

Mise au point
Le poumon éosinophile : données actuelles

Pulmonary eosinophilia: Current information

A.-B. Tonnel*, I. Tillie-Leblond, A. Cortot

Service de pneumologie et immuno-allergologie, pôle respiratoire, faculté de médecine, hôpital A.-Calmette,
CHRU de Lille, 1, boulevard J.-Leclercq, 59037 Lille, France

Reçu le 28 novembre 2012 ; accepté le 17 décembre 2012

Disponible sur Internet le 19 février 2013

Résumé

Le poumon éosinophile, encore appelé pneumopathie éosinophilique rassemble des maladies très diverses dont le diagnostic repose sur la présence d'infiltrats pulmonaires, parfois labiles et une éosinophilie circulante égale ou supérieure à 600 éléments par mm³, laquelle s'efface rapidement sous l'effet d'une corticothérapie systémique intempestive. Le poumon éosinophile associe des affections d'étiologies connues comme les parasitoses (ascaridiose et syndrome de Larva migrans en Europe et filarioses en zone tropicale), les allergies respiratoires en lien avec les moisissures (aspergillose bronchopulmonaire allergique [ABPA]) et les causes iatrogènes, en constant renouveau. Le second groupe plus restreint est dominé par les vascularites et notamment le syndrome de Churg-Strauss où les localisations extrarespiratoires (cardiaques, neurologiques, rénales. . .) dominent le profil évolutif et le pronostic. Le dernier volet rassemble des « maladies rares » : la pneumonie chronique à éosinophiles (maladie de Carrington) connue de longue date, les pneumopathies aiguës éosinophiliques, de description récente qui prennent le masque d'une détresse respiratoire soudaine ; quant au classique syndrome hyperéosinophile idiopathique, il est en complet remembrement avec l'individualisation de deux variants myéloïde et lymphocytaire qui, l'un et l'autre bénéficient d'une thérapeutique spécifique et efficace.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Poumon éosinophile ; Parasites ; Médicaments ; Allergie fongique ; Vascularites ; Syndrome hyperéosinophile

Abstract

Pulmonary eosinophilia, also called eosinophilic pulmonary disease, is a group of very diverse diseases, the diagnosis of which depends on the presence of pulmonary infiltrates, sometimes labile, and circulating eosinophilia with at least 600 eosinophils/mL, which can decrease rapidly under the effect of untimely systemic corticotherapy. Pulmonary eosinophilia combines diseases of known etiology, such as the parasitoses (ascariasis and Larva migrans in Europe and filariasis in tropical zones), respiratory allergies associated with molds (allergic bronchopulmonary aspergillosis [ABPA]) and iatrogenic causes, constantly being updated. A second, more limited group is dominated by the vasculitides, especially the Churg-Strauss syndrome, in which extrarespiratory localization (cardiac, neurologic, renal, etc.) dominates the profile of progression and prognosis. The last group includes the "rare diseases": chronic eosinophilic pneumonia (Carrington's disease, described in 1969); acute eosinophilic pneumonias, recent descriptions of which describe a picture of sudden respiratory distress; as for the classic idiopathic hyper-eosinophilic syndrome, its description has been completed finally by the recognition of two variants – myeloid and lymphocytic – each of which benefits from a specific and effective therapy.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Pulmonary eosinophilia; Parasites; Drugs; Allergenic molds; Vasculitides; Hypereosinophilic syndrome

1. Introduction

Le poumon éosinophile, encore appelé pneumopathie éosinophilique est une entité rare mais non exceptionnelle ;

il suscite toujours pour le clinicien de difficiles problèmes, compte tenu de la variété des étiologies rencontrées et de la nécessité d'un diagnostic précis, seul gage d'efficacité thérapeutique. Le poumon éosinophile associe l'existence d'infiltrats pulmonaires, parfois labiles et d'une éosinophilie sanguine égale ou supérieure à 600 éléments/mm³. Mais cette définition est trop restrictive : les images radiologiques sont

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : andretonnel@aol.com (A.B. Tonnel).

plus diversifiées ; l'éosinophilie sanguine peut faire défaut ou être transitoire. De plus, elle s'efface vite sous corticothérapie, masquant le diagnostic pour un temps variable [1].

2. Classification du poumon éosinophile

Fraser et Paré [2], deux radiologues canadiens de renom, ont proposé en 1978 une classification en trois sous-groupes, laquelle demeure à ce jour la plus simple et la plus pratique pour le clinicien. Elle individualise :

- le poumon éosinophile d'étiologie connue :
 - les parasitoses (variables selon les régions),
 - les affections fongiques et surtout l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA),
 - les causes médicamenteuses très nombreuses ;
- le poumon éosinophile en relation avec une vascularite : le syndrome de Churg-Strauss (SCS), plus rarement la polyangéite microscopique et certaines formes de maladie de Wegener ;
- le poumon éosinophile idiopathique qui regroupe trois entités très différentes :
 - la pneumonie éosinophile chronique idiopathique décrite initialement par Carrington,
 - la pneumonie éosinophilique aigüe d'individualisation récente,
 - les syndromes hyperéosinophiles en plein renouveau, avec deux variants le variant myéloïde (M-HES) et le variant lymphoïde (L-HES), deux affections individualisées sur des données cliniques singulières mais surtout sur des critères biologiques spécifiques, lesquels sont les éléments-clés du choix thérapeutique.

3. Parasitoses

Beaucoup des poumons éosinophiles parasitaires observés en Europe Occidentale correspondent au vieux concept d'infiltrats « labiles » de Löeffler. Comme leur nom l'indique, ils passent souvent inaperçus. Ils sont liés à la traversée pulmonaire de larves d'*Ascaris* qui est l'agent le plus banal dans notre pays, d'*Ancylostoma duodenale* et de son équivalent américain (*Necator americanus*). Leur symptomatologie pulmonaire est variable modeste dans l'ascaridiose, mais avec des conséquences générales souvent sévères pour les deux autres parasites qui se nourrissent de sang intestinal (anémie chronique avec hyposidérémie et dénutrition). Leur survie prolongée dans l'intestin de l'hôte (cinq à sept ans) s'explique par la suppression de la réponse immune de l'hôte vis-à-vis du parasite et s'associe à une altération des réponses aux vaccins et allergènes [3]. L'anguillulose (*Strongyloides stercoralis*) ne s'accompagne qu'exceptionnellement d'un syndrome de Löeffler : elle a une expression digestive prépondérante.

Le syndrome de Larva migrans est plus grave, avec une atteinte multiviscérale (poumons, muscles, érythème noueux, foie...) et une forte éosinophilie (*Toxocara canis, cati, Ascaris suum*...) ; il est en relation avec une situation d'impasse parasitaire : les larves sont incapables d'accomplir leur cycle

chez un hôte inadapté et s'enkystent dans de nombreux sites tissulaires notamment la peau, les muscles sous forme de nodules. La biopsie d'un de ces nodules assure le diagnostic ; à l'inverse les sérodiagnostics sont imprécis et croisent entre helminthes et même avec certains allergènes domestiques [4].

L'éosinophilie tropicale survient, comme son nom l'indique, en Afrique de l'Ouest pour *Brugia malayi* et en Inde pour *Wuchereria bancrofti* : ce sont deux filaires responsables d'un tableau sévère lié à la diffusion des larves dans tout l'organisme y compris le parenchyme pulmonaire. Elle prend souvent le masque d'un asthme réfractaire ; elle est plus fréquente chez les sujets non immuns (visiteurs, touristes). Le taux d'éosinophiles dépasse 3000/mm³, les IgE sont élevées (> 1000 U/mL) ; on observe des taux sériques élevés en anticorps antifilaires. L'intense alvéolite à éosinophiles disparaît après trois semaines de traitement par la diéthylcarbamazine [5], laissant parfois à titre de séquelles un discret syndrome interstitiel.

4. Poumon éosinophile d'origine fongique

L'ABPA est bien connue des pneumologues et allergologues.

Les critères majeurs sont l'asthme, souvent sévère, les infiltrats pulmonaires, les bronchectasies proximales, une éosinophilie supérieure à 500/mm³, des IgE totales et spécifiques élevées, des précipitines vis-à-vis d'*Aspergillus fumigatus*, et important pour le clinicien, un prick-test positif à *Aspergillus* en lecture immédiate [5–7].

Les aspects radiologiques, au moment des poussées sont, outre les infiltrats, les atelectasies segmentaires ou lobaires, les « impactions mucoïdes » par bouchon mycélien endobronchique. Dans 20 % des cas, l'image thoracique est normale ! Le traitement repose sur l'itraconazole et dans certains cas difficiles sur l'omalizumab [8].

L'accent est porté depuis quelques années sur l'association ABPA et mucoviscidose : alors que 1 à 2 % seulement des asthmatiques sont sensibilisés à *Aspergillus*, 8 à 13 % des mucoviscidosiques développent une ABPA dont le diagnostic et la prise en charge sont très délicats [9].

Il existe d'autres mycoses bronchopulmonaires allergiques liées à *Stemphylium*, *Helminthosporium*, *Candida albicans*, *Geotrichum*...

5. Poumon éosinophile médicamenteux

Les médicaments responsables sont très nombreux : plus de 100, et en constant renouvellement. L'attention a été portée récemment sur le rôle de l'amiodarone : à côté de la classique « pneumonie lipoïde à macrophages spumeux », Larsen et al. [10] sur une série de 75 cas de poumon à l'amiodarone, rapportent huit cas d'hyperplasie lymphoïde et quatre cas de pneumonie à éosinophiles (deux de type chronique et deux aiguës). L'exposition à l'amiodarone est donc partie prenante dans le diagnostic d'un poumon éosinophile. On a rapporté plusieurs observations liées à la daptomycine, un antibiotique anti-staphylococcique de dernière génération [11]. Il faut aussi savoir que certains AINS, comme l'ibuprofène peuvent

déclencher une pneumopathie aiguë éosinophilique [12]. Cette pathologie est en constant renouvellement : consulter le site « pneumotox » est d'une aide précieuse, sinon indispensable.

6. Poumon éosinophile et vascularites

Les vascularites pulmonaires [13] touchent essentiellement les petits vaisseaux et sont associées à la présence d'auto-anticorps anticytoplasme des neutrophiles. Elles regroupent la granulomatose de Wegener caractérisée par la présence de nodules ou de condensations pulmonaires excavées et des sténoses trachéobronchiques, la polyangéite microscopique avec un syndrome pneumo-rénal et une hémorragie pulmonaire souvent sévère. Le SCS est plus fréquent : c'est une vascularite nécrosante touchant les vaisseaux de petite taille associant asthme tardif sévère, infiltrats pulmonaires diffus, fièvre, purpura, atteintes nerveuses périphériques (mono- ou multinévrites) ou centrales bien mises en évidence par la TDM ou l'IRM. La biologie montre une éosinophilie élevée, un syndrome inflammatoire et des auto-anticorps anticytoplasme des neutrophiles, essentiellement les P-ANCA (avec une spécificité anti-myéloperoxydase dans 40 % des cas). Les modalités de traitement récentes [14] reposent principalement sur les corticoïdes, d'abord à hautes doses puis lentement dégressives en fonction de l'évolution. Les manifestations asthmatiques et les névrites sont parfois résistantes et on considère que, même en cas d'évolution favorable, une corticothérapie résiduelle est nécessaire dans les deux tiers des cas. Le recours au cyclophosphamide est réservé aux formes graves : atteinte cardiaque ou cérébrale. De plus, il faut savoir que l'omalizumab (« Xolair ») prescrit pour un asthme sévère peut démasquer un SCS méconnu, lors de la phase de réduction des corticoïdes [15].

7. Poumon éosinophilique idiopathique

Il rassemble trois entités différentes : la pneumonie éosinophile chronique ou maladie de Carrington, la pneumonie aiguë à éosinophiles et les syndromes éosinophiliques idiopathiques.

7.1. Pneumonie éosinophile chronique

La pneumonie éosinophile chronique (maladie de Carrington) est bien connue dans ses manifestations cliniques (fièvre, amaigrissement, toux, dyspnée intense, asthme dans 30 % à la phase initiale), mais absence de toute atteinte extrapulmonaire organique. Le cliché de thorax montre des infiltrats « en cimier de casque » ou en « œdème pulmonaire inversé ». L'éosinophilie est très élevée : 3000 à 8000/mm³. L'évolution sous corticoïdes est en règle favorable, mais avec possibilité de rechutes et surtout la persistance d'un trouble ventilatoire obstructif secondaire. Sa prise en charge est bien codifiée [16].

7.2. Pneumonie aiguë à éosinophiles

La pneumonie aiguë à éosinophiles a été décrite pour la première fois en 1989 : elle associe une dyspnée majeure, une

fièvre élevée, une toux incessante, des crépitations diffus et des infiltrats bilatéraux alvéolaires, interstitiels ou mixtes, l'ensemble reproduisant un tableau de détresse respiratoire aiguë. L'hypoxie est sévère, nécessitant parfois le recours à la ventilation assistée. L'éosinophilie sanguine est parfois absente mais le lavage bronchoalvéolaire décèle au moins 25 % d'éosinophiles : ce marqueur de la maladie ne doit pas être récusé, même s'il pose d'incontestables difficultés de réalisation chez un patient en insuffisance respiratoire aiguë ou subaiguë. Les causes retrouvées sont : un tabagisme récent et massif, les fumées d'incendie, l'usage de cocaïne, l'inhalation massive de poussières (attentat du 11 septembre). Elle a touché aussi les militaires en opération en Irak : 18/97 cas dans une série récente recensée entre 1989 et 2008 [17]. Un point majeur est l'absence de toute autre étiologie identifiable. Les mécanismes restent mal connus, ce que suggère la diversité des étiologies recensées mais l'analyse du liquide de lavage objective une libération massive de cytokines pro-inflammatoires. Le traitement repose sur une corticothérapie massive ; la ventilation assistée est relativement rare. Étonnamment, il n'y a aucun décès dans la série citée ci-dessus.

7.3. Syndromes hyperéosinophiles idiopathiques (HES)

Sous ce vocable on regroupe désormais un groupe hétérogène avec pour caractères communs une éosinophilie sanguine supérieure à 1500/mm³, depuis au moins six mois, l'absence de toute étiologie identifiable, une atteinte multi-organe potentiellement létale (cœur, système nerveux central et périphérique, sphère respiratoire) et une évolution possible mais rare vers la leucémie à éosinophile ou un lymphome T. Ces syndromes éosinophiliques sont, par définition même, des diagnostics d'élimination.

La biologie moderne a permis d'initier leur démembrement et d'identifier deux variants : le variant M-HES et le variant L-HES [18].

Le variant myéloprolifératif présente des caractéristiques communes à d'autres maladies myéloprolifératives : hépatomégalie, splénomégalie, anémie, thrombocytopénie, vitamine B12 sérique élevée, présence de précurseurs myéloïdes circulants. La majorité des patients avec un M-HES présentent une délétion sur le chromosome 4q12 responsable de l'expression d'une protéine de fusion FIP1-like1/Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha (FIP1L1-PDGFR α). Certaines particularités cliniques sont signalées : forte prédominance masculine, ulcérations des muqueuses, développement d'une fibrose myocardique et surtout une évolution possible vers la leucémie éosinophilique aiguë.

Le variant L-HES s'inscrit dans un contexte « plus allergique » : prédominance des manifestations cutanées, taux d'IgE élevés et hypergammaglobulinémie : ce syndrome est lié à une prolifération éosinophile polyclonale consécutive à une production massive d'interleukine 5 par des cellules T atypiques avec des phénotypes de surface inhabituels : CD3⁺ CD4⁺ ou CD3⁺ CD4⁺ CD8⁺. Ces cellules T atypiques peuvent conduire à l'expansion d'un lymphome T.

Cette distinction M-HES et L-HES est essentielle pour décider du traitement [19,20] : il repose sur l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine-kinase (Glivec) pour le M-HES ; le taux de réponse est proche de 100 % et prévient la fibrose endomyocardique et les accidents thromboemboliques. Dans la prise en charge du L-HES on propose en première ligne les corticoïdes à doses fortes (30 à 60 mg/j), parfois associé à l'interféron α ou au Mépolizumab qui est un anticorps monoclonal anti-IL5. Malheureusement ces variants M-HES et L-HES représentent au plus un tiers des HES actuellement diagnostiqués !

8. Conclusion

Cette grande diversité des étiologies du poumon éosinophile, la nécessité de traitements adaptés, allant de la simple éviction dans les atteintes d'origine médicamenteuse [21] aux médications antiparasitaires, aux antifongiques, à la corticothérapie (dont il faut toujours se souvenir que prescrite de façon inappropriée elle décapite les symptômes) ou aux thérapeutiques ciblées des HES, impose une stratégie diagnostique précise et raisonnée. Le diagnostic justifie la mise en œuvre de toute une batterie d'examen complémentaires, bien évidemment guidée par les données cliniques initiales : les EFR avec recherche d'un trouble ventilatoire obstructif dans l'ABPA ou le Churg-Strauss, à l'inverse d'une restriction respiratoire sévère avec diffusion altérée dans la maladie de Carrington, un bilan allergologique (prick-tests et IgE spécifiques) et parasitaire, le recours à l'immunogénétique et à la caractérisation des phénotypes lymphocytaires dans les HES.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Stach B, Dansin E, Wallaert B, Tonnel AB. Poumon éosinophile. EMC Techniques 1995;13 [6039-K-10].
- [2] Fraser RG, Paré JA. Eosinophil lung diseases. In: *Diagnosis of diseases of the chest*. Philadelphia: WB Saunders; 1978. p. 900–21.
- [3] Pearson MS, Tribolet L, Cantacessi C, Periago MV, Valerio MA, Diemert D, et al. Molecular mechanisms of Hookworm disease: stealth, virulence and vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:13–21.
- [4] Santiago H, LeeVan E, Bennuru S, Ribeiro-Gomez F, Mueller E, et al. Molecular mimicry between cockroach and helminth glutathione-S-transferases promotes cross-reactivity and cross-sensibilization. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:248–56.
- [5] Vijayan VK. Tropical pulmonary eosinophilia: pathogenesis, diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:428–33.
- [6] Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Rev Allergy* 2005;60:1004–13.
- [7] Tonnel AB, Tillie-Leblond I. Asthme réfractaire : évoquer une aspergillose bronchopulmonaire allergique. *Presse Med* 2008;37:161–6.
- [8] Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, Tetu L, Girard F, Grignet JP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy* 2011;66:1254–6.
- [9] Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* infection in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:598–603.
- [10] Larsen BT, Vaszar LT, Colby TV, Tazelaar HD. Lymphoid hyperplasia and eosinophilic pneumonia as histologic manifestations of amiodarone cytotoxicity. *Am J Surg Pathol* 2012;36:509–16.
- [11] Kalogeropoulos AS, Tsioudras S, Loverdos D, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Eosinophilic pneumonia associated with daptomycin: a case report and a review of the literature. *J Med Case Report* 2011;5:13.
- [12] Anan E, Shirai R, Kai N, Ishii H, Hirata N, et al. Acute eosinophilic pneumonia caused by several drugs including ibuprofen. *Nihon Koryuki Gakkai Zasshi* 2009;47:443–7.
- [13] Cordier JF. Manifestations pulmonaires des vascularites. *Rev Prat* 2008;58:492–8.
- [14] Pagnoux C. Churg-Strauss syndrome: evolving concepts (French vasculitis group). *Discov Med* 2010;9:243–52.
- [15] Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest* 2009;136:507–18.
- [16] Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonia. *Allergy* 2005;60:841–57.
- [17] Janz DR, O' Neal HR, Ely EW. Acute eosinophilic pneumonia: a case report and review of the literature. *Crit Care Med* 2009;37:1470–4.
- [18] Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2011;86:677–88.
- [19] Klion A. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. *Ann Rev Med* 2009;60:293–306.
- [20] Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:39–44.
- [21] Camus P, Foucher P. Le « nouveau pneumotox online ». 19 sept 2012 : <http://www.pneumotox.com>.