

Hémosidérose pulmonaire révélant un déficit en HLA classe II chez un nourrisson de 9 mois.

Beddi. L, Hassani. A, Hasbaoui. I, Nahi. C, Radi. A, Kmari. M, Ourrai. A, Abilkassem. R, Agader . A

Service de pédiatrie – Hôpital militaire d’instruction Mohamed V – CHU Ibn Sina – Rabat

INTRODUCTION

L’hémosidérose pulmonaire est une affection respiratoire rare et sévère chez l’enfant correspondant à une hémorragie alvéolaire chronique et/ou avec des exacerbations aiguës. La présentation classique de l’HPI comprend une hémoptysie, une anémie et des opacités alvéolaires radiologiques(1). Nous rapportons ici un cas démonstratif, révélateur d’une pathologie rare et grave : le défaut d’expression des molécules HLA de classe II. Il s’agit d’une maladie génétique rare, à transmission autosomique récessive, liée à des mutations des gènes régulant l’expression des molécules HLA de classe II(2).

OBSERVATION

T.M, nourrisson de sexe masculin, âgé de 9 mois, admis pour une détresse respiratoire aiguë et pâleur. Le nourrisson avait dans les antécédents personnels une notion d’hospitalisation à l’âge de 7 mois pour bronchiolite aigue premier épisode. Dans les antécédents familiaux on notait une consanguinité de premier degrés, une mère asthmatique et deux décès dans la fratrie, une sœur à l’âge de 6 mois dans un tableau de détresse respiratoire et un frère à l’âge de deux mois de cause inconnue. La grossesse s’était déroulée sans particularité avec une naissance au terme de 37 semaines d’aménorrhée par césarienne dont l’indication était une présentation de siège avec un poids de naissance à 3500 g, un Apgar à 10/10 et une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Le développement psychomoteur s’avérait normal et l’allaitement était mixte avec une diversification alimentaire à l’âge de 6 mois.

L’examen clinique trouvait à l’admission un nourrisson hypotonique, hyporéactif, en mauvais état général, fébrile à 38.5°C avec une fréquence cardiaque à 130 battements/min, une fréquence respiratoire à 65 cycles/min, une saturation artérielle en oxygène à 87% à air ambiante, un TRC<3 s, un poids à 9 kg (+1 DS), taille à 71 cm (+1 DS). Par ailleurs on notait une pâleur cutanéomuqueuse marquée, un tirage sous costal, un battement des ailes du nez et des râles crépitants diffus aux deux hémichamps pulmonaires. L’auscultation cardiaque était normale, sans souffle ni galop, les aires ganglionnaires étaient

libres, il n’y avait pas d’hépatosplénomégalie ni de signes cutanés. La radiographie du thorax de face mettait en évidence un syndrome alvéolo-interstitiel diffus.

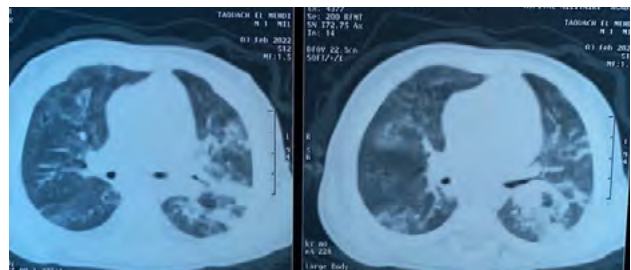


Figure 1 : Radiographie du thorax montrant des opacités alvéolo-interstitielles bilatérales.

Le diagnostic initialement retenu était celui d’une bronchiolite aigue deuxième épisode. Une hospitalisation était décidée avec une oxygénothérapie à 3 L/min, des nébulisations répétées au salbutamol et du méthylprednisolone par voie intraveineuse à raison de 2mg/kg toute les 8 heures. L’héogramme montrait des leucocytes à 5800/mm³, des lymphocytes à 4200/mm³, une neutropénie sévère à 200/mm³, une anémie à 7.1 g/dl normochrome normocytaire. La CRP était à 35 mg/l et le bilan infectieux (sérologie sarscov 2 avec IgG et IgM, PCR sarscov 2, ECBU) était négatif.

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Devant l’absence d’amélioration clinique franche avec persistance de la détresse respiratoire hypoxémiant et l’aggravation du syndrome anémique, une TDM thoracique était demandée.



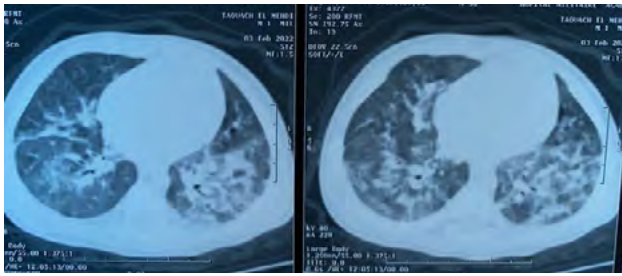


Figure 2 : TDM thoracique montrant un aspect de pneumopathie interstitielle bilatérale sévère.

L'échographie cardiaque était normale. Cette présentation clinique de bronchiolite était atypique et il s'agissait finalement d'une pneumopathie infiltrative diffuse vu l'aspect à la TDM thoracique.

APPROFONDIR L'ANALYSE SEMIOLOGIQUE

À l'interrogatoire, la consanguinité parentale de premier degré et l'antécédent de deux décès dans la fratrie survenus avant l'âge d'un an attiraient l'attention. L'auscultation pulmonaire trouvait paradoxalement des fins râles sibilants contrastant avec la sévérité de la détresse respiratoire, ceci pouvant s'expliquer par l'anémie qui semblait être au devant du tableau.

APPROFONDIR LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Devant cette pneumopathie infiltrative diffuse, nous avons évoqué d'autres diagnostics étiologiques. En effet il est important d'évoquer une atteinte pulmonaire dans le cadre d'une maladie générale (collagénoses, vascularites, sarcoïdose, maladies de surcharge, histiocytose langhérienienne, infiltrations tumorales, syndromes lymphoprolifératifs, hémosidérose pulmonaire, tuberculose pulmonaire, infections opportunistes sur déficit immunitaire héréditaire ou acquis...). Les examens microbiologiques réalisés (PCR multiplex sur prélèvement nasale à la recherche du VRS, virus influenza, para influenza et adénovirus, la recherche de pneumocystis jirovecii dans les aspirations bronchique, sérologie cytomégalo-virus) sont négatifs et le dosage de l'enzyme de conversion était normale. Devant les éléments atypiques précédemment décrits, le syndrome pneumo-anémique et le syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral. Un lavage broncho-alvéolaire était réalisé montrant un aspect très inflammatoire de la muqueuse bronchique. L'étude cyto-logique trouvait des macrophages à 46%, des lymphocytes 12%, PNN à 42%, une coloration de Perls positive, avec un score de Golde estimé à 187.



Figure 3 : aspect très inflammatoire de la muqueuse bronchique lors du LBA.



Figure 4 : coloration de Perls avec contenu des macrophages alvéolaires en bleu, intensité de la coloration fonction de la charge en hémossidérine.

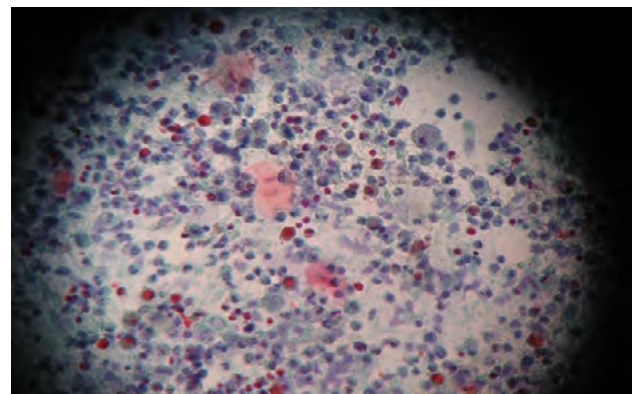


Figure 5 : coloration de Papanicolaou montrant des macrophages, de nombreux polynucléaires neutrophiles et de rares cellules malpigiennes.

Une telle présentation doit faire évoquer une infection opportuniste sur un déficit immunitaire acquis ou primitif, ce qui a imposé de s'interroger sur le statut immunitaire de notre patient. Le bilan de première intention dans ce contexte comprend un hémogramme, une sérologie VIH, un dosage pondéral des immunoglobulines et un immunophénotypage lymphocytaire. L'hémogramme a révélé une anémie et une neutropénie. Le dosage pondéral des immunoglobulines a mis en évidence un déficit en IgA. L'immunophénotypage lymphocytaire a précisé une proportion diminuée des lympho-

cytes CD3 et CD4 natifs et l'absence d'expression des molécules HLA de classe 2 sur les lymphocytes B et les monocytes. La recherche sur prélèvement de LBA d'un pneumocystis jirovecii et d'un cytomégalovirus était négative. Le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse a donc conduit à la découverte d'un déficit immunitaire combiné (déficit en HLA de classe 2) chez ce nourrisson.

DEMARCHE THERAPEUTIQUE

Prise en charge aux urgences pédiatriques (ne sera pas détaillée ici)

Traitement de l'hémosidérose pulmonaire

Ce nourrisson a reçu une corticothérapie à base de prednisone à la posologie de 2mg/kg/j, associée à un traitement adjuvant.

Prise en charge du déficit immunitaire

consistait à une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes toutes les 21 jours. Cependant en attendant de trouver un donneur compatible, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques constitue le traitement de référence chez notre patient. Une antibioprophylaxie au cotrimoxazole à raison de 20mg/kg/j est débutée chez notre patient à fin de prévenir les infections opportunistes en l'occurrence la pneumocystose.

EVOLUTION

Après un recul de 4 mois, elle est marquée par la survenue d'une allo-immunisation (RAI positifs) surajoutée à l'anémie hémolytique auto-immune préexistante ayant comme conséquence des hémolyses aiguës répétées nécessitant des transfusions sanguines itératives à un rythme de 3/ semaines. Cependant, sur le plan respiratoire, le nourrisson n'a plus refait de symptomatologie respiratoire.

DISCUSSION

L'hémosidérose pulmonaire est une pathologie rare mais grave. Une détresse respiratoire aiguë sifflante chez un nourrisson est fréquemment une bronchiolite aiguë(3). Dans notre observation, plusieurs éléments atypiques ont fait douter de ce diagnostic : l'absence d'amélioration clinique franche après un traitement symptomatique bien conduit, le syndrome anémique associé et le syndrome alvéolo-interstitiel radiologique marqué, bien que ce dernier élément puisse s'associer à un tableau clinique de bronchiolite et à d'authentiques pneumonies virales (VRS, adénovirus, influenzae et parainfluenzae)(2). En effet, certains signes d'alerte (les cytopénies chez notre patient) doivent être recherchés et orienter vers l'éventualité d'autres diagnostics tels qu'une pathologie respiratoire chronique (pneumopathies interstitielles diffuses, fibroses pulmonaires, dysplasies broncho-pulmonaires, mucoviscidose), ou un déficit immunitaire primitif(3). Ainsi le tableau respiratoire évoquant une bronchiolite a révélé une pneumopathie infiltrative diffuse, qui est l'hémosi-

dérose pulmonaire. L'incidence de l'HPI est d'environ 0,24 à 1,23 par million d'habitants et affecte principalement les enfants (4). Dans la cohorte pédiatrique française, l'âge médian au diagnostic était de 4,3 ans (extrêmes : 0,8-14,0)(5). Chez notre patient, le délai diagnostique est de deux mois en raison de la symptomatologie parlante et de la intolérance de cette hémorragie intra-alvéolaire. L'une des limites de notre observation est que le diagnostic d'HPI n'a pas été confirmé par une biopsie pulmonaire. Cependant, en présence de macrophages chargés d'hémosidérine dans le LBA et de symptômes pulmonaires chroniques, un diagnostic d'HPI peut être posé(6). La physiopathologie des hémosidéroses est inconnue, et différentes théories ont été avancées : environnementale, génétique, allergique ou auto-immune(5). Les antécédents de deux décès inexpliqués dans la fratrie et le caractère récidivant ou persistant des symptômes nous a poussé à rechercher un déficit immunitaire, plus précisément un déficit en HLA classe II. Dans cette pathologie, les premières infections apparaissent en moyenne vers l'âge de 4 mois. Les modes de révélation les plus fréquents sont les infections broncho-pulmonaires récidivantes et la diarrhée chronique(2). L'infection par *Pneumocystis carinii* (anciennement appelé pneumocystis jirovecii) représentait 20 % des pneumopathies (7). Au plan immunologique, le déficit en HLA de classe II affecte les réponses immunitaires humorales (hypogammaglobulinémie) et cellulaires spécifiques (lymphopénie CD4 et défaut de réponse aux stimulations antigéniques)(2). Les molécules HLA de classe II sont des glycoprotéines hétérodimériques transmembranaires codées par des gènes situés sur le bras court du chromosome 6(2). Le déficit en HLA de classe II également appelé syndrome des lymphocytes nus est une maladie génétique rare (70 cas rapportés en 2001) et grave à transmission autosomique récessive pour laquelle on retrouve une consanguinité parentale dans environ 70 % des cas et une histoire familiale évoquant un déficit immunitaire dans 63 % des cas (7). La majorité des patients sont d'origine maghrébine(8). Les données de la littérature montrent que l'hémosidérose pulmonaire est plutôt fréquemment associée à l'intolérance aux protéines de lait de vache (syndrome de Heiner), à la maladie coéliqua (syndrome de Lane-Hamilton), ainsi qu'à la trisomie 21(9). Bien qu'elle soit extrêmement rare, aucun cas rapporté dans la littérature, l'association d'une hémosidérose pulmonaire et d'un déficit immunitaire par défaut d'expression des molécules HLA de classe II conforte l'hypothèse d'origine immunologique commune aux deux affections. Les manifestations auto-immunes associées aux déficits immunitaires primitifs décrites dans la littérature étaient une anémie hémolytique auto-immune, thrombopénie, neutropénie et vascularite multi-viscérale (10). L'intérêt de notre observation était de rapporter une manifestation auto-immune inhabituelle et urgente (hémosidérose pulmonaire) ayant

révélé le déficit immunitaire en HLA classe II chez notre patient. Un bilan immunologique initial perturbé est un facteur pronostique de l'évolution de l'hémossidérose pulmonaire idiopathique vers une maladie dysimmunitaire dont des vascularites(11). L'évolution de l'HPI est très variable d'un enfant à l'autre. La maladie peut évoluer lentement et provoquer une anémie chronique et une insuffisance respiratoire progressive (par fibrose pulmonaire). Dans les cas d'hémossidérose pulmonaire secondaire, l'évolution dépend de la maladie à l'origine de l'hémossidérose, pour laquelle il peut y avoir un traitement adapté. Si la greffe des cellules souches hématopoïétiques permettra une rémission de l'hémossidérose pulmonaire chez notre patient, une origine secondaire au déficit immunitaire en HLA classe II saurait dans ce cas très probable, cette démonstration doit être l'objectif d'études scientifiques ultérieures. Il n'existe pas de recommandations fondées sur des preuves concernant le traitement de l'HPI (9,6,12). Un article publié en janvier 2022 aux Etats Unis a montré l'efficacité et le profil de sécurité des lipostéroïdes dans le traitement de l'HPI. En effet une thérapie au 21-palmitate de dexaméthasone liposomal administrée par voie intraveineuse à des doses comprises entre 0,06 et 0,1 mg/kg de poids corporel, s'est avérée efficace à la fois pour le traitement d'induction de la rémission et le traitement d'entretien. Il n'y a pas eu de mortalité chez les patients traités par lipostéroïdes, que ce soit pendant la phase aiguë ou pendant le suivi(13). Une étude indienne publiée en 2019 est prometteuse, tous les patients se sont vus prescrire un régime sans lait et ont été traités par prednisolone orale (1-1,5 mg/kg/jour) et hydroxychloroquine (HCQ). Les patients ayant présenté une récurrence d'hémorragie pulmonaire lors de la diminution des stéroïdes, ont été traités par l'azathioprine, qui a ensuite été prescrite systématiquement après 2 à 4 semaines de traitement, lorsque la diminution progressive des stéroïdes a été amorcée. Un enfant qui ne répondait pas à l'azathioprine a été induit par des impulsions mensuelles de cyclophosphamide par voie intraveineuse. Dans cette série de patients, les résultats étaient satisfaisants, en effet lors du suivi (durée moyenne de 3 ans, 10 mois), il n'y a pas eu de récurrence et après une rémission de plus de deux ans, l'azathioprine a été progressivement réduite et l'hydroxy-chloroquine a été poursuivie (14). Le pronostic de l'hémossidérose pulmonaire semble s'être amélioré avec le temps. Alors qu'il y a vingt ans, la survie moyenne était de trois ans après le diagnostic, les données récentes montrent une survie à cinq ans dans 86 % des cas [8]. Cette amélioration significative est probablement due à l'instauration précoce et à l'utilisation à long terme d'un traitement immunosuppresseur. Pour se résumer, la corticothérapie représente la première ligne de traitement, y compris le palmitate de dexaméthasone incorporé dans les liposomes (lipostéroïde). La transplantation de cellules souches hématopoïé-

tiques en cas de déficit en CMH de classe II est difficile du fait des complications notamment la toxicité liée au traitement, les infections opportunistes graves, le rejet du greffon, même dans le contexte d'un greffon de frère ou sœur HLA apparié(15). Pour certaines immunodéficiences héréditaires des cellules T, la transplantation non conditionnée utilisant des greffons HLA-identiques peut réussir parce que l'immunité cellulaire de l'hôte est l'immunité cellulaire de l'hôte est insuffisante pour provoquer un rejet du greffon (16). Nos données combinées à la littérature publiée de la littérature publiée suggèrent que l'utilisation de busulfan combinée au cyclophosphamide est insuffisante pour permettre une prise de greffe reproductible chez les patients atteints de cette maladie(15).

REFERENCES

- [1] Chen XY, Sun JM, Huang XJ. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults: review of cases reported in the latest 15 years: Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults. *The Clinical Respiratory Journal*. nov 2017;11(6):677-81.
- [2] Hadchouel A, Madhi F, Delacourt C. Un tableau de bronchiolite révélant une pneumocystose pulmonaire lié à un déficit en HLA de classe II. *Revue des Maladies Respiratoires*. nov 2006;23(5):467-70.
- [3] Maroni A, Chomton M, Dauger S, Naudin J, Deho A, Le Bourgeois F, et al. Une bronchiolite atypique : allez plus loin ! *Perfectionnement en Pédiatrie*. mars 2022;5(1):47-50.
- [4] Qin L, Zhang FZ, Yang TY, Tao XF, Tang LF. Pulmonary Nocardia infection in a child with idiopathic pulmonary hemosiderosis. *BMC Pulmonary Medicine*. déc 2021;21(1):182.
- [5] Taytard J, Nathan N, de Blic J, Fayon M, Epaud R, Deschildre A, et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare® cohort. *Orphanet J Rare Dis*. déc 2013;8(1):161.
- [6] Kabra SK, Bhargava S, Lodha R, Satyavani A, Walia M. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children. *Indian Pediatr*. mai 2007;44(5):333-8.
- [7] Klein C, Cavazzana-Calvo M, Le Deist F, Jabado N, Benkerrou M, Blanche S, et al. Bone marrow transplantation in major histocompatibility complex class II deficiency: a single-center study of 19 patients. *Blood*. 15 janv 1995;85(2):580-7.
- [8] Bejaoui M, Barbouche M, Mellouli F, Largueche B, Dellagi K. Déficit immunitaire primitif par défaut d'expression des antigènes HLA de classe II: neuf observations tunisiennes. *Archives de Pédiatrie*. oct 1998;5(10):1089-93.

- [9] Taytard J, Corvol H, Nathan N. État des lieux sur l'hémossidérose pulmonaire idiopathique de l'enfant. MISE AU POINT. :4.
- [10] Sfaihi L, Aloulou H, Kamoun T, Chabchoub I, Moustapha IB, Barbouch R, et al. Les déficits immunitaires primitifs de l'enfant Etude de 51 observations. LA TUNISIE MEDICALE. 2013;91:6.
- [11] Vuotto F, Queyrel V, Lambert M, Morell-Dubois S, Launay D, Hachulla E, et al. Micropolyangéite révélée par une anémie d'évolution chronique secondaire à une hémorragie intra-alvéolaire paucisymptomatique: à propos d'un cas. La Revue de Médecine Interne. juill 2007;28(7):484-7.
- [12] Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. European Respiratory Journal. 1 juill 2004;24(1):162-9.
- [13] Saha BK, Milman NT. Liposteroid Therapy for Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis: A Scoping Review of the Literature. Prague Medical Report. 2022;123(2):65-81.
- [14] Pal P, De H, Giri PP, Ganguly N, Mandal A. Early Initiation of Steroid-sparing Drugs in Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis. Indian Pediatr. 15 2019;56(1):73-4.
- [15] Small TN, Qasim W, Friedrich W, Chiesa R, Bleesing JJ, Scurlock A, et al. Alternative donor SCT for the treatment of MHC Class II deficiency. Bone Marrow Transplantation. févr 2013;48(2):226-32.
- [16] Small TN, Wall DA, Kurtzberg J, Cowan MJ, O'Reilly RJ, Friedrich W. Association of reticular dysgenesis (thymic aplasia and congenital aleukocytosis) with bilateral sensorineural deafness. The Journal of Pediatrics. sept 1999;135(3):387-9.