

Pneumonie, quand les ondes sonores s'en mêlent

Pneumonia, when sound waves mix things up

C. Wachters¹ et M. Hildebrand²

¹Département de Médecine Interne, ²Unité d'Infectiologie, Département de Médecine interne, H.I.S., Site Etterbeek-Ixelles

RESUME

Un jeune homme de 29 ans est admis pour la mise au point d'une toux sèche présente depuis quelques semaines, associée à une douleur thoracique respirodépendante. Ingénieur, il fait une thèse sur les ondes sonores produites par la toux et est donc fréquemment exposé à des patients atteints de pathologies pulmonaires infectieuses diverses. A la radiographie de thorax, il présente des infiltrats pulmonaires prédominant en périphérie des champs pulmonaires supérieurs. La prise de sang révèle une hyperéosinophilie à 4.650/ μ l et au lavage broncho-alvéolaire, on dénombre plus de 50 % d'éosinophiles. Les divers prélèvements bactériologiques ainsi que les sérologies parasitaires et virales sont négatifs. L'atteinte pulmonaire exclusive et l'absence d'auto-anticorps nous orientent vers le diagnostic de pneumonie chronique à éosinophiles. Une corticothérapie à la dose de 0,5 mg/kg de méthyl-prednisolone est débutée et une amélioration clinique et biologique spectaculaire est observée. Le cas présenté illustre le continuum existant entre la pneumonie chronique à éosinophiles et la maladie de Churg-Strauss qui peuvent être considérées comme des variantes du syndrome hyperéosinophilique (SHE). Dès lors, les anticorps anti-interleukine-5, déjà utilisés dans le SHE et le syndrome de Churg-Strauss, pourraient être utiles dans le cas de ce patient en cas de corticodépendance ou de résistance aux corticoïdes.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 536-9

ABSTRACT

A 29-year old man is admitted in our hospital for a dry cough which appeared a few weeks earlier and is now associated with a breath depending thoracic pain. As an engineer, he is realizing a thesis about the sound waves produced by coughing and is therefore frequently exposed to patients with various pulmonary infections. The chest X-ray, presents predominant pulmonary infiltrates on the periphery of the upper fields of the lungs. Blood analysis revealed a hypereosinophilia of 4.650/ μ l. The various bacteriological, parasitic and viral investigation tests are negative. The bronchioalveolar washing reveals more than 50 % eosinophils. Exclusive pulmonary impairment and lack of autoantibody moved us to the diagnosis of chronic eosinophilic pneumonia (or Carrington syndrome). Corticosteroids were started at the dosis of 0,5 mg/kg of methyl-prednisolone. Clinical and biological features improved amazingly within 48 hours.

This case report illustrates the overlap between the chronic eosinophilic pneumonia and the Churg-Strauss disease who can be considered as variants of the hypereosinophilic syndrome (HES). Therefore, the use of anti-interleukin-5 antibodies, already used in the SHE and Churg-Strauss syndrome, might be useful in this case.

Rev Med Brux 2011 ; 32 : 536-9

Key words : pneumonia, Carrington syndrome, hypereosinophilic syndrome, corticoids

OBSERVATION

Un jeune homme de 29 ans est hospitalisé dans notre service de médecine Interne pour mise au point de toux chronique et dégradation de l'état général. Il décrit une douleur thoracique respirodépendante depuis quelques semaines, d'intensité croissante depuis 3 jours. Il se plaint de dyspnée à l'effort modéré et d'une asthénie grandissante ainsi que d'une toux non productive évoluant depuis trois semaines. Il ne rapporte pas de pyrexie, de troubles gastro-intestinaux, de dysurie, d'hématurie, d'arthralgies ou d'éruption cutanée. On note un asthme léger évoluant depuis 3 ans sans antécédent d'atopie personnel ou familial et répondant habituellement aux aérosols (salbutamol). Il signale également qu'il a présenté plusieurs épisodes de sinusite ces dernières années. Il ne fume pas et est assez sportif. Il n'a pas d'animaux domestiques. Il s'est rendu en Afrique du Sud il y a 2 ans, en Espagne et sur la côte est des Etats-Unis respectivement 4 et 6 mois avant de tomber malade. Il est ingénieur et prépare actuellement une thèse sur les ondes sonores produites par la toux, ce qui suggère une exposition aux sécrétions respiratoires. En dehors des aérosols, il ne signale aucune prise chronique de médicaments.

A l'examen physique, il présente une saturation à l'air ambiant de 97 % et est eupnéique au repos. Sa température corporelle est de 37,4 °C. Il n'y a pas de souffle à l'auscultation cardiaque. L'auscultation pulmonaire met en évidence des râles crépitants aux sommets pulmonaires, des ronchis diffus ainsi que quelques sibilances. Le reste de l'examen physique est sans particularité.

La radiographie thoracique réalisée à l'admission montre une importante condensation aux sommets, prédominant à gauche (figure 1). La biologie sanguine démontre une élévation peu importante de la CRP à 5,40 mg/dl, une hyperleucocytose à 18.500/mm³, une hémoglobine à 14,3 g/dl et des plaquettes à 480.000/mm³. La formule révèle une hyperéosinophilie à 4.650/μl. Le bilan est alors complété par un scanner thoracique qui met en évidence un infiltrat alvéolaire à

prédominance périphérique avec du verre dépoli ainsi que des images de bronchogramme aérique. Il n'y a pas de caverne ni d'adénopathie médiastinale de taille significative. Une fibroscopie est réalisée le jour même et montre des lésions blanchâtres dans un terrain très inflammatoire pouvant suggérer des granulomes. Le lavage broncho-alvéolaire et le brossage mettent en évidence des cellules bronchiques d'allure bénigne ainsi que de très nombreux macrophages alvéolaires et 250 éléments nucléés dont 50 % d'éosinophiles. Il n'y a pas de cristaux de Charcot-Leyden.

Durant son séjour, le patient présente plusieurs pics fébriles, sans horaire particulier. L'hyperéosinophilie se majore rapidement ainsi que les paramètres inflammatoires. En l'absence d'arguments en faveur d'une origine infectieuse, notamment parasitaire (tableau), une corticothérapie est débutée à la dose de 0,5 mg/kg de méthyl-prednisolone, 72 h après l'admission. Une amélioration clinique, radiologique (figure 2) et biologique spectaculaire est observée avec une disparition de l'hyperéosinophilie 48 heures après le début du traitement

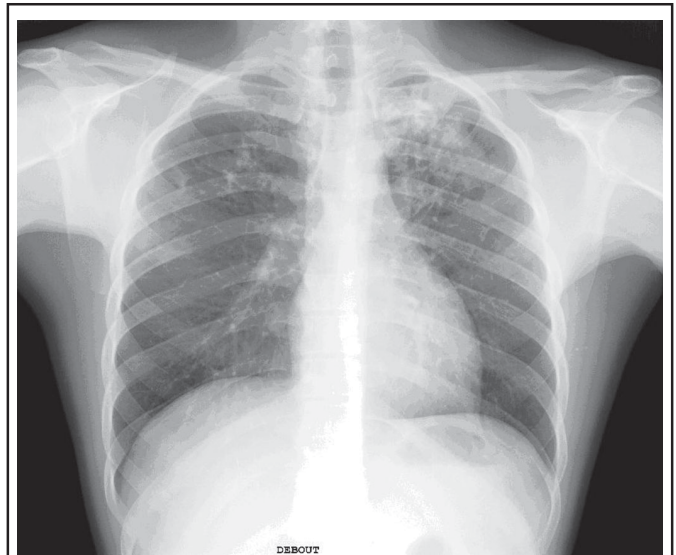


Figure 2 : Radiographie de thorax après 48 h de corticothérapie.

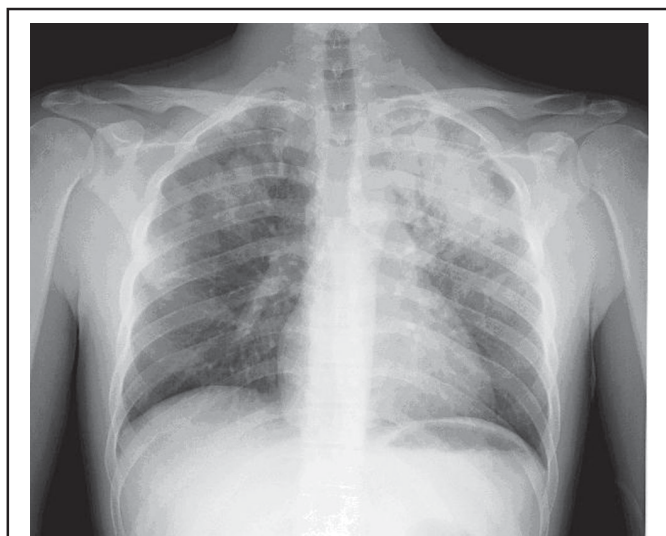


Figure 1 : Radiographie thoracique à l'admission.

DISCUSSION

Les **pneumonies à éosinophiles** correspondent à une infiltration du parenchyme pulmonaire par des polynucléaires éosinophiles. On distingue les pneumopathies à éosinophiles d'étiologie déterminée (médicamenteuses, parasitaires, fongiques et bactériennes) et celles d'origine idiopathique associées ou non à une vascularite ou une connectivite^{1,2}.

Chez notre patient, une étiologie infectieuse à point de départ pulmonaire a d'abord été évoquée en raison de son exposition à des sécrétions respiratoires potentiellement infectées. La radiographie du thorax peut nous faire évoquer une tuberculose pulmonaire avec un début insidieux. En effet, certaines bactéries peuvent être associées à une hyperéosinophilie transitoire et peu élevée (*Bramhanella catarrhalis*,

Tableau : Etiologies d'hyperéosinophilie.

- Etiologies infectieuses

Sérologies

Chlamydia psittaci -/-

Ac. anti-parasites -/- : ascaris, strongyloïdes, *Schistosoma mansoni*, filaire

HIV -/-

Toxocara -/-

LBA/expectorations (matin 3 x)

Aérobic/anaérobie : examen direct -/-, culture -/-

PCR BK et examen direct -/-

Antigène *Aspergillus* -/- sur LBA

Hémocultures 5 x 2 paires -/-

Antigène *Aspergillus* -/- sur sang

Recherche parasites sur selles -/- x 3

- Etiologies non infectieuses

Bilan auto-immun

FAN -/-, FR et anti-CCP -/-, ANCA -/-, ASCA -/-

CIC liant C1q +/- faible, Complément N

Allergies

Précipitines moisissures et oiseaux -/-

IgE 510 UI/l

Urines/24 h : normales, pas de protéinurie

Enzyme de conversion de l'angiotensine : 13

Délétion PDGFRA /FIP1L1 : négatif

Typage lymphocytaire sanguin : normal

Corynebacteries, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Brucella*, tuberculose). L'hyperéosinophilie alvéolaire et l'absence de prélèvements bactériologiques positifs (tableau) ainsi que les images du scanner thoracique nous ont permis d'écartier rapidement ce diagnostic. Nous avons également évoqué le syndrome de Löffler où l'atteinte intrathoracique est liée au passage intrapulmonaire et transitoire d'un parasite - l'ascaris - au cours de son cycle normal. L'infiltrat pulmonaire est périphérique et typiquement migrant ; l'hyperéosinophilie est souvent majeure mais parfois transitoire³. D'autres parasites peuvent également être associés à une hyperéosinophilie. L'homme n'étant pas l'hôte habituel du parasite, les larves ne mûrent pas et colonisent le poumon (*Toxocara canis* ou *catis*, *Ascaris*, strongyloïdes). Chez notre patient, les sérologies parasitaires et la recherche de parasites dans les selles (tableau) sont négatives.

Une origine médicamenteuse ou allergique doit toujours être envisagée ; l'infiltrat pulmonaire est généralement symétrique et le taux d'IgE élevé. L'hyperéosinophilie se résout à l'arrêt du traitement responsable. De nombreux médicaments peuvent être responsables d'une hyperéosinophilie parfois importante (cordarone, methothrexate, anti-inflammatoire non stéroïdien, etc.)⁴. Chez notre patient, aucune prise médicamenteuse en dehors des aérosols de salbutamol n'est rapportée.

Une cause moins fréquente d'hyperéosinophilie associée à des symptômes respiratoires est l'*aspergillose bronchopulmonaire allergique* (ABPA)⁵. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité mixte contre l'*Aspergillus* inhalé avec production d'IgE spécifiques, qui se développe plus volontiers chez des sujets asthmatiques. Le diagnostic repose sur la détection de précipitines anti-aspergillaires et d'IgE anti-*Aspergillus*

et l'élévation du taux sérique d'IgE totales, tous deux négatifs chez notre patient. Plus rarement, une hyperéosinophilie peut s'observer dans le cadre de maladies lymphoprolifératives malignes, principalement les lymphomes T. Chez notre patient, le typage lymphocytaire est normal.

Parmi les causes rares d'hyperéosinophilie avec atteinte pulmonaire, le syndrome de Carrington, le syndrome de Churg-Strauss et le syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique peuvent être envisagés chez notre patient. Le syndrome de Churg-Strauss⁶ est une vascularite affectant plusieurs organes dont le poumon, typiquement associé avec des antécédents d'asthme d'apparition semi-récente comme c'est le cas ici. Néanmoins, il existe généralement d'autres manifestations liées à l'atteinte vasculitique (neurologique, cardiologique, digestive ou cutanée) et les p-ANCA sont positifs dans 60 % des cas. Le syndrome hyperéosinophilique idiopathique⁷ correspond à une production excessive d'éosinophiles dans la moelle osseuse. La notion d'hyperéosinophilie doit être connue depuis plus de 6 mois et associée à des manifestations polyviscérales. Il existe une forme variante de ce syndrome associé à une délétion chromosomique PDGFRA /FIP1L1 conférant une excellente sensibilité à un inhibiteur de tyrosine kinase, l'imatinib mésilate (Glivec®)⁸. Finalement, le diagnostic retenu chez notre patient est une **pneumonie chronique à éosinophiles** ou syndrome de Carrington.

Les critères diagnostiques établis par un groupe d'experts en 2002 sont les suivants⁹ :

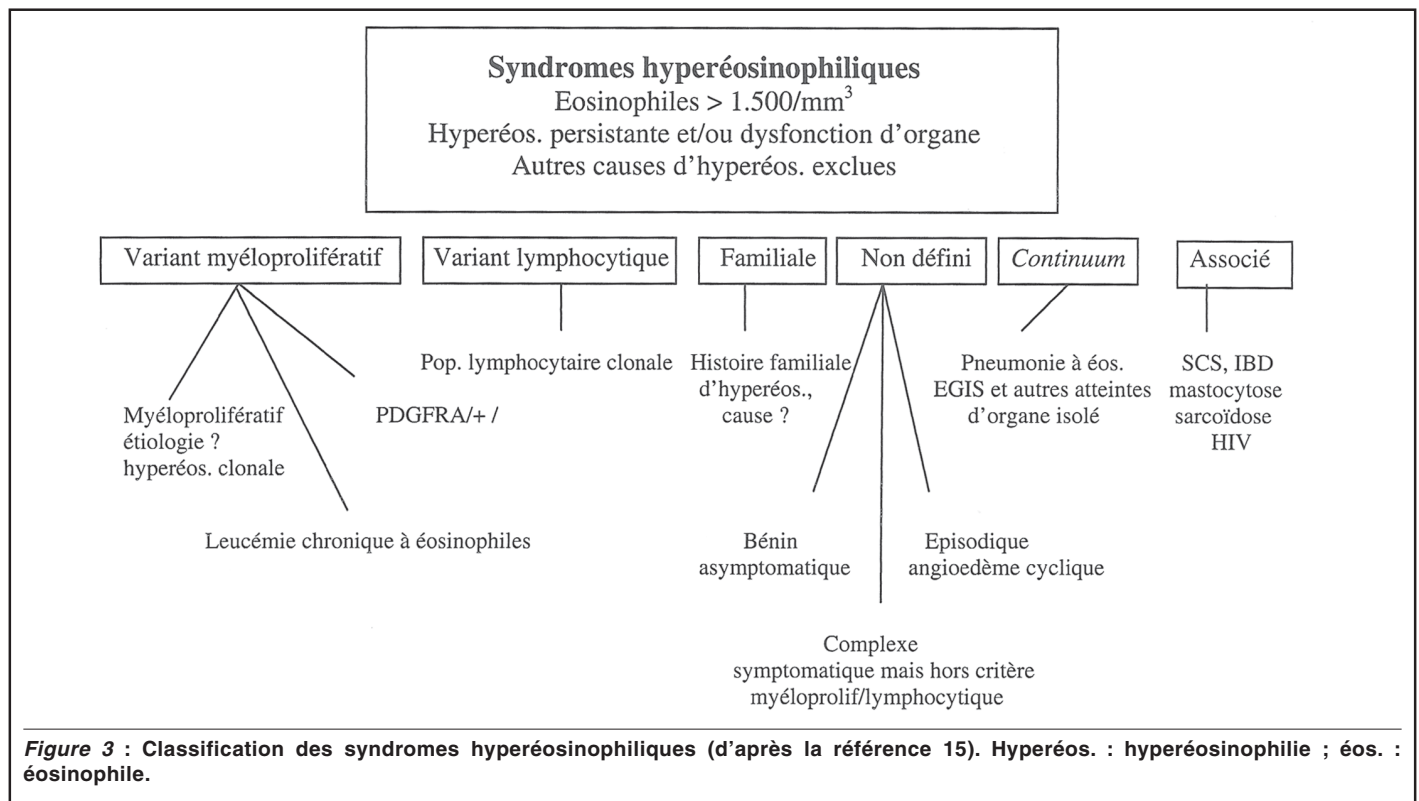
- taux d'éosinophiles supérieur à 1.000/ μ l et/ou alvéolaire supérieur à 40 % ;
- opacités pulmonaires (condensation/verre dépoli) de distribution plutôt périphérique ;
- symptômes respiratoires évoluant depuis plus de deux semaines ;
- pas d'autre étiologie mise en évidence.

Le traitement du syndrome de Carrington repose sur la corticothérapie à raison de 0,5 mg/kg de méthylprednisolone avec schéma dégressif lent entre 6 et 12 mois. Chez notre patient, l'hyperéosinophilie s'est résolue en moins de 48 h, ce qui constitue un argument supplémentaire en faveur du diagnostic de syndrome de Carrington¹⁰. Quelques études ont montré un effet favorable d'un traitement par corticoïdes inhalés¹¹.

En cas de corticodépendance, on pourra envisager un traitement à base d'anti IL-5. En effet, cette interleukine joue un rôle essentiel dans la différenciation, la prolifération, l'activation de l'éosinophile et a une action anti-apoptotique en périphérie. Il existe un anticorps anti IL-5 humanisé (IgG1), le Mepolizumab qui empêche l'IL-5 de se fixer sur son récepteur à la surface de l'éosinophile. Ce traitement a été étudié dans le syndrome hyperéosinophilique dans une étude randomisée multicentrique en double aveugle portant sur 85 patients¹² : placebo/méthylprednisolone *versus* Mepolizumab/méthylprednisolone. Le Mepolizumab a

permis une réduction et, dans certains cas, un arrêt de la corticothérapie avec une bonne tolérance clinique. L'anti IL-5 a également été utilisé dans le syndrome de Churg-Strauss^{13,14} et certains auteurs considèrent qu'il existe un continuum entre celui-ci, le syndrome de Carrington et le syndrome d'hyperéosinophilie

idiopathique¹⁵, l'atteinte pulmonaire isolée pourrait être alors considérée comme une variante du SHE (figure 3). Dès lors, le Mepolizumab pourrait représenter une option thérapeutique d'épargne cortisonique chez notre patient, ce qui constituerait une approche thérapeutique inédite de ce syndrome.



BIBLIOGRAPHIE

1. Roufosse FE, Cogan E : Mise au point d'une hyperéosinophilie. Rev Med Brux 2008 ; 29 : 400-8
2. Li H, Groshong SD, Lynch D, Brown KK, Frankel SK : Eosinophilic Lung Disease. Clinical Pulmonary Medicine 2010 ; 17-2 : 66-74
3. Leder K, Weller PF : Eosinophilia and helminthic infections. Best Pract Res 2000 ; 13 : 301-17
4. <http://www.pneumotox.com>
5. Tillie-Leblond I, Tonnel AB : Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Allergy 2005 ; 60 : 1004-13
6. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L : Churg-Strauss syndrome. Current Opin Rheumatol 2007 ; 19 : 25-32
7. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM : The hypereosinophilic syndrome : analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine 1975 ; 54 : 1-27
8. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J *et al.* : A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med 2003 ; 348 : 1201-14
9. Marchand E, Tonnel AB, Cordier JF *et al.* : Pneumopathies chroniques à éosinophiles. Groupe d'études et de recherché sur les maladies orphelines pulmonaires. GERM'OP-2002
10. Jelderlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA : Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. Medicine 1988 ; 67 : 154-62
11. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF : Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical follow-up study of 62 cases. Medicine 1998 ; 77 : 299-312
12. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE *et al.* : Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1215-28
13. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel, Wechsler M : Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol 2010 ; 125 : 1336-43
14. Kahn JE, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I *et al.* : Sustained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol 2010 ; 125 : 267-70
15. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ *et al.* : Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes : a workshop summary report. J Allergy Clin Immunol 2006 ; 117 : 1292-302

Correspondance et tirés à part :

C. WACHTERS
H.I.S., Site Etterbeek-Ixelles
Département de Médecine Interne
Rue Jean Paquot 63
1050 Bruxelles
E-mail : cwachter@ulb.ac.be

Travail reçu le 27 avril 2011 ; accepté dans sa version définitive le 25 octobre 2011.