

Mise au point d'une hyperéosinophilie

Practical approach to hypereosinophilia

F. Roufousse^{1,2} et E. Cogan¹

¹Département de Médecine Interne, Hôpital Erasme, ²Institut d'Immunologie Médicale, U.L.B., Gosselies

RESUME

L'hyperéosinophilie est observée communément en pratique clinique et est généralement associée à une affection sous-jacente, principalement diverses parasitoses, l'atopie, l'allergie médicamenteuse, et certaines néoplasies solides et hématologiques. Il convient d'identifier la cause au moyen d'un examen clinique attentif et d'examens para-cliniques, afin de proposer une stratégie thérapeutique adéquate. Dans certains cas, aucune cause n'est identifiée malgré une mise au point étiologique approfondie ; on parle de syndrome hyperéosinophilique lorsque l'hyperéosinophilie modérée ou sévère s'associe à une atteinte multi-organique. En effet, quelle qu'en soit la cause, lorsque le taux d'éosinophiles sanguins dépasse 1.500 éléments par microlitre, on considère que le risque de complications directement liées à l'infiltration tissulaire par les éosinophiles devient significatif, les organes cibles principaux étant la peau, les poumons, le tube digestif, le système nerveux, et le cœur. La réduction du taux sanguin d'éosinophiles devient un objectif thérapeutique à part entière. Des travaux récents sur la pathogenèse du syndrome hyperéosinophilique ont eu des répercussions sur le choix des agents thérapeutiques utilisés à cette fin. L'imatinib est devenu le premier choix pour une variante associée à une mutation somatique impliquant des cellules pluripotentes hématopoïétiques, générant une activité tyrosine kinase autonome, et aboutissant à la prolifération clonale des éosinophiles. Pour tous les autres patients, les glucocorticoïdes restent la première ligne. En cas de résistance ou de nécessité d'un agent d'épargne cortisonique, le choix se portera sur l'interféron-alpha, l'hydroxyurée, ou le mepolizumab, un anticorps monoclonal anti-IL-5 ayant récemment fait l'objet d'une étude clinique.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 400-8

ABSTRACT

Hypereosinophilia is a common clinical finding, and is generally associated with an underlying disease, mainly parasitosis, atopic disorders, drug hypersensitivity, and certain solid and haematological malignancies. Appropriate therapeutic management requires identification of the cause, through careful clinical examination and various technical investigations. Occasionally, thorough diagnostic work-up fails to identify an underlying disorder ; the term hypereosinophilic syndrome is used when moderate or severe hypereosinophilia is associated with multi-organ involvement. Indeed, whatever its cause, when the blood eosinophil level is greater than 1500 per microliter, there is a significant risk of complications directly related to the presence of eosinophils in tissues. The major target organs are the skin, lungs, digestive system, nervous system, and the heart. Reduction of blood eosinophil levels becomes an aim in itself in such cases, and recent studies on pathogenesis of hypereosinophilic syndrome have had an impact on the choice of therapeutic agents used to this end. Imatinib has become first line treatment for a disease variant associated with a somatic mutation involving pluripotent hematopoietic stem cells that generates autonomous tyrosine kinase activity, leading to clonal expansion of eosinophils. For all other patients, gluco-corticoids remain first choice. In case of cortico-resistance or if a cortico-sparing agent is required, options include interferon-alpha, hydroxyurea, or mepolizumab, a monoclonal anti-IL-5 antibody that has recently shown efficacy as a cortico-sparing agent for hypereosinophilic syndrome in a well-conducted clinical trial.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 400-8

Key words : hypereosinophilic syndrome, parasitosis, interleukin-5, drug allergy, eosinophil

LA BIOLOGIE DE L'ÉOSINOPHILE

L'éosinophile chez le sujet sain

L'éosinophile est un globule blanc appartenant à la lignée myéloïde¹, ainsi nommé en raison de son marquage intense par l'éosine lors des colorations de routine par l'hématoxyline-éosine. L'éosine est une teinture acide, ayant une forte affinité pour des protéines basiques ; or le cytoplasme de l'éosinophile contient de nombreux granules remplis de substances cationiques, incluant la *major basic protein* (MBP), et la *eosinophil cationic protein* (ECP), toutes deux spécifiques de l'éosinophile. Chez les sujets sains, l'éosinophile représente environ 2-5 % des leucocytes, soit moins de 500 éléments par μl en taux absolu. L'éosinophile est essentiellement une cellule tissulaire ; on considère que moins de 1 % du *pool* d'éosinophiles se trouve dans le sang tandis que le reste est réparti dans la glande mammaire, l'utérus, le tube digestif (à l'exception de l'œsophage), et le thymus. Bien que le rôle physiologique joué par l'éosinophile dans ces compartiments demeure largement inconnu, il existe des arguments en faveur d'une contribution à la première ligne de défense anti-parasitaire au niveau du tube digestif. L'éosinophile est une cellule à courte durée de vie, qui meurt rapidement par apoptose (mort cellulaire programmée) dans les tissus périphériques, en l'absence de facteurs spécifiques prolongeant sa survie. L'apoptose est accélérée par les glucocorticoïdes (GC), expliquant leur utilisation fréquente dans le traitement de nombreuses maladies à éosinophiles.

Mécanismes aboutissant à une hyperéosinophilie

L'hyperéosinophilie se définit par l'existence d'un nombre absolu de polynucléaires éosinophiles circulants supérieur à 500 éléments par μl , constaté à plusieurs reprises². On distingue les hyperéosinophilies légères (500-1.500/ μl), modérées (1.500-5.000/ μl), et sévères (> 5.000/ μl). Les facteurs impliqués dans la genèse d'une hyperéosinophilie sont liés à une perturbation qualitative ou quantitative de l'éosinophilopoïèse normale. L'éosinophile se différencie à partir de progéniteurs myéloïdes (GEMM-CFU) dans la moelle osseuse¹, sous l'influence du GM-CSF et de l'interleukine (IL)-3 qui vont d'abord faire émerger un précurseur commun pour l'éosinophile et le basophile (Eo/B-CFU), suivi d'une différenciation vers la lignée éosinophile en présence d'IL-5. Ces trois cytokines (IL-3, GM-CSF, et surtout IL-5) jouent un rôle essentiel dans la différenciation, la prolifération, et l'activation des éosinophiles, et exercent un rôle anti-apoptotique en périphérie.

La grande majorité des cas d'hyperéosinophilie peut s'expliquer par la production en excès du facteur de croissance le plus spécifique de l'éosinophile, l'IL-5. L'hyperéosinophilie résulte à la fois d'une stimulation polyclonale de l'éosinophilopoïèse au niveau médullaire et d'une inhibition périphérique de l'apoptose ; elle est dite " **réactionnelle** " ou " **extrinsèque** ". La source

principale de cette cytokine est le lymphocyte T (LT) auxiliaire CD4, de type " TH2 " ³. Les lymphocytes TH2 produisent également l'IL-4 et/ou l'IL-13, qui favorisent la commutation isotypique au sein des lymphocytes B aboutissant à la synthèse d'immunoglobulines de type IgE. Ce profil cytokinique explique l'association fréquente d'une hyperéosinophilie et d'une élévation du taux sérique d'IgE chez les patients atteints de maladies caractérisées par une activation des lymphocytes TH2 (telles que infections parasitaires et diathèses allergiques). D'autres sources cellulaires d'IL-5 pouvant être impliquées dans une hyperéosinophilie réactionnelle incluent les cellules néoplasiques impliquées dans certains cancers solides et dans certaines hémopathies malignes.

A côté des hyperéosinophilies extrinsèques, il existe des situations pathologiques plus rares où la prolifération des précurseurs éosinophiles est monoclonale, suite à une mutation somatique apparue au sein d'une cellule hématopoïétique. On parle alors d'hyperéosinophilie **primaire** ou " **intrinsèque** ", et l'hyperéosinophilie s'inscrit dans le cadre d'une maladie myéloproliférative.

Dégâts occasionnés par les éosinophiles tissulaires en surnombre

Quelle que soit la cause d'une hyperéosinophilie, la présence d'éosinophiles dans différents tissus et organes peut causer des dégâts en raison de leur contenu toxique. L'éosinophile est en effet doté d'une artillerie diversifiée¹, incluant les protéines cationiques MBP, ECP, et *eosinophil derived neurotoxin* (EDN) aux propriétés cytotoxiques entre autres, et de nombreuses enzymes impliquées dans la génération de radicaux libres et de médiateurs lipidiques, dans la digestion du collagène et de l'élastine. L'éosinophile est capable de produire des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 et le TNF- α , ainsi que le TGF- β , qui est impliqué dans la fibrose et le remodelage tissulaire. Lorsque l'éosinophile est activé, ces diverses substances sont synthétisées et libérées dans le tissu environnant, induisant lésions cellulaires, vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, bronchoconstriction, et activation de fibroblastes aboutissant au dépôt excessif de collagène. On considère que le risque de dégâts tissulaires devient significatif au-delà d'un taux sanguin absolu de 1.500/ μl . Les organes cibles principaux sont le cœur, les poumons, la peau, le tube digestif, les systèmes nerveux central et périphérique.

CAUSES D'HYPEREOSINOPHILIE

Une augmentation du taux sanguin d'éosinophiles peut s'observer dans des affections très variées² (tableau 1), dont les plus fréquentes sont de nature allergique dans les pays industrialisés, et parasitaire dans les pays en voie de développement. Ensuite viennent les hyperéosinophilies paraneoplasiques, accompagnant les tumeurs solides et certaines hémopathies malignes. Il devient alors difficile

Tableau 1 : Causes d'hyperéosinophilie.

Maladies associées à une hyperéosinophilie	Maladies médiées par les éosinophiles
<p>Parasitoses (surtout helminthiases)</p> <p>Allergie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atopie - Allergie médicamenteuse <p>Néoplasies</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémopathies malignes <ul style="list-style-type: none"> • Myéloprolifératives (LMC, LMMC-Eo, MS-Eo, LMMA, LMA) • Non-myéloprolifératives (Hodgkin, lymphome B, LCCT, LTP, ATLL, lymphome lymphoblastique T, leucémie lymphoblastique pré-B) - Tumeurs solides (poumon, côlon, col utérin) <p>Maladies systémiques immuno-médiées</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vasculites (Churg-Strauss, Wegener) - Connectivites (arthrite rhumatoïde sévère, dermatomyosite) <p>Infections non-parasitaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - HIV, HTLV - Gale - ABPA - Coccidioidomycose <p>Immunodéficiences</p> <ul style="list-style-type: none"> - Omenn, HyperIgE (Job) <p>Toxique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome éosinophilie-myalgie, huiles toxiques <p>Divers</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance surrénalienne - Embols de cholestérol - Irritation/Irradiation de séreuses - Maladie chronique du greffon contre l'hôte - Psoriasis, Pemphigoïde bulleuse 	<ul style="list-style-type: none"> Pneumonie à éosinophiles (aiguë, chronique) Oesophagite à éosinophiles Gastro-entérite à éosinophiles Fasciite à éosinophiles (Shulman) Cellulite à éosinophiles (Well's) Maladie de Kimura Hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie Cystite à éosinophiles Angioœdème épisodique avec éosinophilie (Gleich) Syndrome hyperéosinophilique idiopathique
<p>LMC : leucémie myéloïde chronique ; LMMC : leucémie myélo-monocytaire chronique ; MS : mastocytose systémique ; LMMA : leucémie myélo-monocytaire aiguë ; LMA : leucémie myéloïde aiguë ; LCCT : lymphome cutané à cellules T ; LTP : lymphome T périphérique ; ATLL : <i>adult T cell leukemia lymphoma</i> ; ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique.</p>	

d'établir un ordre de fréquence pour les causes plus rares d'hyperéosinophilie, que nous énumérons ici sans ordre particulier. Une hyperéosinophilie légère peut s'observer dans certaines maladies assez courantes, telles que l'atopie, le psoriasis et l'arthrite rhumatoïde (tableau 1), et ne nécessite pas nécessairement dans ces contextes une mise au point étiologique étendue. Néanmoins, lorsqu'on est confronté à une hyperéosinophilie modérée ou sévère persistante, une approche systématique du diagnostic différentiel de l'affection causale doit être entreprise.

Allergies médicamenteuses

Les allergies médicamenteuses représentent les causes les plus fréquentes d'hyperéosinophilie dans nos pays. L'importance de l'éosinophilie est très variable mais peut être majeure dans certains cas, dépassant 10.000/ μ l. L'hyperéosinophilie se développe dans les jours ou semaines qui suivent l'introduction du traitement, et peut être asymptomatique ou associée à un tableau clinique de sévérité variable, avec signes généraux, lésions cutanées, adénopathies, atteinte pulmonaire (pneumonie interstitielle d'hypersensibilité), myocardite, vasculite d'hypersensibilité, et/ou cytolysse hépatique. Le DRESS⁴ (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) est une présentation clinique cutanée et systémique qui mérite une prise en charge rapide, afin d'éviter la survenue de complications viscérales graves. Les médicaments pouvant engendrer une hyperéosinophilie appartiennent à des classes très variées, dont il est illusoire de dresser une liste

exhaustive. Cependant, nous soulignons la fréquence ainsi que la gravité potentielle du tableau pouvant être observé avec des anti-épileptiques (carbamazépine et diphénylhydantoïne), certains dérivés antibiotiques (sulfasalazine, salazopyrine), l'allopurinol, la dapsone, la nitrofurantoïne, le méthotrexate. Le diagnostic repose sur une anamnèse fouillée portant sur la chronologie de l'introduction des différents médicaments pris par le patient, et une confrontation avec le taux d'éosinophiles dans les prises de sang antérieures lorsqu'elles sont disponibles. On peut alors restreindre l'éviction à un nombre limité d'agents, ce qui constitue un test diagnostic. Plusieurs semaines d'éviction sont parfois nécessaires avant d'observer une régression de l'hyperéosinophilie et du tableau clinique associé, raison pour laquelle on peut être amené à administrer une corticothérapie de brève durée afin d'accélérer la destruction des éosinophiles. L'interruption définitive d'un médicament responsable d'hyperéosinophilie n'est pas obligatoire, en l'absence d'atteinte viscérale (pulmonaire, cardiaque, rénale).

L'atopie

L'atopie, en particulier dans le cadre d'asthme allergique ou de dermatites atopiques étendues, peut s'accompagner d'une hyperéosinophilie sanguine généralement légère. En cas d'hyperéosinophilie modérée ou sévère accompagnée de manifestations pulmonaires, d'autres diagnostics devront être envisagés, tels que la maladie de Churg-Strauss, l'hypersensibilité médicamenteuse, l'infection

parasitaire, l'aspergillose bronchopulmonaire allergique, la pneumonie (aiguë ou chronique) à éosinophiles, et le syndrome hyperéosinophilique. L'atopie est une affection TH2 typique³, où les LT reconnaissant l'allergène produisent IL-5, IL-4, et IL-13, induisant de la sorte la prolifération réactionnelle de précurseurs éosinophiles, leur activation, et la production d'IgE par les LB de la même spécificité antigénique. La recherche de ces IgE spécifiques d'allergènes fait d'ailleurs partie de la démarche diagnostique (RAST), de même que la démonstration de leur action *in vivo* sur les cellules effectrices de l'inflammation allergique, à travers la réalisation de tests cutanés (*prick-tests*).

Les infections parasitaires

Les infections parasitaires s'accompagnant d'hyperéosinophilie sont essentiellement celles impliquant des helminthes (nématodes, cestodes, trématodes) dont le cycle de maturation inclut un passage et/ou un séjour tissulaire⁵. Les helminthes principalement confinés à la lumière du tractus digestif (*Taenia saginata*) ou localisés dans les organes sous forme enkystée (cysticercose, hydatidose) n'induisent généralement pas d'hyperéosinophilie persistante ; par contre, au moment où la larve pénètre la paroi digestive pour accomplir sa maturation dans les tissus (phase de migration larvaire), ou en cas de rupture de kyste, une hyperéosinophilie transitoire peut être observée. Les infections à protozoaires (telles que la toxoplasmosse, la giardiase, et l'amibiase) ne s'accompagnent pas d'hyperéosinophilie, à l'exception de *Dientamoeba fragilis* et *Isospora belli*.

L'importance de l'éosinophilie est liée à la présence des parasites dans les tissus. Il s'en suit que pour les parasites colonisant les tissus et ceux dont les œufs/larves persistent dans les tissus (*Fasciola hepatica*, *Toxocara*, *Trichinella*, *Schistosoma*), l'hyperéosinophilie peut être chronique, tandis que pour ceux ayant une phase de migration larvaire suivie d'une colonisation de la lumière digestive (*Ascaris*, *Ankylostome*, *Strongyloïdes*), l'ampleur de l'hyperéosinophilie peut varier au cours du temps, dépassant 5.000 éléments/ μ l par moments, pour ensuite se normaliser à d'autres. L'hyperéosinophilie d'origine parasitaire peut également régresser en cas de surinfection bactérienne (la perte de continuité de la muqueuse digestive secondaire à une infestation marquée peut constituer une porte d'entrée pour les BGN, menant à une septicémie), en raison d'une production endogène accrue de GC. Les helminthiases sont généralement accompagnées d'une élévation marquée du taux d'IgE sérique, et une hypergammaglobulinémie polyclonale, puisqu'elles induisent une riposte immunitaire de type TH2. Les symptômes associés à une infection parasitaire sont variables, dépendant du type de parasite (tableau 2), de son cycle d'infestation, et de l'importance de la réaction de l'hôte (hyperéosinophilie, formation de granulomes). L'orientation diagnostique reposera sur la notion de séjour dans une région à endémicité pour le parasite soupçonné, et les signes cliniques associés.

Cependant, certaines helminthiases peuvent se contracter en Europe, et/ou peuvent être paucisymptomatiques. Il est donc recommandé de réaliser des sérologies parasitaires ciblées, ainsi qu'une recherche de parasites dans les selles fraîchement émises (ou dans les urines pour *Schistosoma haematobium*), lors de toute mise au point d'hyperéosinophilie persistante. Les sérologies suivantes seront réalisées pour un patient n'ayant jamais voyagé : *Toxocara canis*, *Trichinella spiralis*, *Fasciola hepatica*, et *Anisakis*. *Ascaris lombricoides* et *Strongyloïdes stercoralis* seront rajoutés à liste pour un patient ayant voyagé autour du bassin méditerranéen. Ce dernier est d'autant plus important à rechercher que l'infection parasitaire peut persister pendant des décades en raison d'auto-infestations répétées du patient atteint, de façon cliniquement assez silencieuse, et que l'administration erronée de GC pour contrôler l'hyperéosinophilie peut résulter en un tableau clinique grave appelé " syndrome d'hyperinfestation ". Ce syndrome potentiellement fatal est caractérisé par un tableau fébrile associé à des signes généraux, suivi d'une faillite multi-organique due à l'infiltration massive des tissus par le parasite, principalement les poumons, le cœur, le foie, et le système nerveux central. Les caractéristiques principales de quelques parasitoses sont énumérées dans le tableau 2.

Les néoplasies solides et hématologiques

Après l'allergie et la parasitose, les néoplasies constituent une cause assez fréquente d'hyperéosinophilie, dépassant parfois la valeur de 5.000/ μ l. Le mécanisme physiopathogénique sous-jacent sera soit extrinsèque (néoplasies solides et hémopathies non-myéloïdes), soit intrinsèque (hémopathies myéloïdes). Pour les **cancers solides**, il s'agit généralement d'adénocarcinomes (cancer pulmonaire, colique, et du col utérin). L'imagerie thoraco-abdominale, ainsi que le PET au fluorodéoxyglucose font partie de l'approche diagnostique d'une hyperéosinophilie persistante, et permettent d'adresser ce volet.

Parmi les hémopathies de la lignée myéloïde, ou **syndromes myéloprolifératifs**, on retrouve une augmentation clonale du taux d'éosinophiles occasionnellement dans les LMC, et régulièrement dans les LMMC, ainsi que dans certaines mastocytoses. Outre ces maladies où l'expansion clonale d'autres types de cellules myéloïdes prédomine, l'hyperéosinophilie clonale peut rentrer dans le cadre d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE), caractérisée par l'expansion prédominante d'éosinophiles matures. La définition récente de l'O.M.S. considère comme LCE toute hyperéosinophilie associée à la présence d'un excès de blastes ou d'une anomalie cytogénétique clonale révélée au caryotype ou par d'autres techniques⁶. Le diagnostic des syndromes myéloprolifératifs repose sur l'hémogramme et la ponction sternale avec caryotype. On cherchera également des anomalies associées telles que l'élévation de la vitamine B12 sérique, les cytopénies, et l'organomégalie.

2 : Quelques parasitoses s'accompagnant d'hyperéosinophilie.

	Pays	Mode de contamination	Manifestations cliniques	Diagnostic	Traitement	Commentaires
ose a canis >	Cosmopolite	Ingestion de larves (excréments de chiens) → circulation portale puis générale → tissus	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre, lésions cutanées, prurit • Larva migrans viscéral : dyspnée, toux, Hmég, troubles visuels ; parfois atteinte cœur ou SNC 	Sérologie, démonstration de larves dans tissus biopsiés	Auto-résolutif ; albendazole, mebendazole dans cas sévères	<ul style="list-style-type: none"> • Concernés atteints de • Granulose éosinophilie infestés
ose (la spiralis)	Cosmopolite (Europe Centrale, Asie, Am. du Sud ++)	Ingestion de larves dans viande contaminée (porc) → traversent muqueuse intest. → circulation → muscles (enkystés)	<ul style="list-style-type: none"> • Phase intestinale → signes digestifs • Phase musculaire → douleur, faiblesse, fièvre, œdème périorbitaire (insuff respi si atteinte diaphragme) 	Sérologie ; démonstration de larves enkystées dans muscle biopsié	Auto-résolutif ; albendazole, mebendazole dans cas sévères	<ul style="list-style-type: none"> • Élément • Pas de myocarde myocardi
ose (ides)	Tropiques ++, Méditerranée	Ingestion d'aliments/eau contaminés par œufs (excréments humains) → larves traversent paroi digestive → poumons → déglutis	<ul style="list-style-type: none"> • Migration larvaire → syndrome de Loffler (dyspnée, toux, infiltrats pulmonaires) • Inconfort abdo, anorexie, obstruction intestinale (vers adultes) • Obstruction voies biliaires, pancréatiques 	Sérologie ; détection œufs dans selles (expectos)	Albendazole, mebendazole	<ul style="list-style-type: none"> • Plus fréq enfants • Eosinop disparaître adultes an lumière di
oidose ou ose (loides is)	Tropiques, Méditerranée	Pénétration transcutanée (sol contaminé par excréments) → circulation → poumons → déglutis	<ul style="list-style-type: none"> • Migration larvaire → Larva currens (peau) ; syndrome de Loffler (dyspnée, toux, infiltrats) • Phase digestive → douleur abdo, diarrhée 	Sérologie ; détection larves dans selles	Ivermectine	<ul style="list-style-type: none"> • Auto-inf peuvent p péri-anale digestive) • Risque c chez suje immunodé de glucoc
omiose (oma le)	Moyen Orient, Afr. du Nord, Inde, (Europe du Sud)	Ingestion de larves OU pénétration transcutanée (sol contaminé par excréments) → circulation → poumons → déglutis	<ul style="list-style-type: none"> • Signes digestifs (nausées, douleur, abdo, diarrhée) • Syndrome de Loffler (plus rare) • Signes liés à l'anémie et la carence protéique (fatigue) 	Détection œufs dans selles	Albendazole, mebendazole	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie carence p • Larves p quiescent (pénétrati
eria , (malayi)	Afrique, Asie, Inde, Iles du Pacifique, Am du Sud	Piqûre de moustique → dépôt de larves dans peau → circulation lymphat → maturation en adultes → naissance microfilaires → sang	<ul style="list-style-type: none"> • Inflammation et fibrose des vaisseaux lymphatiques (adénolymphangites aiguës, lymphoedème) • Réponse immune contre microfilaires dans vx pulm (toux, dyspnée) 	Sérologie ; détection microfilaires dans sang (test de Knott) ; tests antigéniques	Diethylcarbamazine (parfois combiné avec ivermectine ou albendazole)	<ul style="list-style-type: none"> • Requier dans régi • Cause d pulmonair
omiose, se (soma , atobium)	Afrique, Moyen Orient, Am. du Sud, Inde	Contact eau douce → pénétration transcutanée de larves → circulation → maturation dans foie → adultes dans veines mésent (SM) ou plexus vésical (SH)	Réaction immune granulomateuse et fibrose autour des œufs dans foie, tube digestif, vessie, uretères → HSmég, HT portale, douleur abdo, diarrhée (sanglante), hématurie /pollakiurie, cancer vessie/foie	Sérologie ; œufs dans urines (SH), selles (SM), ou biopsies (rectum, vessie, foie)	Praziquantel	<ul style="list-style-type: none"> • Phase d escargot t infectants) • Embolis artérioles porto-syst • Fièvre de voyageurs

Distomatose hépato-biliaire (Fasciola hepatica)	Cosmopolite	Ingestion de plantes aquatiques contaminées par larves (cresson) → traverse paroi digestive → adultes dans voies biliaires	<ul style="list-style-type: none"> Phase aiguë : fièvre, urticaire, douleur abdo, Hmég, nausées Phase chronique : ictère, cholangite Rares atteintes extra-hépat 	Sérologie ; détection œufs dans selles, bile	Triclabendazole	<ul style="list-style-type: none"> Développement larves dans moutons et vaches, puis dans escargots CT foie : traces sinueuses (migration de l'adulte)
Paragonimose (Paragonimus westermani)	Asie, Inde (Extrême Orient)	Ingestion de crustacés d'eau douce, contenant larves → traverse paroi digestive → cavité péritonéale → diaphragme → poumons → adultes pondent œufs dans bronches	<ul style="list-style-type: none"> Phase aiguë : douleur abdo, diarrhée, urticaire Manifestations pulmonaires dominent : pleurésie, hémoptysies, toux, fièvre Parfois migration extra-pulmonaire (cerveau, abdomen, tissu sous-cutané) 	Sérologie ; détection œufs dans selles, expectos, liquide pleural	Praziquantel, triclabendazole	Parfois migration adultes vers sites extra-pulmonaires

Une hyperéosinophilie réactionnelle peut s'observer dans le cadre de **maladies lymphoprolifératives malignes**, principalement celles affectant les LT⁶. Il s'agit de lymphomes T, notamment les lymphomes cutanés à cellules T (Mycosis fungoides, syndrome de Sézary) et les lymphomes T périphériques, les lymphomes T angioimmunoblastiques, ainsi que d'ATLL (*adult T cell leukemia/lymphoma*), une complication rare de l'infection par HTLV-I (tableau 1). Les LT transformés sont capables de produire des cytokines TH2, notamment l'IL-5, expliquant l'hyperéosinophilie secondaire parfois massive. Les complications de celle-ci peuvent dominer le tableau clinique, à tel point qu'elles peuvent précéder le diagnostic de la maladie lymphoproliférative. Dans ces affections, un contingent de LT malins peut se retrouver dans la circulation ; il convient de réaliser une phénotypage lymphocytaire (rapport CD4/CD8, recherche de cellules de Sezary porteuses du phénotype CD3+CD4+CD7-CD45RO+) et une recherche de clonalité T sur sang périphérique, par l'étude du réarrangement des gènes des récepteurs T. Chez des patients présentant des lésions cutanées (érythrodermie, nodules, lésions eczématisées) ou des adénopathies, l'examen histologique couplé à l'immunophénotypage et l'étude du réarrangement TCR permettent d'asseoir le diagnostic. Enfin, outre les LT malins, d'autres types cellulaires peuvent produire des cytokines TH2 et causer une hyperéosinophilie, comme les cellules de Reed-Sternberg dans le lymphome de Hodgkin.

Quelques causes plus rares d'hyperéosinophilie, où l'éosinophile joue un rôle central dans la pathogenèse

La **maladie de Churg-Strauss**⁷ est une affection rare qui doit être évoquée devant un asthme de sévérité croissante évoluant depuis quelques années en présence d'une hyperéosinophilie progressive, dépassant les valeurs acceptables pour un asthme allergique (généralement bien au-delà de 1.000/ml). Ce tableau s'associe à une sinusite généralement étendue, et ultérieurement un tableau vasculitique (le plus souvent, lésions cutanées urticariennes et/ou purpuriques, mono- ou poly-névrite, atteinte des vaisseaux mésentériques avec douleur abdominale) avec apparition de lésions pulmonaires parenchymateuses (verre dépoli) à la tomographie. Au plan histologique, elle est caractérisée par des lésions granulomateuses riches en éosinophiles et des lésions vasculitiques nécrotiques. Lorsque la vasculite se développe, on assiste à l'apparition d'un syndrome inflammatoire qui accompagne l'hyperéosinophilie parfois sévère ; l'élévation des IgE est fréquente ; la présence d'ANCA est inconstante (environ la moitié des cas).

L'**aspergillose bronchopulmonaire allergique**⁸ (ABPA) est une autre cause d'hyperéosinophilie associée à un tableau clinique dominé par des manifestations respiratoires. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité mixte contre l'Aspergillus inhalé, avec activation de lymphocytes TH2 et production d'IgE spécifiques, qui se développe plus volontiers chez des sujets asthmatiques ou des patients atteints de mucoviscidose. On retrouve l'Aspergillus dans des bouchons muqueux obstruant les bronchioles, qui sont entourées d'un infiltrat inflammatoire composé de LT, d'éosinophiles et de plasmacytes. Cliniquement, la pyrexie, la dyspnée, et la toux sont associées à des infiltrats pulmonaires migrants ; plus tard, apparaissent des bronchiectasies centrales, prédominant au niveau des lobes supérieurs. Le diagnostic repose sur la détection de précipitines anti-Aspergillaires et d'IgE anti-Aspergillus, la positivité de *prick-tests* pour des antigènes d'Aspergillus, l'élévation du taux sérique d'IgE totales, et sur le tableau radiologique caractéristique (bouchons muqueux, bronchiectasies centrales).

Les " syndromes hyperéosinophiliques ", ou maladies idiopathiques à éosinophiles

Le concept de syndrome hyperéosinophilique (SHE) est né de l'observation faite il y a 40 ans qu'une élévation significative et persistante du taux d'éosinophiles peut occasionner des dégâts importants multi-systémiques liés à la présence d'éosinophiles dans les tissus, et ce en l'absence de cause

identifiable d'hyperéosinophilie⁹. Chusid *et al.*¹⁰ ont élaboré les critères diagnostiques de ce syndrome en 1975, fixant l'hyperéosinophilie à une valeur > 1.500/ μ l et la durée à > 6 mois consécutifs. Cette définition précise a permis de conduire des études de cohorte, qui ont démontré le caractère extrêmement hétérogène de cette affection rare en termes du spectre et de la fréquence des complications cliniques, du pronostic, et de la réponse à différents traitements¹¹⁻¹⁴. En effet, les organes cibles potentiels d'une hyperéosinophilie marquée et prolongée sont multiples, incluant le cœur, les poumons, la peau, le tube digestif, et les systèmes nerveux central et périphérique (tableau 3). Cependant, le cours naturel de la maladie n'est pas le même pour tous les patients ; le type d'organe atteint est variable d'un patient à l'autre, et si on considère la population SHE dans son ensemble, la sévérité des complications n'est pas corrélée à l'importance de l'hyperéosinophilie. Il n'existe à l'heure actuelle aucun marqueur permettant de prédire la nature et/ou la sévérité des complications qui surviendront chez un patient donné, et donc de choisir un traitement adapté au niveau de risque individuel.

Des progrès récents dans la compréhension de la pathogenèse du SHE ont permis de définir des " variantes " de ce syndrome, au sein desquelles la présentation clinique est plus homogène. La description détaillée de ces variantes dépasse le cadre de ce manuscrit, et a fait l'objet de plusieurs revues

récentes^{15,16}. Très brièvement, le concept d'hyperéosinophilie intrinsèque *versus* extrinsèque sous-tend les deux variantes pathogéniques actuellement bien définies.

Premièrement, un groupe a démontré l'existence, chez certains patients répondant aux critères diagnostiques de Chusid, d'une délétion interstitielle " cryptique " (invisible au caryotype) sur le chromosome 4q qui résulte en la fusion de deux gènes distants de 800 kb, FIP1L1 et PDGFRA¹⁷. La protéine de fusion FIL1L1-PDGFRA possède une activité tyrosine kinase autonome, responsable de la prolifération clonale incontrôlée des éosinophiles. Elle est extrêmement sensible à l'activité inhibitrice du Glivec®, un inhibiteur de tyrosine kinase bien connu dans le traitement de la LMC associée à la fusion bcr-abl. Les patients sont majoritairement de sexe masculin, présentent souvent une organomégalie associée (foie et/ou rate), et sont plus à risque de développer une fibrose sous-endocardique responsable d'une cardiopathie restrictive et/ou d'une atteinte valvulaire^{17,18}. L'atteinte cardiaque, ainsi que l'évolution possible vers une leucémie aiguë avec excès de blastes, rendent compte du pronostic défavorable de cette variante. Biologiquement, l'hyperéosinophilie (constituée d'éosinophiles d'apparence normale) est associée à une élévation fréquente du taux de vitamine B12 sérique, et dans certains cas une anémie, une thrombopénie et/ou des formes jeunes myéloïdes circulantes. La moelle montre

Tableau 3 : Complications du syndrome hyperéosinophilique.

Complications cliniques	Caractéristiques immuno-hématologiques
<p>Cardiaques (> 50 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nécrose myocardique aiguë - Thrombose pariétale - Fibrose sous-endocardique, cardiomyopathie restrictive <p>Muco-cutanées (> 50 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eczéma, lésions prurigineuses papulo-nodulaires - Urticaire, angioedème - Erythrodermie - Ulcérations muqueuses (bouche, nez, pharynx, génital) <p>Neurologiques (> 50 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Encéphalopathie diffuse - Thrombose sinus intracrânien (hypercoagulabilité) - AVC embolique, accident ischémique transitoire (thrombus intracardiaque) - Polyneuropathie sensitive/motrice, mononévrite multiplex <p>Pulmonaires (> 40 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toux sèche chronique - Syndrome obstructif, dyspnée paroxystique - Infiltrats interstitiels - Syndrome restrictif, fibrose pulmonaire - ARDS <p>Digestives et hépatiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastro-entérite à éosinophiles - Ascite - Hépatite chronique - Hépatomégalie - Cholangite à éosinophiles <p>Oculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anomalies de la choroïde <p>Rhumatologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arthralgies, myalgies - Téo-synovite à éosinophiles <p>Vasculaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thromboses microvasculaires, nécrose digitale <p>Urinaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cystite à éosinophiles 	<p>Hématologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Splénomégalie (40 %), adénopathies - Hyperleucocytose - Anémie, thrombopénie - Formes jeunes myéloïdes circulantes - Augmentation vitamine B12 sérique - Score phosphatase alcaline leucocytaire perturbé - Moelle : augmentation lignée éosinophile, déplacement gauche précurseurs myéloïdes <p>Immunologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation taux IgE sérique - Hypergammaglobulinémie polyclonale

un excès d'éosinophiles à différents stades de maturation, sans excès de blastes, et les biopsies osseuses révèlent parfois une myélofibrose associée. Le diagnostic repose sur la démonstration soit du gène de fusion par RT-PCR, soit de la disparition d'un gène situé entre les deux gènes fusionnés (CHIC2) par FISH¹⁹ ; bien que ces analyses ne soient pas encore commercialisées, elles sont disponibles dans un nombre croissant de laboratoires de cytogénétique. Au plan de la sémantique, cette variante répond aux critères définis par l'O.M.S. des LCE, et une fois diagnostiquée, ne devrait plus être qualifiée de SHE⁶. Cependant, pour des raisons pratiques, notamment l'établissement d'un algorithme pour l'approche raisonnée d'une hyperéosinophilie d'étiologie inconnue, de nombreux experts maintiennent cette affection sous le parapluie des " syndromes hyperéosinophiliques ". Cette variante représente approximativement 10 % des patients répondant aux critères de Chusid.

Dans l'autre variante du SHE, appelée variante lymphocytaire, l'hyperéosinophilie est secondaire à la surproduction d'IL-5 par des LT¹⁵. Ces derniers sont souvent monoclonaux et porteurs de phénotypes de surface aberrants, le plus souvent CD3-CD4^{20,21}, mais aussi CD3+CD4-CD8- ou CD4+CD7²². Ici, il n'y a pas de prédominance d'un sexe sur l'autre, les complications cardiaques sont exceptionnelles, tandis que l'atteinte cutanée est quasi systématique : prurit, eczéma, urticaire, angioedème. Le pronostic à court terme est donc bien meilleur que celui de la variante FIP1L1-PDGFR, mais certains patients évoluent vers un lymphome T périphérique plusieurs années après le diagnostic de SHE. Biologiquement, l'élévation du taux d'IgE sériques est fréquente, et on peut observer une hypergammaglobulinémie polyclonale. La moelle contient un excès d'éosinophiles d'aspect normal, comparable à ce qu'on observe dans toute d'hyperéosinophilie réactionnelle. Le diagnostic repose sur la détection d'une population de LT porteuse d'un phénotype anormal décrit et la démonstration de sa clonalité, et ce dans le sang périphérique, la moelle, la peau, et/ou un ganglion. Par ailleurs, au plan plus expérimental, le diagnostic est conforté par la démonstration que ces LT produisent des cytokines Th2. On estime que cette variante représente environ 15 % des patients ayant un SHE. Pour la majorité des patients atteints du SHE, les mécanismes pathogéniques sous-jacents restent donc inconnus.

A côté du SHE, il existe des affections spécifiques d'organes et médiées par les éosinophiles, telles que la pneumonie chronique à éosinophiles (ou maladie de Carrington), la gastro-entérite à éosinophiles, la fasciite à éosinophiles, et l'angioedème épisodique avec éosinophilie (tableau 1). Bien que leur étiologie soit inconnue, elles sont exclues de la définition classique du SHE, notamment en raison de l'absence de ciblage " systémique " par les éosinophiles. Il apparaît actuellement que, d'une part, certains patients se présentant initialement avec une atteinte spécifique d'organe peuvent évoluer ultérieurement vers un tableau plus systémique

justifiant que le diagnostic soit revu vers celui de SHE, et d'autre part, les mécanismes pathogéniques sous-jacents rejoignent dans certains cas ceux d'une variante définie du SHE (par exemple, dans certains cas d'angioedème épisodique, on retrouve des LT CD3-CD4+ producteurs d'IL-5). La définition du SHE est donc actuellement en pleine révision, intégrant les avancées pathogéniques, l'évolution des techniques paramédicales pour la mise au point étiologique d'une hyperéosinophilie, et la reconnaissance par les experts de la nécessité d'abaisser rapidement le taux d'éosinophiles, et ce afin d'éviter la survenue de complications potentiellement irréversibles voire létales. Le critère de durée (6 mois) n'est plus retenu, et on parle actuellement des syndromes hyperéosinophiliques²³, englobant les variantes FIP1L1-PDGFR et lymphocytaire, les formes encore idiopathiques incluant les affections spécifiques d'organes, et quelques entités cliniques plus rares telles que le SHE familial, et la forme dite bénigne en raison de l'absence de dégâts tissulaires malgré une hyperéosinophilie marquée.

APPROCHE PRATIQUE D'UNE HYPEREOSINOPHILIE

Bien entendu, le choix d'un traitement approprié pour contrôler une hyperéosinophilie requiert au préalable une mise au point rigoureuse de l'étiologie sous-jacente. Il convient également de rechercher les complications de l'hyperéosinophilie en tant que telle (atteinte cardiaque, pulmonaire, etc.) en cas de suspicion clinique. Une fois le diagnostic étiologique posé, le traitement de l'affection sous-jacente s'accompagne classiquement d'une régression de l'hyperéosinophilie (par exemple : traitement antiparasitaire, arrêt d'un médicament responsable d'allergie, chimiothérapie adaptée pour une néoplasie). Dans certains cas, l'hyperéosinophilie et/ou les complications de celle-ci sont telles qu'on ne peut pas se permettre d'attendre la résolution de sa cause, notamment dans le cadre d'allergies médicamenteuses sévères, ou de néoplasies. On peut alors recourir à des GC, généralement à la dose de 1 mg/kg/j prednisone (PDN)-équivalent. Dans le cas particulier des lymphomes où les GC font partie des schémas de chimiothérapie, la dose peut être augmentée les premiers jours pour contrôler l'hyperéosinophilie.

Enfin, le traitement des hyperéosinophilies idiopathiques peut être résumé comme suit. L'inhibiteur de tyrosine kinase, imatinib mesylate (Glivec®), est le traitement de première ligne pour la variante FIP1L1-PDGFR (dose recommandée 100-400 mg/j), avec une réponse spectaculaire dès les premiers jours du traitement^{17,24}. En cas de cardiopathie avérée ou soupçonnée, on recommande d'administrer des GC pendant les premiers jours du traitement afin d'éviter le développement d'insuffisance cardiaque aiguë, une complication rapportée chez deux patients²⁵, vraisemblablement due à la libération massive de granules cytotoxiques par les éosinophiles détruits.

Pour toutes les autres formes de SHE, les GC sont utilisés en première ligne²³, généralement à la dose de 1 mg/kg/j PDN-équivalent, à adapter rapidement en fonction de la réponse biologique et des complications cliniques. Le choix de la dose d'entretien chez les répondeurs repose sur un suivi rapproché du patient, permettant de contrôler la maladie tout en réduisant au minimum les effets secondaires du traitement. Chez les non-répondeurs, ainsi que chez les répondeurs dont la stabilisation requiert une dose inacceptable de GC, on passe aux agents de deuxième ligne. Parmi ces derniers, l'hydroxyurée (1-2 g/j) et l'interféron-alpha (7-14 MU/sem) sont utilisés depuis longtemps avec une efficacité inconstante²³. Tout récemment, un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-5, le mepolizumab, a fait l'objet de la première étude clinique randomisée contre placebo conduite pour cette affection²⁶ ; cette étude a démontré l'efficacité supérieure du mepolizumab en tant qu'agent d'épargne cortisonique chez des patients cortico-dépendants, avec une incidence d'événements indésirables comparables au placebo. L'arrêt complet et durable de la corticothérapie au cours de l'étude a été possible chez 47 % des patients sous mepolizumab *versus* 5 % de patients sous placebo, ce qui représente une avancée significative en termes de toxicité liée au traitement. Cependant, le mepolizumab n'est pas encore agréé par les agents régulateurs tels que la FDA, et sa toxicité à plus long terme reste inconnue.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rothenberg ME, Hogan SP : The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006 ; 24 : 147-74
2. Causes of eosinophilia. *uptodate.com*, 2006. (Accessed 2006)
3. Romagnani S : Th1 and Th2 in human diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 1996 ; 80 (3 Pt 1) : 225-35
4. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC : Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms : DRESS). *Sem Cutan Med Surg* 1996 ; 15 : 250-7
5. Leder K, Weller PF : Eosinophilia and helminthic infections. *Baillieres Best Pract Res* 2000 ; 13 : 301-17
6. Fletcher S, Bain B : Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2007 ; 14 : 37-42
7. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L : Churg-Strauss syndrome. *Current Opin Rheumatol* 2007 ; 19 : 25-32
8. Tillie-Leblond I, Tonnel AB : Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005 ; 60 : 1004-13
9. Hardy WR, Anderson RE : The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med* 1968 ; 68 : 1220-9
10. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM : The hypereosinophilic syndrome : analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975 ; 54 : 1-27
11. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH : NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982 ; 97 : 78-92
12. Lefebvre C, Bletry O, Degoulet P *et al.* : Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1989 ; 140 : 253-7
13. Parrillo JE, Fauci AS, Wolff SM : Therapy of the hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1978 ; 89 : 167-72
14. Spry CJ, Davies J, Tai PC, Olsen EG, Oakley CM, Goodwin JF : Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *Q J Med* 1983 ; 52 : 1-22
15. Roufosse F, Cogan E, Goldman M : Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007 ; 27 : 389-413
16. Bain BJ, Fletcher SH : Chronic eosinophilic leukemias and the myeloproliferative variant of the hypereosinophilic syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007 ; 27 : 377-88
17. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J *et al.* : A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1201-14
18. Vandenberghe P, Wlodarska I, Michaux L *et al.* : Clinical and molecular features of FIP1L1-PDFGRA (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia* 2004 ; 18 : 734-42
19. Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR *et al.* : CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR4 fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003 ; 102 : 3093-6
20. Cogan E, Schandene L, Crusiaux A, Cochaux P, Velu T, Goldman M : Brief report : clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 535-8
21. Roufosse F, Schandene L, Sibille C *et al.* : Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2000 ; 109 : 540-8
22. Simon HU, Plotz SG, Dummer R, Blaser K : Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1112-20
23. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ *et al.* : Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes : a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 117 : 1292-302
24. Klion AD, Robyn J, Akin C *et al.* : Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004 ; 103 : 473-8
25. Pitini V, Arrigo C, Azzarello D *et al.* : Serum concentration of cardiac Troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. *Blood* 2003 ; 102 : 3456-7
26. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE *et al.* : Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1215-28

Correspondance et tirés à part :

F. ROUFOSSE
Hôpital Erasme
Département de Médecine Interne
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : froufoss@ulb.ac.be

Travail reçu le 16 mai 2008 ; accepté dans sa version définitive le 13 juin 2008.