

Poumon éosinophile

plan

1. INTRODUCTION
2. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE
3. PHYSIOPATHOLOGIE
4. DIAGNOSTIC POSITIF
5. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE
6. CONCLUSION
7. BIBLIOGRAPHIE

1. INTRODUCTION

Le poumon éosinophile regroupe un ensemble large d'affections caractérisées par une infiltration du parenchyme pulmonaire par les éosinophiles, associée ou non à une éosinophilie circulante.

Plusieurs classifications ont été successivement proposées ; la plus utile pour le clinicien est celle de Fraser et Pare qui identifie trois groupes:

Étiologie connue	Parasite, mycose, ou médicament.
Angiopathie vasculaire	Comme du Churg et Strauss.....
Idiopathique	Comme hyperéosinophilique, maladie de Carrington.....

Ceci ne doit pas faire oublier la possibilité rare d'une éosinophilie pulmonaire lors de certaines infections comme la tuberculose, au cours de néoplasies (sarcomes, cancer bronchique, lymphome), au cours de certaines pathologies interstitielles fibrosantes, mais, dans ces contextes particuliers, la composante éosinophilique est inhabituelle et représente une donnée accessoire du tableau clinique, sans valeur d'orientation diagnostique.

2. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Le PNE est une cellule ronde d'un diamètre de 5 μ m au noyau bilobé. Il présente toutes les potentialités d'une cellule phagocytaire (mobilité, margination, diapédèse, endocytose, production de radicaux libres de l'oxygène)

Les éosinophiles sont produits dans la moelle osseuse. Le passage dans le sang circulant est bref (quelques heures) et précède la migration tissulaire (poumon, tube digestif, peau...) où leur durée de vie est plus longue (2 à 3 jours) et modulée par l'interleukine 5, laquelle accroît la survie de l'éosinophile. Le rapport de concentrations sang/tissus est de 1/100, ce qui traduit bien leur accumulation dans les organes cibles. **Valeur normale: \leq 500 /ml soit 1 à 5 pour 100 des globules blancs**

Leur rôle est bien connu dans la défense antiparasitaire et dans l'inflammation allergique. L'éosinophile semble aussi intervenir de façon importante dans les processus de réparation (remodelage bronchique ou parenchymateux pulmonaire) ou dans le phénomène d'apoptose. Il participe pleinement au développement de la réponse immunitaire et inflammatoire.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

La présence de PNE au niveau du parenchyme pulmonaire à des taux élevés peut entraîner des lésions cellulaires et du tissu pulmonaire:

- une lyse des pneumocytes.
- une altération des fonctions ciliaires de l'épithélium bronchique.
- une destruction par une collagénase du tissu conjonctif.

Cette toxicité est secondaire à la libération de nombreuses substances notamment la major basic protéine mais aussi des cytokines, des radicaux libres, des métabolites de l'acide arachidonique cette toxicité serait surtout le fait des PNE hypodenses plus activés que les normodenses.

Ce rôle n'est plus limité à la libération de médiateurs cytotoxiques mais aussi à la production de cytokines, à sa susceptibilité singulière à certaines chimiokines, et à la présence à sa surface de récepteurs d'immunoglobulines.

4. DIAGNOSTIC POSITIF: il repose sur l'association:

- *recherche d'un agent causal par l'interrogatoire.
- * symptomatologie clinique diverse.
- *une infiltration sur la radiographie thoracique.
- *une hypereosinophilie sanguine supérieure à 500.

et surtout un taux d'éosinophile supérieure à 20 pour 100 dans le LBA

5. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

5.1. Le poumon éosinophile d'étiologie connue:

5.1.1 Le poumon éosinophile d'origine parasitaire:

Les poumons parasitaires représentent la principale cause de poumon éosinophile dans le monde. Parmi les parasites de l'homme, seuls les helminthes génèrent une éosinophilie. Dans ce contexte, le poumon représente, après le tube digestif, l'organe-cible privilégié des parasitoses. Les circonstances de survenue d'un poumon éosinophilique parasitaire correspondent à trois situations différentes : le syndrome

de Löffler lié au passage intrapulmonaire et transitoire du parasite au cours de son cycle normal (*ascaris*) .

le syndrome de *Larva migrans* viscéral qui constitue une situation d'impasse parasitaire ; l'homme n'étant pas l'hôte habituel du parasite, les larves ne mûrissent pas et colonisent pour une durée souvent longue le poumon ainsi que d'autres organes (foie, muscles, tissu sous-cutané, etc.). Les exemples classiques sont *Toxocara canis, cati*, *Ascaris suum* parasite du porc ou encore *Dirofilaria immitis* ;

le poumon éosinophile tropical où le passage en grande quantité de microfilaries, chez les sujets jusque-là indemnes, entraîne une réaction locale intense au sein du parenchyme pulmonaire.

L'orientation diagnostique repose sur le tableau radioclinique et les données géographiques. Il est essentiel de préciser la provenance du patient et, pour les voyageurs, le lieu et la durée du séjour, le délai d'apparition par rapport au retour ainsi que les conditions de vie sur place. Cela facilite grandement l'enquête parasitologique : il est essentiel de préciser au laboratoire le pays d'origine ou le ou les pays visités par le patient.

5.1.1.1 SYNDROME DE LOFFLER D'ORIGINE PARASITAIRE:

Les parasites impliqués sont essentiellement des nématodes à l'état larvaire transitant par le poumon au cours de leur cycle. *Ascaris lumbricoides* est le principal parasite mais on peut trouver également les ankylostomes (*Ankylostoma duodenale, Necator americanus*), les anguillules (*Strongyloides stercoralis*) et les trichines (*Trichinella spiralis*).

La symptomatologie est pauvre avec des signes généraux peu marqués associés à une toux, une expectoration muqueuse et une dyspnée asthmatiforme. **La radiographie de thorax** met en évidence des infiltrats uni-ou bilatéraux, asymétriques, prédominant aux lobes supérieurs, labiles avec disparition souvent spontanée en quelques jours. Des épanchements pleuraux et des aspects de miliaires ont été décrits. C'est la migration intrapulmonaire des larves d'helminthes qui est responsable de ces anomalies radiologiques. Ces manifestations pulmonaires sont parfois associées à une hépatomégalie, une réaction méningée, un rash cutané, une hémoptysie dans les formes sévères. L'hyperéosinophilie sanguine oriente le diagnostic. La preuve du diagnostic est parfois obtenue par la mise en évidence des parasites dans l'expectoration, **le lavage bronchoalvéolaire (LBA)**. Il est plus souvent affirmé par les examens parasitologiques des selles répétés mais ceux-ci ne positivent que 6 à 8 semaines après l'infestation.

Traitement La connaissance du cycle parasitaire guide la conduite thérapeutique. Les larves d'*Ascaris* libérées dans le tube digestif gagnent le foie puis par voie sanguine atteignent le parenchyme pulmonaire. Elles pénètrent ensuite activement les bronchioles puis remontent vers la trachée et l'épiglotte. Après déglutition, les larves parviennent de nouveau dans le tube digestif pour poursuivre leur maturation. Une désinfection intestinale par mébendazole ou pipérazine est conseillée. Dans l'anguillulose, la phase de migration larvaire pulmonaire se situe 4 à 10 jours après la phase de pénétration transcutanée. Le traitement consiste en l'administration de tiabendazol (Mintezol®) 25 mg/kg × 2/j pendant 2 à 3 jours. Dans la trichinose, la dissémination des larves se fait vers le 15^e jour après absorption d'aliments contaminés. Les signes généraux sont plus intenses avec hyperthermie à 40 °C et myalgies. Des oedèmes de la face caractéristiques font rapidement évoquer le diagnostic. Le tiabendazol représente la base du traitement. Signalons le cas rare de bilharziose pulmonaire à *Schistosoma mansoni*.

5.1.1.2. SYNDROME DE LARVA MIGRANS:

Toxocara canis est un nématode animal qui s'égare parfois chez l'homme où il reste à l'état larvaire (impasse parasitaire). L'homme se contamine accidentellement en ingérant des oeufs de *Toxocara canis* avec la terre, l'eau et les déjections de chiens. L'infection est donc plus fréquente chez le jeune enfant, car celui-ci aime jouer avec les animaux domestiques ou dans les bacs à sable des jardins publics. Le même syndrome est décrit avec *Toxocara cati* (chat). Les larves libérées dans l'intestin traversent la paroi intestinale et migrent vers les viscères où elles survivent pendant de nombreuses années.

Cliniquement, il existe une atteinte multiviscérale. La forme typique est celle de l'enfant. On note une altération de l'état général avec une température entre 38 et 39 °C, des arthralgies et des myalgies. On peut avoir des douleurs abdominales, des gastroentérites avec ascite à éosinophile ou des troubles neurologiques. Les manifestations pulmonaires sont marquées par une toux quinteuse avec une expectoration riche en éosinophiles et une dyspnée asthmatiforme. **Le cliché radiologique** montre des infiltrats sans localisation préférentielle mais le plus souvent durables. L'atteinte cutanée se traduit par une urticaire, un érythème noueux ou polymorphe et/ou un oedème de Quincke. L'hépatomégalie est fréquente, lisse et ferme.

L'hyperéosinophilie est constante et souvent supérieure à 20 000/mm³. Le LBA retrouve également une hyperéosinophilie. La recherche des oeufs est *toujours négative* car le parasite reste à l'état larvaire. Le diagnostic repose sur la sérologie et les prélèvements anatomopathologiques mettant en évidence la larve. La sérologie est

une aide au diagnostic mais est confrontée à l'existence de réactions croisées entre les nématodes. Le syndrome de larva migrans peut évoluer vers une pneumopathie chronique. La mort des larves de *Toxocara* est responsable d'une réaction granulomateuse aiguë, autour d'un vaisseau dans lequel est immobilisé le parasite. Ces lésions multiviscérales évoluent vers un processus fibreux avec dépôts calcaires. **Le traitement** repose sur l'ivermectine. Une corticothérapie est souvent associée dans les formes sévères.

5.1.1.3. POUMON EOSINOPHILE TROPICAL

Il affecte surtout les populations du Sud-Est asiatique, de l'Inde, et de certaines régions de Chine et d'Afrique sub-saharienne. Cependant, du fait de la mondialisation et des flux migratoires continus entre populations, il n'est pas exceptionnel d'en observer dans les pays occidentaux où le diagnostic, hors du contexte géographique, est susceptible de rester longtemps ignoré. Les voyageurs non immunisés sont plus susceptibles de développer un poumon éosinophile tropical par rapport aux sujets vivant en zone d'endémie.

Le poumon éosinophile tropical est lié à une réaction d'hypersensibilité vis-à-vis des antigènes des microfilaires circulantes dans la vascularisation pulmonaire. Les filarioses les plus fréquentes sont dues à *Wuchereria bancrofti* et *Brugia malayi*. Les vers adultes résident dans le système lymphatique où ils déterminent des lésions d'obstruction chronique des vaisseaux lymphatiques, responsables d'éléphantiasis. À partir de là se libèrent dans la circulation générale des quantités considérables de microfilaires. Les microfilaires constituent un élément essentiel du cycle biologique du parasite : pour contaminer un autre individu, elles doivent maturer chez un hôte intermédiaire qui est le moustique ; parvenues au stade III du développement larvaire, les larves « infectantes » sont transmises par la piqûre du moustique à un individu sain bouclant ainsi le cycle parasitaire.

Le poumon éosinophile tropical est contemporain de la libération massive des microfilaires dans le courant sanguin chez des sujets « indemnes » jusque-là de toute infestation. La réponse immune consécutive à l'invasion microfilarienne dans la vascularisation pulmonaire explique la symptomatologie. Les manifestations pulmonaires dominent le tableau clinique : toux (+++), dyspnée à l'effort, sibilants diffus, parfois expectoration, plus rarement crachats hémoptoïques. Au total, la symptomatologie est assez proche d'une crise d'asthme aiguë sévère, mais il s'y associe une altération de l'état général et parfois des manifestations extrathoraciques (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, hépatosplénomégalie). Cette phase aiguë « inflammatoire » s'accompagne d'une forte éosinophilie sanguine et tissulaire et traduit

la néo-infestation ; les patients vivant en zone endémique ayant déjà développé une réponse immune vis-à-vis du parasite restent en revanche asymptomatiques.

La radiographie de thorax met en évidence des infiltrats diffus, prédominant aux bases, parfois un aspect de miliaire. On note parfois la présence d'adénopathies médiastinales et d'un épanchement pleural. En dépit de symptômes cliniques, la radiographie reste normale dans 20 % des cas. Le scanner thoracique est plus sensible dans la détection d'anomalies telles que les opacités réticulonodulaires, les bronchectasies, le piégeage expiratoire, les calcifications et adénopathies médiastinales.

Il existe un syndrome inflammatoire avec vitesse de sédimentation (VS) élevée. L'hyperéosinophilie sanguine est importante, supérieure à 3 000/mm³. Les IgE totales sont très augmentées. On retrouve des IgE et des IgG spécifiques des filaires dans le sang. La recherche des microfilaires dans le sang est rarement positive (en raison d'un probable piégeage dans la vascularisation pulmonaire). La présence de microfilaires sur les prélèvements endobronchiques est exceptionnelle. En revanche, elle n'est pas rare sur les prélèvements ganglionnaires.

Le diagnostic repose sur le séjour en zone d'endémie, une éosinophilie massive. S'il est pratiqué, le lavage bronchoalvéolaire retrouve la présence de très nombreux éosinophiles qui traduisent bien l'accumulation de ce type cellulaire dans le parenchyme pulmonaire ; l'hyper-IgE est habituelle (> 1 000 unités/ml), les taux d'anticorps antifilariens sont à un niveau élevé mais, en fait, le meilleur critère en faveur d'un poumon éosinophile tropical est souvent la réponse favorable à la *diéthylcarbazine* (DEC) administrée à la dose de 6 mg kg⁻¹ j⁻¹ pendant 21 jours : l'introduction de ce médicament s'accompagne souvent d'une rapide amélioration clinique (8 à 10 jours) et d'une chute spectaculaire des éosinophiles.

On peut voir des rémissions spontanées, mais transitoires ; cependant, en l'absence de traitement, l'évolution se fait le plus souvent vers une insuffisance respiratoire chronique restrictive liée à des lésions de fibrose. Sous traitement par DEC, les rechutes surviennent dans 20 % des cas et nécessitent l'utilisation de plus fortes doses et d'une durée de traitement plus prolongée. Certains patients ne répondent pas au traitement par DEC et risquent de développer une insuffisance respiratoire chronique : l'ivermectine représente une alternative au traitement par DEC.

5.1.2. Le poumon éosinophile d'origine médicamenteuse:

De nombreux médicaments sont susceptibles d'induire un poumon éosinophile aigu ou chronique. Ils sont répertoriés sur le site « Pneumotox » avec actualisation régulière des données.

Le diagnostic d'une pneumopathie médicamenteuse est difficile ; sa survenue intervient à un moment variable après l'introduction du médicament ; elle peut disparaître très vite après l'arrêt du traitement. La symptomatologie clinique est non spécifique. Le début peut être progressif chez un patient qui prend un traitement depuis plusieurs mois ou années. À l'opposé, certains patients présentent une forme aiguë pouvant nécessiter un recours à une ventilation mécanique. Lorsqu'il s'agit de substances à activité antimétabolique, l'association à une pathologie infectieuse ou à un poumon radique complique encore le diagnostic.

Les manifestations radiologiques ont été analysées récemment par Erasmus : Elles peuvent se présenter sous la forme d'anomalies diffuses à début aigu (oedème pulmonaire, dommage alvéolaire diffus), sous forme d'une fibrose interstitielle diffuse non spécifique, sous forme d'infiltrats variables dans leur topographie et leur intensité évocateurs d'une pneumonie organisée cryptogénique. La biopsie pulmonaire n'est pas spécifique mais peut permettre, dans certaines situations difficiles, d'éliminer une autre étiologie. **L'examen histopathologique** ne permet pas toujours de différencier une pneumopathie à éosinophile médicamenteuse d'un syndrome de Churg et Strauss ou d'une pneumopathie organisée cryptogénique.

Cette hétérogénéité clinique et radiologique rend le diagnostic d'autant plus délicat qu'il n'existe pas de test biologique fiable. Il faut parfois reconnaître cette « nouvelle poussée de la maladie » à l'occasion de la reprise du médicament soupçonné. L'association à un rash cutané ou à un épanchement pleural plaide pour une origine médicamenteuse. En définitive, la solution diagnostique repose sur la connaissance de la liste des médicaments le plus souvent incriminés et, en l'absence de toute autre étiologie, sur l'amélioration après l'arrêt du ou des médicaments suspects : il s'agit d'un diagnostic d'exclusion. Le traitement consiste bien évidemment en l'arrêt du traitement mais un recours à une corticothérapie est parfois nécessaire.

Certaines étiologies singulières méritent d'être évoquées. Le **syndrome éosinophilie-myalgie**, décrit en 1989 aux États-Unis, associait une atteinte neuromusculaire, cutanée et pulmonaire avec infiltrat radiologique transitoire et éosinophilie. Ce syndrome était lié à des préparations contaminées par le tryptophane. De la même façon, en 1981, en Espagne, était mis en évidence un tableau similaire avec de l'huile de colza falsifiée, mais cette entité a disparu.

Plus récemment, un poumon éosinophile chronique a été mis en évidence après irradiation thoracique pour le cancer du sein chez la femme. Les symptômes à type de dyspnée et toux se développent 1 à 10 mois après la fin du traitement. On retrouve un antécédent d'asthme ou un terrain atopique chez toutes les patientes. La radiographie de thorax montre des infiltrats pulmonaires unilatéraux et localisés à la zone d'irradiation ou bilatéraux et migrateurs. On retrouve une hyperéosinophilie sanguine

supérieure à 1 000/mm³ et/ou une éosinophilie alvéolaire supérieure ou égale à 40 %. L'évolution est favorable sous traitement par corticoïdes avec guérison sans séquelle mais les rechutes sont possibles lors de la diminution de la corticothérapie. Il n'y a cependant pas de preuve formelle de l'imputabilité de la radiothérapie dans la survenue du poumon éosinophile.

Outre les médicaments et la radiothérapie, certaines drogues telles que la cocaïne peuvent être responsables d'un poumon éosinophile.

En réalité, l'éosinophilie, si elle est fréquente au cours d'une pneumopathie médicamenteuse, n'est pas un marqueur fiable. Elle représente un élément accessoire, souvent lié au terrain atopique du patient. Le point important consiste à évoquer systématiquement la possibilité d'une pathologie iatrogène dans ce contexte.

5.1.3. Le poumon éosinophile d'origine mycosique :

Aspergillus fumigatus (Af) est la moisissure la plus souvent impliquée dans les mycoses bronchopulmonaires allergiques ; elle est ubiquitaire. Dans l'*aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)*, l'inhalation de spores présentes dans l'air inhalé est suivie par la croissance des filaments dans le mucus de l'arbre bronchique et génère une réponse immune de type lymphocytaire Th-2 et une synthèse d'IgE et d'IgG spécifiques d'aspergillus. Chez certains patients asthmatiques ou atteints d'une mucoviscidose, la croissance d'aspergillus dans l'arbre bronchique s'associe à une inflammation bronchique : Af se lie aux cellules épithéliales activées et la préactivation de l'épithélium propre à l'asthme ou à la mucoviscidose faciliterait la pénétration d' Af dans la muqueuse bronchique.

Les facteurs favorisant l'apparition d'une ABPA sont complexes. Le rôle de facteurs génétiques, de la qualité du mucus, d'une préactivation nécessaire de l'épithélium et les mécanismes responsables de la pénétration d'aspergillus et des destructions bronchiques sont mal connus.

Parmi les facteurs génétiques, la prolifération lymphocytaire CD4⁺ Th-2 dans l'ABPA semble restreinte à six sous-types d'HLA-DR de classe II (notamment DR2, DR5, DR4 et DR7). Au contraire, HLA-DQ2 est associé à une résistance. Des mutations sont plus fréquemment retrouvées sur le gène *CFTR* chez les patients porteurs d'ABPA sans mucoviscidose.

Les conditions de colonisation de l'arbre bronchique par Af font appel à la combinaison de plusieurs facteurs : sécrétion d'enzymes protéolytiques par Af, préactivation de l'épithélium (asthme ou mucoviscidose), altération de la clairance par un mucus altéré

dans la mucoviscidose. Enfin, Af active les cellules endothéliales qui sécrètent de l'IL-6 et de l'IL-8.

Les antigènes aspergillaires stimulent les cellules T et B. Dans une activation lymphocytaire de type CD4⁺ Th-2, il y a synthèse d'IL-4 et d'IL-5 impliquées dans la synthèse d'IgE et d'IgG, la prolifération mastocytaire, l'activation et la survie des éosinophiles. La réponse T s'associe à une activation lymphocytaire B et à la synthèse d'IgE, IgG et IgA spécifiques d'Af dans le sang et l'arbre respiratoire.

Les lésions bronchiques sont présentes chez certains patients, associées à l'afflux d'éosinophiles et de neutrophiles. Le niveau d'IL-8 dans l'expectoration est corrélé à la neutrophilie et à la sévérité de l'obstruction bronchique.

L'étude tissulaire n'est pas nécessaire au diagnostic d'ABPA. Lorsqu'elle est effectuée, elle montre une inflammation bronchique faite d'éosinophiles, de lymphocytes, de plasmocytes avec épaissement de la membrane basale et lésions épithéliales. Le mucus est épais et contient des éosinophiles, macrophages et parfois des filaments. Des microabcès avec présence d'Af ont été décrits, montrant que la frontière entre forme invasive et allergique est parfois difficile à établir.

La prévalence de l'ABPA dans l'asthme serait de 1 à 2 %. Huit critères ont été définis, certains plus déterminants que d'autres. Ainsi, les infiltrats pulmonaires ou l'hyperéosinophilie sérique peuvent être labiles, rapidement masqués par une corticothérapie. L'existence de bronchectasies est un critère diagnostique fort d'ABPA, mais non constant ; Greenberger et al. identifie deux formes d'ABPA fondées sur la présence ou non de bronchectasies centrales : l'ABPA avec bronchectasies, et l'ABPA sans bronchectasies dite « séropositive ». Chez un patient asthmatique, un taux d'IgE totales sériques élevé, une réactivité cutanée immédiate vis-à-vis d'Af, la présence d'IgE et d'IgG spécifiques d'Af permettent de retenir le diagnostic d'ABPA.

Au cours de la mucoviscidose, l'ABPA est fréquente (10 %), mais le diagnostic plus difficile. Certains critères d'ABPA font partie intégrante des manifestations rencontrées au cours de la mucoviscidose comme l'obstruction bronchique, les bronchectasies, les infiltrats. De plus, ces patients développent volontiers une réponse immune vis-à-vis d'Af, sans ABPA. Récemment, la Cystic Fibrosis Foundation a proposé les critères suivants dans l'aide au diagnostic d'ABPA

L'ABPA fait suite à un asthme qui devient corticodépendant, plus sévère et difficile à contrôler, avec des symptômes inhabituels faits de fièvre, de purulence de l'expectoration, de majoration d'une toux, de douleur thoracique ou d'hémoptysie.

L'ABPA évolue ensuite en cinq stades l'évolution pouvant, dans certains cas, se faire vers des destructions majeures bronchiques et parenchymateuses

La présence d'une réactivité cutanée immédiate vis-à-vis d'Af est quasi constante, alors qu'une réactivité retardée est plus rare, observée dans 16 à 33 % des cas. L'éosinophilie peut être élevée, parfois jusqu'à 3 000 éléments/mm³ lors d'exacerbation. Af est présent dans seulement 50 % des expectorations. Parmi les tests déterminants, on retient le dosage d'IgE totales sériques, des IgG et IgE spécifiques d'Af et d'anticorps précipitants. Environ 20 allergènes recombinants sont connus à ce jour et pourraient permettre de différencier l'ABPA des asthmes aspergillaires dans un futur proche. Il semble que rAsp f2, f4 et f6 interagissent plus volontiers avec les IgE sériques de patients atteints d'ABPA, à l'inverse de f1 et f3. De la même façon, on observe une réactivité cutanée avec rAsp f4 et f6 dans l'ABPA, qui est absente dans l'asthme aspergillaire.

Les images radiologiques bien précisées par **la tomодensitométrie** sont de deux types : lésions labiles et fixées:

Labiles : il s'agit d'infiltrats migrants, d'impactions mucoïdes ou bronchocèles avec aspect caractéristique en « doigts de gant » ou encore d'atélectasie lobaire ou segmentaire liée à la présence de bouchons muqueux associés à un feutrage mycélien.

Fixées : le signe le plus discriminant est représenté par les bronchectasies proximales. Dans certaines formes anciennes, on peut observer des images cavitaires ou une fibrose extensive.

La fonction respiratoire est nécessaire lors du diagnostic et du suivi. Lors des épisodes d'exacerbation, obstruction et restriction sont majorées. La réversibilité du trouble ventilatoire obstructif est moins fréquente et moins intense dans l'ABPA, comparée à celle obtenue chez des patients asthmatiques appariés pour le sexe, l'âge et l'ancienneté de l'asthme.

Le pronostic de l'ABPA sur le long terme est favorable dans la majorité des cas. Certains patients ont une évolution défavorable, sous la forme d'un asthme corticodépendant ou de destructions bronchiques étendues menant à l'insuffisance respiratoire. **Le traitement** son but est de limiter les exacerbations, d'éradiquer ou de limiter la prolifération d'Af, d'optimiser le traitement et la prise en charge de l'asthme et des conséquences des bronchectasies étendues. Deux molécules sont efficaces dans l'ABPA : les corticoïdes et l'itraconazole.

Les corticoïdes sont indiqués lors des stades aigus ou des exacerbations, à la dose initiale de 0,5 mg kg⁻¹ j⁻¹ pendant 15 jours et sont progressivement arrêtés sur 6 à 8

semaines. Les symptômes cliniques et radiographiques sont les éléments essentiels du suivi, couplés aux épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR). Un dosage d'IgE totales sériques peut être proposé à 6 ou 8 semaines, puis répété dans la première année tous les 2 mois. On sait que l'augmentation de plus de 100 % de ce taux, comparée à la valeur de base, indique un haut risque d'exacerbation. Le traitement au long cours par corticothérapie systémique est délétère et ne trouve sa place que dans l'asthme corticodépendant.

L'itraconazole est, à ce jour, le seul antifongique évalué ayant montré son efficacité dans l'ABPA II réduit l'inflammation bronchique (éosinophiles) et le nombre d'exacerbations. Une méta-analyse portant sur les trois études prospectives randomisées propose l'utilisation de l'itraconazole à la dose de 200 mg j⁻¹ pendant 16 semaines. Certains patients peuvent tirer profit d'un traitement plus prolongé mais il n'y a pas d'étude portant sur le long terme à ce jour.

5.2. Le poumon éosinophile et vascularites:

"LE SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS":

Churg et Strauss décrivaient en 1951 une série de patients présentant un asthme, une hyperéosinophilie sanguine et des lésions de vascularite similaires à celles observées dans la périartérite noueuse. Depuis, plus d'une centaine de publications ont été rapportées, mais le SCS reste rare. Son individualisation repose sur trois critères anatomopathologiques :

angéite nécrosante affectant électivement les artères et les veines de petit calibre

- granulomes extravasculaires réaction inflammatoire périvasculaire riche en éosinophile.

Les lésions élémentaires touchent tous les organes, mais prédominent au niveau pulmonaire où l'atteinte vasculaire est quasi constante. Les atteintes extrathoraciques sont polymorphes intéressant en priorité la peau (67 %), expliquant la description princeps par Churg et Strauss qui étaient des dermatologues, puis le système nerveux, les appareils cardiovasculaire et digestif.

Le SCS survient à tout âge avec un pic entre 40 et 50 ans. Il affecte en proportion égale les deux sexes. Les signes généraux sont marqués par une altération de l'état général associée parfois à de la fièvre.

La symptomatologie clinique elle est dominée par l'existence d'un asthme associé ou non à une rhinite. L'asthme précède classiquement la vascularite de quelques mois à

quelques années et n'est corrélé que partiellement avec « l'activité » des lésions vasculaires. Remarquable est la sévérité de cet asthme, souvent corticodépendant au moment du diagnostic. Sur le plan radiologique, on note des infiltrats pulmonaires labiles sans topographie particulière. D'autres anomalies ont été décrites : opacités nodulaires bilatérales n'évoluant pas vers l'excavation, syndrome interstitiel, épanchements pleuraux et adénopathies hilaires. Le LBA retrouve une cellularité normale avec pourcentage augmenté de PNE. Pour une majorité de patients, la régression de l'asthme précède l'apparition de la vascularite. Enfin, un passage rapide de l'asthme à la vascularite représente un élément pronostique défavorable.

L'atteinte neurologique est fréquente (70 %). Il s'agit de mono- ou multinévrites périphériques, sensitivomotrices. L'électromyogramme des membres inférieurs est systématique même en dehors de toutes manifestations cliniques. Il permet de diriger d'éventuelles biopsies neuromusculaires.

L'atteinte des autres organes est moins constante. L'atteinte cardiaque est la cause la plus fréquente de décès.

L'éosinophilie sanguine n'est pas corrélée avec l'activité de la maladie. Quand elle n'est pas masquée par la corticothérapie, elle est élevée (50 à 85 % des leucocytes). Dans près de 80 % des cas, les IgE totales sont augmentées ainsi que la VS. L'antigène HBs est absent, la présence de complexes immuns circulants ou d'anticorps dirigés contre les cellules endothéliales est parfois retrouvée.

Les prélèvements biopsiques permettent de porter le diagnostic. Ils peuvent être effectués à tous les niveaux, mais ce sont les biopsies cutanées, neuromusculaires (orientées par l'électromyogramme) qui s'avèrent les plus rentables.

Le SCS présente en dehors de tout traitement un pronostic péjoratif. Le traitement repose sur l'association d'une corticothérapie et d'un immunosuppresseur. En effet, si les corticoïdes seuls sont efficaces dans 50 % des cas, les rechutes, les séquelles neurologiques et le risque de décès imposent l'adjonction d'immunosuppresseurs. En se basant sur les stratégies thérapeutiques préconisées dans d'autres angéites nécrosantes, le schéma suivant peut être recommandé :

- corticoïdes en bolus intraveineux (IV) de 15 mg/kg/j d'équivalent prednisone pendant 3 jours
- puis relais par voie orale : prednisone 1 mg/kg/j associée à cyclophosphamide 2 à 3 mg/kg/j ;
- en cas de réponse favorable, la corticothérapie est progressivement réduite jusqu'à la dose de 10 à 20 mg/j ;

après 12 à 18 mois, le cyclophosphamide est interrompu puis le sevrage en corticoïdes pourra être envisagé à plus long terme.

5.3. Le poumon éosinophile idiopathique :

5.3.1. Le poumon chronique à éosinophiles :

La pneumonie chronique à éosinophiles a été individualisée par *Carrington* en 1969. Les femmes sont plus souvent atteintes avec un sex-ratio de 2:1 ; l'âge moyen est de 50 ans. Elle survient exceptionnellement chez l'enfant. Dans la moitié des cas, il existe des antécédents d'atopie. Un asthme est présent chez deux tiers des patients et peut être aggravé par la maladie. Il peut apparaître en même temps que la maladie ou se développer ultérieurement. Un rôle protecteur du tabac a été évoqué en raison de la faible prévalence (6,5 %) de la pneumonie chronique à éosinophiles chez les patients fumeurs. Le début de la symptomatologie est progressif avec un délai moyen de 4 mois entre les premiers symptômes et le diagnostic.

La symptomatologie clinique est non spécifique. Le plus souvent, on note une toux, une dyspnée et des douleurs thoraciques. L'*altération de l'état général* est constante, associant asthénie, amaigrissement, hyperthermie et sueurs nocturnes faisant parfois évoquer une tuberculose. L'auscultation retrouve des crépitants ou des sibilants chez un tiers des patients. Les manifestations extraréspiratoires sont exceptionnelles et doivent, a priori, faire récuser le diagnostic.

La radiographie thoracique objective classiquement des infiltrats périphériques avec, dans un quart des cas, une image à type d'« oedème pulmonaire en négatif ». Des aspects radiographiques inhabituels ont été décrits avec aspects cavitaires, infiltrats nodulaires, condensations unilatérales, épanchements pleuraux ou encore infiltrats migrateurs pouvant faire évoquer une pneumopathie organisée cryptogénique. La tomodensitométrie confirme la prédominance périphérique des opacités et l'atteinte des zones supérieures et moyennes. Elle peut aussi révéler des zones de verre dépoli et des adénopathies médiastinales.

L'hyperéosinophilie sanguine peut être très élevée ($> 20\ 000/\text{mm}^3$), elle représente un critère diagnostique mais peut manquer. Le taux d'IgE est habituellement normal. Un syndrome inflammatoire avec une augmentation de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive (CRP) est classique. Des stigmates d'activation du complément suggèrent le rôle pathogène des complexes immuns circulants dans la pneumonie chronique à éosinophiles.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont normales dans un tiers des cas. En période aiguë, elles montrent souvent un trouble ventilatoire restrictif et une diminution du transfert du monoxyde de carbone. La survenue d'un trouble ventilatoire obstructif est habituelle dans l'évolution ultérieure de la maladie même en l'absence de rechute clinique ou radiologique. La présence d'un taux élevé de polynucléaires éosinophiles dans le LBA au début de la maladie est associée à un risque élevé de développement d'une obstruction bronchique

Le LBA retrouve une éosinophilie très élevée le plus souvent supérieure à 40 % des éléments cellulaires, soit la valeur la plus élevée rencontrée parmi les différentes étiologies du poumon éosinophile. L'expression de la molécule d'adhésion CD44 qui participe au recrutement cellulaire est accrue au niveau des éosinophiles alvéolaires et dans le lavage. L'apoptose des PNE médiée par Fas est réduite pour les PNE alvéolaires. Enfin, plusieurs médiateurs sont augmentés dans le LBA : EDN, ECP, certaines chimiokines : RANTES, eotaxine, MCP-1, TARC/CCL17 et des cytokines Th2 : IL-3, IL-5, IL-13 and IL-18. Récemment, des concentrations élevées de tryptase ont été mises en évidence dans le sérum des patients atteints.

la confirmation histologique par biopsie pulmonaire n'est plus nécessaire pour porter le diagnostic de PCE lorsque la présentation clinique, radiologique et biologique est typique. Lorsqu'elle était pratiquée, on trouvait une infiltration alvéolaire et interstitielle par les éosinophiles, des macrophages et des histiocytes géants contenant des granules éosinophiles et des cristaux de Charcot-Leyden. Les parois alvéolaires et les septa interlobulaires sont également infiltrés par les éosinophiles. Il existe, dans la moitié des cas, une fibrose interstitielle. Les bronchioles distales peuvent être obstruées par des bouchons d'agrégats d'éosinophiles et de plasmocytes, constituant des lésions de bronchiolite oblitérante qui expliquent pour une part la fréquence du trouble ventilatoire obstructif associé.

Les diagnostics différentiels sont représentés par les formes aiguës et subaiguës de pneumopathie à éosinophiles, la tuberculose et la pneumonie organisée cryptogénique.

L'évolution le plus souvent, se fait vers l'aggravation progressive. On observe une rémission spontanée chez 10 % des patients. La maladie répond de manière spectaculaire à une corticothérapie : en quelques jours symptômes cliniques, hyperéosinophilie et anomalies radiologiques disparaissent.

Traitement actuellement, en l'absence de durée établie du traitement corticoïde, un traitement court se justifie puisque 20 à 35 % des patients ne récidivent pas lors du sevrage et que la réponse aux corticoïdes après récurrence est la même qu'au début du traitement. Le traitement initial est de 0,5 mg/kg/j pendant 2 semaines, 0,25 mg/kg/j pendant 2 semaines, 10 mg/j pendant 2 semaines puis arrêt. En cas de rechute, la

diminution sera plus progressive (0,25 mg/kg/j pendant 1 mois, 10 mg/j pendant 2 mois, 5 mg/j pendant 1 mois, 5 mg 1 jour sur 2 pendant 1 mois puis arrêt).

Les rechutes sont fréquentes à l'arrêt ou lors de la décroissance des corticoïdes et une majorité de patients nécessite un traitement prolongé de plus de 6 mois, parfois même de plusieurs années. Les corticoïdes inhalés ont leur place à l'arrêt du traitement per os en cas d'asthme ou de trouble ventilatoire obstructif confirmé.

5.3.2. Le syndrome hypereosinophilique:

Décrit pour la première fois en 1968 par Hardy et Anderson, le syndrome hyperéosinophilique est une affection rare caractérisée par une production excessive d'éosinophiles dans la moelle osseuse, une hyperéosinophilie circulante et une intense infiltration par les éosinophiles des différents tissus atteints.

Le diagnostic repose sur des critères définis par Chusid en 1975

*une éosinophilie égale ou supérieure à 1 500 éosinophiles par mm³ depuis plus de 6 mois

*la présence d'une hépatosplénomégalie ou de signes d'atteintes viscérales (cœur, système nerveux, poumon, peau...);

*l'absence d'étiologie parasitaire, allergique, fongique, toxique ou de toute autre cause connue d'hyperéosinophilie.

Ce syndrome est plus fréquent chez l'homme (sex-ratio 9 : 1), il survient souvent entre 20 et 50 ans. L'hémogramme montre habituellement une hyperleucocytose de l'ordre de 20 à 25 000 leucocytes par mm³, dont 30 à 70 % des éosinophiles. On retrouve cette hyperéosinophilie au niveau de la moelle osseuse mais sans myéloblastose.

Symptomatologie clinique divers organes peuvent être affectés. L'*atteinte cardiaque* conditionne le pronostic vital et concerne 58 % des patients. Elle se présente sous forme d'une fibrose endocardique, d'une myocardite et de thrombi muraux ainsi que de lésions valvulaires. Les biopsies endocardiques révèlent précocement les lésions endothéliales, point de départ de la formation de thrombi le long de l'endocarde puis, ultérieurement, du développement de la fibrose endocardique. Cette fibrose endocardique apparaît en général après 2 ans d'évolution de la maladie et aboutit à une insuffisance cardiaque restrictive. L'échographie bidimensionnelle retrouve les anomalies liées aux thrombi muraux, une atteinte valvulaire mitrale et tricuspидienne et détecte les fibroses endomyocardiques apicales souvent asymptomatiques. Cette

atteinte endocardique est probablement liée à la toxicité de la MBP et de l'ECP. Des cas de mort subite liée à la myocardite éosinophilique ont été décrits.

L'*atteinte pulmonaire* affecte 40 % des patients. La toux et le bronchospasme sont fréquemment observés. **Les anomalies radiologiques** sont polymorphes : images interstitielles, opacités en verre dépoli, micronodules, aspect d'oedème pulmonaire et épanchements pleuraux. L'évolution vers la fibrose pulmonaire est possible mais rare. **Le LBA** retrouve une éosinophilie modérée contrastant avec l'hyperéosinophilie sanguine. Les manifestations thromboemboliques ou les infections sont les autres manifestations pulmonaires observées. Le 3^e groupe de manifestations fréquemment observées est représenté par les *lésions cutanées* : nodules souvent nécrosés en leur centre, apparition de poussées d'urticaire, d'angio-oedèmes répétés, papules érythémateuses et prurigineuses. Moins fréquemment, l'infiltration des éosinophiles peut concerner le foie, le tractus intestinal, les reins et les articulations.

Traitement :

Plusieurs modalités de traitement sont à notre disposition : la corticothérapie systémique, l'hydroxyurée, l'interféron- α et, plus récemment, des anticorps monoclonaux neutralisants anti-interleukine 5 et enfin l'imatinib mesylate (commercialisé sous le nom de Glivec[®]) qui est une antityrosine kinase active dans un certain nombre de syndromes myéloprolifératifs.

La conduite proposée est la suivante:

En raison d'une corticosensibilité chez un peu moins de la moitié des patients, un recours initial à une *corticothérapie systémique* se justifie à la dose de $1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ j}^{-1}$ pendant 6 semaines puis à posologie lentement dégressive sur une durée de 6 mois. Les rechutes sont fréquentes, mais bon nombre d'entre elles restent sensibles à une reprise de la corticothérapie orale. Néanmoins, cette corticothérapie n'est justifiée que s'il existe une symptomatologie clinique : altération de l'état général, amaigrissement ou atteinte viscérale objective.

L'hydroxyurée est maintenant délaissée. L'utilisation de l'*interféron- α* dans certaines observations a fait la preuve de son efficacité, mais les deux éléments nouveaux sont représentés par l'utilisation des anticorps anti-IL5 et l'utilisation de l'imatinib.

Les anticorps monoclonaux anti-IL-5. Dans le SHE de type allergique, il existe des taux sériques élevés d'interleukine 5 et, dans ce sous-groupe, les anticorps anti-IL5 sont efficaces, entraînant rapidement la disparition de l'éosinophilie périphérique et tissulaire mais aussi une amélioration de la symptomatologie clinique (lésions cutanées,

atteinte pulmonaire, etc.). Cependant, la durée du traitement et aussi les difficultés d'obtention de l'anticorps anti-IL5 restent deux problèmes sans résolution.

Place de l'imatinib. Lorsque le syndrome hyperéosinophile s'intègre dans le cadre d'une maladie myéloproliférative caractérisée par l'existence d'un gène de fusion à activité tyrosine-kinase ou à d'autres marqueurs génétiques, la solution proposée est l'imatinib utilisé à dose moindre que celle préconisée dans la leucémie myéloïde chronique. La dose habituelle est de 100 mg par jour initialement, puis de 200 à 300 mg par semaine ultérieurement.

5.3.1. Le poumon aiguë à éosinophiles:

La pneumonie aiguë à éosinophiles diffère de la forme chronique par son début brutal, la sévérité des symptômes et l'absence de rechute après guérison. Elle touche le sujet jeune (âge moyen : 30 ans) surtout de sexe masculin

Le rôle d'un polluant inhalé a été évoqué. *L'interrogatoire* retrouve dans les jours précédant la survenue des symptômes, une exposition à des travaux d'entretien, de jardinage (manipulation de terre, de bois), à certaines activités sportives avec inhalation de poussières. L'hypothèse la plus recommandée est celle d'un tabagisme ayant débuté quelques jours avant le début de la maladie. Le test de réintroduction est parfois positif avec récurrence de la symptomatologie.

Les symptômes à type de toux, dyspnée, fièvre et douleur thoracique s'installent rapidement en quelques jours. Des myalgies et/ou des douleurs abdominales sont parfois présentes. À l'auscultation pulmonaire, on retrouve des crépitations, parfois des sibilants. Dans la moitié des cas, il y a une détresse respiratoire nécessitant une assistance respiratoire.

La radiographie de thorax montre des opacités infiltrantes bilatérales, alvéolaires et interstitielles, non systématisées, un épanchement pleural bilatéral dans 60 % des cas. Les anomalies mises en évidence sur la tomodensitométrie sont des opacités étendues en verre dépoli, avec épaississement des septa interlobulaires. Les anomalies sont diffuses contrairement à la pneumopathie chronique.

L'éosinophilie sanguine souvent absente (moins d'un tiers des cas au moment du diagnostic), *le LBA* retrouve une alvéolite à éosinophiles habituellement supérieure à 25 % avec augmentation des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des lymphocytes. Des concentrations élevées d'éotaxine, ECP, GM-CSF, sICAM-1 et surtout d'IL-5 ont été retrouvées dans le LBA des patients.

Les explorations fonctionnelles respiratoires peuvent retrouver un trouble ventilatoire restrictif, une diminution du transfert du CO et une obstruction des voies

aériennes distales. Le gradient alvéolo-artériel en O_2 est élevé. En cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, l'hypoxémie sévère nécessite une ventilation assistée.

La confirmation histologique n'est pas nécessaire lorsque le LBA retrouve une hyperéosinophilie dans un contexte de dyspnée aiguë fébrile. Un dommage alvéolaire diffus avec oedème interstitiel et dépôts de fibrine est mis en évidence en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë. Contrairement à la pneumonie chronique à éosinophiles, la membrane basale est le plus souvent intacte et il n'y a pas de fibrose intraluminale.

Certains critères de diagnostic ont été proposés récemment:

- * début brutal des symptômes respiratoires et de la fièvre ;
- * opacités infiltratives bilatérales à la radiographie de thorax ;
- * hypoxémie : PaO_2 en air ambiant inférieur à 60 mmHg, ou SaO_2 inférieure à 90 % ou PaO_2/FiO_2 inférieur ou égal à 300 mmHg ;
- * éosinophilie pulmonaire affirmée par un taux d'éosinophiles supérieur à 25 % dans le LBA ou par la présence d'éosinophiles abondants sur une biopsie pulmonaire ;
- * absence de cause connue (infection, allergie, exposition médicamenteuse).

Traitement :

Bien qu'il existe quelques cas de guérison spontanée, le traitement consiste en une corticothérapie à une posologie initiale élevée (1 mg /kg pendant 6 h en intraveineux) puis un relais per os. L'arrêt de la corticothérapie est progressif et se fait habituellement sur 2 à 4 semaines. La corticosensibilité est spectaculaire : les anomalies cliniques, radiologiques, fonctionnelles et l'éosinophilie alvéolaire disparaissent rapidement sous traitement. À l'inverse de la pneumonie chronique à éosinophiles, il n'y a jamais de récurrence à l'arrêt de la corticothérapie dans la pneumonie aiguë à éosinophiles.

6. CONCLUSION :

Le diagnostic de poumon éosinophile repose sur la conjonction d'une histoire clinique évocatrice, d'une infiltration radiologique d'une éosinophilie circulante de niveau variable, parfois mise en défaut, ce qui justifie le recours au lavage bronchiolo-alvéolaire.

Parmi les étiologies identifiables, il faut souligner la fréquence grandissante des infiltrats pulmonaires de cause iatrogène ; les parasitoses « exotiques » liées à de larges échanges de population ainsi que certains mycoses.

En présence d'un asthme sévère avec éosinophilie, il faut rechercher un syndrome de Chung et Strauss ou une aspergillose broncho-pulmonaire allergique. Cette dernière représente également une complication de la mucoviscidose.

Parmi les poumons éosinophiles idiopathiques, deux pathologies se présentent sur un mode chronique la maladie de Carrington et le syndrome hypereosinophilique proche du syndrome myéloprolifératif.

La pneumonie aiguë à éosinophiles a un caractère souvent dramatique avec une éosinophilie sanguine souvent absente son diagnostic le plus souvent est fait par le LBA.

7. BIBLIOGRAPHIE:

WWW.PNEUMOTOX.COM

WWW.SANTETROPICAL.COM

WWW.VULGARIS.COM

EMC Pneumologie [6-039-K-10].

Revue Française d'Allergo-Immunologie Clinique 2002.

LE LIVRE DE L'INTERNE PNEUMOLOGIE.

Groupe français des vascularites.