



Syndrome pneumo rénal

Pr. Nicolas Lerolle

Département de réanimation médicale et médecine hyperbare

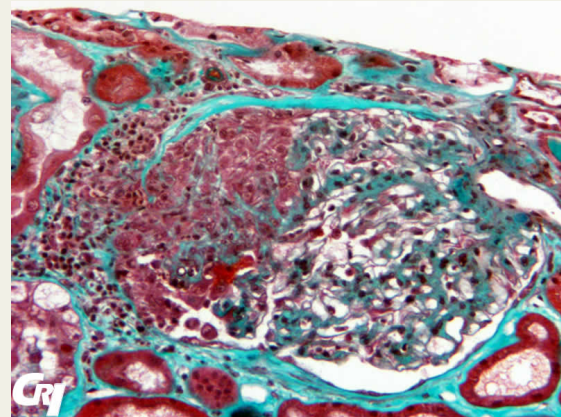
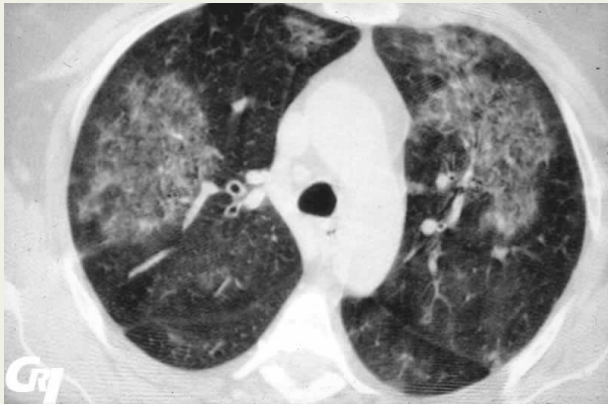
CHU Angers



Syndrome pneumo rénal

Hémorragie intra alvéolaire

Glomerulonéphrite rapidement progressive



Cause immunologique



Friedrich Wegener



1907-1990

- 1932: Sturm Abteilung (SA)
- 1934: **Autopsie un cas de granulomatose nécrosante chez une femme de 38 ans**
- 1938: Lieutenant colonel des SA
- 1944: Anatomopathologiste près du ghetto de Lodz (Pologne); inscrit sur une liste de criminels de guerre
- 1947: « Dénazification »
- 2008: **Suppression de l'éponyme**

Polyangéite granulomateuse



- **1918** : EW Goodpasture, 1^{ère} description (Grippe)
- **1958** : syndrome de Goodpasture = syndrome pneumo-rénal
- **1964-1965** : description des anticorps anti-MBG
- **1985** : description des ANCA
- **1996** : prépondérance des vascularites à ANCA



Ici en 1918

1886-1960



Hémorragie alvéolaire

Opacités alvéolaires + Hémoptysie

LBA rosé

Score de Golde > 100 (délai 72h)

Anémie Ferriprive

Glomérulonéphrite

rapidement progressive

Insuffisance rénale aiguë

Hématurie microscopique

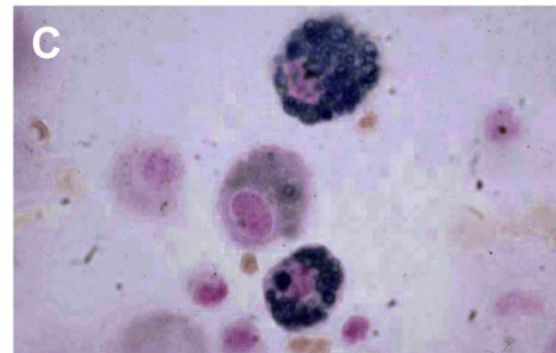
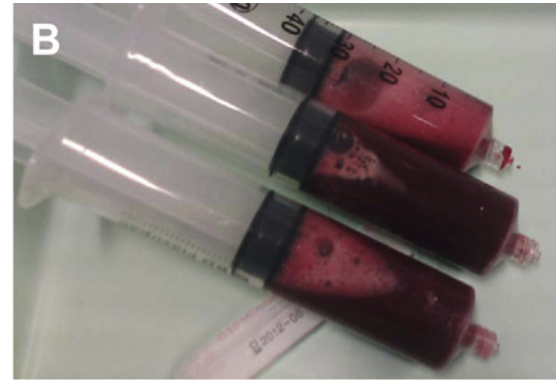
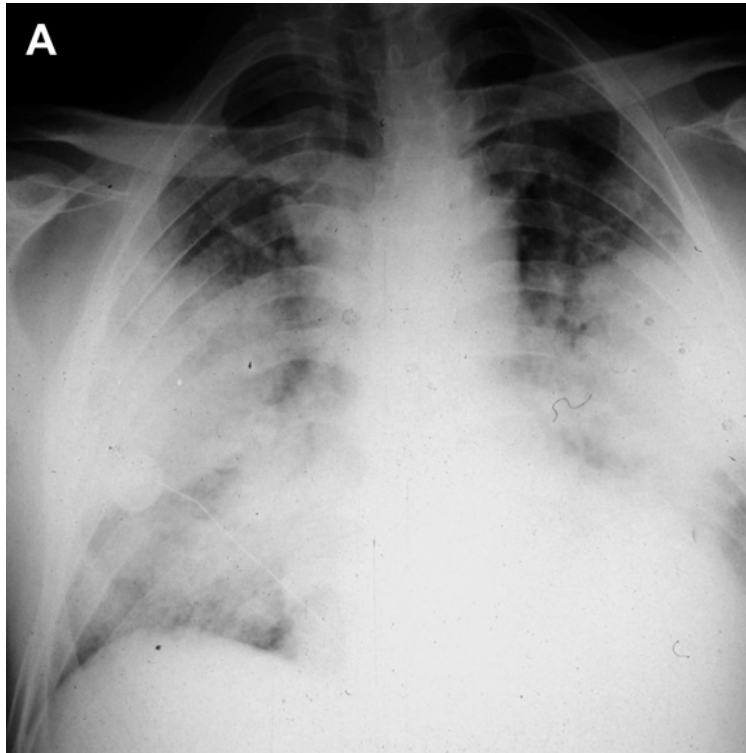
Protéinurie

Pas d'HTA

**Bilan
immunologique**

Preuve histologique

Hémorragie intra alvéolaire



Hémoptysie
Dyspnée

LBA rosé
Score de Golde > 100 (délai 72h)
Anémie Ferriprive

> 20% sidérophage



Diagnostic différentiel : inondation des bronches

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



Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality

N. de Prost*, A. Parrot*, C. Picard*, P-Y. Ancel#, C. Mayaud*, M. Fartoukh* and J. Cadranet*

DAH of immune cause	35
Vasculitis [#]	25
AGBMAD	4
Connective tissue disease [¶]	6
DAH of nonimmune cause	62
Increased pulmonary capillary pressure	26
Systolic dysfunction of the left ventricle ⁺	15
Diastolic dysfunction of the left ventricle	6
Valvular heart disease ^s	5
Miscellaneous	22
Infection ^f	6
Toxic- or drug-induced DAH	6
Clotting disorder	4
Barotrauma	4
Cancer	2
Idiopathic DAH	14

97 patients + 43 exclus pour inondation bronchique

Eur Respir J 2010; 35: 1303–1311

Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: Etiologies and prognosis revisited



Nicolas de Prost^{a,b,c}, Antoine Parrot^{a,b,*}, Elise Cuquemelle^{a,b,c}

Table 1 Etiology of DAH syndromes (N = 112).

Immune	N = 39
<i>Small-vessel vasculitides</i>	28
Microscopic polyangiitis	16
Wegener's granulomatosis	11
Churg and Strauss syndrome	1
<i>ABMAD</i>	5
<i>Connective tissue disease</i>	6
Systemic lupus erythematosus	4
Rheumatoid arthritis	1
Mixed connective tissue disease	1
Congestive heart failure	N = 33
<i>Systolic dysfunction of the left ventricle^a</i>	20
<i>Diastolic dysfunction of the left ventricle</i>	8
<i>Valvular heart disease^b</i>	5
Miscellaneous	N = 26

Cryoglobuline
Purpura rhumatoïde

MAT, SAPL/CAPS ?

<i>Infection</i>	8
<i>Staphylococcus aureus^c</i>	5
Leptospirosis	1
Anaerobic bacteria	1
<i>Dirofilaria immitis</i>	1
<i>Barotrauma</i>	6
<i>Clotting disorder</i>	6
Thrombocytopenia	3
Anticoagulant and/or antiaggregant treatment	3
<i>Cancer^d</i>	2
Uterine leiomyosarcoma	1
Small cell lung cancer	1
<i>Toxic-induced DAH</i>	2
Cannabis	1
Glue solvent inhalation	1
<i>Drug-induced DAH</i>	1
Clomifene	1
<i>Fat embolism^e</i>	1
Idiopathic	N = 14

hantavirus
dengue
autres arboviroses
paludisme



2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides

Small vessel vasculitis (SVV)

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)–associated vasculitis (AAV)

Microscopic polyangiitis (MPA)

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)

Immune complex SVV

Anti–glomerular basement membrane (anti-GBM) disease

Cryoglobulinemic vasculitis (CV)

IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)

Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)

Vasculitis associated with systemic disease

Lupus vasculitis

Rheumatoid vasculitis

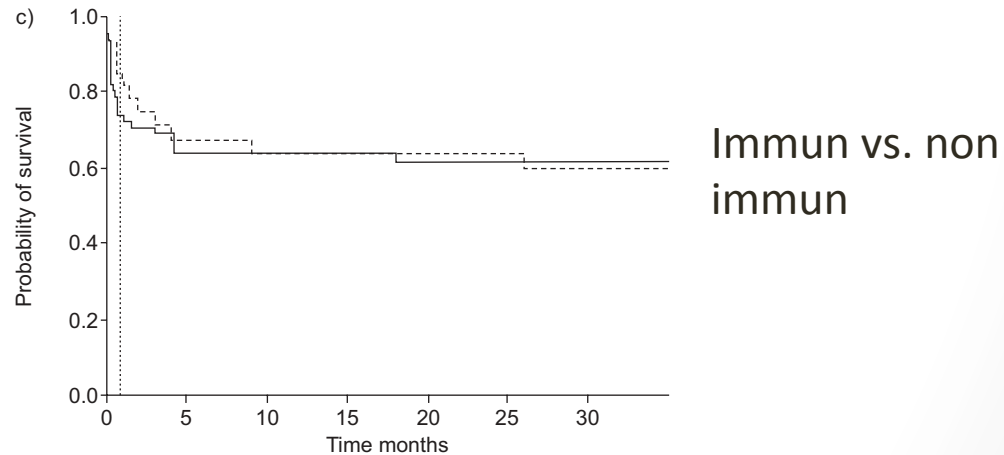
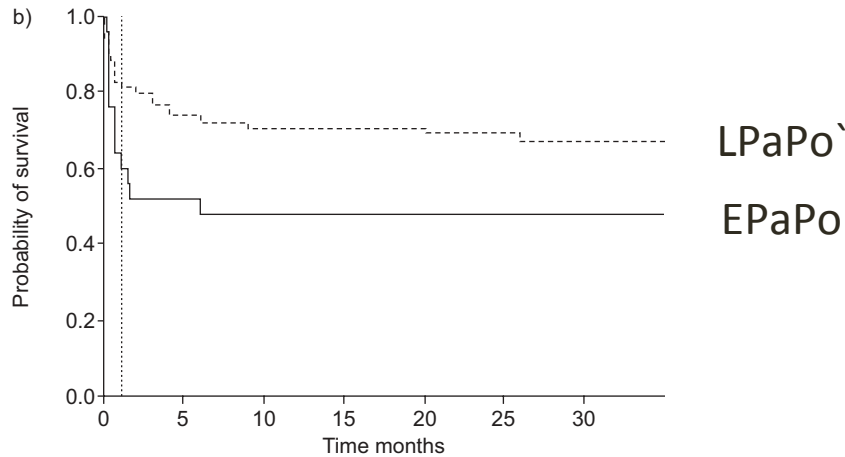
Sarcoid vasculitis

Others

Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality



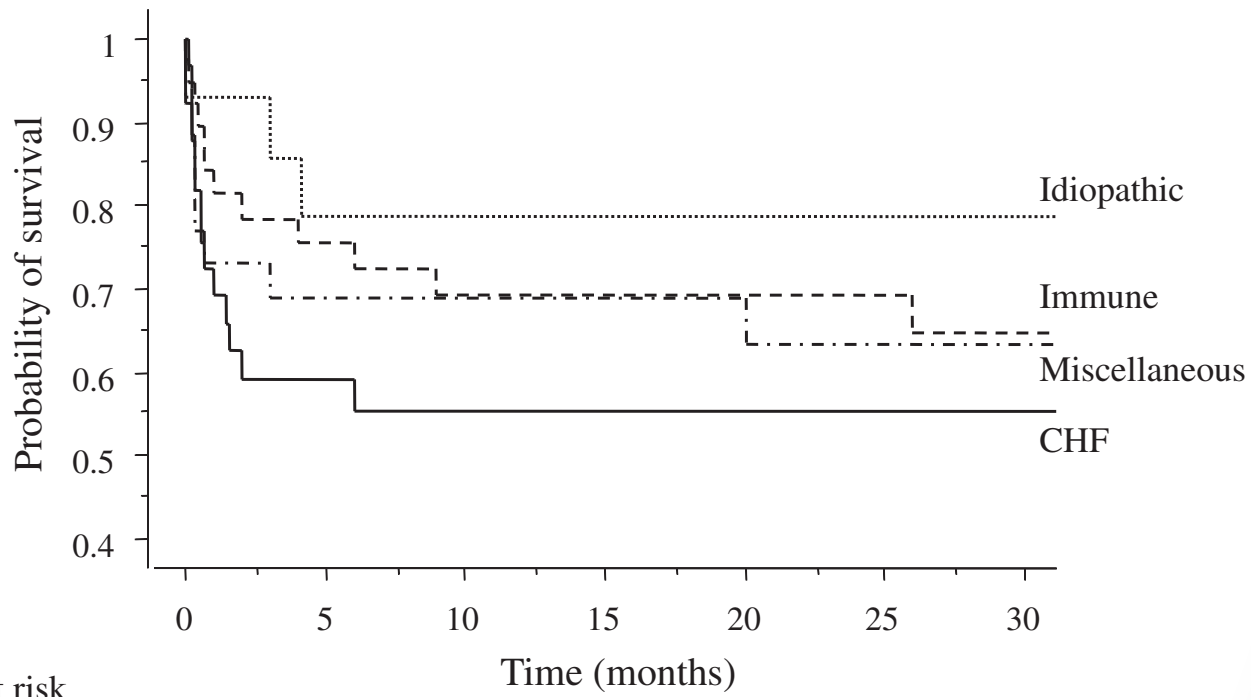
N. de Prost*, A. Parrot*, C. Picard*, P-Y. Ancel#, C. Mayaud*, M. Fartoukh* and J. Cadranel*

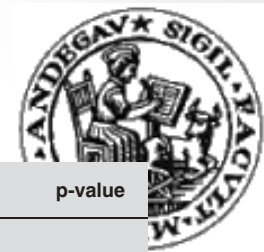


Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: Etiologies and prognosis revisited



Nicolas de Prost^{a,b,c}, Antoine Parrot^{a,b,*}, Elise Cuquemelle^{a,b,c}





Variables	All patients	Immune DAH	Nonimmune DAH	p-value
Subjects n	97	35	62	
Age yrs	52 (32–67)	48 (24–64)	52 (36–68)	0.37
Males	61 (62.9)	17 (48.6)	44 (71.0)	0.28
BMI kg·m⁻²	24.1 (20.8–26.0)	23.3 (19.7–24.6)	24.3 (22.3–26.7)	0.052
Weight loss >5%	34 (35.0)	21 (60.0)	13 (21.0)	0.009
Tobacco >20 pack-yrs	33 (34.0)	8 (22.8)	25 (40.3)	0.21
Alcohol use	18 (18.5)	6 (17.1)	12 (19.3)	0.82
Previous cardiovascular disease[#]	42 (43.3)	12 (34.3)	30 (48.4)	0.39
Previous respiratory disease¹	20 (20.6)	8 (22.8)	12 (19.3)	0.74
Anticoagulant treatment	13 (13.4)	0 (0.0)	13 (21.0)	0.009
Antiaggregant treatment	16 (16.5)	4 (11.4)	12 (19.3)	0.39
SAPS II	22 (12–35)	19 (12–35)	23 (13–36)	0.70
LOD score	3 (0–5)	3 (1–5)	2 (0–4)	0.088
First symptom admission days	10 (3–21)	18 (10–30)	5 (2–15)	<0.001
Haemoptysis	66 (68.0)	21 (60.0)	45 (72.6)	0.57
Use of accessory muscles	26 (26.8)	9 (25.7)	17 (27.4)	0.89
Crackles	77 (79.4)	27 (77.1)	50 (80.6)	0.71
Pa,O₂/Fi,O₂ ratio	252 (195–352)	286 (205–333)	219 (170–355)	0.33
Mechanical ventilation	17 (17.5)	4 (11.4)	13 (21.0)	0.41
Pulmonary infiltrates on chest radiograph	90 (92.8)	32 (91.4)	58 (93.5)	0.94
Shock	17 (17.5)	2 (5.7)	15 (24.2)	0.054
Extrapulmonary symptoms				
Cutaneous	30 (30.1)	19 (54.3)	11 (17.7)	0.011
Bone/joint	16 (16.5)	13 (37.1)	3 (4.8)	<0.001
Gastro-intestinal	10 (10.3)	3 (8.6)	7 (11.3)	1.0
Neurological	21 (21.6)	10 (28.6)	11 (17.7)	0.33
Nose-ear-throat	26 (26.8)	17 (48.6)	9 (14.5)	0.013
Ocular	11 (11.3)	7 (20.0)	4 (6.4)	0.10
Urinalysis reagent strip				
Haematuria	25 (25.8)	22 (62.8)	3 (4.8)	<0.001
Proteinuria	29 (29.9)	24 (68.6)	5 (8.1)	<0.001
Glomerular filtration rate mL·min⁻¹	64 (39–101)	48 (17–65)	83 (49–105)	<0.001
Haemoglobinaemia g·dL⁻¹	10.7 (8.3–13.2)	8.6 (7.5–11.1)	12.5 (10.0–14.2)	<0.001
White blood cell count × 10³ μL⁻¹	10.2 (7.5–15.2)	9.7 (7.4–13.1)	10.4 (7.5–16.5)	0.71
Platelet count × 10³ μL⁻¹	280 (199–394)	322 (247–422)	277 (183–353)	0.036



Bilan paraclinique à réaliser devant une suspicion de syndrome pneumo-rénal.

Bilan initial

ECBU avec recherche de cylindres hématiques
Protéinurie des 24 heures ou sur échantillon avec créatininurie
NFS, bilan martial

Bilan immunologique

ANCA
Ac anti-MBG
Ac anti-nucléaires \pm anti-ADN natifs et anti-ECT/ENA
Cryoglobulinémie
Dosage du complément (C3, C4)
Facteur rhumatoïde
Électrophorèse des protéines sériques et dosage pondéral des Ig
Sérologie hépatite C

Diagnostic différentiel

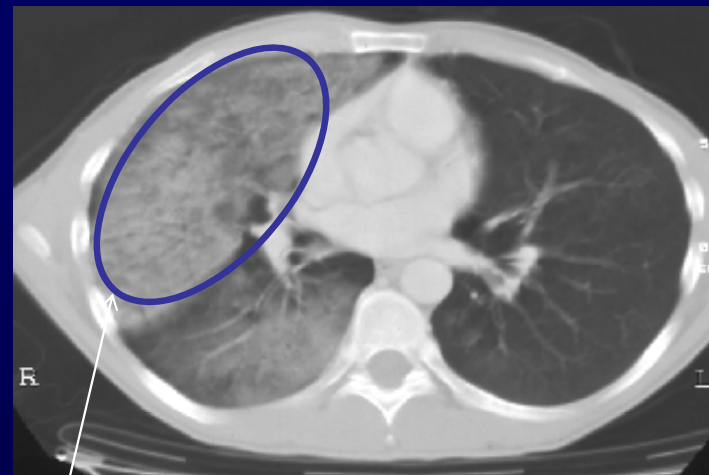
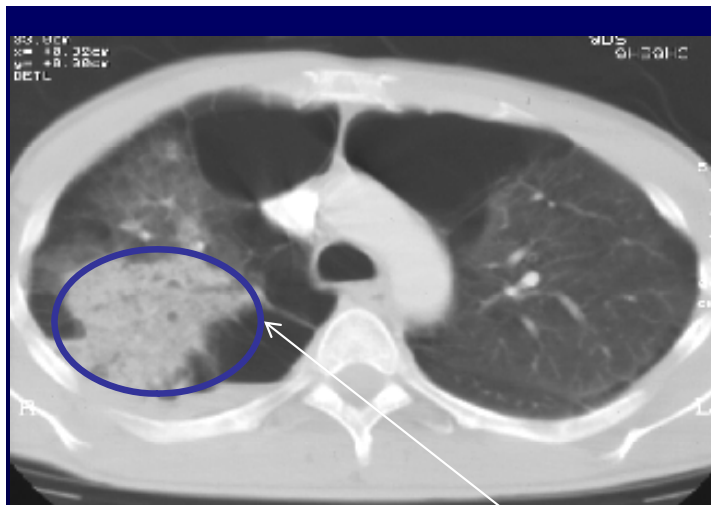
Recherche de schizocytes
Haptoglobine, bilirubine, LDH
Ac anti-phospholipides, anticoagulant circulant lupique, Ac anti-Scl70
Prélèvements bactériologiques (hémocultures, LBA)
Échographie cardiaque

Scanner thoracique sans injection

Fibroscopie bronchique avec LBA et score de Golde

Échographie rénale

Ponction-biopsie rénale en l'absence de contre-indication



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

Respect angle costodiaphragmatiques et des apex sur la RP

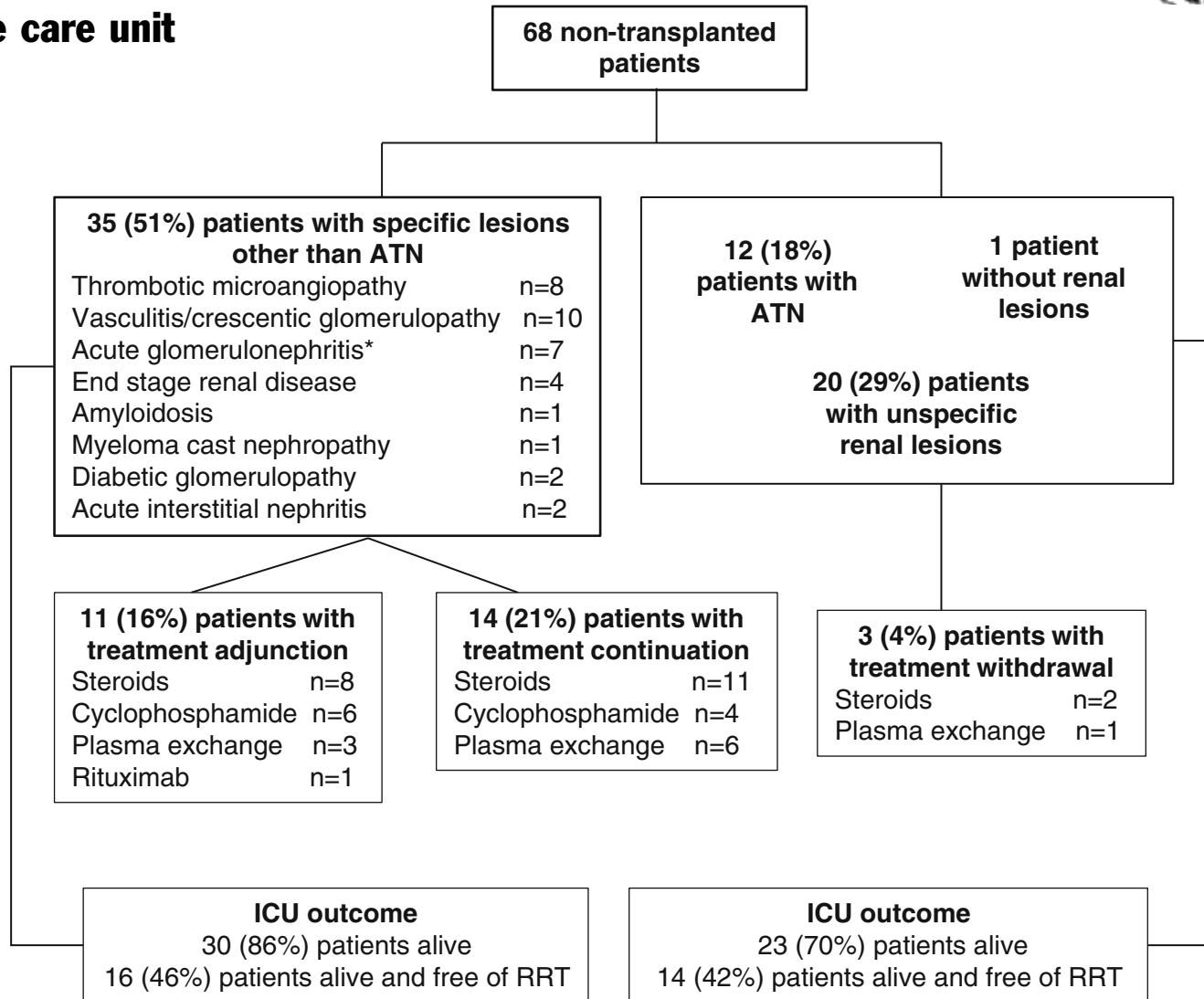
Glomeruli = 21 [12-28]/
sample



Safety and diagnostic yield of renal biopsy in the intensive care unit

51%

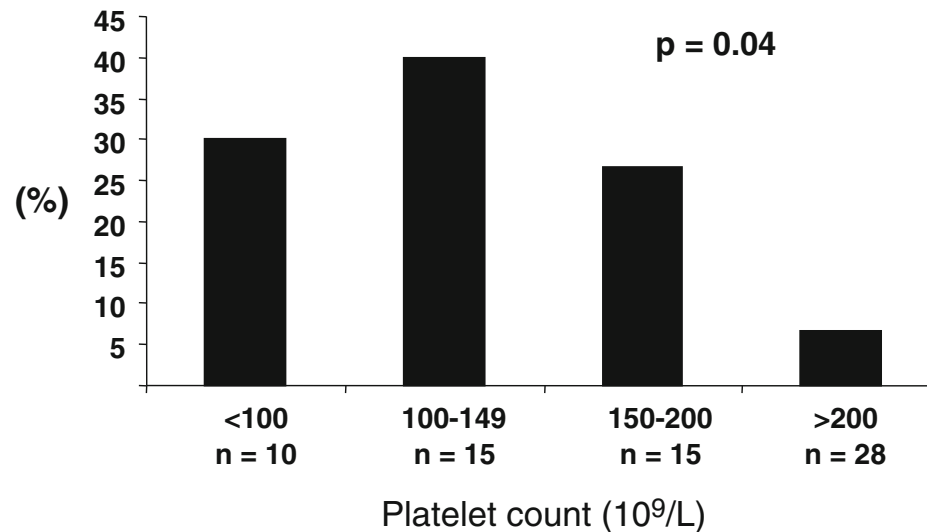
41%





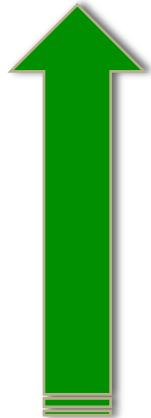
Adverse events

	ICM N=77	Minerva N=56
Any adverse Event	22%	12,5%
Hemorrhagic shock /embolization	2	2
Intermediate (2-4 red cell packs)	9	7
Minor	6	NE
Death	0	1

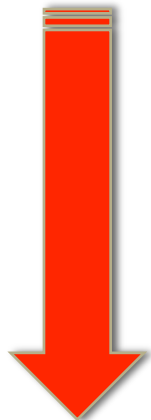




May be performed if



Symptoms suggesting of systemic disease (arthritis...) $p = 0.03$
No AKI factors $p = 0.01$
Abnormal autoimmune / microangiopathic screening $p = 0.08$



Alternate diagnostic strategies
AKI factors
Low platelet count (< 200 G/L ?)
Hospital Acquired AKI $p < 0.001$

Should not be performed if



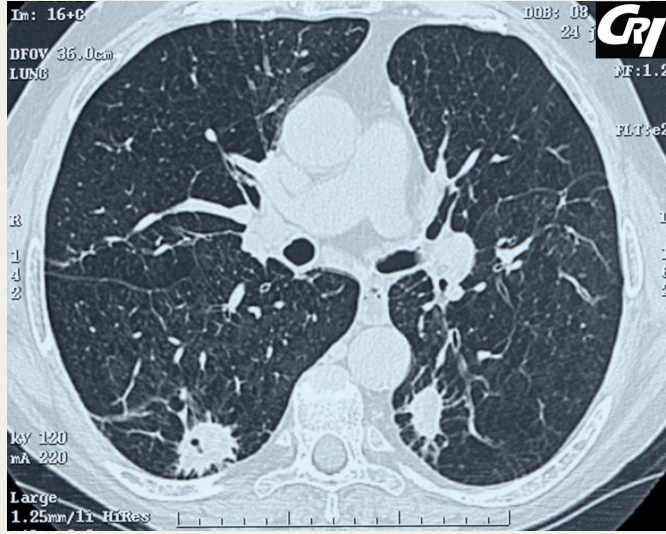
Diagnostic étiologique Syndrome de Goodpasture

- Homme jeune, caucasien, entre 20 et 30 ans
- 0,5-1 cas/million d'habitant
- Exposition : tabac, hydrocarbures (Decapfour®)
- SPR « nu »
- Anticorps anti-MBG
- GN extra-capillaire avec dépôts linéaires



Diagnostic étiologique Vascularites à ANCA

- 10 à 20 cas par million d'habitants
- Caucasiens, > 50 ans
- MPA > Wegener >> Churg et Strauss
- ANCA anti-MPO > anti-Pr3, **négatifs chez 5 à 20% des patients**
- Signes extra-pneumorénaux :
 - AEG
 - Signes musculo-squelettiques
 - ORL (Wegener)
 - Opthalmiques (sclérite/épisclérite)
 - Mononeuropathie multiple
 - Lésions cutanés
 - Nodules pulmonaires nécrotiques (Wegener)
 - Perforation digestive
- PBR = GN extra-capillaire pauci-immune





SPR à complexes immuns : Lupus systémique

- Femme en âge de procréer
- Exceptionnel (<2% des patients)
- Signes cutané-articulaires, photosensibilité, sérites, cytopénies auto-immunes.
- **Diagnostic différentiel : CAPS, PTT**
- Ac anti-nucléaires, Anti-ADN, Complément
- PBR = GN extra-capillaire à dépôts granuleux



SPR à complexes immuns

- Cryoglobulinémie mixte
 - VHC > Sjögren/syndrome lymphoprolifératif
 - GN extra-capillaire + membrano-proliférative
- Néphropathie à IgA, purpura rhumatoïde
 - Dépôts granuleux d'IgA
 - Chevauchement avec vascularite à ANCA ?
- Infections chroniques (dérivations)
- **Endocardite d'Osler (+/- ANCA)**



Traitement étiologique : Triade

- Corticoïdes
 - 3 à 5 bolus 500-1000mg/j
 - Puis 1mg/kg/jour
- Cyclophosphamide
 - 15mg/kg J1-J15-J30
 - Adaptation à la fonction rénale ?
 - *Per os* dans le Goodpasture ?
- Echanges plasmatiques

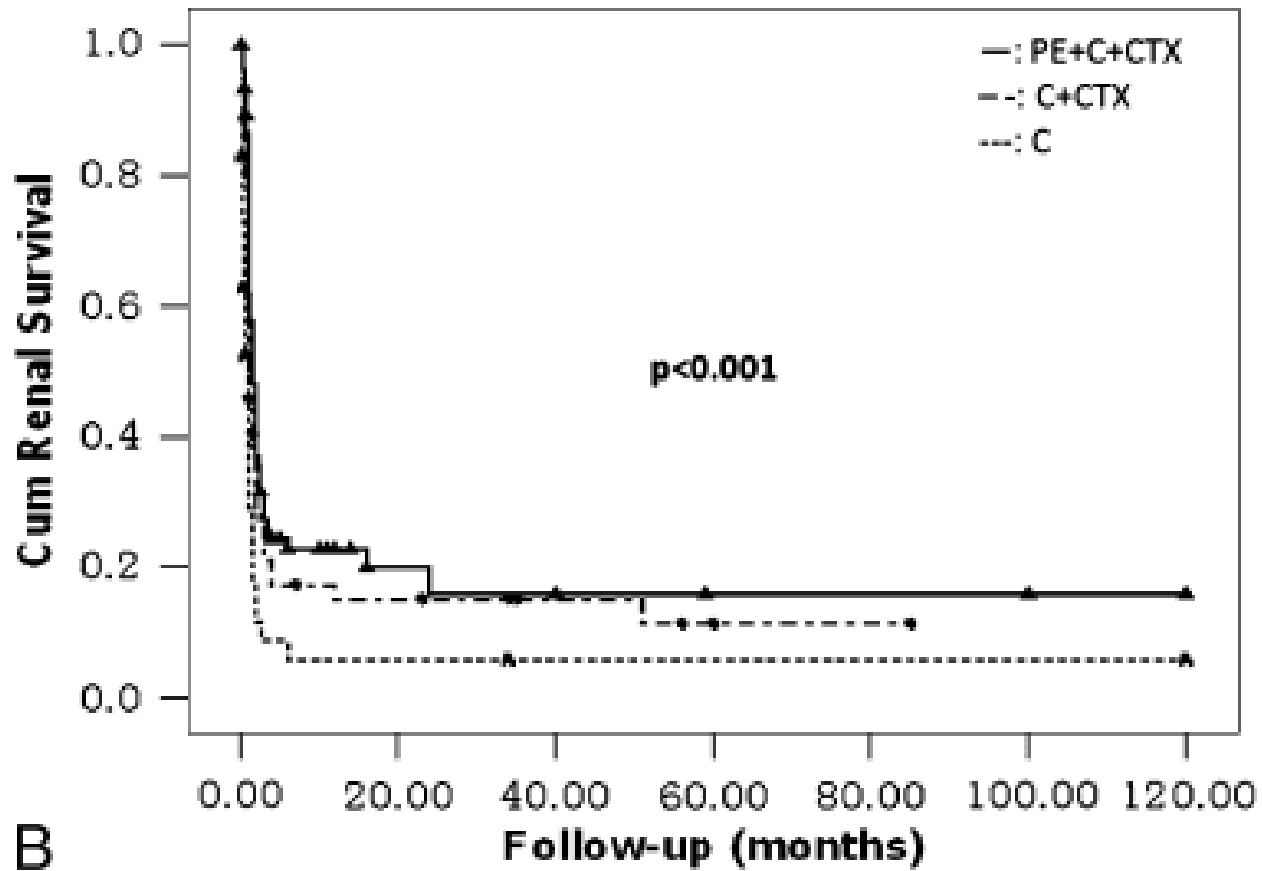


Echanges plasmatiques

- Vascularites à ANCA
 - Pronostic rénal (créat > 500 μ mol/l)
 - 60ml/kg, 7 échanges en 14 jours
- Syndrome de Goodpasture
 - Systématique
 - 50ml/kg
 - Quotidien
 - 14 jours ou jusqu'à négativation des anti-MBG
- Traitement des formes graves de LS et de cryoglobulinémie
- Risque hémorragique => PFC en fin de séance (300-600ml)
- Avant cyclophosphamide ou rituximab



Goodpasture





Place du Rituximab

- En 1^{ère} intention dans les cryoglobulinémies mixtes
- Vascularites à ANCA, équivalent au cyclophosphamide *per os* mais non validé en cas de :
 - Hémorragie alvéolaire requérant VM
 - Créatininémie $> 354\mu\text{mol/l}$
- Formes réfractaires de Goodpasture



Vascularites associées aux ANCA	créat < 500 $\mu\text{mol/l}$ + HA modérée	CT + CYC ou Rituximab
	créat > 500 $\mu\text{mol/l}$ Ou HA sévère	CT + EP + CYC
Syndrome de Goodpasture	CT + CYC + EP	
Lupus systémique	CT + CYC + EP	
Cryoglobulinémie mixte	Rituximab + EP +/- CT (+ antiviraux si hépatite C)	