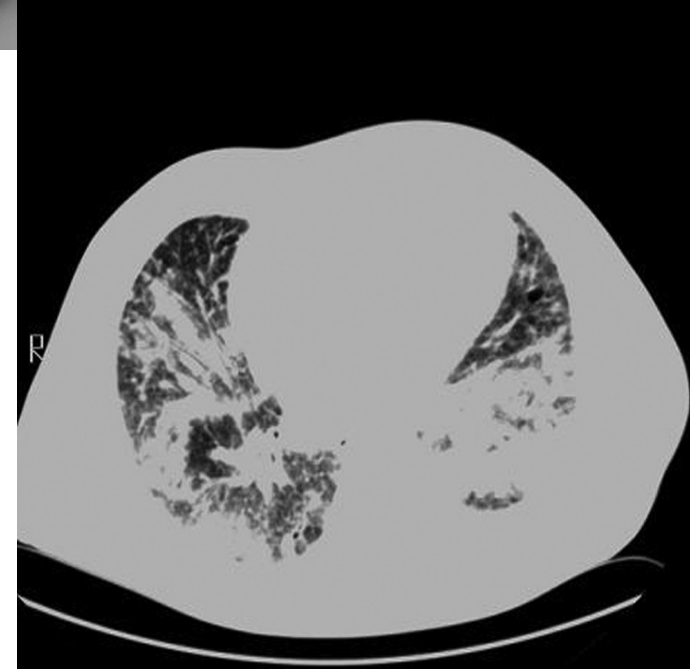


Insuffisance respiratoire sévère révélant  
un adénocarcinome lépidique (ex  
carcinome bronchiolo-alvéolaire)

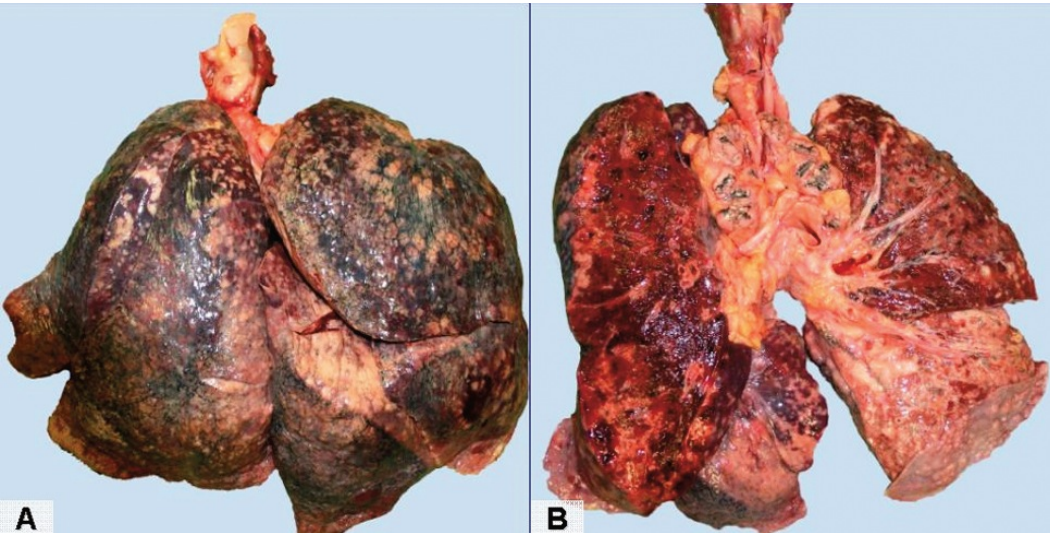
Emmanuel GOMEZ

# Introduction

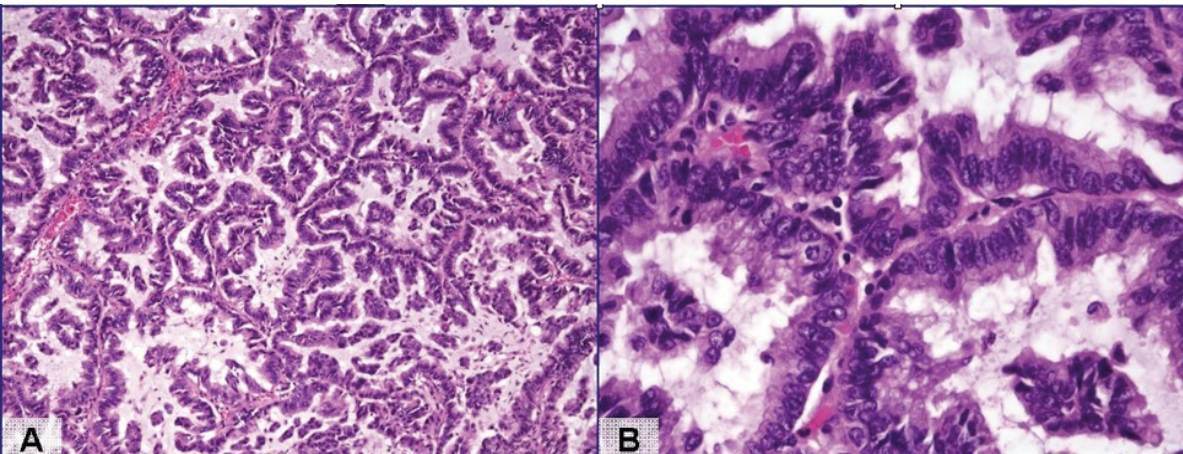
- Homme de 74 ans
- ATCD: coronaropathie et HTA
- Tabagisme à 120 PA sévère; Ø d'exposition professionnelle
- Dyspnée croissante, toux productive depuis 1 mois
- Admission pour DRA modérée
- GDS sou O<sub>2</sub> à 2 l/min: pH:7,46; PaO<sub>2</sub>:49 mmHg; PaCO<sub>2</sub>: 33 mmHg
- Microbiologie: négative
- Ttt: furosémide, Levofloxacine, et CPAP puis TAZO + Vancocine + corticoïdes
- IOT à J6
- Pas de LBA ou biopsie (PaO<sub>2</sub> à 52 mmHg sous PEP 17 cmH<sub>2</sub>O et FiO<sub>2</sub> à 1)
- Arrêt des soins à J30 et décès



# Introduction



Diagnostic post mortem par  
autopsie: adénocarcinome  
pulmonaire avec composante  
CBA prédominant



# respiratoire à l' admission

Période 2007 à 2011; 4 patients admis pour IRA

	Age (an)	Sexe	Tabac (PA)	Pression artérielle (mmHg)	FC (/min)	FR (/min)	pH	PiO2 /FiO2	PaCO2 (mmHg)
Patient 1	48	F	0	117/65	82	33	7,48	102	35
Patient 2	48	M	13	110/70	99	22	7,42	49	38
Patient 3	84	F	0	115/60	120	24	7,42	171	43
Patient 4	70	F	0	170/100	110	32	7,47	147	36

# Patient 1

-Antécédents:asthme, tumeur mucineuse ovarienne, migraine sous Atenolol

-HDLM: dyspnée d'effort, toux persistante, hémoptysie depuis 1 mois et dyspnée croissante

-Prise en charge:

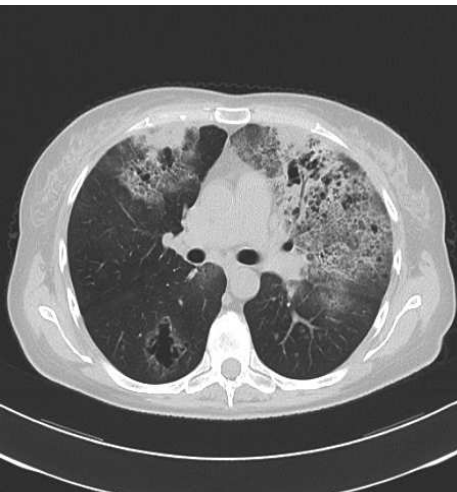
\*pneumopathie alvéolaire diffuse, multi kystique.

\*Bilan microbiologique,VIH, immunologique: négatif

\*Antimicrobien large

\*Echec de VNI et IOT à J1

\*Hypoxémie sévère ( $PaO_2 < 50$  mmHg sous PEP 8 cmH<sub>2</sub>O, NO et FiO<sub>2</sub> à 100%) → ECMO



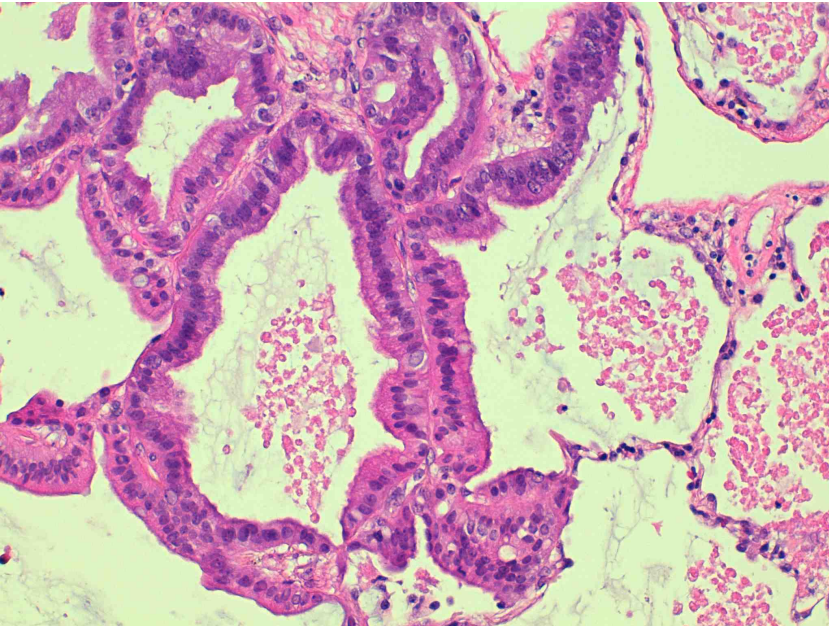
# Patient 1

Evolution

\*Complications multiples: PAVM, HIA et choc septique

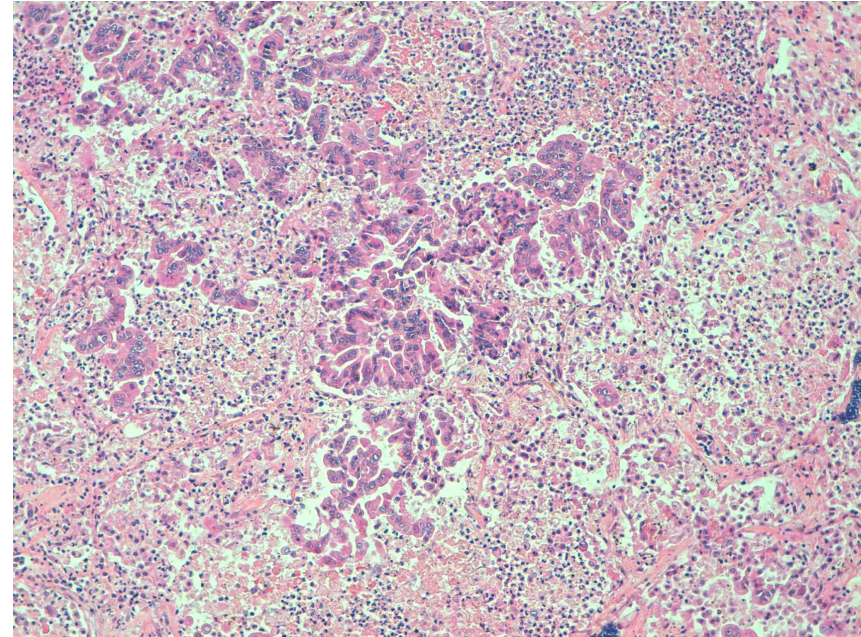
\*Décès à J38

Biopsie post mortem



Grossissement x 20

Autopsie



Grossissement x 10

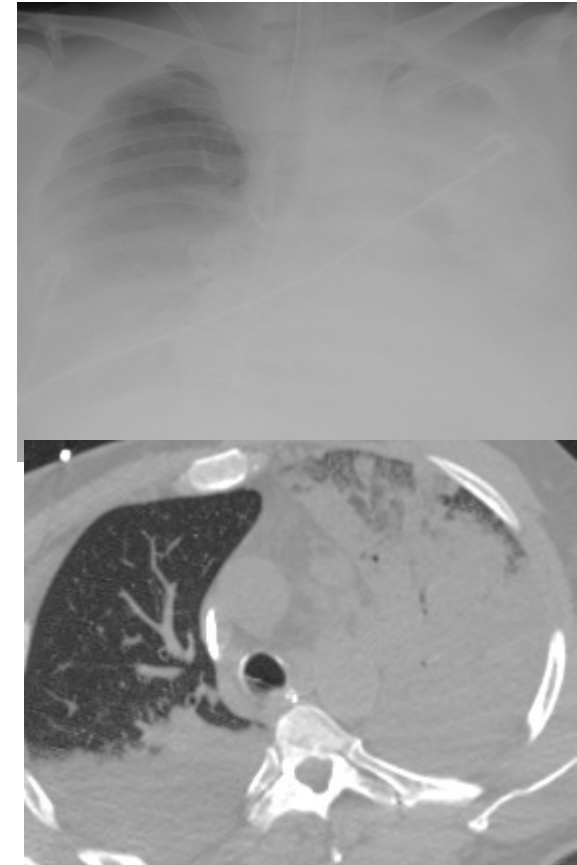
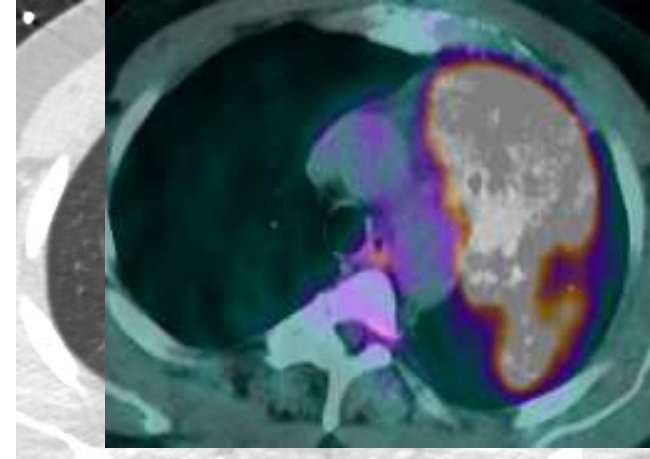
Diagnostic: ADK lépidique mucineux (EGFR -)

# Patient 2

Antécédents: ulcère  
gastrique,  
Cadre en électronique

1 mois avant

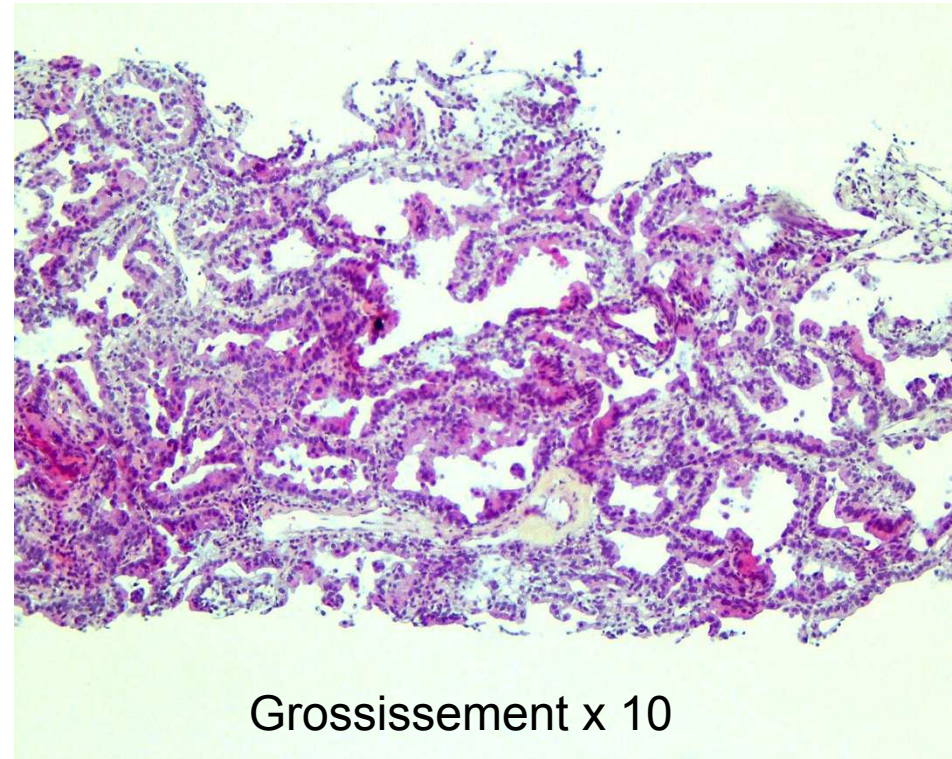
HDLM: dyspnée et toux sèche depuis  
1 mois, diagnostic de pneumopathie  
infectieuse + EP traitées par  
Augmentin\* + Tavanic\*, HBPM  
Fibroskopie: normale, biopsies  
bronchiques: inflammation non  
spécifique  
TEP: hypermétabolisme et extension  
des lésions + ADP



## Patient 2

Prise en charge: pneumopathie  
alvéolaire diffuse  
Bilan microbiologique, VIH et  
immunologique: négatif  
Optiflow: échec, IOT  
Antibiothérapie large  
Hypoxémie sévère → ECMO

Biopsies transthoraciques: ADK lépidique  
mucineux (EGFR -)



Traitement: Erlotinib (Tarceva\*)  
Décès à J11

# Patient 3

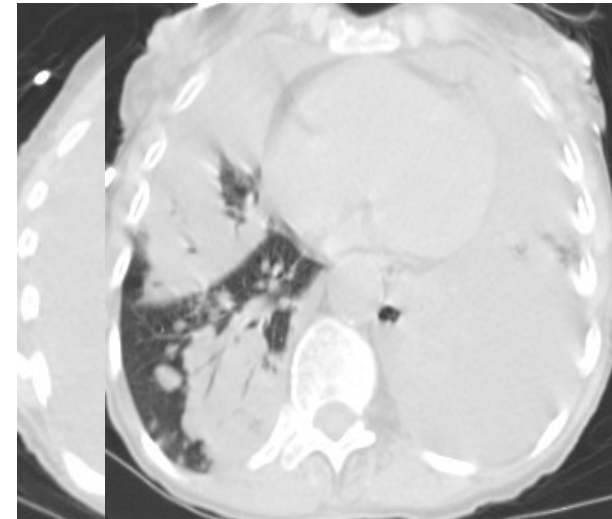
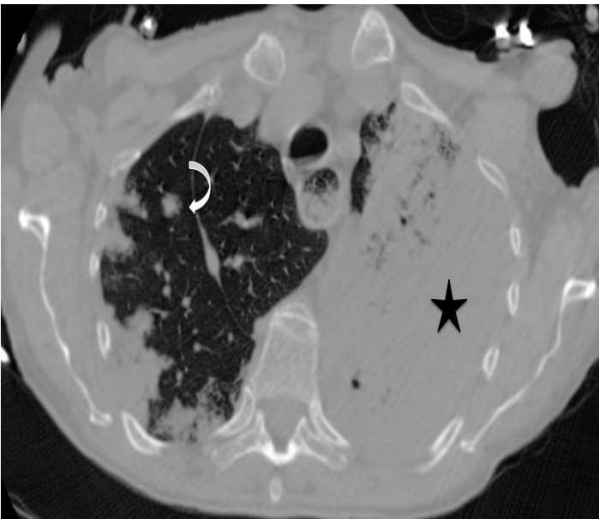
Antécédents: leucémie aiguë myéloïde: abstention thérapeutique

HDLM: depuis 15 mois, dyspnée d'effort, toux expectoration séro-muqueuse et AEG.

Echec d'une antibiothérapie par Amoxicilline

Prise en charge:

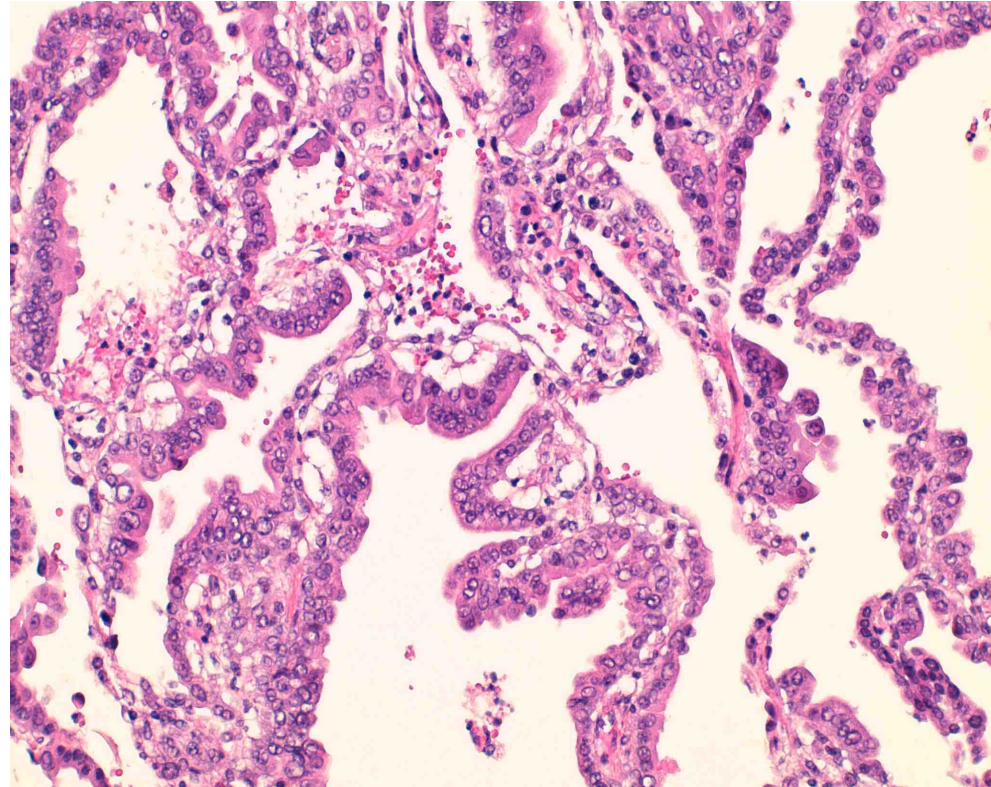
- pneumopathie alvéolaire avec condensations diffuses
- Microbiologie: négative
- antibiothérapie (Ceftriaxone)
- Oxygénothérapie + VNI



# Patient 3

Echec de la VNI  
Limitation thérapeutique  
Décès à 72 heures

Biopsie post mortem par  
thoracotomie



Grossissement x 20

Diagnostic de ADK lépidique mixte  
(EGFR -/HER2 +)

## Patient 4

Antécédents: tuberculose  
pulmonaire et HTA

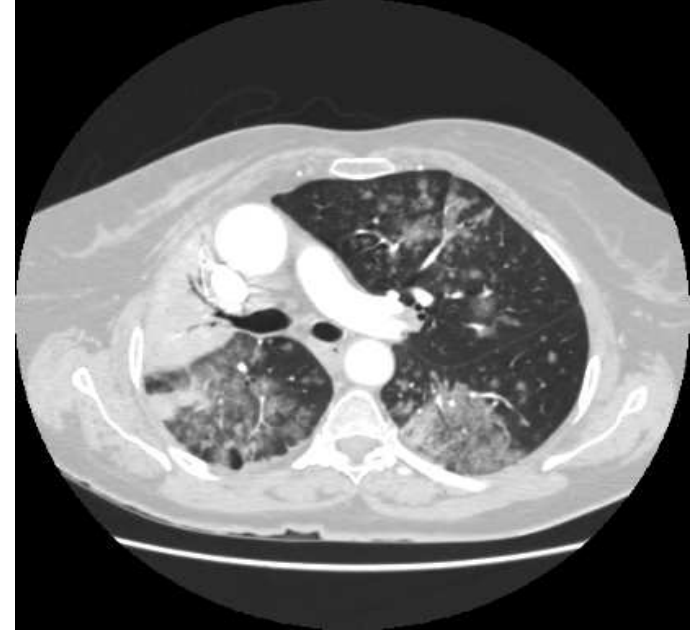
HDLM: dyspnée d'effort, expectoration  
séreuse chronique et notion d'un  
traitement pour un OAP 18 mois avant

Prise en charge:

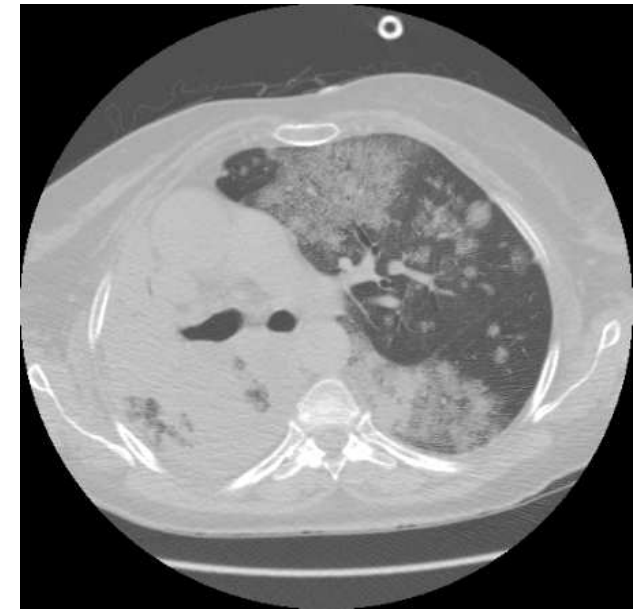
Pneumopathie alvéolaire  
sévère fébrile

Bilan infectieux: négatif

Antibiothérapie: Ceftriaxone  
oxygénothérapie et VNI  
(mauvaise tolérance)



18 mois avant

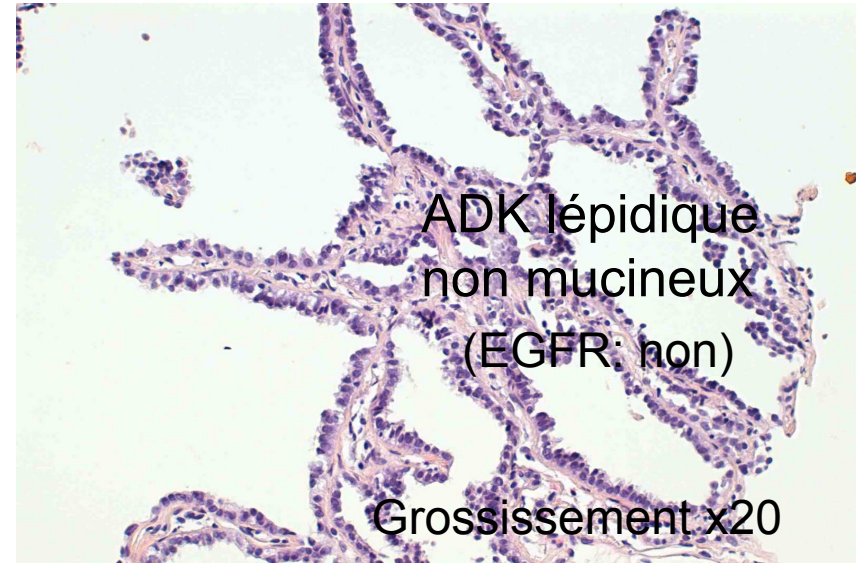


# Patient 4

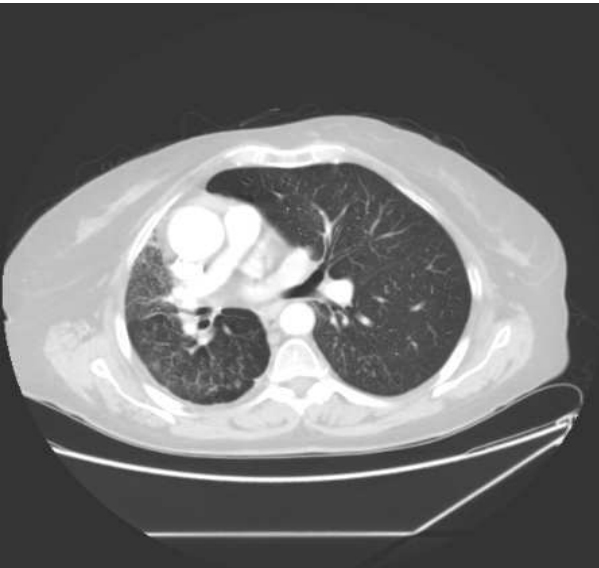
## Biopsie transpariétale

Evolution:

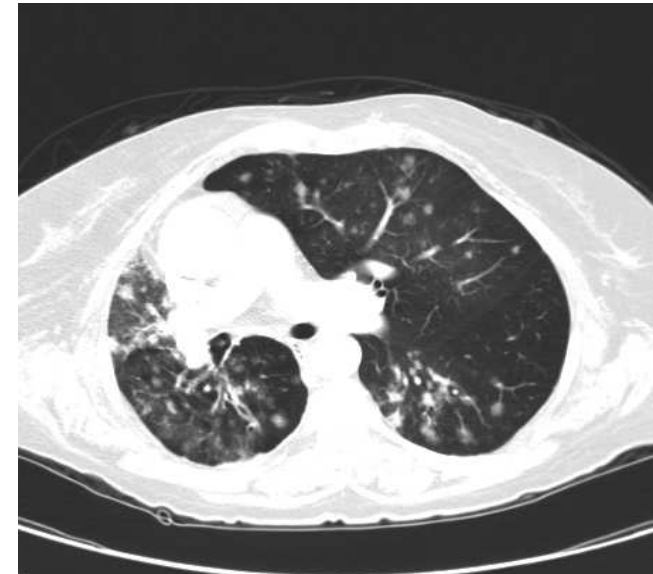
- \*Apyrexie, \*Expectoration séreuse (> 150 ml/j),
- \*Hypoxémie sévère
- \*LBA: cellules ADK



Evolution sous Erlotinib (Tarceva)



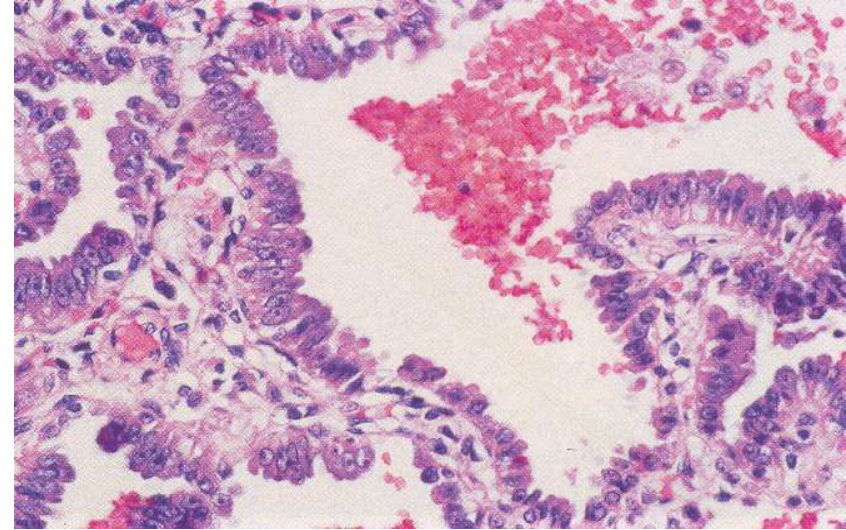
À 5 mois



Rechute à 4 ans

# Aspects généraux

- 1876: 1ère description par Malassez (2 patients âgés de 47 et 50 ans)  
(2 patients âgés de 47 et 50 ans)  
Le terme CBA utilisé par Liebow en 1960 en raison de son origine de l'épithélium bronchiolaire et alvéolaire
- Classification OMS 1999: prolifération uniforme de cellules tumorales le long de la paroi alvéolaire sans signe d'invasion stromale, vasculaire ou pleurale et conservant une architecture normale du poumon
- Pas de modification en 2004
  - Progression lépidique et aérogène expliquant la multifocalité
  - Type mucineux, non mucineux et mixte



## Problèmes du CBA:

- tumeur pulmonaire périphérique solitaire avec une survie à 5 ans de 100%
- ADK faiblement invasif
- ADK invasif sous type mixte
- CBA mucineux et non mucineux
- tumeurs diffuses (survie très faible)

-Liebow, *Adv Intern Med* 1960

-Travis et al, *histological typing of lung and pleural tumors* Berlin; Springer 1999

-Travis et al, *WHO classification of tumors* Lyon 2004

# International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma

Nouvelle classification  
antérieurement CBA

- ADK in situ, non mucineux ou rarement mucineux
  - ADK avec invasion minime, non mucineux ou rarement mucineux
  - ADK à prédominance lépidique non mucineux
  - ADK invasif prédominant avec quelque composante lépidique
- ~~Nouvelle classification CBA~~  
antérieurement CBA
- ADK in situ, non mucineux ou rarement mucineux

- CBA pur=ADK in situ, lésion pré-invasive
  - lésion unique, périphérique ( $\leq 3$  cm)
  - Aspects radiographique: nodule, « verre dépoli » ou « subsolide »
  - Rarement, nodules multiples ou condensations pneumoniques
- Forme pneumonique =ADK  
prédominance lépidique
- Survie à 5 ans: 100%
  - CBA pur=ADK in situ, lésion pré-invasive

**Définition exige une exérèse tumorale complète**

**Intérêt pronostic**

Travis et al, *Journal of Thoracic Oncology* 2011



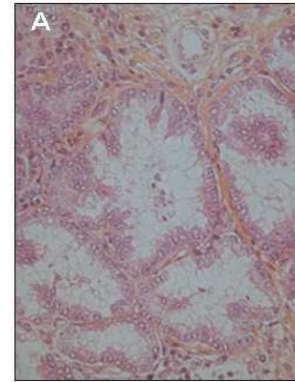


## Virus Jaagsiekte

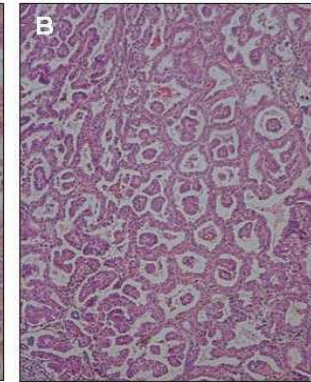
- ADK pulmonaire chez les ovins
- 1825: rapport d'un fermier d'Afrique du Sud (DRA chez les vaches)
- 1915, description initiale de la maladie
- Contagiosité (transmission aérienne)
- 1974: identification des particules virales
- 1999: origine virale formellement établie par inoculation expérimentale (prolifération épithéliale évoluant vers un processus tumoral)

*Similitudes avec la forme  
pneumonique de l'ADK  
humain*

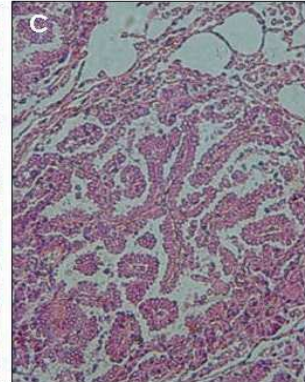
- Clinique (dyspnée croissante, toux, bronchorrhée abondante muqueuse >500 ml/j, anorexie et cachexie)
- Radiographique
- Anatomopathologique (origine cellulaire identique)



CBA



ADK



ADK  
papillaire

Leroux et al, *Vet Res* 2007  
Palmarini et al, *J. Virol* 1999

# Origine virale?

## Rôle du HTLV-1?

- Infection endémique (Afrique, Asie, Caraïbes)
- Paraplégie spastique tropicale
- Uvéïte
- Leucémie à lymphocytes T
- Bronchioloalvéolite chronique à lymphocytes T

## Etude cas contrôle

- Période 2005 – 2008
- 212 patients opérés d'un K du poumon
- 32 ADK
- Dosage d' Ac sérique HTLV-1

HTLV-1	Histological type		Total
	BAC or Ad with BAC	NSCLC without BAC	
Positive	8	0	8
Negative	13	11	24
Total	21	11	32

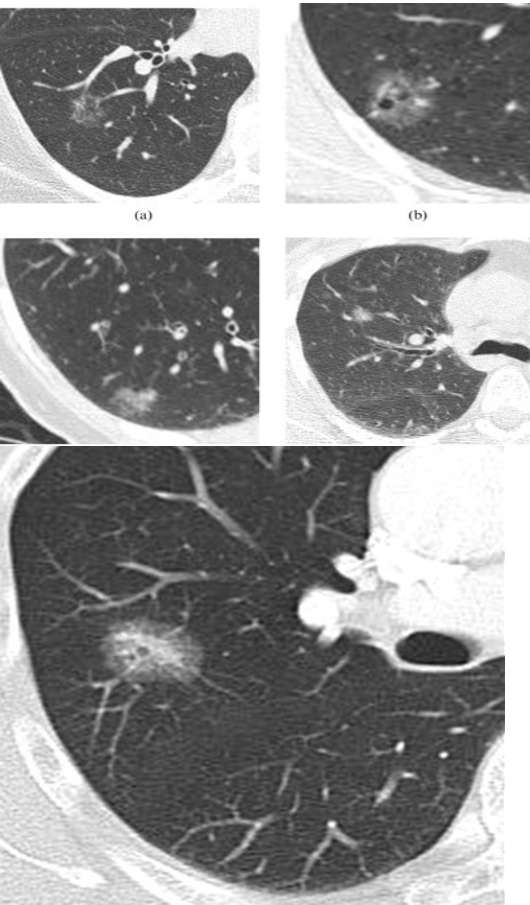
BAC, bronchioloalveolar carcinoma; Ad, adenocarcinoma

Fisher's exact test: p 0.02

# Formes cliniques

## 1) Nodulaire

- plus fréquente
- < 3 cm et pouvant mesurer 10 cm
- asymptomatique (43%)



## 2) Pneumonique

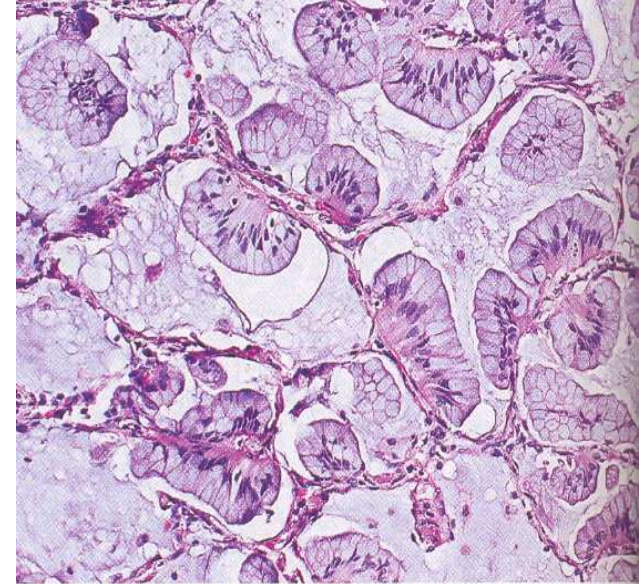
- symptomatique (9 – 47%)
- dyspnée progressive
- toux  $\pm$  expectoration
- hémoptysie rare
- AEG
- râles crépitants (58%)
- hippocratisme digital (< 10%)
- hypoxémie modérée



Wislez et al, *Chest* 2003

# Bronchorrhée

- forme pneumonique
  - souvent tardive, > 100 ml/j
  - troubles hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypochlorémie), insuffisance rénale fonctionnelle
  - sous type mucineux
  - pronostic sombre
- 
- exceptionnelle?
  - 31% dans une série de 52 patients



Psathakis et al, *Respiration* 2011  
Wislez et al, *Chest* 2003

# Insuffisance respiratoire sévère

Insuffisance respiratoire sévère avec nécessité de VM (rare)

5 cas publiés:

-4 cas d'IRA/ atteinte progressive avec shunt intrapulmonaire et hypoxémie réfractaire

5 cas de pneumonie massive chez un japonais de 64 ans

64 ans d'IRA/ atteinte progressive avec shunt intrapulmonaire et hypoxémie



Chetty et al, *Chest* 1997

Fishman HC et al, *Am Rev Respir Dis* 1974

Scully et al, *Case records of Massachusetts*

*General Hospital N Engl J Med* 1996

Kanbayashi et al, *Chest* 1997

Geka 2004

Vishnava et al, *Respiratory Care* 2009

Fishman HC et al, *Respiratory Care* 1974

# Insuffisance respiratoire sévère

	Age (an)	Sexe	Tabac (PA)	PaO2/FiO2	PaCO2 mmHg	VM	Evolution
Scully (N Engl J 1996)	58	M	0	180	30	oui	Décès
Venkata (Respiratory Care 2009)	74	M	120	122	33	oui	Décès
Chetty (Chest 1997)	71	M	30	201	35	oui	Vivant après lobectomie
Fishman HC (Am Rev Respir Dis 1974)	64	M	40	100	62	oui	Décès

VM: ventilation mécanique

# forme diffuse de l'ADK lépidique

- Tumeur à évolution lente
- Progression intra-pulmonaire uni ou bilatérale
- Métastases extra thoraciques: rares
- Bilan d'extension ++++ (rôle du TEP? mucineux -)
- Pronostic > aux autres CBNPC

## Facteurs pronostiques

- sexe féminin, absence de tabac, non mucineux (EGFR et mutation activatrice) (+)
- bronchorrhée, crépitants, mucineux (IGFR et mutation du proto-oncogène K-ras) (-)

## Facteurs pronostiques

Study	Nonmucinous	Mucinous	P Value
Marchetti et al <sup>52</sup>	22/69	0/17	.005
Tam et al <sup>53</sup>	15/19	0/5	.003
Finberg et al <sup>54</sup>	14/30	0/13	.003
Sakuma et al <sup>55</sup>	15/17	2/9	ND
Wislez et al <sup>56</sup>	4/21	0/20	.05
Total Positive (%)	70/135 (45)	2/64 (3.1)	-

Fréquence de mutation EGFR

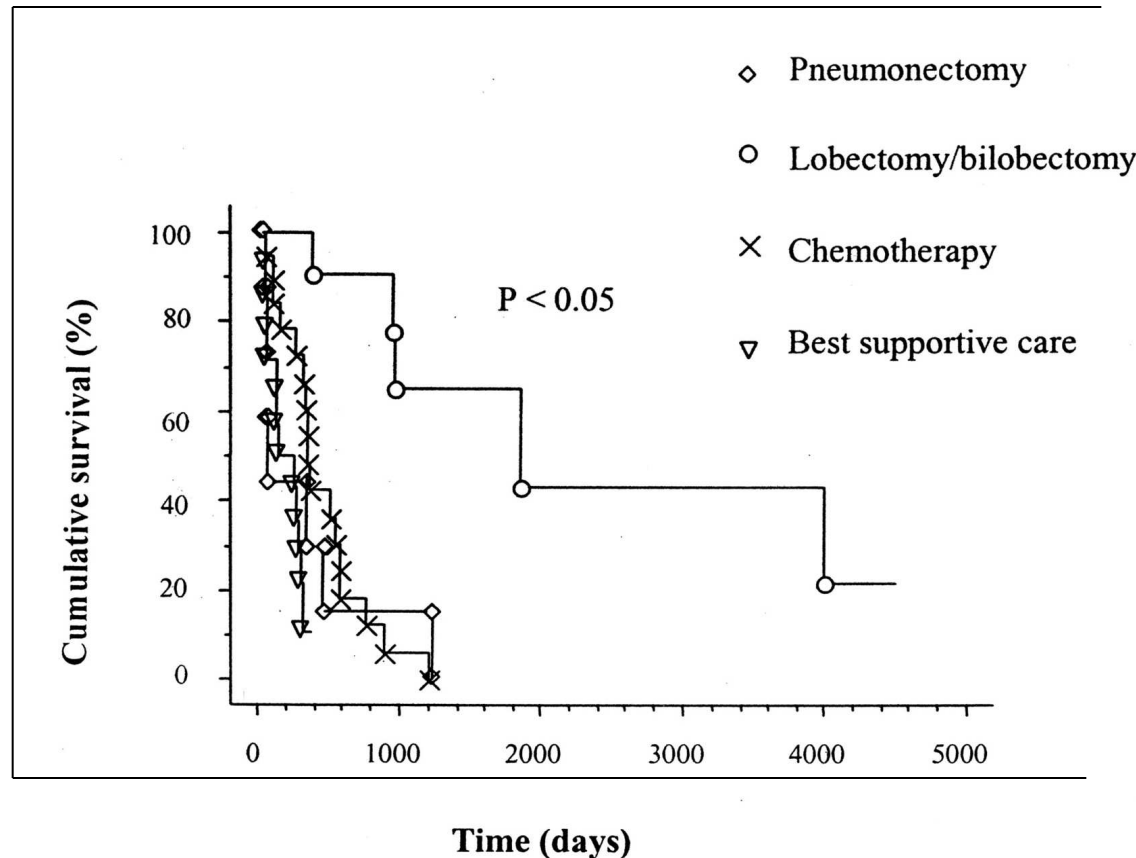
Wislez et al, *Chest* 2003

Garfield et al, *Clinical Lung Cancer* 2008

# Pronostic et perspectives thérapeutiques de la forme diffuse des AEL

Forme pneumonique  
-lobectomie ou pneumectomie  
-chimiothérapie

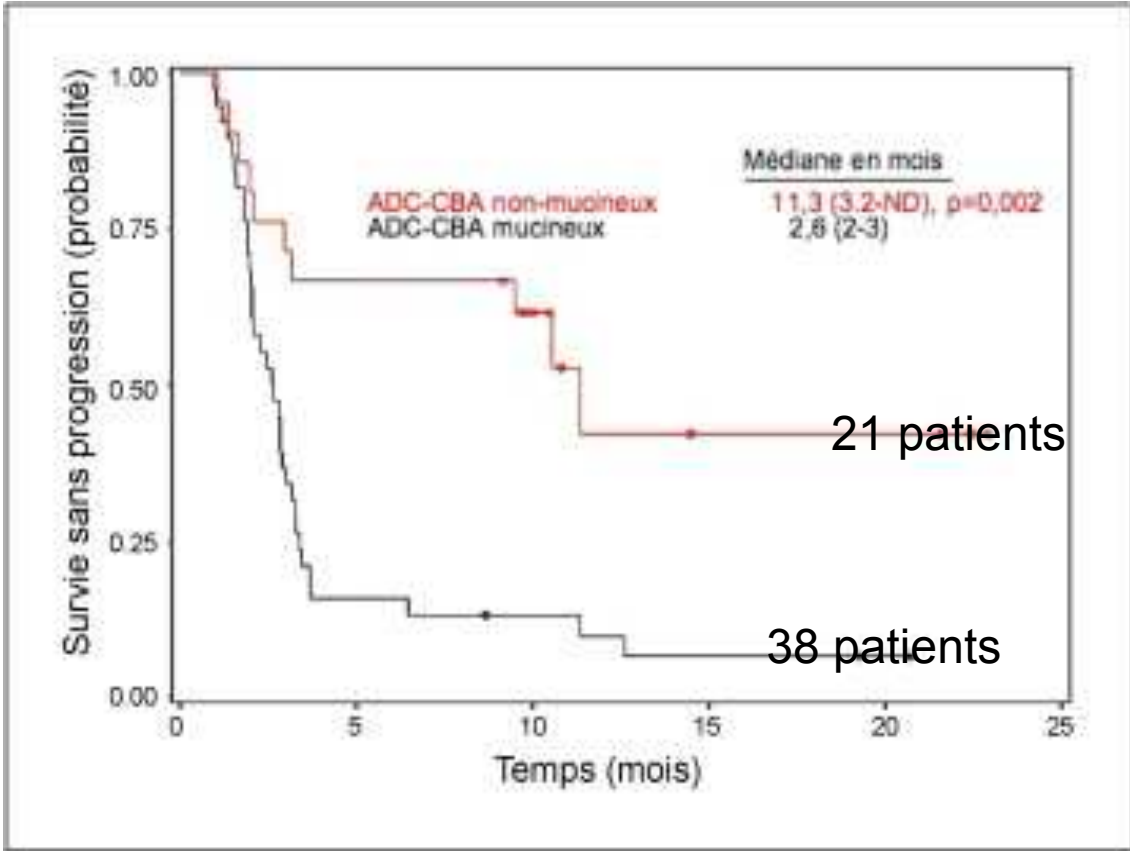
Récidives fréquentes



# Place de la thérapie ciblée dans l'ADK lépidique

Effet du Gefinitib dans les ADK mixte avec composante CBA non opérables (essai de phase II IFCT-0401)

Rôle des Taxanes et Pemetrexed?



# l'ADK lépidique?

Evolution des patients avec un ADK lépidique avant et après transplantation  
Evolution des patients avec un ADK lépidique avant et après transplantation



Impossible d'afficher l'image. Votre ordinateur manque peut-être de mémoire pour ouvrir l'image ou l'image est endommagée. Redémarrez l'ordinateur, puis ouvrez à nouveau le fichier. Si le x rouge est toujours affiché, vous devrez peut-être supprimer l'image avant de la réinsérer.

- Récidives sur le transplant
- Récidives sur le transplant
- Hypothèse sur le 32%

Garver et al, *N Engl J Med* 1999

# Conclusion

- Insuffisance respiratoire grave est rarement rapportée
- Traitement: chirurgie?, rôle de la thérapie ciblée?, des Taxanes?
- Quelle place de la transplantation pulmonaire chez sujets jeunes
- Intérêt des essais cliniques futurs