

# Syndromes pneumo-rénaux

Nicolas de Prost

Service de Réanimation Médicale, Groupe de  
recherche CARMAS,

Hôpital Henri Mondor

[nicolas.de-prost@aphp.fr](mailto:nicolas.de-prost@aphp.fr)



Cardiovascular and Respiratory  
Manifestations of Acute lung  
injury and Sepsis

*[reamondor.aphp.fr](http://reamondor.aphp.fr)*

# Définition

---

- **Syndrome pneumo-rénal:**
  - Hémorragie intra-alvéolaire (HIA)
  - + Glomérulonéphrite rapidement progressive

**THE SIGNIFICANCE OF CERTAIN PULMONARY LESIONS IN  
RELATION TO THE ETIOLOGY OF INFLUENZA**

BY ERNEST W. GOODPASTURE, M.D., BOSTON, MASSACHUSETTS  
(FROM THE DEPARTMENT OF PATHOLOGY, HARVARD MEDICAL SCHOOL)

# Epidémiologie

---

- **Vascularites à ANCA:** 70% des cas (20 cas /million d'habitant/an):
  - Polyangéite microscopique
  - Granulomatose avec polyangéite
- **Maladie des Ac anti-Mbne basale glomérulaire:** 20% (1/million/an)
- **Exceptionnellement:**
  - Vascularites à ANCA médicamenteuses (propylthiouracyl, D-penicillamine)
  - Vascularites des petits vaisseaux à ANCA négatifs (purpura rhumatoïde, cryoglobulinémie)
  - Connectivites (lupus, polymyosites, sclérodermie)
  - Microangiopathies thrombotiques

- Diagnostiquer une hémorragie intra-alvéolaire
- Réaliser une orientation diagnostique en urgence
  - Classification étiologique
  - Stratégie diagnostique
- Evaluation pronostique
- Initier un traitement spécifique en urgence
  - Maladie des Ac anti-membrane basale glomérulaire
  - Vascularites à ANCA
- Traitement de maintenance

- Diagnostiquer une hémorragie intra-alvéolaire
- Réaliser une orientation diagnostique en urgence
  - Classification étiologique
  - Stratégie diagnostique
- Evaluation pronostique
- Initier un traitement spécifique en urgence
  - Maladie des Ac anti-membrane basale glomérulaire
  - Vascularites à ANCA
- Traitement de maintenance

# Diagnostiquer une hémorragie intra-alvéolaire

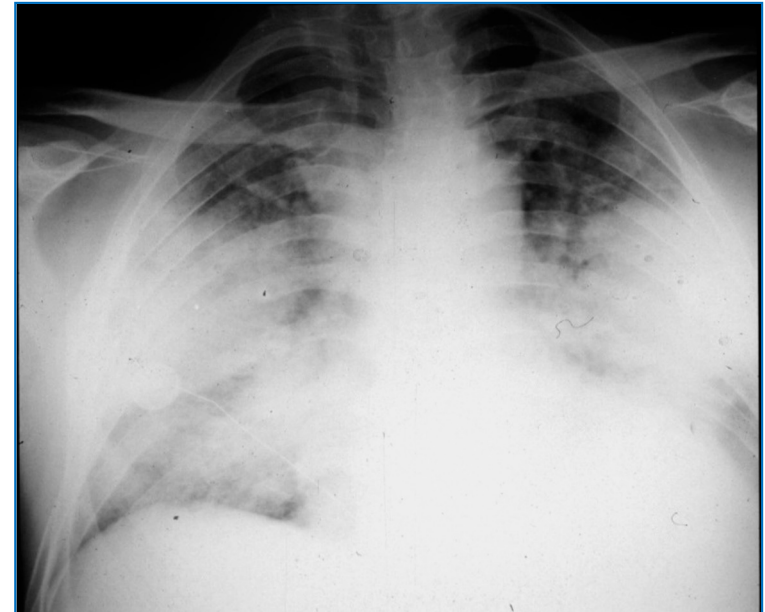
---

- **Triade de Leatherman:**

- Hémoptysie + nouveaux infiltrats pulmonaires + anémie

- Présente chez **34%** des patients (n=38/112):

- Anémie (Hb <12 g/dL): 59%
    - Hémoptysie: 66%
    - Infiltrats pulmonaires: 93%

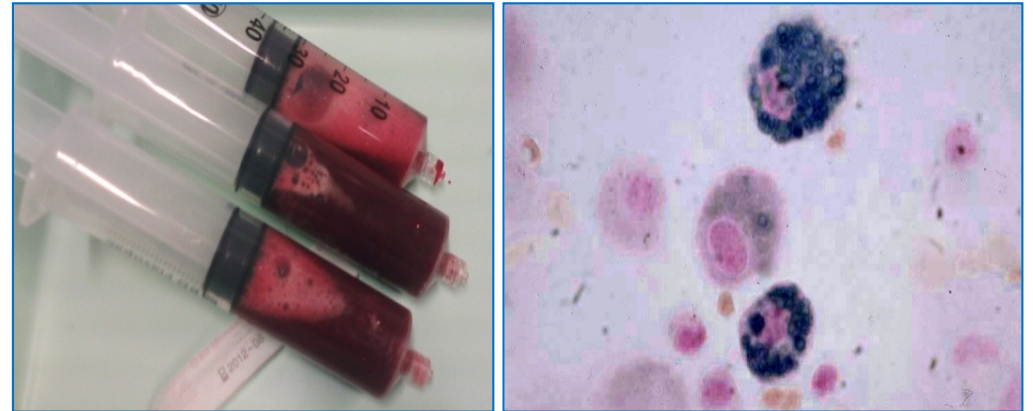


# Diagnostic positif: fibroscopie bronchique

---

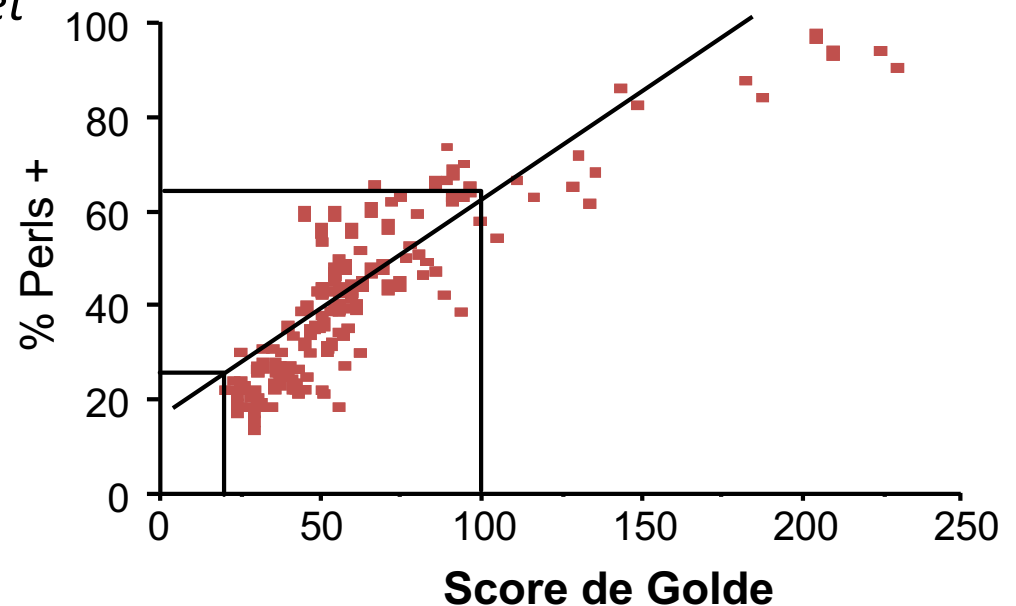
## 1. Confirme l'hémorragie intra-alvéolaire:

- LBA **macroscopiquement hémorragique** : 84% des cas (n=94/112)
- >48 heures: ↗ siderophages LBA (>60% ⇔ Golde >100)
- *Fréquent en cas de surcharge et d'urémie*

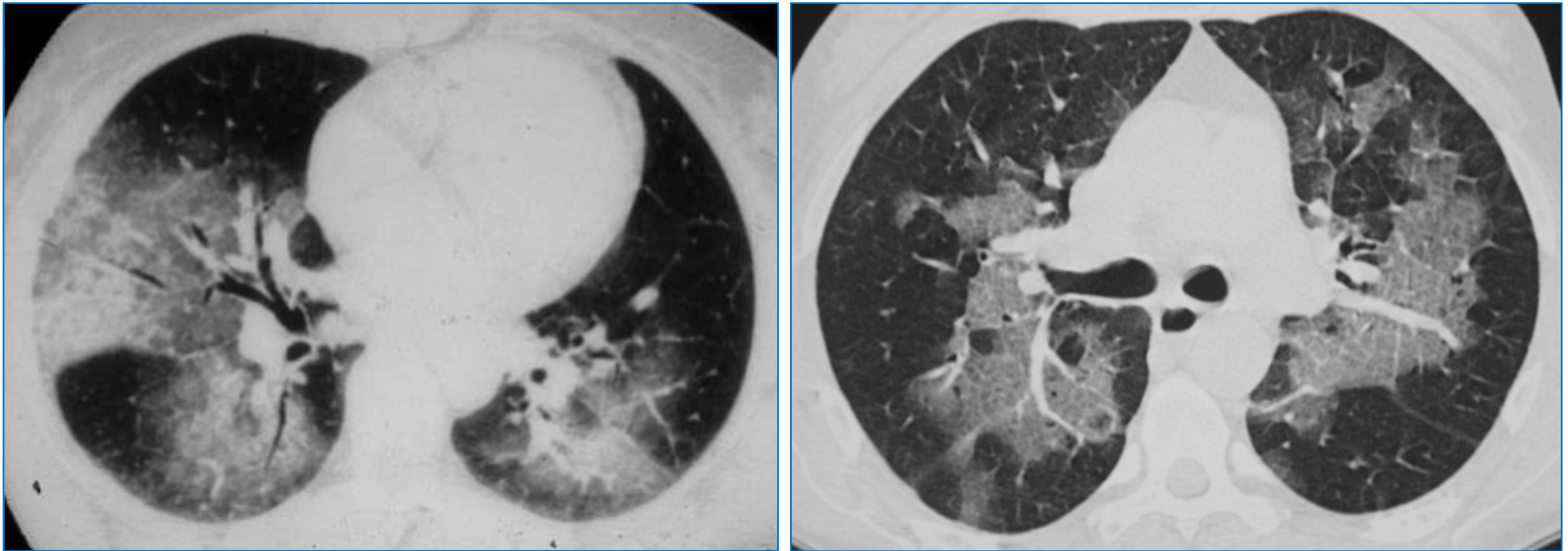


## 2. Elimine:

- Hémoptysie d'origine bronchique
- Infection pulmonaire



# Apport de l'imagerie thoracique (1)



Le plus souvent non spécifique



# Apport de l'imagerie thoracique (2)

---

- Co-existence de **nodules** dans 20% des cas de *granulomatose avec polyangéite*
  - Consolidation hétérogène
  - Micronodules confluents
- **Excavation** à un stade plus tardif



- Diagnostiquer une hémorragie intra-alvéolaire
- **Réaliser une orientation diagnostique en urgence**
  - Classification étiologique
  - Stratégie diagnostique
- Evaluation pronostique
- Initier un traitement spécifique en urgence
  - Maladie des Ac anti-membrane basale glomérulaire
  - Vascularites à ANCA
- Traitement de maintenance

**Vasculitis or capillaritis**

Wegener granulomatosis

Microscopic polyangiitis

Goodpasture syndrome

Isolated pauci-immune pulmonary capillaritis

Henoch-Schönlein purpura, immunoglobulin A nephropathy

Pauci-immune glomerulonephritis, immune complex-associated glomerulonephritis

Urticaria-vasculitis syndrome

Connective tissue disorders

Antiphospholipid antibody syndrome

Cryoglobulinemia

Behçet syndrome

Acute lung-graft rejection

Thrombotic thrombocytopenic purpura and idiopathic thrombocytopenic purpura

**'Bland' pulmonary hemorrhage (ie, without capillaritis or vasculitis)**

Anticoagulants, antiplatelet agents, or thrombolytics; disseminated intravascular coagulation

Mitral stenosis and mitral regurgitation

Pulmonary veno-occlusive disease

Infection: human immunodeficiency virus infection, infective endocarditis

Toxins: trimellitic anhydride, isocyanates, crack cocaine, pesticides, detergents

Drugs: propylthiouracil, diphenylhydantoin (Dilantin), amiodarone (Cordarone), mitomycin

(Mutamycin), D-penicillamine (Cuprimine, Depen), sirolimus (Rapamune, Rapamycin),

methotrexate (Trexall), haloperidol (Haldol), nitrofurantoin (Furadantin, Macrobid,

Macrochantin), gold, all-trans-retinoic acid (ATRA, Vesanoïd), bleomycin (Blenoxane)

(especially with high oxygen concentrations), montelukast (Singulair), zafirlukast (Accolate),

infliximab (Remicade)

Idiopathic pulmonary hemosiderosis

**Alveolar bleeding associated with another process or condition**

Diffuse alveolar damage

Pulmonary embolism

Sarcoidosis

High-altitude pulmonary edema, barotrauma

Infection: invasive aspergillosis, cytomegalovirus infection, legionellosis, herpes simplex virus infection,

mycoplasmosis, hantavirus infection, leptospirosis, other bacterial pneumonias

Malignant conditions (pulmonary angiosarcoma, Kaposi sarcoma, multiple myeloma, acute

promyelocytic leukemia)

Lymphangiomyomatosis

Tuberous sclerosis

Pulmonary capillary hemangiomatosis

Lymphangiography







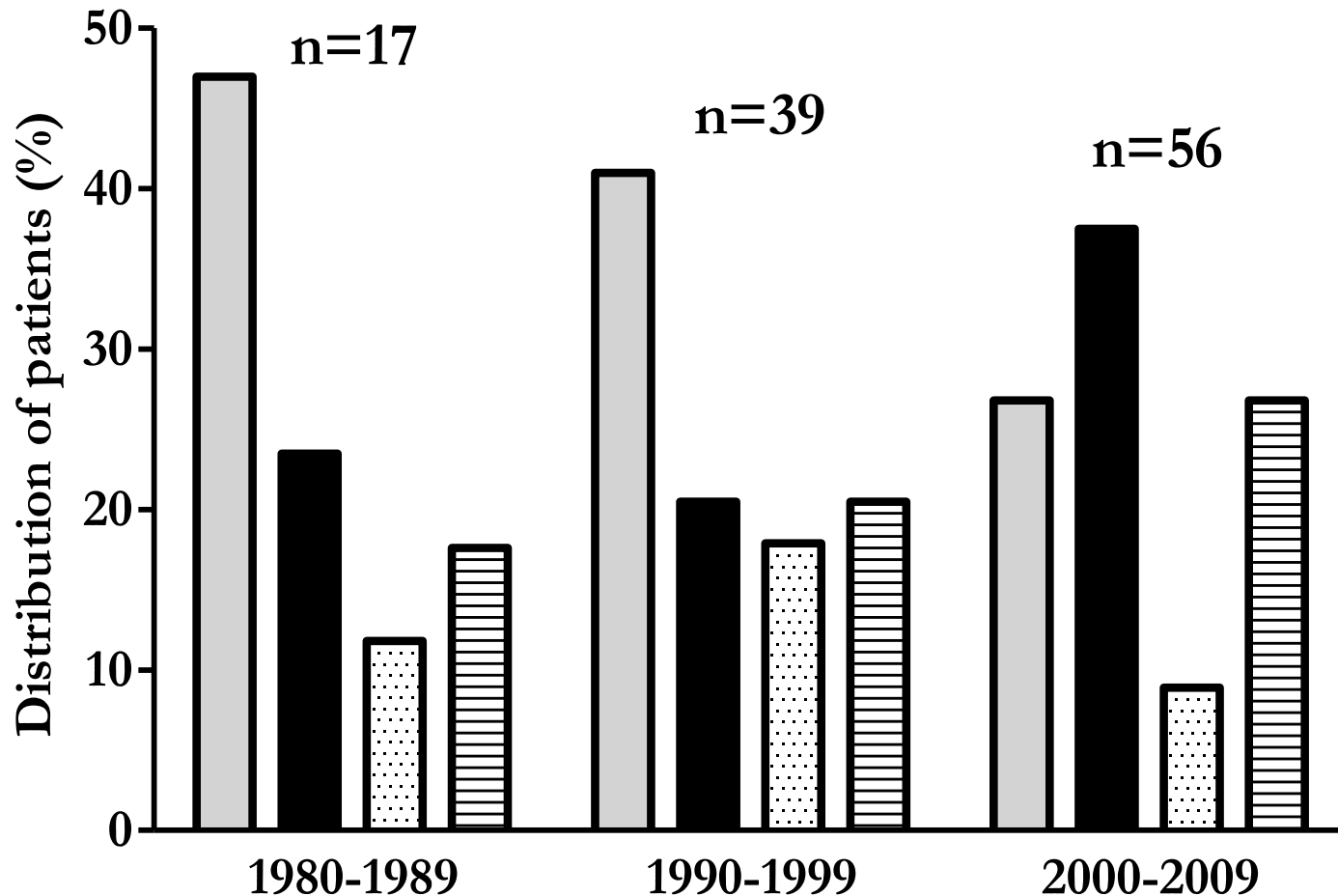
ELSEVIER



## Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: Etiologies and prognosis revisited

Nicolas de Prost<sup>a,b,c</sup>, Antoine Parrot<sup>a,b,\*</sup>, Elise Cuquemelle<sup>a,b,c</sup>,  
Clément Picard<sup>a,b,d</sup>, Martine Antoine<sup>b,e</sup>, Joceline Fleury-Feith<sup>b,f</sup>,  
Charles Mayaud<sup>a,b</sup>, Jean-Jacques Boffa<sup>b,g</sup>, Muriel Fartoukh<sup>a,b</sup>,  
Jacques Cadranel<sup>a,b</sup>

-  Immune DAH
-  IPCP
-  Idiopathic
-  Miscellaneous



# Hémorragie intra-alvéolaire: Classification étiologique

---

<b>Causes immunes</b>	<b>N=39</b>
Vascularites des petits vaisseaux	28
Polyangéite microscopique	16
Granulomatose avec polyangéite	11
Syndrome de Churg et Strauss	1
Maladie Ac Anti-MBG (ex Goodpasture)	5
Connectivites	6
Lupus érythémateux systémique	4
Polyarthrite rhumatoïde	1
Connectivite mixte	1

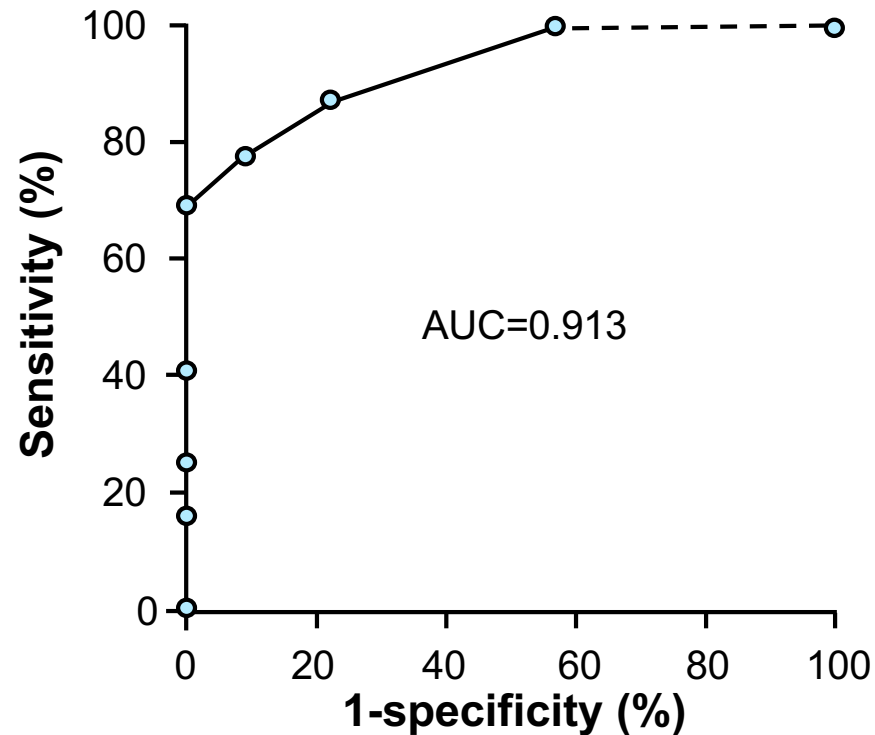
- Diagnostiquer une hémorragie intra-alvéolaire
- **Réaliser une orientation diagnostique en urgence**
  - Classification étiologique
  - **Stratégie diagnostique**
- Evaluation pronostique
- Initier un traitement spécifique en urgence
  - Maladie des Ac anti-membrane basale glomérulaire
  - Vascularites à ANCA
- Traitement de maintenance

# Présentation clinique

	<b>Immune DAH (n=35)</b>	<b>Non-immune DAH (n=62)</b>	<b>p</b>
<b>Age, year</b>	48 (24–64)	52 (36–88)	0.37
<b>SAPS II</b>	19 (12–35)	23 (13–36)	0.70
<b>First symptom admission, days</b>	18 (10–30)	5 (2–15)	<0.001
<b>Extrapulmonary symptoms</b>			
<b>Cutaneous</b>	19 (54%)	11 (18%)	0.01
<b>Bone/joint</b>	13 (37%)	3 (5%)	<0.001
<b>Gastrointestinal</b>	3 (9%)	7 (11%)	1.00
<b>Nose-ear-throat</b>	17 (49%)	9 (14%)	0.01
<b>Ocular</b>	7 (20%)	4 (6%)	0.09
<b>Urinalysis</b>			
<b>Haematuria</b>	22 (63%)	3 (5%)	<0.001
<b>Proteinuria</b>	24 (69%)	5 (8%)	<0.001
<b>GFR, mL/min</b>	48 (17–65)	83 (49–105)	<0.001
<b>Haemoglobinaemia, g/dL</b>	8.6 (7.5–11.1)	12.5 (10.0–14.2)	0.04

## Alveolar Haemorrhage in the Immunocompetent Host: A Scale for Early Diagnosis of an Immune Cause

	Points
Time since the first respiratory symptoms $\geq 11$ days	+2
Fatigue and/or weight loss	+2
Arthralgia/arthritis	+3
Proteinuria $\geq 1$ g/L	+3

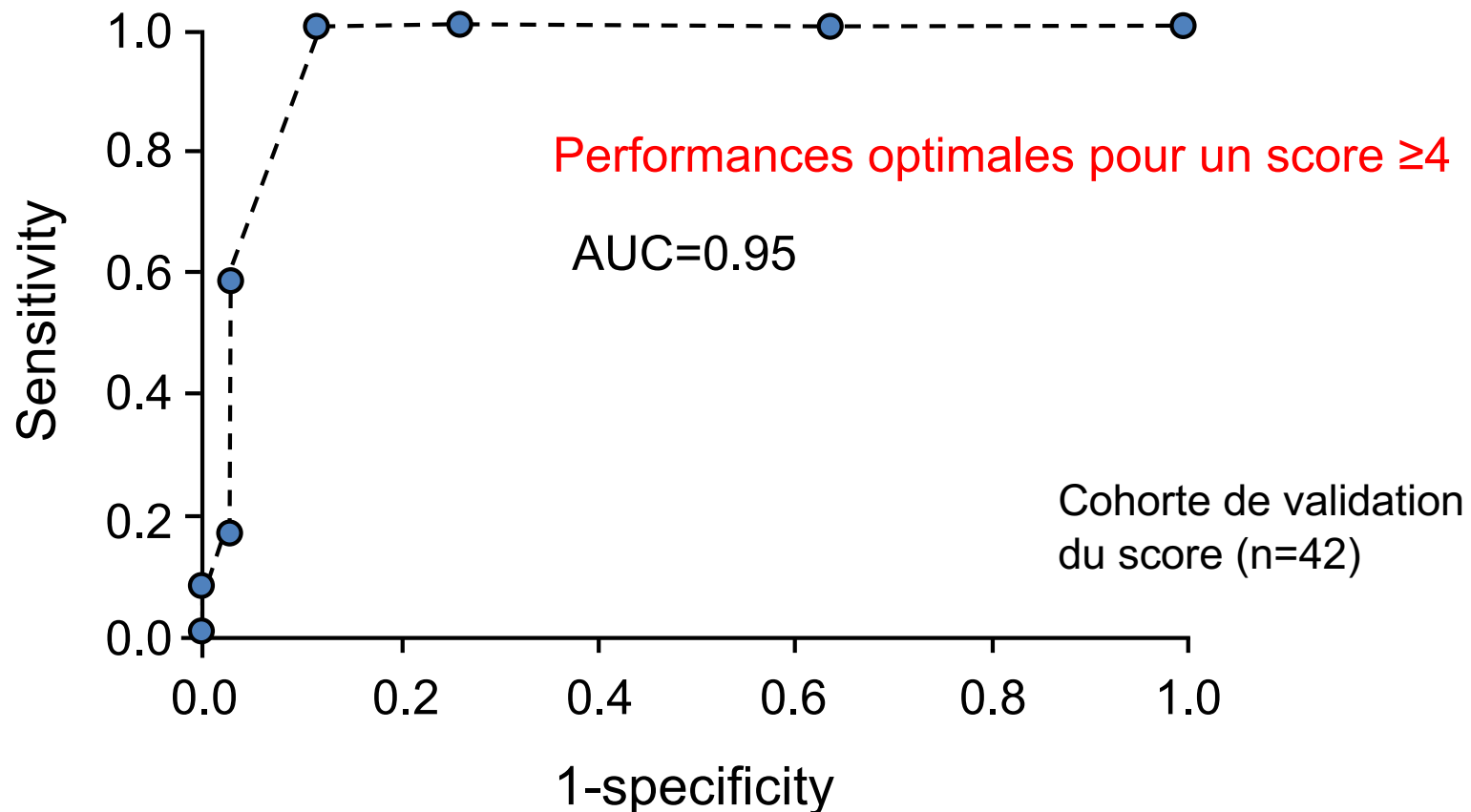


Cohorte d'élaboration  
du score (n=76)



# Immune Diffuse Alveolar Hemorrhage: A Retrospective Assessment of a Diagnostic Scale

Nicolas de Prost • Antoine Parrot • Elise Cuquemelle •  
Clément Picard • Jacques Cadranel



# Est-ce une hémorragie intra-alvéolaire immune?

---



Microbiologie LBA (*infection pulmonaire?*)  
Echocardiography-doppler (*OAP cardiogénique?*)

HIA immune?

**Syndrome pneumo-rénal**  
GFR<60 mL/min + Pu>1g/L + Hu

- Se=0.41, Sp=0.96,
- PPV=0.84, NPV=0.75

**Score HIA immune  $\geq 4$**   
(i.e., 2 items)

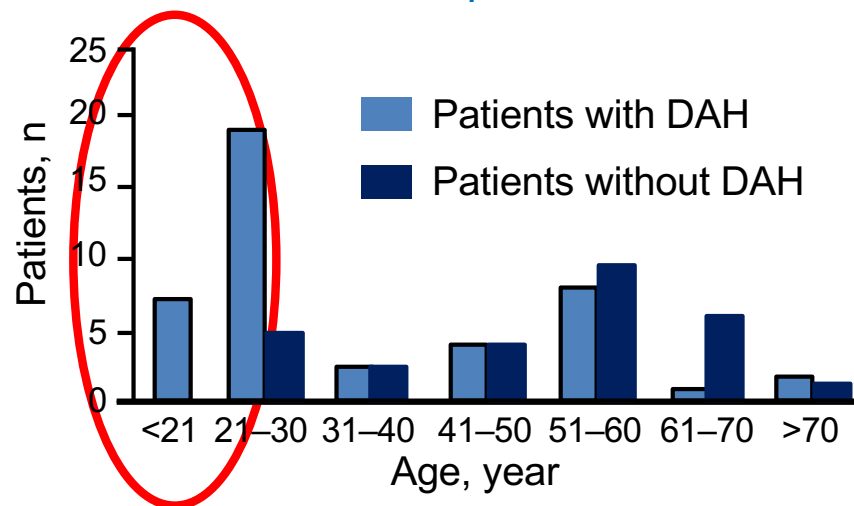
- Se=1.00, Sp=0.88,
- PPV=0.75, NPV=1.00

# L'hémorragie intra-alvéolaire est-elle constante au cours de ces maladies auto-immunes?

- Maladie Ac anti-MBG: HIA surtout présente chez les jeunes

- Vascularites à ANCA

Incidence of DAH in patients with ABMAD



Reasons for ICU admission	No (%)
DAH	14 (37)
Sepsis	5 (13)
GI bleeding	4 (11)
Seizure/stroke	3 (8)
Upper airway obstruction	3 (8)
Pneumonia	2 (5)
Hypertension	2 (5)
Acute renal failure	1 (3)
Atrial fibrillation	1 (3)
Heart failure	1 (3)
Postoperative respiratory failure	1 (3)
Respiratory failure after bronchoscopy	1 (3)

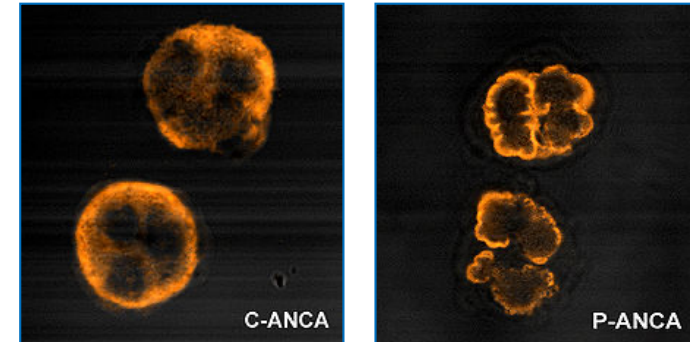
# Confirmation diagnostique (1)

---

- Tests immunologiques:

- ANCA:

- Pathogénie mise en évidence *in vitro* and *in vivo*
    - **Spécificité élevée** (99%) et bonne sensibilité (~70%) quand IFI + ELISA combinés



Savage *Curr Opin Rheumatol* 2002  
Heeringa *Am J Pathol* 1996;  
Hagen *Kidney Int* 1998  
Rutgers *Kidney Int* 2000

Lerner, *J Exp Med* 1967  
Davies, *Br Med J* 1982

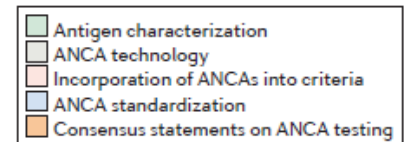
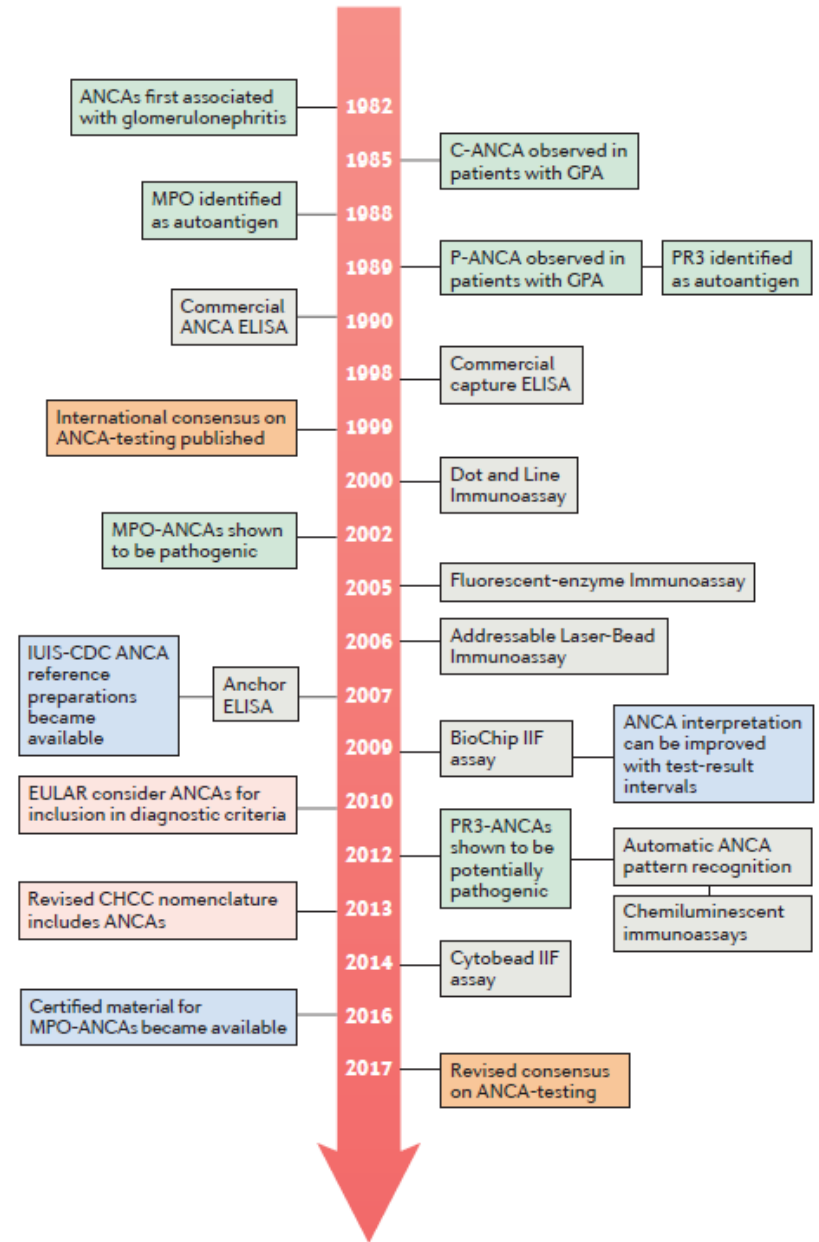
# CONSENSUS STATEMENT

OPEN

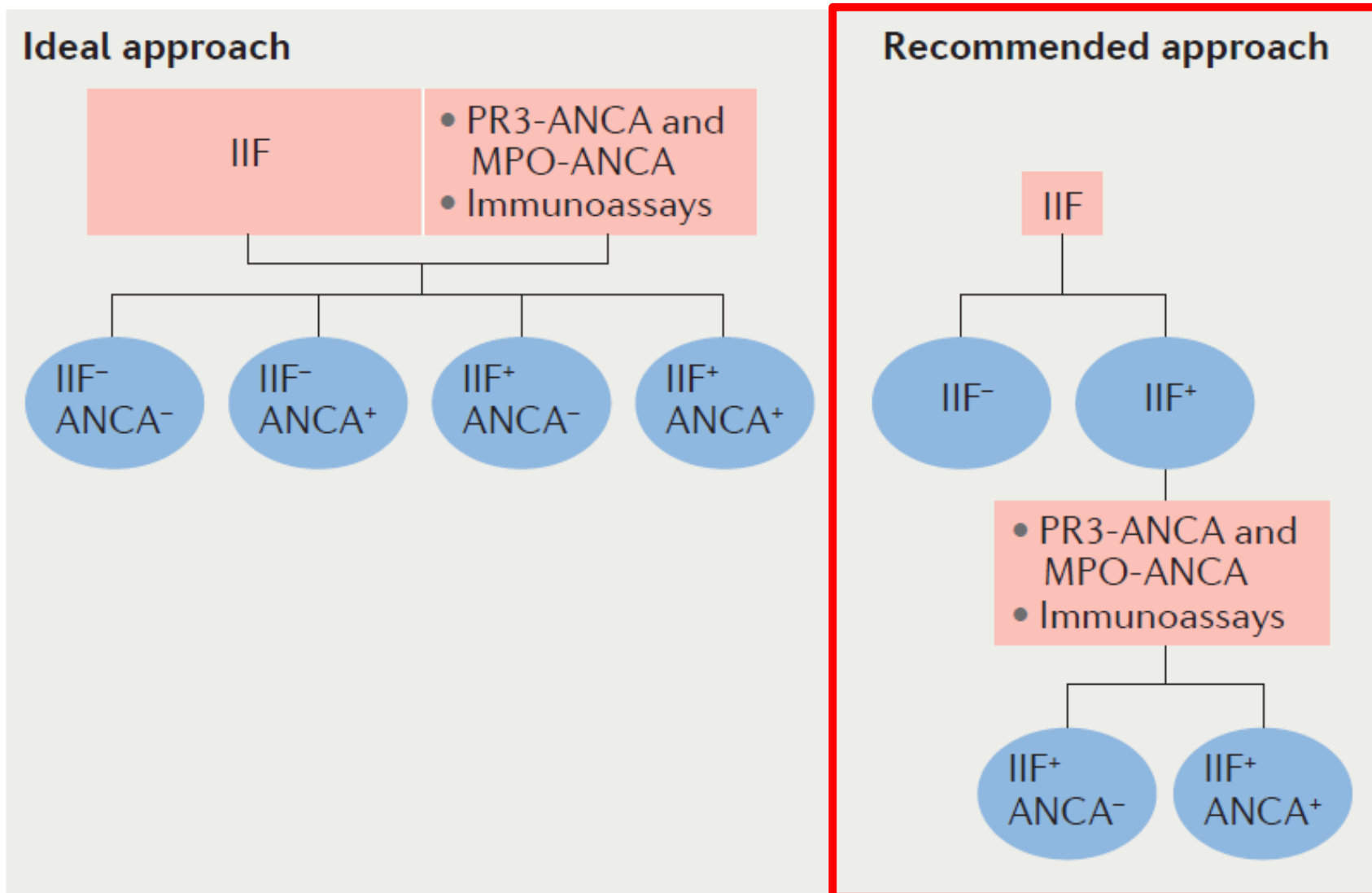
POSITION PAPER

## Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

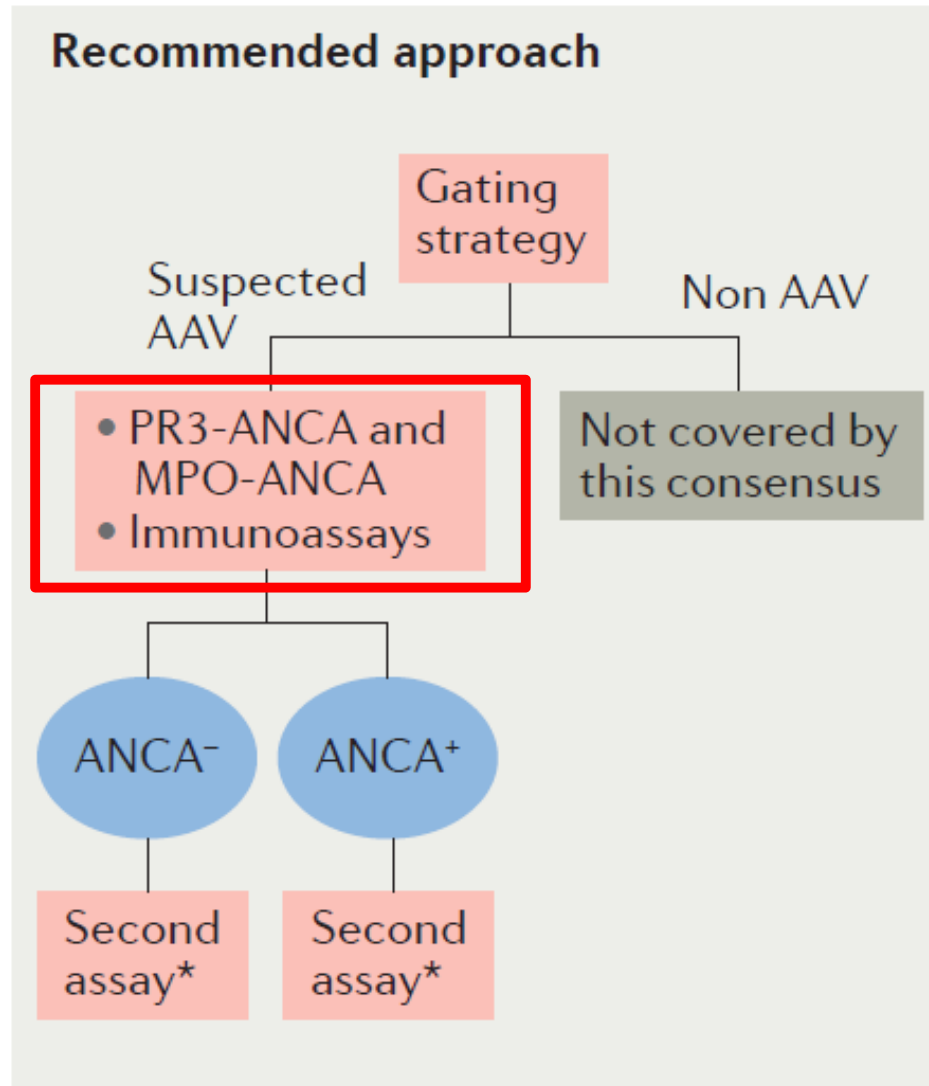
Xavier Bossuyt<sup>1</sup>, Jan-Willem Cohen Tervaert<sup>2</sup>, Yoshihiro Arimura<sup>3</sup>, Daniel Blockmans<sup>4</sup>, Luis Felipe Flores-Suárez<sup>5</sup>, Loïc Guillevin<sup>6</sup>, Bernhard Hellmich<sup>7</sup>, David Jayne<sup>8</sup>, J. Charles Jennette<sup>9</sup>, Cees G. M. Kallenberg<sup>10</sup>, Sergey Moiseev<sup>11</sup>, Pavel Novikov<sup>11</sup>, Antonella Radice<sup>12</sup>, Judith Anne Savage<sup>13</sup>, Renato Alberto Sinico<sup>14</sup>, Ulrich Specks<sup>15</sup>, Pieter van Paassen<sup>16</sup>, Ming-hui Zhao<sup>17</sup>, Niels Rasmussen<sup>18</sup>, Jan Damoiseaux<sup>19</sup> and Elena Csernok<sup>7</sup>



**a 1999 consensus**



**b 2017 consensus**

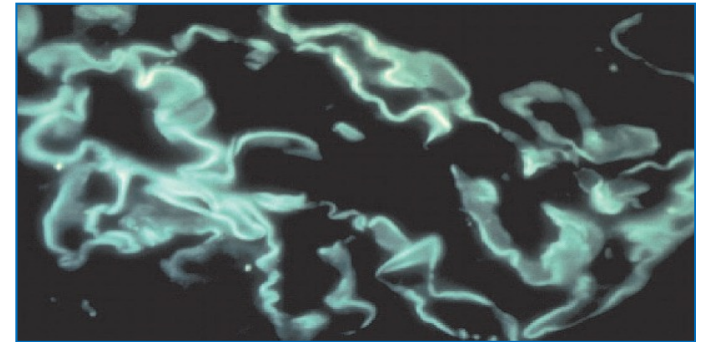


# Confirmation diagnostique (1)

---

## – Ac anti-MBG:

- **Très spécifiques**
- **Sensibilité inconnue:** Ac circulants fréquemment absents (haute affinité pour la membrane basale glomérulaire)



Savage *Curr Opin Rheumatol* 2002  
Heeringa *Am J Pathol* 1996;  
Hagen *Kidney Int* 1998  
Rutgers *Kidney Int* 2000

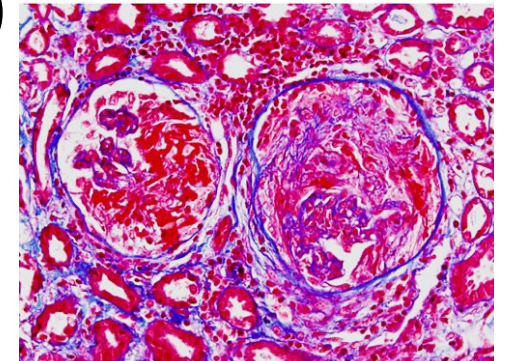
Lerner, *J Exp Med* 1967  
Davies, *Br Med J* 1982



# Confirmation diagnostique (2)

---

- Stratégie moins invasive depuis l'ère des ANCA: 34% des patients parmi 112 ont nécessité une biopsie
- Biopsie rénale:
  - Indiquée quand **dégradation rapide de la fonction rénale** +/- hématurie ou protéinurie
  - Intérêts
    - Diagnostique
    - Thérapeutique (place immunosuppresseurs)
    - Evaluation du pronostic rénal



# Confirmation diagnostique (3)

---

- **Biopsie pulmonaire:**
  - Rapport bénéfice/risque peu clair
  - Anciennement utilisée pour classer les HIA:
    - “Pulmonary capillaritis” (non spécifique des HIA immunes)
    - Dommage alvéolaire diffus
    - “Bland DAH”
  - **Faible rentabilité diagnostique:** 5/34 patients avaient un diagnostic de granulomatose avec polyangéite
  - **Biopsie transbronchique?**
    - Dangereuse dans le contexte
    - Fragments de petite taille

# Confirmation diagnostique (4)

---

- Indications de la biopsie pulmonaire:
  - Cause HIA peu claire après un bilan étiologique complet (examen clinique, imagerie, tests immunologiques et LBA)
  - Absence de **lésions extrapulmonaires** (*e.g.*, rein, peau...)
  - **Lésion focale** à l'imagerie thoracique
  - Suspicion **d'infection**

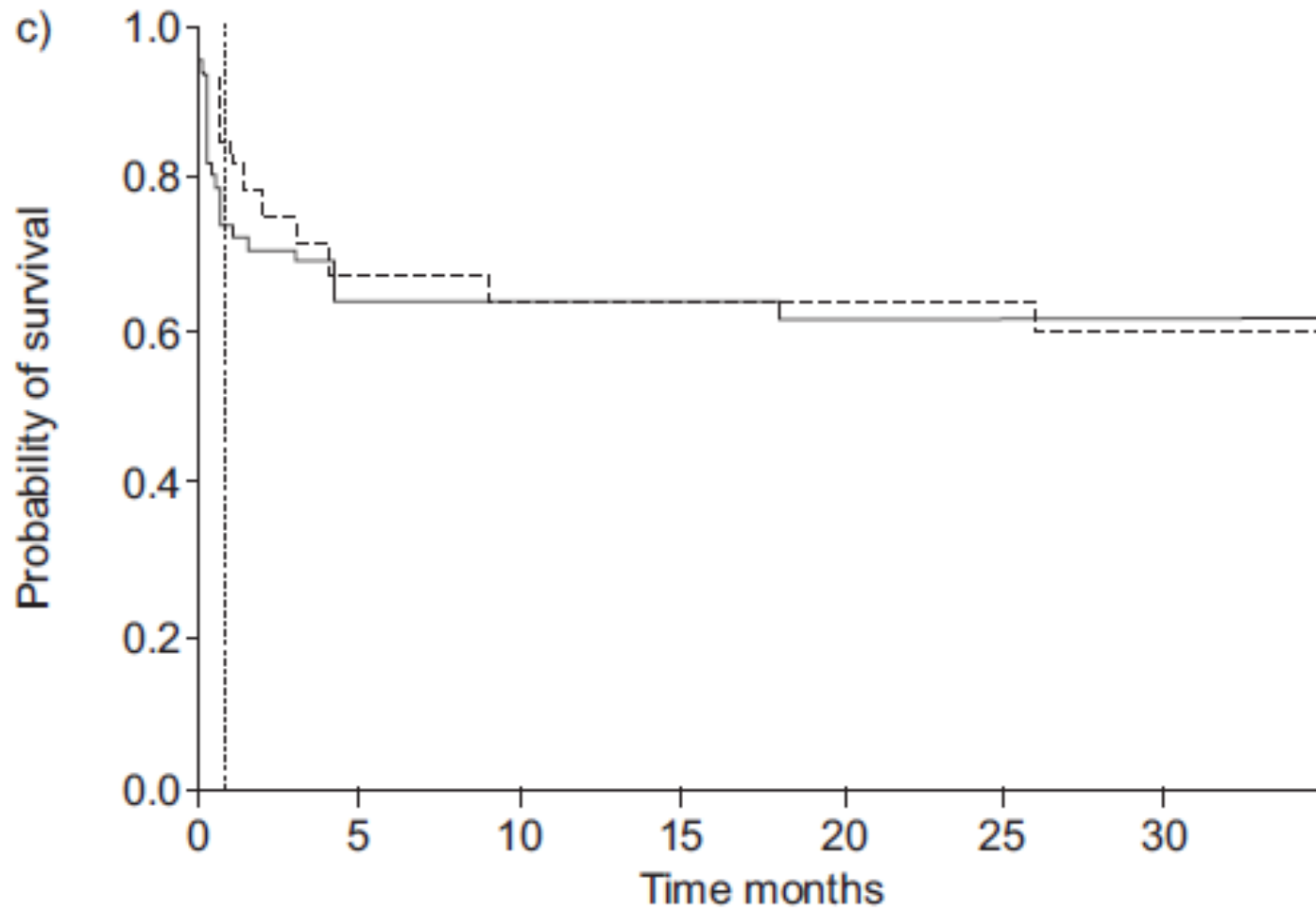
- Diagnostiquer une hémorragie intra-alvéolaire
- Réaliser une orientation diagnostique en urgence
  - Classification étiologique
  - Stratégie diagnostique
- **Evaluation pronostique**
- Initier un traitement spécifique en urgence
  - Maladie des Ac anti-membrane basale glomérulaire
  - Vascularites à ANCA
- Traitement de maintenance



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

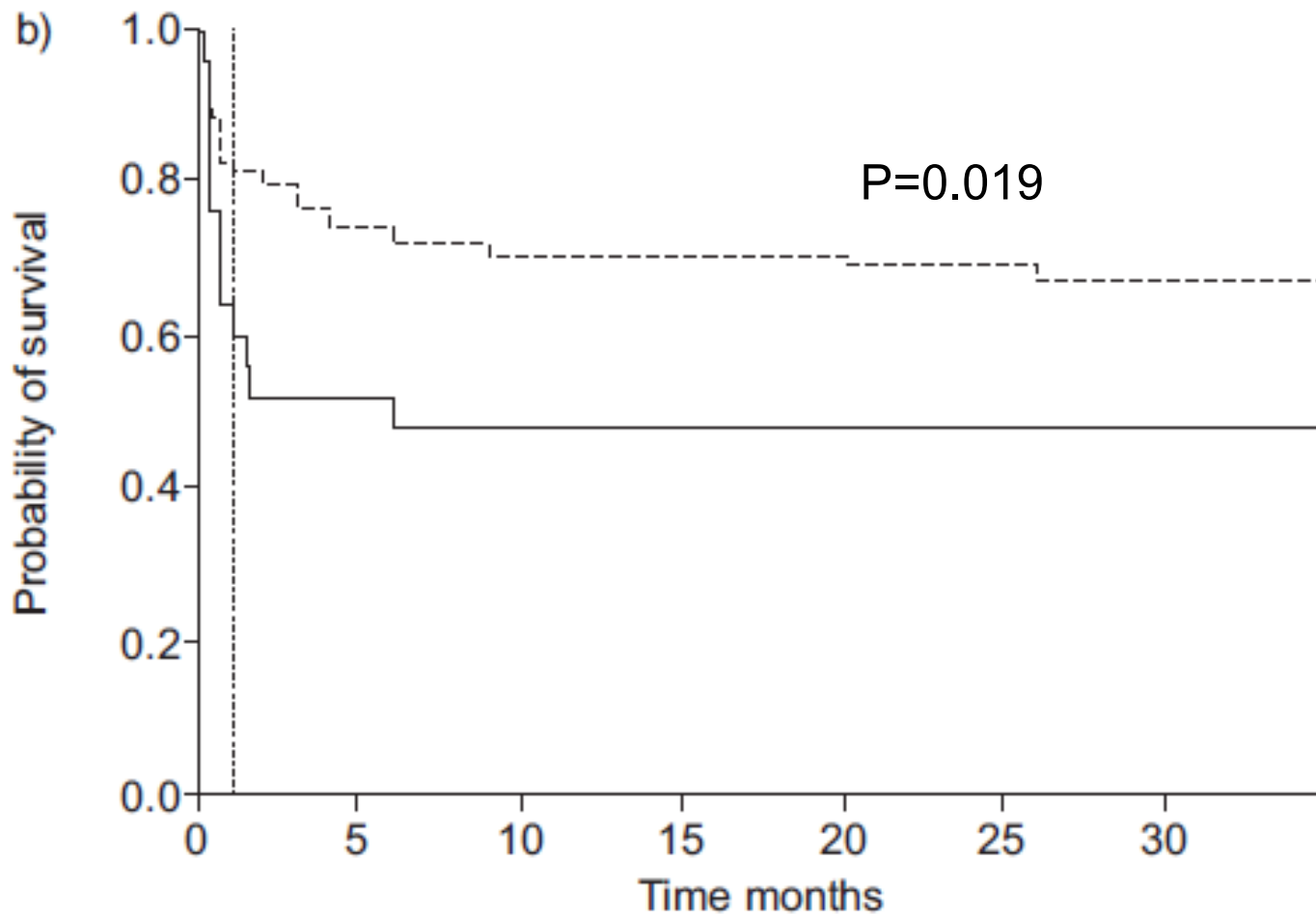
N. de Prost\*, A. Parrot\*, C. Picard\*, P-Y. Ancel#, C. Mayaud\*,  
M. Fartoukh\* and J. Cadranel\*

- 97 patients admis en réanimation pour HIA (immune n=35, non-immune n=62)
- Trois variables associées à la mortalité:
  - Shock: OR=77.5 [8.9–677.2]
  - LDH>2N: OR=12.1 [1.7–84.3]
  - GFR <60 mL/min: OR=11.2 [1.8–68.4]

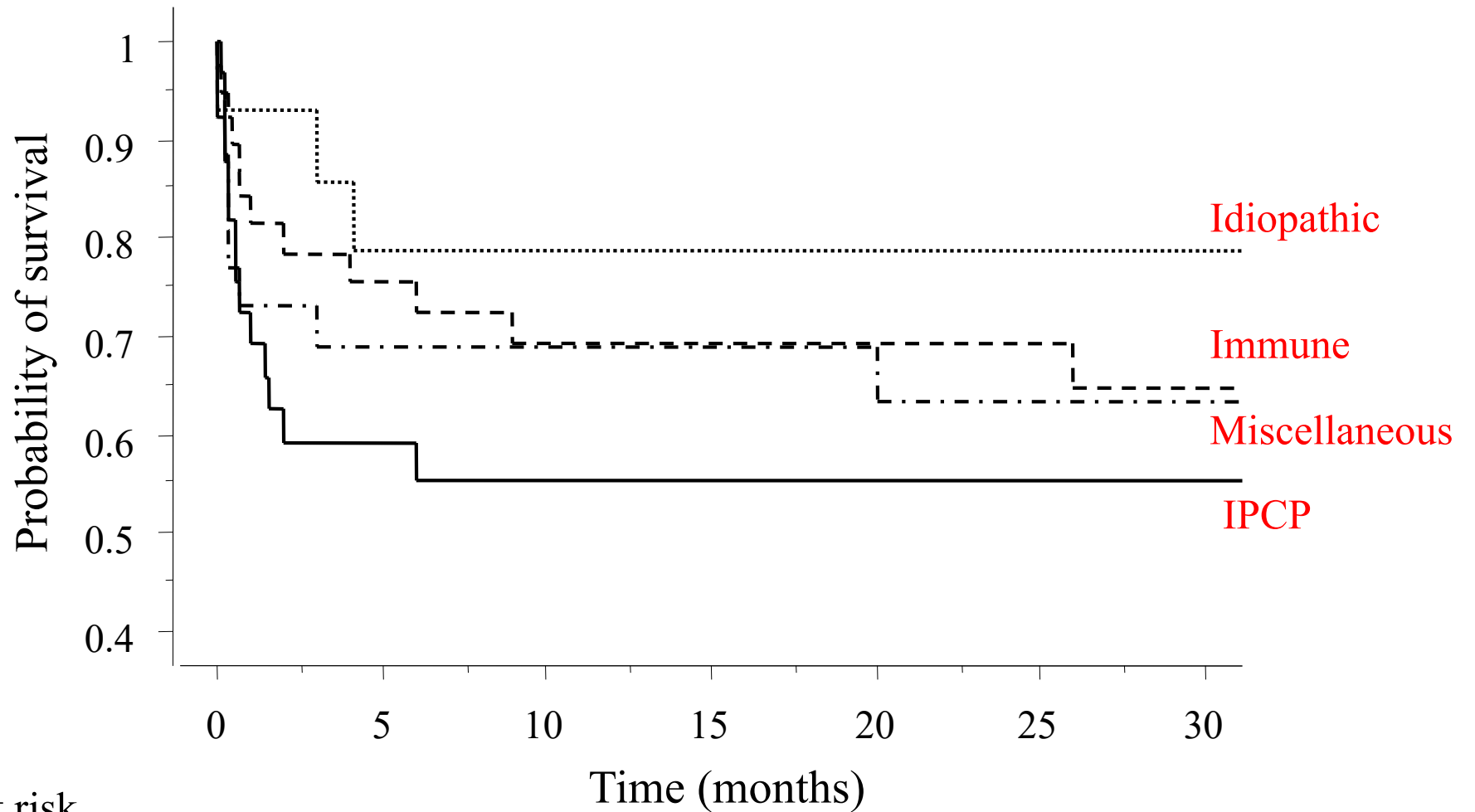


At risk

Non-immune	62	39	35	33	32	29	25
Immune	35	21	18	18	18	15	13



At risk							
Non-IPCP	71	48	43	41	40	36	32
IPCP	26	12	10	10	10	8	6



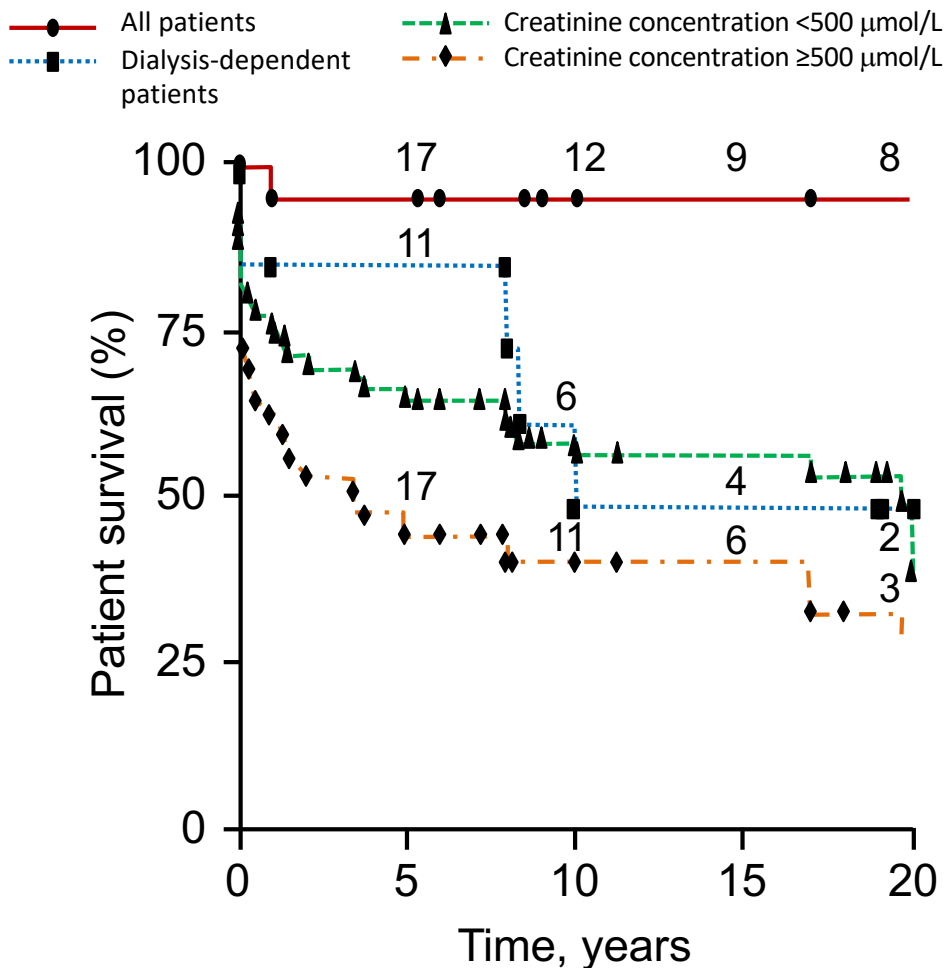
Patients at risk

Idiopathic DAH	14	11	10	10	10	10	10
Immune DAH	39	25	21	21	19	15	12
Miscellaneous	26	15	14	12	11	11	10
IPCP	33	15	10	10	9	8	6



# Pronostic à long terme

## • Maladie Ac anti-MBG



## • Vascularites à ANCA

– Risque de **décès**:

- HIA: OR=8.65 [3.36–22.2]

- C-ANCA: OR=3.78 [1.22–11.70]

– Risque de **mort rénale**

- Log of serum creatinine: OR=2.93 [1.67–5.19]

- Diagnostiquer une hémorragie intra-alvéolaire
- Réaliser une orientation diagnostique en urgence
  - Classification étiologique
  - Stratégie diagnostique
- Evaluation pronostique
- **Initier un traitement spécifique en urgence**
  - Maladie des Ac anti-membrane basale glomérulaire
  - Vascularites à ANCA
- Traitement de maintenance

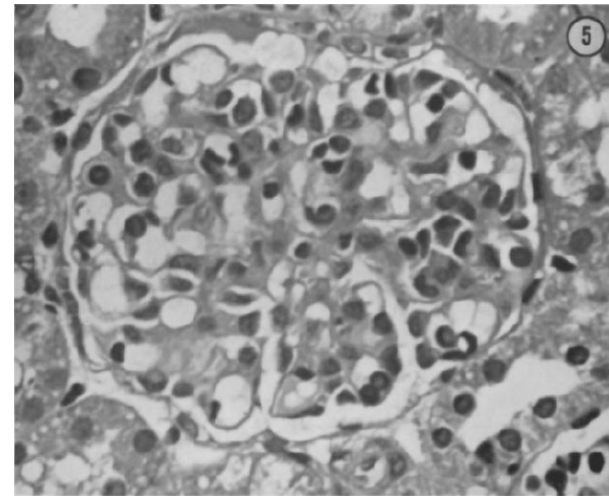
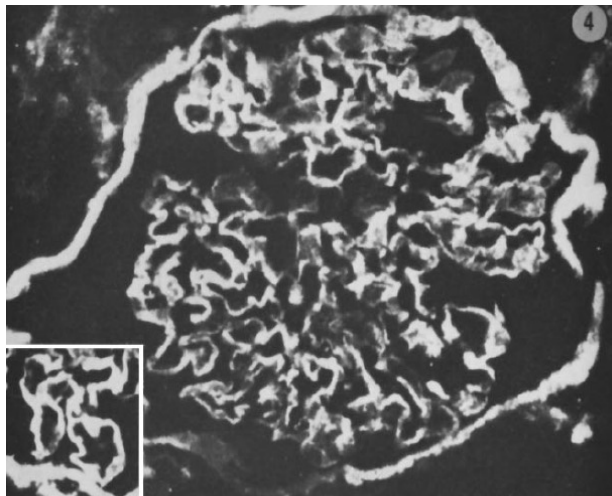
# Rôle pathogène des Ac anti-MBG

---

THE ROLE OF ANTI-GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE  
ANTIBODY IN THE PATHOGENESIS OF  
HUMAN GLOMERULONEPHRITIS\*

BY R. A. LERNER, M.D., R. J. GLASSOCK, † M.D., AND FRANK J. DIXON, M.D.

Développement de lésions  
glomérulaires chez un singe après  
injection d'Ac anti-MBG



# Immunosuppression et échanges plasmatiques

---

- Effet spectaculaire sur la clairance des Ac anti-MBG circulants
- Association:
  - 1 mg/kg/jour prednisolone
  - 3 mg/kg/jour cyclophosphamide
  - 4 L échanges plasmatiques
- Amélioration de la fonction rénale chez tous les patients non-anuriques (n=3/7)
- Résolution de l'HIA chez tous les patients (n=5/7)

# Effet des échanges plasmatiques

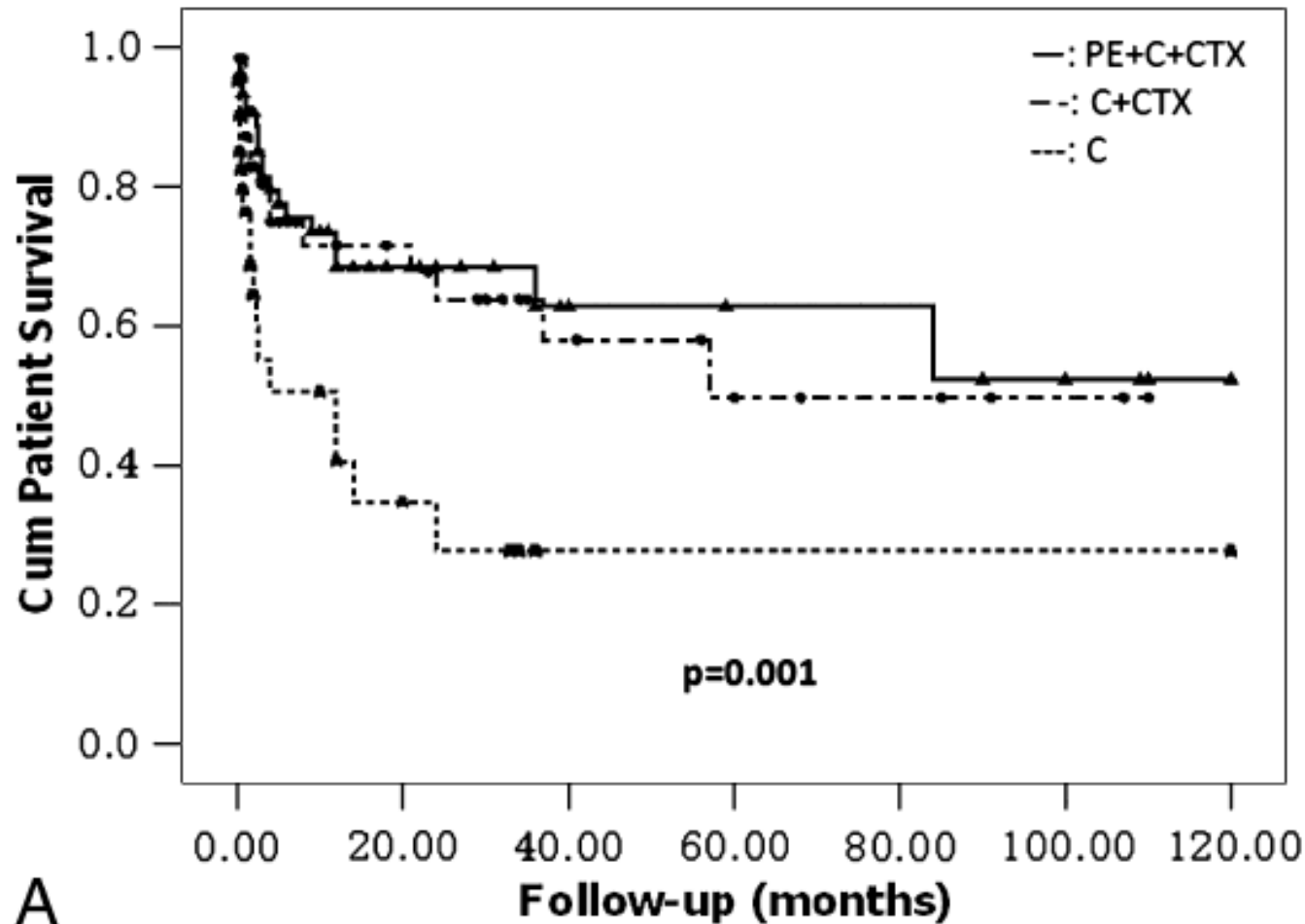
---

- Démonstration d'une amélioration de la fonction rénale chez les patients **non-anuriques**
- RCT: 17 patients :
  - Immunosuppression (n=9)
  - Immunosuppression + EP (n=8; 1 /3 jours; compensation par PFC)
- ***Amélioration de la fonction rénale***
- Mais impact pronostique majeur de la créatinine d'entrée et des lésions histologiques > traitement

# Anti-Glomerular Basement Membrane Disease

## Outcomes of Different Therapeutic Regimens in a Large Single-Center Chinese Cohort Study

Zhao Cui, MD, Juan Zhao, MD, Xiao-yu Jia, MB, Sai-nan Zhu, ScM, Qi-zhuang Jin, MB, Xu-yang Cheng, MD, and Ming-hui Zhao, MD, PhD



A

# Atteintes pulmonaires isolées

---

## Alveolar Hemorrhage in Anti-Basement Membrane Antibody Disease

### *A Series of 28 Cases*

*Romain Lazor, Laurence Bigay-Gamé, Vincent Cottin, Jacques Cadranel, Olivier Decaux, Jean-Marc Fellrath, Jean-François Cordier, the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERMOP) and the Swiss Group for Interstitial and Orphan Lung Diseases (SIOLD)*

- Etude observationnelle de 28 patients
- **Pas de bénéfice évident des échanges plasmatiques** : la moitié des patients sans atteinte rénale ont évolué favorablement **malgré l'absence d'EP**

# Traitement de la maladie des Ac anti-MBG

- Phase aiguë:
  - Immunosuppression
    - Prednisolone:1 mg/kg/jour
    - Cyclophosphamide
  - Echanges plasmatiques (si insuffisance rénale et jusqu'à négativation Ac anti-MBG)
- Moins codifié ensuite:
  - Décroissance progressive des corticoïdes sur ~6 months
  - Ajout d'un agent cytotoxique (azathioprine, mycophenolate mofetil)

Clinical course and outcome* (n=24)	
Worsening after treatment onset	
Renal, %	33
Pulmonary, %	29
Renal and pulmonary, %	13
Renal or pulmonary, %	50
Time after initial diagnosis, mo (range)	4 (0.1–54.0)
Re-treatment, %	21
Final outcome	
Complete cure without sequelae, %	50
Mild chronic renal insufficiency, %	8
Renal death†, %	42
Chronic respiratory insufficiency	0
Patient death, %	0



- Diagnostiquer une hémorragie intra-alvéolaire
- Réaliser une orientation diagnostique en urgence
  - Classification étiologique
  - Stratégie diagnostique
- **Initier un traitement spécifique en urgence**
  - Maladie des Ac anti-membrane basale glomérulaire
  - **Vascularites à ANCA**
- Traitement de maintenance

# Prise en charge des vascularites des petits et moyens vaisseaux (EULAR)

---

## Classification et recommandations en fonction de la sévérité

Category	Definition
Localised	Upper and/or lower respiratory tract disease without any other systemic involvement or constitutional symptoms
Early systemic	Any, without organ-threatening or life-threatening disease
Generalised	Renal or other organ threatening disease, serum creatinine >500 µmol/L (5.6 mg/dL)
Severe	Renal or other vital organ failure, serum creatinine >500 µmol/L (5.6 mg/dL)
Refractory	Progressive disease unresponsive to glucocorticoids and cyclophosphamide

# Traitement d'induction: Corticoïdes et cyclophosphamide

---

- **Corticothérapie:** prednisolone (1 mg/kg/jour) ou **bolus de méthylprednisolone** quand pronostic vital menacé
- **Cyclophosphamide** (oral: 2 mg/kg/jour) ou **bolus** (15 mg/kg toutes les 2 semaines)
  - ↗ rémissions
  - ↘ effets secondaires (infection, leucopénie)
- Prophylaxie *Pneumocystis jiroveci* +++
- Ajuster la dose quand **âge > 75 ans** et **insuffisance rénale**

# Place des échanges plasmatiques

---

## Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis

David R.W. Jayne,<sup>\*</sup> Gill Gaskin,<sup>†</sup> Niels Rasmussen,<sup>‡</sup> Daniel Abramowicz,<sup>§</sup> Franco Ferrario,<sup>||</sup> Loic Guillevin,<sup>¶</sup> Eduardo Mirapeix,<sup>\*\*</sup> Caroline O.S. Savage,<sup>††</sup> Renato A. Sinico,<sup>||</sup> Coen A. Stegeman,<sup>‡‡</sup> Kerstin W. Westman,<sup>§§</sup> Fokko J. van der Woude,<sup>|||</sup> Robert A.F. de Lind van Wijngaarden,<sup>¶¶</sup> and Charles D. Pusey; on behalf of the European Vasculitis Study Group<sup>†</sup>

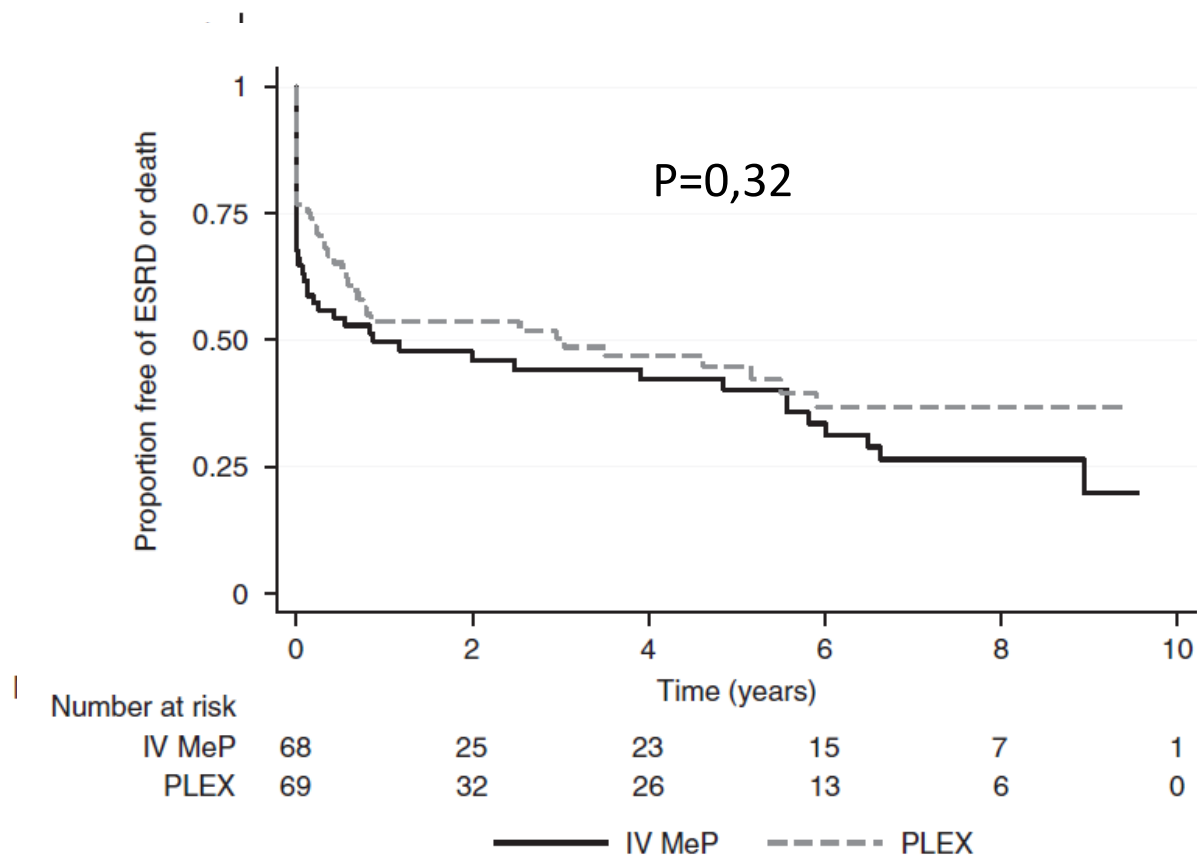
- 137 patients inclus:
  - Vascularite à ANCA avec atteinte rénale prouvée histologiquement
  - Créatinine > 500 µM
- Randomisation:
  - 7 échanges plasmatiques
  - Ou 3000 mg de méthylprednisolone
- Tous les patients recevaient du cyclophosphamide oral pendant 6 mois et de la prednisolone (1 mg/kg/j) pendant 5–12 mois
- Exclusion des patients ayant une HIA et/ou ventilés mécaniquement ou en état critique

# Survie et progression vers l'insuffisance rénale terminale

---

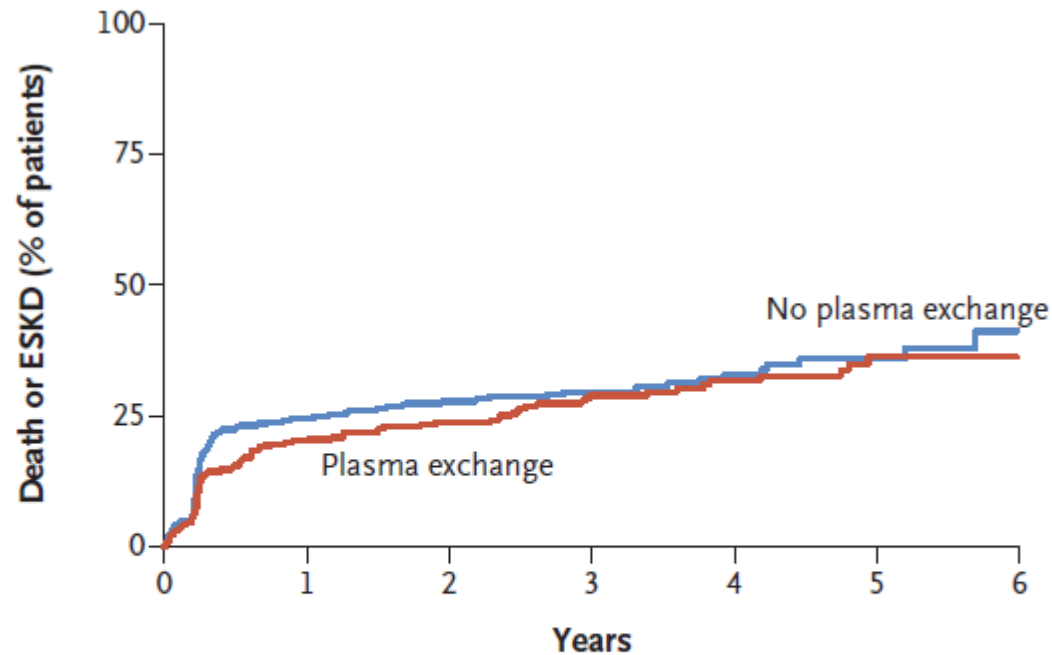
# Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear

Michael Walsh<sup>1</sup>, Alina Casian<sup>2</sup>, Oliver Flossmann<sup>3</sup>, Kerstin Westman<sup>4</sup>, Peter Höglund<sup>5</sup>, Charles Pusey<sup>6</sup> and David R.W. Jayne<sup>2</sup> on behalf of the European Vasculitis Study Group (EUVAS)



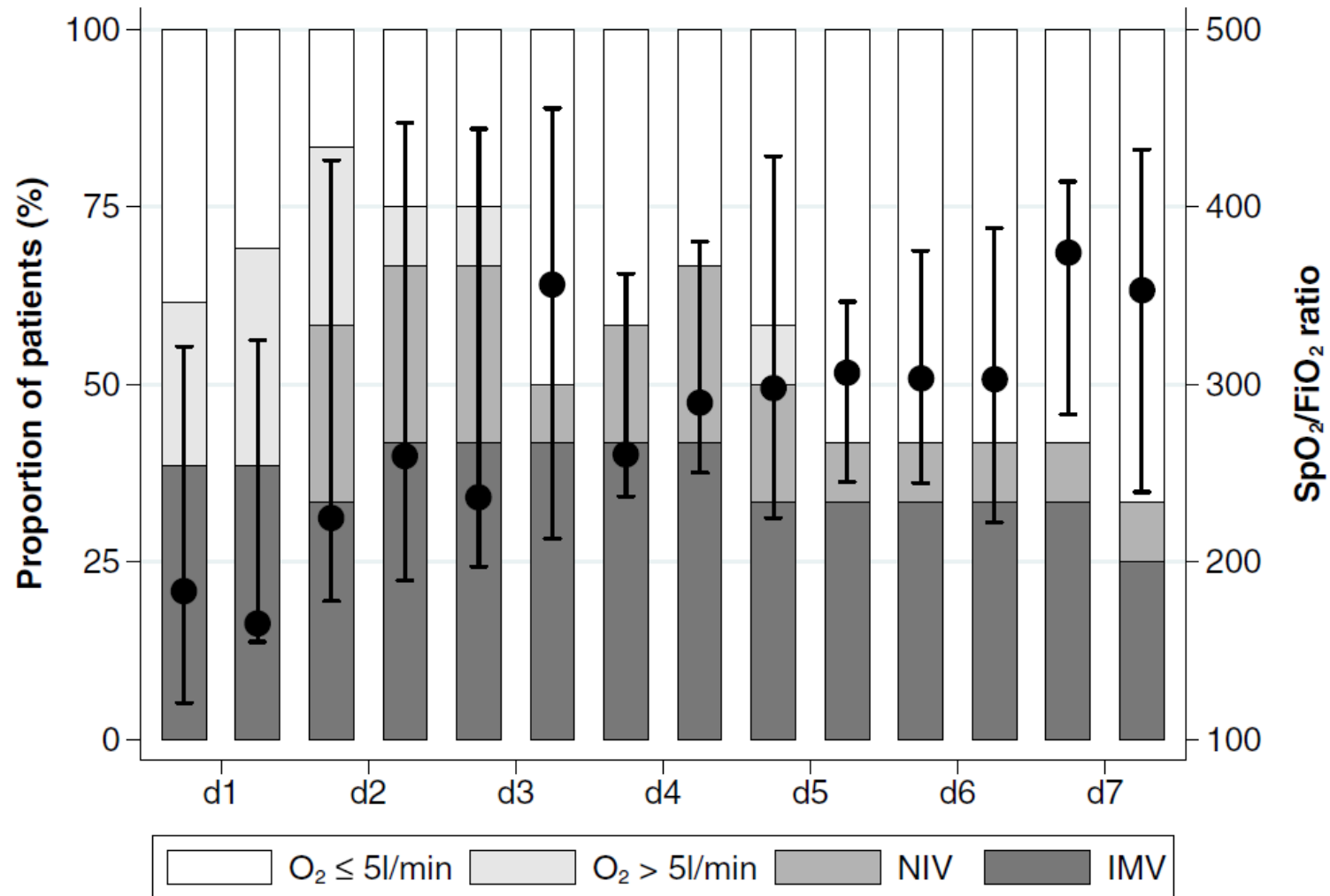
## Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

M. Walsh, P.A. Merkel, C.-A. Peh, W.M. Szpirt, X. Puéchal, S. Fujimoto, C.M. Hawley, N. Khalidi, O. Floßmann, R. Wald, L.P. Girard, A. Levin, G. Gregorini, L. Harper, W.F. Clark, C. Pagnoux, U. Specks, L. Smyth, V. Tesar, T. Ito-Ihara, J.R. de Zoysa, W. Szczeklik, L.F. Flores-Suárez, S. Carette, L. Guillevin, C.D. Pusey, A.L. Casian, B. Brezina, A. Mazzetti, C.A. McAlear, E. Broadhurst, D. Reidlinger, S. Mehta, N. Ives, and D.R.W. Jayne, for the PEXIVAS Investigators\*



No. at Risk							
No plasma exchange	352	244	183	136	82	44	10
Plasma exchange	352	252	186	135	82	43	10

Expérience de Cochin: EP chez 12 patients admis en réanimation pour IRA/HIA dans un contexte de vascularite en poussée





# Rituximab

---

ORIGINAL ARTICLE

Rituximab versus Cyclophosphamide  
for ANCA-Associated Vasculitis

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 15, 2010

VOL. 363 NO. 3

Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated  
Renal Vasculitis

- Rituximab vs cyclophosphamide comme traitement d'induction d'une rémission de vascularite à ANCA:
  - RITUXIVAS trial (n=44)
  - RAVE trial (n=197)
- Non-infériorité du rituximab dans les deux études

# Rituximab *versus* cyclophosphamide pour l'induction des vascularites à ANCA (1)

---

- Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/semaine)
- Vs cyclophosphamide oral 2 mg/kg/jour
- **Primary endpoint:** BVAS 0 with no prednisone at 6 months
- Pour les deux groupes:
  - 1–3 bolus de SMD
  - Puis 1 mg/kg/jour prednisone
- Azathioprine après 3 mois si rémission obtenue

Variable	Rmab	Ctrl	p
Age at onset	54.0	51.5	0.26
Sex (male, %)	46	54	0.29
ANCA-associated vasculitis type (%)			0.61
Wegener's granulomatosis	75	76	
Microscopic polyangiitis	24	24	
Intermediate	1	0	
Newly diagnosed (%)	48	49	0.62
Pulmonary involvement (%)	52	54	0.83
Alveolar haemorrhage	27	24	0.54
Endobronchial lesions	4	9	0.15
Nodules or cavities	18	28	0.12
Other lung infiltrate	25	21	0.53
Pleurisy	8	9	0.78
Respiratory failure	2	0	0.50

# Rituximab *versus* cyclophosphamide pour l'induction des vascularites à ANCA (2)

---

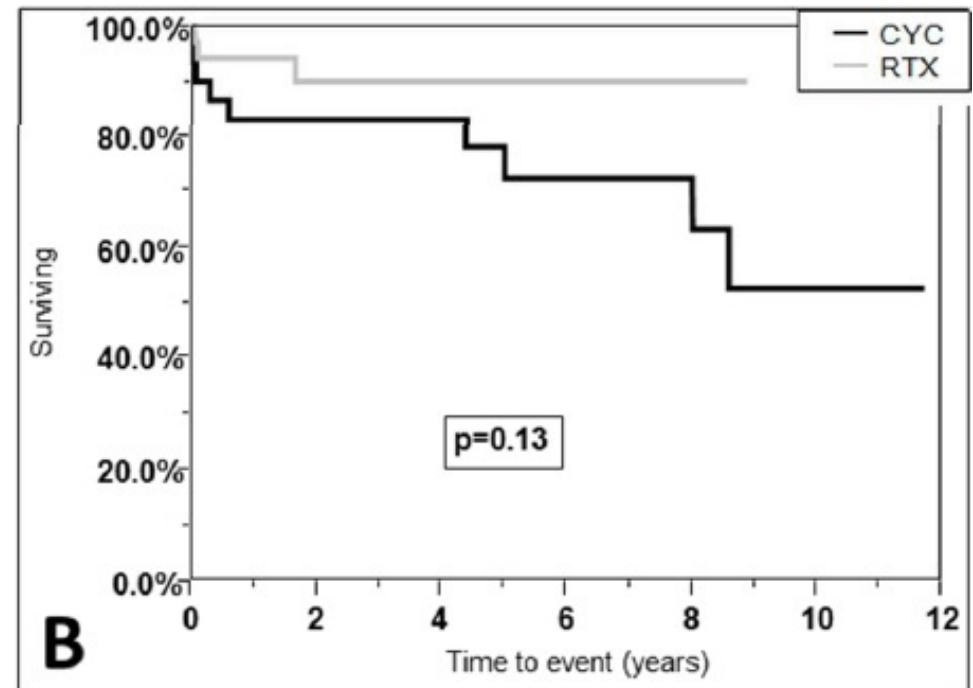
- Critère de jugement principal:
  - **Non-infériorité** du rituximab *versus* groupe contrôle (64% vs 53%,  $p=0.09$ )
  - **Plus efficace** dans le sous-groupe des patients ayant une maladie en rechute (67% vs 42%;  $p=0.01$ )
  - **Pas de différence** dans le sous-groupe des patients ayant une HIA
- Critères de jugement secondaires:
  - Pas de différence de % de maladies en rémission avec  $<10$  mg prednisone à 6 mois (71% vs 62%;  $p=0.10$ )
  - Effets indésirables:
    - Pas de différence à 6 mois
    - **$> 6$  mois: 4/5 cancers dans le groupe rituximab**

# Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

## Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes

Rodrigo Cartin-Ceba,<sup>1</sup> Luis Diaz-Caballero,<sup>2</sup> Mazen O. Al-Qadi,<sup>3</sup> Stavros Tryfon,<sup>4</sup>  
Fernando C. Fervenza,<sup>1</sup> Steven R. Ytterberg,<sup>1</sup> and Ulrich Specks<sup>1</sup>

- Etude rétrospective monocentrique
- 73 patients ayant une HIA associée à une vascularite à ANCA
- Evaluation de la probabilité de rémission complète à 6 mois ajustée sur un score de propension l'utilisation EP:
  - Echanges plasmatiques: OR 0,49 [0,12-1,95] (p=0,32)
  - Rituximab: OR 6,45 [1,78-29,00] (p=0,003)



# Expérience française

---

- Vascularites des petits vaisseaux en réanimation
- Etude française rétrospective multicentrique (n=20) sur 14 ans
- 82 patients inclus
- Bolus corticoïdes: 90%
- Cyclophosphamide: 100%
- Mortalité: 18%

Model	Association between delay from ICU admission to cyclophosphamide administration and outcome	
	OR (CI)	<i>p</i>
Univariable model	1.15 (1.04–1.28)	0.007
Multivariable models		
Adjusted for age	1.14 (1.03–1.27)	0.01
Adjusted for SOFA score at admission	1.16 (1.04–1.28)	0.008
Adjusted for SAPS II at admission	1.16 (1.04–1.29)	0.01
Adjusted for SOFA score at cyclophosphamide administration	1.16 (1.05–1.29)	0.005
Adjusted for delay between ICU admission and cyclophosphamide administration	–	–

# HIA réfractaire: mesures générales

---

- Prise en charge d'un SDRA sévère
- Prise en charge des défaillances d'organe associées
- **Factor VII activé**: série de cas
- **Recours à l'ECMO**: série de cas

Henke, *Ann Intern Med* 2004

Ahmed, *Chest* 2004

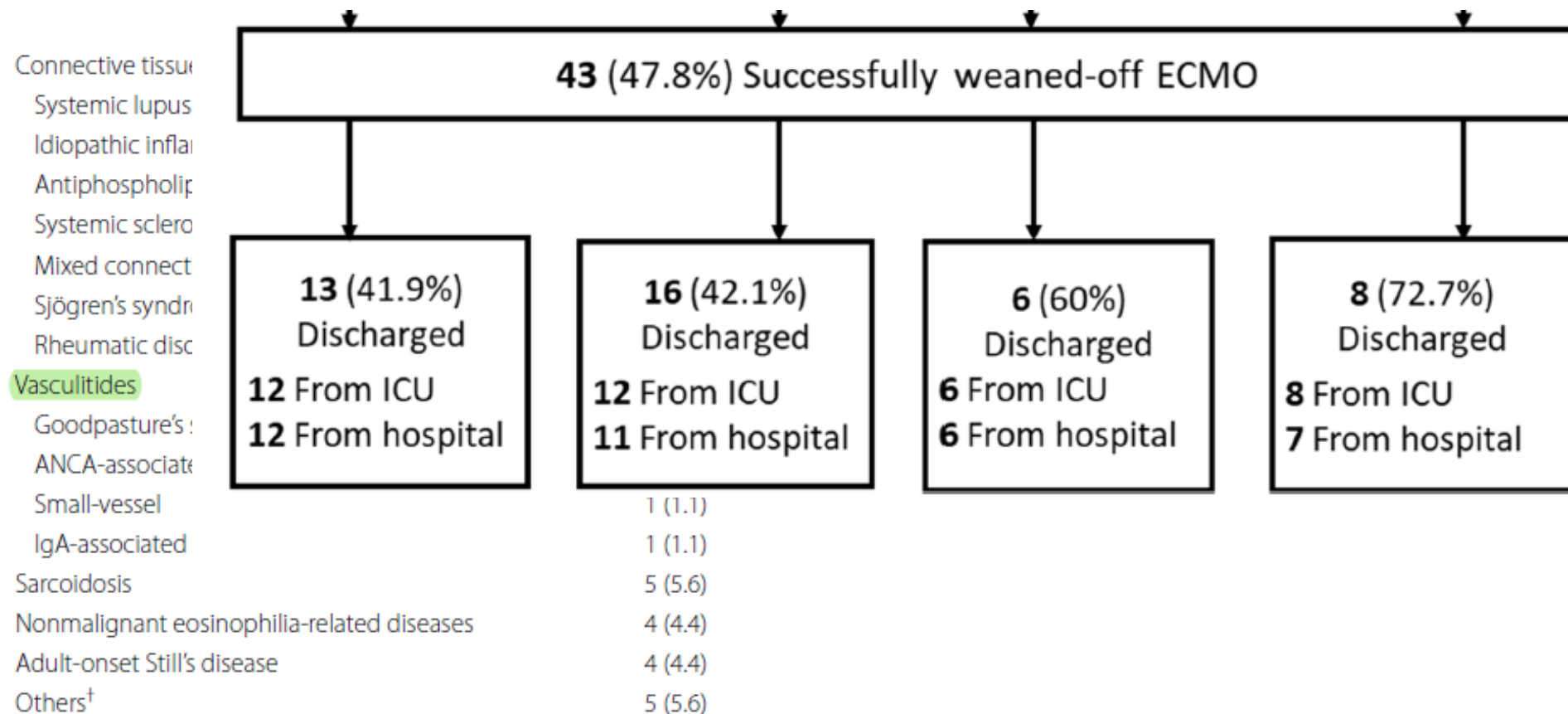
Pathak, *Lung* 2015

Abrams, *ASAIO J* 2015



# Outcomes of severe systemic rheumatic disease patients requiring extracorporeal membrane oxygenation

Pierre Bay<sup>1</sup>, Guillaume Lebreton<sup>2</sup>, Alexis Mathian<sup>3,4</sup>, Pierre Demondion<sup>2</sup>, Cyrielle Desnos<sup>1</sup>, Juliette Chommeloux<sup>1</sup>, Guillaume Hékimian<sup>1</sup>, Nicolas Bréchet<sup>1</sup>, Ania Nieszkowska<sup>1</sup>, Matthieu Schmidt<sup>1,5</sup>, Fleur Cohen-Aubart<sup>3,4</sup>, Pascal Leprince<sup>2</sup>, Charles-Edouard Luyt<sup>1,5</sup>, Zahir Amoura<sup>3,4</sup>, Alain Combes<sup>1,5</sup> and Marc Pineton de Chambrun<sup>1,3,4,5\*</sup>



- Diagnostiquer une hémorragie intra-alvéolaire
- Réaliser une orientation diagnostique en urgence
  - Classification étiologique
  - Stratégie diagnostique
- Evaluation pronostique
- Initier un traitement spécifique en urgence
  - Maladie des Ac anti-membrane basale glomérulaire
  - Vascularites à ANCA
- **Traitement de maintenance**



# Management of primary and medium vessel vasculitis (EULAR)

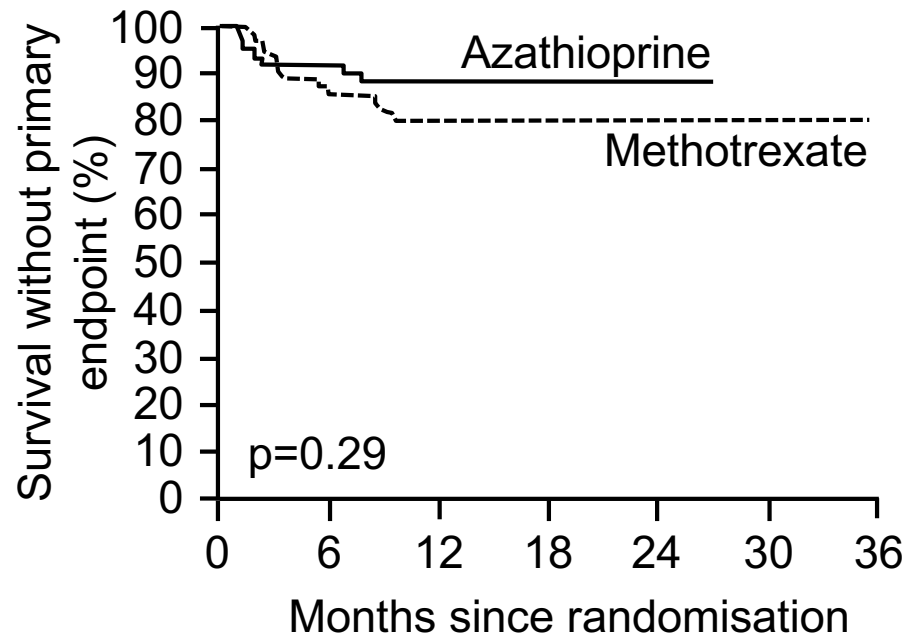
---

10. We recommend remission-maintenance therapy with a combination of low-dose glucocorticoid therapy and, either azathioprine, leflunomide or methotrexate

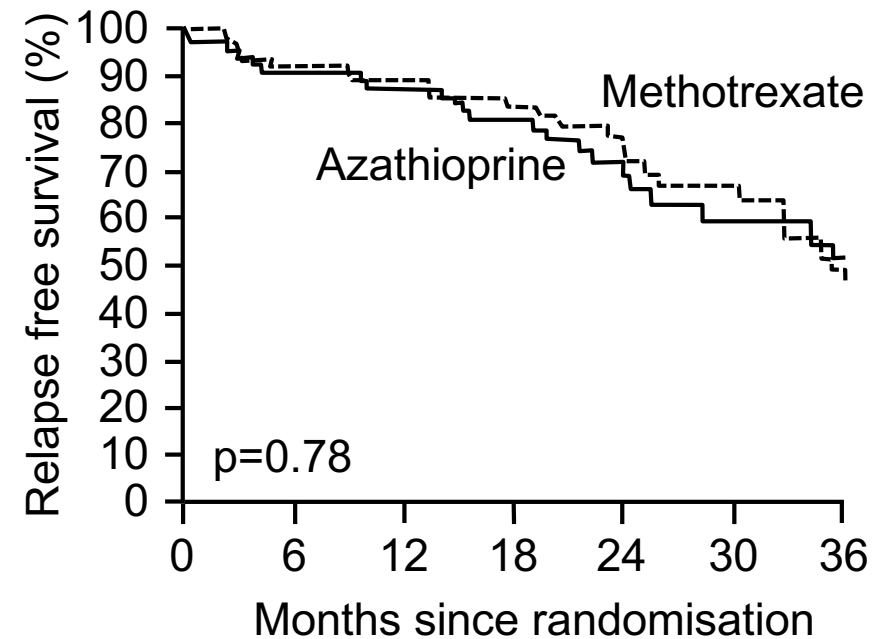
- Long-term cyclophosphamide must not be used
- For patients with WG, adding trimethoprim/sulfamethoxazole can reduce the risk of relapse
- Chronic nasal carriage of *S. aureus*: topical antibiotics
- Glucocorticoids should be tapered to a maintenance dose of 10 mg/day during remission
  - Aim: discontinuation after 6–18 months

# Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis

Time to adverse event leading to study drug discontinuation or death



Time to first relapse



No at Risk		0	6	12	18	24	30	36
Azathioprine	63	52	32	4	2	0	0	
Methotrexate	63	51	30	3	1	1	1	

No at Risk		0	6	12	18	24	30	36
Azathioprine	63	57	54	43	25	14	9	
Methotrexate	63	58	53	44	30	22	11	

## Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis

Oliver Flossmann,<sup>1</sup> Annelies Berden,<sup>2</sup> Kirsten de Groot,<sup>3</sup> Chris Hagen,<sup>4</sup> Lorraine Harper,<sup>5</sup> Caroline Heijl,<sup>6</sup> Peter Höglund,<sup>6</sup> David Jayne,<sup>7</sup> Raashid Luqmani,<sup>8</sup> Alfred Mahr,<sup>9</sup> Chetan Mukhtyar,<sup>10</sup> Charles Pusey,<sup>11</sup> Niels Rasmussen,<sup>12</sup> Coen Stegeman,<sup>13</sup> Michael Walsh,<sup>14</sup> Kerstin Westman<sup>6</sup> for the European Vasculitis Study Group

- Cohorte prospective multicentrique de **535** patients

Cause of death	<1 Year		>1 Year	
	Primary cause	Contributing factor	Primary cause	Contributing factor
Active vasculitis	11 (18.6)	17 (28.8)	6 (8.1)	7 (9.5)
Pulmonary haemorrhage	6		2	
<b>Infection</b>	<b>28 (47.5)</b>	31 (52.5)	<b>15 (20.3)</b>	23 (31.1)
Pneumonia	15		8	
Sepsis	8		7	
CMV	2			
PCP	3			
<b>Cardiovascular</b>	<b>9 (15.3)</b>	11 (18.6)	<b>19 (25.7)</b>	21 (28.4)
Myocardial infarction	2		4	
Cerebrovascular accident	2		2	
Pulmonary embolus	2			
Sudden death	1		3	
Malignancy	0 (0)		16 (21.6)	18 (24.3)
Solid organ			12	
Haematological			4	
Miscellaneous	6 (10.2)		9 (12.2)	
Pulmonary fibrosis	3		3	
Unknown	5 (8.5)		9 (12.2)	
Total	59		74	

# Conclusion

---

- Les hémorragies intra-alvéolaires révèlent des **maladies graves** et sont associées à une **mortalité élevée** (30-50%) quand elles nécessitent une admission en réanimation
- Des éléments **cliniques et paracliniques simples** permettent d'apprécier la **probabilité d'HIA immune** avant le résultat des tests immunologiques
- En cas **d'insuffisance rénale aiguë** ou **d'HIA**, un traitement **immunosuppresseur +/- échanges plasmatiques** doit être initié sans délai
- <https://www.vascularites.org/centre-de-reference/>