

Hémorragies intra-alvéolaires : un traitement médical avec utilisation d'agents hémostatiques

Diffuse alveolar hemorrhage: a conservative medical therapy with use of hemostatic agents

J. Renner · J.-V. Schaal · S. Mérat

Reçu le 19 janvier 2013 ; accepté le 15 mai 2013
© SFMU et Springer-Verlag France 2013

Introduction

Le diagnostic d'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) est évoqué devant une triade associant hémoptysie, anémie, et infiltrats pulmonaires radiologiques [1,2]. Cependant, chacun de ces signes peut manquer. Il convient de distinguer l'HIA des autres hémoptysies car leur prise en charge diagnostique et thérapeutique est très différente. Il s'agit d'une urgence thérapeutique car elle peut conduire rapidement à une insuffisance respiratoire aiguë asphyxiante avec décès dans 20 à 50 % des cas [1,3]. Nous rapportons ici le cas d'une patiente de 59 ans, cirrhotique, hospitalisée pour insuffisance rénale aiguë et ayant présenté au total quatre épisodes d'hémorragies intra-alvéolaires.

Observation

Une patiente de 59 ans était admise aux urgences pour une altération de l'état général avec diarrhées depuis 10 jours. Ses antécédents médicochirurgicaux comprenaient une cirrhose alcoolique Child B 9 (alcoolisme sévère), une hypothyroïdie substituée, une hypertension artérielle, un syndrome dépressif, une hystérectomie et une cure d'événement. Son traitement habituel ne comprenait pas d'antithrombotique. Lors de son admission aux urgences, une insuffisance rénale aiguë oligoanurique et une insuffisance hépatocellulaire (sans facteur déclenchant initial, éthanolémie négative) étaient mises en évidence. À 12 heures de l'admission, la patiente était transférée en réanimation devant l'absence d'amélioration de la fonction rénale. L'examen clinique à l'admission objectivait un ictère conjonctival. L'échographie abdominale montrait une hypertension portale (flux portal

hépatopète, voies de dérivation spléno-rénales, splénomégalie 14 cm) et l'absence d'épanchement ascitique. Le bilan biologique retrouvait l'insuffisance hépatocellulaire (facteur V 26 %) avec cholestase (bilirubine totale 90 µmol/L, bilirubine conjuguée 34 µmol/L, GGT 126 U/L, PAL 160 U/L) et cytolysé hépatique (ASAT 47 U/L, ALAT 15 U/L), ainsi que l'insuffisance rénale (urée 26,5 mmol/L, créatinine 258 µmol/L, clairance de la créatinine MDRD estimée à 18 mL/min). Il existait une hypoalbuminémie sévère à 26,2 g/L, des troubles de l'hémostase (TP 38 %, TCA 1,44 fois le témoin) ainsi qu'une bicytopenie (hémoglobine 9,2 g/dL, plaquettes 115 x 10⁹/L, globules blancs 5,69 x 10⁹/L).

À 24 heures de l'admission en réanimation, la patiente présentait une insuffisance respiratoire aiguë compliquée de troubles de conscience, nécessitant intubation et ventilation mécanique. Le scanner cérébral était sans particularité. Le scanner thoraco-abdominopelvien mettait en évidence un épanchement pleural bilatéral avec des atelectasies des deux bases, l'absence d'anomalie des axes vasculaires opacifiés, une dysmorphie hépatique avec signes d'hypertension portale, sans anomalie focale du parenchyme hépatique. Suspecté devant la triade infiltrats pulmonaires radiologiques, anémie et aspirations trachéobronchiques hémorragiques, le diagnostic d'HIA était confirmé par la fibroscopie bronchique (muqueuse bronchique œdématisée et lavage broncho-alvéolaire (LBA) hémorragique avec un score de Golde élevé). La prise en charge thérapeutique initiale comportait la correction des troubles de l'hémostase (transfusion de cinq concentrés de globules rouges (CGR) et quatre plasmas frais congelés (PFC) au total), et l'administration de terlipressine intra-veineuse (1 mg/8 h). Une antibiothérapie probabiliste par pipéracilline-tazobactam et ciprofloxacine ainsi que de la noradrénaline, en relais de la terlipressine, étaient introduites devant l'évolution en choc septique. Le bilan étiologique diagnostiquait d'importantes anomalies de l'hémostase (Tableau 1) secondaires à une cirrhose alcoolique et un contexte d'infection pulmonaire débutante. La fibroscopie œsogastroduodénale réalisée ne montrait pas de

J. Renner (✉) · J.-V. Schaal · S. Mérat
Anesthésie et soins intensifs, hôpital d'Instruction des Armées
Bégin, 69, avenue de Paris, F-94160 Saint-Mandé, France
e-mail : julierenner2403@yahoo.fr

varice œsophagienne ou cardiobésitaire mais une gastro-pathie d'hypertension portale, sans saignement actif. L'échocardiographie transthoracique (ETT) ne retrouvait pas d'argument pour un œdème pulmonaire hémodynamique mais montrait une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) à 37 mmHg. Il n'existait pas de protéinurie ni d'argument pour une HIA immunologique. La prise en charge thérapeutique de l'insuffisance rénale était symptomatique et nécessitait une épuration extrarénale par hémofiltration continue 72 heures plus tard.

Aux 7^e, 21^e et 29^e jours, la patiente présentait des hypoxémies sévères sur récurrences cataclysmiques d'HIA associées à des troubles sévères de l'hémostase et à des pneumopathies itératives. Face à ces saignements diffus et réfractaires à notre prise en charge symptomatique, un recours aux agents hémostatiques était initié : antifibrinoly-

tique (acide tranexamique 1 g/6 h) dans un premiers temps, puis facteur VII activé recombinant (rFVIIa) lors des 1^{re} et 3^e récurrences (Tableau 1). Le rFVIIa (Novoseven® [Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark]) était administré en une dose unique de 90 µg/kg (4 mg), et permettait une régression immédiate du saignement puis son tarissement en moins de 36 heures. Les vasopresseurs étaient utilisés avec un objectif double : optimisation circulatoire pour l'insuffisance rénale et traitement de l'HIA (aérosols adrénalinés) lors de la 3^e récurrence. Enfin, une antibiothérapie était initiée lors des pneumopathies à *Staphylococcus aureus* multisensible puis à *Escherichia coli*. Cette prise en charge thérapeutique permettait à chaque fois la résolution des HIA avec extubation au 34^e jour et arrêt des aérosols d'adrénaline au 38^e jour. Au total la patiente était transfusée de 14 PFC et 25 CGR. Par ailleurs, l'évolution était marquée par l'installation d'une

Tableau 1 Résultats des examens complémentaires et des thérapeutiques utilisées à chaque épisode d'HIA.

	Épisode n°1 2 ^e jour	Épisode n°2 7 ^e jour	Épisode n°3 21 ^e jour	Épisode n°4 29 ^e jour
Hémogramme				
Hémoglobine (g/dL)	7,3	6,8	8,1	7,6
Plaquettes (x 10 ⁹ /L)	101	49	88	89
Hémostase				
Taux de prothrombine (%)	35	30	41	40
Temps de céphaline activé (malade/témoin)	1,5	1,85	1,6	1,86
Fibrinogène (g/L)	1,84	2,9	1,54	2,13
Gaz du sang artériel				
Température en °C	36,6	37,1	36,1	37
pH	7,16	7,24	7,4	7,43
PaO ₂ (mmHg)	102	64,8	58,8	109
PCO ₂ (mmHg)	37,8	29,7	36,9	36,1
HCO ₃ (mmol/L)	13,1	12,4	24,6	24
Lactates (mmol/L)	4,5	3,6	1,1	1,8
FiO ₂ (mmol/L)	100	60	50	70
Pneumopathie : germe identifié	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Transfusion				
CGR (unité)	5	6	2	3
PFC (unité)	4	4	2	2
Vasopresseur systémique				
Terlipressine*	1 mg/8 h, 6 j	1 mg/8 h, 1 j	-	-
Noradrénaline*	Maximum 3 mg/h, 2 j	-	-	-
Acide tranexamique	1 g/6 h, 1 j	1 g/6 h, 5 j	1 g/6 h, 1 j	1 g/6 h, 1 j
Facteur VII activé	-	90 µg/kg, 1 inj	90 µg/kg, 1 inj	90 µg/kg, 1 inj
Aérosols d'adrénaline	-	-	-	1 mg/8 h, 11 j
Ventilation mécanique	J2-J15		J21-J35	
* posologie, durée en jours				
** posologie, nombre d'injections				
Concentrés de globules rouges (CGR), plasmas frais congelés (PFC), injection (inj), jour (j).				

insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse séquentielle chronique poursuivie en service de néphrologie où la patiente était transférée.

Discussion

Les HIA diffuses correspondent à l'extravasation de sang au niveau de la microcirculation pulmonaire acinaire, atteignant de manière relativement homogène l'ensemble des poumons, et aboutissant au comblement des alvéoles [1]. L'hémoptysie qui en résulte dans 60 % des cas est à distinguer de l'hématémèse et d'un saignement de la sphère ORL. Les HIA sont rares mais graves, avec une mortalité proche de 50 % lorsque la ventilation mécanique est requise [1,3]. Les multiples étiologies d'HIA sont classiquement divisées en HIA d'origine immune et celles d'origine non immune [1]. Les premières sont dominées par les vascularites des vaisseaux de petit calibre, les collagénoses et la maladie des anticorps antimembrane basale glomérulaire. Les HIA d'origine non immune sont dominées par les cardiopathies gauches, le rétrécissement mitral, l'HTAP, les troubles de l'hémostase, les infections (aspergilloses invasives, pneumopathies) et les formes idiopathiques [4]. Les manifestations cliniques d'une HIA diffuse patente ne sont pas spécifiques. La présentation typique de l'HIA associe hémoptysies, opacités ou infiltrats alvéolaires pulmonaires à l'imagerie thoracique, et anémie de constitution rapide [1,2]. Mais cette triade est inconstante et l'association de deux de ces signes doit faire évoquer le diagnostic. L'hémoptysie peut manquer dans les formes graves d'HIA diffuse. Répétée sur plusieurs jours, elle est un signe clinique évocateur. Les signes fonctionnels associés peuvent être une toux sèche, une dyspnée en rapport avec l'inondation alvéolaire et parfois une douleur thoracique. À l'examen physique, en dehors des signes d'insuffisance respiratoire aiguë, l'auscultation révèle des râles crépitants et/ou des ronchii.

Lorsque le diagnostic d'hémoptysie est retenu et domine le tableau clinique, il convient de déterminer si le sang provient de la bronche (hémoptysie maladie) ou de l'alvéole, (hémoptysie symptôme ou hémorragie intra-alvéolaire), car les approches diagnostique et thérapeutique sont très différentes. Ainsi, la fibroscopie bronchique joue un rôle clé, permettant le diagnostic d'HIA qui repose sur l'association d'un saignement diffus, d'un LBA évocateur et l'absence de lésion bronchique. Le LBA peut montrer trois aspects compatibles avec une HIA : un liquide uniformément hémorragique, un liquide rosé avec de très nombreuses hématies en cytologie ou un liquide clair ou grisé avec plus de 20 à 30 % de sidérophages ou un score de Golde supérieur à 20 (score microbiologique variant de 0 à 400 selon la quantité d'hémoxidérine contenue dans 100 macrophages et visualisée après coloration par bleu de Prusse [PERLS]). Lorsque

l'HIA se présente comme une insuffisance respiratoire aiguë avec opacités radiologiques bilatérales, une pneumopathie infectieuse ou un œdème pulmonaire cardiogénique doivent être recherchés en priorité.

Le bilan étiologique comporte un examen clinique minutieux orientant vers des étiologies immunes ou non. Les examens complémentaires doivent comporter un hémogramme, un bilan d'hémostase, un ionogramme sanguin, un peptide natriurétique B, une ETT. Cela permet d'éliminer dans un premier temps des troubles de l'hémostase, une cause cardiaque et un œdème pulmonaire hémodynamique. Dans un second temps, une créatinine, un sédiment urinaire, une protéinurie, un dosage du complément et une recherche d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires, d'anticorps antimembrane basale glomérulaire, et d'anticorps antinucléaires sont réalisés à la recherche d'une des trois principales étiologies d'HIA : les vascularites, la maladie de Goodpasture et les collagénoses [2].

Le tableau clinique et nos investigations nous ont permis de nous orienter vers le diagnostic d'HIA diffuses d'origine multifactorielle : les agressions alvéolaires provoquées par les pneumopathies bactériennes et l'HTAP précapillaire, associées aux troubles de l'hémostase sur cirrhose alcoolique, forment une combinaison de facteurs favorisants. Cette situation n'est pas rare chez le patient de réanimation. Le diagnostic échocardiographique d'HTAP, avec arguments scannographiques, aurait nécessité une confirmation par cathétérisme droit que nous n'avons pas réalisé en raison des troubles de l'hémostase. Prises isolément, les infections pulmonaires sont rarement responsables d'HIA, mais leur diagnostic doit être évoqué car le traitement antibiotique doit être débuté sans attendre. En revanche, dans les HIA non immunologiques, les troubles de l'hémostase peuvent être incriminés en dehors de toute agression alvéolaire [4].

Notre conduite thérapeutique a principalement reposé sur le traitement des anomalies sévères de l'hémostase d'une part et l'utilisation de vasopresseurs par voie systémique et topique d'autre part. Concernant les troubles de l'hémostase, nous avons initié notre prise en charge par la transfusion de produits sanguins labiles, puis par l'utilisation de médicaments hémostatiques devant des HIA diffuses graves. Il pouvait exister une fibrinolyse, complication rare de la cirrhose ; l'acide tranexamique et le rFVIIa ont été utilisés. Or, une méta-analyse récente a montré que les antifibrinolytiques pouvaient réduire la durée des saignements hémoptysiques [5]. L'acide tranexamique inhibe la formation de plasmine, donc limite la dégradation de la fibrine et retarde ainsi la fibrinolyse naturelle. Son administration en intraveineux n'a jamais été évaluée dans les HIA. Administré par voie inhalée à la posologie de 500 mg dans 5 ml trois à quatre fois par jour, l'acide tranexamique avait permis l'arrêt du saignement après la première dose, sans effet indésirable [6]. L'acide tranexamique employé précocement est une

thérapeutique simple, peu onéreuse et qui a montré une réduction significative de la mortalité en traumatologie sans surcroît de complications thrombotiques [7]. Il paraît être une mesure adjuvante intéressante à explorer, que ce soit en intraveineux comme nous l'avons utilisé ou par voie inhalée. Le rFVIIa est un agent prohémostatique initialement développé pour le traitement des hémophiles allo-immunisés [8]. Son activité pharmacodynamique est à l'origine d'une formation locale accrue de facteur Xa, thrombine et fibrine. Dès 2002, une utilisation du rFVIIa était décrite pour le contrôle des HIA immunologiques, sur vascularites et chez l'allogreffé de moelle, et non immunologiques sur leptospirose [9,10]. Elle avait permis une réduction du saignement réfractaire dans une situation critique avec arrêt cardiorespiratoire hypoxique jugé imminent. Ici, son administration intraveineuse à la posologie de 90 µg/kg a permis une diminution rapide du saignement mais n'a pas empêché les récurrences. Le rFVIIa est actuellement décrit comme une éventuelle mesure symptomatique adjuvante lors des saignements réfractaires même s'il n'a jamais démontré son efficacité dans les hémorragies acquises [11]. Par ailleurs, ce traitement coûteux est associé à un risque thrombotique, mais il n'existe pas de données dans la littérature concernant le risque thrombotique lié à l'association entre l'acide tranexamique et le rFVIIa. Nous n'avons pas constaté d'événement thrombo-embolique durant le séjour en soins intensifs, malgré les arrêts itératifs des injections d'héparine à visée thromboprophylactique. Nous avons eu recours à la ventilation mécanique pour pallier l'hypoxémie, sans rencontrer de difficultés ventilatoires par ailleurs. C'est au terme de cette prise en charge que nous avons pu constater la résolution des HIA, en totalisant trois récurrences hémorragiques au cours du séjour.

Conclusion

L'HIA est une pathologie rare mais grave. L'approche thérapeutique doit être guidée par l'étiologie sous-jacente et doit rechercher et corriger précocement tout trouble de l'hémos-

tase. Un recours aux techniques d'hémostase issues du traitement des chocs hémorragiques, comprenant notamment l'utilisation des antifibrinolytiques et du facteur VII activé recombinant, peut être envisagé en cas d'HIA diffuses graves secondaires à des troubles de l'hémostase d'origine cirrhotique et réfractaires aux traitements usuels.

Conflit d'intérêt : les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

Références

1. Lara AR, Schwarz MI (2010) Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 137:1164–71
2. Cottin V (2006) Hémorragies alvéolaires. *Rev Mal Respir* 23:5S31–5S38
3. Heslet L, Nielsen JD, Levi M, et al (2006) Successful pulmonary administration of activated recombinant factor VII in diffuse alveolar hemorrhage. *Crit Care* 10:R177
4. Parrot A, Picard C, Fartoukh M, et al (2005) Hémorragies intra-alvéolaires. Diagnostic et traitement. *Réanimation* 14:614–20
5. Prutsky G, Domecq JP, Salazar CA, et al (2012) Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD008711
6. Solomonov A, Fruchter O, Zuckerman T, et al (2009) Pulmonary hemorrhage: A novel mode of therapy. *Respir Med* 103:1196–200
7. Shakur H, Roberts R, Bautista R, et al (2010) Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 376:23–32
8. Macdonald JA, Fraser JF, Foot CL, et al (2006) Successful use of recombinant factor VII in massive hemoptysis due to community-acquired pneumonia. *Chest* 130:577–9
9. Betensley AD, Yankaskas JR (2002) Factor VIIa for alveolar hemorrhage in microscopic polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1291–2
10. Pastores SM, Papadopoulos E, Voigt L, et al (2003) Diffuse alveolar hemorrhage after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: treatment with recombinant factor VIIa. *Chest* 124:2400–3
11. Lau EM, Yozghatlian V, Kosky C, et al (2009) Recombinant activated factor VII for massive hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Chest* 136:277–81