Immunodépression:

- greffe de moelle allogénique
- leucémies
- lymphomes
- SIDA
- tumeurs solides (corticothérapie, taxol)

Tableau clinique

- Début : fièvre résistant aux antibiotiques ordinaires, toux et dyspnée
- Pneumopathie interstitielle diffuse avec fièvre évoluant spontanément vers le SDRA
 - au début, une radiographie de thorax normale n'exclut pas le diagnostic
- Diagnostic : lavage bronchoalvéolaire avec examen direct (Giemsa, coloration argentique, IF) et PCR





Traitement non spécifique

- oxygénothérapie
- VNI
- ventilation mécanique invasive (cf SDRA)
- en cas d'hypoxémie ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mm Hg}$ sous $\text{FiO}_2 = 0,21$) : corticoïdes i.v.
 - méthylprednisolone 60 mg i.v. toutes les 6h x 5 jours

Traitement spécifique

- *cotrimoxazole* (association triméthoprimé-sulfaméthoxazole amp i.v. à respectivement 80 et 400 mg): respectivement 20 et 100 mg/kg/j en 4 infusions (1 amp par 125 ml de soluté glucosé 5 %)
 - durée: 2 semaines
 - toxicité : cutanée (prurit, rash), hématologique (réversible à l'arrêt) : ajouter 5 à 20 mg/j d'acide folinique en cas d'apparition de cytopénie, insuffisance rénale, troubles digestifs
 - contre-indication : allergie aux sulfamidés
- en cas de résistance: *pentamidine*

Prévention

L'administration de cotrimoxazole oral à titre préventif a considérablement réduit le risque de pneumopathie interstitielle hypoxémiante chez le sujet à risque (greffe de moelle allogénique).

Maladies de système

- Connectivites
 - Lupus
 - Myosites inflammatoires (dermato-, poly-)
 - Mixtes
- Vascularites
 - Granulomatose de Wegener, polyangéite microscopique
 - Syndrome de Church-Strauss
 - Maladie de Behçet
 - Purpura rhumatoïde
 - Cryoglobulinémie
- Syndrome de Goodpasture

Médicaments

- **Tableau clinique** : variable
 - le plus souvent insidieux et progressif : dyspnée, toux, fatigue, perte de poids
 - parfois aigu avec dyspnée et syndrome pseudo-grippal
 - hémoptysies
 - douleurs thoraciques
- **Bilan**
 - RX : non spécifiques (images interstitielles diffuses réticulo-nodulaires)
 - EFR : syndrome restrictif avec diminution DLCO

Démarche diagnostique devant la découverte d'une pneumopathie interstitielle diffuse : ne pas manquer un effet indésirable d'un médicament. Conduite à tenir

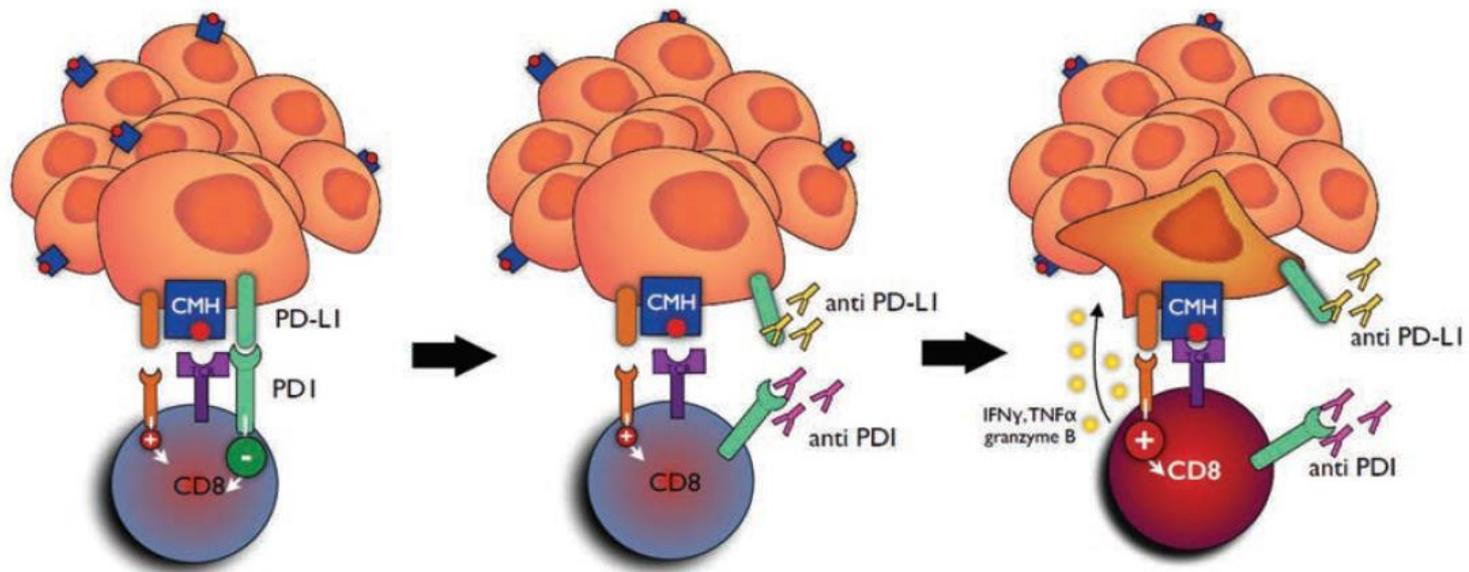
| | Démarche diagnostique | Commentaires |
|---|--|--|
| 1 | Exposition à un médicament pneumotoxique ? <ul style="list-style-type: none"> – Nécessite une enquête minutieuse – Souvent plusieurs (pathologie sous-jacente cardiovasculaire, néoplasie) | <ul style="list-style-type: none"> – Attention aux médicaments occasionnels – Prise de stupéfiants non rapportée – Toxicité non corrélée au service médical rendu et à la toxicité apparente habituelle |
| 2 | Délai d'exposition ? <ul style="list-style-type: none"> – Le plus souvent après quelques semaines à quelques mois après le début du traitement – Le patient prend toujours le médicament suspect | <ul style="list-style-type: none"> – Parfois chronologie très suggestive : – Parfois le médicament est déjà stoppé : <ul style="list-style-type: none"> • amiodarone (plusieurs semaines) • fibroses tardives des chimiothérapies |
| 3 | Tableau radio-clinique compatible ? <ul style="list-style-type: none"> – Liste des médicaments pneumotoxiques et tableaux : www.pneumotox.com – Peut être complété par une recherche bibliographique plus fine (PubMed) | <ul style="list-style-type: none"> – Examens complémentaires souvent de peu d'aide : <ul style="list-style-type: none"> • tests sanguins peu utiles hormis éosinophilie sanguine • EFR et LBA à discuter avec le pneumologue |
| 4 | Exclusion d'un autre diagnostic ? <ul style="list-style-type: none"> – Étape essentielle – Les diagnostics différentiels dépendent du tableau clinique et de la maladie sous-jacente | Devant une PID, toujours se méfier de : <ul style="list-style-type: none"> – Infections (<i>Pneumocystis jirovecii</i>) : raison essentielle pour réaliser le LBA – Insuffisance cardiaque : NT-ProBNP, test aux diurétiques de quelques jours avec clichés comparatifs – Pathologie sous-jacente et en particulier néoplasique (lymphangite) |
| 5 | Amélioration à l'arrêt du traitement suspect ? <ul style="list-style-type: none"> – Typiquement, l'arrêt du médicament est suivi d'une amélioration – Cette amélioration est indispensable pour confirmer le diagnostic – En cas de PID sévère, des corticoïdes sont souvent administrés. L'efficacité du retrait du médicament est alors plus difficile à évaluer | <ul style="list-style-type: none"> – Après avis auprès du spécialiste ayant prescrit le médicament afin d'évaluer si celui-ci est indispensable ou doit être substitué (p. ex. amiodarone et troubles du rythme) – Arrêt du ou des plus suspects en premier, des médicaments non essentiels. Arrêt de tous les médicaments suspects si le tableau est sévère – Certains tableaux persistent plusieurs semaines après et malgré l'arrêt du médicament (DRESS syndrome) |
| 6 | Récidive des symptômes après réintroduction ? <ul style="list-style-type: none"> – Réintroduction souvent dangereuse, parfois létale – La réintroduction n'est donc pas recommandée sauf avis et doit se faire alors en milieu spécialisé | <ul style="list-style-type: none"> – Des réactions croisées avec la même classe pharmacologique existent (par exemple toux des IEC) |

DRESS : Drug Rash Eosinophilia Systemic Symptoms; EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; LBA : lavage broncho-alvéolaire; NT-proBNP : fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B; PID : pneumopathie interstitielle diffuse.

www.pneumotox.com

- amiodarone : survenue insidieuse et évolution lente, avec régression lente après l'arrêt
- méthotrexate : pneumopathies aiguës, éventuellement avec œdème pulmonaire ou atteinte pleurale et souvent avec hyperéosinophilie
- autres cytotoxiques : **bléomycine** (effet dose-dépendent et cumulatif), busulfan, carmustine, cyclophosphamide, mitomycine, vinca-alcaloïdes, chlorambucil, gemcitabine, irinotécan, melphalan
- inhibiteurs de tyrosine kinase : gefitinib, erlotinib
- antiandrogènes : bicalutamide, flutamide
- nitrofurantoïne : formes aiguës, fibroses
- via l'induction d'une connectivite : interférons, pénicilline, anti-TNF α
- inhibiteurs points de contact immunitaires
- paraffine

Inhibiteurs des points de contact immunitaire



échappement tumoral
la tumeur inhibe le lymphocyte
grâce à l'expression de PD-L1

blocage des rétrocontrôles inhibiteurs
par anti PD-1 ou anti PD-L1

lyse tumorale
activation lymphocytaire
par levée du rétrocontrôle

EFFETS INDÉSIRABLES LIÉS À L'IMMUNITÉ OBSERVÉS SOUS INHIBITEURS DU CONTRÔLE IMMUNITAIRE

| Type d'effet indésirable | Effets indésirables |
|-----------------------------|--|
| Cutané | Rash, prurit, psoriasis, vitiligo, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson |
| Digestif | Diarrhée, douleur abdominale, nausées, vomissements, iléus, entérocolite, perforation digestive, pancréatite, gastrite |
| Endocrinien | Hypophysite avec insuffisance hypophysaire, insuffisance surrénalienne, hyper- ou hypothyroïdie, diabète auto-immun |
| Général | Fatigue, céphalées, syndrome grippal, réaction à la perfusion |
| Hématologique | Anémie hémolytique, thrombopénie auto-immune, pancytopénie |
| Hépatique | Élévation des transaminases ou de la bilirubine |
| Musculo-articulaire | Arthrite, polyarthrite, myosite |
| Neurologique | Neuropathies sensitives ou motrices, syndrome de Guillain-Barré, myasthénie, méningite, encéphalite, myélite |
| Ophthalmologique | Blépharite, conjonctivite, épisclérite, sclérite, uvéite |
| Rénal | Néphrite |
| Respiratoire | Pneumopathie interstitielle, granulomatose, épanchement pleural |
| Vasculaire et cardiologique | Angiopathie, myocardite, péricardite, artérite, vascularite |

Tableau 2.

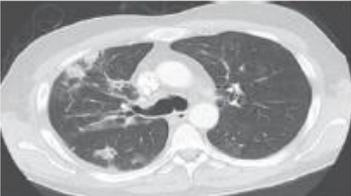
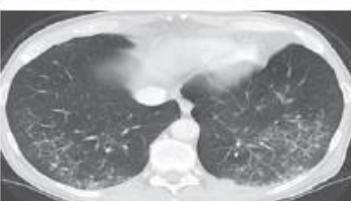
| Radiologic Subtypes | Representative Image | Description |
|--|---|--|
| <p>Cryptogenic organizing pneumonia-like (n = 5, 19%)</p> |  | <p>Discrete patchy or confluent consolidation with or without air bronchograms Predominantly peripheral or subpleural distribution</p> |
| <p>Ground glass opacities (n = 10, 37%)</p> |  | <p>Discrete focal areas of increased attenuation Preserved bronchovascular markings</p> |
| <p>Interstitial (n = 6, 22%)</p> |  | <p>Increased interstitial markings, interlobular septal thickening Peribronchovascular infiltration, subpleural reticulation Honeycomb pattern in severe patient cases</p> |
| <p>Hypersensitivity (n = 2, 7%)</p> |  | <p>Centrilobular nodules Bronchiolitis-like appearance Tree-in-bud micronodularity</p> |
| <p>Pneumonitis not otherwise specified (n = 4, 15%)</p> |  | <p>Mixture of nodular and other subtypes Not clearly fitting into other subtype classifications</p> |

Fig 3. Radiologic features of pneumonitis associated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy stratified into five distinct phenotypes.

Principes généraux de prise en charge

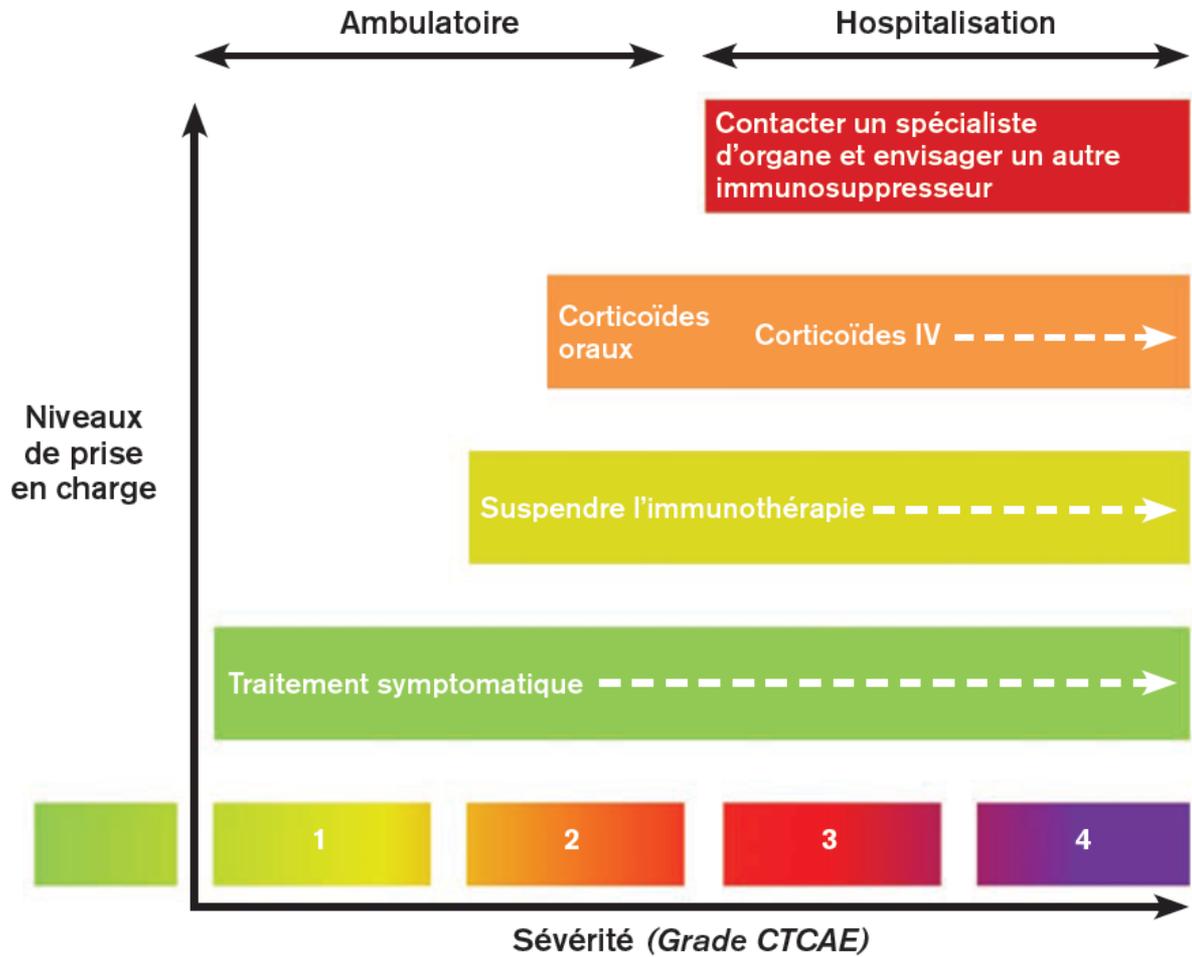
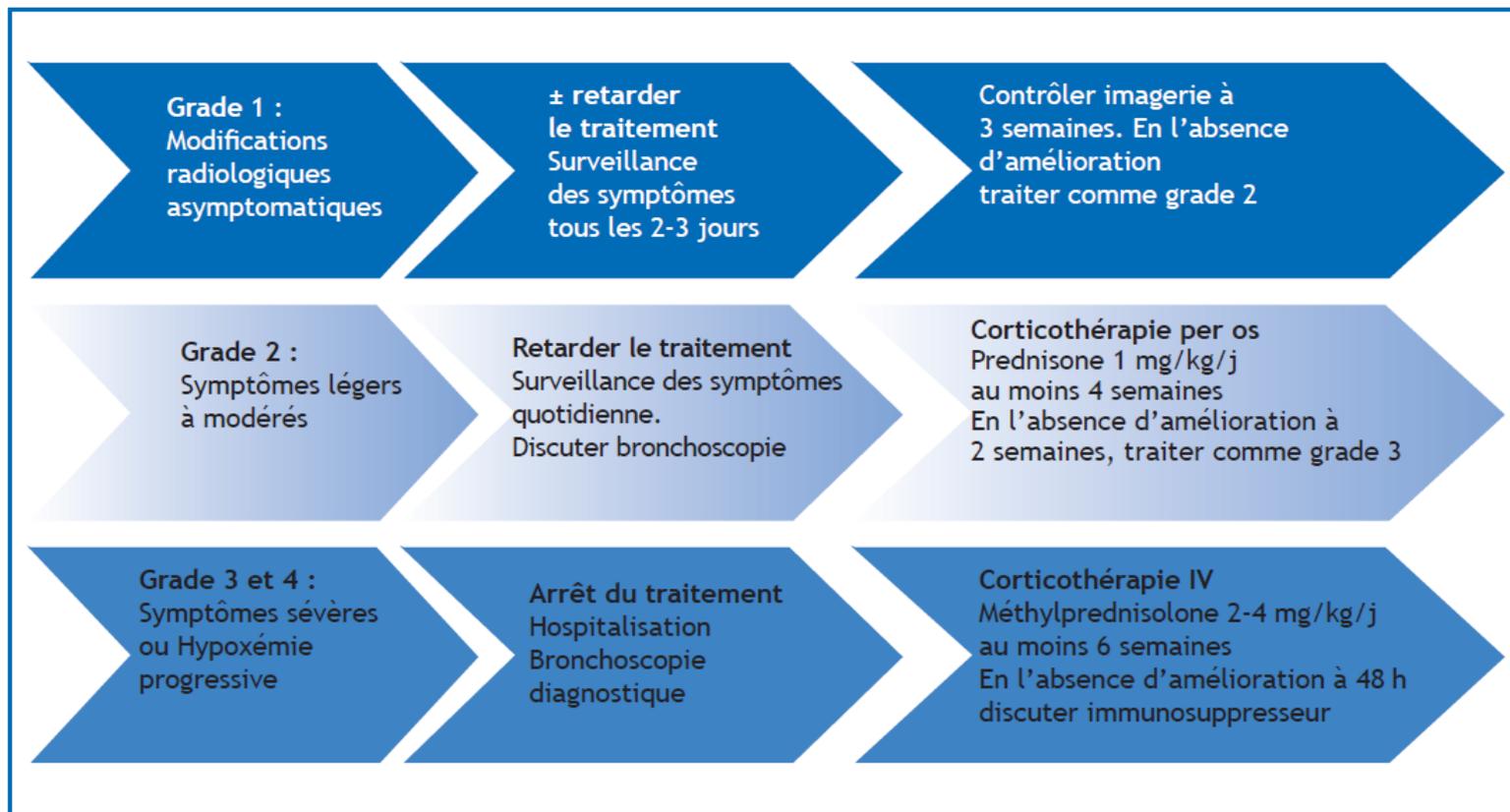
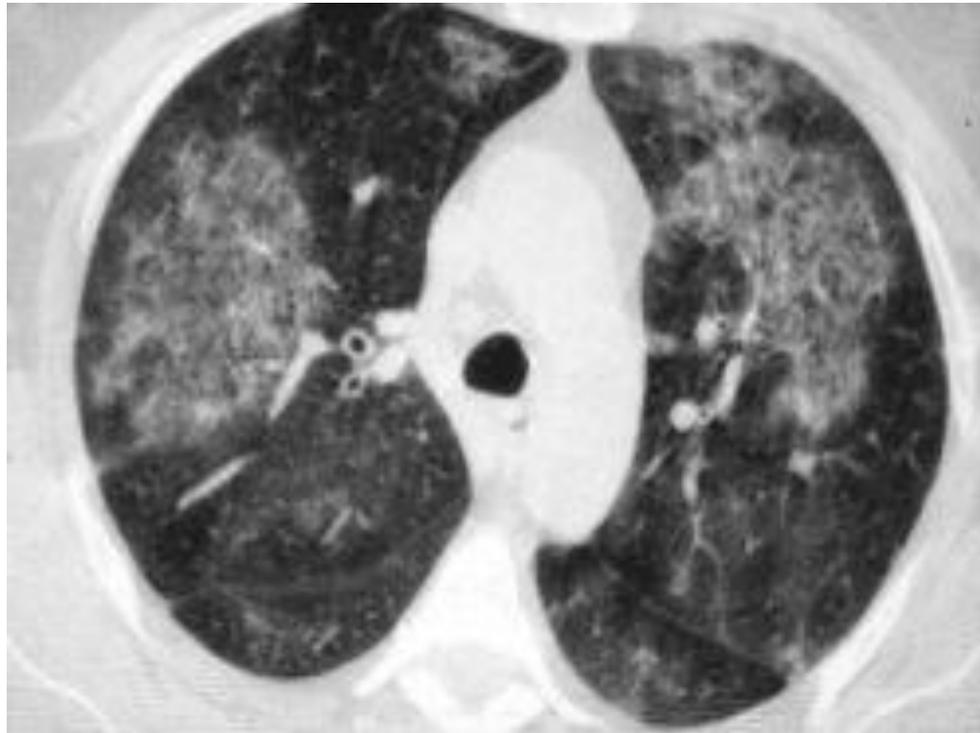


Tableau 1. Recommandations pour la prise en charge de la toxicité pulmonaire des « inhibiteurs de point de contrôle » (d'après [16]).



| | | | | |
|--------------|---|--|---|---|
| Pneumopathie | Asymptomatique, atteinte d'un seul lobe ou de < 25 % du parenchyme pulmonaire | Symptomatique, atteinte de plus d'un lobe ou de 25-50 % du parenchyme pulmonaire, indication à un traitement | Symptômes sévères, hospitalisation requise, atteinte de tous les lobes ou > 50 % du parenchyme pulmonaire | Atteinte respiratoire grave, intervention urgente nécessaire (intubation) |
| Grade | 1 | 2 | 3 | 4 |

Hémorragie alvéolaire





Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



SÉRIE « MALADIES PULMONAIRES RARES » / *Coordonnée par D. Montani*

Hémorragie intra-alvéolaire



Alveolar hemorrhage

A. Parrot^{a,*}, M. Fartoukh^{a,b,c}, J. Cadranel^{a,c}

^a Service de réanimation, hôpital Tenon, AP–HP, 75020 Paris, France

^b Centre expert en oncologie thoracique et de compétence en maladies rares, service de pneumologie, hôpital Tenon, AP–HP, 75020 Paris, France

^c Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris 06, France

Triade classique

- Anémie
- Hémoptysies
- Infiltrats pulmonaires (RX)

Tableau 1 Étiologies des hémorragies intra-alvéolaires (HIA) (liste non exhaustive).

HIA immunes

Vascularite des petits vaisseaux

Maladie à ANCA

Polyangéite microscopique

Granulomatose avec polyangéite

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPa)

Capillarite pulmonaire

Vascularite à complexes immuns

Maladie avec anticorps anti-GBM

Vascularite cryoglobulinémique

Vascularite à IgA

Vascularite des vaisseaux de taille variable

Behçet

Vascularite liée à des maladies systémiques

Lupus érythémateux aigu disséminé

Polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, myopathie inflammatoires

Vascularite avec une étiologie probable

Hépatite C associée à une cryoglobulinémie

Vascularite médicamenteuse

Vascularite secondaire à un cancer

Syndrome des antiphospholipides

Autres causes

Maladie cœliaque

HIA non immune

Pathologies cardiovasculaires

Rétrécissement mitral, myxome de l'oreillette
Insuffisance ventriculaire gauche
Maladie veino-occlusive

Troubles de l'hémostase

Médicaments/ toxiques

Anticoagulants, fibrinolytiques
Propylthiouracile, amiodarone
Cocaïne, crack

Infections

Grippe ± staphylocoque
Leptospirose
Dengue, hantavirus

Cancers

Choriocarcinome, môle hydatiforme
Angiosarcome
Métastases endovasculaires
Hémangioendothéliome épithélioïde, myélome

Œdème à pression négative

Œdème post-extubation
Convulsions

Autres

Embolie graisseuse, embolie de cholestérol
HIA d'effort de l'athlète

Idiopathique

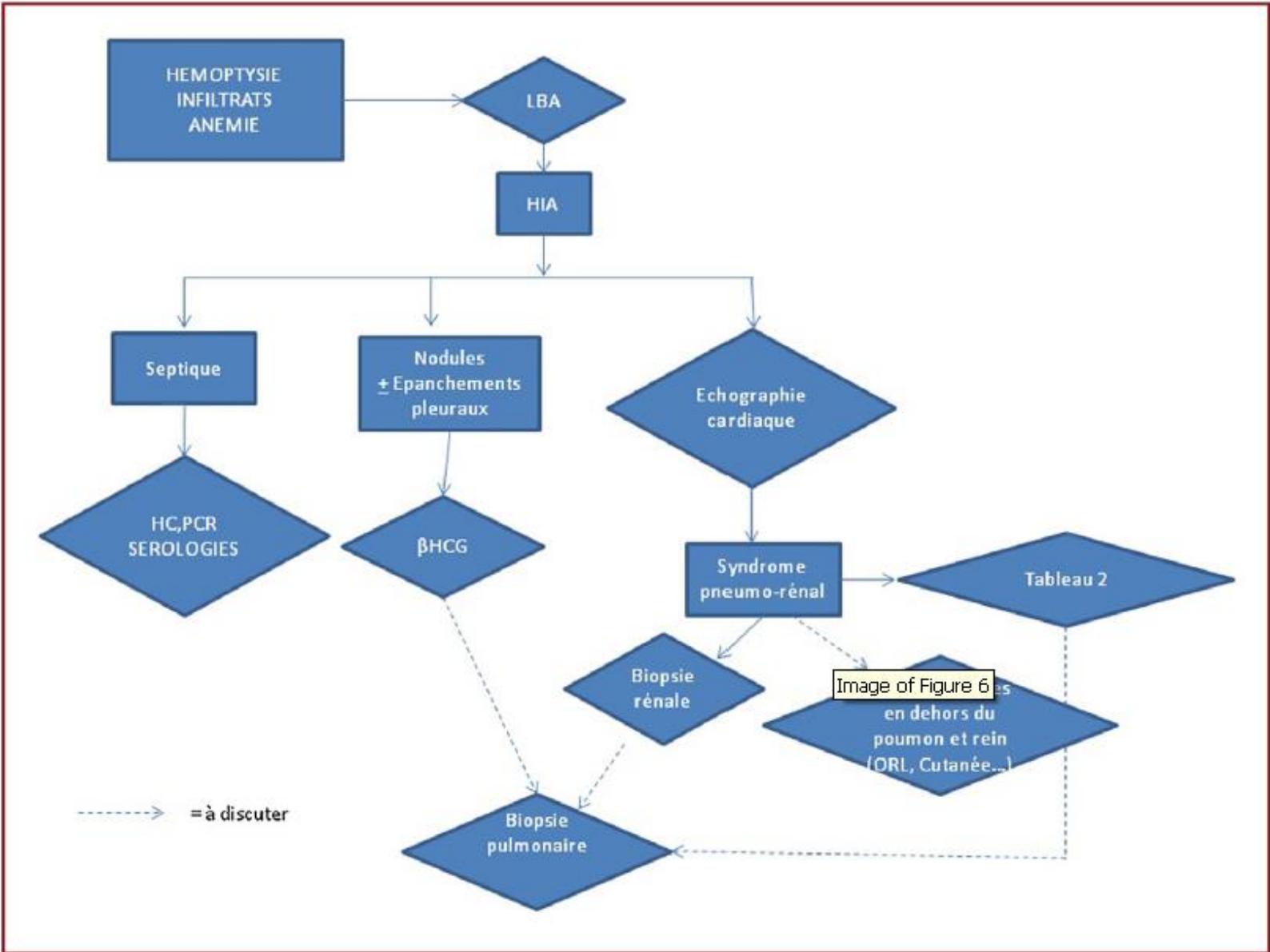


Tableau 2 Bilan paraclinique devant une hémorragie intra-alvéolaire.

| Bilan initial | Bilan ciblé |
|---|---|
| NFS, plaquettes, TP, TCA Schizocytes, haptoglobine, bilirubine, LDH Créatinémie, urée, protéinurie, bandelette urinaire, ECBU, cylindres hématiques urinaires | |
| ECG, BNP, échographie cardiaque | |
| Hémocultures Examen direct et culture des prélèvements respiratoires | RT-PCR grippe PCR et sérologie leptospirose PCR et sérologie dengue |
| [5pt] ANCA, anti-MBG (Elisa) C3, C4 Anticorps antinucléaires ± anti-ADN natifs Sérologie d'hépatite C Anticorps antiphospholipides, anticoagulant circulant lupique, anti-β2-glycoprotéine I | Facteur rhumatoïde, anticorps anticitruline Cryoglobulinémie |
| Autres | Anticorps antigliadine, endomysium et anti-transglutaminase βHCG |
| Biopsies | Biopsie rénale avec immunofluorescence Biopsies guidées par la clinique (neuromusculaire, ORL, peau, digestive) |

βHCG : hormone chorionique gonadotrope bêta ; MBG : membrane basale glomérulaires ; ANCA : anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Souvent de mécanismes multiples chez le patient cancéreux

- augmentation de la pression capillaire: OPH, maladie veino-occlusive, infarctissements (aspergillose)
- lésion membrane alvéolocapillaire : infections, amiodarone, chimiothérapie, radiothérapie, infiltration néoplasique
- troubles de l'hémostase : thrombopénie sévère, CIVD, avitaminose K

Mechanisms of Lung Injury in Immunocompromised Patients

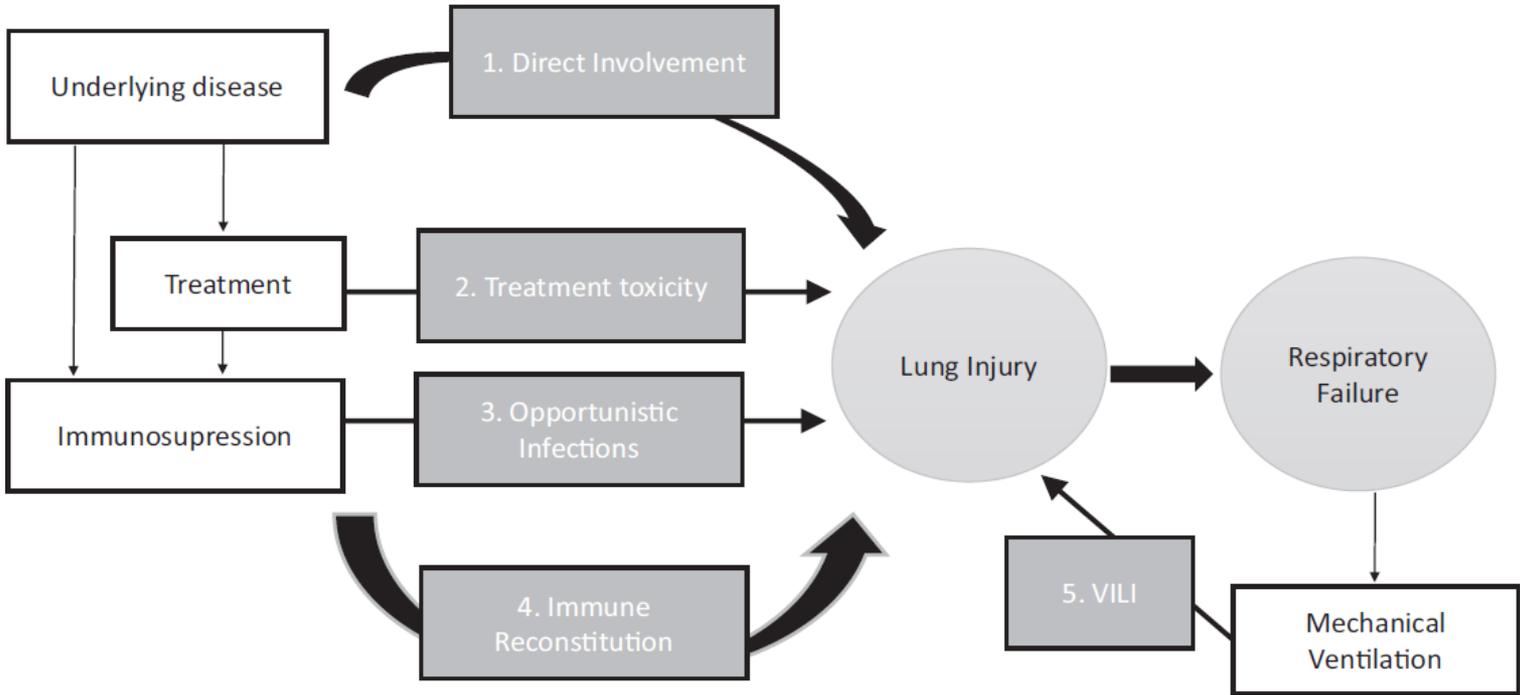


Tableau clinique

moins dramatique que chez le non cancéreux !

- dyspnée, hémoptysie, anémie aiguë, SDRA
- opacités alvéolaires diffuses en verre dépoli
- LBA : liquide rouge-rosé, présence d'hématies et d'hémosidérine

Hémorragie alvéolaire diffuse : stéroïdes.

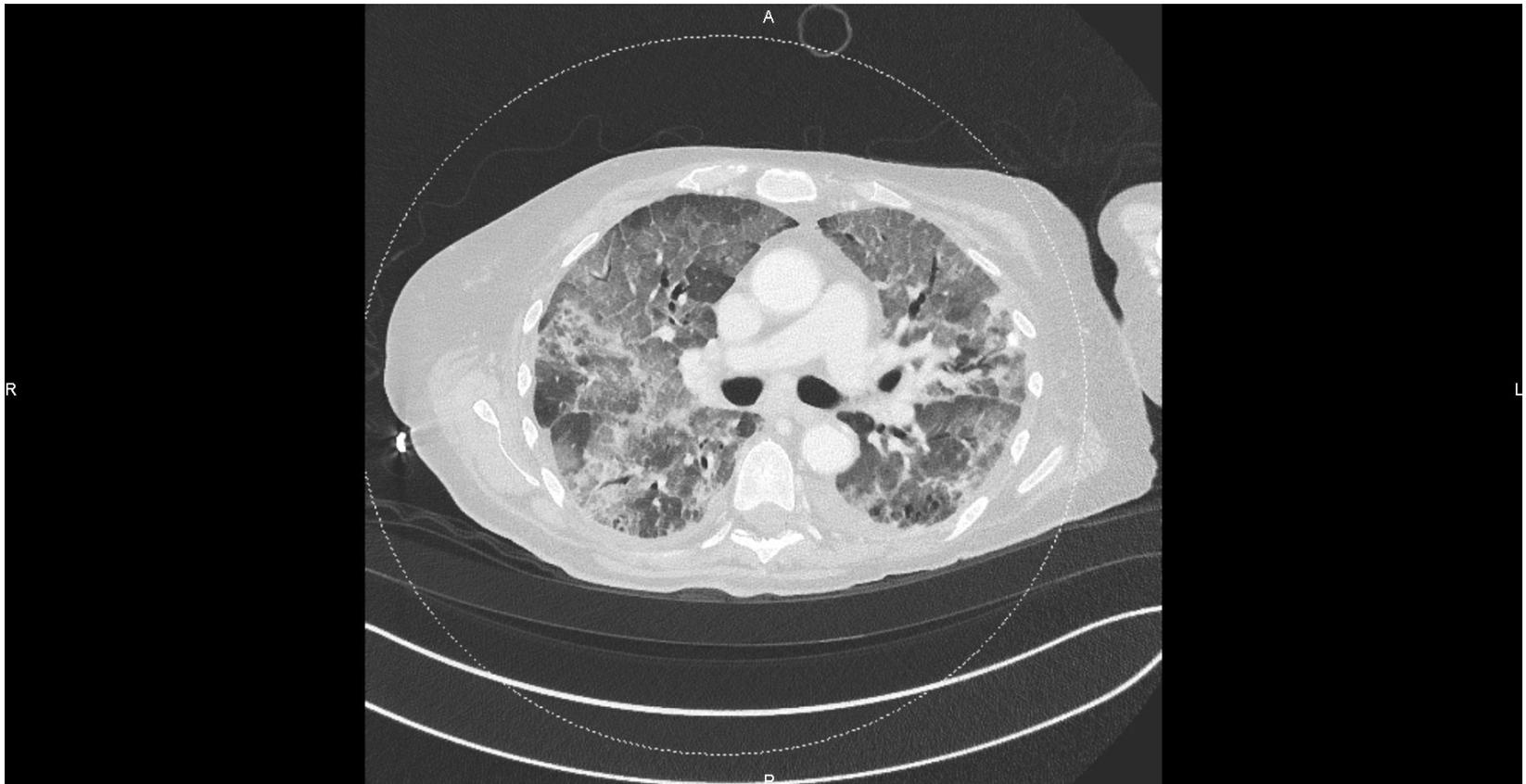
Metcalf, Am J Med 96:327;1994

| <i>Méthylprednisolone</i> | - | < 30 mg | > 30 mg | <i>p</i> |
|---------------------------|-----|---------|---------|----------|
| <i>n</i> | 12 | 10 | 43 | |
| <i>intubés</i> | 7 | 5 | 21 | |
| <i>décès</i> | 11 | 9 | 29 | S |
| <i>VA post-diagnostic</i> | 5/5 | 4/5 | 10/22 | S |
| <i>infections II</i> | 5 | 3 | 18 | NS |

Traitement

- corriger les troubles de l'hémostase
- corriger une éventuelle cause cardiovasculaire (\uparrow Pcap)
- rechercher l'aspergillose (LBA) : éviter dans ce cas les corticoïdes et traiter par antimycotiques
- corticothérapie (lésions toxiques : cf contexte de chimiothérapie intensive et de TBI) : méthylprednisolone 2 mg/kg x 3 jours puis 1 mg/kg/j pendant quelques semaines
- oxygénothérapie, VNI, VMI

En cas d'hémopathie maligne



Classification des leucémies

TABEAU 1

Classification franco-américaine et britannique (morphologique) des leucémies aiguës

| | |
|----------|---|
| LAM 0 | Indifférenciée |
| LAM 1 | Myéloblastique sans différenciation |
| LAM 2 | Myéloblastique avec différenciation |
| LAM 3 | Promyélocytaire |
| LAM 4 | Myélomonocytaire |
| LAM 4 Eo | Myélomonocytaire avec éosinophiles anormaux |
| LAM 5 | Monoblastique |
| LAM 6 | Érythroblastique |
| LAM 7 | Mégacaryocytaire |
| LAL 1 | Lymphoblastes de petite taille à haut rapport nucléocytoplasmique |
| LAL 2 | Lymphoblastes de plus grande taille, avec un cytoplasme plus étendu |
| LAL 3 | LAL de Burkitt |

OMS 2008

TAB. AU 1

Leucémies aiguës, classification OMS 2008

Leucémies aiguës myéloïdes

LAM avec translocations chromosomiques récurrentes

- LAM avec t(8;21)(q22;q22) ; ou équivalent moléculaire AML1(CBF α)-ETO
- LAM avec t(15;17)(q22;q11-12) ; PML/RAR α et variantes
- LAM avec inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13;q22) ; CBF β /MYH11
- LAM avec anomalies 11q23 (impliquant gène MLL)
- LAM avec t(6;9)(p23;q34) ; DEK-NUP214
- LAM avec inv(3)(q21;q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; RPN1-EVI1
- LAM avec t(1;22)(p13;q13) ; FBM15-MKL1
- LAM avec mutation NPM1
- LAM avec mutation CEBP α

LAM avec myélodysplasie « multilignée »

- Avec antécédent de syndrome myélodysplasique
- Sans antécédent de syndrome myélodysplasique

LAM et SMD « secondaires » à des thérapeutiques

- Après agent alkylant
- Après épipodophylotoxine
- « Secondaires » à d'autres traitements

LAM n'entrant pas dans les catégories précédentes

- LAM avec différenciation minimale (M0)
- LAM sans maturation (M1)
- LAM avec maturation (M2)
- LAM « promyélocytaire » (M3)
- LAM avec différenciation myélomonocytaire (M4)
- LAM monocytaire (M5)
- LAM avec différenciation érythroblastique (M6)
- LAM avec différenciation mégacaryocytaire (M7)
- LAM avec différenciation basophile
- LAM avec myélofibrose
- LAM biphénotypique

LAM dans le cadre de la trisomie 21 (syndrome de Down)

Sarcomes granulocytaires (chloromes)

Leucémies aiguës lymphoïdes

LAL B avec anomalies cytogénétiques récurrentes

- LAL B avec t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL 1
- LAL B avec t(4;11)(q24;q23) ; avec réarrangement gène MLL
- LAL B avec t(12;21)(p13;q22) ; TEL-AML1(ETV6-RUNX1)
- LAL B avec hyperdiploïdie/hypodiploïdie
- LAL B avec t(5;14)(q31;q32) ; IL3-IGH
- LAL B avec t(1;19)(q23;p13.3) ; TCF3-PBX1

LAL B n'entrant pas dans les catégories précédentes

LAL T

Leucémies aiguës de lignée ambiguë (indifférenciées)

Tableau 2 Causes d'infiltrats pulmonaires à la phase aiguë des hémopathies aiguës myéloblastiques.

Infections

Maladie veineuse thromboembolique

Œdème pulmonaire

sur cardiopathie ancienne connue ou découverte avec la leucémie

sur hydratation nécessaire pour le traitement de l'hyperviscosité et la prévention du syndrome de lyse tumorale

sur cardiopathie aiguë aux anthracyclines

Hémorragie intra-alvéolaire

Leucostase

Infiltration leucémique spécifique

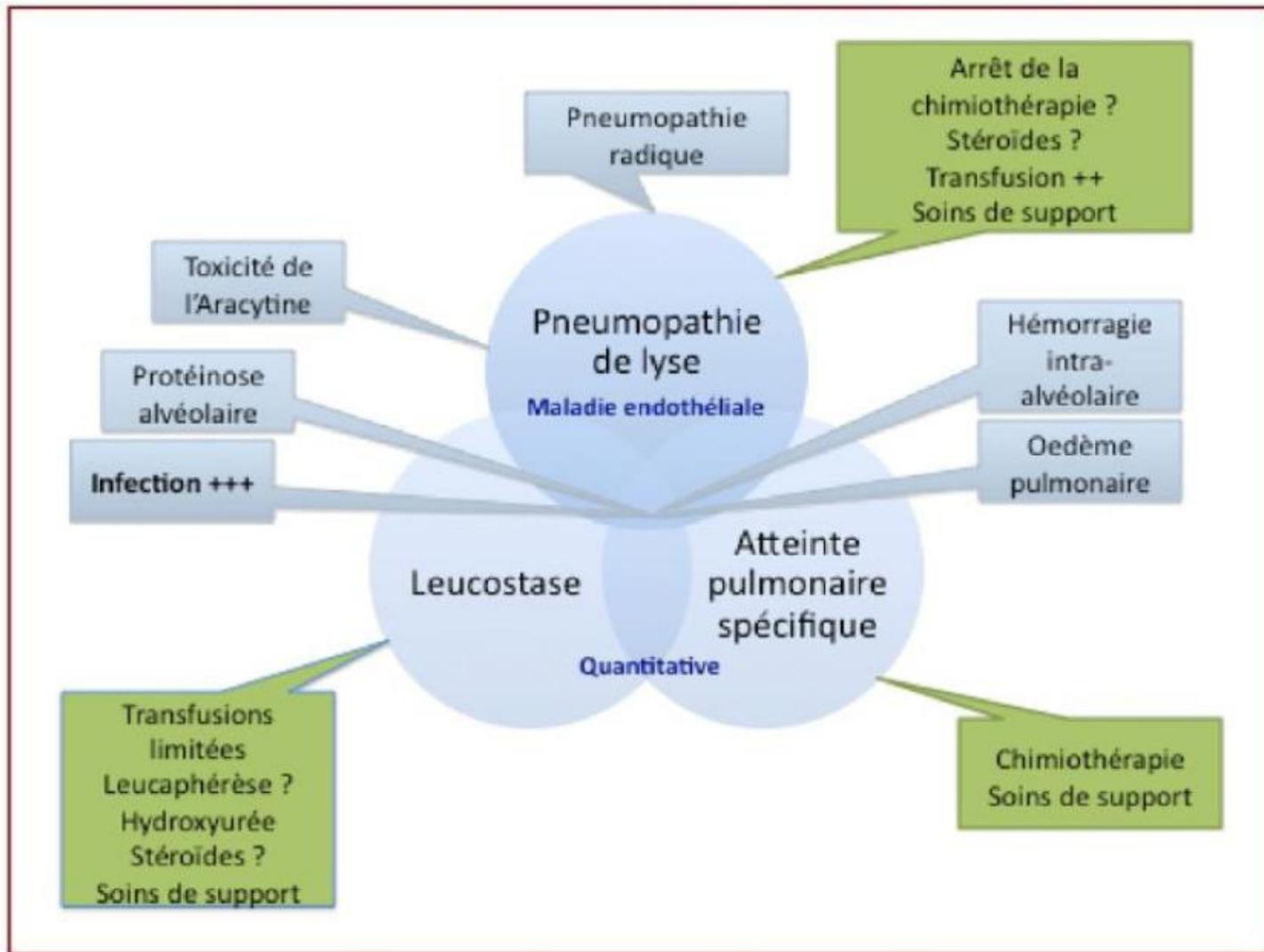
Poumon de lyse

Protéinose alvéolaire secondaire

Effets secondaires des chimiothérapies

Cytosine arabinoside

Acide tout trans-rétinoïque (ATRA, Vesanoïde®)



Manifestations respiratoires à la phase aiguë des leucémies aiguës myéloblastiques et propositions thérapeutiques.

Leucostase

- Liée à l'hyperleucocytose ($>50.000/\text{mm}^3$), à l'hyperviscosité et aux interactions entre les blastes et les molécules d'adhésion des cellules endothéliales (ICAM-1, P-sélectine, E-sélectine, VCAM-1, etc.) induites par les cytokines
- Atteinte pulmonaire plus fréquente lorsqu'il y a une composante monoblastique dans la leucémie
- Des infiltrations leucémiques extravasculaires peuvent survenir sans ($\text{GB} < 50.000/\text{mm}^3$) ou avec une leucostase

Tableau 5 Signes cliniques d'hyperviscosité sanguine.

Neurologiques :

Céphalées, confusion, somnolence, altération du langage et de l'audition, diplopie, délire, stupeur, coma

Hémorragie intracérébrale

Ophthalmologiques :

Œdème papillaire

Hémorragies rétiniennes, distension veineuse rétinienne, thrombose veineuse rétinienne

Cardiovasculaires :

Infarctus du myocarde

Insuffisance cardiaque gauche

Livedo

Ischémie aiguë de membre

Infarctus mésentérique

Priapisme

Prise en charge

Tableau 4 Prise en charge thérapeutique des leucostases pulmonaires.

Évaluation de l'oxygénation

Évaluation neurologique

Soins de support incluant la ventilation mécanique, non invasive ou invasive avec pression de fin d'expiration positive

Transfusions limitées en globules rouges

Prévention, correction du syndrome de lyse tumorale

Hydroxyurée (Hydréa®) : 50 à 60 mg/kg par jour

(durée ? Obtention d'une leucocytose inférieure à 20 G/L ?)

Corticostéroïdes ? (dexaméthasone : 20 à 40 mg/j, durée ?)

Évaluation de l'oxygénation

- Trompeuse!
- Les cellules leucémiques métaboliquement très actives consomment l'oxygène dans la seringue
- Mesure de la SpO₂ plus fiable

Leucaphérèses : controversé

Tableau 6 Leucaphérèse chez les patients souffrant d'hémopathies myéloïdes aiguës hyperleucocytaires : efficacité.

| Auteur, année | Référence | Population | Leucémies | Répondeurs | Mortalité précoce | Rémission |
|------------------------|-----------|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|
| Cuttner J et al., 1983 | [82] | 22 (19 adultes, trois enfants) GB > 100 G/L | 22 LAM (13 M4, 6 M5, 3 M2) | 17/22 (77,3%) ^a | — | 15/17 répondeurs vs 0/5 non répondeurs |
| Porcu P et al., 1997 | [83] | 48 (non précisé) GB > 100 G/L | LAM et LMC (non précisé) | 31/48 (64,6%) ^b | 14/48 (29,2%) ^c | — |
| Giles FJ et al., 2001 | [84] | 71 (non précisé) GB > 50 G/L | LAM (non précisé) | — | 17/71 (24%) ^d | 44/71 (62%) ^e |
| Inaba H et al., 2008 | [85] | 20 enfants GB > 100 G/L | LAM (50 % M4 ou M5) | — | 2/20 ^f | — |

Classification FAB [81] ; Décès : hémorragie intra-alvéolaire et insuffisance rénale aiguë ; GB : globules blancs à l'inclusion ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; LMC : leucémie myéloïde chronique.

^a Diminution de plus de 30 % des GB.

^b Diminution de plus de 50 % des GB.

^c Décès à une semaine.

^d Décès dans les 6 semaines ; $p = 0,58$ vs 28 % chez les patients traités par leucaphérèse.

^e $p = 0,81$ vs 59 % chez les patients traités sans leucaphérèse.

^f Décès dans les deux semaines ; $p = 0,1$ vs 22,8 % chez les patients traités sans leucaphérèse.

Risque de la cytoréduction

- Syndrome de lyse tumorale
- Pneumopathie de lyse

Pneumopathie de lyse

- En début de chimiothérapie d'une LAM, principalement hyperleucocytaire
- Tableau de dommages alvéolaires diffus
- Peut se manifester par des hémoptysies associées à des consolidations alvéolaires multifocales

Tableau 3 Pneumopathie de lyse : descriptions dans la littérature.

| Auteur, année | Référence | Population | Nombre de cas (Type de leucémie, classification FAB) | Survenue des signes respiratoires/début chimiothérapie | Chimiothérapie |
|--------------------------|-----------|------------|--|--|---|
| Tryka AF et al., 1982 | [20] | Adultes | 5 (3 LAM, 2 LMC) | 0+4 jours | Ara-C chez tous les patients + diverses chimiothérapies |
| Myers TJ et al., 1983 | [86] | Adultes | 4 LAM | 10–48 heures | Ara-C/6-thioguanine |
| Dombret H et al., 1992 | [21] | Adultes | 2 LAM (M4 éosinophile) | 7–12 heures | Daunorubicine (2)/Ara-C (1) |
| Würthner JU et al., 1999 | [25] | Adultes | 2 LAM (1 M4, 1 M2) | 7–36 heures ^a | Ara-C chez tous les patients + diverses chimiothérapies |
| Lester WA et al., 2000 | [87] | Adultes | 2 LAM (M4 éosinophile) | 16–24 heures | Daunorubicine/Ara-C/ATRA |
| Wan TS et al., 2002 | [26] | Adultes | 1 LAM (M4 éosinophile) | 72 heures | Daunorubicine/Ara-C |
| Hijiya et al., 2005 | [27] | Pédiatrie | 5 LAM (3 M4 éosinophile, 2 M5) | 1–2 jours | Daunorubicine/Ara-C |

Ara-C : cytosine arabinoside ; ATRA : acide tout trans-rétinoïque ; FAB : Franco-American-British [81] ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; LMC : leucémie myéloïde chronique.

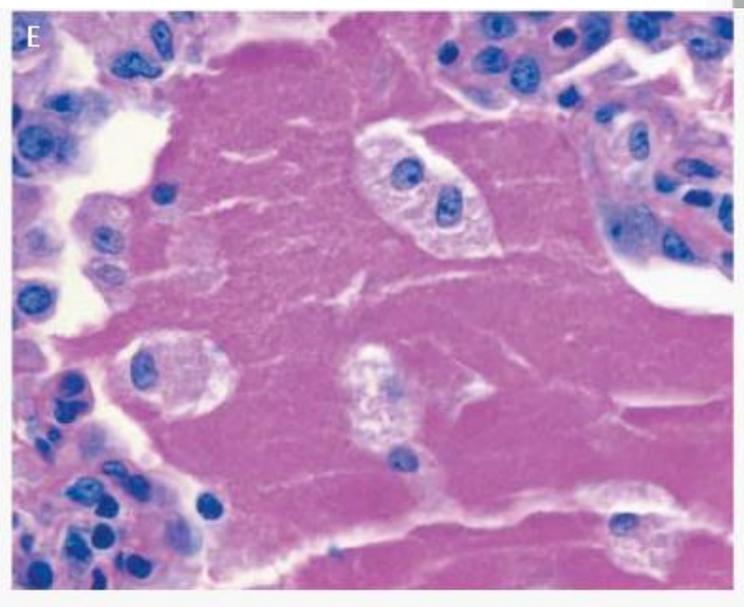
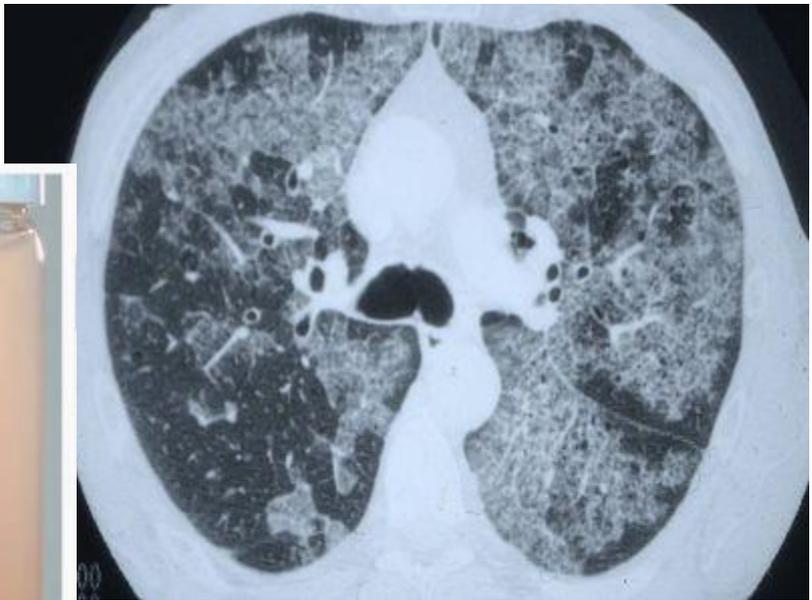
^a Un patient avait également une hémorragie intracérébrale, des infarctus myocardiques et rénaux.

Traitement

- Essentiellement soins de soutien
- Support ventilatoire
- Transfusions
- Corticothérapie ?

Protéinose alvéolaire

- Incidence rare, surtout dans les LAM dont elle peut être une manifestation inaugurale et où elle doit être évoquée devant certaines infections à germes inhabituels ou opportunistes
- Résulte de l'accumulation, dans les alvéoles, d'un matériel protéinacé éosinophilique, granuleux et riche en lipides ressemblant à du surfactant
- LBA: coloration spécifique au PAS ou au bleu alcian
- TDM thorax: plages de verre dépoli associées à des épaissements septaux (« crazy-paving »)



Chez le greffé de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

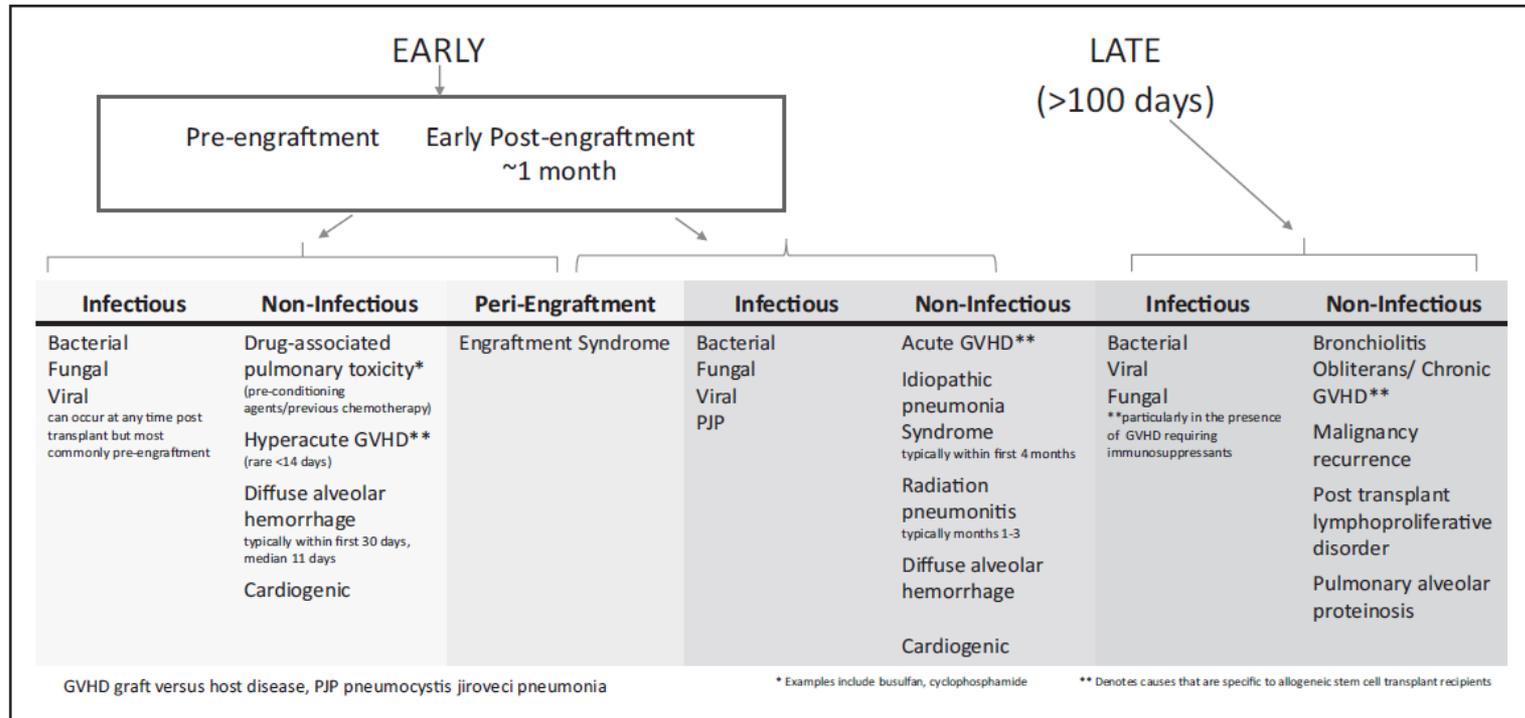


FIGURE 2. Causes of acute respiratory failure following hematopoietic stem cell transplant, The potential causes of acute respiratory failure following hematopoietic cell transplantation is described. As the specific pulmonary complications are present usually in specific time frames, the categorization in timing after the transplant is clinically relevant.

Pneumopathies d'hypersensibilité

- Substances organiques: déjections d'oiseaux, pathogènes thermophiles, champignons ...
- Substances chimiques : isocyanates (haptènes)

Causes diverses

- Toxiques: cocaïne (dont crack), héroïne
- Irradiation
- Tabagisme (dont pneumopathies aiguës à éosinophiles)
- Fumées d'incendie
- Vapeurs toxiques (dichlore, cadmium, phosgène ...)
- Infiltrations tumorales : lymphangite carcinomateuse
- Sarcoidose
- Syndrome thoracique aigu (drépanocytose)

Les formes aiguës idiopathiques

- Pneumopathies aiguës à éosinophiles
- Pneumopathie interstitielle aiguë (SDRA)
 - syndrome de Hamman-Rich
- Pneumopathies organisées cryptogéniques

Cf PID

En pratique

Orientation clinique

Immunodépression++
Médicaments, toxiques, drogues, tabac
Hémoptysie, épisodes antérieurs
Environnement, voyages
Contage infectieux
Contexte en faveur d'un SDRA
Examen physique méticuleux (cœur, signes extra-thoraciques)
ECG, bandelette urinaire

Imagerie thoracique

Rx du thorax
Opacités parenchymateuses diffuses (Cœur, plèvre)
Rx antérieures

TDM HR++

Lésions élémentaires
Pattem prédominant++
Distribution (Plèvre, ganglions, cavitation...)
Orientation du LBA++

Biologie

NFS plaquettes
Créatininémie, sédiment urinaire
CPK, BNP
VIH
Examens microbiologiques
Immunologie
Examens fonction du contexte

Endoscopie bronchique-LBA++

Aspect macroscopique
Microbiologie++
Cellularité, compte différentiel, cytologie (Biopsies bronchiques transbronchiques)

Traitement symptomatique

Oxygénothérapie
Ventilation non invasive ou invasive
Antibiothérapie large spectre (Déplétion hydro sodée)
(Arrêt d'un médicament suspect)

Entité nosologique certaine ou probable

Recherche étiologique

Traitement adapté à l'étiologie

Traitement anti-infectieux spécifique
Corticothérapie systémique
± Immunosuppresseurs

Diagnostic incertain

Biopsie pulmonaire?
Balance bénéfice risque
Optimisation du rendement du prélèvement