

## **Maladies pulmonaires et surcharge en fer**

Bruno Crestani, Paris

---

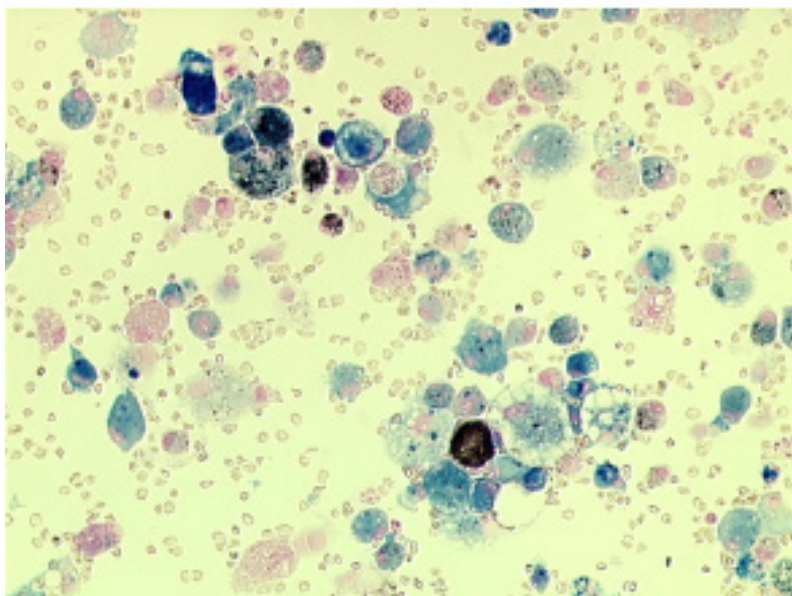
*Les notes renvoient aux pages des références correspondantes.*

La littérature rapporte que l'accumulation pulmonaire d'hémosidérine sans stigmate d'hémorragie est une situation assez fréquente mais, sauf abondance particulière, elle constitue rarement un point-clé pour le clinicien. Il faut souligner que par un abus de langage fréquent, le terme hémosidérose idiopathique est largement utilisé par les pneumologues comme synonyme d'hémorragie alvéolaire idiopathique.

#### **SURCHARGE EN FER BRONCHO-ALVÉOLAIRE EN PNEUMOLOGIE**

Les pneumologues peuvent mesurer la charge en fer dans le poumon par le lavage broncho-alvéolaire qui permet de recueillir des macrophages et de mesurer leur charge en fer au moyen de la coloration de Perls (cf. Figure 1.). La coloration permet de calculer le pourcentage de macrophages chargés en hémosidérine, le résultat étant considéré comme pathologique au delà de 30 %. Le score de Golde se calcule également sur coloration de Perls. Il consiste à apprécier de façon semi-quantitative le contenu en hémosidérine de 100 macrophages. À chaque cellule est attribué un score de 0 à 4 en fonction de la quantité d'hémosidérine. Un score supérieur à 100 est considéré comme pathologique.

**Figure 1. Coloration de Perls des macrophages collectés par lavage broncho-alvéolaire**



Les macrophages chargés en hémosidérine apparaissent en bleu après coloration de Perls. ©Dr Homa ADLE

La recherche d'un saignement occulte repose sur des évidences fournies par des études expérimentales telles que celle d'Epstein<sup>1</sup> : du sang a été injecté dans les voies respiratoires de souris, puis un lavage broncho-alvéolaire a été effectué à des temps donnés. L'accumulation d'hémosidérine dans les macrophages alvéolaires a été détectée 3 jours après l'inhalation, a atteint un pic au jour 7 et a persisté jusqu'à 2 mois. Les investigateurs ont également observé une accumulation de lymphocytes et de neutrophiles dans les alvéoles avec un pic deux jours après l'inhalation de sang et se poursuivant jusqu'à 2 mois. La présence de sang dans le poumon n'est donc pas anodine et modifie clairement les populations cellulaires sans qu'il soit possible de déterminer ce qui revient au fer ou aux globules rouges.

### **CAS PATIENT : UNE SURCHARGE EN FER N'EST PAS TOUJOURS LIÉE À UN SAIGNEMENT OCCULTE**

Un saignement occulte est la cause la plus fréquente d'accumulation d'hémosidérine dans les macrophages alvéolaires. Le saignement occulte peut avoir de très nombreuses étiologies, la plus fréquente étant l'insuffisance cardiaque gauche<sup>2</sup>. Ainsi qu'en témoigne le cas patient présenté ici, toute la démarche du pneumologue va viser à expliquer l'origine de l'accumulation de fer dans les macrophages témoignant, probablement, d'un saignement occulte.

Un confrère nous a adressé un patient de 46 ans avec hémorragie alvéolaire chronique. Le scanner montrait des hyperdensités centrolobulaires en verre dépoli prédominant dans les lobes supérieurs. Le lavage broncho-alvéolaire a révélé une accumulation massive de fer dans les macrophages alvéolaires. Le score de Golde était de 186 et près de 100 % des macrophages étaient chargés en hémosidérine.

Le bilan exhaustif des causes connues d'hémorragie intra-alvéolaire a été négatif. La biopsie transbronchique avec coloration de Perl's montrait des macrophages, mais également des cellules épithéliales, chargés en fer. La biopsie pulmonaire chirurgicale a confirmé l'accumulation de fer dans les macrophages et les cellules épithéliales. L'analyse du contenu en particules du poumon a conclu à une charge particulaire très supérieure à celle de la population témoin, mais impossible à quantifier du fait de la présence massive de particules de fer, d'origine « probablement endogène » d'après le compte rendu.

Fait intéressant, le compte rendu rapportait également la présence de quantités anormalement élevées d'aluminium, manganèse, nickel et chrome.

L'interrogatoire nous a appris que le patient exerçait depuis 26 ans la profession de soudeur à l'arc dans des citernes. Il était ainsi soumis depuis près de trois décennies à une exposition chronique à des gaz chargés en particules, dont du fer, émis lors de la soudure, dans un espace relativement clos.

Le bilan ferrique a montré une ferritinémie élevée alors que le fer sérique et la saturation en oxygène étaient normaux. L'IRM du foie a révélé une augmentation de la charge en fer.

Au final, le diagnostic de sidérose pulmonaire a été porté. La sidérose pulmonaire correspond à une accumulation de fer par les macrophages, principalement rencontrée chez les soudeurs, mais aussi dans les professions avec manipulation de fer comme le travail en aciérie, fonderie, etc. La sidérose est bénigne, sans évolution fibrosante. Le développement d'une fibrose se produit lorsque le fer n'est pas seul en cause et que, typiquement, il y a inhalation de fer et de silice qui va se traduire par l'apparition d'une silicosidérose<sup>3,5</sup>.

Dans notre exemple, le patient avait eu une accumulation pulmonaire de fer pendant 26 ans sans qu'il y ait de retentissement fonctionnel majeur et d'évolution fibrosante. Ses seuls symptômes, qui avaient motivé la consultation d'un pneumologue, se rapportaient à un asthme professionnel. Les symptômes du patient ont disparu avec l'arrêt de son activité de soudeur et les hyperdensités en verre dépoli du parenchyme se sont progressivement normalisées.

## **LA SIDÉROSE DANS LA LITTÉRATURE**

La littérature apporte quelques données sur la sidérose pulmonaire. L'imagerie scanner montre des nodules centro-lobulaires mal définis et des hyperdensités en verre dépoli<sup>5, 6</sup>. La localisation centro-lobulaire des nodules témoigne du rôle de l'inhalation dans la pathologie. Des particules irrégulières d'oxydes de fer, d'aspect grossier, brun noir et un nombre variable de particules d'hémosidérine s'accumulent dans les macrophages avec une distribution essentiellement pérbronchique et pérvasculaire. Dans les cas extrêmes, le parenchyme pulmonaire peut prendre une coloration de rouille à brune. La fibrose est habituellement limitée<sup>4, 7</sup>.

Le seul traitement est l'arrêt de l'exposition qui va permettre une résolution partielle des opacités. Un lavage broncho-alvéolaire en vue d'accélérer la résorption du fer accumulé a été tenté dans certains cas<sup>4, 8</sup>.

Quelques études ont décrit une augmentation de la ferritine chez les soudeurs<sup>9, 11</sup>. Ces derniers inhalent en permanence des vapeurs contenant un mélange de nanoparticules de différents métaux. Ils peuvent développer une authentique pathologie en cas de co-exposition à la silice, à l'amiante ou à la fumée de tabac<sup>3, 12, 13</sup>. Une étude française portant sur des coupes de biopsies pulmonaires de patients soudeurs a retrouvé une accumulation de nanoparticules associée à la soudure (oxydes de Fe, Mn, Cr essentiellement) dans les macrophages présents dans la lumière alvéolaire et dans les régions fibreuses<sup>7</sup>.

## **MANIFESTATIONS PULMONAIRES DES BÊTA-THALASSÉMIES**

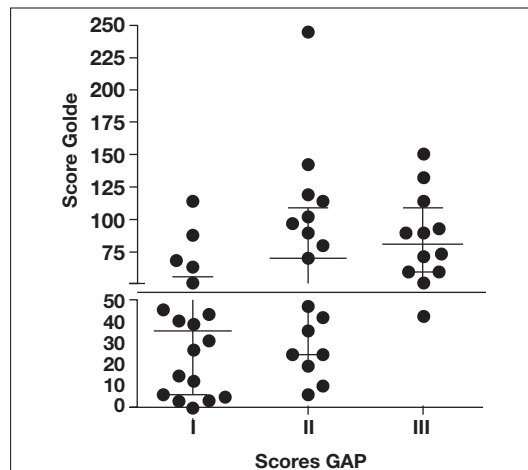
Selon la littérature, il existerait dans les bêta-thalassémies un trouble respiratoire restrictif qui pourrait être proportionnel à la surcharge en fer. Cette notion est toutefois discutée dans des articles récents. La bêta-thalassémie, ainsi que différentes anémies hémolytiques, serait associée à une fréquence accrue d'hypertension pulmonaire pré-capillaire sans que le lien avec la surcharge en fer soit bien établi. Enfin, il y a au moins une observation de fibrose pulmonaire dans un contexte de bêta-thalassémie sans que l'on puisse être certain qu'il ne s'agit pas de la présence simultanée de deux maladies distinctes chez un même individu<sup>14, 17</sup>.

## **SURCHARGE EN FER ET FIBROSE PULMONAIRE**

Les liens entre fibrose et surcharge en fer ont été explorés dans quelques études. La comparaison de l'accumulation de fer dans les macrophages alvéolaires mesurée par le scores de Golde chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) et des témoins appariés pour l'âge a montré que s'ils restaient dans la fourchette de normalité avec des scores inférieurs à 100 chez les patients fibrotiques, les scores de Golde étaient cependant significativement plus élevés que chez les témoins ( $54,0 \pm 43,4$  et  $10,5 \pm 13,2$  ;  $p < 0,02$ )<sup>18</sup>.

Des études histologiques ont également retrouvé une accumulation excessive de fer chez les patients avec FPI<sup>19</sup>. Une autre a montré une accumulation exagérée de fer dans le liquide broncho-alvéolaire et les cellules alvéolaires sans association avec le tabagisme. Les différences entre les scores de Golde des macrophages alvéolaires des fumeurs actuels et des personnes n'ayant jamais fumé n'étaient pas significativement significatives ( $p = 0,53$ ). Le score de mortalité GAP permet d'évaluer le pronostic des patients atteints de FPI<sup>20</sup> (ajouter la référence du GAP : Ley, annals of internal medicine PMID:22586007). Cette étude a montré une nette corrélation entre la charge en fer des macrophages et la sévérité de la fibrose pulmonaire tel que prédit par le score pronostique GAP (cf. Figure 2.)<sup>21</sup>.

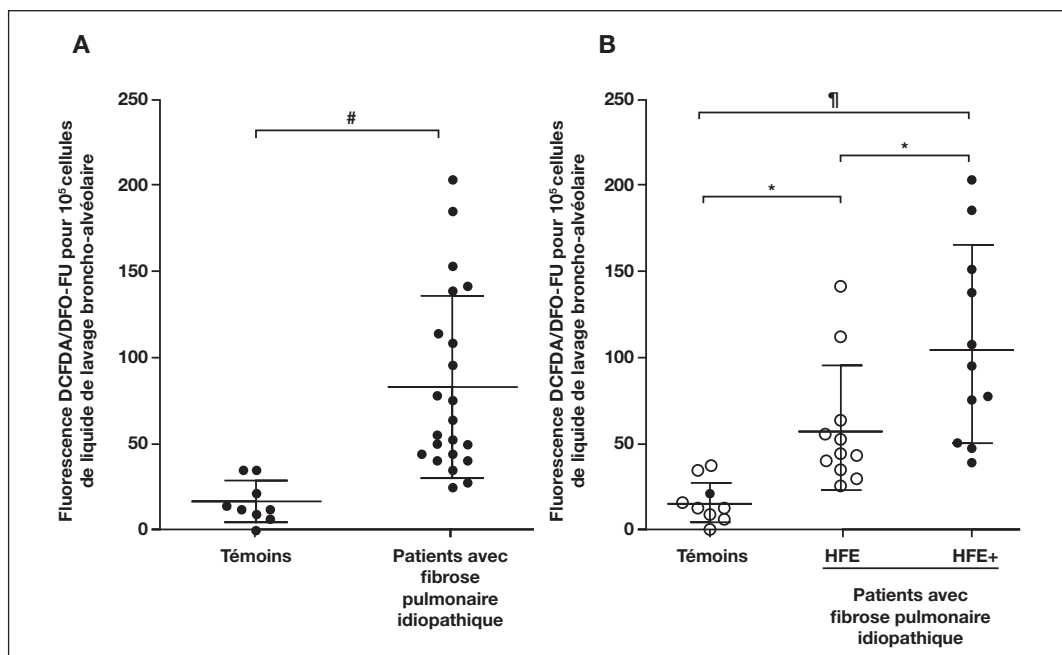
**Figure 2. Corrélation en la charge en fer des macrophages et la sévérité de la FPI<sup>21</sup>**



Les scores Golde de patients avec FPI ont été classés par stades de la maladie (GAP I, II et III). Le trait horizontal sur l'axe vertical indique la limite supérieure de la normale du score de Golde. © Puxeddu

La même équipe a montré que la fréquence des variants alléliques HFE C282Y, S65C et H63D était nettement plus élevée chez les patients atteints de FPI que chez les témoins et qu'elle était associée à une production augmentée d'espèces réactives de l'oxygène dépendant du fer, ce qui suggère que la dysrégulation du fer associée aux variants alléliques de HFE pourrait jouer un rôle important dans l'augmentation de la sensibilité aux expositions environnementales (cf. Figure 3.)<sup>18</sup>.

**Figure 3. Production d'espèces réactives de l'oxygène dépendant du fer et fréquence des variants alléliques HFE chez les patients atteints de FPI<sup>18</sup>**



a) Quantités de déféroxamine (DFO)-chélatable et de 5-(et-6)-chlorométhyl-2',7'-dichlorodihydrofluorescéine diacétate acétyl ester (CM-H2DCFDA) induit par les espèces réactives de l'oxygène dépendant du fer générées par les cellules de lavage broncho-alvéolaire non stimulées issues de témoins sains et de sujets avec FPI. Les unités d'intensité de fluorescence sont exprimées en DCFDA/DFO-FU pour 105 cellules de liquide de lavage broncho-alvéolaire.

b) Données stratifiées selon l'expression des variants alléliques d'HFE. Les témoins et les patients avec FPI (HFE-) homozygotes pour la séquence de type sauvage de HFE sont montrés en cercles vides, alors que les témoins et les individus avec FPI (HFE +) exprimant les variants alléliques de HFE sont représentés par des cercles pleins. Les moyennes  $\pm$  1 écart types sont indiquées par des lignes horizontales et des lignes verticales respectivement. # :  $p < 0,0001$  ; ¶ :  $p < 0,005$  ; \*  $P < 0,05$ .

Reproduit avec permission de the European Respiratory Society ©. European Respiratory Journal Feb 2015, 45 (2) 483-490; DOI: 10.1183/09031936.00104814

Il apparaît ainsi qu'un faisceau d'éléments relie le métabolisme du fer et la fibrose pulmonaire. Mais, des saignements pulmonaires chroniques pourraient-ils favoriser une évolution vers la fibrose pulmonaire ?

L'hémosidérose pulmonaire idiopathique (HPI) est une cause rare d'hémorragie alvéolaire chez les enfants. La cohorte française pédiatrique de l'HPI a identifié 25 cas d'HPI pédiatriques. La moitié des jeunes patients présentaient des infiltrats diffus parenchymateux à l'imagerie thoracique. Le diagnostic a été déterminé soit par lavage broncho-alvéolaire indiquant la présence de macrophages chargés d'hémosidérine (19/25 cas), soit par biopsie pulmonaire (6/25). Tous les patients ont été initialement traités par corticostéroïdes. Dans treize cas, des immunosuppresseurs ont été introduits en raison d'une corticorésistance et/ou d'effets secondaires majeurs. La durée médiane du suivi a été de 5,5 ans, avec un résultat respiratoire satisfaisant chez 23/25 patients. Un patient a toutefois développé une fibrose pulmonaire sévère<sup>22</sup>.

Est-ce le saignement chronique qui induit la fibrose ou la maladie qui explique le saignement chronique ? Cette question n'a pas de réponse claire aujourd'hui, mais il ne semble pas que l'accumulation de fer soit en elle-même une cause de fibrose pulmonaire.

### **SURCHARGE EN FER ET BPCO**

La BPCO est une maladie extrêmement fréquente, essentiellement en raison de la forte prévalence du tabagisme, mais nous savons qu'elle peut également avoir d'autres causes.

Dans une étude récente<sup>23</sup>, des explants de tissus pulmonaires ont été prélevés sur des donneurs et sur des patients receveurs de greffe de poumon atteints de BPCO de sévérité cotée GOLD 2 à 3 et GOLD 4. Des cellules de lavage broncho-alvéolaire ont été obtenues chez des sujets non fumeurs, chez des sujets fumeurs en bonne santé et des chez sujets atteints de BPCO GOLD 1 à 3. Les cellules chargées en fer par la coloration de Perls ont été quantifiées à l'histologie et l'expression des gènes de la captation du fer (transferrine et récepteur de la transferrine), de son stockage (ferritine) et de son export (ferroportine) a été explorée par PCR en temps réel.

Ce travail a montré que les dépôts de fer et le pourcentage de macrophages positifs au fer étaient augmentés avec la sévérité de la BPCO et de l'emphysème. L'expression de l'ARNm des gènes de la transferrine et de la ferritine était significativement augmentée dans les poumons de patients atteints de BPCO GOLD 4 par rapport aux donneurs (de 6,9 et 3,22 fois, respectivement). Dans les cellules issues de lavage broncho-alvéolaire, l'expression de l'ARNm de la transferrine, du récepteur de la transferrine et de la ferritine était corrélée avec l'obstruction des voies aériennes.

Ces résultats montrent l'existence d'une association, et non d'une relation de causalité, entre la surcharge pulmonaire en fer et la maladie. Les investigateurs voyaient dans la séquestration du fer par les macrophages alvéolaires un mécanisme protecteur contre le stress oxydatif induit par le fer.

Une autre étude<sup>24</sup>, menée chez la souris, a montré que la fumée de tabac induit une accumulation de fer dans les mitochondries. Surtout, les investigateurs ont montré qu'un régime alimentaire pauvre en fer ou l'administration d'un chélateur protégeait les animaux de l'effet délétère de la fumée du tabac. Ils auraient ainsi mis en évidence l'existence d'un lien causal entre la surcharge en fer et le développement de la bronchopathie et de l'emphysème.

### **CONCLUSION**

Le rôle physiopathologique de la surcharge en fer dans les maladies respiratoires chroniques reste incertain, mais nous disposons d'un certain nombre d'arguments suggérant qu'il devrait probablement être étudié de façon plus approfondie.

Pour le pneumologue, la surcharge en fer reste un outil du diagnostic de l'identification des hémorragies alvéolaires chroniques même s'il doit penser à évoquer une source exogène de fer.



**BIBLIOGRAPHIE** (*les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur pub Med*)

1. Epstein CE, Elidemir O, Colasurdo GN, Fan LL. Time course of hemosiderin production by alveolar macrophages in a murine model. *Chest* 2001;120:2013-20.
2. de Prost N, Parrot A, Cuquemelle E, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited. *Respir Med* 2012;106:1021-32.
3. Antonini JM, Lewis AB, Roberts JR, Whaley DA. Pulmonary effects of welding fumes: review of worker and experimental animal studies. *Am J Ind Med* 2003;43:350-60.
4. Strobel SL. Pathologic quiz case: recurrent spontaneous pneumothorax in an industrial worker. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:749-50.
5. Flors L, Domingo ML, Leiva-Salinas C, Mazón M, Roselló-Sastre E, Vilar J. Uncommon occupational lung diseases: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:W20-6.
6. Han D, Goo JM, Im JG, Lee KS, Paek DM, Park SH. Thin-section CT findings of arc-welders' pneumoconiosis. *Korean J Radiol* 2000;1(2):79-83.
7. Andujar P, Simon-Deckers A, Galateau-Sallé F, et al. Role of metal oxide nanoparticles in histopathological changes observed in the lung of welders. *Part Fibre Toxicol* 2014;11:23.
8. Yamada G, Igarashi T, Sonoda H, et al. Use of bronchopulmonary lavage for eliminating inhaled fume particles from a patient with arc welder's lung. *Intern Med* 1998;37:962-4.
9. Yoshii C, Matsuyama T, Takazawa A, et al. Welder's pneumoconiosis: diagnostic usefulness of high-resolution computed tomography and ferritin determinations in bronchoalveolar lavage fluid. *Intern Med* 2002;41:1111-7.
10. Doherty MJ, Healy M, Richardson SG, Fisher NC. Total body iron overload in welder's siderosis. *Occup Environ Med* 2004;61:82-5.
11. Patel RR, Yi ES, Ryu JH. Systemic iron overload associated with Welder's siderosis. *Am J Med Sci* 2009;337:57-9.
12. Dasch J, D'Arcy J. Physical and chemical characterization of airborne particles from welding operations in automotive plants. *J Occup Environ Hyg* 2008;5:444-54.
13. Stephenson D, Seshadri G, Veranth JM. Workplace exposure to submicron particle mass and number concentrations from manual arc welding of carbon steel. *AIHA J (Fairfax, Va)* 2003;64:516-21.
14. Factor JM, Pottipati SR, Rappoport I, Rosner IK, Lesser ML, Giardina PJ. Pulmonary function abnormalities in thalassemia major and the role of iron overload. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1570-4.
15. Zakyntinos E, Vassilakopoulos T, Kaltsas P, et al. Pulmonary hypertension, interstitial lung fibrosis, and lung iron deposition in thalassaemia major. *Thorax* 2001;56:737-9.
16. Sohn EY, Noetzli LJ, Gera A, et al. Pulmonary function in thalassaemia major and its correlation with body iron stores. *Br J Haematol* 2011;155:102-5.
17. Guidotti F, Piatti G, Marcon A, et al. Pulmonary dysfunction in thalassaemia major: is there any relationship with body iron stores? *Br J Haematol* 2017;176:309-314.
18. Sangiuolo F, Puxeddu E, Pezzuto G, et al. HFE gene variants and iron-induced oxygen radical generation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:483-90.
19. Kim KH, Maldonado F, Ryu JH, et al. Iron deposition and increased alveolar septal capillary density in nonfibrotic lung tissue are associated with pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2010;11:37
20. Ley, *annals of internal medicine* PMID:22586007
21. Puxeddu E, Comandini A, Cavalli F, et al. Iron laden macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis: the telltale of occult alveolar hemorrhage? *Pulm Pharmacol Ther* 2014;28:35-40.
22. 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.
23. Philippot Q, Deslée G, Adair-Kirk TL, et al. Increased iron sequestration in alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2014;9(5):e96285.
24. Cloonan SM, Glass K, Laucho-Contreras ME, et al. Mitochondrial iron chelation ameliorates cigarette smoke-induced bronchitis and emphysema in mice. *Nat Med* 2016;22:163-74.