

# HEMOSIDEROSE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE DE L'ENFANT

**Nadia Nathan, Jessica Taytard**

L'hémosidérose pulmonaire est une maladie respiratoire rare et sévère correspondant à une hémorragie alvéolaire chronique et/ou avec des exacerbations aiguës. Elle est caractérisée par la triade hémoptysie, carence martiale et opacités alvéolaires radiologiques. Chez l'enfant, elle est encore plus rare, et seules quelques observations sont rapportées dans la littérature. Son étiologie est inconnue à ce jour, même si des hypothèses allergiques, environnementales, génétiques et/ou auto-immunes ont été avancées.

## **Epidémiologie**

La prévalence des hémosidéroses pulmonaires est peu documentée mais certains auteurs l'estiment à 0,24-1,23 par million. Chez l'enfant, seulement de rares cas sont décrits dans la littérature. Le centre de référence des maladies respiratoires rares « RespiRare » a récemment rapporté l'une des rares cohortes pédiatriques avec 25 enfants âgés de 4,3 ans [0,8-14,0] au diagnostic. Une nette prédominance féminine est retrouvée dans la littérature, mais aussi dans cette cohorte, qui comportait 20 filles pour 5 garçons.

## **Diagnostic**

Diagnostic de l'hémorragie alvéolaire

L'hémoptysie est le point d'appel le plus connu dans les hémosidéroses. Cependant, dans notre expérience elle est inconstante car souvent infraclinique ou déglutie chez l'enfant, et le signe clinique le plus fréquemment rencontré est la dyspnée (68%), suivie par la toux, mais les symptômes sont parfois frustrés pendant plusieurs semaines voire mois. Une anémie est quasiment toujours présente au diagnostic, parfois très profonde, associée à une carence martiale. L'imagerie permet d'orienter le diagnostic et d'évaluer la sévérité de l'atteinte parenchymateuse. La radiographie thoracique peut retrouver des aspects variables, qui dépendent de l'intensité de l'hémorragie alvéolaire, de sa prédominance topographique, et de la durée d'évolution de la maladie. Les anomalies sont des opacités le plus souvent interstitielles en verre dépoli, bilatérales, diffuses ou en mottes, parfois centrées par des zones plus condensées, ainsi que des aspects de fibrose dans les formes les plus évoluées. Le scanner thoracique est toujours nécessaire au moment du diagnostic. Il confirme l'aspect des lésions, leur extension, leur topographie. Chez les enfants de la cohorte française on retrouvait des opacités en verre dépoli chez 12 patients, des kystes sous-pleuraux chez 6 patients, et plus rarement des aspects micronodulaires, des épaississements des septa inter-alvéolaires, des opacités en rayons de miel ou des bronchectasies de traction. Le lavage broncho-alvéolaire confirme le diagnostic, en objectivant une population de sidérophages (macrophages chargés d'hémosidérine) > 30% des macrophages, ou un score de Golde > 50. Dans de rares cas, une biopsie pulmonaire est réalisée et retrouve des sidérophages, et la présence de globules rouges dans les espaces alvéolaires et interstitiels marqués par une coloration de Perls. Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont réalisées chez les plus grands enfants. Elles sont normales dans la moitié des cas, et mettent en évidence un syndrome restrictif pour la majorité des autres patients. Enfin, une échographie cardiaque est systématiquement réalisée afin d'éliminer les causes secondaires cardiaques d'hémorragie alvéolaire, et de rechercher une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) secondaire à l'hémosidérose.

## Diagnostic étiologique

La physiopathologie des hémosidéroses est inconnue. Cependant, il a été rapporté des associations entre les hémosidéroses et des manifestations allergiques ou auto-immunes, en particulier l'intolérance aux protéines de lait de vache (syndrome de Heiner) ou la maladie cœliaque. D'autre part, des hémorragies alvéolaires sont décrites dans les vascularites auto-immunes (principalement les vascularites à ANCA). Enfin, très récemment, chez des enfants présentant une hémosidérose associée à une vascularite inflammatoire avec atteinte articulaire, des mutations du gène *COPA*, codant pour une protéine impliquée dans le transport cellulaire, ont été mises en évidence.

Pour ces raisons, selon l'âge de l'enfant et les manifestations associées, un bilan allergologique (IgE totales, IgE spécifiques protéines de lait de vache), un bilan d'auto-immunité minimal (IgA anti-transglutaminases, typage HLA, facteurs anti-nucléaires, Ac anti-DNA natifs, ANCAp (MPO) et ANCAc (PR3), anti-CCP, facteur rhumatoïde, anti muscle lisse, anti membrane basale glomérulaire) sont recommandés.

Dans la cohorte pédiatrique française, près de la moitié des enfants avaient au moins un auto-anticorps positif lors du bilan immunitaire réalisé de façon systématique. Cette observation pouvait faire évoquer l'hypothèse que l'hémosidérose était, pour certains enfants, la première manifestation d'une maladie auto-immune.

## Traitement et évolution

La corticothérapie est le traitement de référence de l'hémosidérose. Elle est administrée de façon préférentielle par bolus intraveineux en pédiatrie, avec souvent une corticothérapie orale initiale. La durée du traitement est non consensuelle. La majorité des enfants sont traités pendant plusieurs mois, avec une décroissance lente des traitements.

A titre d'épargne corticostéroïdienne, ou en cas de corticodépendance ou corticorésistance, des traitements immunosuppresseurs sont utilisés en 2<sup>ème</sup> intention, sans que leur usage soit protocolaire (hydroxychloroquine, azathioprine, mycophénolate mofétil). Enfin, lorsqu'une hémosidérose révèle une maladie allergique ou auto-immune sous-jacente, un traitement spécifique doit être débuté (régime sans protéines de lait de vache, régime sans gluten) et suffit le plus souvent à permettre la guérison.

Les hémosidéroses évoluent par poussées, avec des périodes de rémission plus ou moins longues entre les épisodes. Leur pronostic est variable, depuis une seule poussée unique régressant sans séquelle, jusqu'à la persistance d'un saignement chronique à bas bruit, ou la répétition de poussées aiguës d'hémosidérose évoluant vers l'insuffisance respiratoire chronique avec fibrose pulmonaire. Dans ce cas, une HTAP secondaire à l'atteinte pulmonaire peut aggraver le pronostic. L'évolution est évaluée par le suivi clinique (hémoptysie, toux, dyspnée, croissance staturo-pondérale, examen clinique), biologique (hémoglobine, réticulocytes), cardiaque (dépistage d'une HTAP), et radiologique. Actuellement, les radiographies thoraciques sont répétées à chaque poussée, puis tous les 3 à 6 mois au début de la maladie. Le scanner thoracique est réalisé à la phase initiale, puis tous les 2 à 3 ans tant que la maladie semble persister. En raison de l'âge de début souvent jeune, et à plus forte raison chez les filles atteintes, la répétition des imageries thoraciques peut devenir une préoccupation. C'est pourquoi l'IRM thoracique est actuellement à l'étude dans le suivi des hémorragies alvéolaires.

## Conclusion

Les hémosidéroses pulmonaire idiopathiques de l'enfant sont rares, mais sans doute sous-diagnostiquées. Les signes cliniques pulmonaires sont parfois frustrés, et il semble raisonnable de proposer la réalisation d'une radiographie thoracique devant une anémie ferriprive persistante sans cause retrouvée. La collection actuelle des cas à l'échelle nationale permettra d'améliorer la

compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie, qui semblent être une combinaison d'aspects auto-immuns et génétiques. Enfin, la place de l'IRM pulmonaire dans cette maladie précoce et chronique reste à évaluer.

## Références

Taytard J, Nathan N, de Blic J et al; French RespiRare® group. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare® cohort. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Oct 14;8(1):161.

Dearborn DG, Smith PG, Dahms BB, et al. Clinical profile of 30 infants with acute pulmonary hemorrhage in Cleveland. *Pediatrics.* 2002 Sep;110(3):627-37.

Kaleel M, Schramm C, Pascal M, et al. Serial lung magnetic resonance imaging to monitor disease progression in a child with a diffuse alveolar hemorrhage syndrome. *J Clin Med Res.* 2015 Apr;7(4):267-9.

Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet.* 2015 Jun;47(6):654-60.