

## Développement, tableau clinique, formes, procédure, traitement

# Hyperéosinophilie

Urs Steiner<sup>a</sup>, Axel Rüfer<sup>b</sup>, Michael Fricker<sup>c,d</sup>, Arthur Helbling<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Immunologie, UniversitätsSpital Zürich

<sup>b</sup> Abteilung Hämatologie, Luzerner Kantonsspital

<sup>c</sup> Allergologisch-Immunologische Poliklinik, Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie, Inselspital Bern

<sup>d</sup> Praxisgemeinschaft, Mörigen

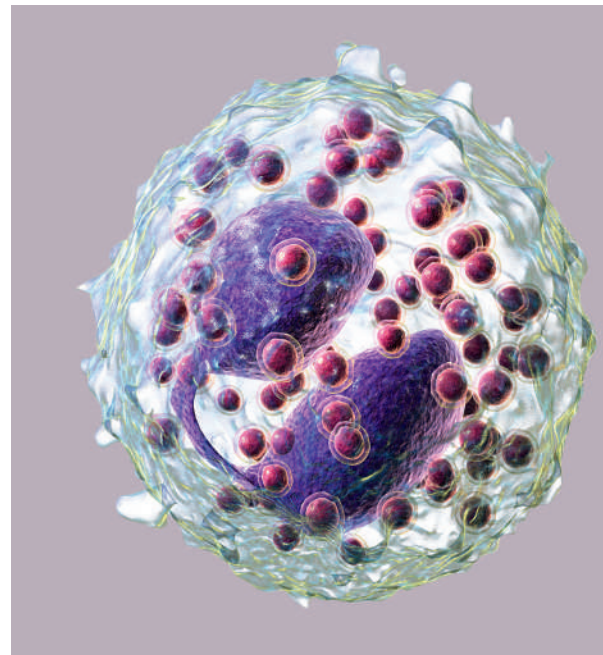
## Croissance et développement des granulocytes éosinophiles

Les granulocytes éosinophiles ont été découverts et décrits par Paul Ehrlich en 1879 au moyen d'une coloration à l'éosine. Dans le sang périphérique, les éosinophiles constituent 1 à 5% des leucocytes. Leur nombre est soumis à un rythme circadien, avec une baisse tôt le matin et en fin d'après-midi, en fonction du taux de cortisol dans le sang.

La production et le développement éosinophiles au sein de la moelle osseuse à partir de cellules progénitrices multipotentes sont contrôlés et dirigés par des facteurs de transcription et de croissance, parmi lesquels les interleukines (IL) 5 et 3 ainsi que le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF, ou *granulocyte-monocyte-colony-stimulating factor*) sont aujourd'hui établis comme les principaux. Les cytokines susnommées sont en grande partie formées par les lymphocytes T activés, les mastocytes, les cellules stromales tissulaires et par les éosinophiles eux-mêmes [1]. L'IL-5 et l'éotaxine jouent un rôle essentiel dans la mobilisation des éosinophiles de la moelle osseuse vers le sang. La durée de transit des éosinophiles dans le sang jusqu'à leur arrivée dans les tissus (peau, tractus respiratoire, tractus gastro-intestinal, rate, ganglions lymphatiques, thymus, utérus), où ils peuvent rester plusieurs semaines, est d'environ 12 heures. La mise en évidence d'éosinophiles dans le sang n'est pas pathognomonique. C'est la valeur absolue qui est déterminante pour l'évaluation d'une éosinophilie, et non la valeur relative. La plage supérieure de la norme du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique est, en fonction des laboratoires, de 0,35–0,7 G/l. En cas de valeurs excédant la plage supérieure de la norme, on parle d'éosinophilie de degré léger (<1,5 G/l), modéré (1,5 à 5 G/l) et sévère (>5 G/l). Les éosinophiles ont la faculté de phagocyter les protozoaires, les champignons et les bactéries et ils sont impliqués dans la co-régulation des actions allergiques/immunologiques telles que la réaction tardive d'asthme, de rhinite allergique ou de dermatite atopique.



Urs Steiner



## Tableau clinique de l'éosinophilie

Le tableau clinique d'une éosinophilie est très hétérogène et dépend du degré d'activation des éosinophiles et de l'organe touché par l'infiltration d'éosinophiles. Les patients atteints d'éosinophilie peuvent ne présenter aucun symptôme pendant de longues années et, en fonction de l'organe infiltré, ne développer des symptômes que progressivement. Les lésions ou dysfonctionnements organiques sont la conséquence des nombreux médiateurs et cytokines pro-inflammatoires sécrétés par les éosinophiles activés. Les protéines basiques spécifiques aux éosinophiles telles que la protéine cationique de l'éosinophile (ECP), la peroxydase de l'éosinophile (EPO), les protéines basiques majeures de l'éosinophile (MBP1 et 2) et la neurotoxine dérivée de l'éosinophile (EDN) ont un effet toxique direct sur les cellules et micro-organismes et elles activent les cellules, notamment de l'endothélium, ainsi que les thrombocytes. Presque tous les organes peuvent être infiltrés par des éosinophiles. Le plus souvent, il s'agit

**Tableau 1:** Définition et classification de l'hyperéosinophilie (HE) et du syndrome hyperéosinophilique (SHE); adapté selon [3].

Eosinophilie sanguine	Norme supérieure (0,35–0,7)–1,5 G/l
Hyperéosinophilie (HE)	>1,5 G/l dans deux mesures réalisées en l'espace de 4 semaines
HE familiale (HE <sub>FA</sub> )	Pathogenèse indéterminée
HE inexpliquée (HE <sub>I</sub> )	Aucune cause trouvée
HE primaire (clonale/néoplasique) (HE <sub>N</sub> )	Formes d'HE myéloprolifératives ou lymphoprolifératives
HE secondaire/réactionnelle (HE <sub>R</sub> )	HE non clonale
Syndrome hyperéosinophilique (SHE)	HE avec atteinte organique

de la peau (eczéma), des voies respiratoires (rhino-sinusite, asthme), du tractus gastro-intestinal (œsophagite, entérite), du cœur (péri-myocardite/fibrose) et du système nerveux (neuropathie, mononévrite). Le système de coagulation peut également être activé, ce qui entraîne une augmentation de la propension à la thrombose pouvant aller jusqu'au développement d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

### Formes et signification de l'éosinophilie

Une éosinophilie peut survenir de manière passagère, périodique ou chronique. Lorsqu'une éosinophilie supérieure à 1,5 G/l est constatée deux fois en l'espace de 4 semaines dans le sang périphérique ou lorsque des éosinophiles sont mis en évidence dans les tissus, on parle alors d'hyperéosinophilie (HE). Il existe quatre types d'hyperéosinophilie: l'hyperéosinophilie secondaire/réactionnelle (HE<sub>R</sub>), l'hyperéosinophilie inexpliquée (HE<sub>I</sub>), la très rare hyperéosinophilie familiale (HE<sub>F</sub>), dont la cause génétique est indéterminée, et l'hyperéosinophilie primaire d'origine clonale/néoplasique (HE<sub>N</sub>). En présence de l'une de ces formes d'hyperéosinophilie avec des lésions organiques induites par des éosinophiles, on parle de syndrome hyperéosinophilique (SHE). S'il est impossible d'identifier la cause du SHE, celui-ci est défini comme idiopathique [2]. Comme pour d'autres pathologies dont les causes sont incertaines, le développement du diagnostic permet de plus en plus fréquemment d'attribuer l'hyperéosinophilie à un sous-type, avec modification continue de la subdivision (tab. 1).

#### Hyperéosinophilie inexpliquée

Les patients atteints d'HE<sub>I</sub> ne présentent aucun symptôme lié à l'hyperéosinophilie et aucune cause n'est déterminable. Chez ces patients, un contrôle clinique

régulier est pourtant essentiel, car il est possible qu'une atteinte des organes se développe même après plusieurs années, ou que la cause s'avère être d'origine hémato-logique ou auto-immune.

#### Hyperéosinophilie secondaire/réactionnelle

La plupart des éosinophilies sont de forme réactionnelle/secondaire (HE<sub>R</sub>) et surviennent à la suite d'allergies, de réaction médicamenteuses, de dermatoses (dermatite atopique), de parasitoses (principalement d'organismes endoparasitaires pluricellulaires tels que les helminthes), de collagénoses (par ex. lupus érythémateux systémique), de vascularites (par ex. polyangéite granulomateuse, granulomateuse éosinophilique avec polyangéite) ou de pneumopathies éosinophiles (par ex. pneumonie éosinophile idiopathique aiguë ou chronique, aspergillose broncho-pulmonaire allergique); elles peuvent également survenir dans le cadre de processus malins. Il s'agit là principalement de néoplasies hématologiques telles que le lymphome de Hodgkin, le lymphome à cellules T ou la leucémie aiguë lymphoblastique. Mais les tumeurs solides peuvent, elles aussi, induire une éosinophilie. Alors que, à l'échelle mondiale, la cause principale de l'éosinophilie réside dans les parasitoses (souvent endémiques), elle réside sous nos latitudes dans soit les maladies allergiques (rhinite allergique, asthme allergique ou asthme professionnel) soit les réactions médicamenteuses. Dans de très rares cas, les patients atteints d'éosinophilie et d'angio-œdèmes réguliers peuvent se voir diagnostiquer un syndrome de Gleich.

En cas d'hyperéosinophilie accompagnée d'altérations cutanées eczémateuses ou partiellement pustuleuses et d'infections répétées dès l'enfance, il est nécessaire d'envisager une défaillance immunitaire telle que, entre autres, le syndrome hyper-IgE, à l'origine duquel se trouve une mutation du gène STAT3, le syndrome d'Omenn, dans le cadre duquel une mutation du gène RAG1/2 est souvent mise en évidence, ou encore le syndrome de Wiskott-Aldrich, induit par une mutation du gène WAS sur le chromosome X.

#### Formes primaires/clonales de l'hyperéosinophilie

Si aucune cause secondaire n'est trouvée, il convient d'exclure une hyperéosinophilie primaire/clonale (HE<sub>N</sub>). On distingue les formes myéloprolifératives (M-HE) des formes lymphocytaires (L-HE). Des néoplasies myéloïdes telles que la mastocytose systémique (MS), la leucémie myéloïde chronique (LMC), la leucémie myéloïde aiguë (LMA), le syndrome myélodysplasique (SMD) ou la leucémie myéomonocytaire chronique (LMMC) peuvent s'accompagner d'hyperéosinophilie. D'autres

formes myéloïdes de l'hyperéosinophilie peuvent être induites par des protéines de fusion avec activité tyrosine kinase consécutive permanente, causée par des gènes de fusion tels que FIP1L1-PDGFR-alpha/-bêta ou par le gène du *récepteur du facteur de croissance des fibroblastes FGFR1*. S'il est impossible d'attribuer l'hyperéosinophilie myéloïde à l'une des formes citées ci-dessus, on parle alors de leucémie éosinophile chronique, sans autre spécification (LEC, SAS). La plupart du temps, l'éosinophilie de forme M-HE s'accompagne d'une spléno/hépatomégalie, et les examens de laboratoire révèlent souvent des taux élevés de vitamine B<sub>12</sub> et de tryptase.

**Tableau 2:** Diagnostic différentiel de l'éosinophilie.

#### Eosinophilie réactionnelle/secondaire

- Infection protozoaire/helminthique
- Allergies
- Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)
- Réaction médicamenteuse
- Eczéma atopique
- Maladie du greffon contre l'hôte
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- Collagénoses
- Vascularites
- Lymphome de Hodgkin
- Lymphome à cellules B ou T
- Leucémie
- Histiocytose langerhansienne
- Tumeurs solides
- Pneumonie éosinophile (chronique/aiguë)
- Syndrome hyper-IgE
- Syndrome d'Omenn
- Syndrome de Gleich (angio-œdème épisodique et éosinophilie)

#### Formes primaires/clonales pouvant accompagner l'hyperéosinophilie

- Leucémie myéloïde aiguë
- Néoplasies myéloprolifératives
  - Leucémie myéloïde chronique (LMC)
  - Maladie de Vaquez
  - Myélofibrose primaire
  - Thrombocytémie essentielle
  - Leucémie éosinophile chronique
  - Mastocytose systémique
  - Néoplasie myéloproliférative (sans autre spécification)
- Syndrome myélodysplasique (SMD)
- Formes myéloprolifératives de l'hyperéosinophilie
  - Avec anomalies des gènes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1
- Formes lymphocytaires de l'hyperéosinophilie
  - Populations aberrantes de cellules T, le plus souvent CD3<sup>-</sup>/CD4<sup>+</sup>

Typiquement, ce sont des hommes âgés de 20 à 50 ans qui en sont touchés.

En ce qui concerne l'hyperéosinophilie de forme lymphocytaire (L-HE), il s'agit d'un processus combiné clonal et réactionnel. Au cours de ce processus, des clones de lymphocytes T anormaux, présentant souvent un phénotype CD3<sup>-</sup>/CD4<sup>+</sup>, induisent une maturation accrue des précurseurs éosinophiles et un allongement de survie des éosinophiles matures suite à la sécrétion de cytokines éosinophilopoïétiques. La stimulation des cellules B peut entraîner une hypergamma-globulinémie polyclonale. Habituellement, les patients présentent initialement des symptômes cutanés. Il est possible que les cellules T pathologiques se transforment en un lymphome à cellules T périphérique (tab. 2 et 3).

### Procédure à suivre en cas d'éosinophilie

Comme toujours en médecine, une anamnèse précise et détaillée est l'élément clé de l'approche diagnostique, ce qui vaut également pour la recherche des causes d'une éosinophilie. Les questions portant sur l'atopie, la prise de médicaments, les séjours à l'étranger accompagnés de maladies diarrhéiques, les symptômes cutanés et les symptômes respiratoires s'avèrent essentielles. Il est également nécessaire de questionner le patient sur la présence éventuelle de symptômes

**Tableau 3:** Diagnostic relatif à l'hyperéosinophilie primaire/clonale; adapté selon [4].

	Néoplasies et formes myéloprolifératives de l'hyperéosinophilie
Formule sanguine différentielle	Précurseurs myéloïdes Anémie, thrombocytopenie
Sérum	Vitamine B <sub>12</sub> , tryptase (possiblement élevée)
Sang	FIP1L1-PDGFR-alpha
Moelle osseuse – génétique moléculaire	FIP1L1-PDGFR-bêta, FGFR1, BCR-ABL1, JAK2V617F, cKIT D816V
Moelle osseuse – cytogénétique	FISH
Moelle osseuse – cytologie et histologie	Hypercellularité, fibrose, mastocytes atypiques
	Formes lymphocytaires de l'hyperéosinophilie
Sérum	TARC souvent élevé
Sérum	IgG, IgM, IgE souvent élevés
EDTA	Réarrangement du récepteur des cellules T
Cytométrie en flux	Par ex. CD3 <sup>-</sup> /CD4 <sup>+</sup>
Tableau clinique	Altérations cutanées fréquentes, atopie

TARC = thymus and activation-regulated chemokine.

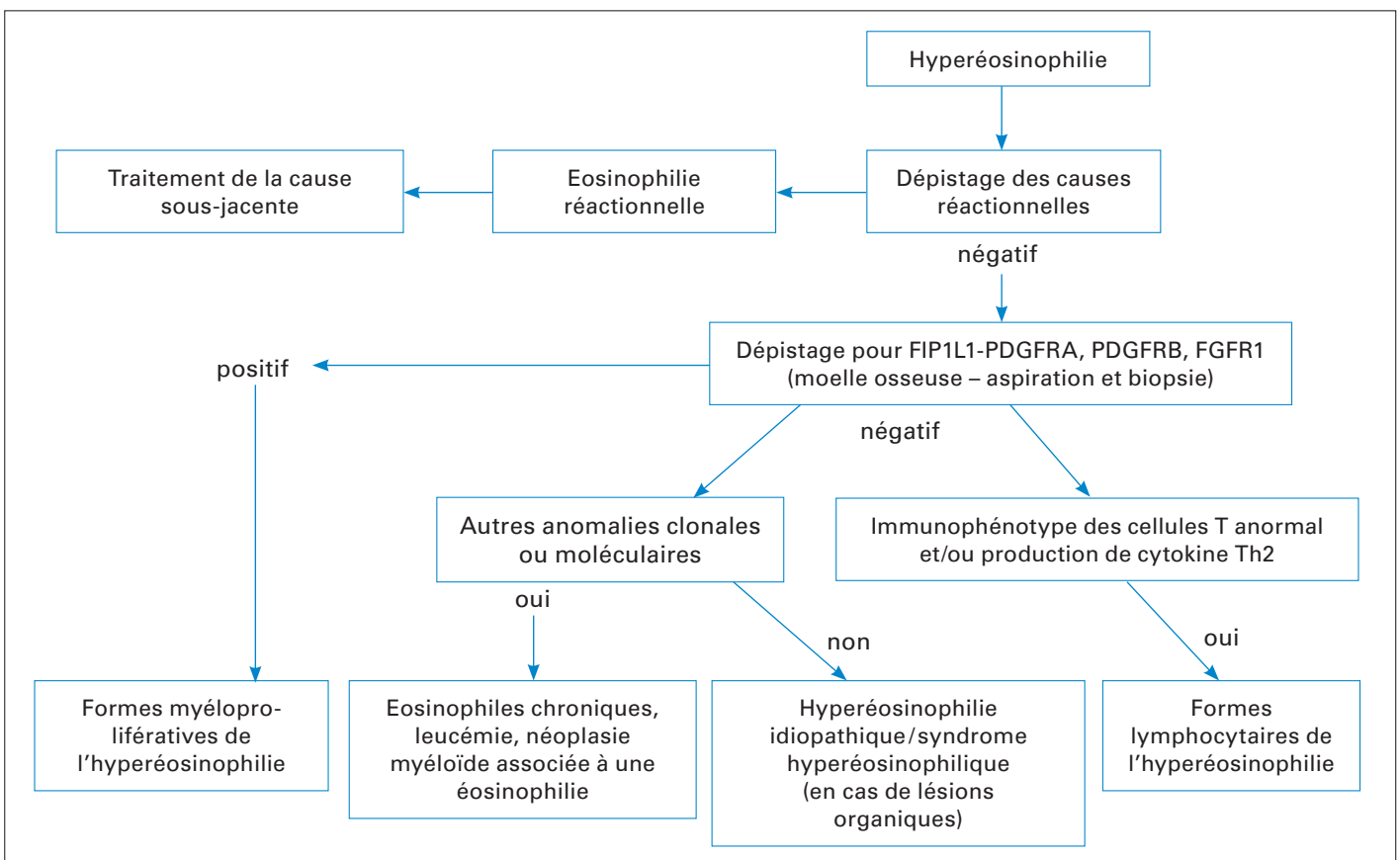
généraux tels que la fièvre, la perte de poids, la fatigue, les arthralgies ou les arthrites. Lors de l'examen clinique, il convient de prêter attention à l'ensemble du tégument, aux muqueuses, aux statuts cardiopulmonaire et neurologique, et à une éventuelle organomégalie à l'examen de l'abdomen. En ce qui concerne le diagnostic, il convient de rechercher d'éventuels protozoaires/helminthes dans les selles ainsi que par la

sérologie. La sélection des agents pathogènes est menée en fonction des séjours à l'étranger et des habitudes alimentaires. La poursuite du diagnostic au moyen d'analyses de laboratoire et de procédés d'imagerie s'oriente en fonction des résultats de l'anamnèse et de l'examen clinique.

En l'absence de signes indiquant une éosinophilie réactionnelle/secondaire, et/ou en cas de suspicion d'une maladie hématologique, une analyse de la moelle osseuse avec recherche de pathologie myéloproliférative ou lymphoproliférative est indiquée. Les marqueurs moléculaires permettent de déterminer de manière routinière seulement le gène de fusion FIP1L1-PDGFR- $\alpha$  dans le sang périphérique, au moyen d'une RT-PCR (transcription inverse suivie d'une réaction en chaîne par polymérase). L'analyse de la moelle osseuse comprend l'immunohistochimie (CD34, CD117, CD25 et tryptase), la cytogénétique conventionnelle (méthode FISH) et la génétique moléculaire (gènes de fusion PDGFRA/B et FGFR, BCR-ABL1, JAK2 V617F, cKIT D816V), ainsi que la recherche d'un réarrangement clonal du TCR (récepteur des cellules T). La cytométrie en flux doit être axée sur la recherche de populations aberrantes de cellules T, le plus souvent CD3<sup>-</sup>/CD4<sup>+</sup>. Afin de ne pas manquer de détecter des lésions organiques

**Tableau 4:** Diagnostic relatif aux lésions organiques d'origine éosinophilique.

Organe	Diagnostic
Cœur	CK, CK-MB, troponine, ECG ETT, éventuellement ETO, IRM cardiaque
Tractus gastro-intestinal	Enzymes hépatiques, lipase, paramètres cholestatiques Endoscopie avec biopsie Echographie abdominale; TDM abdominale
Poumons	Radiographie/TDM thoracique, fonction pulmonaire Bronchoscopie avec éventuellement lavage broncho-alvéolaire (LBA), biopsie pulmonaire
Neurologie	TDM/IRM crânienne, EEG, EMG
Peau	Biopsie cutanée
Vaisseaux	Indice tibio-brachial Mesure angiologique/angiographie
Reins	Créatinine, urée, statut urinaire et sédiment Echographie du tractus urogénital Biopsie rénale



**Figure 1:** Algorithme pour le diagnostic de l'hyperéosinophilie; adapté selon [4].

**Tableau 5:** Sélection d'options thérapeutiques chez les patients atteints d'HE; adapté selon [4].

Médicament	Indication	Effet
Glucocorticoïdes	– Forme lymphocytaire d'HE – SHE idiopathique	Inhibition de la cytokine des cellules T Induction d'apoptose des éosinophiles
Imatinib	Protéine de fusion PDGFR-alpha/-bêta positive	Inhibition de l'activité kinase de PDGFR
Interféron- $\alpha$	SHE FIP1L1-PDGFR négatif	Inhibe la prolifération des éosinophiles et la production de cytokine
Hydroxyurée	– Néoplasie myéloproliférative – SHE réfractaire aux corticoïdes	Induction de l'apoptose des cellules progénitrices myéloïdes
Mepolizumab (anti-IL-5)	Variante idiopathiques et lymphocytaires d'HE	Blocage de l'activité de l'IL-5
Alemtuzumab (anti-CD52)	Formes myéloprolifératives réfractaires d'HE	Déplétion des lymphocytes T et B circulants
Chimiothérapie et éventuellement greffe de cellules souches	Leucémies aiguës	

d'origine éosinophilique, les examens doivent se poursuivre en fonction de la présentation clinique (aux niveaux cardiaque, pulmonaire, gastro-intestinal, neurologique et cutané), avec par ex. un examen d'imagerie et une échocardiographie (fig. 1, tab. 3 et 4).

## Traitement

En cas d'éosinophilie réactionnelle, le traitement de première ligne s'aligne sur la maladie sous-jacente. Dans le cas d'une HE<sub>i</sub> non symptomatique, il est possible d'attendre avant d'initier un traitement. Si c'est le cas, il est cependant nécessaire de mettre en place une surveillance clinique étroite afin de détecter le plus tôt possible toute lésion ou dysfonctionnement organique. En principe, le traitement de l'éosinophilie s'oriente en fonction des symptômes cliniques et des complications potentielles.

Pour ce qui est des formes myéloprolifératives de l'hyperéosinophilie avec gène de fusion PDGFRA/B réarrangé et suivies d'une activité tyrosine kinase constitutive, le traitement s'effectue par inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). En cas d'intolérance, de développement d'une résistance ou d'absence de sensibilité aux ITK, les traitements expérimentaux (comprenant les nouveaux inhibiteurs multikinases tels que le sorafénib et PKC412) et l'alemtuzumab (anticorps monoclonal anti-CD52) se présentent comme des alternatives thérapeutiques.

En cas de SHE idiopathique, les glucocorticoïdes sont utilisés en tant que traitement initial et entraînent rapidement une apoptose des éosinophiles. De plus, ils inhibent les cytokines stimulatrices des lymphocytes. Il est recommandé d'administrer de la prednisone à une dose comprise entre 0,5 et 1,0 mg par kilo de poids corporel sur une durée allant de 2 à 4 semaines, puis de réduire progressivement la dose. Si un traitement au long cours par corticoïdes se profile, des médicaments d'épargne cortisonique complémentaires sont indiqués.

Ce faisant, il convient de privilégier l'hydroxyurée, qui réduit la prolifération des cellules progénitrices, ou l'interféron alpha, qui inhibe en outre la production de cytokine des lymphocytes.

Les formes lymphocytaires de l'hyperéosinophilie avec populations clonales de cellules T sont principalement traitées par glucocorticoïdes. En l'absence de réponse, il convient d'envisager un traitement par interféron alpha [4].

Dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel, le mepolizumab (anticorps monoclonal anti IL-5) peut être utilisé en cas de variante idiopathique réfractaire au traitement ou de phénotype lymphocytaire du SHE, mais également en cas de granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Si un SHE lymphocytaire est mis en évidence, il est également possible de tenter la ciclosporine A en tant qu'immunosuppression ciblée sur les cellules T (tab. 5).

## Remerciements

Nous souhaitons remercier chaleureusement le médecin praticien Florian Suter, du cabinet Am Rehlipark de Kirchberg, pour sa relecture attentive de l'article et ses précieuses suggestions visant à l'améliorer.

## Disclosure statement

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

## Photo de couverture

Granulocyte éosinophile. Blausen.com staff. "Blausen gallery 2014". Wikiversity Journal of Medicine.

## Références

- Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease; *Nat Rev Immuno*. 2013;13(1):9–22.
- Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):607–12.
- Valent P, Gleich GJ, Reiter A, Roufosse F, Weller PF, Hellmann A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol*. 2012;5(2):157–76.
- Gotlib J, Tefferi A. CME Information: World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification and management. *American Journal of Hematology*, Vol. 89, No. 3, March 2014.

Correspondance:  
Dr Urs Steiner  
UniversitätsSpital Zürich  
Gloriastrasse 23  
CH-8091 Zürich  
Urs.Steiner[at]usz.ch