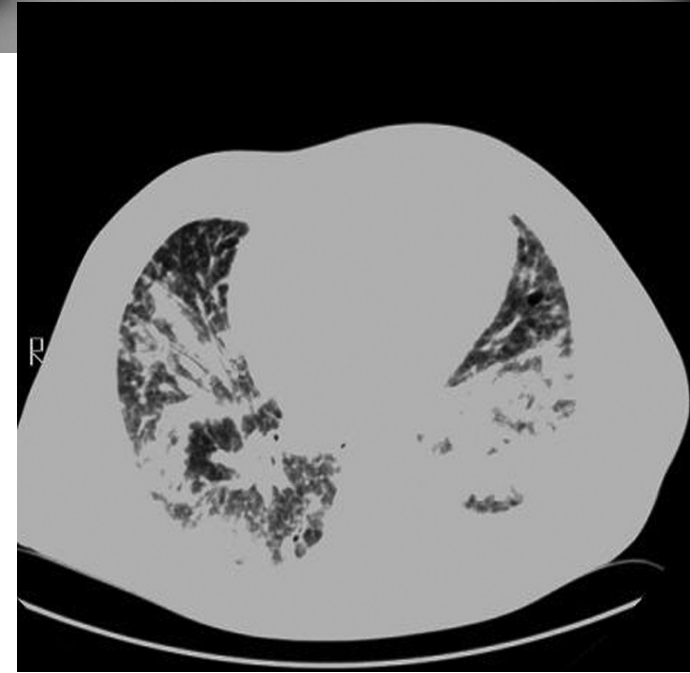


Insuffisance respiratoire sévère révélant un adénocarcinome lépidique (ex carcinome bronchiolo-alvéolaire)

Emmanuel GOMEZ

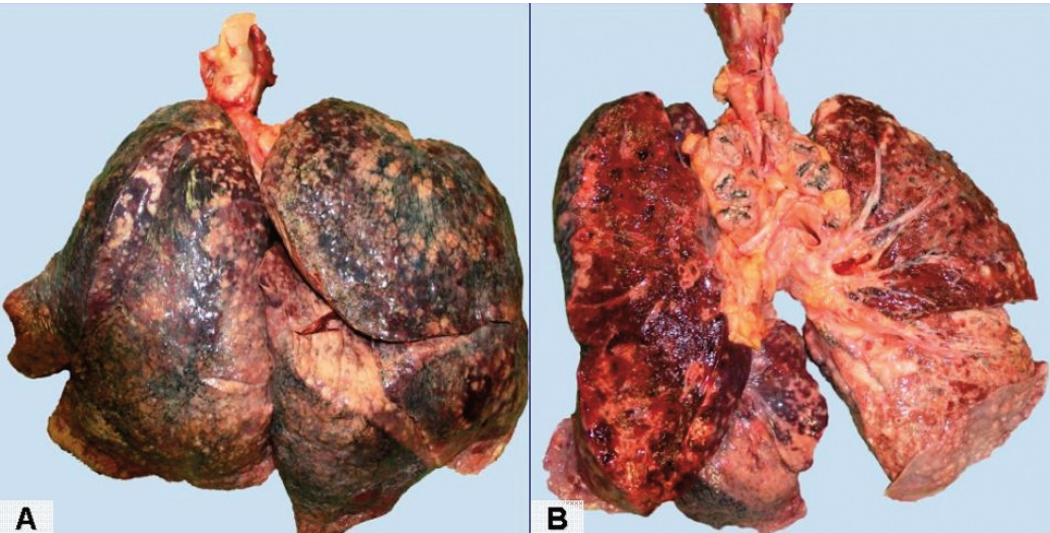
Introduction

- 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 sous O₂ à 2 l/min: pH:7,46; PaO₂:49 mmHg; PaCO₂: 33 mmHg
- Microbiologie: négative
- Ttt: furosémide, Levofloxacine, et CPAP puis TAZO + Vancocine + corticoïdes
- IOT à J6
- Pas de LBA ou biopsie (PaO₂ à 52 mmHg sous PEP 17 cmH₂O et FiO₂ à 1)
- Arrêt des soins à J30 et décès

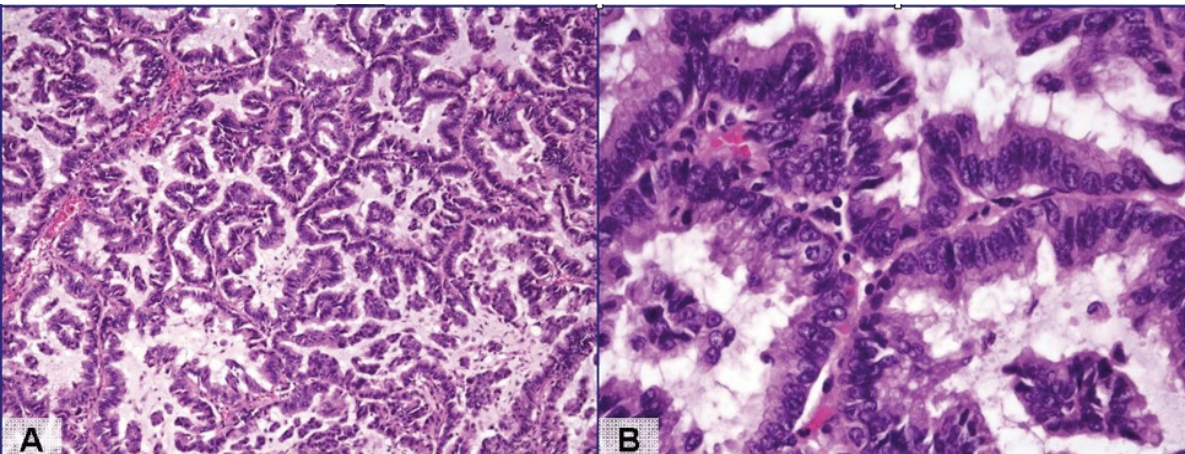


Venkata et al, *Respiratory Care* 2009

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 ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$)

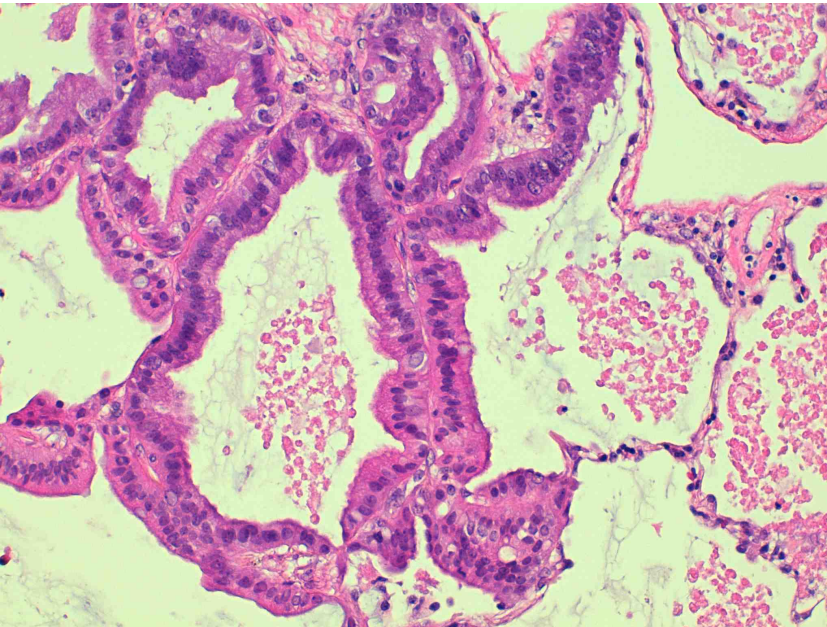


Patient 1

Evolution

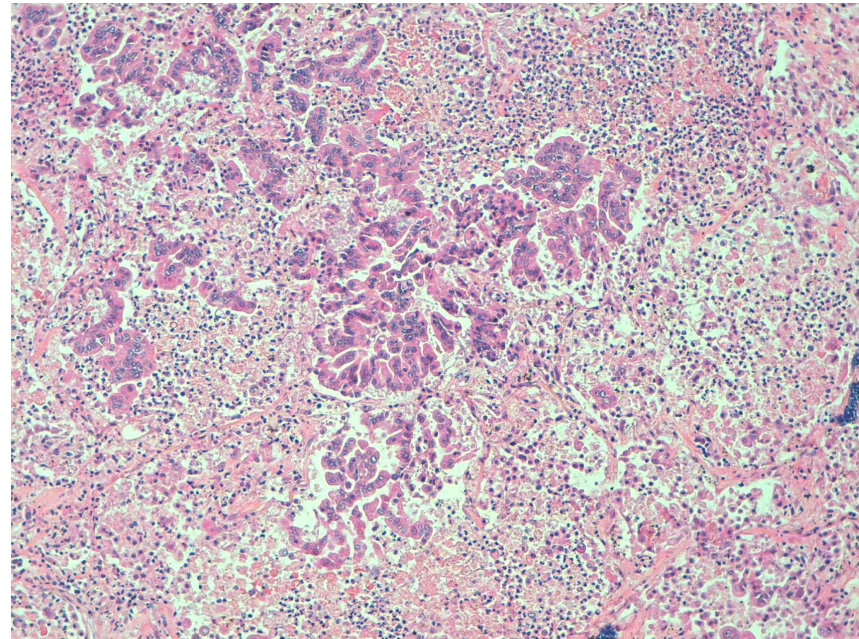
*Décès à J38

Biopsie post mortem



Grossissement x 20

Autopsie



Grossissement x 10

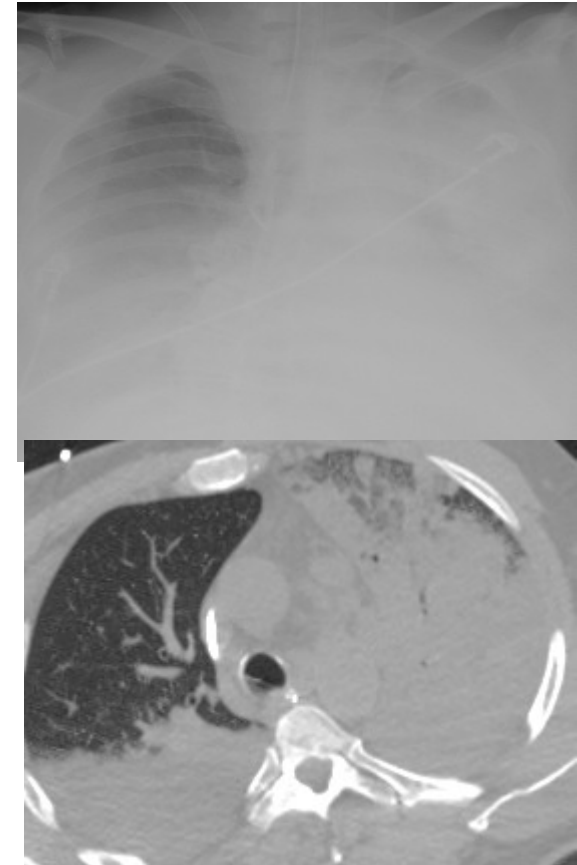
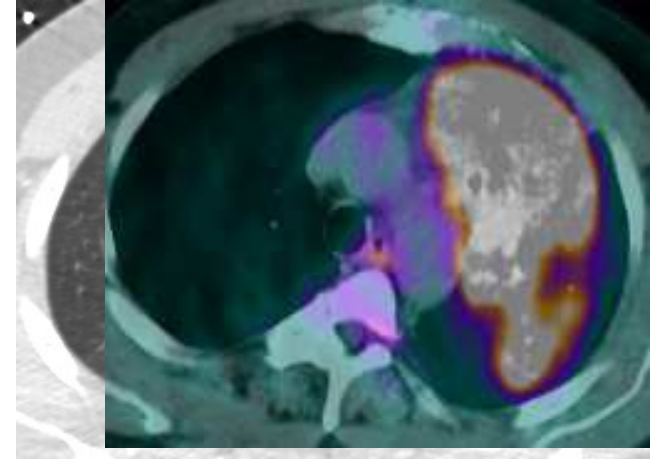
Diagnostic: ADK lépidique mucineux (EGFR -)

Patient 2

Antécédents: ulcère
gastrique,
Cadre en électronique

1 mois avant

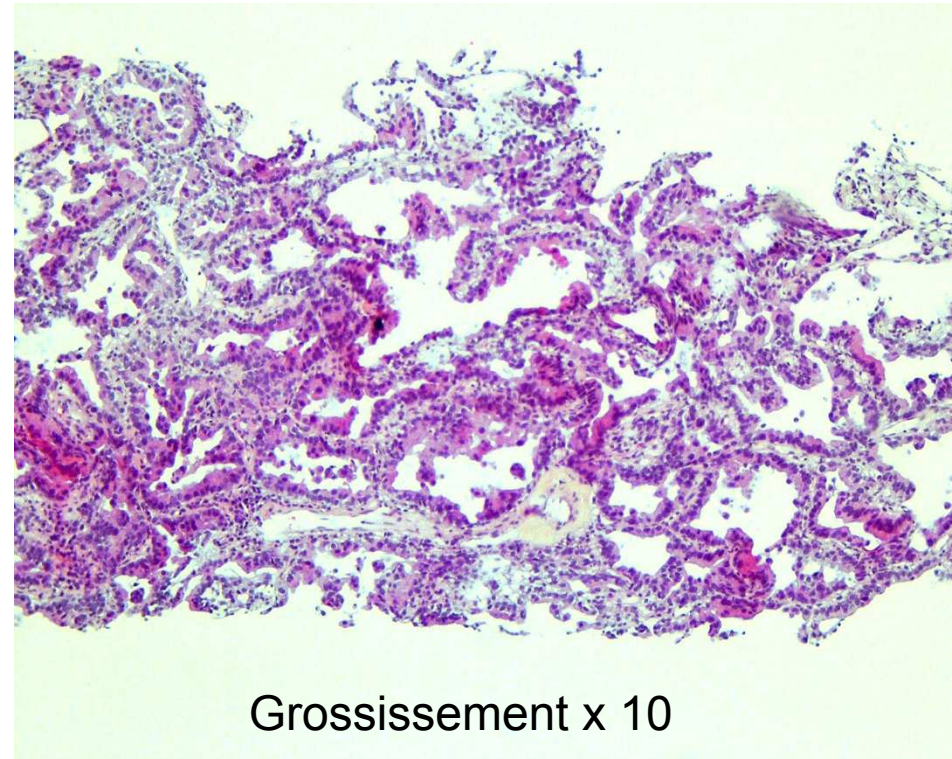
HDLM: dyspnée et toux sèche depuis
1 mois, diagnostic de pneumopathie
infectieuse + EP traitées par
Augmentin* + Tavanic*, HBPM
Fibroscopie: normale, biopsies
bronchiques: inflammation non
spécifique
TEP: hypermétabolisme et extension
des lésions + ADP



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 -)



Grossissement x 10

Traitement: Erlotinib (Tarceva*)
Décès à J11

Patient 3

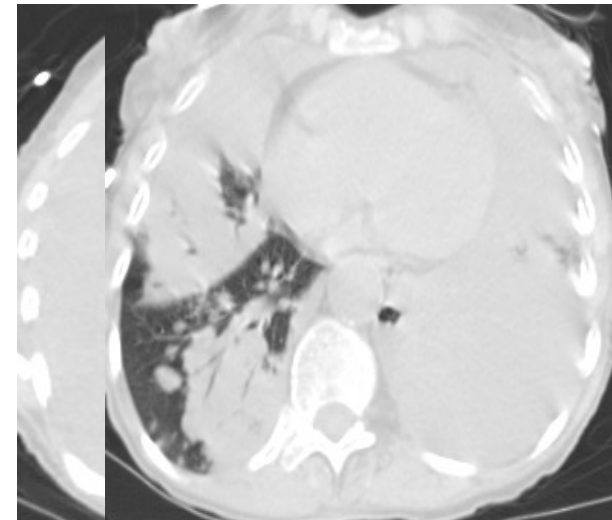
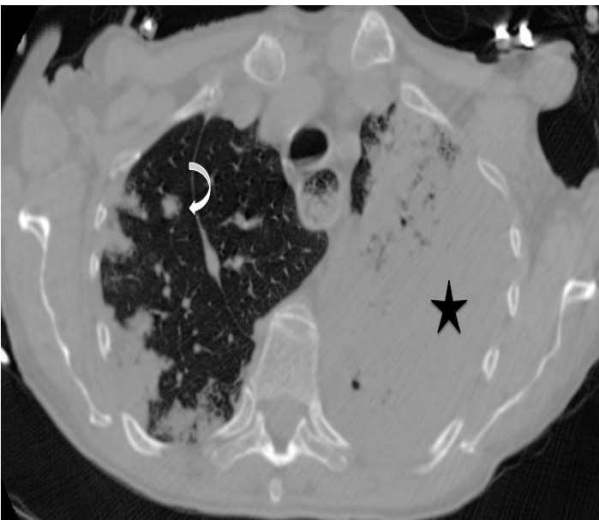
Antécédents: leucémie aiguë myéloïde: abstention thérapeutique

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

Echec d'une antibiothérapie par Amoxicilline

Prise en charge:

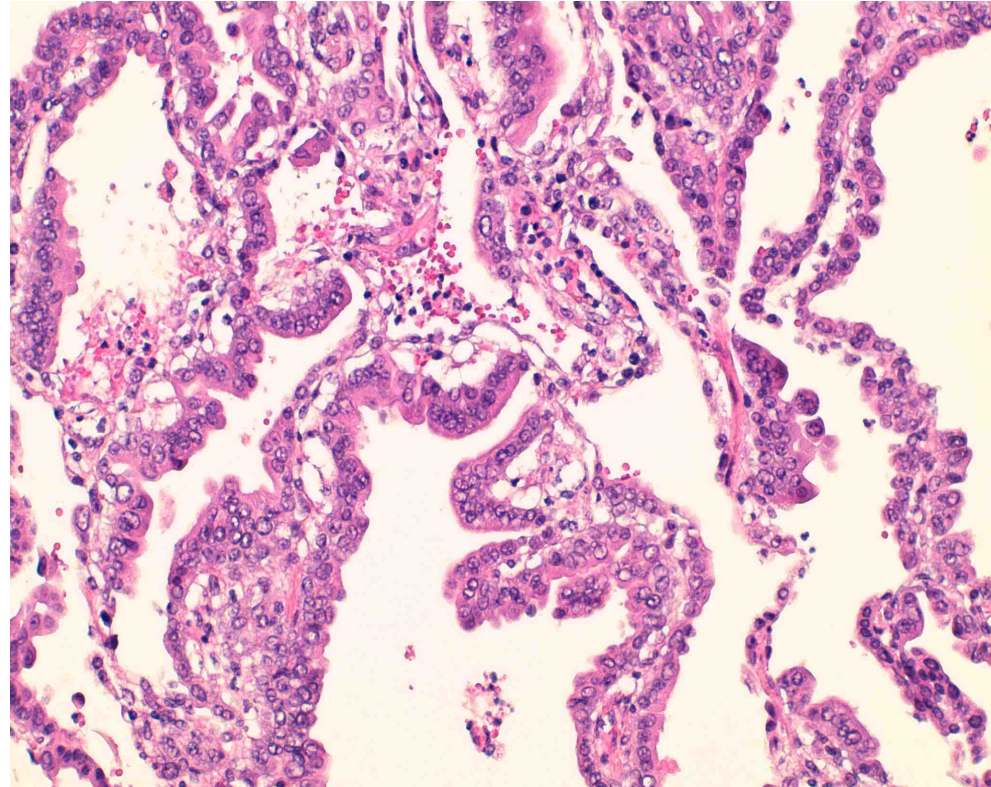
- pneumopathie alvéolaire avec condensations diffuses
- Microbiologie: négative
- antibiothérapie (Ceftriaxone)
- Oxygénothérapie + VNI



Patient 3

Echec de la VNI
Limitation thérapeutique
Décès à 72 heures

Biopsie post mortem par
thoracotomie



Grossissement x 20

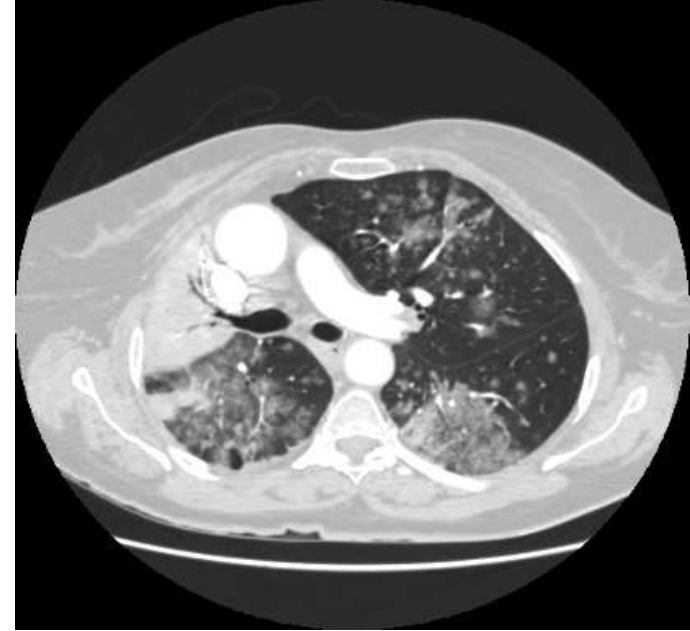
Diagnostic de ADK lépidique mixte
(EGFR -/HER2 +)

Patient 4

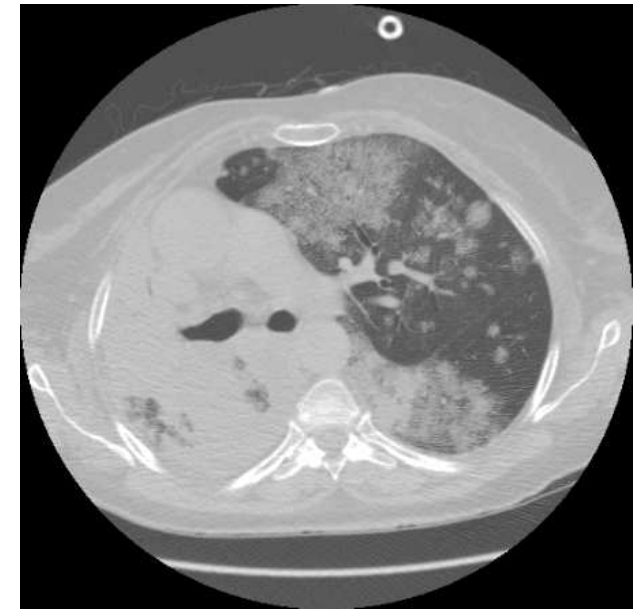
Antécédents: tuberculose
pulmonaire et HTA

HDLM: dyspnée d'effort, expectoration
sérouse 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

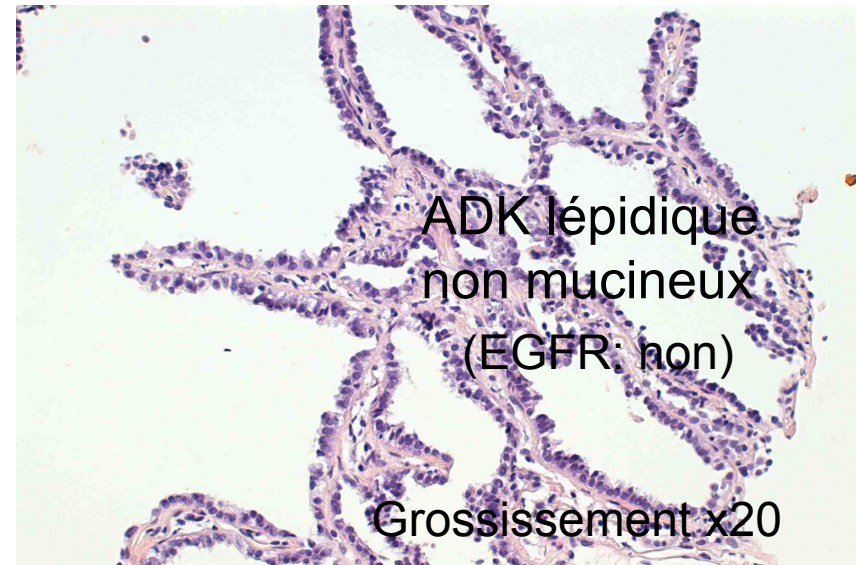


Patient 4

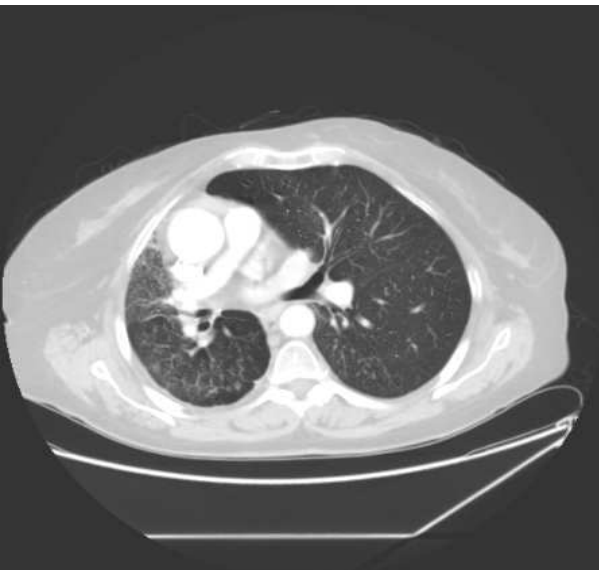
Biopsie transpariétale

Evolution:

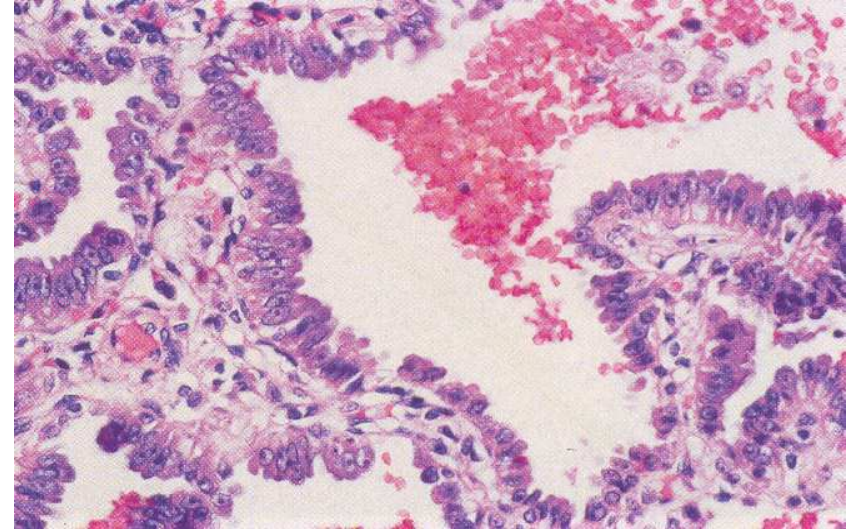
- *Apyrexie, *Expectoration séreuse (> 150 ml/j),
- *Hypoxémie sévère
- *LBA: cellules ADK



Evolution sous Erlotinib (Tarceva)



Aspects généraux



prolifération uniforme de cellules alvéolaires sans signe d'invasion atromatose sans signe d'invasion et sans altération architecturale normale du parenchyme

- Progression rétrograde et aérologène 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 non mucineux (ex CBA non mucineux)
- ADK invasif prédominant avec prédominance mucineuse (ex CBA mucineux)
- ADK in situ, non mucineux ou rarement mucineux

-CBA pur=ADK in situ, lésion pré-invasive

-lésion unique, périphérique (≤ 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-

Définition exige une exérèse tumorale complète

Intérêt pronostic

Travis et al, *Journal of Thoracic Oncology* 2011

associations fortuites

- cellules bronchiolaires

- expositions aux métaux radioactifs

- Rôle génétique?

Zell et al, *J Clin Oncol* 2005



Virus Jaagsiekte

- ADK pulmonaire chez les ovins
- 1825: rapport d'un fermier d'Afrique du Sud (DRA chez les vaches)

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

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

- Clinique (dyspnée croissante, toux, bronchorrhée abondante muqueuse >500 ml/j, anorexie et cachexie)
- Radiographique
- Chaque (physiologie croissante, toux, bronchorrhée abondante)

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.

CBA

ADK
acinaire

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

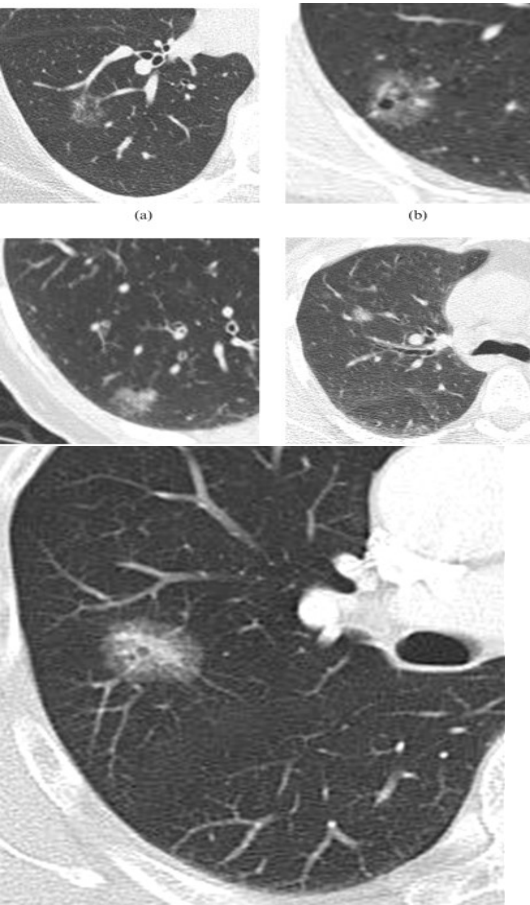
BAC, bronchioloalveolar carcinoma; Ad, adenocarcinoma

Fisher's exact test: p 0.02

Formes cliniques

1) Nodulaire

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



2) Pneumonique

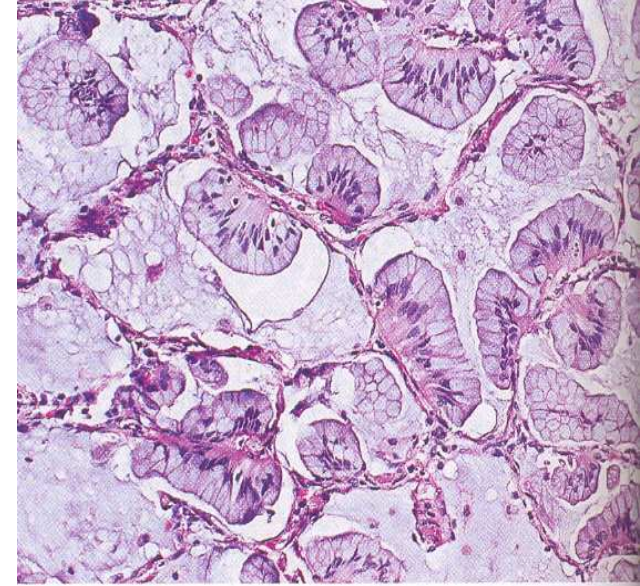
- symptomatique (9 – 47%)
- dyspnée progressive
- toux $\pm$ expectoration
- hémoptysie rare
- AEG
- râles crépitants (58%)
- hippocratisme digital (< 10%)
- hypoxémie modérée



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

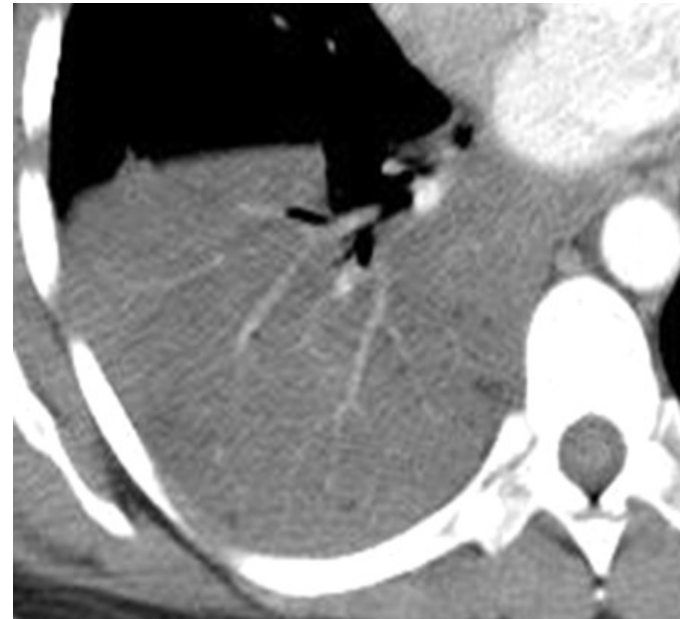
Insuffisance respiratoire sévère avec nécessité de VM (rare)

5 cas publiés:

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

5 cas publiés:

- 4 cas 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*

Karthy et al, *Chest* 1997

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

Vishnukumar et al, *Respiratory Care* 2009

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	Mort Vivante après lobectomie
Fishman HC (Am Rev Respir Dis 1974)	64	M	40	100	62	oui	Décès

VM: ventilation mécanique

forme diffuse de l'ADK lépидique

- Tumeur à évolution lente
- Progression intra-pulmonaire uni ou bilatérale à évolution lente
- Métastases intra-thoraciques unilatérales
- Métastases extra-thoraciques: rares
- Bilan d'extension ++++ (rôle du TEP?)

Facteurs pronostiques

Facteurs pronostiques



Wislez et al, *Chest* 2003

Wasfeld et al. *Chest* 2013;143:1033-1041. doi:10.1378/chest.12-1001.

Pronostic et perspectives thérapeutiques de la forme diffuse et localisée des tumeurs

Forme pneumonique

-lobectomie ou pneumectomie

Forme pneumonique

-lobectomie ou pneumectomie

Récidives fréquentes

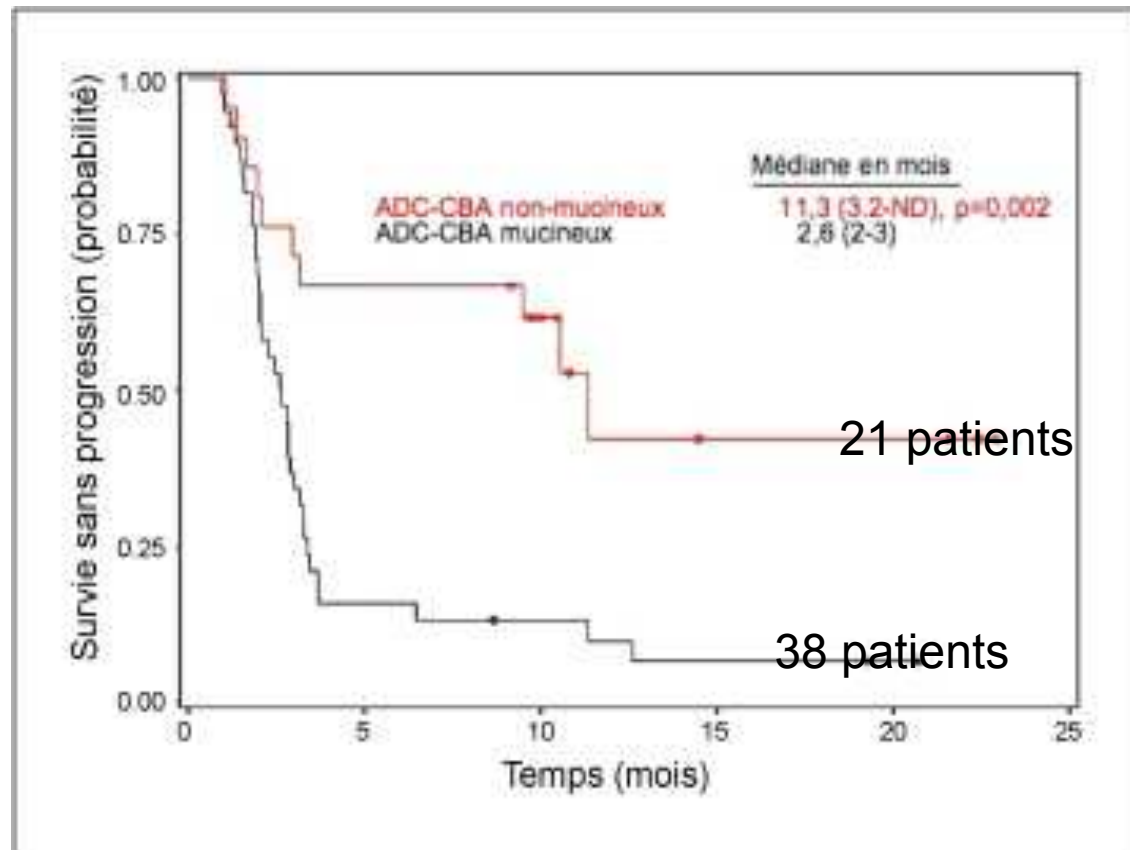


Impossible d'afficher l'image. Votre ordinateur manque peut-être de mémoire pour ouvrir l'image ou l'image est endommagée. Redémarrez l'ordinateur, puis ouvrez à nouveau le fichier. Si le x rouge est toujours affiché, vous devrez peut-être supprimer l'image avant de la réinsérer.

Place de la thérapie ciblée dans l'ADK lépidoïde

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

Rôle des Taxanes
et Pemetrexed?



I' ADK lépidique?

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

PATIENT NO.	AGE/SEX*	HISTOLOGIC† FINDINGS	RISK FACTORS	TYPE OF CONVENTIONAL THERAPY (DATE)‡	RECURRENCE AFTER CONVENTIONAL THERAPY (DATE)	TYPE OF LUNG TRANSPLANT (DATE)§	MONTHS WITH NO EVIDENCE OF DISEASE AFTER TRANSPLANTATION	RECURRENCE AFTER TRANSPLANTATION (DATE)
1	40/F	M-	None	Lobectomy (5/93)	Yes (9/93)	Double (12/93)	39	Yes (3/97)
2	33/F	M-	None	Pneumonectomy (9/92)	Yes (8/93)	Single (2/94)	56	No
3	47/M	M+	None	Double lobectomy (8/90)	Yes (1/92)	Double (4/94)	48	Yes (5/98)
4	52/M	M-	Smoked cigarettes (36 pack-years)	None	—	Double (2/95)	43	No
5	48/F	M+	None	Pneumonectomy (11/94); external-beam radiation (50 Gy, 2/95)	Yes (4/95)	Single (8/95)	10	Yes (6/96)
6	40/F	M-	None	None	—	Double (12/96)	23	No
7	57/F	M-	None	None	—	Double (11/97)	10	Yes (9/98)

- Récidives sur le transplant
- Hypothèse virale?
- Survie à 5 ans à 52%

Garver et al, *N Engl J Med* 1999

Conclusion

- Hypoxémie est liée à un shunt intra pulmonaire
mauvais pronostic
Diagnostic souvent obtenu en post mortem
- Myxœdèmes diagnostiques: biopsies pulmonaires, biopsies transbranchiques, LBA, cytologie de l'expectoration
Diagnostic souvent obtenu en post mortem
- Métastases diagnostiques: biopsies radiographiques, biopsies transbranchiques, LBA, cytologie de l'expectoration
Traitement: chirurgie?, rôle de la thérapie ciblée?, des Taxanes?
Intérêt? de l'analyse clinique et radiographique
- Quelle place de l'agresseur, rôle de l'antiprolifératoire ciblé chez les jeunes?
- Quel rôle des soins de transplantation pulmonaire chez sujets jeunes
- Intérêt des essais cliniques futurs