

## HÉMORRAGIES INTRA-ALVÉOLAIRES : DÉFINITION ET ÉTIOLOGIE

---

### ¶ DÉFINITION (5,9)

---

L'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) est définie par un saignement diffus provenant de la microcirculation capillaire de l'acinus pulmonaire. L'HIA peut être la conséquence de nombreuses maladies dont le point commun est d'engendrer une rupture de la cloison alvéolocapillaire selon des mécanismes très divers :

- lésion de l'endothélium vasculaire pulmonaire par atteinte inflammatoire (vascularites des petits vaisseaux, lupus érythémateux disséminé), tumorale, toxique ou par hyperpression veineuse pulmonaire (insuffisance cardiaque gauche, valvulopathie mitrale, maladie veino-occlusive pulmonaire).
- lésion de l'épithélium alvéolaire (barotraumatisme, causes infectieuses ou toxiques).
- lésion de la membrane basale alvéolocapillaire (syndrome de Goodpasture).

Par définition sont exclues de ce cadre les inondations alvéolaires secondaires à un saignement dont l'origine ne provient pas d'une altération de la membrane alvéolo-capillaire (contusion pulmonaire, hypervascularisation bronchique, malformation vasculaire, tumeur bronchique, saignement traumatique per-endoscopique ...).

### ¶ DIAGNOSTIC

---

- Le diagnostic repose sur une triade classique de signes cliniques qui pris isolément sont peu spécifiques : hémoptysies, anémie ou déglobulisation, et infiltrat radiologique.

Cette triade est souvent incomplète, mais l'association de 2 de ces signes doit faire évoquer le diagnostic. L'hémoptyisie est présente dans 60 % des cas (son absence n'exclut donc pas le diagnostic). L'intensité de l'anémie dans les formes graves a une valeur pronostique et évolue parallèlement aux opacités radiologiques.

- La radiographie thoracique montre des opacités alvéolaires bilatérales diffuses ou multifocales épargnant volontiers la corticale du poumon, évoluant ensuite vers des opacités réticulaires et micronodulaires diffuses par résorption de l'alvéolite hémorragique dans l'interstitium pulmonaire. L'apport diagnostique de la TDM thoracique réside surtout dans l'orientation étiologique.(1, 2, 8)

- Le diagnostic de certitude de l'hémorragie alvéolaire est fondé sur le LBA (plus rarement sur une biopsie pulmonaire).

Le lavage bronchioloalvéolaire (LBA) est macroscopiquement rouge ou rosé, et met en évidence la présence d'hématies dans les lumières alvéolaires parfois associée à une érythrophagocytose. Des sidérophages (macrophages riches en hémossidérine marqués par la coloration de Perls dont le seuil de significativité est supérieur à 20 %) apparaissent 72 h après le début de l'hémorragie, et persistent au moins 2 mois. Le score de Golde associé à la numération des sidérophages une quantification de l'intensité du marquage (seuil de significativité du score de Golde > 100).(10)

- La biopsie pulmonaire met en évidence une alvéolite hémorragique et/ou sidérophagique analogue aux constatations du LBA. Dans de rares cas, l'histologie pulmonaire pourrait avoir un intérêt d'orientation étiologique. (3)

Souvent, l'HIA dite occulte ou latente accompagne un grand nombre d'atteintes vasculaires ou parenchymateuses. L'HIA se résume alors aux constatations microscopiques du LBA de façon isolée ou associée à des lésions infiltrantes radiologiques et/ou à une anémie par carence martiale. L'HIA patente menace le pronostic vital par l'insuffisance respiratoire et à un moindre degré la déglobulisation. Elle constitue alors une urgence diagnostique et thérapeutique.

## ¶ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

---

Lorsque l'hémoptyisie domine le tableau clinique, le diagnostic différentiel se pose avec une hémorragie d'origine bronchique.

Lorsque l'HIA se présente comme une insuffisance respiratoire aiguë avec opacités radiologiques bilatérales, le diagnostic se discute tout d'abord avec un œdème pulmonaire cardiogénique ou une pneumopathie infectieuse et ensuite

avec le vaste cadre étiologique des pneumopathies infiltrantes diffuses en général dont l'expression peut parfois être aiguë.

Enfin dans les formes occultes, le diagnostic différentiel se pose avec l'ensemble des pneumopathies infiltrantes diffuses. La présence d'une anémie et les signes extra-thoraciques dans les formes immunes orientant vers une HIA.

## ¶ CLASSIFICATION ÉTIOLOGIQUE (4, 6, 7)

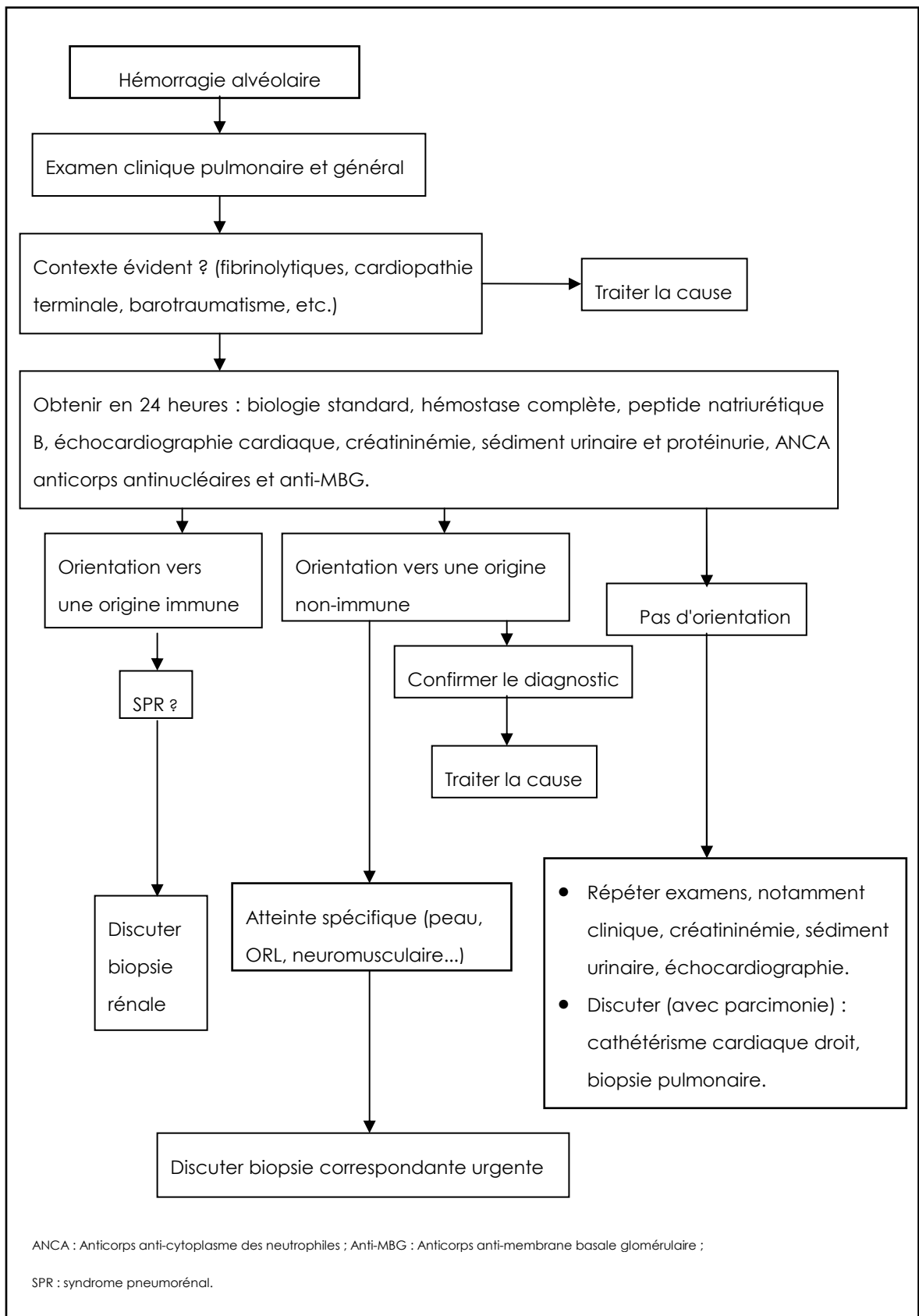
---

L'épidémiologie et la fréquence relative des différentes causes des HIA reste imprécise, car les séries de la littérature concernent le plus souvent les maladies autoimmunes. Les causes non immunes, dont l'incidence est probablement sous estimée, font l'objet le plus souvent de cas cliniques isolés. Néanmoins, la dichotomie en 2 groupes étiologiques, HIA immunes et non immunes, semble pertinente et adaptée à la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Les HIA d'origine immune sont dominées par les vascularites des vaisseaux de petit et moyen calibre (polyangéite microscopique, maladie de Wegener), le lupus érythémateux systémique, et la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire ou syndrome de Goopasture. Les causes non immunes constituent un groupe hétérogène comprenant en premier lieu les HIA de cause hémodynamique, les troubles de l'hémostase, les formes dites idiopathiques (hémosidérose pulmonaire idiopathique), et de multiples autres causes (Cf Tableau). L'incidence des formes idiopathiques est surestimée dans les publications anciennes rendant la distinction difficile avec une vascularite débutante en l'absence des moyens diagnostiques actuels.

Devant une HIA patente confirmée, il est primordial d'orienter le diagnostic étiologique au cours des 24 premières heures, afin d'identifier les formes immunes pour une prise en charge thérapeutique précoce. La séquence des examens complémentaires est dictée par cette nécessité et peut être proposée comme suit (figure d'après C Picard et al). La multiplicité des causes impose toutefois une modulation de ce schéma à partir d'une analyse au cas par cas.

**Figure 1 : orientation diagnostique devant une hémorragie alvéolaire patente**



# ÉTIOLOGIE DES HÉMORRAGIES INTRA-ALVÉOLAIRES

## HÉMORRAGIES INTRA-ALVÉOLAIRES IMMUNES

### MALADIE DES ANTICORPS ANTI-MEMBRANE BASALE GLOMERULAIRE (ANTI-MBG)

Maladie des anticorps anti-MBG Isolée

Maladie des anticorps anti-MBG avec vascularite (formes de chevauchement)

### VASCULARITES

Polyangéite microscopique

Cryoglobulinémie

Capillarite pulmonaire pauci-immune

Maladie de Wegener

Syndrome de Churg & Strauss

Périartérite noueuse

Purpura rhumatoïde

Maladie de Behçet

Artérite temporale (Horton)

### CONNECTIVITES ET MALADIES APPARENTÉES

Lupus érythémateux systémique

Sclérodermie systémique

Polyarthrite rhumatoïde

Syndrome (catastrophique) des antiphospholipides

Connectivite mixte

Myopathies idiopathiques inflammatoires

### AUTRES AFFECTIONS INFLAMMATOIRES : ASSOCIATION RAPPORTÉE

Glomérulopathies : néphropathie à IgA, glomérulonéphrite (GN) membrano-proliférative, GN post-infectieuse, GN à immuns-complexes.

Entéro-colopathies inflammatoires

Thyroïdites

Maladie coeliaque

Pemphigoïde bulleuse

Myasthénie

Arthrite chronique juvénile

Hépatite auto-immune

Maladie de Still de l'adulte

Sarcoïdose

Cirrhose biliaire primitive

## HÉMORRAGIES INTRA-ALVÉOLAIRES NON-IMMUNES

### CAUSES HÉMODYNAMIQUES

Cardiopathies gauches avec dysfonctionnement myocardique

Cardiopathies gauches valvulaires et apparentées (mitrales, myxome)

HTAP idiopathique

Maladie veino-occlusive

Emboles de cholestérol

Maladie thrombo-embolique chronique fibrinocruorique (+/- post-endarterectomie)

Embolie amniotique

Embolie graisseuse : Cf causes "externes"

Embolie de silicone : Cf causes "externes"

## TROUBLES DE LA CRASE SANGUINE (MÉDICAMENTS COMPRIS)

Antiagrégants oraux	Anti-GPIIb-IIIa (eptifibatide, tirofiban, abciximab)	Anticoagulants (héparine, héparines de bas poids moléculaire, anti-vitamines K)
Thrombolytiques (urokinase, streptokinase, rTPA)	Thrombopénie (toutes causes)	Coagulation intra-vasculaire disséminée
Microangiopathies thrombotiques		

## MÉDICAMENTS

Alemtuzumab	Fludarabine	(D-)pénicillamine
Azathioprine	Géfitinib	Phénytoïne
Aminoglutéthimide	Gemcitabine	Propylthiouracil
Amiodarone	Gemtuzumab	Quinidine
Azithromycine	Glibenclamide	Rétinoïque (acide)
Benzylthiouracil (BTU)	Hydralazine	Rituximab
Cyclosporine	Iode	Rofecoxib
Cytarabine	Leflunomide	Sirolimus (=rapamycine)
Dextran	Méthimazole	Valproïque (acide)
Diméthylsulphoxide (=DMSO, Solvant produits dérivés du sang)	Méthylergométrine	
Epoprostenol	Mitomycine C	
	Moxalactam	
	Nitrofurantoïnes	

## CAUSES EXTERNES TOXIQUES, TRAUMATIQUES, ACCIDENTELLES

Barotraumatisme/ plongée sous-marine	Barotraumatisme/ obstruction trachéale	Barotraumatisme/ saxophone
Cocaïne	Anhydride trimellitique (plastifiants, colles, peintures, résines)	Dianhydride pyromellitique (plastifiants, colles, peintures, résines)
Isocyanates (peintures)	Inhalation de <i>Stachybotris atra/chartarum</i>	
Piqûre d'insecte	Traumatisme/embolie graisseuse	Traumatisme/ Embolie de silicone

## INFECTIONS HORS IMMUNOSUPPRESSION

Leptospirose ictéro-hémorragique	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Légionellose
Pneumopathie à staphylocoque producteur de toxine de Panton Valentine	Lymphohistiocytose (virus Epstein-Barr)	Grippe
Cytomégalovirus	Hantavirus	Virus de la néphropathie épidémique
Virus Crimée-Congo	Paludisme	

## IMMUNOSUPPRESSION

Toute pneumopathie chez l'immunodéprimé	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Anguillulose	Herpès
Cytomégalo virus	Candida	Aspergillus

## NÉOPLASIES

Maladie de Kaposi	Hémangioendothéliome	Angiosarcome
Myélome	Métastases (notamment choriocarcinome)	Vascularite paranéoplasique

## TRANSPLANTATION D'ORGANE

Autogreffe de moëlle	Allogreffe de moëlle	Transplantation cardiaque et/ou pulmonaire
----------------------	----------------------	--

## CAUSES DIVERSES

Lymphangioliomyomatose (sporadique ou associée à la sclérose tubéreuse de Bourneville)	Hernie diaphragmatique congénitale	Amylose
Post-transfusionnelle (TRALI)	Scorbut	HIA d'effort de l'athlète
Intolérances et allergies alimentaires (protéines du lait de vache, sarrazin, aux protéines lysinuriques)		

## HÉMOSIDÉROSE IDIOPATHIQUE

Enfant	Adulte	Forme familiale
--------	--------	-----------------

### ***I. COURT-FORTUNE, C. PICARD, J.F. CORDIER, J. CADRANEL***

#### **AVERTISSEMENT :**

*Les "Références Pratiques Actuelles" rédigées par les médecins du Centre de référence et des Centres de compétences pour les maladies pulmonaires rares, et du Groupe d'Études et de recherche sur les maladies "Orphelines" pulmonaires (GERM"O"P) constituent une proposition de prise en charge résultant d'une analyse approfondie dans des domaines où il n'existe souvent pas de consensus national ou international validé. La prise en charge et le traitement individuels des patients restent évidemment sous la seule responsabilité de leur médecin.*

## **BIBLIOGRAPHIE**

---

- 1- Cheak FK, Sheppard MN, Hansell DM. Computed tomography of diffuse pulmonary haemorrhage with pathological correlation. *Clin Radiol* 1993;48: 89-93.
- 2- Cortese G, Nicoli R et al *Radiol Med* 2008; 113 (1): 16-28.
- 3- Gomez-Roman JJ. Diffuse alveolar hemorrhage. *Arch Bronconeumol* 2008; 44(8): 428-36.
- 4- Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage : diagnosing it and finding the cause. *Cleveland Clin J med* 2008; 75(4): 258-260.
- 5- Leatherman JW, Davies SF, Hoidal JR. Alveolar hemorrhage syndromes : diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine* 1984 ; 63 : 343-61.
- 6- Picard C, Parrot A, Mayaud C, Cadranel J. Hémorragies alvéolaires en dehors des situations d'immunodépression : prise en charge diagnostique et thérapeutique. *La Presse Medicale* 2009 ; 38 (9) : 1343-52.
- 7- Picard C, Parrot A, Mayaud C, Cadranel J. Hémorragies intraalvéolaires de l'adulte d'origine immunitaire. *Rev Mal Resp* 2006 ; 23 (1 suppl) : 3S61-3S73.
- 8- Primack SL, Miller RR, Muller NL. Diffuse pulmonary hemorrhage : clinical, pathologic and imaging features. *Am J Roent* 1995 ; 164 (2) : 295-300.
- 9- Quieffin J, Capron F. Critères diagnostiques, physiopathologie et étiologies des hémorragies intra-alvéolaires. *Rev Pneumol Clin* 1992 ; 48 : 149-56.
- 10- Sherman jM, Winnie G, Thomassen MJ, Adbul-Karim FW, Boat TF. Time course of hemosiderin production and clearance by human pulmonary macrophages. *Chest* 1984 ; 86 : 409-11.