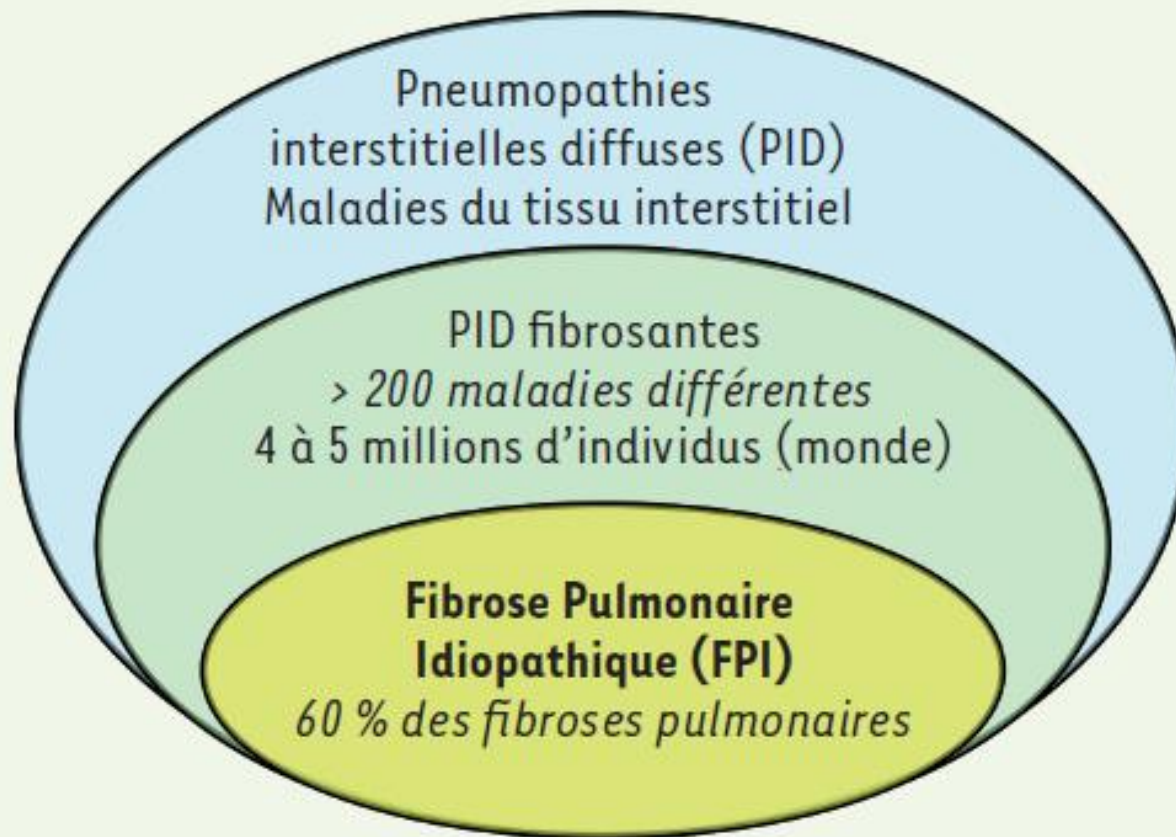


# Pneumopathies interstitielles diffuses (PID) – Partie 1



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

**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	<b>Fièvre Q</b> 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
<b>Diagnostiques microbiologiques spécifiques</b>		
• 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
<b>Tests indirects (bactérien ou non bactérien ou viral ?)</b>		
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 <sup>e</sup> 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

<b>Tableau 1</b> Virus identifiés chez les patients ventilés		
<b>Virus</b>	<b>Endogène</b>	<b>Exogène</b>
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<sup>a</sup>.

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)

<sup>a</sup>ss(-), 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<sup>1,2</sup>; Nicole P. Juffermans, MD, PhD<sup>1</sup>; Lieuwe D. J. Bos, PhD<sup>1</sup>;  
Jan M. Binnekade, PhD<sup>1</sup>; Annemarije Braber, MD, PhD<sup>3</sup>; Olaf L. Cremer, MD, PhD<sup>4</sup>;  
Evert de Jonge, MD, PhD<sup>5</sup>; Richard Molenkamp, PhD<sup>2</sup>; David S. Y. Ong, MD, PhD, PharmD<sup>4,6</sup>;  
Sjoerd P. H. Rebers, BASc<sup>2</sup>; Angélique M. E. Spoelstra-de Man, MD, PhD<sup>7</sup>; Koenraad F. van der Sluijs, PhD<sup>1</sup>;  
Peter E. Spronk, MD, PhD<sup>3</sup>; Kirsten D. Verheul, BASc<sup>2</sup>; Monique C. de Waard, PhD<sup>7</sup>; Rob B. P. de Wilde, PhD<sup>5</sup>;  
Tineke Winters, CCRN<sup>1</sup>; Menno D. de Jong, MD, PhD<sup>2</sup>; Marcus J. Schultz, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Intensive Care, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

<sup>2</sup>Department of Medical Microbiology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

<sup>3</sup>Department of Intensive Care, Gelre Hospitals, Apeldoorn, The Netherlands.

<sup>4</sup>Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

<sup>5</sup>Department of Intensive Care, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands.

<sup>6</sup>Department of Medical Microbiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

<sup>7</sup>Department 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.

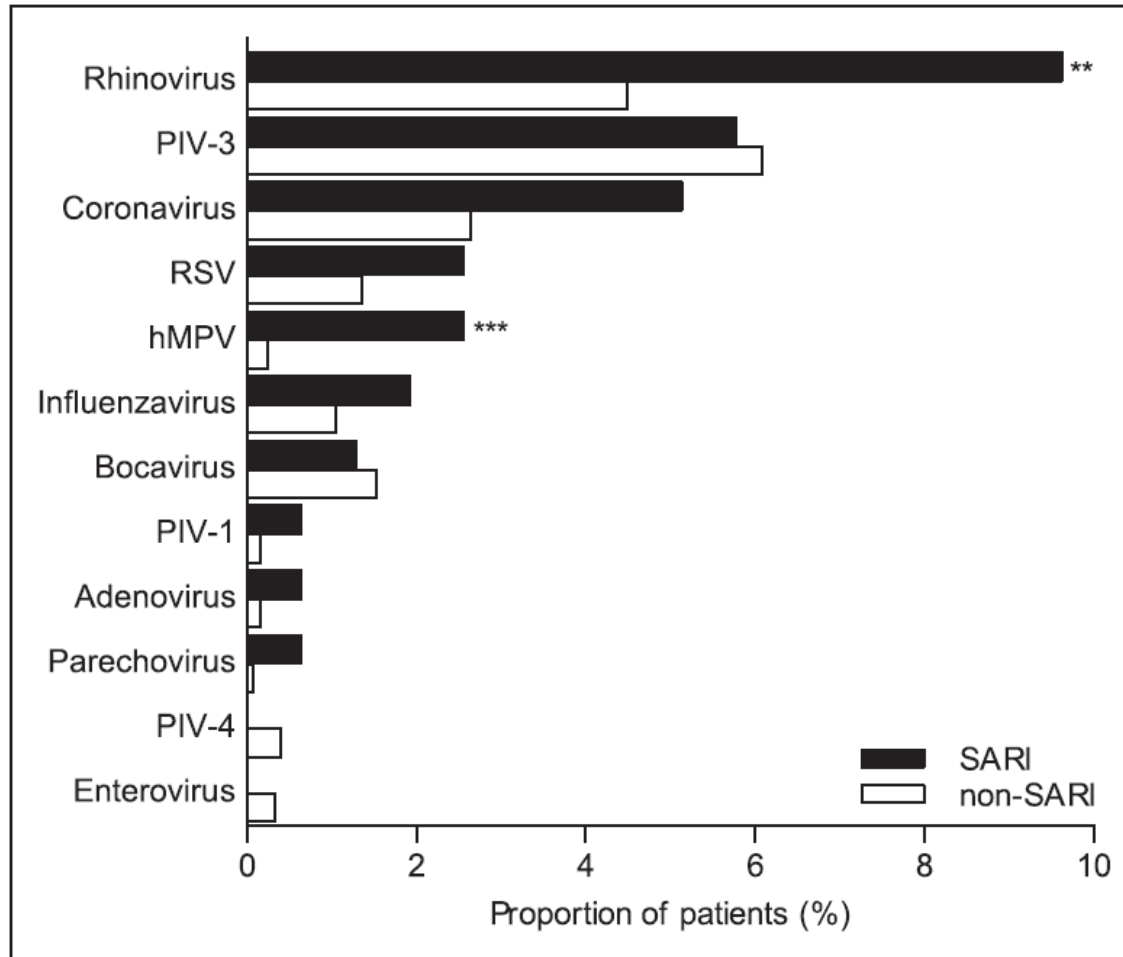
**Design:** Prospective observational study.

**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	++ <sup>a</sup>	++ <sup>a</sup>	++	++ <sup>a</sup>
Virus influenza C	0	0	0	++
Virus respiratoire syncytial	++ <sup>a</sup>	++ <sup>a</sup>	+	++ <sup>a</sup>
Métapneumovirus humain	++ <sup>a</sup>	++ <sup>a</sup>	0	++ <sup>a</sup>
Virus para-influenza 1,2,3	++ <sup>a</sup>	0	+	++
Virus para-influenza 4	+	0	0	++
Adénovirus	++ <sup>a</sup>	0	+	++ <sup>a</sup>
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) ; <sup>a</sup> : tests/réactifs disponibles.

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

# VRS

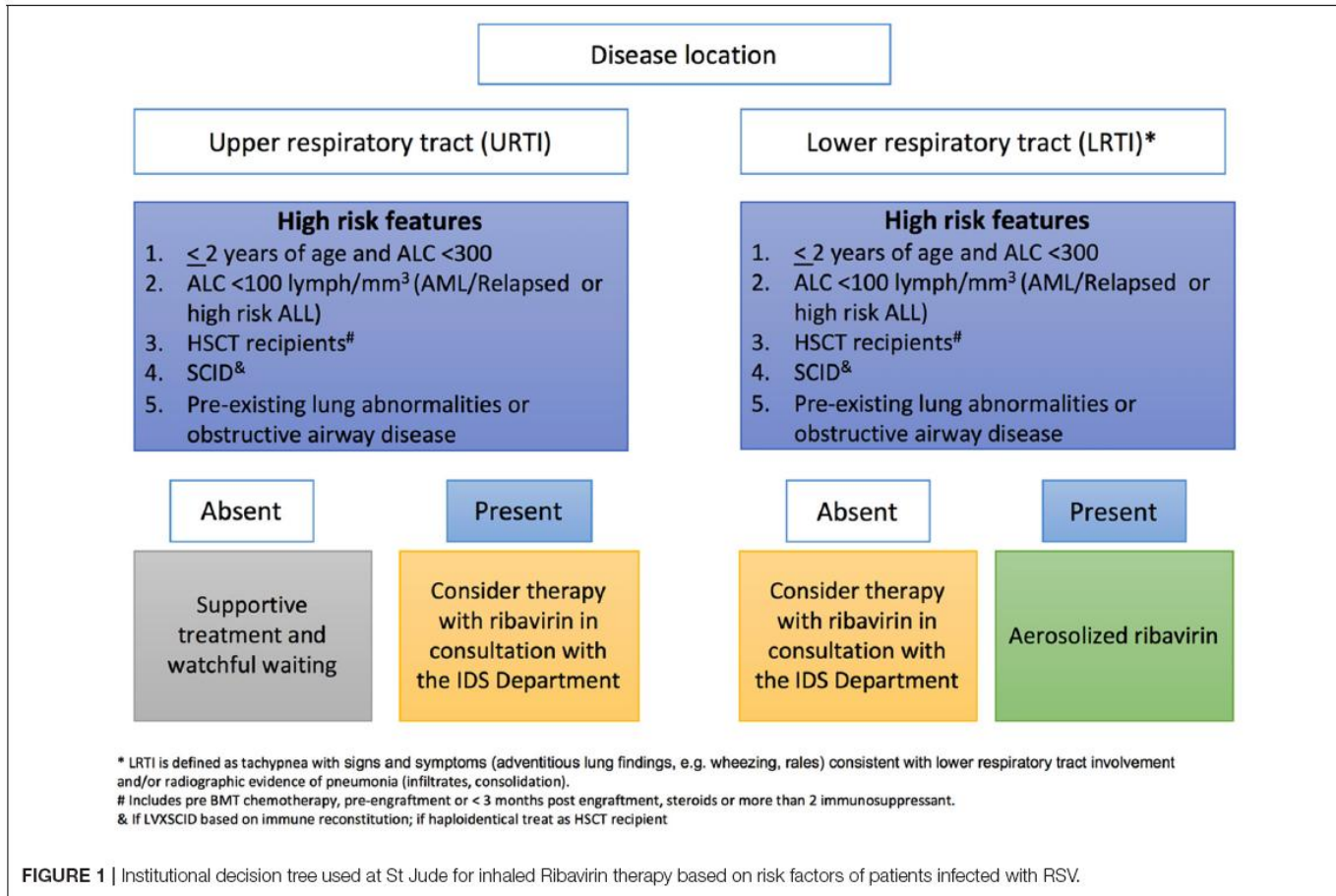
**TABLE 3** | Current approved antivirals for treatment of the major human respiratory RNA viruses.

<b>Virus</b>	<b>Antiviral</b>	<b>Drug class</b>	<b>Dose/Duration</b>	<b>Side effects</b>	<b>Resistance</b>
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.

<b>Virus</b>	<b>Antiviral</b>	<b>Drug class/mechanism of action</b>	<b>Route of administration</b>	<b>Company</b>
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

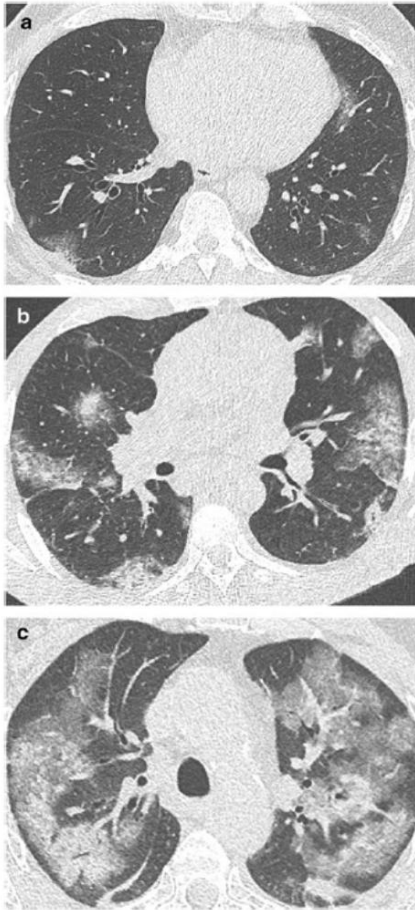
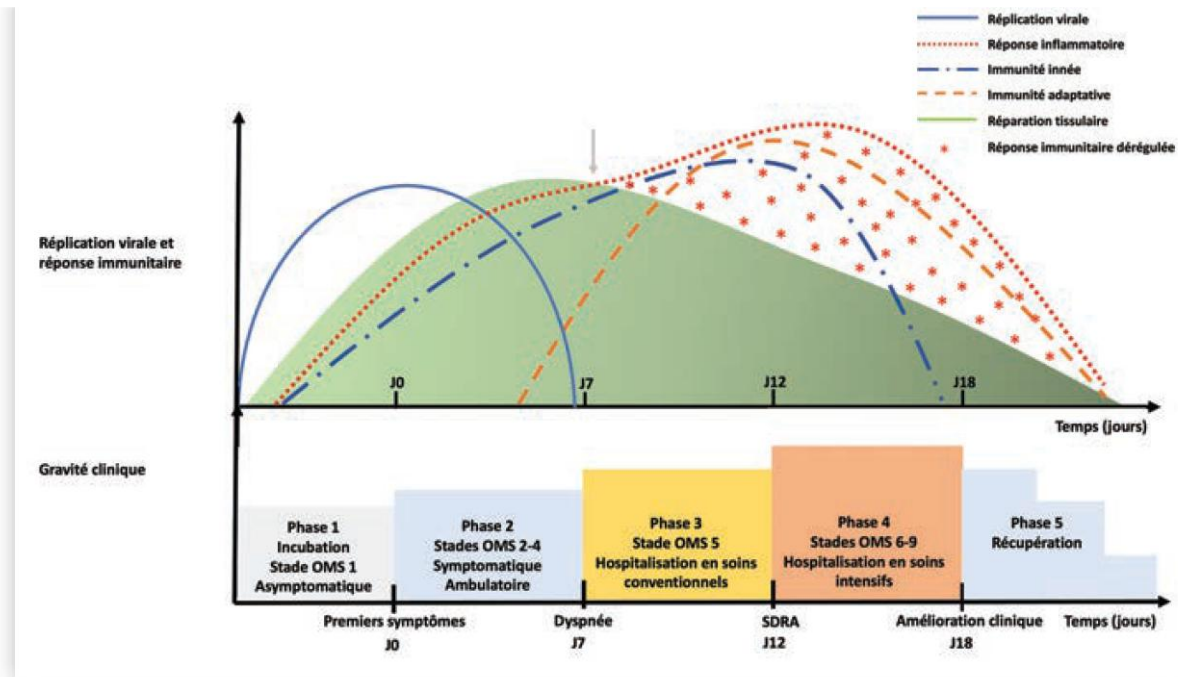


Fig. 4 Disease extent mild (a), moderate (b), severe (c)

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

# 5 phases (pas toutes obligatoires)



**Figure.** Évolution de la gravité clinique, de la réplication virale et de la réponse inflammatoire en fonction du temps après l'infection par le SARS-CoV-2. La réponse immunitaire de l'hôte (composée des réponses innée et adaptative) est dite dérégulée dès lors qu'elle surpasse les capacités de réparation tissulaire, généralement après 7 jours de symptômes (flèche). Elle induit alors des dommages tissulaires responsables de l'aggravation clinique, qu'il est possible de diviser en stades OMS. OMS : Organisation mondiale de la santé ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë. (D'après les références 1 et 9).

Le virus n'est pas vraiment saisonnier, contrairement à la grippe.

# Première phase : incubation

- Incubation (médiane) : 5 j
- ~20 % des patients infectés restent asymptomatiques
- Infection des cellules hôtes après la fixation de la protéine virale de surface Spike sur le récepteur cellulaire ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) et le corécepteur TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) : pneumocytes + cellules rénales, hépatiques, myocardiques, intestinales et endothéliales
- Initiation de la réponse immunitaire innée au niveau local : cascade de signalisation activée par PRR (pattern recognition receptors) – signaux de danger – avec sécrétion de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires et attraction de cellules effectrices de l'inflammation et production d'interférons

## Deuxième phase : du premier jour des symptômes à l'apparition de la dyspnée

- Du premier jour des symptômes (J0) à l'apparition de la dyspnée (J7)
- Clairance virale et initiation de la réponse immunitaire adaptative
- Contagiosité persiste jusqu'à J5
- Réponse immunitaire inappropriée : réponse immune exagérée avec dommages tissulaires, notamment au niveau pulmonaire (dyspnée à J7)
  - En cause : évasion virale; synthèse par le SARS-CoV-2 de la protéine de surface NSP10, inhibiteur d'un répresseur de NF- $\kappa$ B et donc sécrétion accrue d'IL8, faible signalisation interféron, défaut d'initiation ou de polarisation adaptée de la réponse immunitaire adaptative
  - Conduit à un orage cytokinique

C'est une maladie très contagieuse, les personnes symptomatiques ne sont pas les seules sources de contagion et la plupart des personnes infectées ne sont pas contagieuses longtemps.

# Principaux facteurs de risque de maladie sévère

- Âge élevé
- Sexe masculin
- Hypertension artérielle
- Surpoids
- Diabète
- Existence d'une coronaropathie

# Comorbidités et/ou facteurs de risque associés à une progression défavorable

- hypertension artérielle
- pathologies cardiaques
- diabète sucré
- âge > 65 ans
- pathologie respiratoire chronique
- insuffisance rénale
- cirrhose
- antécédents d'AVC ou coronaropathie
- chirurgie cardiaque
- obésité morbide (IMC > 40)
- immunodépression médicamenteuse (chimiothérapie anticancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive)
- infection par le VIH non contrôlée
- greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
- cancer métastasé
- grossesse à partir du 3<sup>ème</sup> trimestre
- facteurs génétiques.



## Troisième phase : de J7 à J12 après les premiers symptômes

- Dyspnée par dégâts inflammatoires au parenchyme pulmonaire
- Syndrome inflammatoire biologique marqué
- Infiltrats pulmonaires au CTscan
- Nécessite hospitalisation en secteur conventionnel et oxygénothérapie
- Possibilité d'atteinte d'autres organes : myocardites, endothélites (avec risque de thrombose) ...

# Personnes à très haut risque de forme grave

- Cancers et maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie.
- Maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés ; transplantés d'organes solides ; transplantés par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Polypathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organes.
- Certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection
- Trisomie 21

## Quatrième phase : de J12 à J18 après les premiers symptômes

- Amplification du signal inflammatoire et activation du complément, risque majoré de thrombose et hyperperméabilité vasculaire
- SDRA et réanimation

# Cinquième phase, récupération : létalité faible mais symptômes résiduels

- taux de létalité dans la population générale : ~ 1 %
- Symptômes post-infectieux, très variés : « Covid-long » (physiopathologie mal élucidée): pourrait toucher ~50 % des malades à des degrés divers

# 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

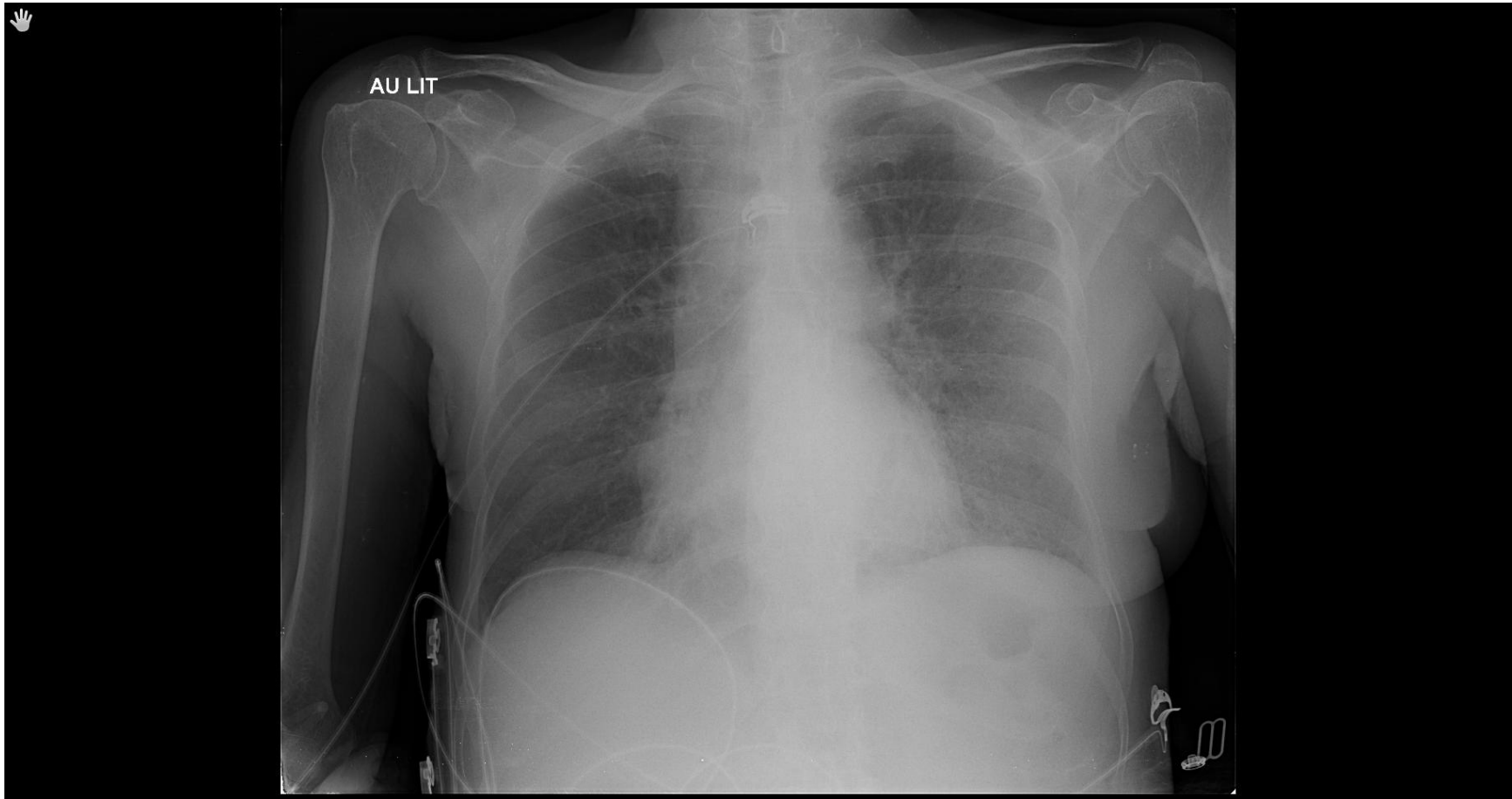
FRÉQUENCE DES SIGNES BIOLOGIQUES SURVENANT AU COURS DE LA PRIMO-INFECTION CHEZ L'IMMUNOCOMPÉTENT	
Signes biologiques	Fréquence (%)
Lymphocytes activés	98
ASAT > N	85
ALAT > N	85
LDH > N	81
VS > 10 mm	69
CRP > 5 mg/L	67
Phosphatases alcalines > N	38
Hémoglobine < 12 g/dL	26
Bilirubine totale > N	18
Plaquettes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

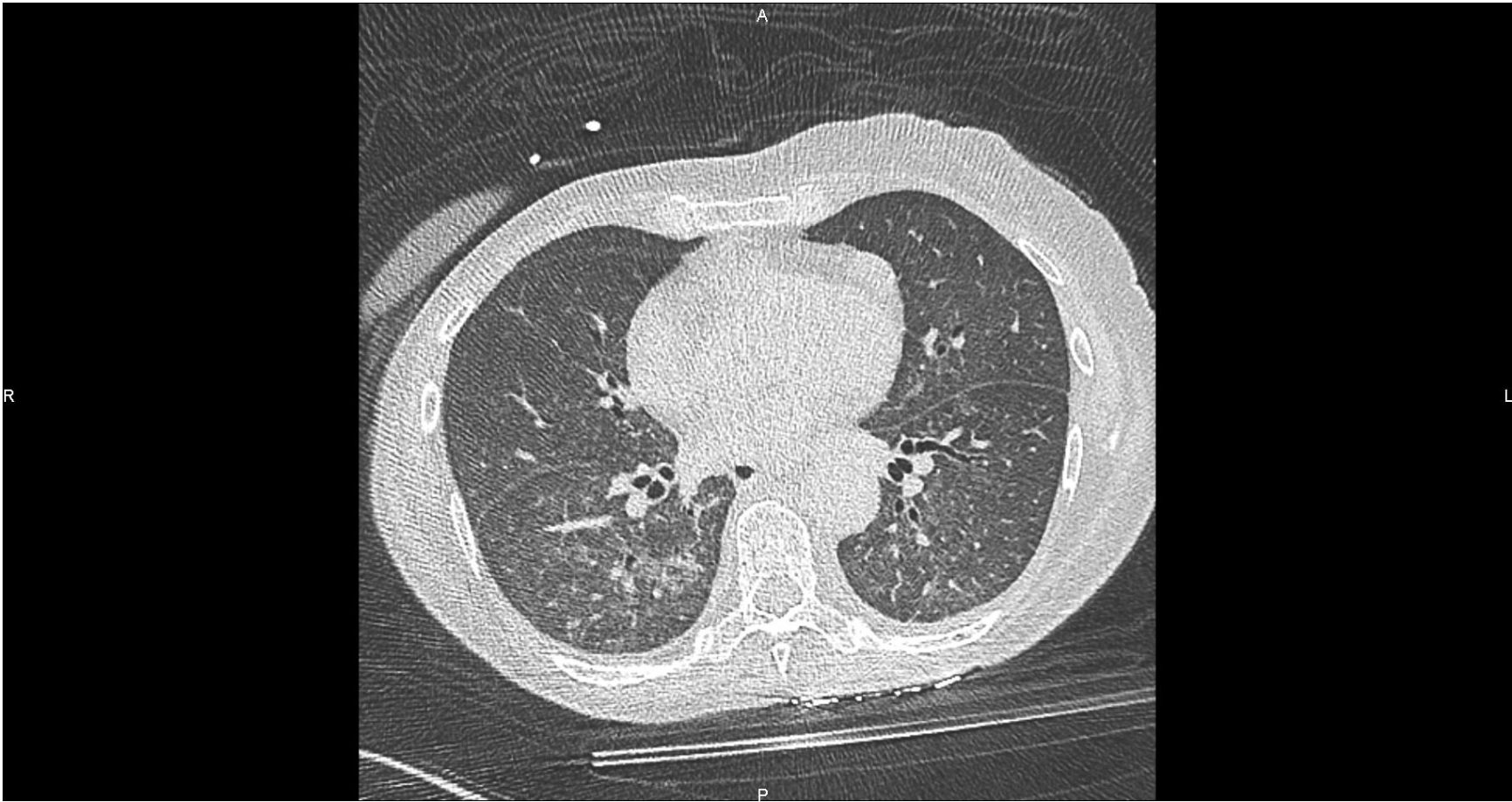
# Chez l'immunodéprimé

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
- ...



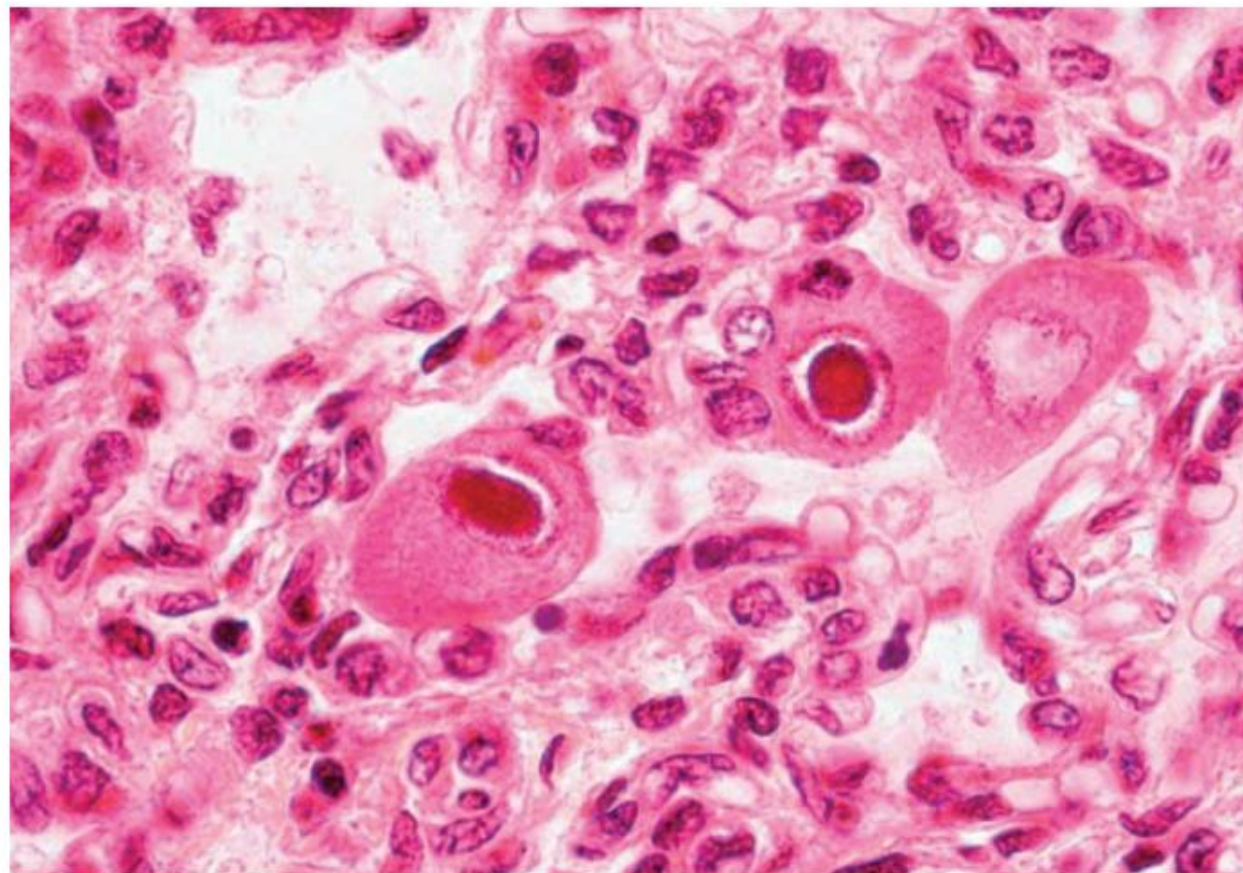




# Diagnostic

- 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

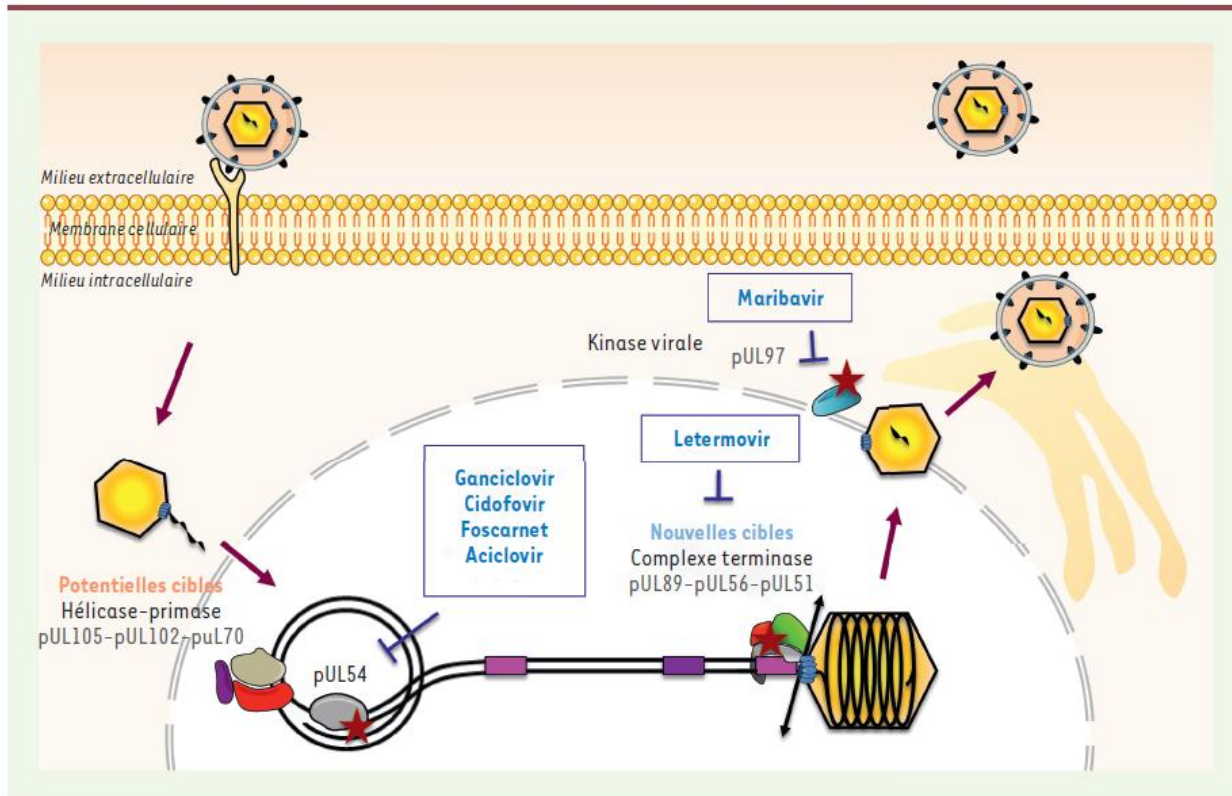
- Mortalité  $> 50\%$  , même si certains succès ont été rapportés avec des réanimations lourdes
- **Traitement préemptif** : traiter par le ganciclovir le CMV dès l'apparition de la virémie détectée par une recherche systématique par des tests de biologie moléculaire

# 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, pUL89 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 letemovir 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*)



<b>Ancien cadre</b>	<b>Nouveau cadre</b>
Protiste d'assignation taxonomique incertaine	<i>Fungi</i> ( <i>Ascomycota</i> )
<i>P. carinii</i>	<i>P. carinii</i> , <i>P. jirovecii</i> , <i>P. wakefieldiae</i> , <i>P. murina</i> , <i>P. oryctolagi</i> et <i>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  $\mu$ m).

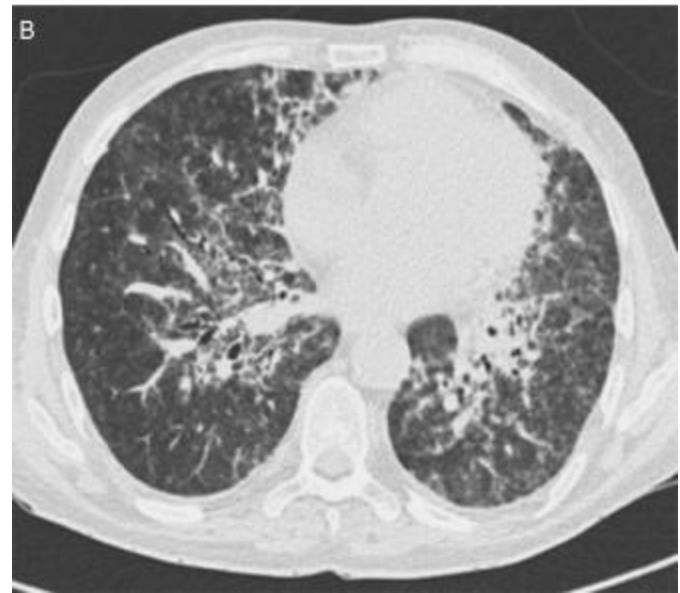
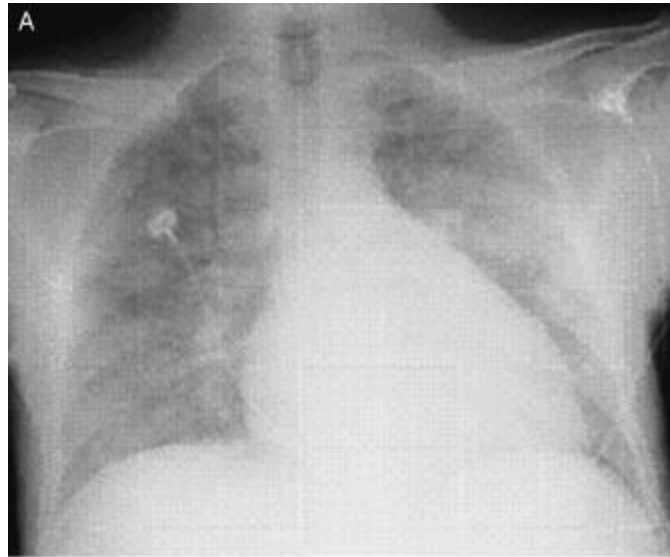
# Contexte

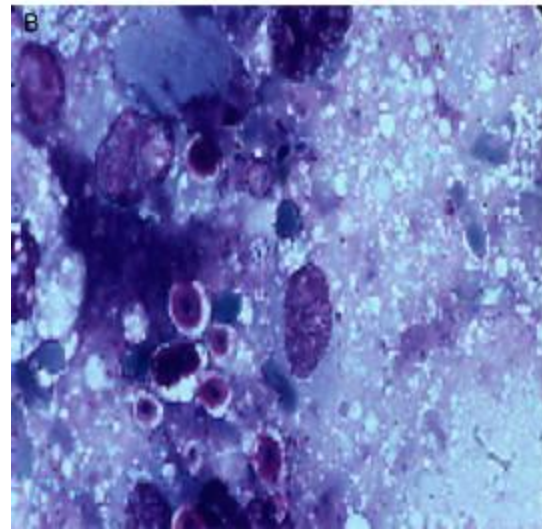
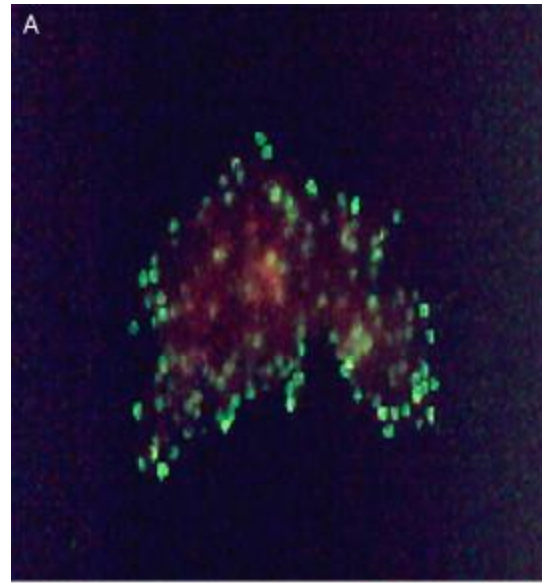
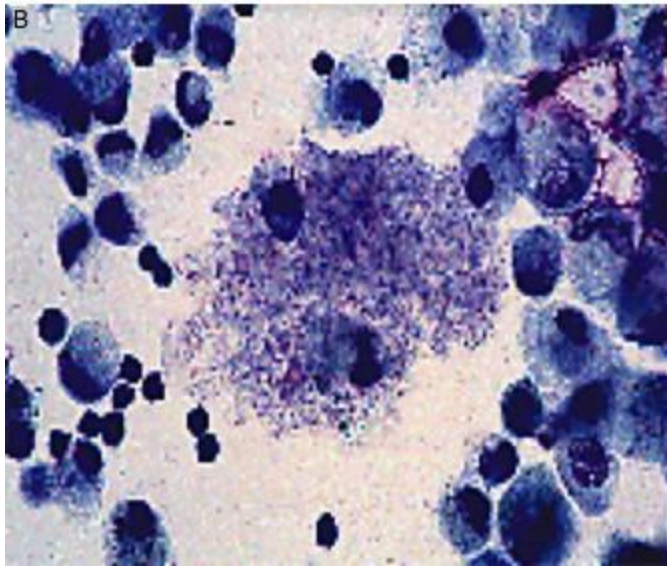
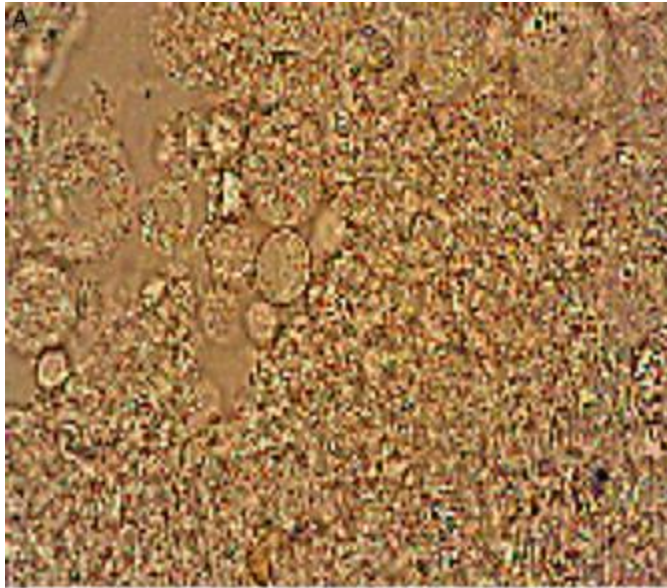
Immunodépression:

- 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

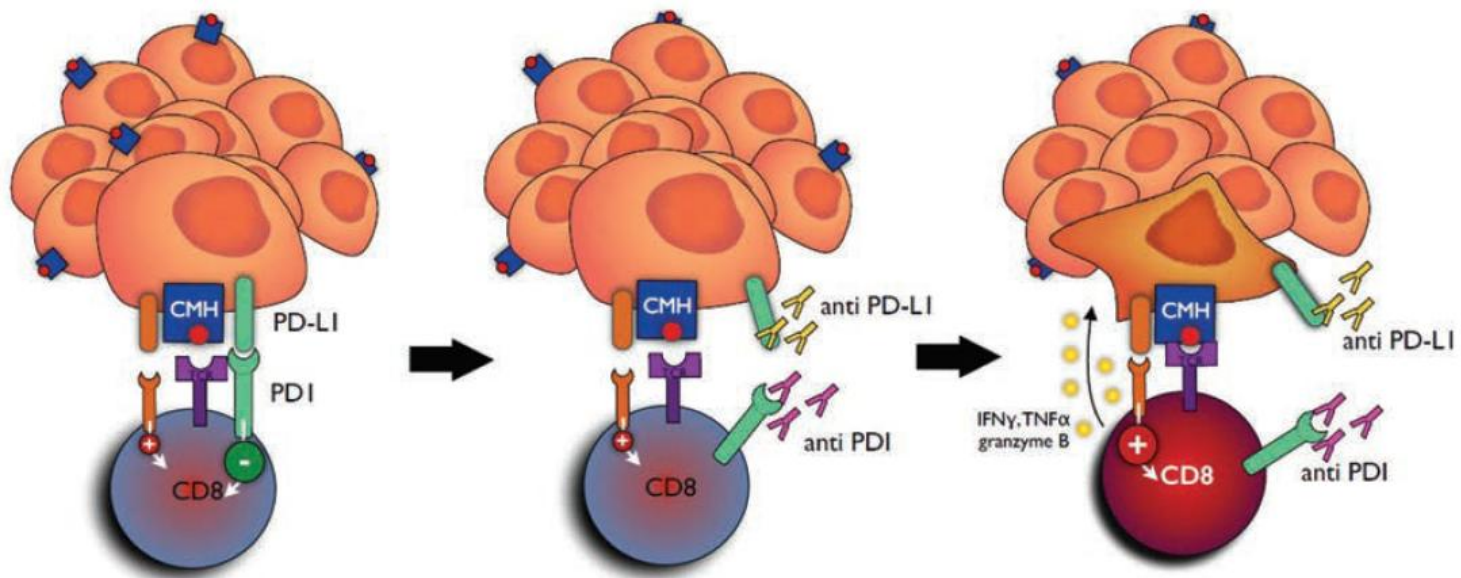
	Démarche diagnostique	Commentaires
1	<b>Exposition à un médicament pneumotoxique ?</b> – Nécessite une enquête minutieuse – Souvent plusieurs (pathologie sous-jacente cardiovasculaire, néoplasie)	– Attention aux médicaments occasionnels – Prise de stupéfiants non rapportée – Toxicité non corrélée au service médical rendu et à la toxicité apparente habituelle
2	<b>Délai d'exposition ?</b> – Le plus souvent après quelques semaines à quelques mois après le début du traitement – Le patient prend toujours le médicament suspect	– Parfois chronologie très suggestive : – Parfois le médicament est déjà stoppé : <ul style="list-style-type: none"> <li>• amiodarone (plusieurs semaines)</li> <li>• fibroses tardives des chimiothérapies</li> </ul>
3	<b>Tableau radio-clinique compatible ?</b> – Liste des médicaments pneumotoxiques et tableaux : <a href="http://www.pneumotox.com">www.pneumotox.com</a> – Peut être complété par une recherche bibliographique plus fine (PubMed)	– Examens complémentaires souvent de peu d'aide : <ul style="list-style-type: none"> <li>• tests sanguins peu utiles hormis éosinophilie sanguine</li> <li>• EFR et LBA à discuter avec le pneumologue</li> </ul>
4	<b>Exclusion d'un autre diagnostic ?</b> – Étape essentielle – Les diagnostics différentiels dépendent du tableau clinique et de la maladie sous-jacente	<b>Devant une PID, toujours se méfier de :</b> – 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	<b>Amélioration à l'arrêt du traitement suspect ?</b> – 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	– 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	<b>Récidive des symptômes après réintroduction ?</b> – Réintroduction souvent dangereuse, parfois létale – La réintroduction n'est donc pas recommandée sauf avis et doit se faire alors en milieu spécialisé	– 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](http://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 $\alpha$
- 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.

	<p><b>Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) Type</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patchy areas of ground glass opacity (GGO) +/- consolidation;</li> <li>• Progression to irregular reticular opacities architectural distortion, and traction bronchiectasis</li> <li>• Bilateral, symmetric; lower-lung involvement</li> </ul>
	<p><b>Organizing Pneumonia Type</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Multifocal patchy alveolar opacities</li> <li>• Peribronchovascular +/- peripheral</li> <li>• May demonstrate reversed halo sign</li> </ul>
	<p><b>Hypersensitivity Pneumonia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Small centrilobular nodules; bilateral GGO</li> <li>• Large or lobular areas of decreased attenuation/ vascularity</li> </ul> <p><b>Diffuse Alveolar Damage</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensive GGO &amp; airspace consolidation (exudative phase)</li> <li>• Traction bronchiectasis and decreased lung volumes in organizing and fibrotic phases</li> </ul>
	<p><b>Simple Pulmonary Eosinophilia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nonsegmental consolidation GGO</li> <li>• Unilateral or bilateral, transient and migratory</li> </ul>

Figure 1. Fleischner radiographic subtypes of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis (ICI-P) Adapted from Naidoo et al, 2021 & Johkoh et al, Chest 2021.



# Principes généraux de prise en charge

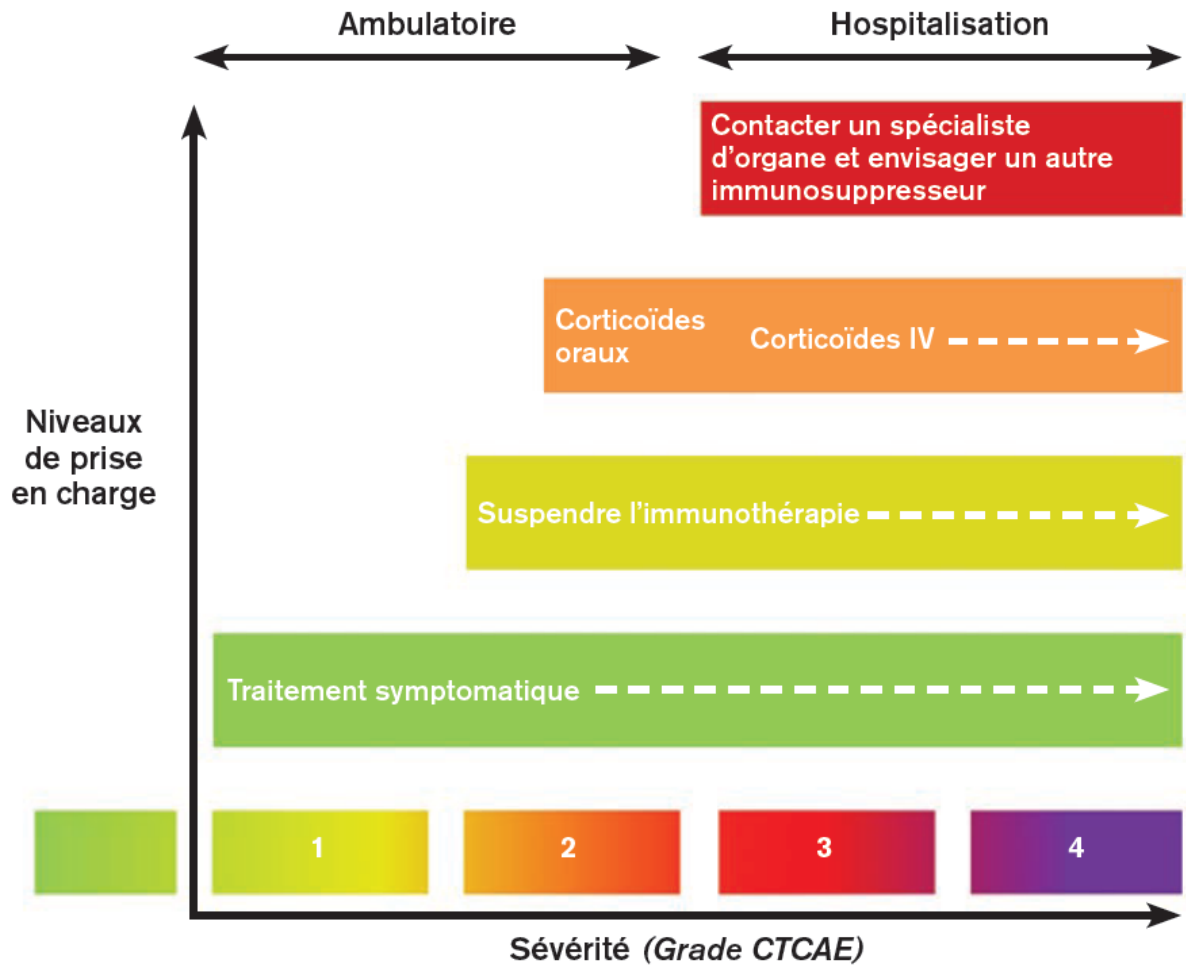
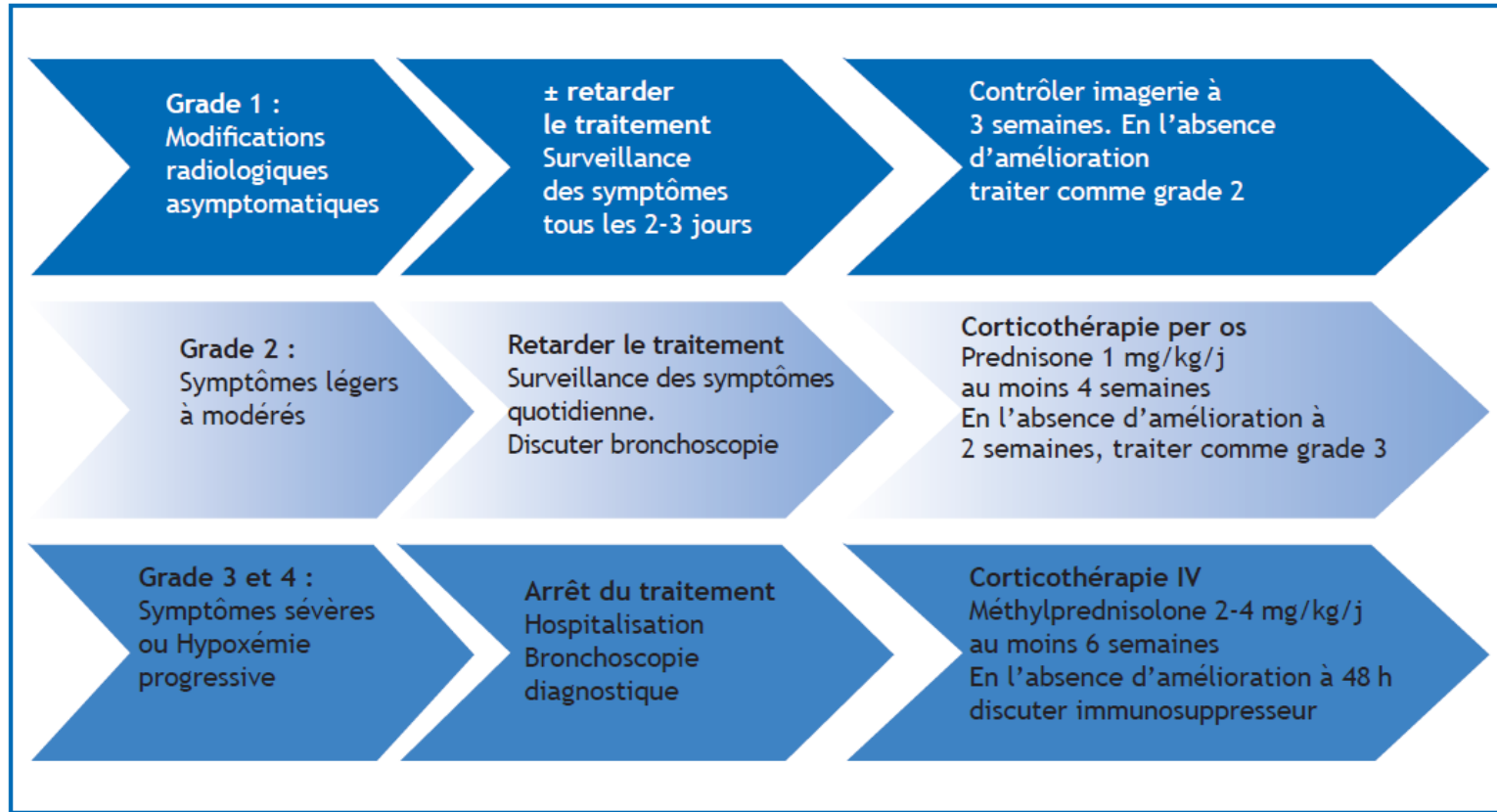
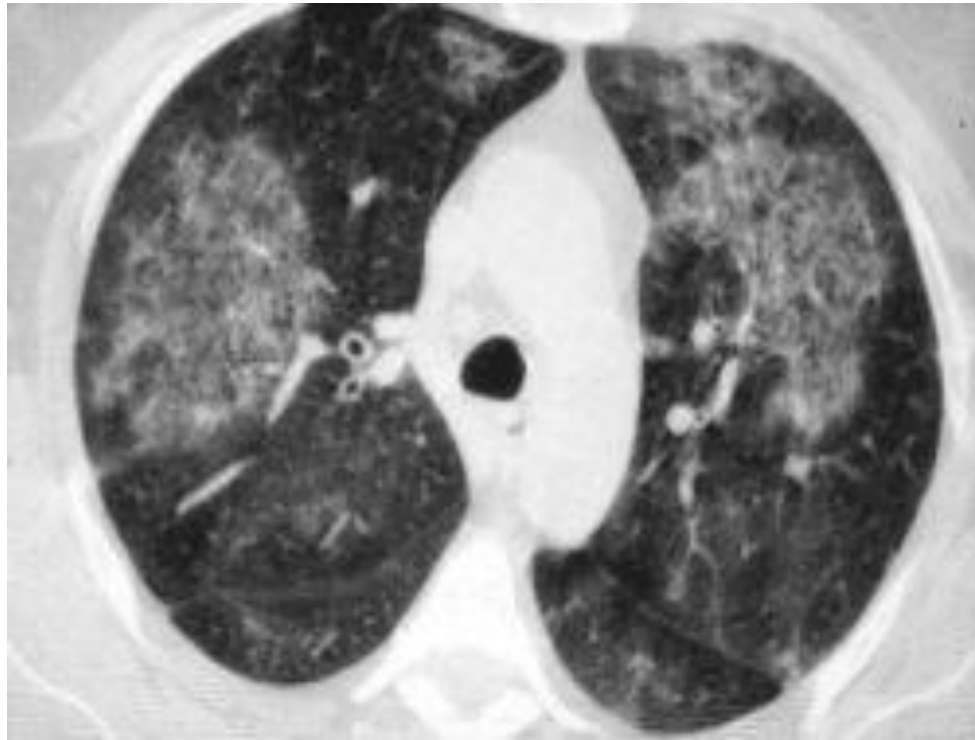


Tableau 1. Recommandations pour la prise en charge de la toxicité pulmonaire des « inhibiteurs de point de contrôle » (d'après [16]).



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)
<b>Grade</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>

# 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<sup>a,\*</sup>, M. Fartoukh<sup>a,b,c</sup>, J. Cadranel<sup>a,c</sup>**

<sup>a</sup> Service de réanimation, hôpital Tenon, AP–HP, 75020 Paris, France

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

<sup>c</sup> 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

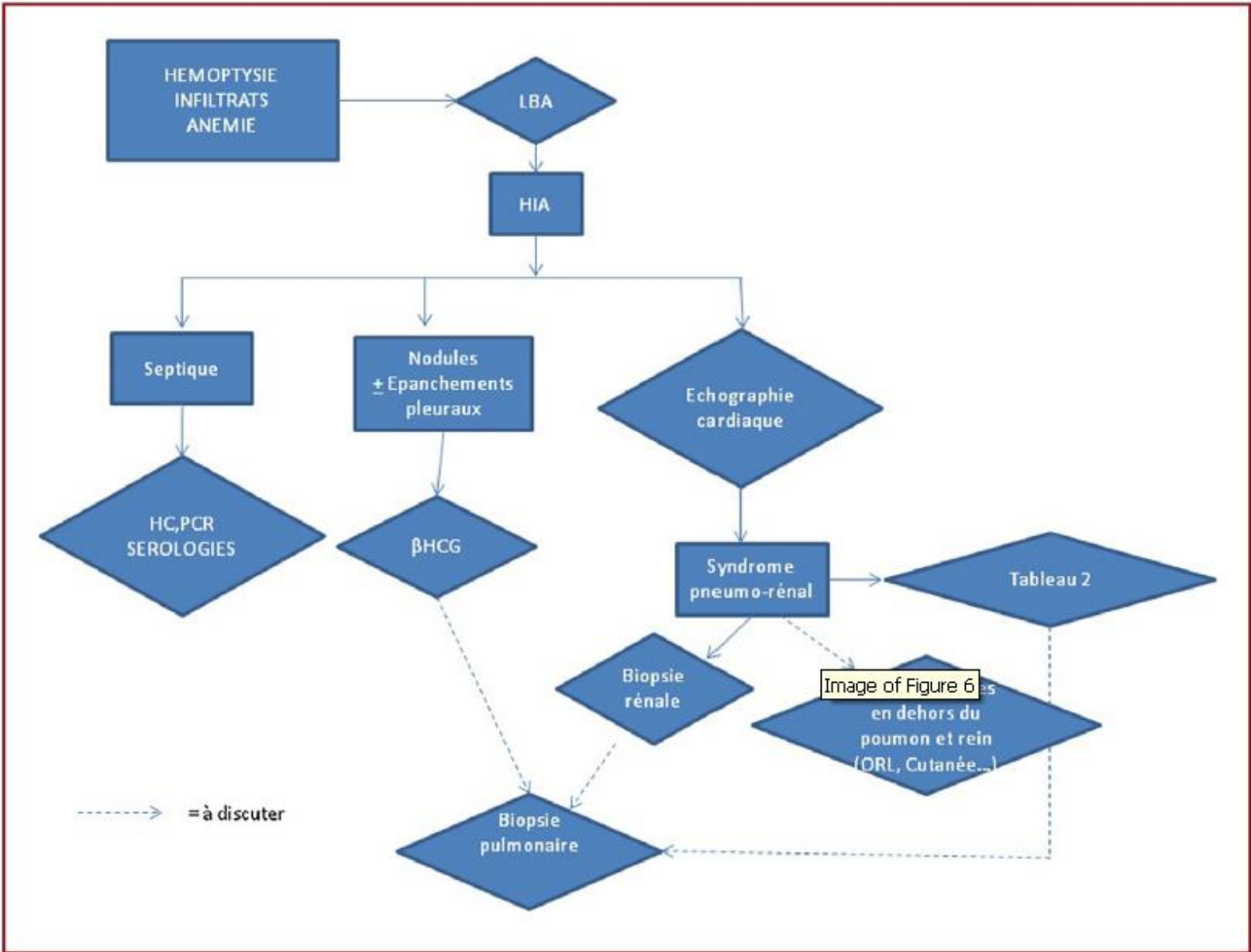
### *Œdème à pression négative*

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.

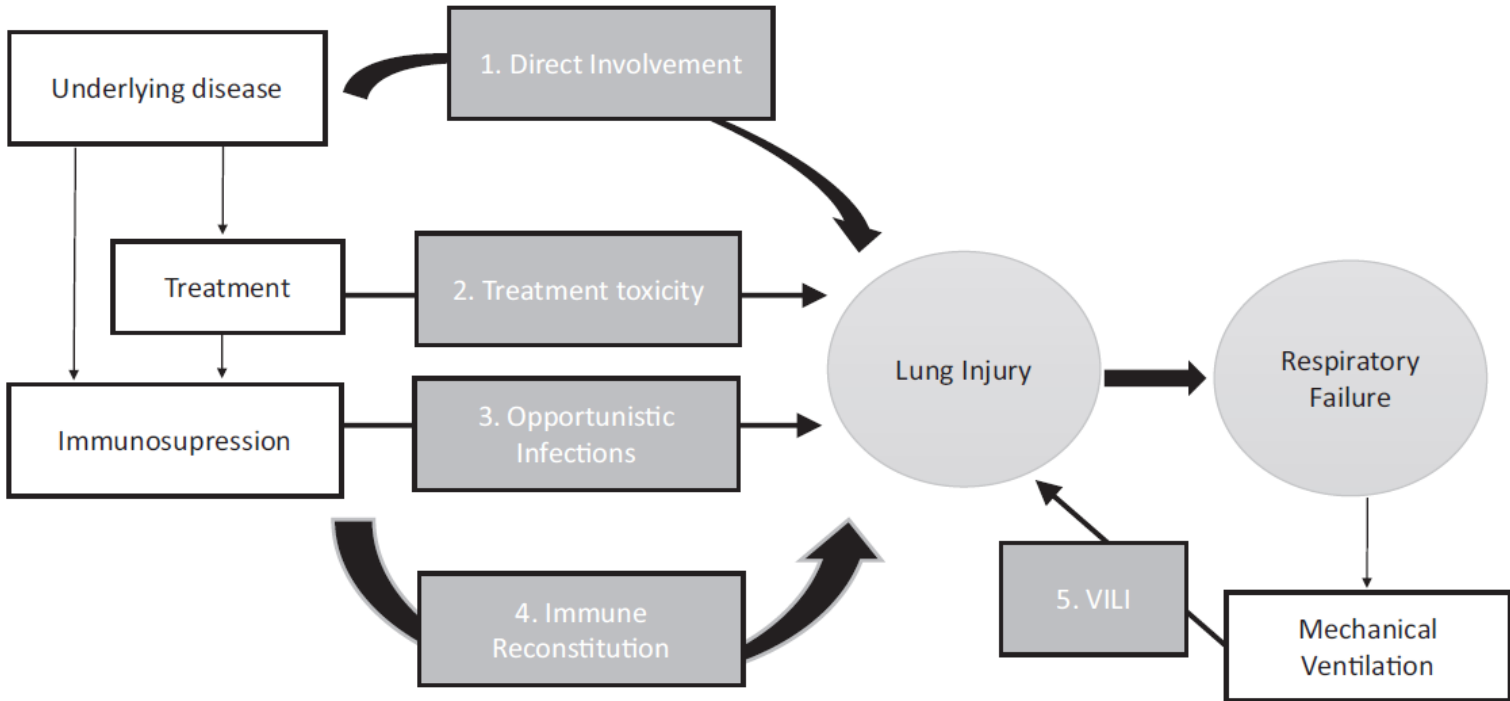
Bilan initial	Bilan ciblé
NFS, plaquettes, TP, TCA Schizocytes, haptoglobine, bilirubine, LDH Créatinémie, urée, protéinurie, bandelette urinaire, ECBU, cylindres hématiques urinaires	
ECG, BNP, échographie cardiaque	
Hémocultures Examen direct et culture des prélèvements respiratoires	RT-PCR grippe 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- $\beta$ 2-glycoprotéine I	Facteur rhumatoïde, anticorps anticitruline Cryoglobulinémie
Autres	Anticorps antigliadine, endomysium et anti-transglutaminase $\beta$ HCG
Biopsies	Biopsie rénale avec immunofluorescence Biopsies guidées par la clinique (neuromusculaire, ORL, peau, digestive)

$\beta$ HCG : 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.

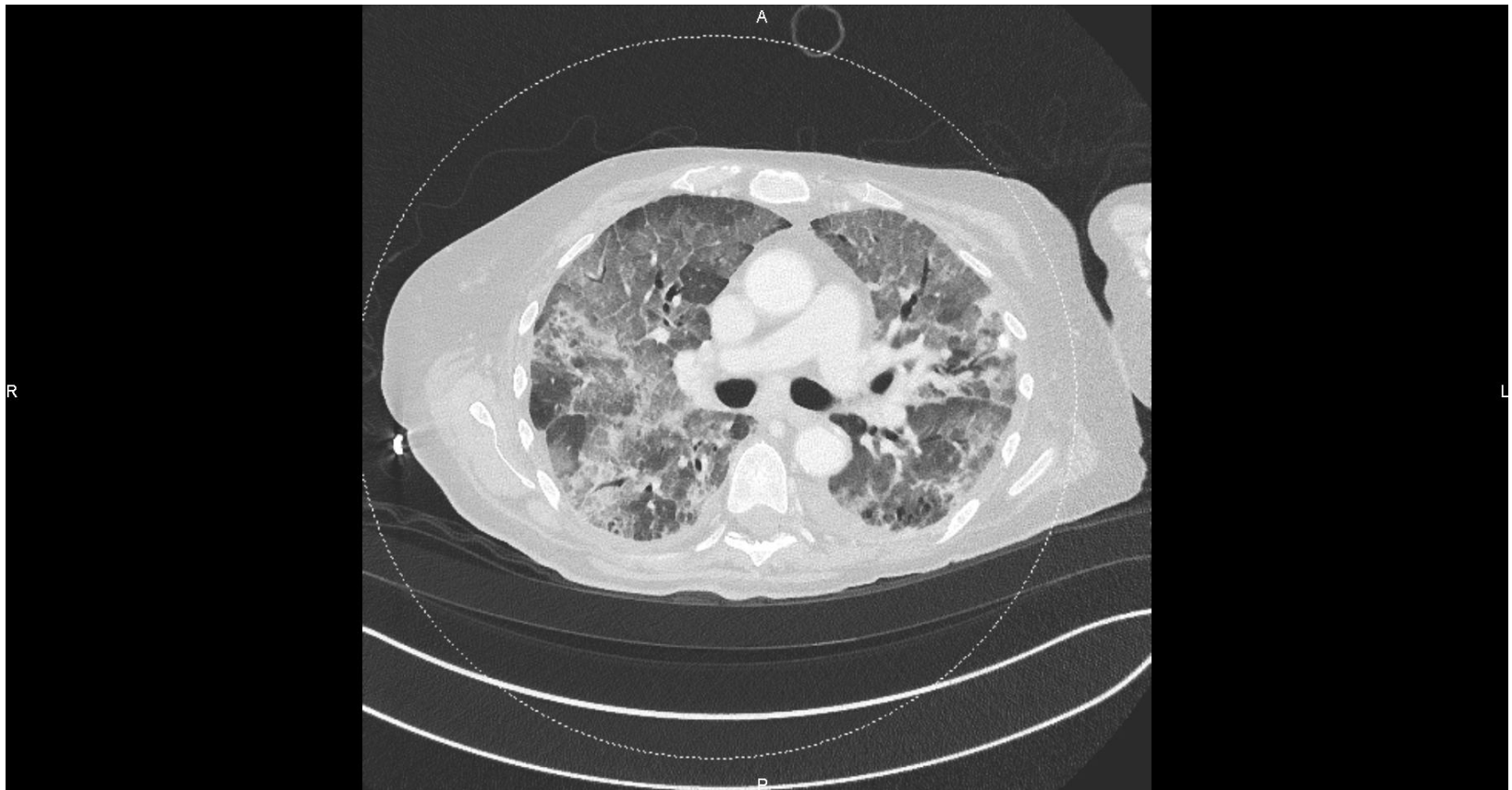
Metcalf, Am J Med 96:327;1994

<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

TABLÉAU 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 $\alpha$ )-ETO
- LAM avec t (15;17)(q22;q11-12) ; PML/RAR $\alpha$  et variantes
- LAM avec inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13;q22) ; CBF $\beta$ /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 $\alpha$

#### **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 épipodophyllotoxine
- « 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 myélo-monocytaire (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 (v;11q23) ; 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*

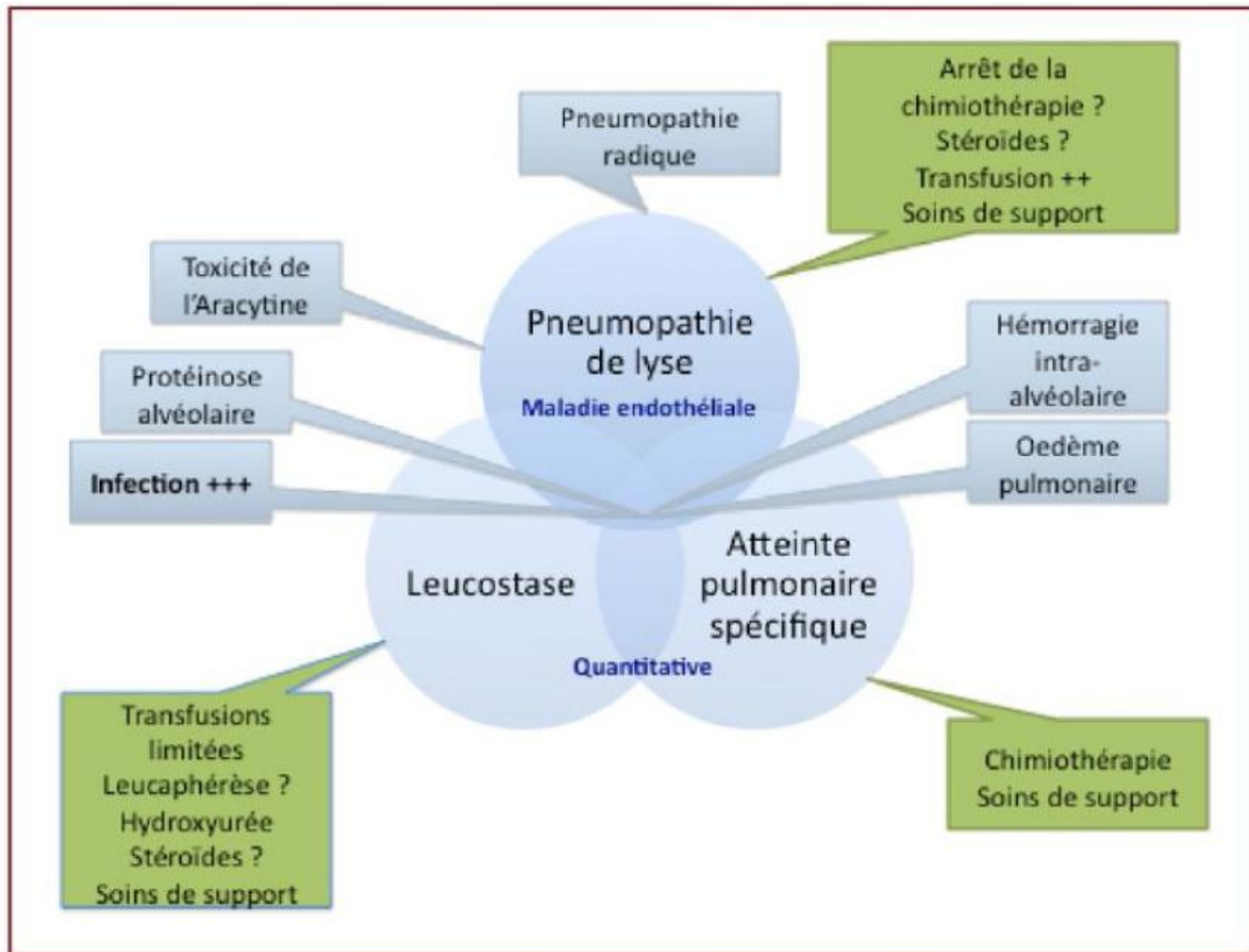
*Poumon de lyse*

*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 SpO<sub>2</sub> 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%) <sup>a</sup>	—	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%) <sup>b</sup>	14/48 (29,2%) <sup>c</sup>	—
Giles FJ et al., 2001	[84]	71 (non précisé) GB > 50 G/L	LAM (non précisé)	—	17/71 (24%) <sup>d</sup>	44/71 (62%) <sup>e</sup>
Inaba H et al., 2008	[85]	20 enfants GB > 100 G/L	LAM (50 % M4 ou M5)	—	2/20 <sup>f</sup>	—

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.

<sup>a</sup> Diminution de plus de 30 % des GB.

<sup>b</sup> Diminution de plus de 50 % des GB.

<sup>c</sup> Décès à une semaine.

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

<sup>e</sup>  $p = 0,81$  vs 59 % chez les patients traités sans leucaphérèse.

<sup>f</sup> 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 <sup>a</sup>	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.

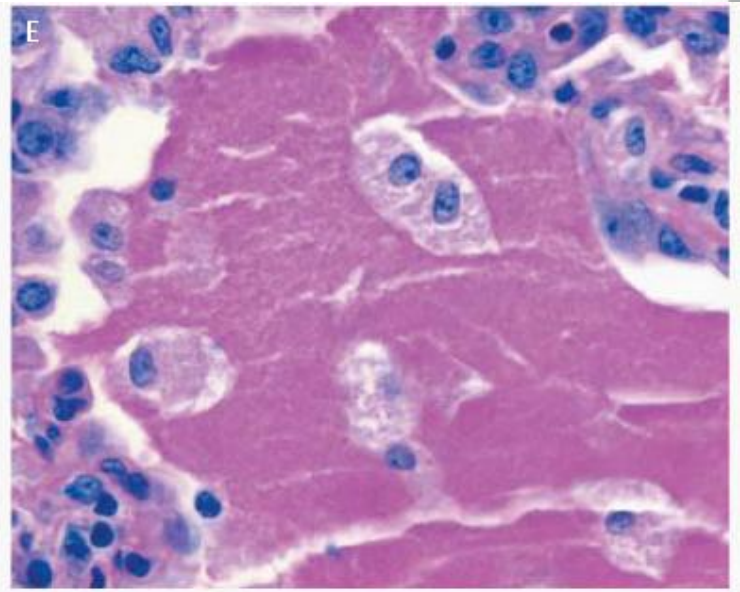
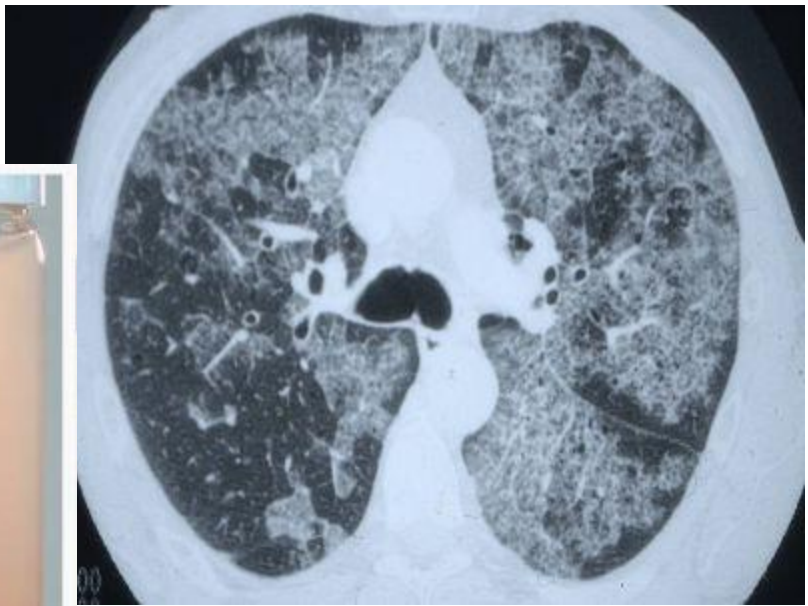
<sup>a</sup> Un patient avait également une hémorragie intracérébrale, des infarctus myocardiques et rénaux.

# Traitement

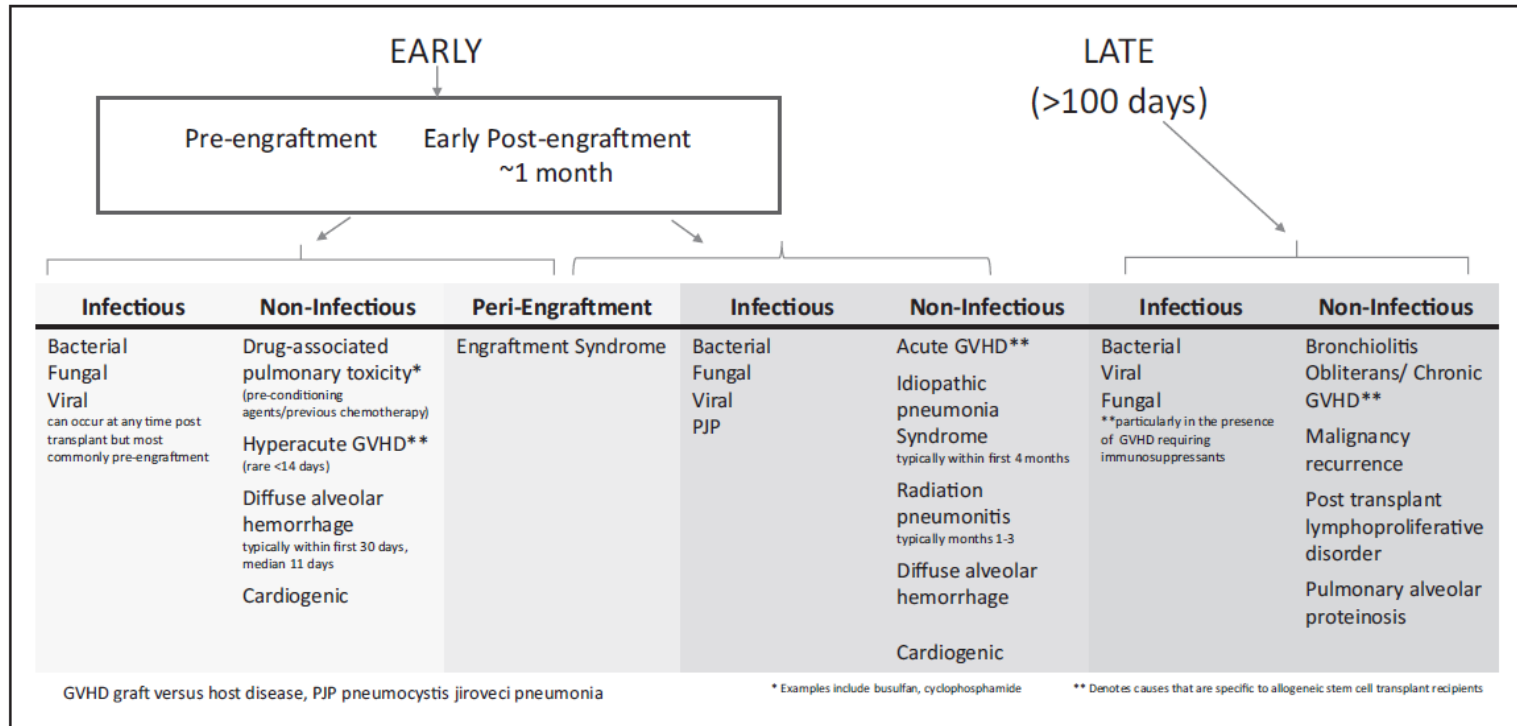
- Essentiellement soins de soutien
- Support ventilatoire
- Transfusions
- Corticothérapie ?

# 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