

Mise au point

Hémorragies intra-alvéolaires. Diagnostic et traitement

Acute respiratory failure from alveolar haemorrhage

A. Parrot *, C. Picard, M. Fartoukh, F. Vincent, C. Mayaud

*Service de pneumologie et unité de réanimation respiratoire, hôpital Tenon,
Assistance publique-hôpitaux de Paris et université Pierre et Marie-Curie, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France*

Résumé

L'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) est une urgence thérapeutique car elle peut conduire rapidement vers une insuffisance respiratoire aiguë asphyxiante avec décès. Les étiologies des HIA sont très nombreuses. La mise en évidence d'un syndrome pneumorénale est fortement évocatrice d'une hémorragie alvéolaire d'origine immune. Les trois étiologies les plus fréquentes d'hémorragie alvéolaire d'origine immune sont les vascularites, le lupus érythémateux disséminé et la maladie à anticorps antimembrane basale. Un examen clinique, des examens biologiques simples associés à la recherche d'autoanticorps sériques permettent de circonscrire un grand nombre de situations et de démarrer un traitement par stéroïdes.

© 2005 Publié par Elsevier SAS pour Société de réanimation de langue française.

Abstract

Diffuse alveolar haemorrhage (DAH) is a rare yet serious and frequently life-threatening complication of a variety of conditions. Early recognition is crucial, because the prompt institution of supportive measures and immunosuppressive therapy is required for survival. The finding of a pulmonary renal syndrome strongly suggest an immune disorder as the leading cause of DAH. The three most frequent diseases associated with immune DAH are vasculitides, immunologic conditions such as Goodpasture's syndrome, and collagen vascular disease such as systemic lupus erythematosus. Clinical examination and presence of autoantibody lead to diagnosis in most of the cases as to early initiate immunosuppressive therapy.

© 2005 Publié par Elsevier SAS pour Société de réanimation de langue française.

Mots clés : Insuffisance respiratoire aiguë ; Vascularite systémique ; Lupus érythémateux ; Syndrome de Goodpasture

Keywords: Acute respiratory failure; Systemic vasculitidis; Lupus erythematosus; Goodpasture syndrome

1. Introduction

La survenue d'une hémorragie intra-alvéolaire (HIA) au cours des maladies systémiques est un événement rare, mais représente une urgence thérapeutique car elle engage le pronostic vital [1]. En effet, la mortalité varie entre 20 et 100 % [2–4], en l'absence de traitement. Le pronostic des malades étant largement amélioré par l'administration de corticoïdes et de trai-

tements immunosuppresseurs [5], il apparaît donc primordial d'en faire le diagnostic. Cependant, l'approche diagnostique n'est pas aisée :

- il s'agit d'un syndrome rare pour lequel la prise en charge n'est pas standardisée [6] ;
- la présentation clinique respiratoire des HIA liées à une maladie systémique n'a aucune spécificité [7] ;
- les causes d'HIA sont nombreuses et variées, comprenant des causes immunologiques (HIA immunes) et des causes non immunologiques (HIA non immunes) [8] ;
- l'HIA peut être révélatrice de la maladie [9].

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : antoine.parrot@tnn.ap-hop-paris.fr (A. Parrot).

Pour Schwarz et al., environ 50 % des patients sont ventilés [10]. Dans notre expérience, près de la moitié des patients se présente en situation d'insuffisance respiratoire aiguë motivant une admission en réanimation.

Cette mise au point est fondée sur les données de la littérature et l'expérience du Service de pneumologie et l'unité de réanimation respiratoire de l'hôpital Tenon. Nous consacrerons une première partie aux principales causes d'HIA avec une attention particulière pour celles en rapport avec une maladie systémique, et une deuxième partie à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des HIA.

2. Étiologies des HIA

L'HIA est définie par l'irruption de sang dans l'alvéole pulmonaire. Elle fait suite à une agression de la barrière alvéolocapillaire résultant de divers mécanismes. Certains sont en rapport avec une élévation brusque de la pression veineuse capillaire [rétrécissement mitral], d'autres ont un support immunologique avec la mise en évidence de dépôts de complexes immuns circulants [lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD)], de dépôts d'immunoglobulines linéaires alvéolaires [maladie de Goodpasture], ou de lésions de capillarite pulmonaire [vascularites] [10]. Les lésions de capillarite pulmonaire sont définies par une infiltration de l'interstitium pulmonaire par des polynucléaires entraînant une nécrose fibrinoïde du capillaire source de l'hémorragie alvéolaire, parfois associée à une thrombose vasculaire. Le diagnostic est difficile, les lésions de capillarite étant non constantes [11], et parfois « noyées » au sein de l'hémorragie intralvéolaire, justifiant le recours à un anatomopathologiste expérimenté.

Du fait de la diversité des mécanismes et du grand nombre d'étiologies (Tableau 1), nous avons séparé les étiologies en trois groupes :

- le premier groupe correspond aux HIA d'origine immune certaine ;
- le deuxième groupe comprend les HIA d'origine non immune ;
- le troisième groupe correspond aux HIA sans cause apparente et classés idiopathiques.

Cette séparation est discutable, dans la mesure où certaines HIA non immunes sont possiblement liées à des mécanismes auto-immuns, telles que les HIA induites par des médicaments [12] ou certains hydrocarbures [13]. L'intérêt d'une telle classification est double en pratique clinique, permettant d'une part une stratégie diagnostique relativement simple et rapide, et d'autre part une sélection des patients chez lesquels un traitement par corticoïdes voire immunosuppresseurs, est bénéfique.

2.1. Les HIA immunes

La liste des HIA d'origine immune est longue, bien qu'en réalité trois causes prédominent : les vascularites, la maladie de Goodpasture, et les collagénoses. Les HIA immunes réali-

Tableau 1
Étiologies des HIA^a

<i>Les vascularites systémiques</i>
La polyangéite microscopique
La maladie de Wegener
Le purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein
La maladie de Behçet
La cryoglobulinémie mixte
La maladie de Churg et Strauss
La maladie à anticorps antimembrane basale
<i>Les collagénoses</i>
Le lupus érythémateux disséminé
La polyarthrite rhumatoïde
La sclérodermie
La polymyosite
Le syndrome de connectivite mixte
<i>Les glomérulonéphrites</i>
Néphropathies à IgA
<i>Les causes cardiaques</i>
Rétrécissement mitral
Œdème pulmonaire cardiogénique
<i>Les troubles de l'hémostase</i>
Effets secondaires des traitements anticoagulants
Coagulation intravasculaire disséminée
Purpura thrombopénique
<i>Les infections</i>
Aspergillose invasive
Infections à Candida
Infection à Cytomégalovirus
Leptospirose
<i>Les tumeurs</i>
Angiosarcome
Choriocarcinome
<i>Les médicaments et les toxiques</i>
D-pénicillamine, propylthiouracile, amiodarone, acide transrétinoïque, cocaïne, isocyanates
<i>Autres</i>
Syndrome des antiphospholipides
Maladie cœliaque
HIA idiopathique (hémosidérose idiopathique)

^a Liste non exhaustive.

sent le plus souvent un syndrome pneumorénal, caractérisé par un des éléments de la triade suivante : protéinurie (dont le débit est le plus souvent modéré entre 1 et 3 g/24 h), une hématurie, et/ou une insuffisance rénale rapidement progressive [2,14].

2.1.1. Les vascularites

Les vascularites représentent la cause la plus fréquente des HIA immunes, et sont volontiers associées à des signes extra-pulmonaires.

2.1.1.1. La polyangéite microscopique (MPA). Il s'agit d'une vascularite nécrosante atteignant les petits vaisseaux. L'HIA survient dans près de 20 % des cas [15,16], majorant alors le risque de décès par un facteur multiplicatif proche de 10 [17]. La mortalité est d'environ 30 %. À la différence du LEAD, l'atteinte pulmonaire est rarement brutale, et il existe le plus souvent une phase prodromique avec une altération de l'état général. Les patients sont âgés en moyenne de 60 ans, mais des âges extrêmes sont décrits de 14 à 87 ans. La polyangéite microscopique avec HIA réalise typiquement un syndrome pneumorénal, avec notamment une hématurie présente dans

plus de 90 % des cas [15]. Dans près d'un cas sur deux, il s'y associe des arthralgies et des myalgies. Les atteintes ORL (sinusite, épistaxis, surdité, ulcérations buccales), cutanée, et oculaire sont plus rares. L'anémie est constante. Classiquement, les anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) circulants sont de type périnucléaire pANCA (dirigés contre la myéloperoxydase), mais dans près d'un tiers des cas ils sont de type cytoplasmique cANCA (dirigés contre des antiprotéinases 3) [15].

De rares cas de polyangéite microscopique strictement localisés au poumon ont été décrits associés à la mise en évidence dans le sérum de pANCA [18].

2.1.1.2. La maladie de Wegener. La maladie de Wegener est une vascularite nécrosante atteignant les vaisseaux de petit et moyen calibre associée à des granulomes à cellules géantes, qui peut atteindre tous les organes. En cas d'HIA, la lésion pulmonaire observée est de type capillarite [19]. Parfois la distinction entre cette maladie et la polyangéite microscopique est difficile, d'autant plus que l'on n'a pas recours à la biopsie pour rechercher le granulome. Quoiqu'il en soit, la prise en charge est très similaire. L'HIA survient dans près de 10 % des cas au cours de la maladie de Wegener [7,20], qu'elle révèle le plus souvent [11]. La mortalité est d'environ 10 % [21]. L'âge moyen de survenue est de 50 ans. La maladie de Wegener avec HIA réalise typiquement un syndrome pneumorénal. L'atteinte rénale quasi constante s'accompagne généralement d'une atteinte de la sphère ORL (rhinite, épistaxis, surdité, atteinte du cartilage) [20]. Les autres atteintes (oculaires, neurologiques, cutanées) sont possibles mais plus rares. L'anémie est souvent présente. L'évolution peut être fulminante. En principe, les ANCA circulants détectés sont de type c ANCA.

2.1.1.3. La capillarite pulmonaire pauci-immune. Il s'agit d'une entité rare récemment décrite [22], en partie sous-estimée car elle exige la réalisation d'une biopsie pulmonaire pour mettre en évidence des lésions de capillarite pulmonaire. Dans la phase prodromique il existe souvent une atteinte des voies aériennes supérieures (rhinite, sinusite, otite). L'atteinte pulmonaire caractérisée par une HIA est isolée. Il n'y a en aucun cas d'atteinte rénale, cutanée, neurologique, cardiaque ou digestive. L'anémie est modérée. Le bilan immunologique comprenant notamment la recherche d'ANCA est négatif. L'atteinte pulmonaire est sévère : parmi les huit patients de l'étude de Jennings et al. [22], six étaient en situation d'insuffisance respiratoire aiguë, nécessitant le recours à la ventilation artificielle dans quatre cas. Le pronostic semble habituellement favorable sous traitement.

2.1.1.4. Autres vascularites. Des cas d'HIA ont été rapportés au cours de la maladie de Churg et Strauss [23], du purpura rhumatoïde [24], de cryoglobulinémies mixtes [9,25], de la maladie de Takayasu, et de la maladie de Behçet [11].

2.1.2. La maladie à anticorps antimembrane basale (syndrome de Goodpasture)

Cette maladie rare (0,5 cas par million d'habitant par an) est caractérisée par la présence d'autoanticorps circulants qui se

fixent sur les membranes basales glomérulaires et alvéolaires, sous la forme de dépôts linéaires et continus. Son pronostic est sévère, la mortalité approchant 100 % des cas, en l'absence de traitement adéquat [4]. La maladie de Goodpasture affecte classiquement les sujets jeunes et fumeurs. Souvent précédée d'une phase prodromique (fièvre à 38 °C, asthénie, amaigrissement), elle réalise un syndrome pneumorénal dans 80 % des cas [13]. L'hémoptysie est le symptôme inaugural le plus fréquent. L'atteinte rénale se traduit par une hématurie et/ou une protéinurie et/ou une insuffisance rénale d'aggravation rapide. L'anémie est constante. De rares formes pulmonaires isolées sans atteinte rénale ont été décrites. Le diagnostic repose sur la recherche d'anticorps antimembrane basale circulants par une technique fiable (RIA, ELISA). Une recherche rapide est possible par une technique d'immunofluorescence mais sa sensibilité est faible, avec 30 % de faux négatifs [13]. En cas de négativité, même si l'atteinte rénale paraît minime, la biopsie rénale permet de mettre en évidence des dépôts linéaires d'immunoglobulines caractéristiques, le long des membranes basales glomérulaires. Le diagnostic par la biopsie pulmonaire est possible mais elle a un rendement très inconstant. Enfin, il faut mentionner que certains de ces patients (20 %) présentent des ANCA positifs. Le pronostic sous traitement actuellement bien codifié, s'est amélioré avec une mortalité de l'ordre de 10 %.

2.1.3. Les collagénoses

2.1.3.1. Le lupus érythémateux disséminé (LEAD). Parmi les collagénoses, le LEAD est la principale cause d'HIA. L'HIA au cours du LEAD est une manifestation rare avec une fréquence inférieure à 5 % [3]. Sa survenue est en rapport avec des lésions des vaisseaux de type capillarite ou induites par des dépôts d'immunoglobulines [26]. Dans 20 % des cas elle est révélatrice de la maladie. La mortalité est de l'ordre de 50 %. Elle atteint plutôt les femmes jeunes [27]. L'installation est habituellement brutale en moins de trois jours. L'hémoptysie est présente dans moins d'un cas sur deux. Dans plus de 90 % des cas, il existe une atteinte rénale concomitante. Les autres manifestations extrapulmonaires (cutanée, neurologique, hématologique, rhumatologique) sont plus rares. Le pronostic peut être amélioré par un traitement précoce [27].

2.1.3.2. Autres collagénoses. De rares cas d'HIA au cours de la polyarthrite rhumatoïde, de la sclérodermie et des polymyosites ont été décrits [28–30].

2.2. Les HIA non immunes

2.2.1. Les HIA d'origine cardiovasculaire

L'hypertension veineuse peut être à l'origine d'une HIA. La principale cause est le rétrécissement mitral (RM) dont le diagnostic n'est pas aisé. Ces patients sont exposés à un risque de mort subite [31]. Dans notre expérience, deux patients, parmi les cinq patients ayant un RM révélé par HIA, sont décédés. Pour cette raison, nous effectuons systématiquement une échographie cardiaque dans le bilan d'une HIA. D'authentiques

œdèmes pulmonaires cardiogéniques par dysfonction du ventricule gauche, caractérisés par une amélioration partielle sous diurétique et une résolution radiologique lente, et parfois favorisés par un traitement anticoagulant, ont été documentés par un lavage bronchoalvéolaire compatible [32].

2.2.2. Les HIA liés à des troubles de l'hémostase

Les troubles de l'hémostase sont parfois incriminés à l'origine d'HIA, en dehors de toute agression alvéolaire [33,34]. De rares cas d'HIA ont été décrits au cours de la microangiopathie thrombotique [35].

2.2.3. Les HIA d'origine médicamenteuses et toxiques

De nombreux traitements sont incriminés dans la survenue d'HIA tels que la D-pénicillamine (trolovol[®]) ou l'amiodarone (cordarone[®]) [36]. L'inhalation de certains toxiques comme la cocaïne entraîne la survenue d'HIA [37]. Les silicones employées à visée esthétique chez les transsexuels peuvent s'accompagner dans certains cas d'hémorragie intra-alvéolaire [38, 39].

2.2.4. Autres causes

De multiples autres causes à l'origine d'hémorragie alvéolaire sont inventoriées, tumorales [40–42], infectieuses [leptospirose [43], certaines viroses comme la grippe maligne, les hantavirus [44]...], et autres [syndrome des antiphospholipides [45, 46]; embolies de cholestérol [47]; œdèmes pulmonaires à pression négative [48,49].

2.3. Les HIA idiopathiques

Les HIA idiopathiques constituent un groupe hétérogène, allant de l'hémosidérose idiopathique [50], en passant par des formes frustes de maladie systémique [51] à des HIA liés à des causes environnementales [52]. Pour certaines, il existe probablement un mécanisme immunologique à l'origine de l'HIA. Le diagnostic est largement tributaire des investigations effectuées.

3. Prise en charge

La prise en charge d'une HIA passe par plusieurs étapes. La première étape est d'en faire le diagnostic, la deuxième d'en déterminer la cause, et la troisième de débiter un traitement.

3.1. Diagnostic positif

Le diagnostic d'HIA est évoqué devant la classique triade clinique associant hémoptysie, anémie, et infiltrats pulmonaires radiologiques. Chacun de ces signes peut manquer. L'hémoptysie, rarement abondante du fait de son caractère distal, n'est présente que dans deux tiers des cas [19,53], comme dans notre expérience. Elle est à l'origine de l'insuffisance respiratoire. L'anémie est d'installation brutale avec une perte de 1 à 2 g/dl au cours des HIA actives. La radiographie pulmonaire met en évidence des images micronodulaires à la phase initiale, qui ont

bien souvent conflué vers des opacités alvéolaires à l'admission en réanimation. La tomодensitométrie pulmonaire offre peu d'intérêt à la phase aiguë.

Une fois le diagnostic d'HIA évoqué, la triade clinique étant peu spécifique [6], la réalisation d'une endoscopie bronchique élimine une cause locale de saignement et permet la confirmation du diagnostic par le lavage bronchoalvéolaire (LBA) [7,15, 54]. Le LBA peut montrer trois aspects compatibles avec une HIA :

- un liquide uniformément hémorragique [deux tiers des patients dans notre expérience] ;
- un liquide rosé avec de très nombreuses hématies en cytologie ;
- un liquide clair ou grisé avec plus de 20 à 30 % de sidérophages ou un score de Golde (score quantifiant la charge en fer des macrophages) supérieur à 20.

Un score de Golde supérieur à 100 témoigne d'une HIA toujours importante. Quant à la biopsie transbronchique, elle est d'une rentabilité diagnostique faible du fait de la taille des échantillons, et potentiellement dangereuse car source d'hémorragie. La biopsie pulmonaire n'a pas d'indication pour confirmer le diagnostic. La mesure de la diffusion du monoxyde de carbone ou la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique ne font que retarder les investigations.

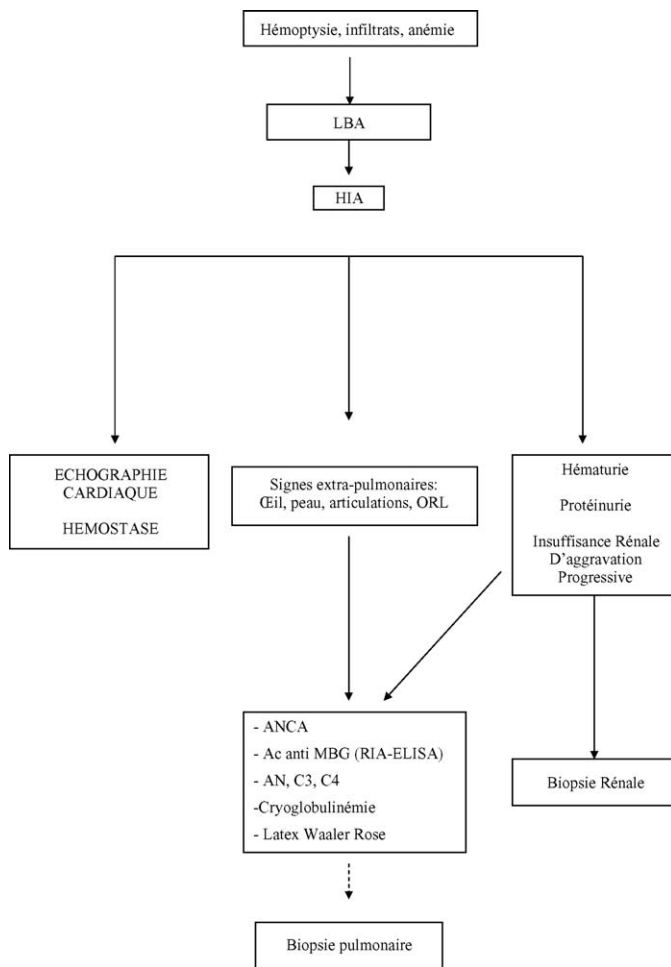
3.2. Diagnostic étiologique

Nous distinguerons deux situations.

3.2.1. Première situation : le patient est indemne d'une affection connue susceptible d'engendrer une HIA

L'algorithme adopté à l'hôpital Tenon est indiqué dans le **Tableau 2**, après réalisation d'un interrogatoire (médicaments et/ou toxiques ; prodromes généraux tels qu'une altération de l'état général ; prodromes évoquant une atteinte d'organe extrapulmonaire tels que des arthralgies, une rhinite, une perforation nasale, une conjonctivite...) et d'un examen clinique minutieux (signes rénaux, cutanés, articulaires, ORL, oculaires). L'échographie cardiaque doit être systématique car l'auscultation cardiaque peut faire défaut. La plupart des HIA immunes se présentent sous la forme d'un syndrome pneumorénal. Il est donc impératif de rechercher une hématurie, une protéinurie, ou une insuffisance rénale rapidement progressive. Le bilan immunologique, le plus exhaustif possible, comporte la réalisation des dosages sériques suivants : anticorps anticytoplastes des polynucléaires (ANCA), anticorps antimembrane basale glomérulaire (AGBM, par ELISA-RIA), anticorps antinucléaires (AN), dosage du complément et de ses fractions C3, C4, Latex Waaler Rose, la recherche d'une cryoglobulinémie et d'un syndrome des antiphospholipides (anticoagulants circulants, anticorps anticardiolipides). Même si ces examens immunologiques facilitent le diagnostic, la confirmation par une biopsie d'un des organes atteints sera réalisée. Ainsi la ponction biopsie rénale (PBR), permet de confirmer le diagnostic mais aussi d'établir

Tableau 2
Démarche diagnostique



la sévérité des lésions rénales et leur caractère éventuellement réversible. En revanche, l'indication de la biopsie pulmonaire à visée étiologique doit rester exceptionnelle. En effet, comme le montrent Travis et al. dans une série de 34 patients, elle ne fournissait le diagnostic qu'une seule fois ; dans les autres cas, le diagnostic était apporté par d'autres méthodes, ou la maladie restait inclassable [19]. De plus, la morbidité de ce geste était loin d'être négligeable (sept décès précoces). La biopsie pulmonaire doit donc être réservée aux HIA avec lésions extrathoraciques absentes ou non biopsiables, sans stigmata immunologique sérique, et si l'on redoute une infection ou une tumeur (par exemple un angiosarcome) ou si l'on envisage un traitement par immunosuppresseur tel que du cyclophosphamide dans le cadre d'une capillarite pulmonaire isolée. De plus, cela exige la collaboration d'un anatomopathologiste rompu au diagnostic de capillarite pulmonaire.

En réanimation, la réalisation de certains examens est parfois difficile pour des raisons de gravité liées à l'état du patient ou techniques liées à la disponibilité des examens. Néanmoins, il faut s'efforcer de porter le diagnostic sur une combinaison d'éléments cliniques et biologiques. Dans notre expérience, les éléments suivants sont très évocateurs d'une HIA d'origine immunitaire : durée des symptômes respiratoires supérieure à dix

jours, existence d'une altération de l'état général, d'arthralgies et d'une atteinte rénale.

3.2.2. Dans une deuxième situation, le patient est connu pour une maladie de système réputée source d'hémorragie alvéolaire

Un traitement immunosuppresseur est souvent en cours. Par conséquent, avant de conclure à une poussée de la maladie, il faut s'acharner à écarter une infection. La stratégie diagnostique privilégiée chez ces patients est une enquête microbiologique exhaustive.

3.3. Les principes thérapeutiques

Les objectifs du traitement sont le contrôle rapide de l'HIA et la prévention de l'évolution vers des dégâts irréversibles, tels qu'une insuffisance rénale chronique. Actuellement, en urgence seule la corticothérapie remplit ces objectifs. Elle reste la pierre angulaire du traitement des HIA d'origine immunologique [6,9,10]. Le traitement d'attaque est fondé sur une corticothérapie à forte dose administrée en bolus (15 mg/kg par exemple sans dépasser 1 g, trois jours de suite). Le traitement par cyclophosphamide en cas de maladie de Wegener, de polyangéite microscopique, de lupus érythémateux disséminé ou de syndrome de Goodpasture, peut être initié, mais n'aura pas d'action salvatrice immédiate ; dans les autres vascularites il est discuté. Quant à la place des échanges plasmatiques, en dehors du syndrome de Goodpasture et de la microangiopathie thrombotique où le traitement est bien codifié, elle reste à établir (HIA réfractaire aux stéroïdes ?) [55].

Récemment, l'administration de facteur VII activé a été rapportée dans le contrôle des HIA des vascularites [56]. Ce traitement, utilisé notamment chez les hémophiles, est efficace en une dizaine de minutes. Il agirait en favorisant la constitution de thrombi. Son efficacité reste encore à démontrer, mais il paraît prometteur.

En cas de ventilation mécanique, les techniques habituellement reconnues dans la prise en charge du SDRA sont évidemment applicables [57].

4. Conclusions

Quelle que soit la sévérité apparente de l'HIA, la prise en charge thérapeutique est urgente car elle peut évoluer vers une insuffisance respiratoire aiguë asphyxiante avec décès. Une bonne analyse sémiologique clinique et des examens paracliniques relativement simples permettent de cerner rapidement la majorité des causes d'HIA, notamment par la mise en évidence d'un syndrome pneumorénal fortement évocateur d'une HIA d'origine immunitaire. L'échographie cardiaque est systématique. La recherche d'autoanticorps, la réalisation de biopsies au niveau des organes facilement accessibles sont d'une aide incontestable. En revanche, la biopsie pulmonaire doit rester exceptionnelle. En cas d'HIA d'origine immunitaire inaugurale, un traitement par stéroïdes peut être débuté. En revanche, chez un patient suivi pour une maladie de système susceptible d'engen-

dreer une HIA, on s'efforcera d'écarter dans un premier temps une infection.

Références

- [1] Niles JL, Bottinger EP, Saurina GR, Kelly KJ, Pan G, Collins AB, et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996;156:440–5.
- [2] Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002;39:42–7.
- [3] Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:192–202.
- [4] Benoit FL, Rulon CB, Theil GB, Doolan PD, Watten RH. Goodpasture's syndrome: a clinicopathologic entity. *Am J Med* 1964;37:424–44.
- [5] Guillevin L. Les formes aiguës et graves des maladies systémiques. Caractéristiques et orientations thérapeutiques. In: *Actualités en réanimation et urgences*. Paris: Elsevier; 1999. p. 116–23.
- [6] Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004;25:583–92.
- [7] Leatherman JW. Immune Alveolar Hemorrhage. *Chest* 1987;6:891–7.
- [8] Silverman ES, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 36-2002. A 32-year-old man with hemoptysis of nearly three decades' duration. *N Engl J Med* 2002;347:1693–701.
- [9] Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndromes: diffuse microvascular lung haemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:343–61.
- [10] Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax* 2000;55:502–10.
- [11] Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Duncan SR, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest* 1996;110:1305–16.
- [12] Ohtsuka M, Yamashita Y, Doi M, Hasegawa S. Propylthiouracil-induced alveolar haemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Eur Respir J* 1997;10:1405–7.
- [13] Kelly PT, Haponik EF. Goodpasture syndrome: molecular and clinical advances. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:171–84.
- [14] Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:776–84.
- [15] Lauque D, Cadranel J, Lazor R, Pourrat J, Ronco P, Guillevin L, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. Groupe d'études et de recherche sur les maladies « Orphelines » pulmonaires (GERM« O »P). *Medicine (Baltimore)* 2000;79:222–33.
- [16] Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421–30.
- [17] Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:23–32.
- [18] Bosch X, Font J, Mirapeix E, Revert L, Ingelmo M, Urbano-Marquez A. Antimyeloperoxidase autoantibody-associated necrotizing alveolar capillaritis. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1226–9.
- [19] Travis WD, Colby TV, Lombard C, Carpenter HA. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 1990;14:1112–25.
- [20] Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990;97:906–12.
- [21] Haworth SJ, Savage CO, Carr D, Hughes JM, Rees AJ. Pulmonary haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *BMJ* 1985;290:1775–8.
- [22] Jennings CA, King Jr. TE, Tuder R, Cherniack RM, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying isolated, pauci-immune pulmonary capillaritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1101–9.
- [23] Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26–37.
- [24] Kathuria S, Cheifec G. Fatal pulmonary Henoch-Schonlein Syndrome. *Chest* 1982;82:654–5.
- [25] Gomez-Tello V, Onoro-Canaveral JJ, De La Casa Monje RM, Gomez-Casero RB, Moreno Hurtrez JL, Garcia-Montes M, et al. Diffuse recidivist alveolar haemorrhage in a patient with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Intensive Care Med* 1999;25:319–22.
- [26] Hughson MD, He Z, Henegar J, McMurray R. Alveolar haemorrhage and renal microangiopathy in systemic lupus erythematosus. Immune complex small vascular injury with apoptosis. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:475–83.
- [27] Santos-ocampo AS, Mandell B, Fessler B. Alveolar haemorrhage in systemic lupus erythematosus. Presentation and management. *Chest* 2000;118:1083–90.
- [28] Schwarz MI, Zamora MR, Hodges TN, Chan ED, Bowler RP, Tuder RM. Isolated pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage in rheumatoid arthritis and mixed connective tissue disease. *Chest* 1998;113:1609–15.
- [29] Bar J, Erhenfeld M, Rozemman J, Perelman M, Sidi Y, Gur H. Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:403–10.
- [30] Schwarz MI, Sutarik JM, Nick JA, Leff JA, Emlen JW, Tuder RM. Pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. A primary manifestation of polymyositis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:2037–40.
- [31] Leung WH, Lau CP, Wong CK, Cheng CH. Fatal massive pulmonary hemorrhage complicating mitral stenosis. *Clin Cardiol* 1990;13:136–8.
- [32] Denis M, Parrot A, Houacine S, Lafon B, Akoun G, Mayaud C. Conduite à tenir devant une hémorragie intra-alvéolaire asphyxiante de l'adulte commun. In: *Actualités en réanimation et urgences*. Paris: Arnette; 1992. p. 415–35.
- [33] Finley TN, Aronow A, Cosentino AM, Golde DW. Occult pulmonary hemorrhage in anticoagulated patients. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:23–9.
- [34] Santalo M, Domingo P, Fontcuberta J, Franco M, Nolla J. Diffuse pulmonary hemorrhage associated with anticoagulant therapy. *Eur J Resp Dis* 1986;69:114–9.
- [35] Potasman I, Michaeli S, Bassan H. Massive intra-alveolar haemorrhage in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Harefuah* 1988;115:17–8.
- [36] Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. *Clin Chest Med* 2005;25:479–519.
- [37] Mayaud C, Boussaud V, Saidi F, Parrot A. La pathologie bronchopulmonaire des toxicomanes. *Rev Pneumol Clin* 2001;57:259–69.
- [38] Chastre J, Basset F, Viau F, Dournovo P, Bouchama A, Akesbi A, et al. Acute pneumonitis after subcutaneous injections of silicone in transsexual men. *N Engl J Med* 1983;308:764–7.
- [39] Schmid A, Tzur A, Leshko L, Krieger B. Silicone embolism syndrome. A case report, review of the literature and comparison with fat embolism syndrome. *Chest* 2005;127:2276–81.
- [40] Baird RD, Shee CD. Carcinoma-induced diffuse pulmonary haemorrhage. *Hosp Med* 2002;63:176–7.
- [41] Segal SL, Lenchner GS, Cichelli AV, Promisloff RA, Hofman WI, Baiocchi GA. Angiosarcoma presenting as diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 1988;94:214–6.
- [42] Spragg RG, Wolf PL, Haghghi P, Abraham JL, Astarita RW. Angiosarcoma of the lung with fatal pulmonary hemorrhage. *Am J Med* 1983;74:1072–6.
- [43] Niwattayakul K, Homvijitkul J, Niwattayakul S, Khaw O, Sitprija V. Hypotension, renal failure, and pulmonary complications in leptospirosis. *Ren Fail* 2002;24:297–305.
- [44] Ferreira MS, Nishioka S, Santos TL, Santos RP, Santos PS, Rocha AH. Antivirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000;42:41–6.
- [45] Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61:195–8.

- [46] Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:195–207.
- [47] Hillion D, Durst P, Baglin A, Franc B, Caubarrere I, Fendler JP. Syndrome d'hémorragie alvéolaire associé à des embolies systémiques de cholestérol. *Ann Med Interne (Paris)* 1986;137:660–2.
- [48] Broccard AF, Liaudet L, Aubert JD, Schnyder P, Schaller MD. Negative pressure post-tracheal extubation alveolar hemorrhage. *Anesth Analg* 2001;92(1):273–5.
- [49] Schwartz DR, Maroo A, Malhotra A, Kesselman H. Negative pressure pulmonary hemorrhage. *Chest* 1999;115:1194–7.
- [50] Milman N, Pedersen FM. Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Epidemiology, pathogenic aspects and diagnosis. *Respir Med* 1998;92:902–7.
- [51] Leaker B, Cambridge G, du Bois RM, Neild GH. Idiopathic pulmonary haemosiderosis: a form of microscopic polyarteritis? *Thorax* 1992;47:988–90.
- [52] Etzel RA, Montana E, Sorenson WG, Kullman GJ, Allan TM, Dearborn DG, et al. Acute pulmonary haemorrhage in infants associated with exposure to *Stachybotrys atra* and other fungi. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:757–62.
- [53] Turner-Warwick M, Dewar A. Pulmonary haemorrhage and pulmonary haemosiderosis. *Clin Radiol* 1982;33:361–70.
- [54] Capron F. Bronchoalveolar lavage and pulmonary haemorrhage. *Ann Pathol* 1999;19:395–400.
- [55] Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar haemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1149–53.
- [56] Betensley A, Yankasas J. Factor VIIa for alveolar haemorrhage in microscopic polyangiitis. *Am J Respir Crit Care* 2002;166:1291–2.
- [57] Hayes-bradley C. Hypoxemia from vasculitic pulmonary haemorrhage improved by prone position ventilation. *Br J Anaesth* 2004;92:754–7.