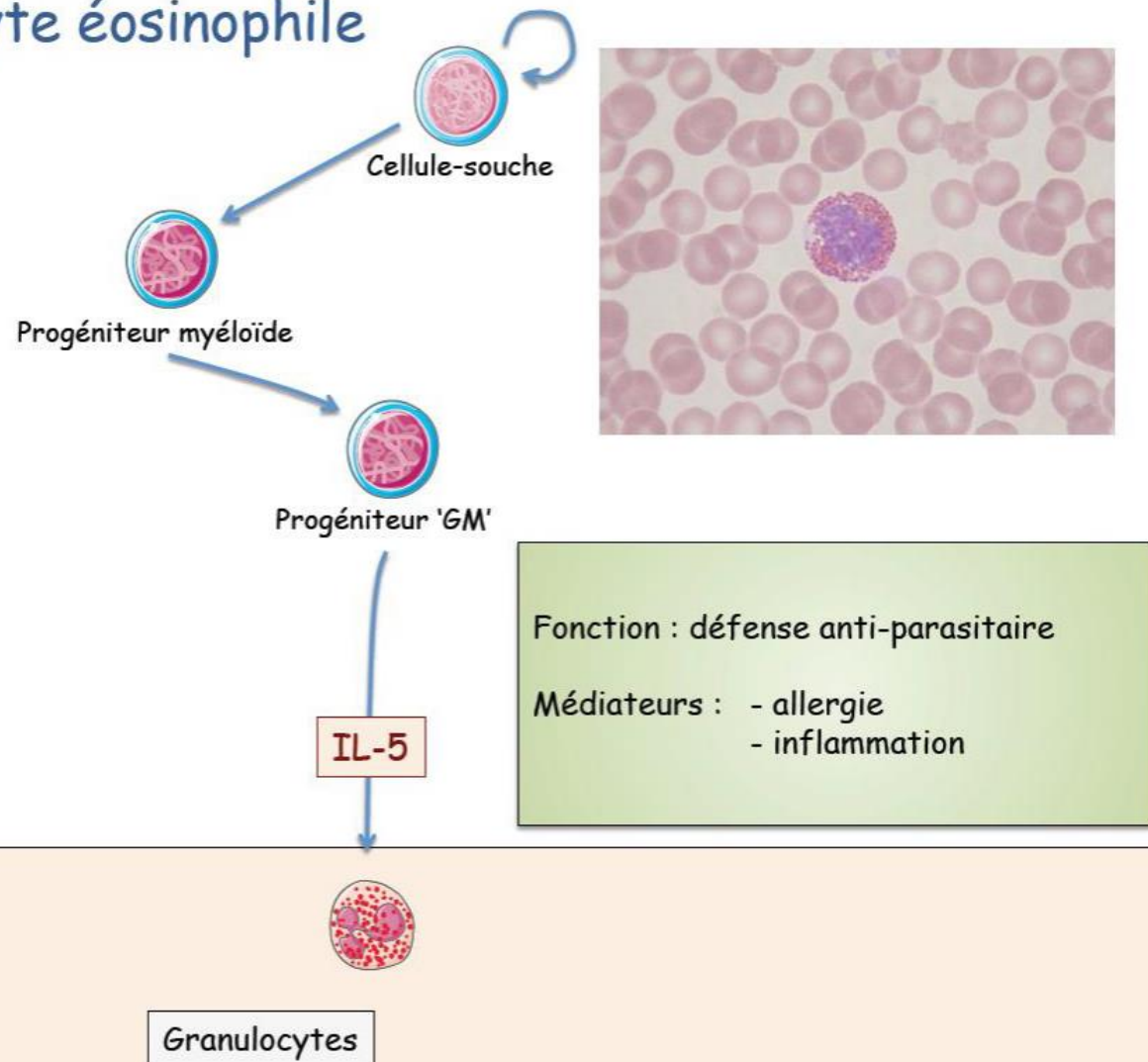


Hyperéosinophilie : du diagnostic étiologique à la prise en charge

DR MARION SIX

HÔPITAL ST CAMILLE

Granulocyte éosinophile



- Production, maturation et survie favorisées par IL3, IL5, GM CSF
- Activation de l'éosinophile sous l'effet de l'IL5
- Libération des protéines cationiques
- Action toxique sur les tissus

Définitions

- Éosinophilie sanguine = $\text{PNE} > 0,5 \text{ G/l}$
- Hyperéosinophilie (HE)
 - $\text{PNE} > 1,5 \text{ G/l}$
 - et/ou éosinophilie tissulaire : au moins 1 critère
 - $> 20\%$ d'éosinophiles à la BOM
 - Infiltrat tissulaire à éosinophile « étendu » sur avis du pathologiste
 - Dépôts extra tissulaires significatifs de protéines cationiques de l'éosinophile, avec ou sans infiltrat à éosinophile
- Syndrome hyperéosinophilique (SHE)
 - HE sanguine et/ou tissulaire
 - Lésion ou dysfonction d'organe attribuable à l'HE tissulaire = **symptomatique**
 - Absence d'autre cause

Classification

- **HE réactionnelle**
 - Causes secondaires : allergie, parasitose, traitement, néoplasies solides
 - Hémopathies lymphoïdes via la production d'IL5 par le clone malin
- HE idiopathique: HE asymptomatique inexpliquée
- SHE clonal :
 - Leucémie chronique à éosinophile
 - Syndrome myéloprolifératif avec HE
- SHE lymphoïde : éosinophilie secondaire à la production d'IL 5 par une population lymphocytaire T de phénotype aberrant
- SHE idiopathiques : HE symptomatiques inexpliquée (non clonale, pas d'autre cause identifiée)

Orientation diagnostique

- Explorations si HE > 1 G/l sur 2 prélèvements
- **Causes** : multiples, parfois complexes
 - Causes parasitaires, médicamenteuses, néoplasiques, allergies
- **Complications** viscérales liées à l'infiltrat tissulaire : SHE
 - Cardiaques, thrombotiques, neurologiques, digestives

Orientation diagnostique

- Place de l'interrogatoire :
 - ATCD : atopie, cancer
 - Traitements
 - Mode de vie : allergènes, toxiques, animaux
 - Contexte ethno-géographique, séjour en zone d'endémie
- Dernière NFS normale
 - Dater le début de l'HE, variation des taux d'éosinophiles ou augmentation progressive
 - Cytopénies associées
- Examen clinique complet : manifestations dermatologiques, respiratoire, neurologiques, digestives, cardiaque

Clinique de l'HE tissulaire

- **Dermatologiques 40%** : prurit, rash, angio œdème, urticaire, érosion muqueuse
- **Pulmonaires 25%** : asthme, toux, rhinite, sinusite, dyspnée, infiltrat pulmonaire, épanchement pleural
- **Digestives 15%** : douleurs abdominales, diarrhées, vomissements
- Cardiaques : IC, valvulopathie, cardiomyopathie, péricardite, myocardite, fibrose
- Rhumatologiques : arthralgies, myalgies, arthrite
- Neurologiques : paresthésies, troubles visuels
- Vasculaires : TVP ou superficielle, embolie artérielle
- Signes généraux : asthénie, amaigrissement, fièvre, sueurs

Hyperéosinophilie

< 1.5 G/L

> 1.5 G/L

Parasitoses

Cancers, hémopathies

Iatrogènes

Autres

- Atopie
- Insuffisance surrénalienne
- Parasitoses (oxyure, Taenia, hydatidose, ..)
- Tuberculose
- VHC
- Connectivites
- Autres (voir hyperéosinophilie > 1.5 G/L)

Tableaux
« Parasitoses »

- Hodgkin
- Lymphomes T
- Syndromes myéloprolifératifs
- Leucémies aiguës
- Néoplasies solides

- Antibiotiques
- Carbamazépine
- Héparines
- Allopurinol
- AINS
- Ranelate de strontium

- VIH, VHC, HTLV1
- Vascularites
- Déficits Immunitaires
- Sarcoidose
- Syndromes hyperéosinophiliques

HE < 1,5 G/l

- Atopie : JAMAIS > 1 G/l
- Parasitoses sans cycle tissulaire : Gale, Taenia, Oxyure
- Insuffisance surrénalienne
- Tuberculose
- VIH / VHC
- Connectivites (plus souvent > 1,5 G/l)

HE > 1,5 G/ l

Parasitoses

- **Helminthiases +++**
- Localisation **intra tissulaire** (filaires, toxocarose)
- Alternances de phases tissulaires et intra lumenales (ascaris, ankylostomes, douves)
 - HE majeure en phase tissulaire
 - Evolution par auto infestation
- Parasitose cosmopolite :
 - **TOXOCAROSE**
 - Ascaridiose
 - Distomatose hépatique
 - Trichinose

| Parasite | Contamination | Clinique | Diagnostic |
|--|--|---------------------------------------|-------------------------|
| Toxocarose | Animaux domestiques (Chien ++) | Asymptomatique ++ Sd Larva Migrans | Sérologie |
| Ascaridiose | Péril oro-fécal (crudités, eau, terre souillés). Exceptionnel en France | Sd de Löeffler, spt digestifs | EPS |
| Douve <i>Distomatose hépatique</i> | Ingestion de cresson sauvage, viande de bœuf/mouton | Hépatite, angiocholite | Sérologie |
| Trichinose | Ingestion de viande peu cuite | Myalgies, œdème | Sérologie |
| Myase | Larve de mouche dans les élevages bovins | Pseudofuronculose | Sérologie Pvt cutané |
| Hydatidose | Zone d'élevage de moutons. Ingestion de végétaux souillés | Asymptomatique | Sérologie Imagerie |

| Parasite | Contamination | Clinique | Diagnostic |
|----------------------|--|--|---|
| Filariose | Piqûre d'insecte | Filariose cutanée : Œdème migrant Filariose lymphatique : Éléphantiasis | Sérologie |
| Bilharziose | Baignade en eau douce (Afrique noire, Antilles Brésil) | Fièvre Intestinale : Diarrhée, HSMG Uro-génitale : Hématurie | EPS, parasitologie urinaire Sérologie (répétées) |
| Anguillulose | Passage transcutanée (toutes régions tropicales) | Larva Currens (dermatite rampante) Spt digestifs | EPS Sérologie |
| Ankylostomose | Passage transcutanée (toutes régions tropicales) | Troubles digestifs (duodénite) Anémie hypochrome | EPS |

HE > 1,5 G/l Iatrogénie

- Liste non exhaustive des médicaments impliqués
 - Antibiotiques : Pénicillines, céphalosporines
 - Anti épileptiques, AINS, anticoagulants
 - Produits de contraste, membrane de dialyse
- Forme grave = DRESS syndrome
- Seul l'éviction du médicament suspects et la régression de l'HE (parfois très lente) permet parfois le diagnostic

HE > 1,5 G/l

Maladies systémiques

- Vascularites systémiques :
 - Granulomatose éosinophilique avec polyangéite +++
 - PAN
 - Granulomatose avec polyangéite
 - Maladie de embolies de cholestérol

- Autres :
 - Sarcoidose
 - Syndrome d'hyper IgG4
 - Mastocytose
 - Maladie de Crohn, PR

HE > 1,5 G/l

Néoplasies

- Néoplasies solides : carcinomes bronchiques ou digestifs
- Syndromes myélodysplasiques
- Hémopathies lymphoïdes : HE secondaire à la production d'IL5 par le clone malin
 - LH, LNH
 - Lymphomes T épidermotropes : syndrome de Sézary, Mycosis fongoïde
 - Lymphome T Angio-immunoblastique
 - Leucémie-lymphome T liée à HTLV 1

HE : Quel bilan en pratique ?

- En 1^{ère} intention :
 - NFS frottis (blaste, cellules de Sézary, myélémie...)
 - Ionogramme urée créatinine CRP
 - Bilan hépatique
 - Sérologie VIH VHC
 - Sérologie toxocarose +/- autres examens parasitologiques selon la clinique

 - Retentissement **cardiaque** : ECG, Troponine, BNP

HE : Quel bilan en pratique ?

Au terme d'un bilan clinico-biologique bien conduit :

1. Le bilan apporte une explication simple (médicament, parasitose, allergie, cancer...)
 - Le traitement de l'HE est celui de la cause
2. Pas de diagnostic évident mais présence de signes cliniques ou biologiques
 - Explorations orientées en fonction du type de manifestation (imagerie, biopsies...)
 - Recherche de complications viscérales
3. HE isolée et asymptomatique
 - Traitement anti parasitaire d'épreuve
 - Bilan de 2^{ème} intention si persistance de l'HE

HE : Quel bilan en pratique ?

Traitement anti parasitaire d'épreuve

- ALBENDAZOLE 400 mg x 2/j PO pendant 3 j
- + IVERMECTINE 200 µg/kg PO à J0 puis J14
- + PRAZIQUANTEL 10 mg/kg PO en dose unique

❓ Quasi **systématique**

❓ Indispensable si bilan de 1^{ère} intention négatif

HE : Quel bilan en pratique ?

- En 2^{ème} intention si persistance de l'HE
 - Sérologie HTLV1 (Japon, Caraïbes, Amérique latine, Afrique tropicale)
 - FAN, ANCA
 - EPP
 - Immunophénotypage lymphocytaire
 - Tryptase et vitamine B12 sériques
 - Scanner TAP
- Retentissement **cardiaque** : refaire BNP, troponine, ECG et ETT +/- IRM cardiaque si HE > 1,5 G/l

Syndrome hyperéosinophilique (SHE)

HE sanguine et/ou tissulaire + Lésion ou dysfonction d'organe attribuable à l'HE tissulaire
ET ABSENCE D'AUTRE CAUSE

- **SHE clonal** : maladie clonale de l'éosinophile
- **SHE lymphoïde** : éosinophilie secondaire à la production d'IL 5 par une population lymphocytaire T de phénotype aberrant
- **SHE idiopathiques** : HE symptomatiques inexpliquée (non clonale, pas d'autre cause identifiée)

SHE clonal

- Éléments d'orientation :
 - B12 et/ou Tryptase augmentées
 - Splénomégalie
 - Autres anomalies de la NFS
- Leucémie chronique à éosinophiles (LCE)
 - HE isolée ou associée à une monocytose ou une neutrophilie. Possible blastes (< 20%)
 - Asymptomatique ou manifestations cliniques de l'HE tissulaire notamment thrombotiques et cardiaques
 - **Ré arrangement FIP1L1-PDGFR**
- Syndrome myéloprolifératif avec HE
 - **LMC**
 - Polyglobulie de Vaquez, thrombocytemie essentielle

SHE clonal

En pratique, devant une suspicion de SHE clonal :

- Recherche d'un **transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR**A par RT-PCR
- Recherche d'une **mutation de JAK2** et d'un transcrit Bcr-abl
- BOM + caryotype non systématique, sur avis spécialisé

Principes du traitement :

- **Corticothérapie** 0,5 mg-1 mg/kg/j en cas de symptômes
- **Imatinib** 100 mg sur les LCE
- Hydroxyurée ou Imatinib sur les SMP

SHE lymphoïde

- HE secondaire à la production d'IL5 par un **clone lymphocytaire T aberrant**
- Immunophénotypage :
 - Clonalité lymphocytaire T > 10 %
 - CD3-CD4+ ou CD3+CD4+CD7- ou CD3+CD4-CD8-TCR $\alpha\beta$
- Evolution vers **lymphome T de type LAI** : surveillance scanner et TEP
- Principes du traitement : Corticothérapie 0,5mg-1mg/kg/j

HE/SHE idiopathiques : PEC

= Hyperéosinophilie **inexpliquée**, **persistante** après un **traitement antiparasitaire d'épreuve**

- **Bilan cardiologique** complet annuel à la recherche d'une atteinte cardiaque asymptomatique
 - ECG, troponine, BNP, ETT, IRM cardiaque
- Informations sur les principaux signes (digestifs, cutanés..) qui doivent faire consulter
- Traitement adaptés aux **SYMPTÔMES** et non à l'éosinophilie sanguine

HE/SHE idiopathiques : PEC

Principes du traitements : (après ou en plus du traitement antiparasitaire d'épreuve)

- Antihistaminique à visée symptomatique
- **Dermocorticoïdes** pour les atteintes cutanées
- Corticoïdes topiques pour les atteintes digestives
- **Corticothérapie en cure courte** si manifestations épisodiques non graves : 0,5-1 mg/kg/j
- **Corticothérapie au long court** si manifestations graves et/ou chroniques : 0,5-1 mg/kg/j

Take home message

- Les **causes réactionnelles** d'HE sont de loin les plus fréquentes et donc à éliminer en 1^{er} :
 - Parasite, traitement, néoplasie
- Causes rares à évoquer dans un second temps, si bilan de 1^{ère} et 2^{ème} intention négatifs
- **Traitement anti parasitaire d'épreuve SYSTÉMATIQUE** associant les 3 molécules
 - Ivermectine + Praziquantel + Albendazole
- Suspicion de SHE : recherche du transcrit FIP1L1-PDGFR
- Traitement de l'HE = traitement de la cause
- HE symptomatique = Corticothérapie

Merci de votre attention !
