

Pneumopathies à éosinophiles, comment les différencier: classification et démarche diagnostique

Drs TANJA DJAKOVIC^a, DIANA RIBEIRO^b, CHRISTOPHE BROSSARD^a et Pr LAURENT P. NICOD^c

Rev Med Suisse 2016; 12: 1958-65

Les pneumopathies à éosinophiles se caractérisent par une atteinte pulmonaire associée à une éosinophilie alvéolaire et/ou une éosinophilie sanguine. Par ailleurs, l'éosinophilie sanguine peut être absente, notamment chez les patients qui sont au bénéfice d'une corticothérapie au préalable. Les étiologies les plus courantes sont les parasites et les médicaments. Selon la classification, on distingue les pneumopathies à éosinophiles idiopathiques, celles liées à une vascularite et celles d'étiologie secondaire. Une atteinte extrapulmonaire est fréquemment retrouvée dans le sous-groupe des vascularites. Il est important de poser le diagnostic et de débiter le traitement rapidement afin de diminuer le risque de complications. Le traitement primaire est basé sur la corticothérapie. Alors que dans les cas sévères ou les vasculites, les immunosuppresseurs sont nécessaires.

Eosinophilic pneumonia, how to differentiate: classification and diagnostic approach

Eosinophilic pneumonia is characterized by pulmonary eosinophilia associated with and/or alveolar eosinophilia. Furthermore, blood eosinophilia may be absent particularly in patients who have benefited beforehand of corticosteroids. The most common causes are parasites and drugs. According to the classification, we distinguish idiopathic pneumonia with eosinophils, those related to vasculitis and those of known etiology. Extrapulmonary involvement is frequently found in the subgroup of vasculitis. It is important to diagnose and start treatment quickly to reduce the risk of complications. The primary treatment is based on corticosteroids and in severe cases of vasculitis immunosuppressants are necessary.

INTRODUCTION

Face à une symptomatologie respiratoire associée à des infiltrats radiologiques et la présence d'éosinophilie périphérique supérieure à 1500 G/l et/ou alvéolaire > 25%, il est parfois difficile de s'orienter dans la démarche diagnostique. Ces affections sont regroupées sous la terminologie pneumopathies à éosinophiles. La prévalence varie selon chacune des affections.

^a Service de médecine interne, Hôpital du Jura, 2800 Delémont, ^b Service de radiologie, Hôpital cantonal, 1708 Fribourg, ^c Service de pneumologie, CHUV, 1011 Lausanne
tanja.todic-djakovic@h.ju.ch | ribeiro6@windowlive.com
christophe.brossard@h.ju.ch | laurent.nicod@chuv.ch

Présentation clinique

Nous avons récemment hospitalisé un patient de 56 ans, connu pour une rhinite chronique et un asthme, en raison d'un événement hémorragique cérébral attribué premièrement à une origine hypertensive sans anamnèse d'hypertension artérielle.

Lors du séjour, une pneumonie est attribuée à une bronchoaspiration sur troubles de la déglutition. L'évolution est défavorable sous antibiothérapie et le laboratoire met en évidence une éosinophilie (30000 leucocytes dont 60% d'éosinophiles). Le scan thoracique révèle des infiltrats bilatéraux diffus (figure 1). Face à ce tableau de pneumonie et d'éosinophilie, nous effectuons une bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire (LBA) qui révèle 90% d'éosinophiles, sans croissance bactériologique. Une granulomatose éosinophilique avec polyangéite est suspectée (syndrome de Churg-Strauss) et une corticothérapie est débutée.

En parallèle, une atteinte myocardique (figure 2) est également mise en évidence avec troubles de la repolarisation à l'ECG et mouvement enzymatique (CK et troponines à la hausse). L'IRM confirme cette atteinte cardiaque. L'étiologie de l'hémorragie cérébrale est remise en question. Le bilan auto-immun, les ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles), ANA (antinuclear antibody) s'avèrent dans la norme. En revanche, le facteur rhumatoïde est positif et les IgE élevées à 3356 IU/ml. Une biopsie pulmonaire par thoracoscopie nous permet de confirmer le diagnostic de pneumopathie à éosinophiles de type granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Etant donné l'atteinte myocardique, un traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide (Endoxan) est débuté, avec une évolution favorable.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'hyperéosinophilie joue un rôle important dans la réponse immunitaire surtout antiparasitaire, mais également dans les réactions allergiques. Il existe trois types de réponses immunitaires: primaire (clonale), secondaire (réponses inflammatoire et allergique) et l'hyperéosinophilie idiopathique. Ces deux dernières sont en cause dans les pneumopathies à éosinophiles. Les agents extérieurs comme des parasites et une

FIG 1 Radiographie de thorax (A) et CT-scan (B) du cas clinique

Condensation alvéolaire, épanchement pleural, épaissement bronchique et aspect en verre dépoli.

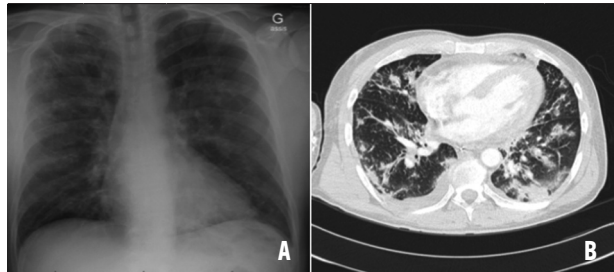
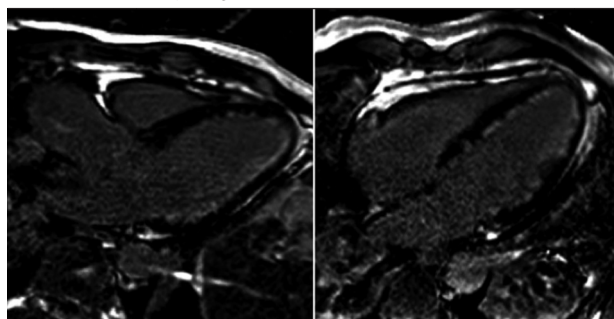


FIG 2 IRM du cas clinique: atteinte cardiaque dans le cadre d'un syndrome de Churg-Strauss

Rehaussement tardif, hypersignal sous-endocardique discontinu.



réaction allergique induisent une stimulation de lymphocytes helper de type 2 (TH₂), qui sécrètent préférentiellement des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13.¹

La production des éosinophiles se fait dans la moelle osseuse et leurs maturation et stimulation sont favorisées, notamment, par les cytokines IL-3, IL-5 et le granulocyte monocyte colony stimulating factor (GM-CSF). Ce sont de puissants facteurs de croissance qui conduisent à la multiplication et à la différenciation des progéniteurs en éosinophiles différenciés. La migration des éosinophiles dans le sang et les tissus dépend de chémokines, (les éotaxines, les RANTES et le TARC), stimulées par le système immunitaire.² Les éosinophiles activés libèrent le contenu de leurs granules et exercent ainsi une action toxique sur le parenchyme pulmonaire.

CLASSIFICATION

Les pneumopathies à éosinophiles sont divisées en plusieurs entités selon les caractéristiques clinique et étiologique, répertoriées dans le **tableau 1**.^{3,4}

Pneumonie idiopathique aiguë à éosinophiles

La pneumopathie idiopathique aiguë à éosinophiles (PIAE), a été décrite par Allen et coll. en 1989. Comme son nom l'indique, cette maladie est caractérisée par une insuffisance respiratoire aiguë concomitamment à l'apparition d'un infiltrat rapide et progressif du poumon par des éosinophiles.

TABLEAU 1 Classification des pneumopathies à éosinophiles

| | |
|---|--|
| Poumon éosinophile d'origine indéterminée | |
| <ul style="list-style-type: none"> • <i>Atteinte isolée</i> <ul style="list-style-type: none"> - Pneumonie à éosinophiles aiguë - Pneumonie à éosinophiles chronique • <i>Atteinte associée à une maladie systémique</i> <ul style="list-style-type: none"> - Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg-Strauss) - Syndrome hyperéosinophilique idiopathique chronique (variantes lymphoïde et myéloïde) | |
| Poumon éosinophile d'origine déterminée | |
| <ul style="list-style-type: none"> • <i>Etiologie parasitaire</i> (Ascariidose, poumon tropical, strongyloïdose) • <i>Etiologie infectieuse non parasitaire</i> (Coccidioidomycose, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>) • <i>Aspergillose et mycoses bronchopulmonaires allergiques (ABPA), granulomatose bronchocentrique (de Liebow)</i> • <i>Poumon éosinophile induit par des médicaments, toxines, radiations</i> | |
| Autres affections avec atteinte pulmonaire et hyperéosinophilie occasionnelle | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie organisée cryptogénique • Fibrose pulmonaire • Granulomatose pulmonaire à cellules de Langerhans (histiocytose X) • Sarcoidose, granulomatose de Wegener, polyarthrite rhumatoïde • Leucémie éosinophilique, carcinome avec éosinophilie paranéoplasique, maladie de Hodgkin, lymphome malin non Hodgkinien à cellules T • Rejet de greffe | |

TABLEAU 2 Principaux critères diagnostiques de la PIAE

PIAE: pneumopathie idiopathique aiguë à éosinophiles.

| | |
|---------------------------------|--|
| Epidémiologie | Homme > femmes |
| Manifestation clinique | Dyspnée accompagnée d'un état fébrile < 1 mois |
| Biologie | Hyperéosinophilie NON indispensable au diagnostic |
| Fonctions pulmonaires | Syndrome restrictif |
| Radiographie de thorax | Opacités réticulaires éparses bilatérales |
| Scanner thoracique | Aspect en verre dépoli, épaissement bronchoalvéolaire, épaissement des septa |
| Lavage bronchoalvéolaire | Nécessaire à l'établissement du diagnostic (présence de > 25% d'éosinophiles dans le lavage bronchoalvéolaire) |

Certains auteurs suggèrent qu'un antigène inhalé inhabituel serait à l'origine de la PIAE, comme lors d'une réaction d'hypermensibilité aiguë.⁵ En effet, divers écrits rapportent la survenue de la maladie immédiatement après une activité extérieure inhabituelle, telle que l'inhalation de poussière et de fumée (par exemple, World Trade Center à New York).⁶ Nous avons résumé les principaux critères clinique, biologique et radiologique pour l'établissement du diagnostic dans le **tableau 2**.

La biopsie pulmonaire ainsi que l'hyperéosinophilie sanguine ne sont pas nécessaires à l'établissement du diagnostic. La corticothérapie est le traitement de la PIAE, avec une rapide amélioration clinique des patients après introduction du traitement.⁷

Pneumonie chronique à éosinophile

La pneumonie chronique à éosinophiles (PCE) a été décrite pour la première fois par Carrington et coll. en 1969. Elle se caractérise par des symptômes respiratoires et systémiques

| TABLEAU 3 | | Principaux éléments diagnostiques de la PCE |
|---------------------------------|--|--|
| Epidémiologie | Femme > homme (2:1) Personnes asthmatiques | |
| Manifestation clinique | Symptômes respiratoire et systémique d'apparition progressive (plusieurs mois) | |
| Biologie | Hyperéosinophilie chez 10 à 20% des patients | |
| Fonctions pulmonaires | Syndrome restrictif | |
| Radiographie du thorax | Infiltrats bilatéraux périphériques ^a | |
| Scanner thoracique | Consolidations alvéolaires ± épanchements pleuraux | |
| Lavage bronchoalvéolaire | > 40% d'éosinophiles chez > 80% des patients | |
| Biopsie pulmonaire | Histiocytes et éosinophiles interstitiels, associés à des cellules géantes multinucléées | |

^a décrits également comme une photographie «négative» de l'œdème pulmonaire.¹¹
PCE: pneumonie chronique à éosinophiles.

peu spécifiques associés à une hyperéosinophilie sanguine. Son évolution est indolente.⁸ Bien que les critères diagnostiques pour de la PCE ne soient pas clairement définis, les principales caractéristiques sont résumées dans le **tableau 3**.⁹⁻¹²

La PCE reste un diagnostic d'exclusion, après avoir écarté une pneumonie à éosinophiles d'origines infectieuse ou médicamenteuse. Le principal diagnostic différentiel reste la pneumonie organisante cryptogénique ainsi que le syndrome de Churg-Strauss. Comme beaucoup de syndromes éosinophiliques idiopathiques, la corticothérapie est le traitement principal, avec une amélioration rapide des symptômes et de l'infiltrat radiologique.¹³ Malgré ces améliorations, les fonctions pulmonaires restent souvent pathologiques, avec la persistance d'un syndrome obstructif.¹⁴ De plus, malgré le traitement, les rechutes sont fréquentes.

Angéite granulomateuse allergique (syndrome de Churg-Strauss)

L'angéite granulomateuse allergique est une vascularite systémique avec atteinte pulmonaire, caractérisée par la présence d'un asthme et d'une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire. C'est la vascularite la plus rare qui atteint les petits vaisseaux et qui a été décrite pour la première fois en 1951 par Jacob Churg et Lotte Strauss.¹⁵ Le syndrome de Churg-Strauss peut affecter des sujets de tous les âges, le plus souvent entre 30 et 50 ans, avec une légère prédominance masculine.¹⁶ Il s'agit vraisemblablement d'une maladie auto-immune déclenchée par une infection ou une réaction allergique.¹⁶

Ce syndrome est caractérisé par une hyperéosinophilie périphérique majeure, supérieure ou égale à 1500 G/l et supérieure ou égale à 40% dans le LBA. Les IgE sont également augmentées. Un syndrome obstructif est souvent retrouvé par les fonctions pulmonaires. La présence des pANCA n'est pas absolue et se retrouve dans 40% des cas.³ Les manifestations cliniques (**tableau 4**) diffèrent en fonction de la présence ou non de pANCA. Une atteinte rénale, pulmonaire, digestive ou du système nerveux central est retrouvée chez les patients chez qui les ANCA sont positifs. En revanche, une atteinte cardiaque est plus fréquente chez les patients n'en n'ayant pas.¹⁷

| TABLEAU 4 | | Manifestations cliniques principales du syndrome de Churg-Strauss |
|---|--|--|
| Pulmonaires | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Exsudats éosinophiliques • Asthme • Infiltrats pulmonaires • Hémorragies alvéolaires | | |
| Oto-rhino-laryngées | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Rhinite allergique • Polypose nasale • Sinusite | | |
| Neurologiques | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Mononévrite • Ischémie cérébrale • Hémorragie cérébrale | | |
| Digestives | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Entérite éosinophilique • Nécrose digestive • Perforation | | |
| Cardiaques | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Myocardite • Péricardite • Insuffisance cardiaque | | |
| Cutanées | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Purpura • Nodules | | |
| Rénales | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale | | |

| TABLEAU 5 | | Syndrome de Churg-Strauss |
|---|--|----------------------------------|
| Critères de l'American College of Rheumatology. ¹⁸ | | |
| Quatre critères sont suffisants pour confirmer le diagnostic. | | |

- Asthme
- Eosinophilie sanguine > 10%
- Mono ou polyneuropathie
- Infiltrats pulmonaires labiles
- Douleur ou opacité sinusienne
- Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie

La maladie évolue souvent en 3 phases qui ne sont toutefois pas toujours chronologiquement distinctes. La première phase associe généralement un asthme et une rhinite allergique (parfois compliquée d'une polypose rhinosinusienne et d'une sinusite chronique). La seconde voit apparaître une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire, souvent pulmonaire et intestinale. La troisième phase est celle de vascularite, qui peut atteindre divers organes outre les voies respiratoires: myocarde, système nerveux central, tube digestif, peau, reins.¹⁵

En ce qui concerne le diagnostic, il est confirmé par la présence de 4 des 6 critères selon l'American College of Rheumatology (**tableau 5**) en présence d'une vascularite confirmée histologiquement, qui est indispensable.¹⁸ Radiologiquement, l'atteinte pulmonaire se présente principalement sous forme de plages de verre dépoli ou de condensation pulmonaire bilatérales. Certaines atteintes peuvent se présenter comme une PCIE (pneumopathie idiopathique chronique à éosinophiles) à prédominance périphérique, de répartition aléatoire, avec éventuellement des micronodules centrolobulaires et un syndrome bronchique. Dans de rares cas, on peut retrouver des atteintes de type nodulaire avec des nodules allant de 0,5 à 3,5 cm présentant des bronchogrammes aériques.¹⁹

Le traitement repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine) et est déterminé en fonction de critères pronostiques validés par le Five Factors Score (FFS) (**tableau 6**), un score pronostique de 0 à 5 est corrélé avec la mortalité.^{16,20} Le traitement par corticothérapie (15 mg/kg/jour pour 3 jours) seule est proposé à des patients qui présentent un score FFS à 0 et le traitement immunosuppresseur est administré si le score est égal ou supérieur à 1.^{3,20} Le pronostic est favorable sous traitement adéquat, mais les rechutes sont fréquentes (il faut distinguer la persistance de la vascularite ou l'aggravation d'un asthme). La survie est supérieure à 90% à cinq ans, le décès survient en cas d'atteinte multi-organique grave.⁴

Le cas clinique, décrit plus haut, nous a donc conduits à évoquer une maladie de Churg-Strauss comme étant à l'origine de l'atteinte cérébrale.

Poumon éosinophile d'origine parasitaire

Les poumons parasites représentent la principale cause de poumon éosinophile dans le monde. Cependant, les infections parasites en Europe et en Amérique du Nord sont rarement responsables d'un poumon à éosinophile. Parmi les parasites de l'homme, seuls les helminthes provoquent une éosinophilie.²¹

La démarche diagnostique repose sur le tableau clinique, radiologique et l'anamnèse. Il est essentiel de préciser la provenance du patient, le lieu et la durée du séjour afin de pouvoir reconnaître le parasite en cause. Les circonstances de survenue

| TABLEAU 6 | Critères pronostiques et définition du Five Factors Score (FFS)²⁰ |
|--|---|
| Interprétation | |
| <ul style="list-style-type: none"> • 0 critère présent: FFS = 0 • 1 critère présent: FFS = 1 • 2 critères ou plus présents: FFS = 2 | |
| Critères | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Cardiomyopathie • Atteinte grave du tube digestif (hémorragie, perforation, pancréatite) • Créatinine > 140 µmol/l • Protéinurie (> 1 g/j) • Atteinte du système nerveux central | |

d'un poumon éosinophile parasitaire correspondent à trois situations différentes (**tableau 7**).²²

Aspergillose bronchopulmonaire allergique

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) est une hypersensibilité à l'*Aspergillus fumigatus*, qui colonise l'arbre bronchique. Elle se caractérise par un asthme récidivant difficile à contrôler, associé à des infiltrats pulmonaires et des IgE élevées.^{23,24} L'ABPA touche généralement les adultes, même si le diagnostic est de plus en plus fréquent chez l'enfant. Cette maladie est la conséquence d'une réaction immunologique médiée par les lymphocytes Th2 contre les spores de l'*Aspergillus*.²⁵

Cliniquement, cette maladie se présente par un asthme mal contrôlé, une toux productive avec expectorations brunâtres, un état subfébrile, une asthénie et une perte de poids.²³ L'hyperéosinophilie périphérique est fréquente. Cet élément est important, car dans un contexte clinique donné, il permet de différencier l'ABPA des autres éosinophilies pulmonaires.^{26,27} Les fonctions pulmonaires dans l'ABPA révèlent un syndrome obstructif.²⁸ On retrouve aussi bien sur la radiographie conventionnelle qu'au CT-scan la présence d'infiltrats irréguliers (patchy), de bronchectasies centrales et d'impactions mucoïdes.^{23,29,30}

La recherche d'un ABPA s'effectue chez les patients asthmatiques qui montrent des résistances aux traitements; chez les patients avec une mucoviscidose qui présentent des complications pulmonaires, ainsi que chez ceux avec une exacerbation de symptomatologie respiratoire ne répondant pas ou faiblement au traitement antibiotique habituel.³¹ Le diagnostic d'ABPA se pose selon les nouveaux critères diagnostiques présentés dans le **tableau 8**.

L'approche thérapeutique, bien que non établie formellement, se compose d'une corticothérapie systémique associée à un agent antifongique spécifique contre l'*Aspergillus*, tel que l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole. La durée de la corticothérapie est très variable, allant de plusieurs semaines à plusieurs mois.^{31,32} Dans la littérature, les thérapies monoclonales contre les IgE sont décrites comme efficaces contre l'ABPA chez quelques patients, notamment ceux atteints d'une mucoviscidose.^{33,34}

TABLEAU 7 Les 3 modes de présentation clinique du poumon éosinophile parasitaire en fonction du parasite en cause²²

LBA: lavage bronchoalvéolaire.

| | Syndrome de Löffler | Syndrome de <i>Larva migrans</i> viscéral | Poumon éosinophile tropical |
|---------------------------------|---|---|---|
| Parasites | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ascaris lumbricoides</i> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Toxocara canis/catis</i> • <i>Ascaris suum</i> | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Wuchereria bancrofti</i> • <i>Brugia malayi</i> • <i>Dirofilaria immitis</i> |
| Manifestations cliniques | <ul style="list-style-type: none"> • Toux, fièvre • Wheezing • Eosinophilie légère • Infiltrats pulmonaires | <ul style="list-style-type: none"> • Toux modérée • Wheezing • Eosinophilie modérée • Multi-organes • Infiltrats pulmonaires | <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes pulmonaires asthmatiques • Eosinophilie massive • Epanchements pleuraux |
| Diagnostic | <ul style="list-style-type: none"> • Expectorations • LBA | <ul style="list-style-type: none"> • Sérologie • Histologie | <ul style="list-style-type: none"> • Anticorps antifilariens sanguins et dans LBA |
| Traitement | <ul style="list-style-type: none"> • Tiabendazole | <ul style="list-style-type: none"> • Ivermectine | <ul style="list-style-type: none"> • Diéthylcarbamazine (DEC) |

Poumon éosinophile induit par des médicaments, substances toxiques ou radiations

Un grand nombre de médicaments et de substances toxiques sont responsables des pneumopathies à éosinophiles, l'incidence de la maladie pulmonaire liée à ces agents est en augmentation.

La pneumonie à éosinophiles induite par les médicaments et substances toxiques (**tableau 9**) (Groupe d'étude de la pathologie pulmonaire iatrogène) peut conduire vers une forme aiguë ou chronique.³⁵ L'évolution de la maladie peut s'avérer progressive si le sujet est exposé depuis plusieurs mois ou années à un médicament ou une substance toxique.

Dans la présentation clinique, une association d'un rash cutané et d'un épanchement pleural est souvent retrouvée. Les patients sont souvent asymptomatiques ou se plaignent d'une toux avec ou sans fièvre. Les poumons sont atteints par un infiltrat éosinophilique associé ou non à une éosinophilie sanguine. Par contre, dans le LBA on retrouve > 25% d'éosinophiles. Le trouble ventilatoire est de type restrictif. Il suffit d'interrompre l'exposition du médicament ou à la substance toxique en cause, et les manifestations pulmonaires disparaissent. Dans les formes sévères, aiguës, un recours à la corticothérapie peut être envisagé.³⁶ Les femmes souffrant d'un carcinome du sein, traité par radiothérapie, sont susceptibles de développer une pneumonie à éosinophiles.

| TABLEAU 8 | | Nouveaux critères diagnostiques pour l'ABPA³¹ |
|------------------|--|---|
|------------------|--|---|

^a Si le patient présente les 3 critères ci-après, un taux d'IgE total <1000 IU/ml peut être acceptable.

ABPA: aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Critères obligatoires (les deux critères doivent être présents)

- Test cutané positif pour *A. fumigatus* et
- Taux élevé d'IgE spécifique contre *A. fumigatus* ou
- Taux d'IgE total élevé (>1000 IU/ml) ^a

Autres critères (au moins deux des trois)

- Présence dans le sérum d'anticorps précipitant ou anticorps IgG contre *A. fumigatus*
- Présence d'opacités radiologiques pulmonaires compatibles avec l'ABPA
- Hyperéosinophilie sanguine > 500 cellules/ μ l chez des patient non exposés à une corticothérapie

| TABLEAU 9 | | Médicaments et toxiques responsables de pneumopathies à éosinophiles³⁶ |
|------------------|--|--|
|------------------|--|--|

ECA: enzyme de conversion de l'angiotensine.

| Médicaments associés au poumon éosinophile | Substances toxiques associées au poumon éosinophile |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs de l'ECA • Acide acétylsalicylique • Amiodarone • Carbamazépine • Clarithromycine • Ibuprofène • Lévofloxacine • Nitrofurantoïne • Pénicilline • Phénytoïne • Sertraline | <ul style="list-style-type: none"> • Acétylène • Fumée du tabac, du cannabis • Cocaïne • Fumée de feux d'artifice • Héroïne |

Syndrome d'hyperéosinophilie

Le syndrome d'hyperéosinophilie (SHE) regroupe une série de maladies qui ont pour point commun une hyperéosinophilie sanguine pendant plus de 6 mois, associée à une défaillance d'organe, tel que le cœur, le tractus gastro-intestinal, les poumons, le cerveau et les reins, à l'origine de la clinique, et en l'absence d'autres causes identifiables.^{1,37,38}

Le SHE peut être d'origine primaire (néoplasique sur maladie myéloproliférative), secondaire (réaction lymphocytaire), ou idiopathique. La variante myéloproliférative ou leucémie chronique éosinophile représente 20% des cas de SHE et est attribuée à l'activation d'une tyrosine kinase d'un gène de fusion *FIP1L1-PDGFR α* . L'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, a démontré son efficacité comme traitement des formes myéloprolifératives.^{39,40}

La variante lymphocytaire (30% des cas) est associée à des clones de lymphocytes T produisant l'interleukine 5 (IL-5) et peut évoluer vers un lymphome T. Le traitement repose sur le mépolizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-5.^{39,40} Une symptomatologie pulmonaire est retrouvée dans 40% des cas. Cependant, parmi ces patients, seul un petit nombre peut être regroupé dans la catégorie pneumopathie à éosinophiles avec des caractéristiques radiologiques claires. En effet, la majorité des patients avec un SHE et une toux ont bien souvent une radiographie thoracique normale.³⁸ En revanche, les fonctions pulmonaires démontrent un trouble ventilatoire de type restrictif.

| TABLEAU 10 | | Diagnostic de l'histiocytose Langerhansienne (HL)⁴¹ |
|-------------------|--|---|
|-------------------|--|---|

| | |
|--------------------------------------|---|
| Symptômes respiratoires | Toux, dyspnée d'effort, wheezing occasionnel et pneumothorax spontané |
| Biologie | Hyperleucocytoses polynucléaires neutrophiles et absence d'éosinophilie |
| Lavage bronchoalvéolaire | Alvéolite macrophagique avec parfois une augmentation modérée des polynucléaires éosinophiles (< 10%) |
| Immunohistochimie | Anticorps anti-CD1a et antilangerine (CD207), ce dernier marqueur ayant remplacé la recherche de granules de Birbeck |
| Radiographie de thorax | Syndrome réticulo-micronodulaire bilatéral, symétrique en général, contenant parfois des kystes, avec prédominance dans les parties moyennes et supérieures des poumons |
| CT thorax de haute résolution | Nodules cavitaires de 1 à 10 mm et kystes à paroi fine ou épaisse, de taille variable, parfois confluents, réalisant des formes irrégulières (<i>bizarre cysts</i>) |
| Biopsie chirurgicale | Indispensable pour poser le diagnostic de certitude de l'HL |

| TABLEAU 11 | | Définition de la bronchiolite oblitérative hyperéosinophilique |
|-------------------|--|---|
|-------------------|--|---|

1. Hyperéosinophilie sanguine > 1 G/l et/ou présence de > 25% d'éosinophiles dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire
2. Persistance d'un syndrome obstructif malgré l'inhalation de hautes doses de bronchodilatateurs et corticostéroïdes
3. Bronchiolite éosinophilique à la biopsie pulmonaire et/ou signes directs de bronchiolite au CT-scan thoracique (nodules centrolobulaires et opacités réticulaires)

Le SHE touche souvent le cœur; parmi les caractéristiques radiologiques, on peut retrouver des signes de décompensation cardiaque telle que l'atteinte interstitielle et la présence d'un épanchement pleural.³⁸ Contrairement à d'autres pneumopathies à éosinophiles, la corticothérapie peut être inefficace dans le SHE, et le recours à des thérapies immunomodulatrices (comme l'imatinib) peut être nécessaire.

Histiocytose Langerhansienne pulmonaire

L'histiocytose Langerhansienne anciennement appelée histiocytose X est une entité rare de cause inconnue associant une atteinte pulmonaire et une éosinophilie occasionnelle qui survient chez les jeunes fumeurs ou ex-fumeurs avec une prévalence maximale entre 20 et 40 ans. La pose du diagnostic n'est pas toujours simple, notamment en l'absence de symptomatologie respiratoire.⁴¹ La démarche diagnostique est présentée dans le **tableau 10**.

Bronchiolite oblitérative hyperéosinophilique

Récemment, un nouveau syndrome encore inconnu, la bronchiolite oblitérative hyperéosinophilique a été décrit chez 6 patients provenant tous du Japon. Ils souffraient d'une dyspnée chronique ainsi que d'une toux sévère, sans pour autant présenter les caractéristiques de l'asthme, qui reste le principal diagnostic différentiel.⁴² Le **tableau 11** liste les critères définissant ce syndrome.

Le traitement consiste en de hautes doses de corticostéroïdes (> 20 mg/jour) afin de contrôler la maladie. A des dosages inférieurs, les patients présentent des rechutes. Bien que des études doivent encore être menées, ce syndrome pourrait être une cause irréversible de syndrome obstructif dans les maladies chroniques à éosinophiles.⁴²

CONCLUSION

Les pneumopathies à éosinophiles regroupent des pathologies respiratoires de causes variées mais qui peuvent aussi affecter les autres organes dans le cadre de l'angéite granulomateuse allergique (syndrome de Churg-Strauss). Au vu de la complexité de la démarche diagnostique, une prise en charge multidisciplinaire incluant pneumologue, radiologue, immunologue et hématologue dans les syndromes à hyperéosinophiles, est indispensable. Etant donné les conséquences parfois sévères, la pose du diagnostic et l'administration du traitement ne devraient pas être retardées.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Face à une éosinophilie sanguine ≥ 1500 G/l et des manifestations cliniques respiratoires, il faut rechercher des infiltrats pulmonaires (condensation alvéolaire, aspect en verre dépoli, épaississement bronchique) à l'imagerie radiologique (CT-scan) et faire des ponctions pulmonaires pour rechercher un syndrome obstructif ou restrictif
- Les causes sont nombreuses, la recherche des parasites et des médicaments s'impose en première intention
- Les dosages des pANCA +/-, des IgE et la recherche des éosinophiles dans le lavage bronchoalvéolaire (LBA) ($\geq 25\%$) sont la pierre angulaire du diagnostic des pneumopathies à éosinophiles
- La base du traitement est la corticothérapie, cependant dans certaines pneumopathies à éosinophiles, les immunosuppresseurs et immunoglobulines sont indiqués (par exemple, syndrome de Churg-Strauss) dans les formes sévères, en cas de rechute ou de formes réfractaires au traitement de base

1 Chappuis S, Ribl C, Greub G, et al. Eosinophilie sanguine: quel bilan, quel cheminement diagnostique? *Rev Med Suisse* 2013;9:819-25.
 2 AUBIER. *Traité de pneumologie*. 2^e ed. Cachan: Lavoisier, 2009; 1139 p.
 3 * Cottin V, Cordier JF, Chapter 49 – Eosinophilic lung disease A2. Agustí. S. Spiro, G. Silvestri, A. Alvar. *Clinical respiratory medicine* (Fourth Edition). Philadelphia: W.B. Saunders, 2012;620-8.
 4 ** Cottin V. Pneumopathies à éosinophiles: diagnostic et prise en charge. *Rev Fr Allergol* 2012;52:128-33.
 5 Badesch DB, King TE, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: A hypersensitivity phenomenon? *Am Rev Respir Dis* 1989;139:249-52.
 6 Rom WN, Weiden M, Garcia R, et al. Acute eosinophilic pneumonia in a New York city firefighter exposed to World Trade center dust. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:797-800.
 7 Rhee CK, Min KH, Yim NY, et al. Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 2013;41:402-9.
 8 Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:477-92.
 9 Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, et al. Idiopathic chronic

eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies «Orphelines» Pulmonaires (GERM «O» P). *Medicine (Baltimore)* 1998;77:299-312.
 10 Jelderlinck PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:154-62.
 11 Carrington CB, Addington WW, Goff AM, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 1969;280:787-98.
 12 Mayo JR, Müller NL, Road J, et al. Chronic eosinophilic pneumonia: CT findings in six cases. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153:727-30.
 13 Naughton M, Fahy J, FitzGerald MX. Chronic eosinophilic pneumonia. A long-term follow-up of 12 patients. *Chest* 1993;103:162-5.
 14 Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB. Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. *Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Société de Pathologie Thoracique du Nord*. *Eur Respir J* 1997;10:286-91.
 15 Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev* 2015;14:341-8.
 16 Lhote F. Syndrome de Churg et Strauss. *Presse Médicale* 2007;36:875-89.

17 Mouthon L, Dunogue B, Guillemin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg – Strauss syndrome). *J Autoimmun* 2014;48:99-103.
 18 * Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
 19 Silva CIS, Müller NL, Fujimoto K, et al. Churg-Strauss syndrome: High resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging* 2005;20:74-80.
 20 Ghosh S, Bhattacharya M, Dhar S. Churg-strauss syndrome. *Indian J Dermatol* 2011;56:718-21.
 21 Cheepsattayakorn A, Cheepsattayakorn R. Parasitic pneumonia and lung involvement. *BioMed Res Int* 2014;2014:1-18.
 22 Chitkara R, Krishna G. Parasitic pulmonary eosinophilia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:171-84.
 23 Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009;135:805-26.
 24 Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685-92.
 25 Kreindler JL, Steele C, Nguyen N, et al. Vitamin D3 attenuates Th2 responses to *Aspergillus fumigatus* mounted by CD4+ T

cells from cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Clin Invest* 2010;120:3242-3254.
 26 Chapman BJ, Capewell S, Gibson R, et al. Pulmonary eosinophilia with and without allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Thorax* 1989;44:919-24.
 27 Campbell MJ, Clayton YM. Bronchopulmonary aspergillosis. A correlation of the clinical and laboratory findings in 272 patients investigated for bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1964;89:186-96.
 28 Malo JL, Hawkins R, Pepys J. Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. 1. Clinical and physiological findings. *Thorax* 1977;32:254-61.
 29 Neeld DA, Goodman LR, Gurney JW, et al. Computerized tomography in the evaluation of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1200-5.
 30 Malo JL, Pepys J, Simon G. Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. 2. Radiological findings. *Thorax* 1977;32:262-8.
 31 ** Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;43: 850-73.

- 32 Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:952-7.
- 33 Lebecque P, Leonard A, Argaz M, et al. Omalizumab for exacerbations of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *BMJ Case Rep* 2009;2009.
- 34 Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy* 2011;66:1254-6.
- 35 Philippe C. The Drug-Induced Respiratory Disease Website. www.pneumotox.com, 2012
- 36 * Solomon J, Schwarz M. Drug-, toxin-, and radiation therapy-induced eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006;27:192-7.
- 37 Sheikh J, Weller PF. Clinical overview of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:333-55.
- 38 Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;83:2759-79.
- 39 Gleich GJ, Leiferman KM. The hypereosinophilic syndromes: Current concepts and treatments. *Br J Haematol* 2009;145:271-85.
- 40 *Legrand F, Renneville A, MacIntyre E, et al. The Spectrum of FIP1L1-PDGFR α -Associated Chronic Eosinophilic Leukemia. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:e1-9.
- 41 Obert J, Tazi A. Manifestations pulmonaires de l'histiocytose langerhansienne. *Rev Mal Respir* 2015;32:850-66.
- 42 ** Cordier JF, Cottin V, Khouatra C, et al. Hypereosinophilic obliterative bronchiolitis: A distinct, unrecognized syndrome. *Eur Respir J* 2013;41:1126-34.

* à lire

** à lire absolument