

# **HYPEREOSINOPHILIE ET SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE**

## *Information destinée aux patients et à leurs familles*

### **Qu'est ce qu'un éosinophile ?**

Les **éosinophiles** sont des globules blancs qui se développent dans la moëlle des os, et qui sont habituellement présents en très faible pourcentage dans le sang. Leur nom vient du fait qu'ils « aiment » (-phile) l'éosine (un colorant acide, de couleur rouge, qui se fixe aux éosinophiles, et est donc utilisé au laboratoire de cytologie et d'anatomopathologie pour distinguer l'éosinophile des autres sortes de globules blancs).

Leurs fonctions chez les personnes en bonne santé restent mal connues. On en retrouve en faibles quantités dans l'intestin, l'utérus, les seins et le thymus. Ils jouent vraisemblablement un rôle dans la défense contre certains **parasites**, ce qui explique qu'en cas d'infection par des « vers » le nombre d'éosinophiles peut augmenter.

Une autre situation clinique, fréquente dans les pays développés, où le nombre d'éosinophiles peut être au-dessus des valeurs normales est l'**atopie**, autrement dit l'**allergie**. L'atopie est une prédisposition à réagir à des substances se trouvant dans notre environnement (comme les pollens de certains arbres, les acariens, les moisissures, certains aliments) et s'exprime cliniquement par un rhume des foins, de l'eczéma, de l'asthme. Chez le patient atopique, les éosinophiles sanguins ne s'élèvent pas beaucoup par rapport à la norme (l'augmentation n'est pas « significative ») et ces cellules se cantonnent généralement au tissu concerné (la muqueuse du nez, la peau, les voies respiratoires) où elles partagent la responsabilité des dégâts et donc des symptômes avec d'autres types de globules blancs.

Qu'il s'agisse d'une infection parasitaire ou d'une allergie, l'augmentation des éosinophiles est commanditée par un autre type de globule blanc, appelé **lymphocyte T**. En effet, les lymphocytes T produisent le principal facteur de croissance pour les éosinophiles, appelé **interleukine-5** (IL-5). Ce mécanisme est responsable de la grande majorité des cas où une augmentation des éosinophiles est notée.

Beaucoup plus rarement, l'augmentation du nombre d'éosinophiles est due à une mutation génétique acquise par les éosinophiles immatures dans la moëlle, qui les rend indépendants des facteurs de croissance. Les éosinophiles se multiplient alors de façon « autonome » et incontrôlée (comme dans les leucémies, voir plus loin).

### **Que signifie hyperéosinophilie et qu'est ce qu'un syndrome hyperéosinophilique ?**

On parle d'**hyperéosinophilie** lorsqu'il existe une augmentation **significative** du taux d'éosinophiles dans le sang et/ou dans les tissus.

Dans la prise de sang, la valeur seuil pour parler d'hyperéosinophilie est de 1500/mm<sup>3</sup>, ou 1500/microlitre, ou 1.5 Giga/L. Dans les tissus, la valeur seuil n'a pas été définie avec précision. Elle est atteinte lorsque l'anatomopathologiste qui examine la biopsie du tissu estime qu'elle est « excessive » par rapport aux sujets normaux. Les tissus/organes le plus souvent concernés sont la peau, les poumons et l'intestin. Les éosinophiles peuvent aussi infiltrer les parois du cœur et des vaisseaux sanguins, le cerveau, le foie, la rate, les nerfs, les muscles. D'un patient hyperéosinophilique à l'autre, on retrouvera des éosinophiles dans des sites différents. On ne sait pas encore pourquoi les éosinophiles s'attaquent à certains tissus et pas d'autres chez un patient donné. On ne sait pas non plus prédire quels tissus risquent d'être envahis chez un patient.

Lorsque les éosinophiles sont augmentés en nombre dans les tissus et organes, ils peuvent y libérer leur contenu s'ils sont activés (on dit qu'ils « dégranulent », car les substances qu'ils produisent sont concentrées dans des granules situés à l'intérieur de la cellule).

Les granules comportent de nombreuses substances différentes, dont certaines sont toxiques pour leur environnement. Les conséquences suivantes peuvent être observées : altérations structurelles voire destruction de cellules (on parle de « cytotoxicité » ; par exemple, désorganisation des cellules ciliées au niveau des voies aériennes dans les poumons), constriction des bronches (comme lors d'une crise d'asthme), dilatation des vaisseaux sanguins avec fuite de liquide plasmatique (responsable de gonflement des tissus, appelé œdème), augmentation de la coagulation du sang (favorisant donc la formation de caillots), dépôt exagéré de collagène (on parle de fibrose, par exemple dans la paroi du cœur).

On parle de **syndrome hyperéosinophilique** lorsqu'une hyperéosinophilie est associée à des manifestations cliniques, et que les éosinophiles sont directement impliqués dans les dégâts tissulaires à l'origine de ces manifestations. Ce terme s'applique à toute hyperéosinophilie, quelle qu'en soit la cause (voir plus loin), et même si aucune cause n'est retrouvée (auquel cas on parlera de **syndrome hyperéosinophilique idiopathique** (idiopathique voulant dire d'origine inconnue). Ce dernier concept est important car il reconnaît un rôle direct et principal des éosinophiles dans la maladie, et fait donc de l'éosinophile la cible principale du traitement.

*Le **syndrome hyperéosinophilique** (SHE) est un ensemble d'affections qui ont comme point commun une élévation significative et persistante du taux d'éosinophiles dans le sang et/ou dans les tissus, où ils occasionnent des dégâts*

Il arrive parfois qu'une hyperéosinophilie sanguine ne s'accompagne d'aucune complication, car les éosinophiles ne sont pas activés et ne pénètrent pas dans les tissus. On parle d'**hyperéosinophilie de signification indéterminée**. On ne connaît pas les facteurs expliquant pourquoi les éosinophiles sont inactifs chez certains patients. Il n'existe à ce jour aucun marqueur témoignant d'une plus ou moins grande agressivité, ou niveau d'activation, des éosinophiles.

## **Que faire devant une élévation du taux sanguin d'éosinophiles ?**

Lorsqu'un patient présente une **hyperéosinophilie**, la première démarche du médecin consiste à identifier une éventuelle **cause** sous-jacente. Les causes les plus fréquentes à rechercher sont une allergie médicamenteuse, une infection parasitaire, et une maladie cancéreuse (car les cellules cancéreuses peuvent parfois produire de l'interleukine-5).

- **Infections parasitaires**

Il s'agit principalement de parasites appartenant à la famille des « helminthes », plus communément appelés « vers ». Beaucoup de parasitoses s'accompagnant d'hyperéosinophilie sont contractées dans des pays tropicaux, mais pas toutes. Il ne faut donc pas nécessairement avoir voyagé pour que ce diagnostic soit envisagé. La toxocarose par exemple est prévalente en Europe du nord, et s'attrape en ingérant des œufs du parasite se trouvant dans la terre contaminée par les déjections de chiens ou chats infectés.

- **Allergie médicamenteuse**

Il s'agit d'une réponse anormale à un médicament, et bien que de nombreux agents peuvent être à l'origine d'une réaction allergique, certains groupes de médicaments sont plus souvent en cause : anti-épileptiques, traitement pour la goutte, antibiotiques. L'allergie médicamenteuse peut s'exprimer de plusieurs manières: des démangeaisons avec une éruption, des problèmes respiratoires, des troubles digestifs. Rarement, l'allergie médicamenteuse peut être grave, voire fatale, si elle n'est pas diagnostiquée car des organes vitaux comme le cœur et le foie peuvent être concernés.

- **Cancers**

Certains cancers solides peuvent, rarement, être à l'origine d'une multiplication des éosinophiles, car les cellules cancéreuses dérégées se mettent à produire des facteurs de croissance pour ces cellules, telle que l'interleukine-5. L'hyperéosinophilie qui en résulte peut être très impressionnante, et est parfois (avec ses complications) la première manifestation de ces cancers. Il peut s'agir d'un cancer des poumons, de l'intestin, ou du col de l'utérus par exemple.

Une hyperéosinophilie peut aussi accompagner certains « cancers du sang » ou « hémopathies ». Parmi ceux-ci, on distingue les lymphomes et les leucémies. Dans les lymphomes, les globules blancs malades s'accumulent dans certains sites (souvent les ganglions, la rate, la moëlle osseuse) mais ne sont généralement pas retrouvés dans le sang, tandis que dans les leucémies ils circulent et sont détectables dans une prise de sang. Le lymphome dit « de Hodgkin » est le plus fréquent, et on peut observer une augmentation du nombre d'éosinophiles sanguins (souvent en dessous du seuil de l'hyperéosinophilie). Parmi les leucémies plus fréquentes pouvant s'accompagner d'une hyperéosinophilie, on retient la leucémie myéloïde chronique et la leucémie myélo-monocytaire chronique. Toutes deux sont détectées facilement par une simple prise de sang.

En parallèle avec la recherche de la cause de l'hyperéosinophilie, si celle-ci est persistante, il faut déterminer si elle est « **toxique** »: est-elle responsable de dégâts dans un ou plusieurs organes, occasionnant donc des troubles fonctionnels de ces organes ? Les principaux tissus et organes que les éosinophiles peuvent abîmer sont la peau, les poumons, l'intestin, le cœur et les vaisseaux sanguins, le foie, et le cerveau.

Le **bilan médical** comprendra donc typiquement un examen clinique attentif et complet, une prise de sang, une analyse de selles (pour rechercher des œufs de parasites), et une radiographie de thorax. Certains médicaments prescrits pour d'autres problèmes de santé (par exemple pour l'épilepsie, la goutte, l'arthrite rhumatoïde, etc) et qui pourraient être à l'origine d'une allergie médicamenteuse, seront interrompus dans la mesure du possible. En fonction

des éléments recueillis lors de l'examen clinique (interrogatoire et examen physique) et dans la prise de sang, le médecin demandera éventuellement un bilan du coeur (électrocardiogramme et échographie cardiaque), un scanner du thorax et/ou de l'abdomen, un PET-scan, une imagerie du cerveau (scanner ou résonance magnétique), une endoscopie digestive (gastroscopie et/ou colonoscopie), une biopsie de peau.

Dans les rares circonstances où la toxicité des éosinophiles représente une menace pour la survie (en cas de toxicité cardio-vasculaire grave par exemple), le médecin hospitalisera le patient pour entamer un traitement en urgence, tout en menant les investigations citées ci-dessus. Ce traitement consistera le plus souvent en cortisone à doses élevées.

Sinon, la plupart du temps, le bilan est réalisé en ambulatoire avant d'initier un éventuel traitement.

### ***Si les causes classiques d'hyperéosinophilie ne sont pas retrouvées, il faut poursuivre les examens***

Il arrive parfois qu'aucune cause classique ne soit retrouvée au terme de ce premier bilan. On parle alors d'hyperéosinophilie inexplicée, et une nouvelle série d'examens plus approfondis doit être réalisée pour rechercher des causes plus rares. A ce stade, il est préférable de consulter un médecin spécialisé, dans un centre de référence tel qu'un hôpital universitaire où les dossiers complexes sont concentrés. En effet, un médecin diagnostique plus aisément les maladies rares s'il/elle les a déjà rencontrées dans sa pratique.

Parmi les maladies rares associées à une hyperéosinophilie, on retrouve une série de maladies inflammatoires chroniques, incluant certaines vasculites (syndrome de Churg Strauss, actuellement appelé granulomatose à éosinophiles avec polyangéite), maladies de la peau (pemphigoïde bulleuse), immuno-déficiences congénitales (syndrome d'Omenn, syndrome de Job), pour en citer quelques unes.

C'est souvent à ce stade qu'une ponction de moëlle ou une biopsie osseuse sera réalisée, car des maladies hématologiques rares doivent aussi être recherchées, telles que la mastocytose, le lymphome T, et la leucémie chronique à éosinophiles (même si celle ci peut être diagnostiquée avec une simple prise de sang dans sa forme la plus courante). Des mutations génétiques responsables de ces « cancers du sang » seront recherchées dans la prise de sang et sur l'échantillon de moëlle.

### ***Comment soigne-t-on l'hyperéosinophilie dont la cause est identifiée ?***

Si une cause classique d'hyperéosinophilie est retrouvée, elle doit être traitée. Par exemple, une infection parasitaire sera traitée par des médicaments anti-parasitaires (souvent un traitement très simple et bien toléré, de courte durée, par la bouche), une allergie médicamenteuse sera soignée par l'arrêt du médicament, un cancer du poumon sera traité par chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie.

Si le traitement est efficace, l'hyperéosinophilie disparaîtra. Il peut arriver qu'on y associe un traitement bref à base de cortisone, et ce pour faire baisser le taux d'éosinophiles plus rapidement, si le médecin juge que les éosinophiles causent des dégâts préoccupants au niveau des tissus.

Le traitement des maladies inflammatoires chroniques plus rares repose souvent sur la cortisone et/ou d'autres médicaments immuno-suppresseurs (qui diminuent la réponse immune).

La leucémie chronique à éosinophiles répond mal à la cortisone. Par contre, dans presque tous les cas, elle répond extrêmement bien à des petites doses d'**imatinib mesylate** (Glivec). Il s'agit d'un traitement très spécifique, qui s'attaque vraiment au défaut cellulaire à l'origine de la multiplication des éosinophiles. Ce traitement se prend par la bouche à faible dose, est efficace en quelques jours, et est très bien toléré.

Le traitement des autres maladies hématologiques est différent pour chacune d'entre elles et dépasse le cadre de ce résumé.

### ***Comment soigne-t-on le syndrome hyperéosinophilique idiopathique?***

Lorsqu'une hyperéosinophilie reste inexplicée en dépit d'un bilan approfondi, il faut tout de même la soigner pour limiter, prévenir, et éventuellement revenir en arrière sur les dégâts qu'elle a occasionnés. On se basera sur le taux d'éosinophiles sanguins et les manifestations cliniques pour déterminer si le patient répond au traitement.

Au début du traitement, et tant que la situation n'est pas sous contrôle, les contrôles médicaux sont fréquents, et ce pour suivre plusieurs éléments : la réponse au traitement, la toxicité éventuelle du traitement, et la progression des complications ou l'apparition de nouvelles complications de l'hyperéosinophilie qui pourraient nécessiter un traitement symptomatique additionnel (par exemple une insuffisance cardiaque requiert l'administration de médicaments spécifiquement destinés à soutenir la fonction du cœur, en plus du traitement visant à réduire le taux d'éosinophiles).

Une fois que la situation est contrôlée, les visites peuvent être progressivement espacées.

On commence par la **cortisone** (Medrol, ou prednisolone en gélules fabriquées par le pharmacien), qui sera efficace dans la majorité des cas, et qui agit rapidement, en quelques heures ou quelques jours.

Les mécanismes d'action de la cortisone sont nombreux ; elle agit notamment en accélérant la mort des éosinophiles, et en réduisant la production de facteurs de croissance (dont l'interleukine-5) par les lymphocytes T.

Les effets secondaires de la cortisone sont nombreux et souvent bien connus du grand public : gonflement du visage, réduction de la masse musculaire, apparition de vergetures et fragilisation de la peau, hypertension artérielle, diabète, cataracte, glaucome, ulcère gastrique, décalcification des os (ostéoporose), et plus grande sensibilité à certaines infections, pour citer les plus fréquents.

#### ***1. En cas de réponse à la cortisone***

En cas de bonne réponse à la cortisone, la dose sera réduite progressivement à la plus petite dose qui assure le contrôle de la maladie. Cette dose dite « de maintenance » sera alors poursuivie pendant quelques mois au minimum.

Si la cortisone est efficace mais que la dose de maintenance est élevée et/ou engendre d'importants effets secondaires, on aura recours à des traitements de deuxième ligne (appelés « traitements d'épargne cortisonique », car ils permettent de réduire la dose de cortisone nécessaire pour contrôler la maladie).

L'agent le plus souvent employé est l'**hydroxyurée** (Hydrea), car il est facile à prendre (comprimés par la bouche) et à prescrire (délivré sur ordonnance dans toutes les pharmacies), et est gratuit en Belgique. Ce médicament, utilisé pour le traitement de maladies hématologiques telles que la leucémie myéloïde chronique ou la thrombocythémie essentielle (élévation anormale du taux de plaquettes), agit en réduisant la production d'éléments sanguins dans la moëlle osseuse, y compris les éosinophiles.

Les principaux effets secondaires sont la toxicité hématologique, avec une baisse excessive des globules blancs, globules rouges, et/ou plaquettes. Les patients peuvent également présenter une intolérance digestive avec inconfort du ventre, perte d'appétit, nausées, diarrhée, et/ou aphtes dans la bouche.

L'**interféron-alpha** est également utilisé pour traiter le syndrome hyperéosinophilique idiopathique. Ce traitement agit au niveau des éosinophiles et au niveau des lymphocytes T, en « modulant » leurs fonctions. Il réduit la production d'interleukine-5 par les lymphocytes T par exemple, sans pour autant réduire les défenses immunitaires. Il appartient d'ailleurs à une famille de molécules que nous produisons naturellement pour combattre certaines infections virales, comme la grippe.

Cet agent est peu prescrit en Belgique pour traiter le syndrome hyperéosinophilique car il n'est pas remboursé dans cette indication et coûte plusieurs centaines d'euros par mois. De plus, il s'administre par injection sous-cutanée plusieurs fois par semaine, et les effets secondaires sont souvent mal tolérés. Parmi ceux-ci, un syndrome grippal (avec fièvre, frissons, douleurs musculaires, maux de tête) est celui qui mènera le plus souvent à l'arrêt du traitement.

Certains **médicaments immuno-suppresseurs** sont parfois essayés pour réduire la dose de cortisone, mais ils sont rarement efficaces et ont de nombreux effets secondaires : cyclosporine (Neoral), azathioprine (Imuran), cyclophosphamide (Endoxan).

Le **mepolizumab** (Nucala) est un agent qui cible très spécifiquement l'interleukine-5 (il se fixe à ce facteur de croissance et neutralise ses effets), qui a récemment été approuvé comme traitement pour l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé par les traitements habituels. Il s'est avéré être un traitement d'épargne cortisonique efficace dans le syndrome hyperéosinophilique, lors de l'administration par voie intraveineuse une fois par mois, dans le cadre d'une étude clinique. Cependant, il n'est pas encore disponible pour traiter cette maladie car il n'a pas été approuvé par les agences régulatrices (notamment la Food and Drug Administration, ou FDA, en Amérique du Nord; et la European Medicines Agency, ou EMA, en Europe) dans cette indication. Il n'est actuellement disponible pour traiter le syndrome hyperéosinophilique que dans le cadre d'un programme compassionnel sur base d'une analyse de dossier individuel, pour les patients présentant une maladie considérée comme très grave (potentiellement mortelle), et pour laquelle les traitements classiques cités plus haut sont inefficaces et/ou mal tolérés.

Une nouvelle étude clinique évaluant l'efficacité de l'administration de mepolizumab par voie sous-cutanée chez les patients atteints de syndrome hyperéosinophilique est en cours de préparation.

## ***2. En l'absence de réponse à la cortisone***

Si le taux d'éosinophiles et les symptômes ne répondent pas, ou très partiellement, à la cortisone, la sélection d'un traitement efficace peut nécessiter plusieurs essais et changements de molécules sur une période de plusieurs mois, pendant lesquels les éosinophiles peuvent continuer à engendrer des dégâts. Un suivi médical rapproché est essentiel pendant cette période.

Les agents d'épargne cortisonique cités dans la section précédente peuvent parfois être efficaces, éventuellement en combinaison (par exemple, hydroxyurée et interféron-alpha).

Rarement, parmi ces patients, certains ont une mutation génétique acquise qui échappe à la détection (elle est invisible en utilisant les techniques dont nous disposons actuellement) et qui justifie un essai bref (un mois) avec l'**imatinib mesylate** (Glivec). La dose recommandée est

plus élevée que pour la leucémie chronique à éosinophiles, et s'accompagne donc plus souvent d'effets secondaires, incluant un gonflement des jambes et des paupières, une fatigue, et une toxicité au niveau de la moëlle osseuse.

Le **mepolizumab** n'a jamais été essayé chez des patients résistant à la cortisone dans le cadre d'une étude clinique. Il est cependant disponible dans le cadre du programme compassionnel cité plus haut, l'éligibilité du patient étant déterminée sur base individuelle après analyse du dossier.

Il arrive très rarement qu'un patient ne réponde à aucun des traitements pré-cités, et que l'hyperéosinophilie persistante continue à causer des dégâts importants (au cœur, au cerveau, aux vaisseaux sanguins par exemple) qui menacent la survie. La possibilité de faire une **greffe de cellules souches** (anciennement appelée transplantation de moëlle) à partir d'un donneur sain (soit un membre de la famille proche quand c'est possible, soit un donneur anonyme) doit alors être discutée. Cette procédure consiste à donner un traitement par chimiothérapie à doses élevées dans l'espoir de tuer toutes les cellules anormales dans la moëlle qui sont à l'origine de l'hyperéosinophilie. Une conséquence (non voulue mais inévitable) de ce traitement est que les autres cellules de la moëlle nécessaires pour fabriquer des globules rouges, les bons globules blancs nécessaires pour nous défendre contre les infections, et les plaquettes seront aussi détruites. Il est alors nécessaire de fournir au patient des cellules saines (prélevées chez un donneur sain) qui vont remplir la moëlle et permettre de fabriquer des nouveaux globules rouges, globules blancs, et plaquettes. Cette procédure expose le patient à un risque de nombreuses complications graves pendant la période où la moëlle n'est pas encore colonisée par les cellules du donneur, et sera donc réservée aux cas les plus graves.

### ***Liens utiles :***

En français :

<http://www.snfmi.org/content/hyperéosinophilique-syndrome>

En anglais :

<http://www.apfed.org> (association de patients américaine)

<http://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/related-conditions/hypereosinophilic-syndrome.aspx>

Rédigé par : Dr. Florence Roufousse

Dernière mise à jour : 09/09/16