

Fibrose myocardique au cours du syndrome hyperéosinophilique

à propos d'un cas et revue de la littérature

Myocardial Fibrosis in hypereosinophilic syndrome: A case report and literature review

A. Bachir Cherif, I. Chemlal, Y. Djebbar, A. Taleb

Service de médecine interne – CHU Blida. Faculté de médecine, université de Blida 1

RÉSUMÉ

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication rare et redoutable la sclérodémie systémique qui survient dans ~10% des cas. Elle se définit par une élévation de la pression pulmonaire moyenne à partir de 20 mm Hg documentée par un cathétérisme cardiaque droit.

Au moment du diagnostic, la plupart des patients présentent une symptomatologie sévère, une altération fonctionnelle significative avec un pronostic le plus souvent médiocre. Par conséquent, le diagnostic précoce qui s'effectue par un dépistage systématique des patients asymptomatiques permet d'identifier de l'HTAP à un stade précoce. Le dépistage annuel peut inclure une échographie cardiaque qui peut montrer une élévation de la vitesse de la fuite tricuspide et/ou une dilatation des cavités droites. D'autres moyens de dépistage sont proposés comme l'algorithme DETECT ou l'utilisation d'une combinaison des épreuves fonctionnelles respiratoires (ratio de capacité vitale forcée/capacité du transfert du monoxyde de carbone) et une élévation du NT-pro-BNP.

Les patients symptomatiques qui présentent une élévation de la vitesse de la fuite tricuspide et/ou une dilatation des cavités droites et ceux dont le screening est positif au DETECT ou à d'autres algorithmes du dépistage doivent bénéficier d'un cathétérisme cardiaque droit. L'échocardiographie d'effort, la capillaroscopie périunguëale et les biomarqueurs moléculaires sont des options potentielles prometteuses mais pas encore prouvées. D'autres études de dépistage devraient proposer un cathétérisme droit systématique pour définir les véritables valeurs prédictives de l'hypertension pulmonaire.

Mots clés : Sclérodémie systémique, Hypertension artérielle pulmonaire, Hypertension artérielle pulmonaire, Dépistage

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and dreaded complication of systemic sclerosis (SSc) that occurs in ~10% of patients. It is defined by an elevation of mean pulmonary arterial pressure above 20 mmHg documented during a right-heart catheterization. Most individuals present with severe symptoms, significant functional impairment and severe haemodynamics at diagnosis, and survival after PAH diagnosis is poor. Therefore, early diagnosis through systematic screening of asymptomatic patients has the potential to identify PAH at an early stage. Annual screening may include echocardiography, but this can miss some patients due to suboptimal visualisation or insufficient tricuspid regurgitation. Other options for screening include the DETECT algorithm or the use of a combination of pulmonary function testing (forced vital capacity/diffusing capacity of the lung for carbon monoxide ratio) and N-terminal-pro-brain natriuretic peptide levels.

Symptomatic patients, those with an elevated tricuspid regurgitation velocity on echocardiogram with or without secondary echocardiographic features of PAH, and those who screen positive on the DETECT or other pulmonary function test algorithms should undergo right heart catheterisation. Exercise echocardiography or cardiopulmonary exercise testing, nailfold capillaroscopy and molecular biomarkers are promising but, as yet, unproven potential options. Future screening studies should employ systematic catheterisation to define the true predictive values for PAH.

Keywords: Systemic sclerosis, Pulmonary hypertension, Pulmonary arterial hypertension, Screening

INTRODUCTION

Les syndromes hypereosinophiliques sont définis par l'association d'une nu-

mération éosinophilique absolue soutenue > 1500/mm³ pendant un mois avec des lésions et/ou une dysfonction d'organes médiées par les éosinophiles ⁽¹⁾. Le SHE est rare, avec une incidence estimée de 0,036 pour 100 000 ; le diagnostic survient généralement entre 20 et 50 ans, avec un ratio homme-femme d'environ 1 ⁽²⁾. La toxicité tissulaire des éosinophiles est médiée par la libération de médiateurs, d'enzymes, de radicaux libres, et surtout de protéines cytotoxiques ⁽³⁾. L'hypereosinophilie primitive englobe divers troubles hématologiques, y compris des formes myéloprolifératives, lymphoprolifératives et non définies. L'hypereosinophilie secondaire, plus fréquente, est souvent attribuée à une infection parasitaire, des allergies et des réactions médicamenteuses, les néoplasmes hématologiques arrivant en troisième position ⁽³⁾. Les caractéristiques épidémiologiques des individus à risque de maladie cardiaque hypereosinophilique varient largement, influencées par les causes sous-jacentes. Le ratio hommes/femmes et les différences ethniques dépendent des conditions spécifiques, soulignant l'absence d'un profil typique, rendant nécessaire le dépistage cardiaque à travers différentes maladies ⁽⁴⁾. Toute hypereosinophilie symptomatique ou asymptomatique nécessite une enquête étiologique approfondie, toujours accompagnée d'une évaluation de l'impact viscéral spécifique à l'éosinophilie. Bien que l'atteinte cardiaque soit rare, elle est la principale cause de mortalité. Ainsi, tous les patients atteints de SHE devraient subir un dépistage cardiaque.

CAS CLINIQUE

Mme C.N âgée de 46 ans, aux antécédents d'hypercholestérolémie familiale, est hospitalisée pour exploration d'une HE majeure et persistante associée à des manifestations cutanées.

La patiente rapporte la notion d'angor d'effort et d'arthralgies d'horaire mixte. L'examen clinique retrouve des œdèmes intéressant le visage et les quatre membres associés à des lésions cutanées urticariennes. Les résultats de laboratoire ont montré une hémoglobine de 12,3 g/dl, une hyperleucocytose avec une hypereosinophilie, et un taux de thrombocytes de $231 \times 10^9/l$, frottis sanguin : 32% d'éosinophiles, 4% de myélocytes. La protéine C-réactive était de 48 mg/l, la créatinine de 7 mg/l (MDRD 95 ml/min/1,73 m²), la troponine T de 0,81 mg/l, la créatine kinase (CK) de 100 U/l, la lactate déshydrogénase de 120 U/l, l'aspartate aminotransférase de 27 U/l, et l'alanine transaminase de 16 U/l. La vitamine B12, la tryptase et le taux d'IgE plasmatique n'étaient pas élevés. Le dépistage des anticorps antinucléaires était négatif. Aucune infection parasitaire, maladie allergique ou pulmonaire n'a été trouvée comme étiologie de l'éosinophilie. La ponction de moelle osseuse a montré un pourcentage normal de blastes et de nombreux mégacaryocytes à différents stades de développement. Aucune caractéristique dysplasique n'était présente, complétée par une biopsie de moelle osseuse où aucune infiltration de mastocytes n'a été visualisée. Un examen de fluorescence in situ (FISH) des cellules de la moelle osseuse a été réalisé. Cependant, la mutation du gène PDGFRA1 générée par une délétion interstitielle sur le chromosome 4q12 était absente. Dans le cadre du dépistage et de l'évaluation de l'atteinte viscérale, une IRM cardiaque a été réalisée, objectivant une fibrose myocardique de motif non-ischémique dans le ventricule gauche. La patiente a été mise sous glucocorticoïdes par voie orale, ce qui a entraîné une amélioration significative de ses symptômes et une normalisation rapide du taux d'éosinophiles.

DISCUSSION

Un syndrome hyperéosinophilique est défini par l'association de l'HE (tel que défini ci-dessus) avec des lésions et/ou dysfonctionnements d'organes mé-

diés par les éosinophiles, à condition que d'autres causes potentielles de ces lésions aient été exclues. Le terme "SH" peut donc être utilisé pour qualifier toute affection caractérisée par des infiltrats éosinophiles et des complications associées, y compris dans les situations où la cause de l'HE est identifiée. L'incidence de ce syndrome est inconnue, l'homme est plus fréquemment touché que la femme (9/1), l'âge de prédilection se situe entre 20 et 50 ans [5,6,7]. L'hyperéosinophilie peut être de découverte fortuite [5] ou se manifester par une dyspnée ou une toux, une urticaire ou un angio-œdème, une asthénie, des myalgies, des signes généraux ou encore une splénomégalie [7]. Le plus souvent, les troubles s'installent insidieusement, parfois des complications cardiaques ou neurologiques peuvent être inaugurales [5,7]. Notre patiente présente un syndrome hyperéosinophilique vu que les manifestations cutanées et cardiaques sont rattachées directement à l'hyperéosinophilie majeure. [8]

Dans la grande majorité des cas, on retrouve une pathologie causale sous-jacente. Les infections parasitaires et les réactions allergiques sont les plus fréquentes et le rôle de l'IL-5 produite par les mastocytes et les lymphocytes Th2 y est établi. Au cours de certaines leucémies, lymphomes ou tumeurs solides, la production de cytokines par les cellules malignes est responsable de l'HE. On rencontre également des HE au cours de connectivites, vascularites, maladies infectieuses ou pathologies cutanées [9].

Ainsi, le spectre des SH englobe des pathologies hétérogènes nécessitant une évaluation multidisciplinaire pour le diagnostic et la prise en charge

Dans certains cas, le bilan exhaustif ne met en évidence aucune explication et on parle alors de SHE idiopathique. Comme dans notre cas où nous avons enquêté sur les causes classiques de l'éosinophilie (médicaments, infections parasitaires) et réalisé des explorations spécialisées pour exclure les SH clonaux et réactifs.

La détection d'une atteinte majeure des organes est cruciale. Les lésions cardiaques médiées par les éosinophiles impliquent une augmentation du nombre d'éosinophiles en conjonction avec d'autres stimuli mal définis qui recrutent et/ou activent les éosinophiles dans les tissus cardiaques. La déposition extracellulaire de protéines granulaires d'éosinophiles et des preuves d'activation des éosinophiles sont présentes aux sites de lésions myocardiques [10]. Les changements clinico-pathologiques dans les tissus cardiaques associés aux SH semblent similaires chez les patients atteints de SH idiopathiques (notre cas étudié) et chez ceux ayant une étiologie sous-jacente connue d'HE persistante, y compris la leucémie éosinophilique, les réactions médicamenteuses et les infections parasitaires [11,12].

Le développement d'une maladie cardiaque dans les SH est imprévisible, mais c'est une cause majeure de morbidité et de mortalité [5,7]. Elle n'est pas corrélée à l'importance de l'éosinophilie. Certains patients avec une éosinophilie soutenue ne développent jamais d'atteinte cardiaque, et la gravité de la lésion cardiaque ne corrèle pas clairement avec le degré d'éosinophilie périphérique [8]. Les manifestations cardiaques, l'électrocardiogramme montre souvent des troubles de la repolarisation diffuse à un stade avancé, alors que celle de notre patiente était sans anomalies. L'outil diagnostique préféré est l'IRM, évaluant l'intensité de la fibrose et son impact. [13]

Initialement décrite par Loëffler dès 1936 [14,15,16], la fibrose endomyocardique (FEM) est l'aspect le plus caractéristique des cardiopathies hyperéosinophiliques (CH) sans pouvoir déterminer avec certitude son origine.

L'approche thérapeutique reste un sujet de débat au sein de la communauté médicale. Une stratégie proactive, principalement centrée sur les corticostéroïdes, est conçue pour atténuer les lésions organiques en gérant le processus inflammatoire et en induisant l'apoptose des éosinophiles. Cependant, les corticostéroïdes impliquent des modalités de traitement spécifiques à la maladie. [13]

L'identification de l'étiologie de l'hyperéosinophilie est cruciale pour adapter les traitements ciblés. Dans les cas d'HE primaire, la connaissance de la variante spécifique du syndrome hyperéosinophilique est essentielle, car le traitement actuel implique de s'attaquer à un processus immunologique distinct. [13]

La découverte du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR α a considérablement modifié le pronostic de la forme myéloproliférative. Ce transcrit de fusion entraîne une production excessive de tyrosine kinase. Environ 10 à 14% des patients atteints de la forme myéloproliférative des SH présentent un transcrit de fusion. Indépendamment du stade clinique, l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, s'est révélé efficace pour prévenir la progression vers la leucémie éosinophilique chronique et atteindre la rémission chez la plupart des patients. Le taux de succès du traitement varie de 80% à 100%. L'efficacité du traitement par imatinib a été démontrée chez un patient atteint de leucémie éosinophilique chronique et du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR α . [13]

Pour les SHE de cause idiopathique, les corticostéroïdes restent le traitement préféré et peuvent être associés à une thérapie anti-IL5. Le cas étudié a été

mis sous corticoïdes par voie orale seulement avec bonne évolution clinique et biologique. Le nombre des éosinophiles a été contrôlé en septième jour et après un mois.

Dans les cas où une infection parasitaire est confirmée par des investigations cliniques et biologiques sans identification précise du parasite, un traitement antihelminthique à large spectre est recommandé pendant trois mois. L'ajout de corticostéroïdes n'est pas systématiquement prescrit. [13]

CONCLUSION

Le syndrome hyperéosinophilique est une pathologie rare dont la définition et la physiopathologie ont évolué avec les progrès technologiques. L'hyperéosinophilie peut affecter n'importe quel tissu individuellement ou en combinaison, et un bilan d'investigation est essentiel pour rechercher des lésions d'organes. L'atteinte cardiaque devrait être exclue en réalisant un électrocardiogramme, une échocardiographie et, si nécessaire, une IRM cardiaque.

RÉFÉRENCES

1. PND5 Hyper-Eosinophilia and Hyper-Eosinophilic Syndromes. 2022.
2. CME Information: World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2015 Nov; 90(11):1077-89.
3. Curtis C, Ogbogu P. Syndrome d'hyperéosinophilie. ClinRevAllergImmunol. 2016; 50:240-251.
4. Mankad R, Bonnicksen C, Mankad S. Syndrome d'hyperéosinophilie : diagnostic et prise en charge cardiaque. Heart Online First, 2015.
5. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 1994;83(10):2759-79.
6. Cortes J, Ault P, Koller C, Thomas D, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Efficacy of imatinibmesylate in the treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 2003;101:4714-6.
7. Spry CJF. The hypereosinophilic syndrome: clinical features, laboratory findings and treatment. Allergy 1982;37:539-5351.
8. Florence Roufousse, MD, Amy D Klion, MD, Peter F Weller, MD, MACP. Syndromes d'hyperéosinophilie : manifestations cliniques, physiopathologie et diagnostic. UpToDate. 2022.
9. Prin L, Dubucquoi S, Roumier AS. Hyperéosinophilie. Orientation diagnostique. Rev Prat 2000;50:995-1002.
10. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd. Manifestations cardiovasculaires des syndromes d'hyperéosinophilie. ImmunolAllergy Clin North Am 2007; 27:457.
11. Weller PF, Bubley GJ. Le syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique. Blood 1994; 83:2759.
12. Chew CY, Ziady GM, Raphael MJ, et al. Cardiomyopathie restrictive primaire. Fibrose endomyocardique non tropicale et maladie cardiaque hypereosinophilique. BrHeart J 1977; 39:399.
13. Kahn J E, Grandpeix Guyodo C, Ackermann F, Charles P, Legrand F, Blétry O. Syndromes d'hyperéosinophilie : mise à jour pathogène et thérapeutique. Rev Médecine Interne Fondée Par Société Nationale Française Médecine Interne 2010; 31 :268 76.
14. 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
15. Blétry O, Solal P, Herremans G, Brousse N, Chomette G, Bernard JF, et al. Manifestations cardiaques du syndrome hyperéosinophilique (15 observations). Ann Med Interne (Paris) 1981;132:16-25.
16. Oakley C, Olsen EGJ. Eosinophilia and heart disease. BrHeart J 1977;39:233-7.
17. Loëffler W. Endocarditis parietalisfibroplasticamitbuteosinophile. Schweiz Med Wchrschr 1936;66:817-27.