

Une cause rare d'hémoptysie

François Richard, Philippe Abbet

Département de médecine interne de l'Hôpital du Valais, site de Martigny



Introduction

L'hémorragie intra-alvéolaire diffuse (HIA) est associée à un large spectre de conditions médicales variées à évolution rapide et potentiellement mortelle, limitées au poumon ou systémiques, nécessitant une prise en charge diligente et une revue systématique des différents diagnostics différentiels afin d'aboutir au traitement adéquat. Bien que l'HIA soit la conséquence pulmonaire commune de maladies très hétéroclites, son pronostic reste en grande partie lié à l'étiologie initiale et au délai de son identification et de sa prise en charge.

Présentation du cas clinique


Un jeune homme de 18 ans, plâtrier-peintre, en bonne santé et sans médication habituelle, est admis aux urgences de notre hôpital en période estivale suite à l'apparition d'une dyspnée aiguë avec crachats hémoptoïques, survenue au cours d'un match de football. Il n'a pas subi de traumatisme et n'a jamais présenté de symptôme respiratoire avant-coureur. A noter l'absence d'état fébrile, syndrome ou contagé infectieux (y compris tuberculose). L'anamnèse systématique ne révèle rien en faveur d'une maladie auto-immune ou de système. A part une prise irrégulière de THC et un tabagisme léger évalué à 3 UPA, il ne consomme pas d'autre drogue ou médicament. Il ne présente pas de symptôme cutané, cardiaque, neurologique, rénal ou digestif. Il n'a pas fait de voyage en zone tropicale. Il possède un chien et, de façon plus récente, un chat, mais nie tout antécédent ou symptôme de la lignée allergique.

L'examen initial révèle un patient normocarde et normotendu, apyrétique, en détresse respiratoire avec une tachypnée à 30/min et une saturation à 93% à l'air ambiant. L'auscultation pulmonaire est physiologique, tout comme le reste du status systématique.

La radiographie thoracique initiale montre des opacités nodulaires floues et non confluentes des deux plages pulmonaires prédominant à l'étage moyen, sans signe de surcharge ni cardiomégalie (fig. 1A ) , image radiologique que le CT scan thoracique identifie comme un syndrome alvéolaire diffus centrolobulaire, sans syndrome interstitiel ni épanchement associé, compatible avec une hémorragie intra-alvéolaire diffuse (fig. 2 ) . L'hémogramme révèle une leucocytose à 14,9 G/l à prédominance neutrophilique, sans déviation gauche ni éosinophilie, spontanément résolutive en moins de 48 heures, ainsi qu'une anémie à 124 g/l, normocytaire normochrome, sans hémolyse (haptoglobine 1,43 g/l) et

sans déficit martial (ferritine 78 µg/l). Il n'y a pas de syndrome inflammatoire (CRP 1,5 mg/l et VS 8 mm/h). La chimie sanguine et le sédiment urinaire excluent une glomérulopathie ou toute autre atteinte rénale ou systémique. Les tests de coagulation sont dans les normes. Les marqueurs cardiaques (troponines, CK et BNP) sont tous négatifs ainsi que le dépistage HIV et le bilan rhumatologique large (FAN, anti-dsDNA, ANCA, facteur rhumatoïde, C3 et anticorps antimembrane basale). Les fonctions pulmonaires montrent un syndrome restrictif avec une CPT à 73% du prédit et une DLCO corrigée dans la norme avec un KCO (DLCO/VA) discrètement augmenté à 121% de la valeur prédite.

Une bronchoscopie est effectuée à 5 jours de l'épisode initial, et se révèle macroscopiquement sans particularité. La cytologie du liquide bronchiolo-alvéolaire (LBA) révèle des sidérophages en quantité importante (coloration bleu de Prusse), associés à des macrophages alvéolaires et des cellules malpighiennes. Il n'y a pas de cellule inflammatoire, et tous les prélèvements reviennent négatifs (*Pneumocystis jiroveci*, BAAR, cultures bactériennes et fongiques standard et mycobactérienne, PCR mycobactérienne). Les antigènes urinaires *S. pneumoniae* et *L. pneumophila* sont également négatifs.

L'évolution pulmonaire est rapidement et spontanément favorable, tant cliniquement que radiologiquement, avec disparition complète des infiltrats en 4 jours (fig. 1B ) . Le patient est suivi et reste asymptomatique sur le plan pulmonaire.

Un contrôle à 8 semaines révèle l'aggravation de l'anémie (87 g/l) avec baisse des rapports globulaires de 5 points ainsi que de la ferritine de 25 points, signant une carence martiale progressive, sans qu'une autre cause

Abréviations:

ANCA = Anti-neutrophil cytoplasmic antibody
 Anti-dsDNA = Anticorps anti-ADN double-brin
 BAAR = Bacille acido-alcool-résistant
 BNP = β-natriuretic peptide
 C3 = Complément 3
 CK = Créatine-kinase
 CPT = Capacité pulmonaire totale
 DLCO = Capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone
 FAN = Facteur antinucléaire
 HPI = Hémosidérose pulmonaire idiopathique
 KCO = Coefficient de diffusion du monoxyde de carbone (rapport DLCO/volume alvéolaire)
 LBA = Lavage bronchiolo-alvéolaire
 PCR = Polymerase chain reaction
 THC = Tétrahydrocannabinol
 UPA = Unité-Paquet-Année
 VATS = Video-assisted Thoraco-scropy
 VIH = Virus de l'immuno-déficience humaine
 VS = Vitesse de sédimentation

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

n'ait été identifiée. Une cœliakie est par ailleurs exclue par des sérologies négatives. La radiographie du thorax à 8 semaines montre la réapparition d'infiltrats pulmonaires, sans nouvelle extériorisation pulmonaire chez un patient restant asymptomatique.

Une corticothérapie systémique est alors débutée à raison de 1,5 mg/kg, en parallèle à une substitution mar-

tiale. A 16 semaines du diagnostic initial (8 semaines de traitement), l'évolution est bonne avec récupération hématologique progressive et normalisation radiologique. La présentation clinique (dyspnée, hémoptysie, infiltrats alvéolaires diffus, anémie ferriprive progressive), la mise en évidence d'une hémosidérose pulmonaire au LBA ainsi que l'exclusion d'une maladie systémique infectieuse ou rhumatologique fait évoquer un diagnostic d'hémosidérose pulmonaire idiopathique.

Discussion

L'hémosidérose pulmonaire idiopathique (HPI) est une affection exceptionnelle, dont la pathogénie, l'incidence, la prévalence et le pronostic restent peu connus en raison de sa rareté et du peu de nombre de séries relatées. Elle a été décrite pour la première fois en 1864 par Virchow, comme une induration pulmonaire brune, conséquence macroscopique de l'engorgement alvéolaire par des sidérophages. Les deux premiers cas d'autopsie chez des enfants ont été publiés en 1931 par Ceelen, et c'est Waldenström qui a été le premier à poser un diagnostic ante mortem en 1944.

L'incidence, évaluée sur la base d'une publication de cas pédiatriques suédois [1] et d'une étude rétrospective japonaise [2], est estimée entre 0,24 et 1,23/mio/an. Le 80% des cas rapportés à ce jour concerne une population pédiatrique âgée de moins de 10 ans, le reste touchant les adultes, pour la plupart avant leur 3^e décennie. Le sex ratio, équilibré dans l'enfance, semble évoluer en défaveur du sexe masculin à l'âge adulte.

Bien que de nombreuses hypothèses éthio-pathogéniques aient été avancées [3, 4] (génétique, auto-immune, allergique, environnementale, métabolique), l'étiologie de l'HPI reste inconnue. Parmi les différentes théories soulevées, peu ont une répercussion clinique ou sur la prise en charge, hormis deux qu'il convient de rechercher en présence d'une HPI.

La présence d'une allergie au protéines du lait de vache ou encore d'une maladie cœliaque a été décrite dans des cas d'HPI (resp. syndrome de Lane-Hamilton et de Heiner), mais leur rôle et incidence dans la maladie restent obscures. Des cas de rémission ont été décrits après éviction antigénique. Il est intéressant de noter que 25% des patients survivant plus de 10 ans à cette maladie développeront un trouble de l'immunité, étayant une origine immunitaire et expliquant en partie l'amélioration clinique sous corticothérapie. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion.

La triade clinique, évoluant sous forme «poussées-rémissions» et comprenant des hémoptysies, la présence d'infiltrats pulmonaires diffus radiologiques et une anémie ferriprive, est considérée comme diagnostique en l'absence d'évidence sérologique et pathologique d'une vasculite, de granulomes ou de dépôts immuns. Leur présence exclut une HPI et dirige le diagnostic sur d'autres causes d'hémorragies intra-alvéolaires (tab. 1 [4]). A noter que chez les enfants, les hémoptysies sont le plus souvent masquées et se manifestent par une anémie ferriprive à sang occulte colorectal positif, l'enfant avalant le plus souvent le sang d'origine pulmonaire. Le

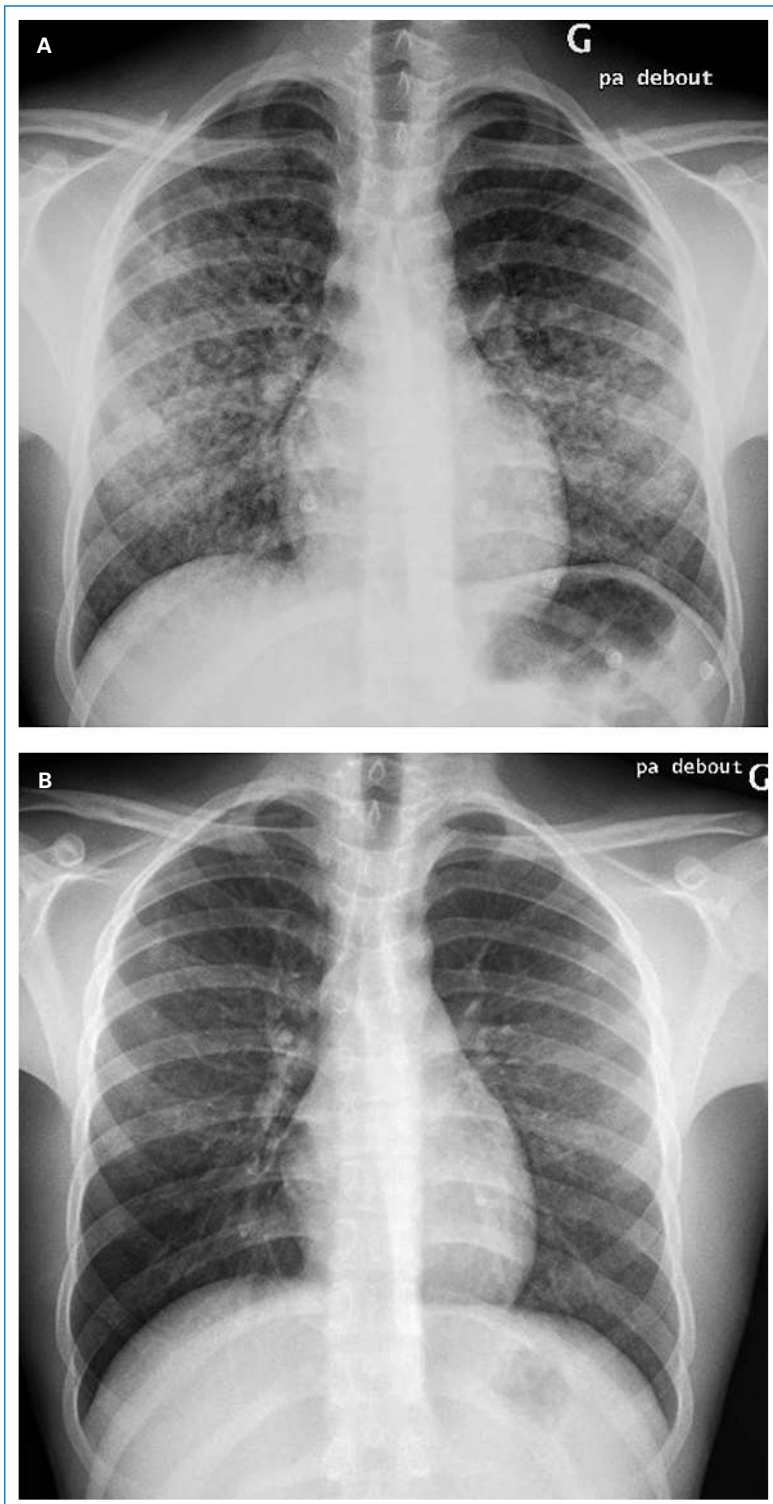


Figure 1
A Radiographie thoracique initiale avec opacités floues et non confluentes des deux plages pulmonaires prédominant à l'étage moyen.
B Contrôle radiologique à 92 heures, avec résolution spontanée.



Figure 2
Coupes axiale (A) et coronale (B) du CT prises le même jour que la radiographie 1A démontrant un syndrome alvéolaire diffus centrolobulaire, sans syndrome interstitiel ni épanchement pulmonaire, compatible avec une hémorragie intra-alvéolaire diffuse.

bilan biologique comprend, en plus de l'hémogramme, des dosages immunologiques qui doivent rester négatifs (FAN, anti-dsDNA, ANCA, facteur rhumatoïde, C3, anti-membrane basale) ainsi que l'exclusion d'une atteinte d'autres organes (glomérulopathie, valvulopathie cardiaque, arthropathies, ...). L'anémie est ferriprive, et les sites habituels de spoliation doivent être exclus. L'exclusion ou la mise en évidence d'une cœliakie ou sensibilisation au protéines du lait n'est pas diagnostique, mais permet d'envisager, en cas de positivité, une éviction parfois inductrice de rémission.

La meilleure manière de préciser l'atteinte pulmonaire reste le CT haute résolution. La bronchoscopie est utile pour la mise en évidence de sidérophages et l'exclusion

Tableau 1

Étiologies des hémorragies intra-alvéolaires (liste non exhaustive).

Vasculites	Maladie de Behçet, syndrome de Henoch-Schoenlein, polyangiite de Wegener, cryoglobulinémie, néphropathie à IgA, glomérulonéphrite pauci-immune, ...
Connectivites	Lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, connectivite mixte, polymyosite, syndrome de Goodpasture, syndrome antiphospholipides, ...
Infections	ARDS toute cause, pneumonie virale, infection opportuniste chez patient immunosupprimé, leptospirose, ...
Iatrogène	Propylthiouracil, syndrome de l'acide rétinolique, anticoagulants oraux, inhibiteurs plaquettaires GIIb/IIIa, amiodarone, nitrofurantoïne, sirolimus, penicillamine, chimiothérapie antitumorale, cocaïne, ...
Autres	Hémosidérose pulmonaire idiopathique, sténose mitrale, infarctus pulmonaire, maladie véno-occlusive pulmonaire, transplantation de cellules hématopoïétiques autologues, endocardite infectieuse, hémangiomas pulmonaire, sclérose tubéreuse, ...

d'une source bronchique ou infectieuse. La biopsie reste le «gold standard» afin d'écartier les vasculites, maladies granulomateuses et à complexes immuns (biopsies transbronchiques, par VATS ou encore ouverte). Enfin, les fonctions pulmonaires révèlent souvent une atteinte restrictive selon la durée de la maladie et le risque de fibrose secondaire, avec DLCO augmentée dans les phases hémorragiques (l'hémoglobine alvéolaire absorbe le CO).

Les glucocorticoïdes (prednisone 0,5–0,75 mg/kg/j, évent. méthylprednisolone 1–2 mg/kg/j en cas de détresse respiratoire associée) sont indiqués comme premier choix dans les phases aiguës, et probablement également dans la prise en charge chronique [5] afin de limiter les poussées hémoptysiques anémiantes et le risque de fibrose pulmonaire et d'insuffisance respiratoire secondaire. Ce traitement semble également améliorer le pronostic à long terme, arguant un taux de survie à 5 ans de 86% sous traitement [5] contre une survie médiane de 2,5 ans articulée par de précédentes études. La dose initiale devrait être diminuée hebdomadairement à 4–8 semaines de la phase aiguë pour atteindre une dose d'entretien de 10–15 mg/j au long cours.

En cas de réponse incomplète, l'azathioprine ou encore l'hydroxychloroquine, seules ou en association, ont montré des bénéfices, toutefois divergents selon les études. Il convient d'évaluer ces traitements au cas par cas et selon la réponse et la tolérance individuelles. La carence martiale répond généralement bien à la substitution, mais nécessite parfois des transfusions si les hémorragies pulmonaires ne sont pas contrôlées.

La greffe pulmonaire (mono- ou bipulmonaire) semble problématique en raison d'un risque de récurrence sur le greffon. Il existe toutefois peu de cas étudiés permettant de tirer des conclusions définitives.

Résumé

L'HPI est une maladie rare, touchant préférentiellement l'enfant de moins de 10 ans et 20% des adultes avant la trentaine, dont l'étiologie n'est pas connue. La triade clinique comprend des hémoptysies, des infiltrats pulmonaires radiologiques diffus et une anémie ferriprive. La recherche d'une cœliakie ou d'une sensibilisation aux protéines du lait de vache, bien que non diagnostique, permet, en cas de positivité, d'introduire un régime d'éviction parfois inducteur de rémission. Le diagnostic est évoqué sur la base de la triade clinique et se fait par la mise en évidence de sidérophages au LBA et l'exclusion des autres causes d'hémorragies intra-alvéolaires, par biopsie pulmonaire, sérologies sanguines et bilan infectieux large. La corticothérapie, d'induction et de maintien au long cours, associée à une substitution martiale, semble améliorer le pronostic des poussées et réduire le risque de complications respiratoires chroniques. La greffe pulmonaire ne semble pas indiquée en raison d'un risque de récurrence sur le greffon.

Remerciement

Dr Frey Jean-Georges, pneumologue au Centre valaisan de pneumologie, Hôpital du Valais, 3963 Crans-Montana, Valais (suivi du patient et données de catamnèse)

Correspondance:

Dr François Richard
Hôpital du Valais, site Martigny
Avenue de la Fusion 27
CH-1920 Martigny
[f_richard\[at\]bluewin.ch](mailto:f_richard[at]bluewin.ch)

Références

- 1 Kjellman B, Elinder G, Garwicz S, Svan H. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in Swedish children. *Acta Paediatr Scand.* 1984;73:584–8.
- 2 Ohga S, Takahashi K, Miyazaki S, Kato H, Ueda K. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in Japan: 39 possible cases from a survey questionnaire. *Eur J Pediatr.* 1995;154:994–5.
- 3 Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. *Eur Respir J.* 2004;24:162–70.
- 4 Milman N. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *UpToDate* sep 2013; Topic last updated juil. 31, 2013.
- 5 Saeed MM, Woo MS, MacLaughlin EF, Margetis MF, Keens TG, FCCP. Prognosis in Pediatric Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis. *Chest.* 1999;116(3):721–5. doi:10.1378/chest.116.3.721.