

Coordination scientifique : Pr Vincent Cottin (Lyon), Dr Matthieu Groh (Suresnes), Pr Jean-Emmanuel Kahn (Boulogne-Billancourt), Dr Guillaume Lefèvre (Lille), Pr Benjamin Terrier (Paris).

Éosinophilie et manifestations respiratoires Quelle conduite à tenir ? *Rédaction : Pr Vincent Cottin (Lyon).*

Quelques définitions utiles

Eosinophilie sanguine	Eosinophiles > 0,5 x10 ⁹ /l ou 500/mm ³ dans le sang
Hyperéosinophilie sanguine	Eosinophiles > 1,5 x10 ⁹ /l ou 1500/mm ³ dans le sang Sur 2 prélèvements (séparés d'au moins 1 mois)
Hyperéosinophilie tissulaire	1. Eosinophiles > 20 % des cellules dans la moelle osseuse ou 2. Infiltration significative par les éosinophiles d'après le compte-rendu anatomopathologique ou 3. Nombreux dépôts de protéines issues des granules des éosinophiles dans au moins 1 tissu (quel que soit le nombre d'éosinophiles dans ce tissu)
Maladie d'organe liée à l'éosinophilie	1. Critères d'hyperéosinophilie tissulaire 2. Et lésions ou dysfonction d'un seul organe liées à l'infiltration par les éosinophiles
Eosinophilie pulmonaire	Elle doit être confirmée le plus souvent par une preuve cytologique, au lavage bronchoalvéolaire : hyperéosinophilie alvéolaire ≥ 25 % (surtout si la lignée cellulaire est prédominante) ; rarement par une preuve histologique, la biopsie pulmonaire est exceptionnellement discutée en RCP maladies pulmonaires rares.

La démarche diagnostique face à des manifestations respiratoires associées à une éosinophilie :



Éosinophilie et manifestations respiratoires : quelles manifestations cliniques ?

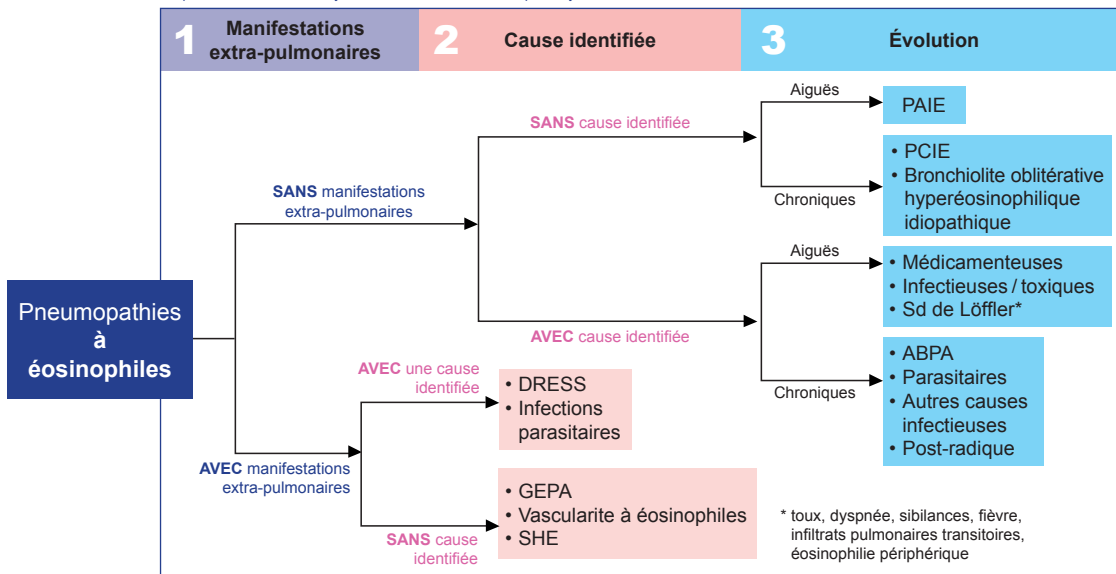
Manifestations isolées

- **Atteintes parenchymateuses :**
 - Pneumopathie chronique à éosinophiles
 - Pneumopathie idiopathique à éosinophiles (Carrington)
 - Pneumopathie aiguë à éosinophiles
 - Syndrome de Löffler
- **Manifestations bronchiques et bronchiolaires :**
 - Asthme éosinophilique
 - Asthme hyperéosinophilique
 - Bronchiolite à éosinophiles
 - Bronchite à éosinophiles
 - Toux chronique (isolée)
 - Dilatation des bronches (DDB)

Avec manifestations systémiques

- GEPA
- SHE
- Vascularite pulmonaire à éosinophiles
- DRESS
- (Infections parasitaires)
- Maladie associée aux IgG4

D'après V. Cottin in Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine



PCIE = Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles

PAIE = Pneumopathie aiguë idiopathique à éosinophiles

ABPA = Aspergillose bronchopulmonaire allergique

DRESS = Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

* toux, dyspnée, sibilances, fièvre, infiltrats pulmonaires transitoires, éosinophilie périphérique

Les causes médicamenteuses, toxiques et infectieuses doivent être recherchées



Pneumopathies à éosinophiles d'origine parasitaire

Les manifestations sont non-spécifiques.
Le recours au traitement antiparasitaire d'épreuve peut aider au diagnostic.

Les parasitoses à évoquer :

Chez un patient ayant toujours vécu en France

- Toxocarose
- Ascariidose
- Distomatose
- Taeniose
- Trichinose
- Oxyurose
- Échinococcose alvéolaire

Chez un patient ayant séjourné en zone tropicale

- Anguillulose
- Filariose lymphatique (éosinophilie pulmonaire tropicale)
- Ankylostomose
- Bilharziose à *Schistosoma haematobium* / *mansoni*



Pneumopathies à éosinophiles d'origine médicamenteuse

Nombreux médicaments, le plus souvent, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de nombreux antibiotiques, la carbamazépine, les inhibiteurs de checkpoint peuvent être impliqués.

Il est recommandé de se référer au site : *The Drug-Induced Respiratory Disease Website* www.pneumotox.com pour les identifier.

Les critères diagnostiques

Pneumopathie **chronique** idiopathique à éosinophiles (PCIE)

1. Symptômes respiratoires depuis plus de 2 semaines
2. Éosinophilie alvéolaire ($\geq 25\%$) et/ou sanguine ($> 0,5 \times 10^9/l$ ou $500/mm^3$)
3. Opacités pulmonaires, habituellement périphériques
4. Absence de cause identifiée

Pneumopathie **aiguë** idiopathique à éosinophiles (PAIE)

1. Début aigu de manifestations respiratoires fébriles (≤ 1 mois, et surtout ≤ 7 jours avant l'examen médical)
2. Opacités pulmonaires infiltrantes, diffuses et bilatérales sur la radiographie pulmonaire
3. PaO₂ sous air ≤ 60 mmHg (7,9 kPa), ou PaO₂/FiO₂ ≤ 300 (40 kPa), ou saturation en oxygène sous air $< 90\%$
4. Éosinophilie pulmonaire avec plus de 25 % d'éosinophiles au LBA (ou pneumopathie à éosinophiles à la biopsie pulmonaire)
5. Absence de cause déterminée de pneumopathie à éosinophiles (d'origine infectieuse ou médicamenteuse notamment)

	PCIE	PAIE
Tabagisme	< 10 %	> 60%
Asthme	75 %	Non
Ancienneté des symptômes	~ 4 mois (Installation progressive)	< 1 mois (Installation aiguë)
Symptômes	Dyspnée, toux, fièvre, amaigrissement	Dyspnée, toux, fièvre, détresse respiratoire
Imagerie	Opacités alvéolaires et opacités en verre dépoli disséminées	Opacités alvéolaires et infiltratives diffuses, épanchement pleural bilatéral
Eosinophilie périphérique	> 1 G/L	< 0,5 G/L à l'admission
LBA	> 25 %	> 25 %
Causes	Absentes	Absentes (exclure médicaments et infections +++)
Traitement	Corticothérapie orale prolongée	Corticothérapie orale < 1 mois, ventilation mécanique
Rechutes	Oui	Non

Granulomatose Éosinophilique avec PolyAngéite (GEPA)

Les manifestations cliniques de la GEPA

1. Asthme

2. Eosinophilie périphérique

> 1 x 10⁹/l et/ou alvéolaire

> 25 %

3. Atteinte systémique, avec des fréquences variables (cf tableau ci-après)

Atteinte des organes	Fréquence moyenne
Symptômes généraux	60-70 %
Asthme / Obstruction bronchique	~ 100 %
Rhinosinusite éosinophilique, polypose nasale	50-80 %
Arthrites, arthralgies	20-40 %
Myalgies	40-70 %
Pneumonie éosinophilique, infiltrat pulmonaire	40-70 %
Pleurésie	10-30 %
Nodules cutanés, purpura, infiltration palpable	40-70 %
Neuropathie (préférentiellement mononévrite multiple)	50-70 %
Manifestations gastrointestinales	30-50 %
Atteinte cardiovasculaire	20-50 %
Atteinte rénale	20-80 %
Atteinte du système nerveux central	< 10 %
Atteinte ophtalmique	< 10 %

Les manifestations pulmonaires dans le cadre du SHE²

De manière générale, il n'y a pas de corrélation entre l'importance de l'HE sanguine et la sévérité des manifestations cliniques respiratoires.

Les principales manifestations pulmonaires des SHE sont des symptômes asthmatiformes, la toux parfois prédominante (pouvant traduire une bronchite à éosinophiles), et des anomalies peu spécifiques au scanner thoracique : opacités infiltratives, verre dépoli, condensations, parfois nodules flous, voire des épanchements pleuraux. La pneumopathie à éosinophiles est rare.

Principaux éléments discriminants entre SHE et GEPA chez les patients présentant un asthme hyperéosinophilique et des manifestations systémiques

	GEPA ANCA-positive	GEPA ANCA-négative	SHE
ANCA	Positifs (quasi exclusivement de spécificité anti-MPO)	Absents	Absents
Asthme	Présent	Présent	Possible
Atteinte d'organes extra-respiratoires	Présente	Présente	Possible
Atteinte cardiaque	Rare	Fréquente	Possible
Glomérulonéphrite extra-capillaire	Possible	Absente	Absente
Hémorragie intra-alvéolaire	Possible	Absente	Absente
Présentation neurologique périphérique	Préférentiellement mononeuropathie unique ou multiple	Préférentiellement polyneuropathie	Préférentiellement polyneuropathie
Sclérite	Possible	Absente	Absente
Vascularite documentée (histologie)	Présente	Possible	Possible
CRP	Augmentée	Variable	Basse (sauf thrombose vasculaire ou myocardite sévère à éosinophiles)

Évaluer / explorer

- **Le scanner thoracique** : il est systématique en cas de suspicion de pneumopathie à éosinophiles
- **La Numération Formule Sanguine (NFS)** : en l'absence d'éosinophilie, suspecter une prise préalable de corticoïdes, ou une PAIE (savoir renouveler la NFS après 48-72h).
- **Le Lavage BronchoAlvéolaire (LBA)** : indiqué devant toute suspicion de pneumopathie à éosinophiles. Il doit être réalisé avant toute corticothérapie. Confirme la PE si > 25 % d'éosinophiles et que les éosinophiles sont la lignée cellulaire prépondérante (hors macrophages). Doit comporter une formule cytologique et une analyse microbiologique.
- **Les EFR** : la spirométrie recherche un trouble ventilatoire obstructif (asthme associé) et/ou une diminution de CVF (en cas de condensations importantes ou d'épanchement pleural).
- **La biopsie** : la biopsie pulmonaire est généralement inutile au cours des PE, et ne doit pas être pratiquée en dehors d'une indication exceptionnelle validée en centre de référence.
- **Un bilan biologique approfondi** de l'éosinophilie et/ou des explorations hématologiques peuvent s'avérer nécessaires (solliciter l'avis du centre de référence).
De manière générale, certaines caractéristiques cliniques (hépatomégalie, splénomégalie), biologiques (cytopénie, thrombocytose, polyglobulie, monocytose, basophilie, élévation de la vitamine B12 sérique et/ou de la tryptase) et/ou l'absence de normalisation des PNE sous corticoïdes sont évocatrices d'une origine clonale de l'HE, mais ne préjugent pas du type d'anomalie moléculaire sous-jacente.

SHE : quand y penser ? Quelles explorations ?

Syndrome hyperéosinophilique (SHE)

1. **Hyperéosinophilie sanguine** : éosinophiles > $1,5 \times 10^9/l$ ou $1500/mm^3$ dans le sang
2. **Lésions tissulaires ou dysfonction d'organe** liée à l'infiltration par les éosinophiles
3. **Exclusion de toute autre cause pouvant expliquer les lésions tissulaires**

Toute HE sanguine inexpliquée ne signifie pas SHE
Devant une HE > $1500 / mm^3$

Rechercher une atteinte d'organe 

Cutanée (urticaire, eczéma, angioedème, ulcérations muqueuses...)

Pulmonaire (atteinte bronchique et/ou parenchymateuse)

Cardiovasculaire (péricardite, myocardite, fibrose endomyocardique - toxicité vasculaire artérielle et/ou thrombose veineuse), spasme coronaire

Digestive (cholangite ou gastro-entérite à éosinophiles)

Neurologique (centrale ou périphérique)

Pratiquer un bilan étiologique



Rechercher en priorité une cause médicamenteuse

Les médicaments les plus fréquemment en cause : AINS, antiépileptiques, antibiotiques, sulfamides, allopurinol...



Ou parasitaire

Un séjour (même ancien) en zone d'endémie parasitaire ; ou si le sujet n'a pas quitté la France métropolitaine envisager :

- la toxocarose (*larva migrans* viscérale, à dépister par sérologie),
- ou l'ascaridiose (examen parasitologique des selles).

Au terme de l'enquête, proposer un traitement antiparasitaire d'épreuve.

Quelles explorations envisager ?

- CRP
- Numération Formule Sanguine
- Ionogramme sanguin
- Urée, créatinine (et bandelette urinaire)
- Bilan hépatique complet
- Troponine et BNP
- ECG et échocardiographie transthoracique
- LDH, CPK
- Calcémie, phosphorémie

- Électrophorèse des protéines plasmatiques
- Tryptase sérique
- Vitamine B12
- IgE totales
- Sérologies VIH, toxocarose et autres sérologies parasitaires et sérologie HTLV1 en fonction du contexte
- Parasitologie des selles
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien

Organisation des soins et quelques liens utiles

En cas de questions concernant la prise en charge des patients atteints de SHE, de vascularites ou de pathologies pulmonaires rares, n'hésitez pas à contacter les centres de références spécialistes concernés :



Centre de Référence
des Syndromes hyperéosinophiliques

www.cereo.fr



GFEV GROUPE FRANÇAIS
D'ÉTUDE DES
VASCULARITES

www.vascularites.org



OrphaLung

Centre de Référence
Maladies Pulmonaires Rares

www.maladies-pulmonaires-rares.fr

Les filières de Santé permettent de fédérer au niveau national les ressources et expertises dans le but de faciliter le parcours de soin, le diagnostic et la prise en charge des patients :



<https://marih.fr>

Le CEREO est labellisé
filière Maladies Rares MARIH,
maladies rares immuno
hématologiques



www.fai2r.org/filiere-fai2r

FAI²R est la filière de santé pour
les maladies auto-immunes
et auto-inflammatoires rares



<https://respifil.fr>

Le centre de référence OrphaLung
est labellisé Filière Maladies Rares
RespiFIL, la filière de santé des
maladies respiratoires rares.

Abréviations

- ABPA : aspergillose bronchopulmonaire allergique
DRESS : syndrome de réaction systématique à un médicament avec hyperéosinophilie
GEPA : granulomatose avec éosinophilie et polyangéite
PAIE : pneumopathie aiguë idiopathique à éosinophiles
PCIE : pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles
SHE : syndrome hyperéosinophilique

Références

1. V. Cottin in Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine
2. HAS - PNDS hyperéosinophilie et syndromes hyperéosinophiliques Juin 2022
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/pnds_she_document_complet.pdf