

Une infection?

Toux et hyperéosinophilie sévère chez une patiente de 80 ans

Dr méd. Jacqueline Ghosn^a, Prof. Dr méd. Pierre-Alexandre Bart^a, Dr méd. Jean-Philippe Brouland^b, Dr méd. Antoine Garnier^a

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
^a Service de médecine interne, ^b Institut de pathologie

Description du cas

Madame A.F., 80 ans, souffre d'une polyarthrite rhumatoïde séropositive traitée par méthotrexate depuis une année. A la suite d'un vaccin contre la grippe, elle développe une dyspnée, une toux, des expectorations blanchâtres et un état fébrile fluctuant.

L'examen clinique révèle une rhinite, des râles crépitants fins bi-basaux et des sibilances expiratoires. L'auscultation cardiaque est physiologique. De légers œdèmes sont relevés aux membres inférieurs, sans autre élément notable à l'examen.

Une éosinophilie à 1,5 G/l (norme 0,05–0,3 G/l) est notée, et les taux de γ -GT et de phosphatase alcaline sont augmentés à 1,5 fois la norme. La radiographie pulmonaire n'est pas contributive. Un CT-scan thoracique révèle un syndrome interstitiel avec un minime infiltrat en verre dépoli et des opacités acinaires notamment dans les lobes moyen et inférieur droits. Les fonctions pulmonaires n'objectivent pas de trouble obstructif ni restrictif. La capacité de diffusion (DLCO) est diminuée à 69% de la valeur prédite. Un test de provocation direct à la méthacholine confirme une hyperréactivité bronchique. Par la mesure du NO exhalé, élevée à 3 fois la norme, on identifie des signes indirects d'inflammation bronchique. Un bilan allergique de base comprenant des tests cutanés (prick tests) et le Phadiatop® (mélange d'allergènes respiratoires) ne permet pas de déceler une hypersensibilité.

Six mois plus tard, l'éosinophilie s'est aggravée à 9,03 G/l et s'accompagne d'une élévation des IgE totales à 509 kUI/l (norme 5–50 kUI/l).



Jacqueline Ghosn

Question 1: Les affections suivantes peuvent expliquer l'infiltrat interstitiel ET l'éosinophilie de cette patiente. Une seule peut être raisonnablement exclue. Laquelle?

- a) Pneumopathie interstitielle liée au méthotrexate pris à la faible dose de 15 mg par semaine
- b) Pneumonie chronique idiopathique à éosinophiles sur terrain atopique
- c) Syndrome d'hyperéosinophilie familiale transmis de parents porteurs sains
- d) Aspergillose broncho-pulmonaire allergique favorisée par le méthotrexate
- e) Infection par *Toxocara canis*, suite à l'ingestion de salades de son potager

Entre 1 et 8% des patients sous faible dose de méthotrexate développent une atteinte pulmonaire. Quoique rare, une hyperéosinophilie est aussi décrite. L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) représente une réponse d'hypersensibilité mixte à *Aspergillus spp.*, potentiellement favorisée par l'immunomodulation induite par le méthotrexate. Le parasite *Toxocara canis*, comme d'autres helminthes, peut provoquer une éosinophilie marquée et le passage des larves dans les poumons peut mimer un asthme. La pneumonie chronique idiopathique à éosinophiles se caractérise par une accumulation d'éosinophiles dans le poumon. L'hyperéosinophilie familiale, très exceptionnelle, est transmise selon un mode autosomique dominant et doit donc s'accompagner d'antécédents familiaux. L'éosinophilie est alors présente dès la naissance. Ce diagnostic peut donc être raisonnablement exclu. Le diagnostic de pneumopathie interstitielle sur méthotrexate est retenu et l'agent incriminé est suspendu. Cependant, on assiste à une aggravation majeure de l'éosinophilie à 15,1 G/l (tab. 1).

Question 2: Cette hyperéosinophilie majeure vous inquiète. Vos collègues vous proposent les examens complémentaires suivants. Lesquels vous semblent indiqués?

- a) Rechercher *Aspergillus spp.* dans la culture d'expectorations et doser des IgE et IgG spécifiques contre *Aspergillus spp.*
- b) Rechercher des ANCA par immunofluorescence indirecte et des anticorps spécifiques (anti-MPO et anti-PR3) par ELISA afin d'exclure une vasculite

Tableau 1: Répartition leucocytaire complète.

	Normes	11.9.20xx	20.7.20xy
Leucocytes totaux	4,0–10,0 G/l	11,7 G/l	21,6 G/l
Neutrophiles	1,8–7,5 G/l (40–75%)	6,0 G/l (51%)	2,8 G/l (13%)
Lymphocytes	1,5–4,0 G/l (25–40%)	3,6 G/l (31%)	2,6 G/l (12%)
Monocytes	0,2–0,8 G/l (2–8%)	0,6 G/l (5%)	1,1 G/l (5%)
Eosinophiles	0,05–0,3 G/l (1–5%)	1,5 G/l (13%)	15,1 G/l (70%)
Basophiles	0,01–0,05 G/l (0–1%)	0,01 G/l (0%)	0,0 G/l (0%)

- c) Répéter le CT thoracique datant de l'année passée
- d) Effectuer un dépistage par test combiné VIH-1/2 et antigène p24
- e) Effectuer un frottis sanguin périphérique à la recherche de cellules dysplasiques et de blastes

L'ensemble des propositions ci-dessus fait partie du bilan initial. Eu égard à l'hyperréactivité bronchique et à la présence d'infiltrats pulmonaires, l'ABPA doit être recherchée. L'absence d'anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) par immunofluorescence indirecte ne permet pas à elle seule d'exclure une vasculite à ANCA puisqu'ils sont absents dans bon nombre de cas (la spécificité du test n'est que de 50% pour les vasculites à ANCA). En y associant la recherche d'anticorps anti-myéloperoxydase (anti-MPO) et anti-protéinase 3 (anti-PR3) par ELISA, la spécificité du test s'élève alors jusqu'à 99%. Le VIH peut provoquer une éosinophilie. Le frottis sanguin est l'examen de base pour toutes les anomalies du sang.

Un nouveau CT-scan thoracique est organisé. Des images en verre dépoli sous-pleurales et un épaississement bronchique diffus sont relevés. Le dosage des ANCA est négatif. La recherche de pathologies infectieuses reste négative. On ne trouve pas non plus de cellule anormale au frottis sanguin.

La biopsie ostéoméduleuse montre un taux élevé d'éosinophiles à près de 50% (norme 20%, fig. 1). Ils sont représentés par des éléments de tous âges sans excès de blastes. La trame fibrillaire de soutien est fine. Un syndrome lympho- ou myélo-prolifératif est raisonnablement écarté.

Quelques semaines plus tard, la patiente signale l'apparition de pétéchies à la face antérieure des jambes. Elle décrit également des troubles de la marche avec difficulté à effectuer une dorsiflexion des pieds, dont la gravité augmente de jour en jour. Le status neurologique détaillé révèle une hypoesthésie en chaussette et une mononévrite multiple se définissant par l'atteinte d'au moins deux nerfs périphériques.

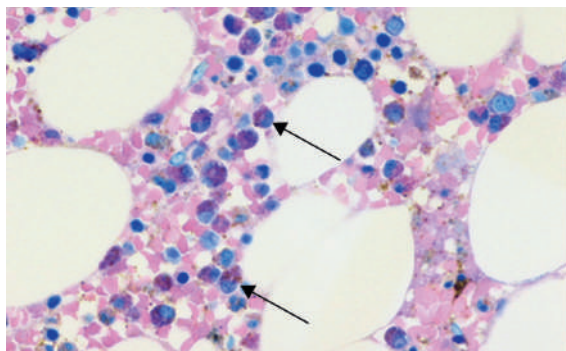


Figure 1: Biopsie ostéoméduleuse de la crête iliaque gauche. Infiltration par de nombreux éosinophiles (flèches) sans trouble de maturation, sans excès de blastes ni myélofibrose. Coloration de May-Grünwald-Giemsa, x400.

Question 3: Ces symptômes cutanés et neurologiques vous évoquent une vasculite. Quelle procédure sera la plus pertinente pour confirmer ce diagnostic?

- a) Ponction lombaire avec recherche de bandes oligo-clonales
- b) Biopsie cutanée et/ou nerveuse à la recherche de nécrose fibrinoïde
- c) IRM de la colonne afin d'exclure une compression médullaire
- d) L'électroneuromyogramme pour confirmer la mononévrite
- e) Examen de la pallesthésie avec un diapason afin de dépister une polyneuropathie périphérique

A ce stade, obtenir un échantillon tissulaire est essentiel pour le diagnostic de vasculite. Le site de biopsie dépend de la clinique et des organes atteints.

Les bandes oligo-clonales dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), reflet d'une production intrathécale d'IgG ou d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique, se rencontrent dans de nombreuses affections et sont donc aspécifiques. Une compression médullaire n'explique pas les lésions cutanées. L'électroneuromyogramme (ENMG) confirmera la mononévrite mais pas la vasculite. L'examen de la pallesthésie fait partie du status neurologique de base mais ne permet pas de poser un diagnostic. La biopsie du muscle péronier droit effectuée (fig. 2) montre une intense myosite inflammatoire avec un infiltrat lymphocytaire prédominant autour des vaisseaux et pénétrant focalement leur paroi. La biopsie du nerf fibulaire superficiel droit est sans inflammation notable. La biopsie cutanée montre une dermatite péri-vasculaire du derme superficiel et moyen. De nombreux éosinophiles confirment le diagnostic de vasculite (fig. 3).

Le diagnostic d'une hyperéosinophilie, avec atteinte pulmonaire interstitielle, asthme non allergique et vasculite est retenu. Cette association permet de poser le diagnostic définitif de syndrome de Churg-Strauss, malgré l'absence d'ANCA. Une neuropathie périphérique apparaît chez 70% des patients [1]. Non traitée, elle progresse vers une atteinte définitive.

Question 4: En présence d'une mononévrite multiple fulminante dans un contexte de syndrome de Churg-Strauss, vous souhaitez débuter un traitement au plus vite. Quelle proposition vous semble appropriée pour cette patiente de 50 kg?

- a) Hautes doses d'immunoglobulines IV, soit 100 g pendant 2-5 jours, à répéter une fois par mois
- b) Prednisone 50 mg par jour
- c) Prednisone 10 mg et azathioprine 100 mg par jour
- d) Prednisone 10 mg par jour, méthotrexate 20 mg et acide folique 20 mg par semaine
- e) Methylprednisone 500 mg IV pendant trois jours puis prednisone 50 mg/j PO et cyclophosphamide IV toutes les 4 semaines

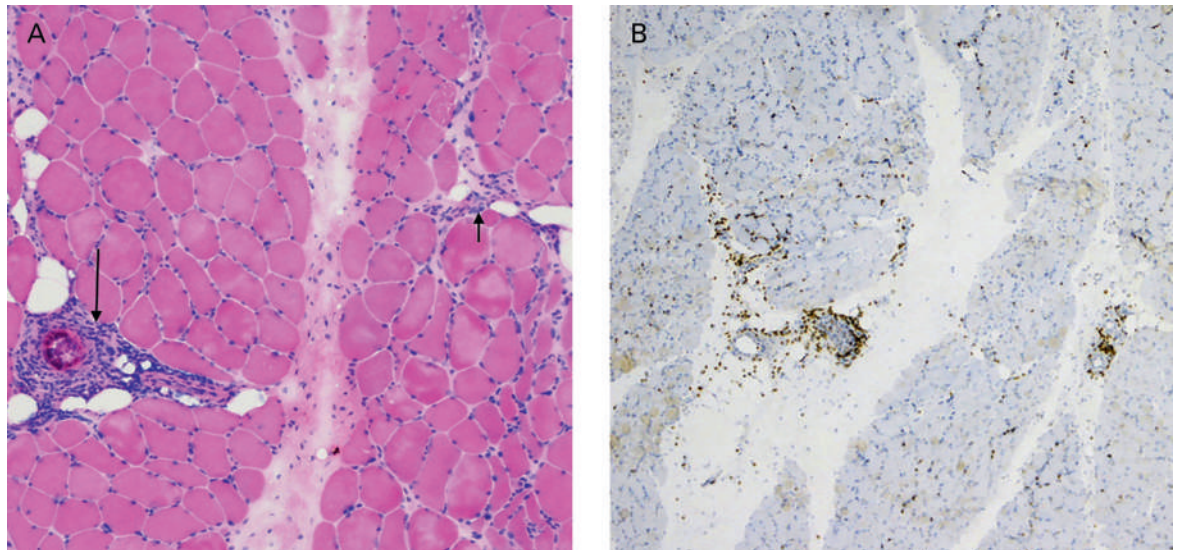


Figure 2: Biopsie du muscle péronier latéral droit. (A) Infiltrat lymphocytaire présent entre les fibres musculaires striées (flèche courte) et en localisation périvasculaire (flèche longue). Coloration hématoxyline-éosine, x100. (B) L'étude immunohistochimique avec un anticorps anti-CD3, montre une prédominance de lymphocytes de phénotype T. ABC-peroxydase/DAB, x40.

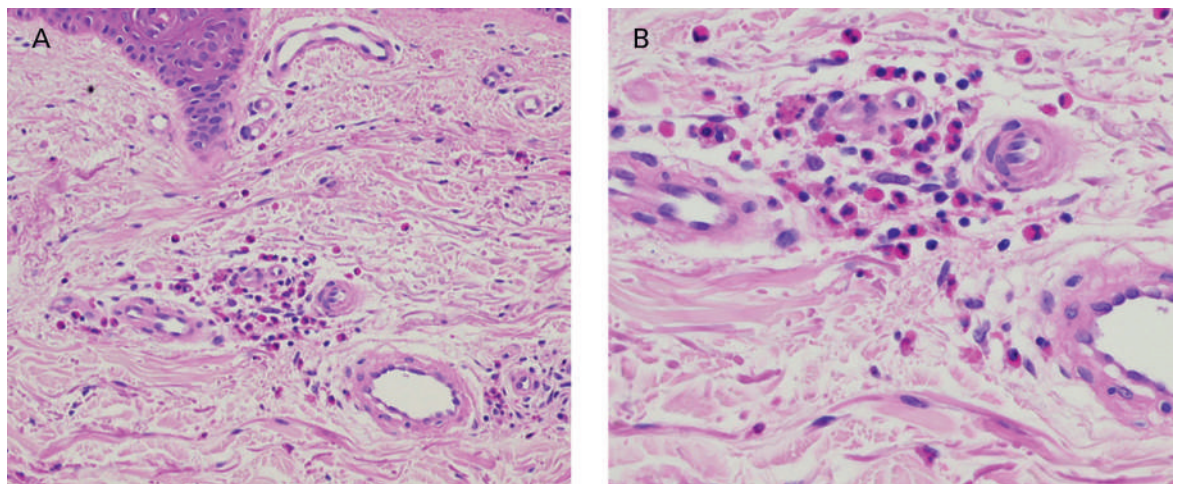


Figure 3: Biopsie cutanée jambe droite. On observe (A) une fibrose du derme superficiel avec un infiltrat inflammatoire périvasculaire et (B) de nombreux leucocytes éosinophiles. Hématoxyline-éosine, x200 (A), x600 (B).

Les corticoïdes constituent la pierre angulaire du traitement du syndrome de Churg-Strauss. Il s'agit d'induire une rémission. Les patients présentant une atteinte d'organe (cœur, tractus gastro-intestinal, système nerveux central, neuropathie périphérique sévère, hémorragie alvéolaire ou glomérulonéphrite) devraient recevoir d'emblée une combinaison de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, comme le cyclophosphamide, qui reste le «gold standard». Le traitement par hautes doses d'immunoglobulines intraveineuses peut aussi être utilisé en deuxième ligne, face à une maladie réfractaire. Le méthotrexate et l'azathioprine sont plutôt utilisés pour le maintien de la rémission.

Question 5: Comment évaluer l'activité de la maladie et l'efficacité du traitement?

- a) Suivi du taux d'ANCA
- b) Mesure du NO exhalé
- c) Dosage de la protéine C réactive et mesure de la vitesse de sédimentation
- d) Mesure régulière du taux d'éosinophiles
- e) Mesure du taux d'IgE sérique

La mesure du taux d'éosinophiles est le seul marqueur permettant de déterminer l'activité de la maladie et donc l'efficacité des traitements. La protéine C réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation (VS) ne permettent pas de faire la différence avec une infection. Les ANCA

Correspondance:
Dr Jacqueline Ghosn
Service de médecine interne
Centre Hospitalier Univer-
sitaire Vaudois
Rue du Bugnon 42
CH-1011 Lausanne
Jacqueline.Ghosn[at]chuv.ch

pourraient être utilisés dans le suivi des vasculites mais, vu leur absence dans 40 à 60% des syndromes de Churg-Strauss, leur utilité est moins évidente [2].

Suite à l'introduction de corticoïdes seuls, l'éosinophilie de notre patiente s'abaisse et ses symptômes respiratoires s'améliorent. Les déficits neurologiques persistent, mais elle récupère partiellement sa force. Elle reçoit successivement plusieurs immunosuppresseurs. Elle reste cependant autonome pour les activités de la vie quotidienne.

Discussion

Le syndrome de Churg-Strauss (CSS) est une vasculite décrite en 1951, à la frontière entre les syndromes d'hyperéosinophilie et les vasculites à ANCA, comme la granulomatose de Wegener (granulomatose avec polyangéite) et la polyangéite microscopique. Il a été rebaptisé granulomatose éosinophilique avec polyangéite («eosinophilic granulomatosis with polyangiitis», EGPA) en 2012. Sa prévalence est de 7 à 13 pour 1000 000 habitants [3].

Malgré les avancées concernant sa pathogenèse, il demeure une pathologie idiopathique. Plusieurs facteurs environnementaux sont évoqués comme déclencheurs potentiels, tels que des allergènes, des agents infectieux, l'éventuelle influence des vaccinations et certains médicaments. Citons plus particulièrement les anti-leucotriènes, fréquemment employés contre l'asthme, mais dont la causalité a récemment été remise en question.

Le CSS se caractérise par un asthme (>90% des patients), une rhino-sinusite chronique et une hyperéosinophilie qui dépasse habituellement 1,5 G/l, soit >10% des leucocytes. Il peut toucher tous les organes. Les lésions sont la conséquence de médiateurs et de cytokines pro-inflammatoires sécrétés par les neutrophiles et les éosinophiles activés. Les ANCA sont indirectement responsables de lésions endothéliales mais leur présence n'est pas nécessaire au développement de la maladie [1]. Dans le CSS, les ANCA, lorsqu'ils sont positifs, ont le plus souvent une fluorescence de type péri-nucléaire (pANCA). La cible est alors fréquemment la myéloperoxydase (anticorps anti-MPO détectés par ELISA). De récentes études suggèrent que les patients ANCA-positifs seraient plus enclins à faire une vasculite typique, alors que les patients à ANCA-négatifs auraient plus fréquemment une atteinte cardiaque et un pronostic plus sombre [2].

En 1990, l'*American College of Rheumatology (ACR)* a décrit six critères diagnostiques:

- asthme;
- éosinophilie $\geq 10\%$;
- mono- ou polyneuropathie;
- infiltrats pulmonaires migrants ou transitoires;
- douleurs ou opacités des sinus;
- preuve d'extravasation d'éosinophiles.

La présence de quatre critères pose le diagnostic avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7% [1]. Toutefois, l'absence d'atteinte vasculitique évidente peut rendre difficile la distinction avec les autres syndromes d'hyperéosinophilie [3].

La maladie se développe habituellement en trois phases. La phase prodromique comporte une maladie atopique, tel qu'un asthme, une rhinite allergique ou une sinusite chronique. La deuxième phase se caractérise par une éosinophilie sanguine et une infiltration d'organes. La troisième phase consiste en une vasculite touchant les vaisseaux de petit et de moyen calibres [4]. Elle est associée à une neuropathie périphérique, des lésions cutanées et une atteinte rénale. La perte de poids, la fatigue et la fièvre sont typiques.

Le «Five Factor-Score» (FFS) est un score pronostique. Age >65 ans, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, signes digestifs et absence d'atteinte ORL comptent chacun pour un point. Les patients sans facteur de mauvais pronostic (FFS = 0) peuvent être traités par des corticostéroïdes seuls. L'adjonction d'un immunosuppresseur est indiquée chez les patients à haut risque (FFS ≥ 1) [1]. En cas de maladie réfractaire, les immunoglobulines intraveineuses peuvent être indiquées. Les dernières études montrent que le mépolizumab, anti-

Le CSS se caractérise par un asthme, une rhino-sinusite chronique et une hyperéosinophilie.

corps monoclonal dirigé contre l'interleukine-5 (stimulateur de la prolifération et de la survie des éosinophiles), peut induire une rémission. Le rituximab a fait ses preuves dans la granulomatose de Wegener et la polyangéite microscopique. Son efficacité contre le CSS n'a toutefois été étudiée que dans de petites séries.

Remerciements

Les auteurs remercient vivement le Pr Gérard Waeber pour la relecture critique de l'article.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Réponses aux questions

Question 1: c. Question 2: a, b, c, d, e. Question 3: b. Question 4: e. Question 5: d.

Références

- 1 Greco A, Rizzo MI, de Virgilio A, Gallo A, de Vincentiis M, et al. Churg-Stauss Syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14:341–8.
- 2 Petitpierre S, Aubert V, Leimgruber A, Spertini F, Bart P-A. Utilité de la rcherche des autoanticorps dans la pratique quotidienne. *Rev Med Suisse*. 2009;5:823–31.
- 3 Groh M, Pagnoux C, Guillevin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly Churg-Strauss syndrome): where are we now? *Eur Respir J*. 2015;46:1255–8.
- 4 Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Guillevin L, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA): Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *European Journal of Internal Medicine*. 2015;26:545–53.