

EPU-95 Montmorency

Formation Médicale Continue du Val d'Oise - Agrément FMC 100-039

ASSOCIATION AMICALE D'ENSEIGNEMENT POST UNIVERSITAIRE DE LA REGION DE MONTMORENCY

Siège social : 1 rue Jean Moulin 95160 Montmorency

Secrétariat : 16, rue de la Ferme 95 460 Ézanville

www.EPU95-montmorency.org

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE HYPEREOSINOPHILIE

D'après un exposé du Dr Damien Sène

Service de Médecine Interne 2 Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris

Séance de FMC du 3 juin 2010

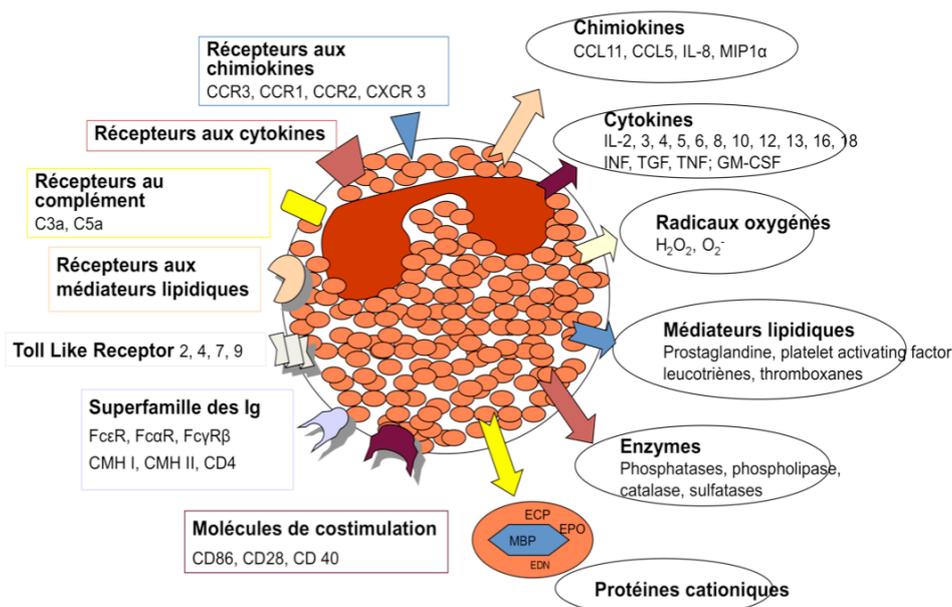
1. DEFINITION

Une hyperéosinophilie (HE) se définit comme une augmentation du taux des éosinophiles sanguins supérieur à 0,5 G/L ($G=10^9$) et peut être classée comme faible (< 1,5 G/L), modérée (entre 1,5 et 5 G/L) ou sévère (> 5 G/L).

2. LE POLYNUCLEAIRE EOSINOPHILE (PNE)

Décrit par Ehrlich en 1879, il est produit dans la moelle osseuse, sous le contrôle de facteurs de transcription avec au premier rang GATA-1. Les cytokines IL-3, IL-5, GM-CSF régulent l'expansion des éosinophiles. Sous l'influence de l'IL-5, il effectue un passage de quelques heures dans le sang, puis migre vers les tissus, en particulier les **poumons, la peau et le tube digestif**. Ce qui explique que 99% des PNE se trouvent dans les tissus et seulement 1% dans le sang. Le passage vers les tissus périphériques par diapédèse est sous la dépendance d'interactions cellulaires avec les cellules endothéliales via des molécules d'adhésion et des chimiokines dont l'éotaxine-1, spécifique des éosinophiles. Il a une demi-vie d'une dizaine de jours et est éliminé par l'intestin. Il faut savoir que la survie tissulaire des éosinophiles, largement supérieure à celle des autres polynucléaires, est en partie sous la dépendance de l'IL-3, de l'IL-5 et du GM-CSF. Sa destruction par les macrophages entraîne l'apparition de cristaux de Charcot-Leyden dans les selles.

Cette cellule a les caractères habituels des cellules phagocytaires (mobilité, margination, diapédèse), mais a une faible activité anti-infectieuse.



3. LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

La première étape comporte une reprise de l'anamnèse et la réalisation de certains tests

- Le contexte, l'anamnèse
- Le séjour dans des pays tropicaux, la présence d'animaux
- L'existence ou non de signes d'accompagnement
- Le taux de PNE +++
- Un examen parasitologique des selles
- La réalisation de sérologies parasitaires **adaptées** (exemple Toxocarose)
- Une vérification des sérologies VIH, VHC, VHB
- La recherche d'auto-anticorps « anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) qui sont des marqueurs des polyangéites microscopiques, des granulomatoses de Wegener, du syndrome de Churg-Strauss et des glomérulonéphrites nécrosantes focales pauciimmunes

A partir de ce bilan de départ, deux grands tableaux peuvent être retrouvés

| Bilan initial normal Patient symptomatique | Bilan initial normal Découverte fortuite, Patient asymptomatique |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Arrêt de tout médicament suspect Traitement anti parasitaire d'épreuve Enquête exhaustive immédiate Recherche et analyse des symptômes !!!! | Arrêt de tout médicament suspect Traitement anti parasitaire d'épreuve NFS répétées (1/mois) Simple surveillance |
| | PERSISTANCE > 6 MOIS <ul style="list-style-type: none">- TDM thoraco –abdominal- Retentissement (cœur+++)- Bilan à la recherche d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) |

4. LES GRANDES ETIOLOGIES A EVOQUER

Elles peuvent se regrouper en trois grands groupes par ordre de fréquence :

- Groupe 1
 - o Les allergies
 - o L'iatrogénie
 - o Les maladies parasitaires et infectieuses
- Groupe 2
 - o Maladies dermatologiques
 - o Maladies pulmonaires
 - o Maladies digestives
 - o Maladies systémiques
 - o Hémopathies et néoplasies
 - o Déficits immunitaires
- Syndrome hyperéosinophilique (SHE)

4.1. LES ALLERGIES ET L'IATROGENIE

4.1.1. L'ATOPIE

Dans les pathologies allergiques l'éosinophilie est habituellement modérée, restant le plus souvent inférieure à 1.5 G/l mais des valeurs supérieures peuvent être observées. Les PN éosinophiles sont nombreux dans les expectorations et les sécrétions nasales.

4.1.2. LES CAUSES MEDICAMENTEUSES

LE CONTEXTE

Une cause médicamenteuse doit être recherchée, de principe, devant toute hyperéosinophilie sanguine surtout si celle-ci s'accompagne d'anomalies biologiques (altération des fonctions hépatiques et/ou rénales) ou de certains signes. Il peut s'agir de signes respiratoires (syndrome respiratoire aigu ou subaigu avec images radiologiques d'infiltrats plus ou moins fugaces), de signes cutanés (urticaire, rash). La possibilité d'un DRESS syndrome (*Drug Rash (or Reaction) with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ne doit pas être méconnue. Il s'agit d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse aiguë et sévère associant un exanthème, une hyperthermie, des polyadénopathies, une éosinophilie sanguine et des atteintes viscérales (rénales, hépatiques, pulmonaires,...) et marquée par une mortalité de près de 10%. Les médicaments suivants sont le plus souvent en cause : antiépileptiques, sulfamides, dapsone, allopurinol, minocycline, sels d'or, sels de strontium (liste non exhaustive)

Le tableau clinique peut aussi évoquer un syndrome de Löffler.

LES PRINCIPAUX COUPABLES...

- Les bêta-lactamines
- L'aspirine et les AINS
- Le Zyloric®, la minocycline, la dapsone (Disulone®) ...
- (liste non exhaustive).

EN AVOIR LA PREUVE ?

Les tests permettant d'établir l'imputabilité d'un médicament n'ont qu'une valeur très limitée (rôle du produit natif, de ses métabolites...). Le plus souvent, c'est la régression des signes cliniques et de l'hyperéosinophilie, à l'arrêt du traitement (parfois au bout de cinq à six semaines) qui confirmera l'origine médicamenteuse de l'hyperéosinophilie.

4.1.3. LE SYNDROME « MYALGIE–EOSINOPHILE »

Ce syndrome dont l'évolution peut être prolongée et parfois sévère est liée à la prise, parfois ancienne, de médicaments contenant du L-tryptophane.

4.1.4. LES PARASIToses

LE CONTEXTE

Devant une hyperéosinophilie, c'est le premier diagnostic que l'on évoque, surtout si elle est élevée ($> 1,5 \times 10^9/L$). Les données de l'anamnèse, le contexte clinique et la courbe évolutive de l'hyperéosinophilie. L'hyperéosinophilie peut être variable dans le temps

- Une ascension majeure évoque des helminthes : distomatose hépatique, ascarirose, ankylostomiase, filarioses, bilharzioses)
- Une ascension plus modérée évoque un téniasis, une oxyurose suivie d'une décroissance rapide ou parfois très prolongée de l'hyperéosinophilie

Elle peut aussi être

- Persistante : réinfestation ; impasse parasitaire, localisation ou enkystement tissulaire
- Massive : trichinose, toxocarose, myiase
- Cyclique et oscillante lorsqu'il existe un cycle interne d'auto-infestation comme en cas d'anguillulose.

UN ALGORITHME DE DECISION

| SEJOUR EN PAYS TROPICAL PNE > 1500 /mm ³ | PARASITOSES AUTOCHTONES PNE > 1500/mm ³ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">- Bilharziose- Anguillulose- Ankylostomiase- Filariose | <ul style="list-style-type: none">- Toxocarose- Trichinose- Distomatose (cressons sauvages et pissenlits)- Anisakiase (sushis)- Myiase- Rarement : oxyure, tænia, gale, trichocéphale, hydatidose, échinococcose, ascaris |

QUE FAIRE ?

La tendance actuelle est de proposer un traitement antihelminthique d'épreuve, réalisé sous surveillance par le flubendazole (Fluvermal®) ou l'albendazole (Zentel®). De plus en plus l'ivermectine (Stromectol® ou Mectizan®) est utilisée en donnant 3 à 5 comprimés en une seule prise.

4.2. EN FONCTION DE L'ORGANE AFFECTE

4.2.1. HE ET SIGNES CUTANES

Dans ce cas plusieurs étiologies sont à évoquer

- La pemphigoïde bulleuse, chez un sujet de plus de 60 ans
- Une mastocytose, maladie rare qui peut se présenter sous une forme cutanée (CM) ou systémique (SM)
- Des lymphomes cutanés épidermotropes (mycosis fongoïdes ou Sézary)
- Un syndrome de Gleich qui associe un angio-œdème épisodique, une hyperéosinophilie et une augmentation des immunoglobulines M (IgM). C'est une cause rare d'angio-œdème non allergique, caractérisé par l'absence d'atteinte d'organe associée.
- Une cellulite de Wells qui réalise un tableau aigu de cellulite profonde ou de panniculite, parfois précédée d'un prurit ou d'une sensation de brûlure
- Une folliculite à PNE d'Ofuji qui comporte typiquement des papulo-pustules folliculaires prurigineuses groupées en placards, d'extension périphérique, laissant une pigmentation résiduelle et siégeant sur la face, le dos et les faces d'extension des membres.
- La maladie de Kimura et l'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie (HALE) sont deux maladies rares. La maladie de Kimura est considérée comme une réaction inflammatoire et proliférative à un stimulus antigénique inconnu alors que l'HALE correspondrait à une prolifération vasculaire bénigne.

4.2.2. HE ET SIGNES DIGESTIFS

Plusieurs catégories de diagnostics sont à évoquer

- Les parasitoses, évoquées plus haut
- La gastro-entérite à éosinophiles ou une œsophagite à éosinophiles qui nécessitent des biopsies tissulaires pour affirmer le diagnostic sur la base d'une infiltration tissulaire d'éosinophiles.
- Une colite inflammatoire, maladie de Crohn et RCH
- Une maladie cœliaque
- Un cancer profond ; les principales tumeurs incriminées sont

- Les carcinomes digestifs et respiratoires
- Plus rarement : rein, sein, surrénale, thyroïde, vésicule biliaire, pancréas)
- Parfois certaines hyperéosinophilies massives n'apparaissent qu'à la suite de métastases

4.2.3. HE ET POUMONS

L'ASTHME EOSINOPHILE

En cas de l'asthme modéré, on évoquera d'abord une cause parasitaire.

En cas de l'asthme sévère, on évoquera par principe

- Une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) dont les critères majeurs sont :
 - Asthme
 - Infiltrats pulmonaires (typiquement récidivants, corticosensibles ou fixés)
 - DDB proximales
 - Éosinophilie sanguine
 - IgE sériques élevées (supérieures à 2000 unités internationales)
 - Tests cutanés + envers *Aspergillus fumigatus* en lecture immédiate
 - Précipitines (IgG) contre les antigènes aspergillaires
- Un syndrome de **Churg-Strauss** qui est une angéite granulomateuse allergique qui se caractérise cliniquement par un asthme grave, une hyperéosinophilie sanguine et d'une angéite nécrosante systémique et pulmonaire touchant les artères et les veinules de petit calibre.
- Une **triade de Widal** peut être évoquée en présence d'une atteinte associée de la muqueuse bronchique (asthme), d'une intolérance à l'aspirine ou aux AINS et d'une polypose nasale proliférante.

LE POUMON EOSINOPHILE

Devant ce tableau plusieurs étiologies sont à évoquer

- Une pneumopathie d'hypersensibilité (poumon du fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux)
- Une parasitose transitant par le poumon
- Un syndrome de Churg-Strauss
- Une pneumopathie aiguë à éosinophile qui se traduit par une détresse respiratoire aiguë fébrile souvent grave (pouvant requérir une ventilation assistée), très sensible à la corticothérapie.
- Une maladie de Carrington ou pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles est rare et fait partie des pneumopathies éosinophiles d'étiologie indéterminée. L'aspect radiologique thoracique est assez évocateur : opacités alvéolaires le plus souvent périphériques diffuses (aspect de négatif d'œdème pulmonaire); un aspect de verre dépoli peut coexister. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Elle se traduit par un asthme fébrile nécessitant une corticothérapie de longue durée.

4.2.4. HE ET MALADIES SYSTEMIQUES

Plusieurs étiologies peuvent être évoquées :

- Une angéite de Churg-Strauss
- Une granulomatose de Wegener dont le début est généralement marqué par des symptômes naso-sinusiens ou respiratoires, une fièvre, une dégradation de l'état général ou à une atteinte viscérale. Parfois, l'évolution peut se faire sur un mode aigu avec une atteinte diffuse ORL (pansinusite destructrice), pulmonaire (nodules parenchymateux) et rénale (glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune à croissants).
- Une périartérite noueuse(PAN) classique, décrite par Kussmaul et Maier en 1866, la PAN qui touche les vaisseaux artériels de petit et moyen calibre, dans les zones de turbulence, en particulier au niveau des bifurcations. C'est une affection rare (incidence annuelle de 5 à 10 par million d'habitants), survenant à tout âge mais surtout entre 40 et 60 ans.
- Une polyarthrite rhumatoïde,

- Des embolies de cholestérol pouvant aboutir à des nécroses distales chez un malade polyvasculaire,
- Une fasciite avec HE de Schulman (éosinophilie + signe de la paupière)

4.2.5. HE MALIGNES

Plusieurs diagnostics peuvent être envisagés :

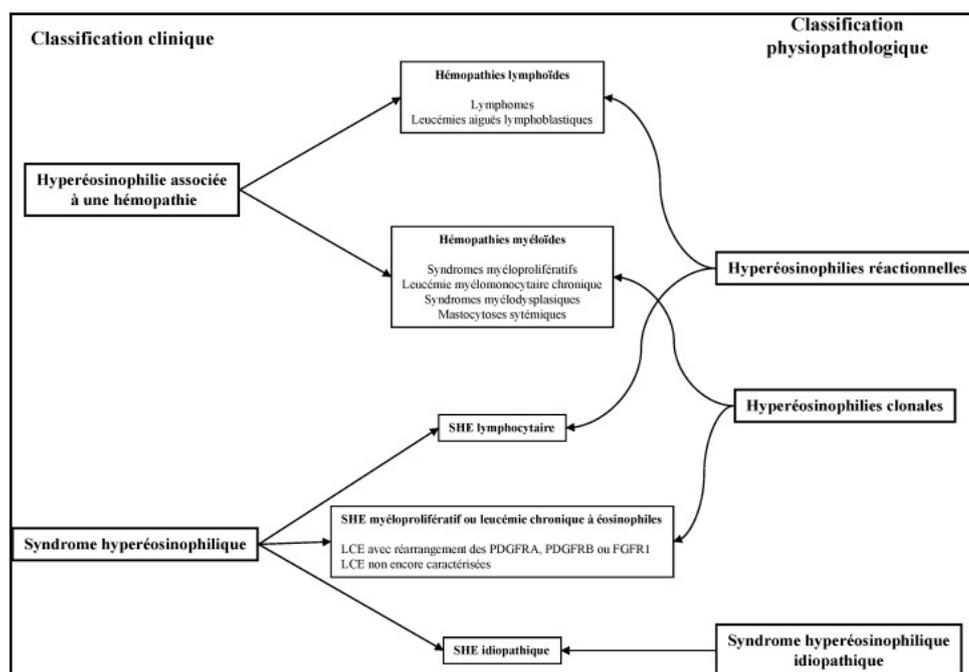
- Des leucémies aiguës qui impliquent la détermination du caryotype systématique
- La maladie de Hodgkin
- Les lymphomes plutôt T que B
- Un déficit immunitaire comme dans le Job Buckley, le syndrome de Wiskott Aldrich ou la granulomatose chronique
- Certaines tumeurs solides

4.3. LE SYNDROME D'HYPEREOSINOPHILIE

Devant une hyperéosinophilie chronique inexpliquée, on évoque souvent le diagnostic de syndrome d'hyperéosinophilie essentielle. C'est un **diagnostic d'exclusion** qui ne peut être évoqué qu'après enquête étiologique rigoureuse et répétée demeurée négative.

4.3.1. DEFINITION DU SHE

Devant une hyperéosinophilie chronique inexpliquée, on évoque souvent le diagnostic de syndrome d'hyperéosinophilie essentielle. C'est un **diagnostic d'exclusion** qui ne peut être évoqué qu'après une enquête étiologique rigoureuse et répétée demeurée négative.



C'est une pathologie rare surtout observé chez l'homme avec un âge de survenue situé habituellement entre 20 et 50 ans qui est définie en fonction des critères établis en 1975 par Chusid

- Une hyperéosinophilie massive (> 1,5 G/L)
- Une évolution depuis au moins six mois
- L'absence de cause secondaire
- La présence de lésions viscérales variées où domine la cardiopathie (54 à 73%), les atteintes SNC+SNP : 35 à 73%, les poumons : 40 à 63%, le tube digestif : 14 à 53% et la peau : 50 à 76%.

4.3.2. DECOUVERTE

La découverte d'un syndrome d'hyperéosinophilie essentielle est soit fortuite dans 10 % des cas soit liée au développement de complications surtout cardiaques ou neurologiques.

Les signes d'appel sont très variés. Il peut s'agir d'une altération de l'état général (asthénie, anorexie, perte de poids, fébricule...), de signes respiratoires (toux nocturne non productive, dyspnée, douleur thoracique...), cutanés (sueur, prurit, rash, angioedème...), musculaires (myalgies), hépatodigestifs (nausées, diarrhée, hépatomégalie...) ou hématologiques (anémie, thrombopénie, splénomégalie...).

4.3.3. LES MANIFESTATIONS

Elles sont très variées. Les manifestations cardiaques peuvent aboutir à :

- Une myocardite diagnostiquée sur un BAV ou une poussée d'insuffisance cardiaque
- Une thrombose intraventriculaire, source d'embolies et pouvant déboucher sur une fibrose endomyocardique

Les manifestations neurologiques d'expliquent par les embolies d'origines cardiaque, les phénomènes de thrombose *in situ* ou la toxicité des protéines cationiques (neurotoxine) peuvent être :

- Centrales non focales : céphalées, troubles de la vigilance, syndrome confusionnel, crises comitiales, démence, manifestations psychiatriques
- Centrales et focales (AVC)
- Périphériques, dans le cas d'une PAN ou d'un syndrome de Churg-Strauss

Les manifestations pulmonaires sont représentées par :

- Une toux
- Des anomalies radiologiques sous formes d'infiltrats interstitiels non systématisés
- Un OAP cardiogénique et des épanchements pleuraux
- Des embolies pulmonaires
- Rarement un asthme

Les manifestations cutanées comprennent :

- Des rashes, une urticaire, un prurit
- Des nodules, des papules
- Des ulcérations muqueuses
- Un purpura
- Un angioedème

Les manifestations vasculaires peuvent comprendre :

- Un syndrome de Raynaud
- Des hémorragies en flammèche très évocatrices
- Des embolies et thromboses

Les manifestations digestives sont variées

- Des diarrhées, des douleurs abdominales, un syndrome de malabsorption
- Une ascite
- Une cytolyse (foie cardiaque)
- Un syndrome de Budd-Chiari
- Parfois une pancréatite, cholangite, œsophagite
- Une hépatosplénomégalie alors évocatrice d'un syndrome myéloprolifératif

4.3.4. CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE RECENTE

Une nouvelle classification basée sur les mécanismes physiopathologiques a été récemment introduite. Ainsi, on distingue le SHE variant myéloïde qui est marqué par des signes cliniques (hépatosplénomégalie, adénopathies...) et biologiques (anémie, thrombopénie, myélofibrose ...) qui évoquent un état pré leucémique, un syndrome myéloprolifératif, une myélodysplasie. Une grande variété d'anomalies chromosomiques a été décrite dans un contexte d'hyperéosinophilie chronique, la translocation t (1- 4) (q44 - q12) aboutissant au transcrite de fusion FIP1L1-PDGFR est assez caractéristique et pourra être recherchée par la technique de PCR. Le SHE variant lymphoïde est marqué par la prédominance de manifestations cutanées (« allergiques ») et la rareté des manifestations viscérales. Les données sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

4.3.5. BILAN DEVANT TOUT SYNDROME HYPEREOSINOPHIQUE INEXPLIQUÉ

Le SHE est un diagnostic d'élimination qui implique un bilan étiologique précis et une évaluation du retentissement

- Un ECG et échographie cardiaque (+/- IRM, troponine, BNP)
- Une IRM cérébrale
- Des biopsies+++ : peau, TD, ...

Il doit être caractérisé par des examens spécialisés comprenant :

- Des dosages des IgE, IgG, A, M, vitB12, tryptase (?)
- Un myélogramme (ou biopsie médullaire) + Caryotype
- Un phénotypage LT complet, réarrangement TCR
- Une recherche de translocation par RT-PCR + FISH, de type, FIP1L1-PDGFR α :
- Un éventuel dosage de cytokines

4.3.6. LA SURVEILLANCE

Dans tous les cas, un ECG, une échographie cardiaque par an

En cas de SHE myéloprolifératif : HSM, Myélémie, frottis sanguin, Cytogénétique, PCR F/P

En cas de SHE lymphoïde : recherche d'adénopathies +++, phénotypage (quantitatif et qualitatif) et clonalité T, recherche d'arguments en faveur d'un lymphome T périphérique (*PTCL - peripheral T-cell lymphoma*)

Tableau 1 : La classification physiopathologique récente des SHE

| Variant « lymphoïde » | Variant « myéloïde » |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Éosinophilie secondaire à la production de cytokines de profil Th2 (IL-5) par un clone de LcT de phénotype aberrant</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 à 36% des syndromes de SHE - Affectent les deux sexes - Signes cutanés, prurit, eczéma, urticaire, angioœdème prédominant. - Une hyper IgE et les autres atteintes viscérales sont rares. - La prolifération clonale est de phénotype : CD3-CD4+ ou CD3+CD4-CD8- (= mutation Fas) ou CD7- - Pronostic est lié à la transformation en lymphome non hodgkinien de haut grade. | <p>Éosinophilie primitive, liée à une anomalie acquise de la lignée myéloïde, survenant \pm précocement dans la différenciation des éosinophiles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une prédominance masculine - L'existence de complications cardiaques à type de fibrose endomyocardique - Une hépatosplénomégalie, ulcérations des muqueuses - Une augmentation du taux de vitamine B12 sérique, un taux d'IgE normale et une élévation de la tryptase sérique - Une anémie ou thrombopénie, une myélémie, des PNE parfois dystrophiques - Une richesse médullaire augmentée à la biopsie ostéo-médullaire - Une myélofibrose - Une bonne réponse à l'imatinib (Glivec®), une résistance aux corticoïdes - Un risque d'acutisation |

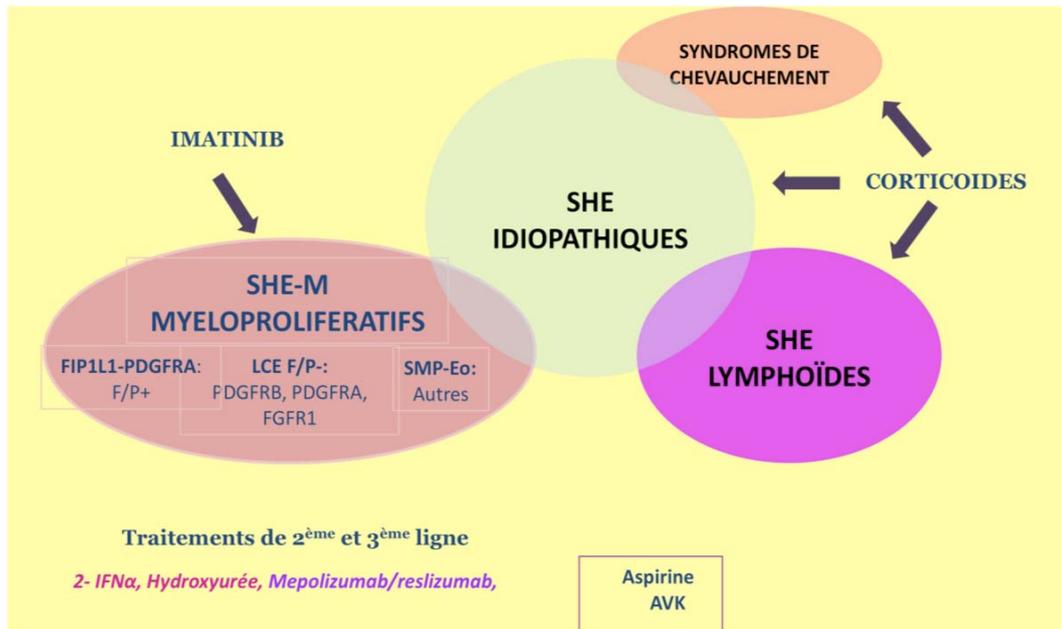
Il arrive encore que le bilan diagnostique soit négatif malgré

4.4. LA PRISE EN CHARGE

Devant un SHE sans lésion viscérale détectable, sans signe d'hémopathie associée, l'abstention thérapeutique est légitime, au moins dans un premier temps.

La corticothérapie, toujours proposée en première intention, peut s'avérer efficace notamment dans les formes dites « allergiques » de SHE. Dans les formes corticorésistantes, plus fréquentes, la ciclosporine a

été testée. L'hydroxyurée et l'interféron (IFN) alpha seuls ou associés qui peuvent entraîner une rémission totale ou partielle. Elle fait appel à la corticothérapie, l'hydroxyurée et l'IFN- α . Depuis 2001, l'imatinib mésylate (Glivec®) est utilisée avec succès pour le traitement des SHE variant myéloïde. Des essais sont actuellement en cours avec des anticorps monoclonaux anti-interleukine 5 (IL-5) (mepoluzimab) dans les SHE variant lymphoïde. La stratégie thérapeutique est résumée par la figure ci-dessous.



5. CONCLUSIONS

- Il ne jamais négliger une HE
- Il faut être attentif aux complications cardiaques, quelqu'en soit la cause
- Il faut toujours envisager une cause médicamenteuse
- Ne **JAMAIS ATTRIBUER** une HE > 1500/mm³ à une atopie
- A ne pas oublier
 - o Un Hodgkin chez le sujet jeune
 - o Un Cancer ou une pemphigoïde bulleuse chez le sujet âgé

6. POUR EN SAVOIR PLUS...

Réseau éosinophile: www.univ-lille2.fr/immunologie Cancéropole de Lille
 Le réseau Éosinophile : Jean-Emmanuel KAHN (Hôpital Foch) ; Lionel PRIN (Lille)