LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Maladie de Carrington : pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles

C. Piette (1), N. Frusch (2), B. Duysinx (3), R. Louis (4)

Résumé : La Pneumopathie Chronique Idiopathique à Eosinophiles (PCIE) ou maladie de Carrington est une maladie exclusivement pulmonaire, rare, de cause inconnue et correspondant à l'infiltration du tissu conjonctif pulmonaire par des éléments cellulaires inflammatoires à prédominance éosinophilique. Le tableau clinique est progressif, invalidant, composé de dyspnée, de toux, de douleurs thoraciques et d'altération de l'état général. Le délai entre les symptômes et le diagnostic est en moyenne supérieur à 3 - 4 mois. La corticothérapie permet une régression rapide des symptômes et des images radiologiques. De nouvelles recherches pourraient permettre, à l'avenir, une alternative thérapeutique aux corticoïdes. Nous rapportons ici le cas d'une patiente présentant une PCIE. Nous présenterons ensuite la démarche diagnostique, les complications ainsi que le traitement de cette pathologie.

Mots-clés : *Maladie de Carrington - Pneumopathie infiltrante diffuse - Eosinophiles - Corticoïdes*

Carrington's disease : Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia

Summary : Idiopathic Chronic Eosinophilic Pneumonia (ICEP) or Carrington's disease is a rare disease, exclusively pulmonary, and of an unknown origin. Connective tissues of the lungs are infiltrated by eosinophilic cell elements. This illness is progressive, consisting of dyspnea, cough and thoracic pain. In addition, the general condition is impaired. The average delay between onset of symptoms and discovery of chest radiographic opacities is often longer than 3-4 months. Symptoms and chest X-ray quickly improve under corticosteroid treatment. In the future, new research could lead to alternative treatments. We report the case of a woman with ICEP. We shall discuss the diagnostic approach, envisage the potential complications and describe the treatment of the disease.

Keywords : *Carrington's Disease - Diffuse infiltrative lung disease - Eosinophilia - Corticotherapy*

Cas clinique

Madame F.D., âgée de 50 ans, est hospitalisée pour la mise au point d'une dyspnée et d'une toux sèche progressives, accompagnées d'hémoptysie et d'asthénie depuis 5 mois. Elle ne décrit aucune douleur thoracique. Elle ne rapporte pas de perte de poids, ni de fièvre. La patiente signale avoir pris plusieurs antibiotiques pour une rhino-sinusite persistante comprenant du Clamoxyl®, du Vibratab®, puis de l'Avelox®. Aucune prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien, ni d'acide acétylsalicylique n'est notée avant l'apparition des symptômes. La patiente n'a jamais séjourné en zone tropicale. Parmi ses antécédents, on retient une histoire de sinusites à répétition. La patiente, non fumeuse, ne consomme pas d'alcool, ni de drogue. Parmi ses antécédents familiaux, on retient la présence d'asthme chez son frère et son grand-père du côté paternel.

A l'admission, la patiente est subfébrile à 37,2°C. La saturation en oxygène est de 92% à l'air ambiant. L'examen clinique est sans particularité notamment au niveau pulmonaire. La biologie sanguine révèle une hyperéosinophilie à 5.210/mm³, associée à un syndrome inflammatoire élevé avec augmentation de la protéine C-réactive, de la vitesse de sédimentation et du fibrinogène. La fonction rénale et les tests hépatiques sont normaux. Le bilan dysimmunitaire est sans grande particularité. Les ANCA, en particulier, sont négatifs. Le typage lymphocytaire, la biologie moléculaire hématologique et le typage hématopoïétique sur sang périphérique ne démontrent aucun argument en faveur d'une population lymphoïde monoclonale, d'anomalie phénotypique ou de blastose significative.

La radiographie thoracique révèle des foyers de condensation parenchymateux aux deux bases pulmonaires (fig. 1). Le scanner thoracique précise les lésions et met en évidence des images en verre dépoli et des condensations au niveau du lobe moyen, du segment 1 droit et au niveau de la lingula. Des images de bronchiolopathie avec obstruction endobronchique et atélectasie sont retrouvées, principalement, au niveau du lobe inférieur gauche, mais aussi au niveau de la lingula et du lobe moyen droit (fig. 2 A, B).

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) sont normales à l'exception de la capacité de diffusion du CO (DLCO) qui est diminuée à 55% des valeurs prédites. Le test de provocation à la méthacholine est négatif.

La sérologie sanguine, la bactériémie parasitaire, l'analyse microscopique sur aspiration trachéo-bronchique et sur lavage broncho-

(1) Etudiante, Université de Liège.
(2) Assistant, (3) Chef de Clinique, (4) Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

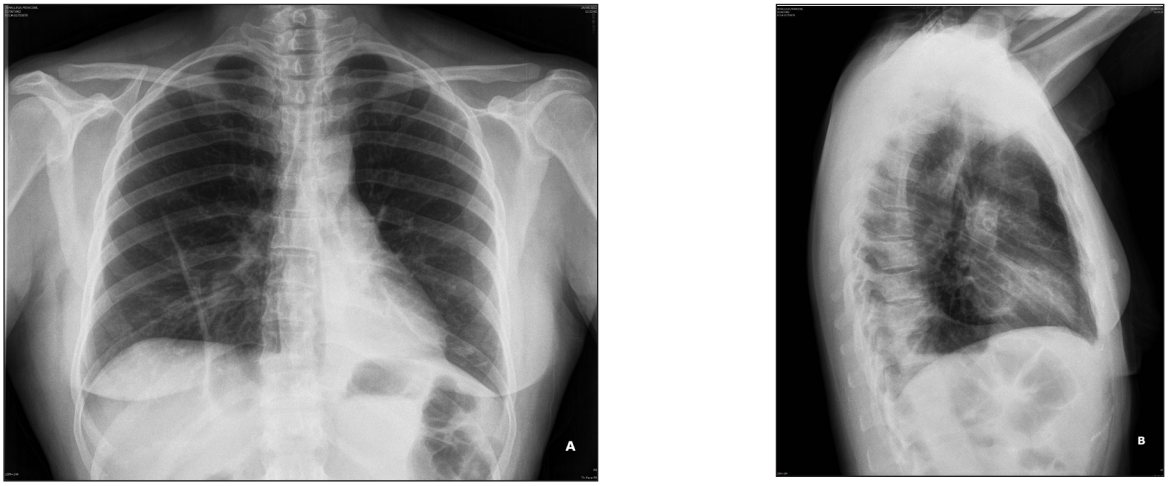

Figure 1 A, B. Radiographie thoracique de la patiente. A l'admission, foyer de condensation postéro-basale gauche. Condensation parenchymateuse en bande à la base droite. Epaississement diffus des parois bronchiques.

alvéolaire permettent d'exclure la présence d'un microorganisme infectieux. L'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) démontre des leucocytes modérément nombreux associés à une hyperéosinophilie à 66%. La biopsie trans-bronchique est négative.

Devant ces résultats, la pneumopathie idiopathique à éosinophiles est évoquée et un traitement à base de Medrol® 32 mg 2 x/jour est prescrit.

Deux semaines plus tard, les symptômes se sont résolus et le scanner thoracique démontre une régression spectaculaire des lésions décrites ci-dessus (fig. 3A, B). Pour cette raison, la corticothérapie est diminuée progressivement. Quelques semaines plus tard, la symptomatologie de la patiente récidive obligeant une majoration de l'immunosuppression et laissant entrevoir le diagnostic de PCIE.

Analyse et discussion

Epidémiologie

La pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (PCIE) ou maladie de Carrington est une maladie exclusivement pulmonaire, rare, de cause inconnue et correspondant à l'infiltration du tissu conjonctif pulmonaire par des éléments cellulaires inflammatoires à prédominance éosinophilique. Ces lésions s'étendent souvent aux espaces alvéolaires et aux bronchioles. La présence, en nombre accru, de peptides antimicrobiens, dans le LBA des patients souffrant de PCIE, pourrait plaider en faveur d'une origine infectieuse par des microorganismes échappant aux techniques actuelles de détection (1). L'incidence et la prévalence exactes de la maladie sont inconnues. Certains auteurs estiment que la prévalence représente 0 à 2,5 % de toutes les pneumopathies infiltrantes diffuses (2, 3, 4). La PCIE se rencontre à tous les âges, mais, plus souvent, vers la 5ème décennie avec un pic de fréquence à l'âge de 45 ans (2, 4, 5). Il existe une forte prépondérance féminine, à raison de 2 femmes pour 1 homme (2-7). 90% des patients sont non-fumeurs (2, 3, 6, 7) et des antécédents asthmatiques sont retrouvés dans 50 à 60% des cas (2, 3, 6, 8-10). Des antécédents d'atopie, de rhinite allergique, d'allergies médicamenteuses et d'eczéma sont aussi souvent rapportés (5).

Présentation clinique

La présentation clinique caractéristique est progressive. L'intervalle entre le début des symptômes et le diagnostic est supérieur à 3 - 4 mois (5) avec une moyenne de 7,7 mois (4, 9). Cet élément permet de distinguer la PCIE de la Pneumopathie Aiguë Idiopathique à Eosinophiles (PAIE) dans laquelle l'histoire clinique dure moins d'une semaine dans la plupart des cas (7). Les symptômes respiratoires comprennent la dyspnée, la toux et les douleurs thoraciques avec, parfois, des hémoptysies et des sifflements (4, 5). La sévérité de la dyspnée est variable (2). Une altération de l'état général est souvent présente avec perte de poids, fatigue, malaise, anorexie, fièvre et sudations nocturnes (4, 5). Une histoire de rhinite ou sinusite chronique est relatée dans 20% des cas (5). Des symptômes de détresse respiratoire aiguë avec hypoxémie sévère sont rares contrairement à leurs fréquences dans la PAIE (2, 3, 11) et dans le Syndrome Hyperéosinophilique Idiopathique

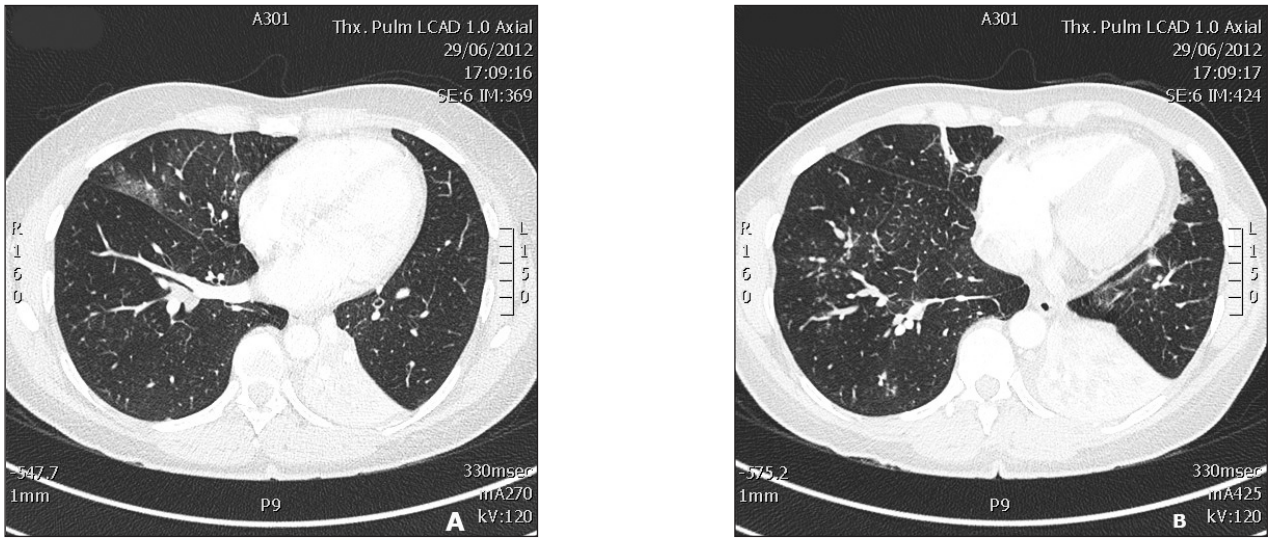

Figure 2 A, B. A l'admission : le scanner thoracique met en évidence des plages en images de verre dépoli et des condensations au niveau du lobe moyen, du segment 1 droit et au niveau de la lingula. Des images de bronchiolopathie avec obstruction endobronchique et atélectasie sont retrouvées principalement au niveau du lobe inférieur gauche.

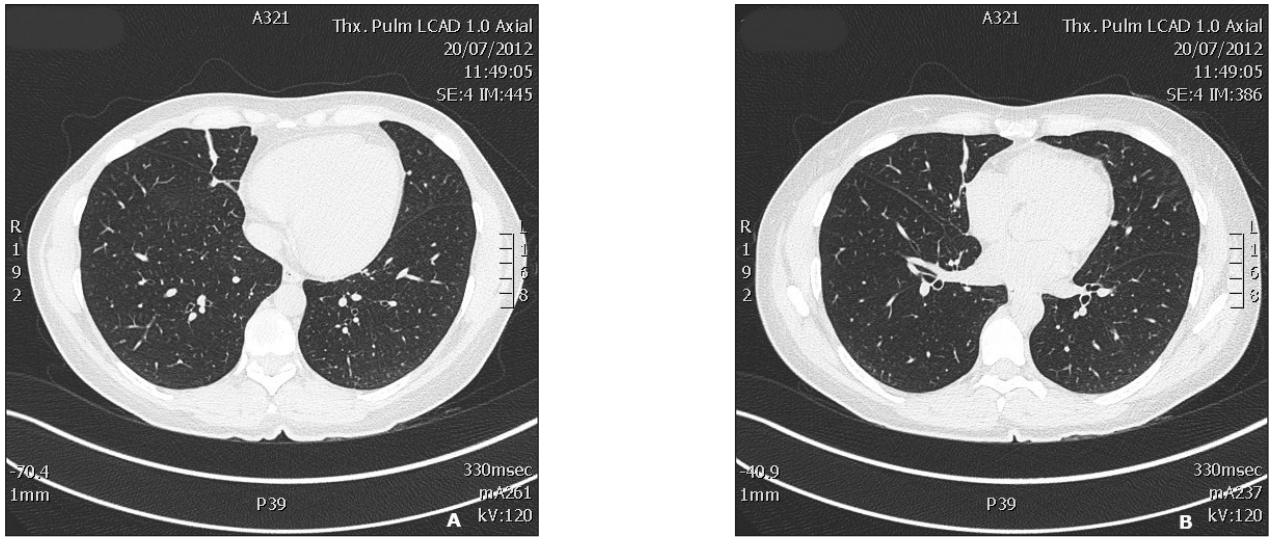

Figure 3A, B. Sous traitement : régression des anomalies décrites ci-dessus sous corticothérapie. Il ne persiste que de discrètes lamelles d'atélectasie au niveau du lobe moyen, de la lingula et du lobe inférieur gauche.

(SHI) (7). L'examen clinique est non spécifique (2, 3), mais on retrouve des craquements respiratoires dans 40% des cas (5) et, parfois, des sibilances à l'auscultation (2, 3).

Notre patiente a développé simultanément une toux chronique sèche, irritative, accompagnée d'hémoptysie à deux reprises. Ces éléments permettent d'orienter l'étiologie vers une pathologie cardio-respiratoire (12).

Démarche diagnostique

Même si ces éléments cliniques aident à l'élaboration du diagnostic de la maladie de Carrington, le diagnostic différentiel est très large (tableau I) et la PCIE s'évoque sur la base des critères suivants :

1. des symptômes respiratoires et généraux depuis plus de 3 mois (2, 3, 5);

2. une hyperéosinophilie à la biologie sanguine et/ou dans le LBA (2, 3, 5);

3. des opacités alvéolaires prédominantes à l'imagerie thoracique (3);

4. l'exclusion de toutes les causes déterminées de pneumopathies à éosinophiles (2, 3);

5. la résolution symptomatique et radiologique par l'introduction de la corticothérapie (6).

Tableau I. Classification des pneumopathies à éosinophiles (3-5, 15)

Causes non connues de pneumopathies à éosinophiles
Pneumopathies idiopathiques à éosinophiles
Pneumopathie idiopathique chronique à éosinophiles
Pneumopathie idiopathique aiguë à éosinophiles
Pneumopathies associées à une maladie systémique
Maladie de Churg et Strauss
Syndrome hyperéosinophilique idiopathique
Autres : sarcoïdose, arthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren
Histiocytose X
Pneumopathie organisée cryptogénique
Fibroses pulmonaires idiopathiques
Pneumopathie interstitielle usuelle (UIP)
Pneumopathie interstitielle non spécifique (NSIP)
Causes connues de pneumopathies à éosinophiles
Parasites type Helminthes (nématodes)
Parasites retrouvés fréquemment en Europe : *Ascaris lumbricoides, Toxacara canis, Trichinella spiralis, Fasciola hepatica, Taenia saginata, …*
Parasites d'origine tropicale : *Strongyloides stercoralis, Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium, …*
Mycoses
Aspergillus fumigatus dans l'aspergillose bronchopulmonaire allergique
Syndrome broncho-pulmonaire allergique associé à des champignons et levures autres que l'Aspergillus (Candida albicans, …)
Pneumocystis jiroveci et *carinii*, *Coccidioides immitis*, *Bipolaris australiensis*, *Bipolaris spicifera*, …
Bactéries et virus
Tuberculose, brucellose, virus respiratoire syncytial
Toxines
Cocaïne, héroïne,…
Médicaments
Acide acétylsalicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques (co-trimoxazole, nitrofurantoine, minocycline, sulfamidés, ampicilline,…), phénytoine, L-tryptophane, ... ***
Irradiation thoracique
Transplantation pulmonaire
Bronchite chronique à éosinophile et asthme
Néoplasies
Leucémie, lymphome, cancer pulmonaire, adénocarcinome et carcinome squameux impliquant de multiples organes.
Syndrome paranéoplasique
*** le site internet http://www.pneumotox.com/pattern/view/4/I.c/eosinophilic-pneumoniapie/ énumère les médicaments retrouvés dans la pneumopathie à éosinophile d'origine médicamenteuse.

Mise au point par la biologie

La maladie de Carrington s'accompagne d'une hyperéosinophilie au-delà de 1.000/mm^3 (2, 3, 5-7), atteignant en moyenne 5.500/mm^3 (5). Cette anomalie sanguine est généralement associée à l'élévation de la vitesse de sédimentation et de la protéine C-réactive (2-6). Dans la moitié des cas, les IgE sont également augmentés (2-5).

Un bilan dysimmunitaire négatif, l'absence d'atteinte systémique et l'absence d'asthme permettent d'exclure une maladie de Churg et Strauss. L'origine infectieuse est écartée par le contexte anamnestique, les analyses microbiologiques, bactériologiques et sérologiques.

Mise au point par l'imagerie thoracique

Les anomalies souvent rencontrées à la radiologie thoracique correspondent à des infiltrats alvéolaires bilatéraux, périphériques, à prédominance apicale variant d'opacité en verre dépoli à des images de condensation (2, 3, 5). Ces images peuvent avoir un caractère migratoire (7). Rarement, on retrouve un épanchement pleural (2, 5, 6). L'image en négatif de l'œdème aigu du poumon est une image caractéristique, mais retrouvée seulement dans 25% des cas (2, 5, 6, 9).

Le scanner thoracique est plus sensible et confirme les opacités alvéolaires variant d'une image en verre dépoli à une image de condensation bilatérale, périphérique, symétrique impliquant principalement les lobes supérieurs et moyens des poumons (2, 3, 5, 6, 9). Le scanner peut démontrer aussi des images nodulaires, réticulaires, d'atélectasie (9), d'épanchement pleural (2, 9) et d'adénopathies médiastinales (3, 5). Les images de fibrose interstitielle sont minimes. Toutefois, dans de rares cas, des images de fibrose significative sont rapportées (6). Certains auteurs décrivent d'autres images possibles telles que des infiltrats unilatéraux (2, 7) et, dans 1/3 des cas, des consolidations non périphériques (6). De plus, ces images ne sont pas spécifiques et peuvent être retrouvées dans d'autres pneumopathies infiltrantes diffuses (2, 9).

Ainsi, si l'imagerie aide à la démarche diagnostique, elle ne permet pas le diagnostic formel de PCIE.

Épreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR)

Les EFR sont non spécifiques (6). Le syndrome est mixte dans la plupart des cas (2, 3, 5). Les chiffres varient selon les auteurs, les EFR pouvant mettre en évidence, en cas d'anomalie, tant un syndrome restrictif qu'un syndrome obstructif (3, 5). Dans 1/3 des cas, les tests sont normaux (2, 7). Souvent, on retrouve une hypoxémie artérielle modérée avec une pression artérielle en oxygène inférieure à 75% mmHg. On retrouve également une réduction de la DLCO (définie par moins de 80% des valeurs prédites) dans 52% des cas. Dans 27%, on constate une réduction du coefficient de diffusion ou DLCO/VA (défini par moins de 80% des valeurs prédites) (5). Dans la PAIE et le SHI, l'hypoxémie est sévère et souvent accom-

pagnée d'une détresse respiratoire aiguë pouvant nécessiter une ventilation mécanique (3).

Lavage Broncho-Alvéolaire (LBA)

Le diagnostic de la maladie de Carrington est guidé par la présence et par la quantité d'éosinophiles dans le prélèvement. Le diagnostic est fort probable lorsque les éosinophiles dépassent 40% dans le LBA (2-7, 13). En moyenne, le taux retrouvé est de 58% (2, 4, 5). Les éosinophiles doivent être prépondérants dans le prélèvement, notamment par rapport aux lymphocytes. Cela permet de faire le diagnostic différentiel avec une pneumopathie organisée cryptogénique où les lymphocytes sont en nombre supérieur aux éosinophiles (3, 6). Le LBA permet également d'exclure d'autres causes de pneumopathie à éosinophiles : présence de parasites, bactéries, champignons, cellules malignes,… (14).

Biopsie trans-bronchique ou chirurgicale

La biopsie n'est pas toujours contributive (3). En théorie, le prélèvement montre une accumulation d'éosinophiles et de lymphocytes dans les alvéoles et l'interstitium avec fibrose alvéolaire (3, 9) On peut retrouver cette infiltration éosinophilique dans les vaisseaux pulmonaires, mais sans image de nécrose ou de granulome que l'on retrouve dans la maladie de Churg et Strauss (3). La biopsie bronchique peut démontrer des éosinophiles dans la sous-muqueuse (3).

Traitement

La régression spontanée des symptômes chez les patients atteints de la maladie de Carrington se produit dans moins de 10% des cas (6). Le seul traitement potentiellement curatif est la corticothérapie orale (2, 4, 5) débutée à une dose de prednisone de 0,3 à 1 mg/kg/jour (2, 4). Dans la plupart des cas, les symptômes et les anomalies radiologiques régressent en 48 heures (4, 5, 6, 15). Par ailleurs, on assiste à la régression des symptômes et des anomalies radiographiques chez tous les patients dans le 1er mois qui suit le début de la thérapie (6).

Théoriquement, il est recommandé de poursuivre la corticothérapie durant les 2 semaines qui suivent la résolution des symptômes. Ensuite, on diminue la dose de moitié durant 8 semaines. Par la suite, on réduit de 5 mg la dose, toutes les 4 semaines. Au total, beaucoup d'auteurs s'accordent pour une durée de corticothérapie entre 6 mois et 1 an (2, 3, 4, 7).

Malgré l'efficacité du traitement, le risque de récidive est évalué à 50% (2, 4, 5). Cette récidive se produit souvent après le sevrage en corticoïdes ou moins fréquemment, lors de la diminution des doses prises par le patient (2, 4). La rechute peut se produire des mois, voire des années, après le premier épisode (4). Parfois, le traitement doit être continué à vie. En cas de rechute, la corticothérapie doit être amenée au moins à 20 mg/jour et maintenue 2 semaines après le contrôle des symptômes (4). Ensuite, on diminue progressivement la dose.

Les corticoïdes par voie inhalée pourraient réduire le taux de rechute. Ce fait est soutenu par une étude clinique qui relève que les récidives sont moins fréquentes chez les patients asthmatiques vraisemblablement parce qu'ils sont traités par corticothérapie inhalée à long terme (10). Néanmoins, aucune étude n'a encore démontré cet effet chez les patients non asthmatiques (6). Ceci suggère peut-être l'intérêt de nouvelles recherches dans ce domaine.

Dans une étude clinique récente, une patiente asthmatique atteinte d'une PCIE a été traitée avec succès par l'omalizumab, un anticorps monoclonal dirigé conte les IgG (16) démontrant à nouveau les perspectives de recherche pour cette pathologie (17).

Suivi

Le patient devra faire l'objet d'un suivi indispensable pour détecter une potentielle récidive et les effets secondaires éventuels du traitement. Lors de la consultation de suivi, l'attitude thérapeutique du clinicien se base sur la symptomatologie, les EFR, la biologie et la radiographie thoracique (3, 4).

Complications et pronostic

S'il ne faut pas oublier les effets néfastes de la corticothérapie, pilier du traitement de la maladie de Carrington, l'évolution de la maladie, en l'absence de traitement, est progressivement défavorable et peut amener à l'insuffisance respiratoire (3). Comme décrit plus haut, le taux de récidives est élevé. Cependant, cela ne signifie pas que le pronostic est plus délétère ou que le traitement a échoué. En effet, des doses de corticoïdes similaires à celles de départ permettent la régression des symptômes et des anomalies radiographiques. Une proportion non négligeable de patients développe de l'asthme, parfois sévère, suite à la maladie (2, 3). Enfin, des cas rares de fibrose sévère sont

rapportés (3). Toutefois, en général, le pronostic vital reste bon (3).

Conclusion

La pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles est une pneumopathie rare, de bon pronostic, nécessitant dans 50% des cas un traitement au long cours par corticoïdes. L'étiologie reste inconnue à l'heure actuelle. Une histoire d'asthme ou de rhinite chronique est souvent évoquée. Cette pathologie confronte le clinicien à un large éventail de possibilités étiologiques. La chronicité de la symptomatologie, les anomalies à l'imagerie, l'hyperéosinophilie retrouvée dans les différents prélèvements et notamment le LBA, l'absence d'autres étiologies et la réponse aux corticoïdes permettent le diagnostic. Sur le plan thérapeutique, il n'y a pas, dans la littérature, d'alternative aux glucocorticoïdes. A l'avenir, de nouvelles perspectives thérapeutiques pourraient voir le jour grâce au développement d'anticorps monoclonaux dirigés contre l'interleukine 5 (18). Si le taux de récidives est fréquent, il ne modifie pas le pronostic qui est globalement bon. Il est important de reconnaître cette maladie en raison de son caractère invalidant et de sa bonne réponse à la corticothérapie.

Bibliographie

1. Ashitani JI, Matsumoto N, Nakazato M.— Elevated Levels of Antimicrobial Peptides in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Patients with Chronic Eosinophilic Pneumonia. *Respiration,* 2007, **74**, 69-75.
2. Marchand E, Cordier JF.— Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Orphanet J Rare Diseases*, 2006, **1,** 11.
3. Marchand E, Cordier JF.— Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles. *RevMal Respir,* 2006, **23**, 13S99- 13S108.
4. Cottin V.— Idiopathic eosinophilic pneumonias. *Eur Resp Monograph*, 2011, **54**, 118-139.
5. Cordier JF, Cottin V.— Eosinphilic Lung Diseases. Textbook of Respiratory Medecine 4ème Edition Masson, 2005, 1679-1695.
6. Mendes Campos LE, Ferreira Pereira LF.— Pulmonary eosinophilia. *J Bras Pneumol*, 2009, **35**, 561-573.
7. Durieux P.— Le cas clinique du mois. Suivi d'un poumon à éosinophiles en médecine générale. Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles ou maladie de Carrington. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 541-547.
8. Khoo KL, Lim TK.— Pulmonary Hypereosinophilia. *Ann Acad Med Singapore*, 2004, **33**, 521-523.
9. Feong YF, Kim KI, Seo F, et al.— Eosinophilic lung diseases: A Clinical, Radiologic, and Pathologic Overview. *RadioGraphics*, 2007, **27**, 617-639.
10. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P,et al.— The Groupe d'Etudes et de Recherches sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERMOP). Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? *Eur Respi J*, 2003, **22**, 8-13.
11. Philit F, Etienne-Mastroïanni B, Parrot A, et al.— Idiopathic acute eosinophilic pneumonia : a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **166**, 1235.
12. Louis R.— Dyspnée. *Rev Méd Liège,* 2011, **66**, 503-506.
13. Cottin V, Cordier JF.— Eosinophilic pneumonia. *Allergy,* 2005, **60**, 841.
14. Kilinç G, Kolsuk EA.— The role of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung diseases. *Curr Opin Pulm Med*, 2005, **11**, 417.
15. Hauser K, Longo B, Jameson F.— Infiltrats pulmonaires avec éosinophilie. Harrison 16ème édition Médecine-Sciences Flammarion, 2005, 152.
16. Schleich F, Manise M, Louis R.— L'Omalizumab (Xol air®) dans le traitement de l'asthme allergique persistant sévère. *Rev Med Liè*ge, 2009, **64**, 313-317.
17. Kaya H, Gümüs S, Uçar E, et al.— Omalizumab as a Steroid-Sparing Agent In Chronic Eosinophilic Pneumonia. *Chest*, 2012, **142**, Issue 2.
18. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al.— Mepolizumab sor severe eosinophilic asthama (DREAM) : a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, **380**, 651-659.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr R. Louis, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : r.louis@chu.ulg.ac.be