

Item 311 : Eosinophilie

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I Diagnostic d'une hyperéosinophilie.....	3
I.1 Circonstances de découverte.....	3
I.2 Diagnostic positif.....	3
II Démarche étiologique.....	4
II.1 Les éléments de cette démarche.....	4
II.2 Démarche étiologique en présence d'une HE « réactionnelle ».....	7
II.3 Démarche étiologique en présence d'une HE « primitive ».....	9

OBJECTIFS

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques.
- Justifier les examens complémentaires pertinents.

Une hyperéosinophilie (HE) peut être la conséquence d'un dérèglement d'origine centrale ou médullaire induisant un excès de production de polynucléaires éosinophiles (PNE) et/ou d'un dérèglement périphérique induisant le recrutement accru des PNE de la moelle vers les tissus, particulièrement les sites de surface en contact avec l'environnement (muqueuses digestive, respiratoire, urogénitale...).

Au cours de l'hématopoïèse, l'engagement de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pluripotentes de la moelle osseuse en progéniteurs granuleux, qui deviendront des PNE, est conditionné par l'environnement stromal, l'expression de facteurs de transcription et de divers facteurs de croissance et de cytokines (surtout l'IL5). Toute altération de chacune de ces étapes, liée par exemple à un événement oncogène, aura un retentissement sur la lignée éosinophile (voir HE « primitives »).

L'action conjuguée de facteurs chimioattractants (cytokines [interleukine 5 (IL5)], médiateurs lipidiques [leucotriènes, PAF...], anaphylatoxines [C5a], histamine) et l'expression coordonnée de molécules d'adhérence (sur les cellules sanguines et endothéliales) vont conditionner la domiciliation tissulaire des PNE : ceci va expliquer la

constitution préférentielle d'infiltrats de PNE dans certains sites agressés. Toute production ou expression dérégulée de ces facteurs sera également à l'origine d'une HE (voir « Démarche étiologique en présence d'une HE "réactionnelle" »).

La découverte d'une HE sanguine et/ou tissulaire nécessite une approche méthodique et rigoureuse en raison de l'extrême variété des circonstances de survenue. Aucune HE ne sera négligée. Elle peut être le signe d'appel d'une maladie grave (cancer, maladie systémique...) ou favoriser le développement de lésions viscérales (cardiopathies) liées à la toxicité des médiateurs libérés par le PNE activé (protéines cationiques, métabolites toxiques de l'oxygène).

I DIAGNOSTIC D'UNE HYPERÉOSINOPHILIE

I.1 CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

La découverte d'une HE peut être fortuite (hémogramme systématique lors d'un bilan de santé, en médecine du travail). Cette HE isolée sera un signe d'appel précieux qui nécessitera la recherche impérative d'une pathologie sous-jacente. Le plus fréquemment, l'HE s'inscrit dans un contexte évocateur, chez l'enfant ou chez l'adulte (allergie, parasitose...), avec une symptomatologie à valeur souvent indicative (urticaire, rhinite, asthme, prurit...). L'HE peut aussi s'intégrer dans un tableau de maladie de système (vascularites...) ou d'une pathologie spécifique d'organe (poumon éosinophile, gastroentérite à éosinophiles, dermatoses éosinophiliques...). Enfin, l'HE peut être associée à un cancer : soit une tumeur solide, soit une hémopathie maligne (leucémie...).

I.2 DIAGNOSTIC POSITIF

Il est biologique, avec la mise en évidence d'un nombre excessif de PNE sanguins \neg (nombre absolu supérieur à 0,5 G/L) confirmé par des hémogrammes répétés. Cette HE sanguine peut être associée à une HE tissulaire.

D'emblée, on s'attachera à préciser les caractéristiques de cette HE :

- degré d'ancienneté (HE récente ou négligée de longue date ; examens des hémogrammes antérieurs) ;
- interprétation des hémogrammes et frottis sanguins : appréciation du niveau de l'HE qui peut être modérée (< 1 G/L) ou massive ($> 1,5$ G/L) ; avec ou sans hyperleucocytose associée ; avec ou sans anomalie morphologique des PNE - (cytoplasme hyogranuleux, noyau plurisegmenté...) ; avec ou sans anomalie des autres lignées (anémie de type inflammatoire ou ferriprive, myélémie, anomalies morphologiques des neutrophiles, présence de blastes, de cellules de Sézary...)

- évaluation de la courbe évolutive (HE fluctuante ou persistante ; éventuelle notion de corticosensibilité ou de corticorésistance de l'HE...);
- recherche de signes cliniques associés, mêmes fugaces (altération ou non de l'état général, présence ou non d'un syndrome inflammatoire associé, de signes cutanés, de manifestations viscérales...).

Ces éléments seront précieux pour l'enquête étiologique.

II DÉMARCHE ÉTIOLOGIQUE

II.1 LES ÉLÉMENTS DE CETTE DÉMARCHE

Devant toute HE, *un interrogatoire* méthodique et minutieux s'attachera à préciser :

- les antécédents personnels et familiaux (atopie, cancers...);
- le mode et l'hygiène de vie (exposition éventuelle à des toxiques, à des allergènes en milieu professionnel, habitudes alimentaires, contact avec des animaux...);
- le contexte ethnogéographique et la notion de séjour en zone d'endémie parasitaire (même ancienne) [**tableau 1**];
- la notion de prises médicamenteuses et leur antériorité par rapport à l'apparition de l'HE.

L'anamnèse, puis l'examen clinique permettront ainsi de guider la prescription d'exams complémentaires. Trois situations peuvent être rencontrées :

- soit l'origine de l'HE est fortement suspectée et nous disposons de moyens d'analyse pour objectiver le mécanisme en cause : c'est le cas pour *l'allergie* (réalisation de tests cutanés suivis, si nécessaire, de la recherche d'IgE [immunoglobulines E] sériques spécifiques d'allergènes. Le dosage de l'IgE sérique « totale » est souvent d'un intérêt limité en raison de l'existence de fréquents faux positifs ou faux négatifs), pour les *parasitoses* où les tests seront à adapter en fonction du parasite qui paraît être impliqué (tableau 1), ou pour les *cancers*. Dans ce dernier cas, il peut s'agir d'une hémopathie maligne (hémogramme, myélogramme voire ponction biopsie médullaire, caryotype, biologie moléculaire...) ou d'une tumeur solide (imagerie : radiologie, échographie, scanner, imagerie par résonance magnétique [IRM] ou examen anatomopathologique sur pièce biopsique ou chirurgicale);
- soit l'origine de l'HE est fortement suspectée mais nous ne disposons pas de moyens d'analyse pour objectiver le mécanisme en cause :

- c'est le problème que pose, par exemple, l'imputabilité d'un médicament dans le développement d'une HE ou le rôle incident d'un environnement professionnel (enquête avec les services de pharmacovigilance, de médecine du travail). La preuve d'une relation de cause à effet n'est parfois apportée que par la disparition progressive et parfois lente de l'HE après éviction du produit ou du milieu incriminé ;
- c'est le problème que pose aussi l'HE associée à des *maladies de système* (recherche d'un syndrome inflammatoire, de marqueurs biologiques d'auto-immunité : autoanticorps antinucléaires, ANCA...) ou à des maladies spécifiques d'organe (radiographie de thorax pour les poumons éosinophiles, biopsies et examens anatomopathologiques pour les dermatoses à éosinophiles...).
- soit l'origine de l'HE reste indéterminée et les enquêtes diagnostiques demeurent infructueuses : ces HE persistantes inexplicables sont rassemblées sous le vocable de syndrome hyperéosinophilique (SHE). Celui-ci recouvre en fait des situations très variées. Des données nouvelles permettent aujourd'hui de mieux classer ce cadre hétérogène des SHE (**tableau 2**).

Le plus souvent, l'origine de l'HE est identifiée : il s'agit fréquemment d'une HE réactionnelle et beaucoup plus rarement d'une HE primitive (anomalie clonale affectant la lignée éosinophile).

Cependant, malgré des explorations longues et difficiles et le recours à des enquêtes sophistiquées, l'origine de l'HE peut demeurer inconnue. Il est alors indispensable de renouveler les investigations, au moins tous les 6 mois, pour dépister une cause sous-jacente jusqu'alors non identifiée et pour évaluer l'éventuel risque d'une atteinte viscérale associée à toute HE chronique (échocardiographie, par exemple, à la recherche d'une fibrose endomyocardique).

Tableau 1. Principales parasitoses associées à une HE et modalités d'investigation

Contexte ethnogéographique	Méthodes d'analyse
Parasitoses en France métropolitaine Distomatose* Toxocarose* Trichinellose* Oxyurose** Hydatidose**	Scotch Test (oxyurose) Sérologies parasitaires (toxocarose, distomatose, hydatidose, hypodermose, trichinellose, bilharzioses, filarioses...) Examen des selles (teaniasis, ascaridiose, trichocéphalose, ankylostomose, bilharzioses...) avec méthodes de concentration spécifique, Baerman (anguillulose)

<p>Teaniasis** Hypodermose** Anisakiase**</p>	<p>Examen des urines (bilharziose urinaire) Imagerie (toxocarose, distomatose, hydatidose) Fibroscopie (anisakiase) Biopsie musculaire (trichinellose), biopsie rectale (bilharzioses), biopsie cutanée exsangue (onchocerca volvulus)</p>
<p>Parasitoses tropicales Bilharzioses digestives ou urinaires* Filarioses (loase, filariose lymphatique, onchocercose)* Ankylostomose* Ascaridiose** Anguillulose***</p>	<p>Recherche de microfilaires sanguicoles à midi (loase), à minuit (filariose lymphatique) Présence de larves au niveau cutané (hypodermose : myiase rampante ou furonculeuse)</p>

*HE élevée ou chronique : la toxocarose ou Larva migrans viscérale peut être asymptomatique, alors que la distomatose et la trichinellose s'accompagnent souvent de symptômes évocateurs.

**HE modérée ou transitoire : dans l'hypodermose ou lors de la rupture d'un kyste hydatique, l'HE peut être élevée (> 1,5 G/L) avec dans ce dernier cas le risque de choc anaphylactique.

***HE oscillante cyclique.

Tableau 2. Pour en savoir plus sur les hyperéosinophilies « primitives » ou « essentielles »

Sans événement oncogène : HE « familiale »
Événement oncogène avec anomalie clonale affectant la lignée éosinophile
Cellule souche hématopoïétique pluripotente
Leucémie aiguë myéloïde avec HE
Leucémie chronique à éosinophiles ou variant myéloïde du SHE
Cellule souche myéloïde et progéniteurs de lignées
Leucémie aiguë myéloïde avec HE
Leucémie myéloïde chronique : Ph1+ ; BCR-ABL+ ; t(9;22) (q34;q11)
Syndromes myélodysplasiques ou syndromes myéloprolifératifs

t(5;12) (q33;p13) : transcrit de fusion PDGFRb-TEL (leucémie myéломonocytaire chronique)
t(8;13) (p11;q12) : transcrit de fusion FGFR1-ZNF 198
t(6;8) (q27;p12) : transcrit de fusion FGFR1-FOP
t(8;9) (p11;q34) : transcrit de fusion FGFR1-FAN
SHE sans anomalie moléculaire détectable mais sensible au traitement par antityrosine kinase
Leucémie chronique à éosinophiles ou variant myéloïde du SHE

II.2 DÉMARCHE ÉTIOLOGIQUE EN PRÉSENCE D'UNE HE « RÉACTIONNELLE »

Ici, l'HE s'inscrit dans un contexte clinicobiologique très évocateur. Le traitement de l'événement causal de l'HE entraîne le plus souvent sa disparition plus ou moins rapide. Cette situation fréquente ne permet néanmoins pas d'établir constamment une relation de cause à effet entre la symptomatologie et l'HE. On s'interroge parfois sur le rôle de la maladie dans le développement de l'HE et, inversement, sur l'incidence de l'HE sur l'évolution de la maladie.

Dans certains cas, le mécanisme d'induction de l'HE est bien argumenté : il est lié à la production de facteurs, notamment l'IL5, qui agiront sur la production, l'activation, le recrutement tissulaire des PNE. C'est ce que l'on observe dans l'allergie (hypersensibilité dépendante d'IgE), dans les parasitoses (réaction inflammatoire qui accompagne la phase de migration larvaire), dans les cancers (production d'IL5 par la cellule transformée par un événement oncogène).

- HE et *allergie* : l'HE sanguine est ici souvent modérée (< 1 G/L), parfois associée à une élévation du taux sérique des IgE totales. Différents tableaux cliniques peuvent être rencontrés : asthme, rhinite spasmodique, dermatite atopique, urticaire. Devant un asthme avec HE élevée, on évoquera plus volontiers d'autres étiologies que l'asthme allergique extrinsèque. On recherchera une angéite de Churg et Strauss (ANCA) ou une aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA avec taux sérique souvent très élevé d'IgE totales). Devant un prurit avec HE élevée, on évoquera les hypothèses de lymphome cutané épidermotrope, de pemphigoïde bulleuse ou de parasitose.
- HE et *parasitose* : il s'agit le plus souvent d'helminthiases qui nécessitent des examens complémentaires adaptés (tableau 1). Si l'enquête parasitologique demeure infructueuse, un traitement antihelminthique d'épreuve, réalisé sous surveillance

(suivi de l'HE), peut être proposé. En revanche, toute corticothérapie aveugle est à proscrire formellement (risque de syndrome d'hyperinfestation parasitaire).

- HE et *cancer* : ce contexte est rapidement évoqué devant une altération de l'état général, un syndrome inflammatoire et des signes d'appel (douleurs, troubles fonctionnels, adénopathies...). Ces signes ne sont pas toujours présents et devant une HE isolée persistante, il faudra rechercher un cancer sous-jacent. L'HE réactionnelle est souvent liée à la production de facteurs de croissance ou de cytokines, notamment l'IL5. Le traitement chirurgical avec ablation de la tumeur entraîne souvent la disparition de l'HE.

Un événement oncogène peut aussi entraîner une surproduction d'IL5, et explique l'HE observée au cours d'exceptionnelles leucémies aiguës lymphoblastiques. Au cours de certains lymphomes, comme la maladie de Hodgkin ou certains lymphomes T, une sécrétion inappropriée d'IL5 est responsable de l'HE.

Dans d'autres circonstances d'HE réactionnelles, *le mécanisme d'induction de l'HE est mal défini ou très hypothétique*. C'est le cas dans les situations suivantes :

- HE *iatrogènes* : de nombreux médicaments ont été incriminés (b-lactamines, sulfamides, antiépileptiques, allopurinol, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], ranélate de strontium) et la liste ne cesse d'être réactualisée. Des signes cliniques variés, sans spécificité, ont été décrits. Ils peuvent être discrets ou fugaces (prurit, rash, maculopapules...) ou parfois très sévères (« *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* » [DRESS]) ;
- HE et *maladies du système immunitaire* : toute dérégulation de l'homéostasie lymphocytaire induite par des traitements ou liée à un processus pathogène peut avoir un retentissement sur la lignée éosinophile.
 - l'HE peut être associée à des signes cliniques ou biologiques d'*autoréactivité* : dans la pemphigoïde bulleuse, dans l'angéite de Churg et Strauss, dans la périartérite noueuse ;
 - l'HE peut être associée à des signes d'*alloréactivité* : dans le cadre des réactions du greffon versus hôte (GVH chronique) ;
 - dans le cadre d'un *déficit immunitaire*, on décrit la survenue possible d'une HE (Syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome hyper-IgE, par exemple).
- HE et *maladies spécifiques d'organe* : l'HE sanguine est ici associée à des pathologies ciblées sur certains tissus ou organes et peuvent concerner :

- *la sphère ORL ou bronchopulmonaire* (asthme allergique, rhinite allergique ou non allergique : « non allergic rhinitis with eosinophilia » [NARES], syndrome de Fernand Widal associant une polypose nasosinusienne avec un asthme et en relation avec la prise d'aspirine ou d'AINS, syndrome de Löffler avec des signes cliniques et radiologiques modestes et fugaces liés à une parasitose, à la prise d'un médicament ou idiopathique, pneumonie chronique à éosinophiles ou maladie de Carrington...);
- *la sphère cutanée* (maladie de Kimura ou granulome éosinophile des tissus mous, hyperplasie angiolymphoïde avec HE, autres...);
- *la sphère digestive* : de nombreuses affections du tube digestif, outre les parasitoses, s'accompagnent d'une HE sanguine : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, maladie coeliaque. D'autres affections (hémopathies à localisation digestive, vasculaires), doivent être recherchées. En revanche, aucune cause évidente (atopie ?) n'est retrouvée dans la gastroentérite à éosinophiles ou dans l'œsophagite à éosinophiles. Souvent, le diagnostic sera confirmé par biopsie ;
- *le tissu musculaire* peut aussi être concerné : en dehors des parasitoses (trichinellose notamment), un tableau de myalgie avec HE se rencontre dans la fasciite de Shulman.

II.3 DÉMARCHE ÉTIOLOGIQUE EN PRÉSENCE D'UNE HE « PRIMITIVE »

Dans l'HE « primitive » ou « essentielle », une anomalie clonale affecte directement la lignée éosinophile.

On y retrouve :

- les exceptionnelles HE « familiales », maladies à transmission autosomique dominante qui ne s'accompagnent que rarement de complications viscérales ;
- diverses HE secondaires à des remaniements chromosomiques acquis, identifiables avec les techniques cytogénétiques conventionnelles ou après recours à la biologie moléculaire. Par exemple :
 - l'HE peut entrer dans le cadre d'une leucémie myéloïde, et il s'agit le plus souvent de la leucémie myéloïde chronique avec chromosome Philadelphie, où l'HE peut représenter jusqu'à la moitié des leucocytes de l'hémogramme. Dans quelques cas de leucémie myélomonocytaire chronique une petite HE est présente, marqueur important car évoquant l'existence d'une anomalie moléculaire particulière et une grande sensibilité aux médicaments inhibiteurs d'activité tyrosine kinase ;

- l'HE peut aussi correspondre à la « leucémie chronique à éosinophiles », appelée variant myéloïde du SHE. Le SHE se caractérise par une HE (> 1,5 G/L) évoluant depuis au moins 6 mois, associée à diverses lésions viscérales où domine la fibrose endomyocardique.

Si l'on évoque la possibilité d'un SHE, il faut l'envisager en premier lieu comme un diagnostic d'exclusion, qui ne sera retenu qu'après une enquête étiologique exhaustive. Il existe plusieurs variants du SHE, classés en fonction de l'existence (ou non) d'anomalies moléculaires (variants « myéloïdes ») ou d'anomalies fonctionnelles des lymphocytes T (souvent secondaires à une hyperproduction d'IL5). Le pronostic autrefois très péjoratif a été bouleversé avec la découverte de l'efficacité des inhibiteurs d'activité tyrosine kinase sur plusieurs de ces variants de SHE.

(Pour en savoir plus, consultez le tableau 2.)