

État des lieux sur l'hémosidérose pulmonaire idiopathique de l'enfant

Pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: where we stand?

J. Taytard*, H. Corvol*, N. Nathan**

L'hémosidérose pulmonaire idiopathique (HPI) est une cause rare d'hémorragie alvéolaire chez l'enfant. Elle se caractérise classiquement par l'association d'une hémoptysie, d'une anémie ferriprive ainsi que d'infiltrats pulmonaires labiles à la radiographie thoracique (1, 2). Cependant, ces signes peuvent être isolés ou absents, entraînant souvent un retard diagnostique (3). L'HPI est une maladie rare, ce qui rend son diagnostic difficile et explique le manque de consensus concernant les examens complémentaires à réaliser ou la conduite thérapeutique à adopter.

Plusieurs cas pédiatriques isolés ont été rapportés dans la littérature, mais rares sont les articles ayant étudié une cohorte pédiatrique (4, 5). Dans un article publié en 2012 grâce à la base de données du Centre de référence des maladies respiratoires rares (RespiRare), nous rapportons pour la première fois les données d'une cohorte de 25 enfants suivis dans 12 centres de pneumologie pédiatrique français (6). Plus récemment, en 2014, les données concernant 274 enfants suivis pour une HPI et répartis sur 5 continents (69 % des répondants au questionnaire exerçant en Amérique du Nord) ont été rassemblées à l'aide d'une étude en ligne (3).

Nous espérons, avec cette mise au point, fournir aux praticiens une conduite à tenir la plus consensuelle possible concernant les méthodes diagnostiques et thérapeutiques, ainsi qu'une meilleure connaissance du pronostic et de l'évolution de cette pathologie.

Épidémiologie

La prévalence de l'HPI est peu documentée, mais certains auteurs l'estiment à 0,24 à 1,23 par million d'enfants (2). Dans la cohorte pédiatrique rapportée

par RespiRare, l'âge médian au diagnostic était de 4,3 ans (extrêmes : 0,8-14,0). Classiquement, l'HPI survient avant l'âge de 10 ans, avec une fréquence plus importante entre 1 et 7 ans (7-9). Une nette prédominance féminine est retrouvée dans la littérature, mais aussi dans notre cohorte, qui comportait 20 filles pour 5 garçons (6).

Manifestations cliniques

La présentation clinique de l'HPI est très variable, et la triade classiquement décrite (hémoptysie, anémie ferriprive et infiltrats pulmonaires) souvent absente. Les manifestations les plus fréquentes sont l'anémie (64 %) et la dyspnée (68 %) [6]. La survenue d'une hémoptysie n'est retrouvée que chez 50 % des patients, et est certainement sous-estimée chez les jeunes enfants qui peuvent fréquemment déglutir leurs crachats.

La variabilité de la présentation clinique explique, du moins en partie, le délai diagnostique, allant de 1 à 6,3 ans, décrit dans plusieurs études (2, 5, 9). Ainsi, le premier diagnostic posé n'est souvent pas celui d'HPI (en particulier lorsque la symptomatologie respiratoire est modérée), et les patients peuvent être initialement suivis pour anémie chronique, hémorragie digestive, pneumopathie ou asthme (3).

Étiologie et diagnostics associés

La physiopathologie des hémosidéroses est inconnue, et différentes théories ont été avancées : environnementale, génétique, allergique ou auto-immune. En ce qui concerne les 2 dernières hypothèses, elles ont été suspectées devant l'association

* Service de pneumologie pédiatrique, hôpital Trousseau, Paris ; Inserm UMRS 938, Mucoviscidose : physiopathologie et phéno génomique, centre de recherche Saint-Antoine, UPMC Sorbonne universités, Paris.

** Service de pneumologie pédiatrique, hôpital Trousseau, Paris ; Inserm UMRS 933, Physiopathologie des maladies génétiques d'expression pédiatrique, hôpital Trousseau, Paris.

Mots-clés

Hémosidérose
pulmonaire
idiopathique

Anémie

Auto-immunité

Trisomie 21

Corticostéroïdes

Points forts⁺

- » Devant une anémie ferriprive chronique, il faut réaliser une radiographie du thorax à la recherche d'infiltrats pulmonaires labiles.
- » Le lavage bronchoalvéolaire permet de faire le diagnostic: il met en évidence des sidérophages et permet le calcul du score de Golde.
- » L'hémosidérose pulmonaire idiopathique est fréquemment associée à l'intolérance aux protéines du lait de vache (syndrome de Heiner), à la maladie cœliaque (syndrome de Lane-Hamilton), ainsi qu'à la trisomie 21.
- » Il est indispensable de réaliser un bilan auto-immun étendu et de le répéter au cours du suivi, afin de dépister le plus tôt possible une vascularite ou une maladie auto-immune associée éventuelles.
- » Les corticostéroïdes en bolus mensuels, associés ou non à une corticothérapie orale initiale, sont le traitement de référence ; l'ajout d'immunosuppresseurs est parfois nécessaire.

Highlights

» *Chest X-ray should be performed in any case of chronic iron-deficiency anemia, searching for pulmonary infiltrates or signs of interstitial lung disease.*

» *Bronchoalveolar lavage ascertains the diagnosis in most cases by showing an accumulation of hemosiderin-laden macrophages.*

» *Cow's milk allergies, coeliac disease and Down syndrome are frequently associated to idiopathic pulmonary hemosiderosis.*

» *An extended auto-immune investigation is mandatory at diagnosis and during the patient's follow-up, in order to detect early signs of vasculitis or associated auto-immune diseases.*

» *Intravenous corticosteroids are always the first-line treatment. According to the evolution, they can be associated with oral corticosteroids or immunosuppressive drugs.*

» *Evolution remains difficult to predict, but more than half of the patients will present relapses, and some patients will evolve towards pulmonary fibrosis and chronic respiratory insufficiency.*

Keywords

*Idiopathic pulmonary
hemosiderosis*

Anemia

Auto-immune disease

Down syndrome

Corticosteroids

fréquemment rapportée entre les hémosidéroses et des manifestations allergiques ou auto-immunes, en particulier l'intolérance aux protéines du lait de vache (syndrome de Heiner) ou la maladie cœliaque (syndrome de Lane-Hamilton) [5]. Par ailleurs, des hémorragies alvéolaires sont décrites dans les vascularites auto-immunes (principalement les vascularites à ANCA [*Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies*]). 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 (10).

Enfin, il est surprenant de noter la fréquence de l'association entre HPI et trisomie 21 (20 % des patients dans la cohorte pédiatrique française [6], 6,6 % dans celle de C.I. Chin et al. [3]), la prévalence de cette dernière étant largement plus élevée que dans la population générale. La raison de cette association reste à déterminer, mais la fréquence plus élevée de maladies auto-immunes et de maladie cœliaque chez les patients trisomiques pourrait expliquer ce lien (11, 12).

Examens complémentaires

Numération-formule sanguine

Une anémie, parfois profonde, est observée chez la majorité des patients. Elle est régénérative, avec des réticulocytes systématiquement élevés, lorsqu'ils sont mesurés, et associée à une carence martiale (6).

Imagerie thoracique

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, avec parfois au centre 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 (figure). Parmi 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 épaissements des septa inter-alvéolaires, des opacités en rayons de miel ou des bronchectasies de traction. Les anomalies sont le plus souvent bilatérales et diffuses (6). De manière surprenante, dans la cohorte rapportée en 2014 par C.I. Chin et al., l'imagerie n'était pas systématique, le scanner thoracique n'étant réalisé que dans 76 % des cas, et la radiographie thoracique, dans 68 % (3). Elle devrait pourtant l'être, tant lors du diagnostic qu'au cours du suivi des patients.

Lavage bronchoalvéolaire

Le lavage bronchoalvéolaire confirme le diagnostic dans la majorité des cas (entre 76 et 91 %, selon les études), en objectivant un aspect macroscopique hémorragique ou rosé, ainsi qu'une population de sidérophages (macrophages chargés d'hémosidérine) supérieure à 30 % des macrophages présents au lavage bronchoalvéolaire, ou un score de GOLD de plus de 50 (3, 6, 13). Les sidérophages peuvent également être mis en évidence dans les tubages gastriques, mais ceux-ci sont de moins en moins utilisés en pratique courante. En effet, il s'agit d'un examen invasif et qui n'est pas indispensable au diagnostic (qui repose sur le lavage bronchoalvéolaire), ni au suivi.

Biopsie pulmonaire

La nécessité de réaliser une biopsie pulmonaire est sans doute un des points les plus controversés, et dépend probablement des habitudes de chaque centre. Ainsi, dans la cohorte française, elle n'a été réalisée que chez 8 patients (32 %), alors qu'elle a été pratiquée chez 57 % des patients de la cohorte nord-américaine (3, 6). Dans les cas où elle est réalisée, elle met en évidence des sidérophages et la

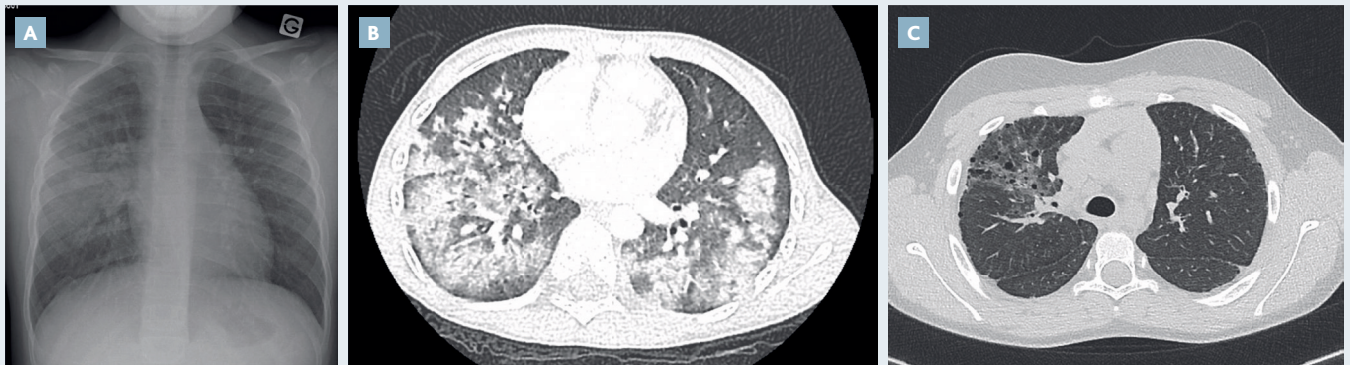


Figure. L'imagerie thoracique peut montrer en phase aiguë des opacités alvéolaires bilatérales à la radiographie et au scanner thoraciques, ici chez 2 patients de 4 et 6 ans (A et B). Évolution vers un syndrome interstitiel 5 ans après le diagnostic d'hémosidérose pulmonaire idiopathique chez une patiente de 10 ans (C).

présence de globules rouges dans les espaces alvéolaires et interstitiels marqués par une coloration de Perls.

Explorations auto-immunes

Selon l'âge de l'enfant et les manifestations associées, un bilan allergologique (IgE totales, IgE spécifiques aux protéines du lait de vache) et un bilan d'auto-immunité minimal (IgA antitransglutaminases, typage HLA, facteurs antinucléaires, anticorps anti-ADN natifs, ANCAp [antimyéloperoxydase] et ANCAc [anti-protéinase 3], anti-CCP [Cyclic Citrullinated Peptide], facteur rhumatoïde, anti-muscles lisses, anti-membrane basale glomérulaire) sont recommandés.

Dans la cohorte pédiatrique française, près de la moitié des enfants avaient au moins 1 auto-anticorps positif lors du bilan immunitaire réalisé de façon systématique, au diagnostic ou au cours du suivi (6). Cette observation pouvait faire évoquer l'hypothèse que l'hémosidérose était, pour certains enfants, la première manifestation d'une maladie auto-immune.

Explorations fonctionnelles respiratoires

Lorsque les patients sont en âge de subir des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), la spirométrie met classiquement en évidence un syndrome restrictif, associé à une diminution de la capacité de diffusion du CO (DL_{CO}). Elle peut cependant être normale, comme c'était le cas pour 50 % des patients de la cohorte française (6).

Échographie cardiaque

Une échographie cardiaque est systématiquement réalisée afin d'éliminer les causes secondaires cardiaques d'hémorragie alvéolaire, et de rechercher une éventuelle hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) compliquant l'hémosidérose.

Traitement et évolution

La corticothérapie est le traitement de référence de l'hémosidérose. Elle est prescrite en première intention chez quasiment tous les patients et est, en règle générale, administrée par bolus intraveineux, souvent mensuels et initialement associés à une corticothérapie orale, diminuée progressivement en cas d'évolution favorable. Là encore, la durée du traitement n'est pas consensuelle, et dépend surtout de l'évolution clinique. L'efficacité de la corticothérapie est très variable, et la survenue d'une corticodépendance, voire d'une corticorésistance, oblige chez beaucoup de patients à ajouter un traitement immunosuppresseur en deuxième intention. Le plus souvent, la molécule choisie en deuxième intention est l'hydroxychloroquine (pour 33 à 40 % des patients, selon les études) [3, 6]. Les autres immunosuppresseurs fréquemment utilisés sont l'azathioprine et le cyclophosphamide ou le mycophénolate mofétil, administrés en plus ou à la place des corticoïdes, de manière variable selon les centres. Enfin, lorsqu'une hémosidérose révèle une maladie allergique ou auto-immune sous-jacente, un traitement spécifique doit être commencé (régime sans protéines de lait de vache, régime sans gluten) ; il suffit le plus souvent à permettre la guérison.

Les hémossidéroses évoluent par poussées, avec des périodes de rémission plus ou moins longues entre les épisodes. Leur pronostic est variable, depuis une poussée unique régressant sans séquelles, jusqu'à la persistance d'un saignement chronique à bas bruit, ou la répétition de poussées aiguës évoluant vers la fibrose pulmonaire et l'insuffisance respiratoire chronique. Dans ce cas, une HTAP consécutive à l'atteinte pulmonaire peut aggraver le pronostic. L'évolution est évaluée par le suivi clinique (hémoptysie, toux, dyspnée, croissance staturopondérale, 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, l'irradiation liée aux examens d'imagerie répétés peut devenir une préoccupation. C'est pourquoi l'IRM thoracique est actuellement à l'étude dans le suivi des hémorragies alvéolaires.

Les évolutions rapportées dans les cohortes française et nord-américaine sont similaires : un tiers des

patients guérissent sans rechute. Dans la première cohorte, l'évolution reste péjorative pour la moitié des patients, nécessitant l'adjonction d'un traitement immunosuppresseur aux corticostéroïdes, ce qui concorde avec le nombre important de rechutes au cours de 1 an de suivi rapportées dans la seconde cohorte (1 ou 2 rechutes par an pour 53 % des patients et plus de 3 pour 16 %).

Conclusion

L'HPI est une pathologie de mieux en mieux connue et dépistée. Il est important d'y penser devant une anémie ferriprive chronique, lorsque le bilan étiologique est négatif. La physiopathologie reste inconnue, et de nombreux progrès sont nécessaires pour harmoniser le traitement et le suivi des patients. Il s'agit d'une maladie rare dont il est encore difficile d'établir le pronostic. Le suivi à long terme des patients, notamment avec la répétition des explorations auto-immunes, devrait apporter des éléments de réponse concernant son évolution et ses liens supposés avec d'autres maladies auto-immunes (vascularite, polyarthrite rhumatoïde, etc.). ■

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

- Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:22.
- Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF, Margetis MF, Keens TG. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1999;116(3):721-5.
- Chin CI, Kohn SL, Keens TG, Margetis MF, Kato RM. A physician survey reveals differences in management of idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:98.
- Kamienska E, Urasinski T, Gawlikowska-Sroka A, Glura B, Pogorzelski A. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in a 9-year-old girl. *Eur J Med Res* 2009;14(Suppl. 4):112-5.
- Keskin O, Keskin M, Guler E et al. Unusual presentation: pulmonary hemosiderosis with celiac disease and retinitis pigmentosa in a child. *Pediatr Pulmonol* 2011;46(8):820-3.
- Taytard J, Nathan N, de Blic J et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare® cohort. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:161.
- Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. *Eur Respir J* 2004;24(1):162-70.
- Kiper N, Göçmen A, Özçelik U, Dilber E, Anadol D. Long-term clinical course of patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis (1979-1994): prolonged survival with low-dose corticosteroid therapy. *Pediatr Pulmonol* 1999;27(3):180-4.
- Le Clainche L, Le Bourgeois M, Fauroux B et al. Long-term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(5):318-26.
- 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;47(6):654-60.
- Pellegrini FP, Marinoni M, Frangione V et al. Down syndrome, autoimmunity and T regulatory cells. *Clin Exp Immunol* 2012;169(3):238-43.
- Mårild K, Stephansson O, Grahnquist L, Cnattingius S, Söderman G, Ludvigsson JF. Down syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: a nationwide case-control study. *J Pediatr* 2013;163(1):237-42.
- Golde DW, Drew WL, Klein HZ, Finley TN, Cline MJ. Occult pulmonary haemorrhage in leukaemia. *Br Med J* 1975;2(5964):166-8.