



# Quelle attitude en pratique devant une Hyperéosinophilie ?

Dr Félix ACKERMANN

Médecine Interne

Hôpital FOCH

# Quelques pistes...

- **Rechercher une cause, toujours !**

Les diagnostics à ne pas « manquer »

- **Retentissement de L'HE ?**

- **Ne pas tout miser sur le PNE...**

Les diagnostics difficiles

# Les diagnostics à ne pas « oublier »

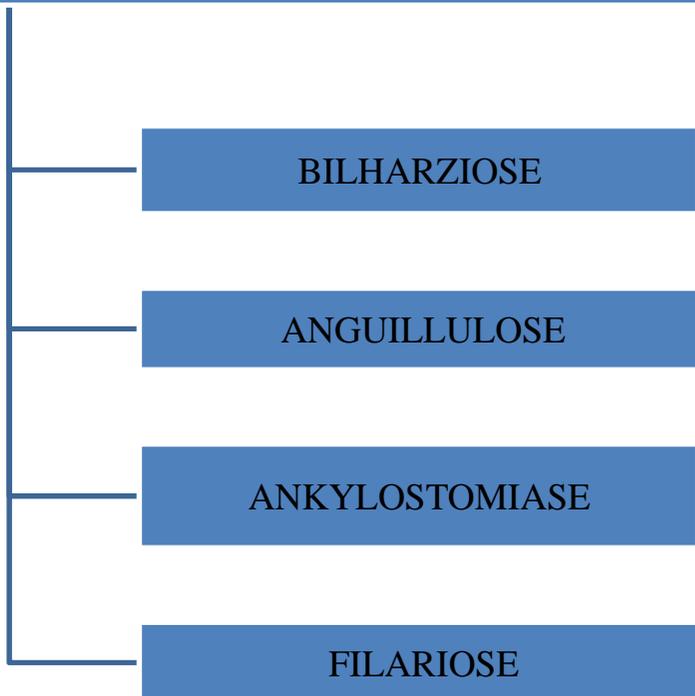
- Mme SCHE... 75 ans
  - Pas d'ATCD, pas de traitement, pas de v
  - Apparition d'une ascite sur quelques
  - **PNE circulant** entre 1,2 et 2 G/l
  - **Ascite exsudative riche en**
  - **FOGD/coloscopie** : normale
  - **Coelioscopie** exploratoire
  - FIP1L1-PDGFR
  - Diagnostic de **carcinome digestif** ou
- Gastroentérologie**
- Traitement : corticoïdes monodose puis
  - Corticoïdes
  - **à le diagnostic !**

**TOXOCAROSE**

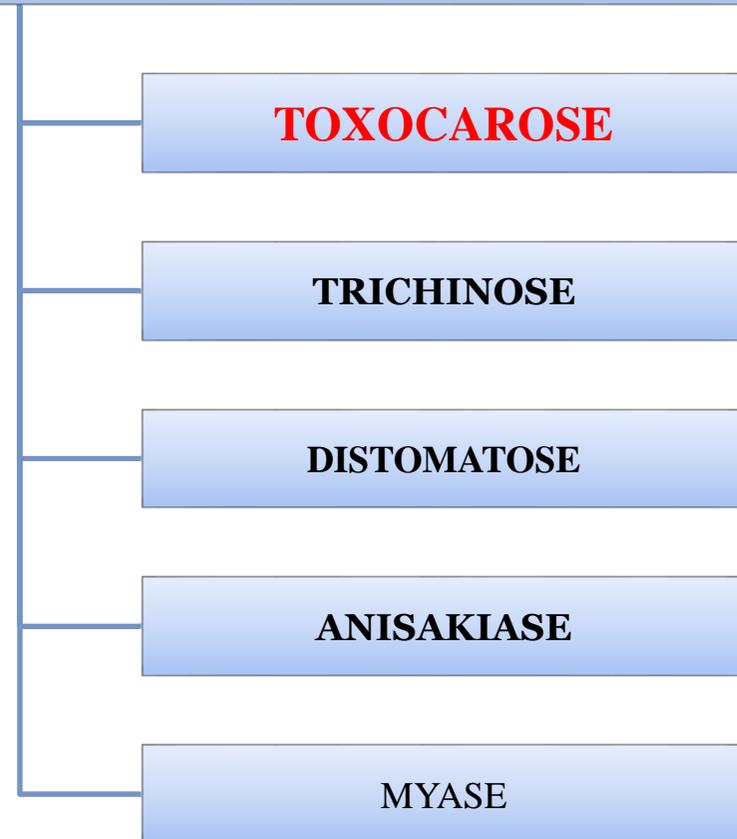


# PARASITOSES

**SEJOUR EN PAYS TROPICAL**  
**PNE > 1500 /mm<sup>3</sup>**



**PARASITOSES AUTOCHTONES**  
**PNE > 1500/mm<sup>3</sup>**



**TTT d'épreuve**

- Flubendazole
  - Ivermectine
  - Albendazole
- 10-15 mg/kg 10-15j)

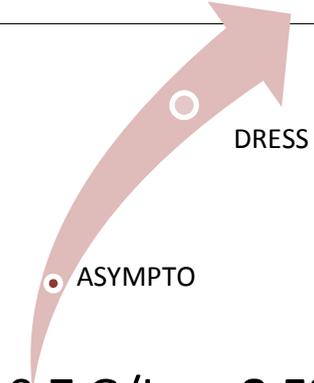
Oxyures, taenia, hydatidose,  
echinococcose, ascaris ? Anguillule ?

# Les diagnostics à ne pas « oublier »

- ♀ 26 ans IDE en onco
- Drépanocytaire SS, H<sub>1</sub> - les 2-3 mois
- « Découvert » 2 et 4,5 G/L depuis 2 ans ! Soit... sse...
- Bilan négatif
- gatoire fera le diagnostic !

Prise d'IEC

- **Y penser devant toute HE:**
  - même ancienne, même élevée, même asymptomatique
  - HE survenant en cours d'hospitalisation
- **Cause fréquente:** étude systématique de 3233 cas d'HyperEo  $>0.7$  G/L  $\Rightarrow$  **8.5%** d'HE iatrogènes  
*Ramirez, Br J Clin Pharm 2017*
- **Parfois grave: DRESS** (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms):  
**Avec ou sans la peau++++** *Ramirez, Br J Clin Pharm 2017*



ex: F 50 ans  
HE 4,5 G/L  
PolyATB pour arthrite septique  
Bronchospasme



F 50 ans  
HE 188 G/L  
Asymptomatique  
Pas d'atteinte viscérale

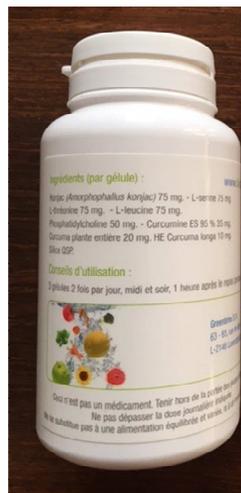
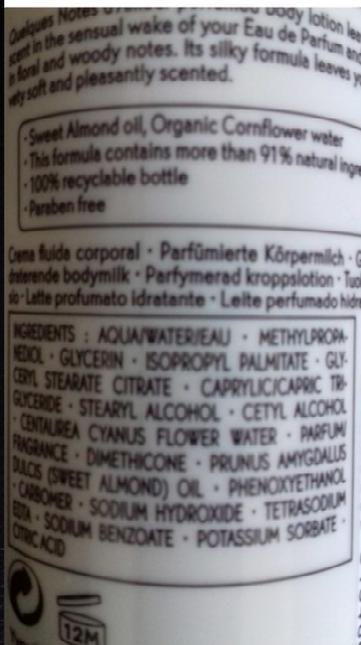
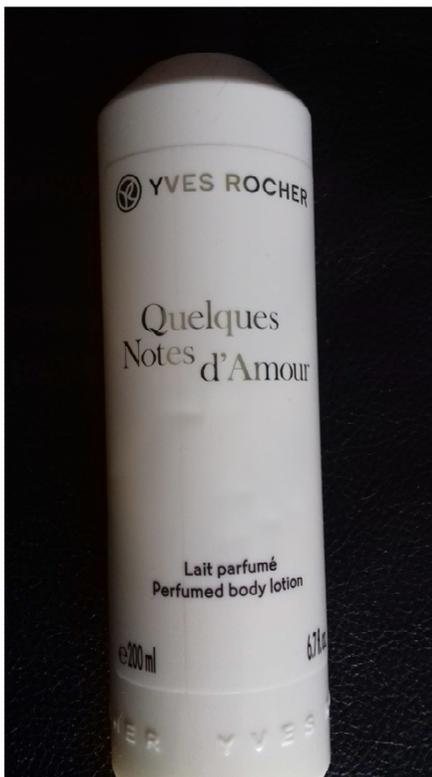


F 54 ans  
Rash  
HE 15 G/L  
IRA, cytolyse





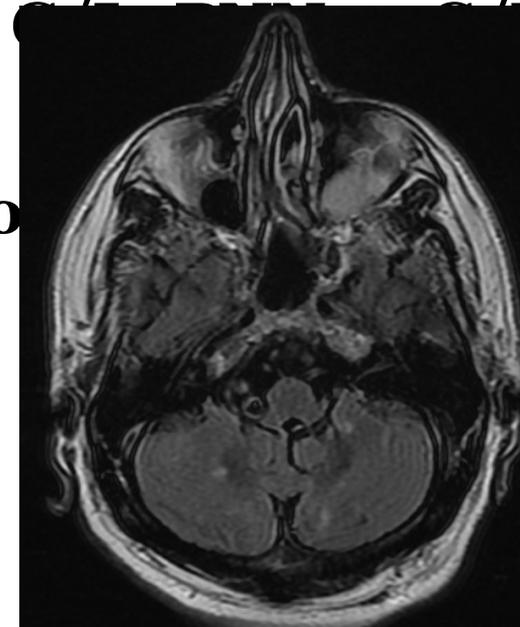
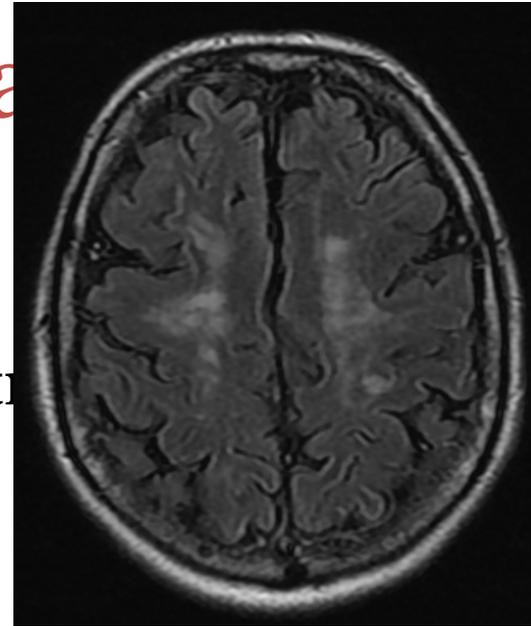
# LES MEDICAMENTS... MAIS PAS QUE.....



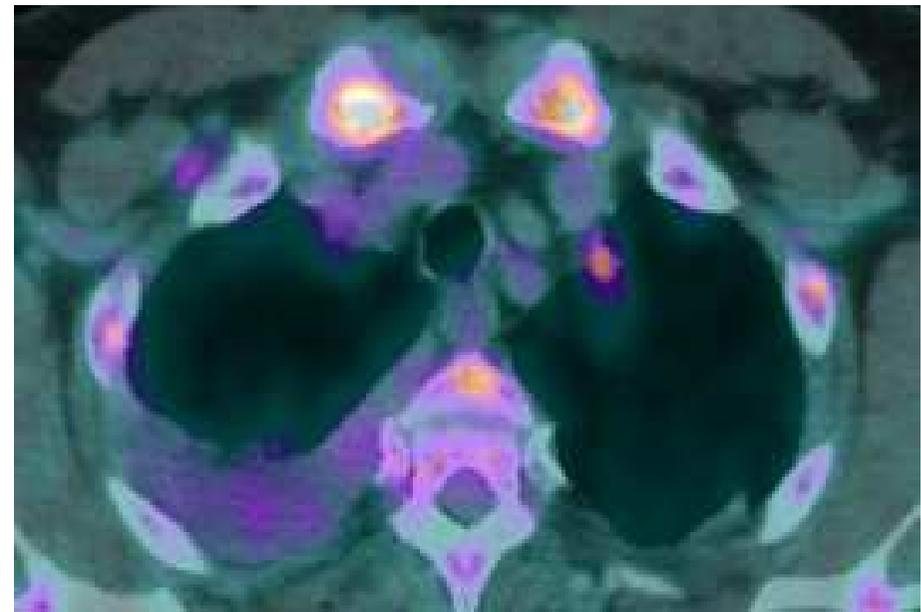
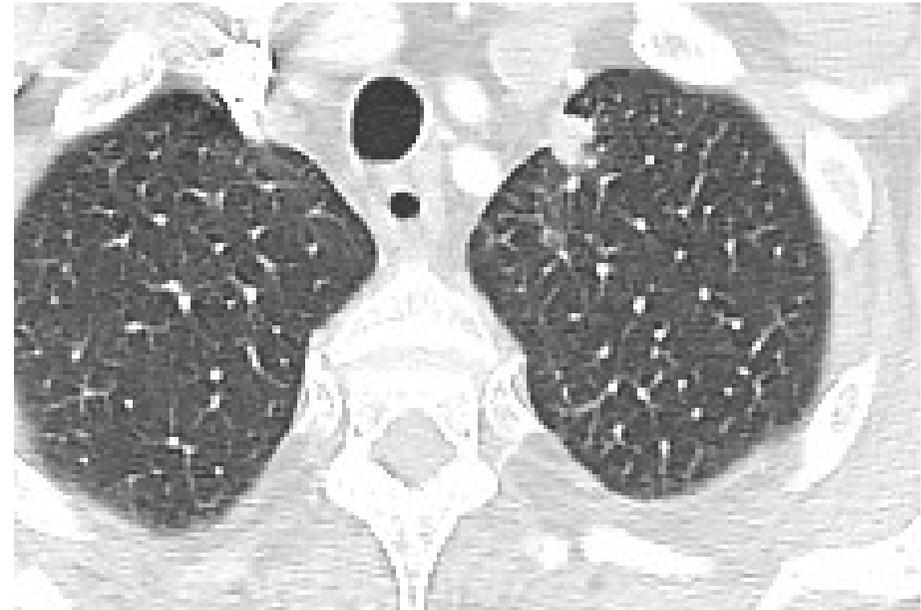
# Les diagnostics à ne pas



- ♂ 78 ans
- AEG depuis quelques semaines et troubles de la mémoire
- **IRM cérébrale :**
- CRP 100 mg/L
- **PNE 1,5 G/L puis rapidement 7 G/L**
- ETT/ETO normales
- **Bilan parasitaire et biologie moléculaire négatifs**
- Apparition d'une **pleurésie**
- **TDM**



- **Diagnostic initial:**  
Syndrome  
hyperéosinophilique avec  
atteinte cardiaque et  
cérébral
- **Diagnostic final :** « petit »  
adénocarcinome  
pulmonaire avec HE  
sanguine et tissulaire



# CANCER ET EOSINOPHILES

✗ Maladie de Hodgkin

✗ Lymphomes T > B

✗ **Cancers solides**

✗ Leucémies

✗ **Syndromes myéloprolifératifs**

⇒ Caryotype systématique

t 5 ; 12

PDGF R $\beta$  - TEL

t 5 ; 14

IgH-IL3

t 8 ; 13

FGF R1 – ZNF

t 6 ; 8

FGF R1 - FOP

t 8 ; 9

FGF R1 - FAN

t 9 ; 22

BCR – ABL

Del 4q12

FIP1L1-PDGFR $\alpha$

# Devant une HE on s'oriente en fonction des **symptômes** et **signes** **cliniques...**

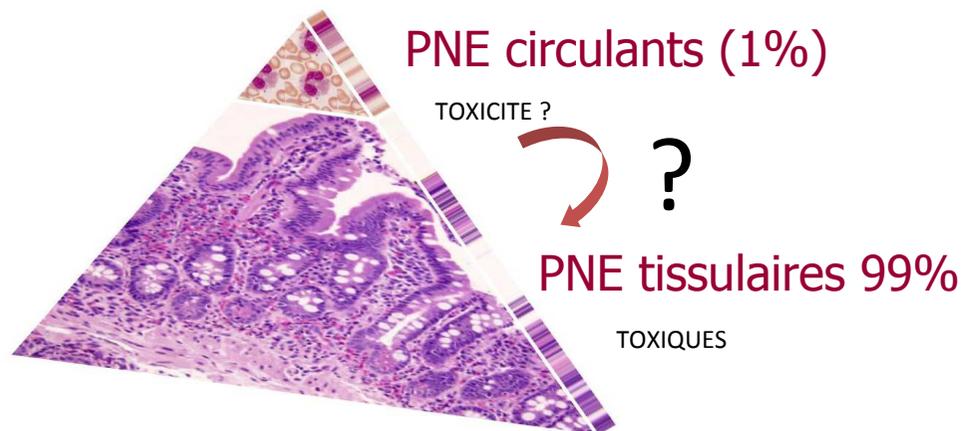
- Maladies dermatologiques
- Maladies pulmonaires
- Maladies digestives
- Maladies systémiques

Retentissement de l'HE ?

## LA TOXICITE N'EST PAS LIEE A L'IMPORTANTANCE DE L'HE !

- ♀ 50 ans
- Bilan gynéco systématique
  - GB= 194 000/mm<sup>3</sup>
  - PNE = 97%
- Asymptomatique

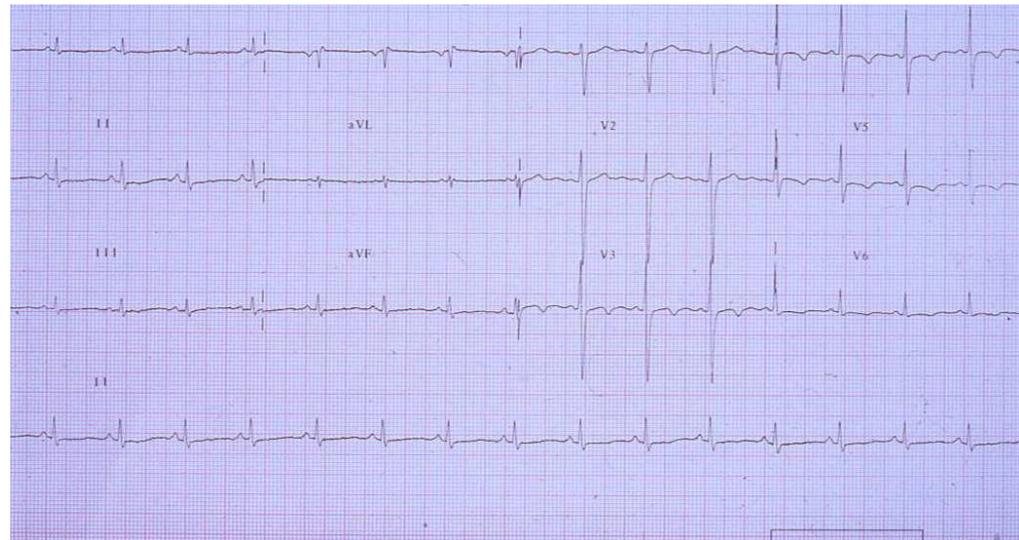
- ♂ 32 ans
- « Asthénie »
- 2009: PNE = 2300/mm<sup>3</sup>
- FIP1L1-PDGFR<sup>+</sup>
- FEM avec Ins cardiaque
- Greffe cardiaque en 2010



# BILAN DU RETENTISSEMENT SYSTEMATIQUE

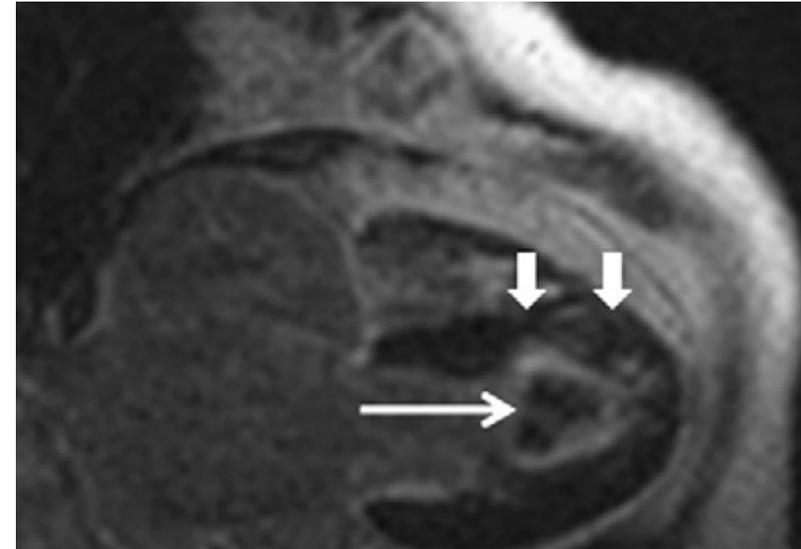
devant toute Hyperéosinophilie chronique  
**même si une cause est identifiée**

- **Cœur + + + +**
  - Troponine, BNP
  - ETT, ECG, +/-IRM
- SNC
- Tube Digestif
- Poumons
- Peau
- Vaisseaux



# FIBROSE ENDOMYOCARDIQUE ET EOSINOPHILIE

- Filariose et autres parasitoses
- Hodgkin/Cancer
- Médicaments
- EGPA
- HTLV<sub>1</sub>



Observation	Diagnostic échocardiographique	Diagnostic étiologique
1. Homme, 40 ans	Fibrose endomyocardique apicale biventriculaire, précédée d'une phase de thrombose	HE médicamenteuse
2. Femme, 62 ans	Fibrose endomyocardique basale, précédée d'une phase de thrombose probable, de péricardite et de myocardite	SHE idiopathique, variant lymphoïde
3. Femme, 52 ans	MAE avec thrombose	SHE idiopathique
4. Femme, 21 ans	Pancardite à éosinophiles (péricardite, myocardite, endocardite avec fibrose des piliers mitraux)	Maladie de Churg et Strauss
5. Homme, 31 ans	Péricardite avec tamponnade	HE parasitaire

MAE : myocardite aiguë à éosinophiles ; SHE : syndrome hyperéosinophilique ; HE : hyperéosinophilie.

# Les diagnostics « difficiles » et rares !

PNE : guide ou perturbateur ?

# Diagnostics « difficiles »

- **Homme de 53 ans, HE explorée en 2006**
- PNE: 4 700/mm<sup>3</sup>, GB: 11 200 Hb: 13.3 g/dl, Plaq: 134 000.
- **SMG isolée**, asthénie
- B12, IgE totales, ANCA, EPP : N
- BCR-ABL, V617F-JAK2, FIP1L1 PDGFR : négatifs
- BOM : HE (58% des cellules) pas de fibrose
- Caryotype normal
- Biopsie splénique : Pas lymphome, infiltrat éosinophile
- **FOGD** : HP+, atrophie villositaire modérée, oesophagite stade II.  
Infiltrat mononuclée, sans PNE
- Echocardiographie N

# Diagnostics « difficiles »

- **DIAGNOSTIC DE SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE**

**CS:** 40mg/j, **sans normalisation des PNE**, corticothérapie prolongée depuis près d'1 an (> 40mg/j)

**Glivec** (à 400 mg/j) pdt 6 mois. Echec sur les PNE et SMG

**Interferon** : 3MUI x 3 /sem: intolerance

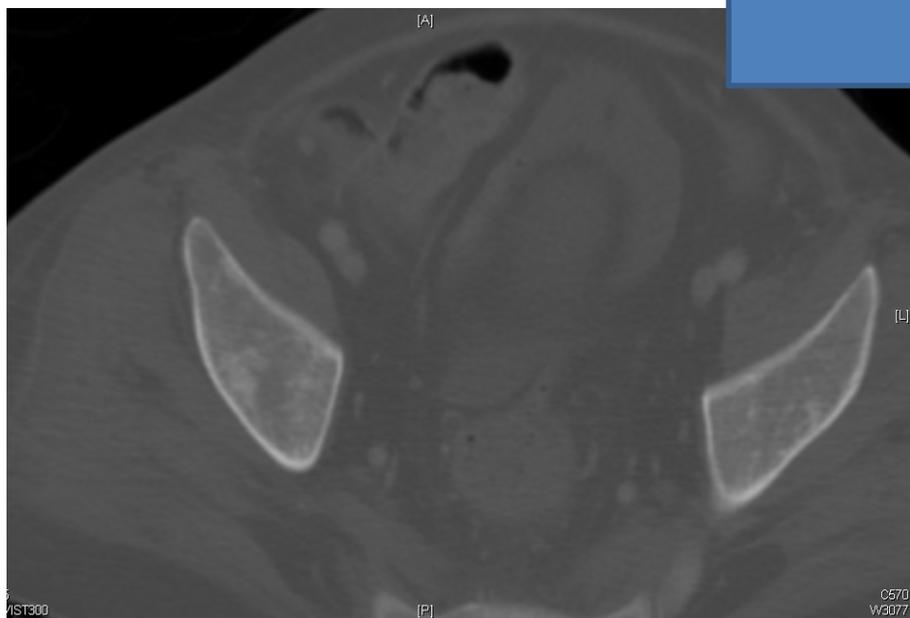
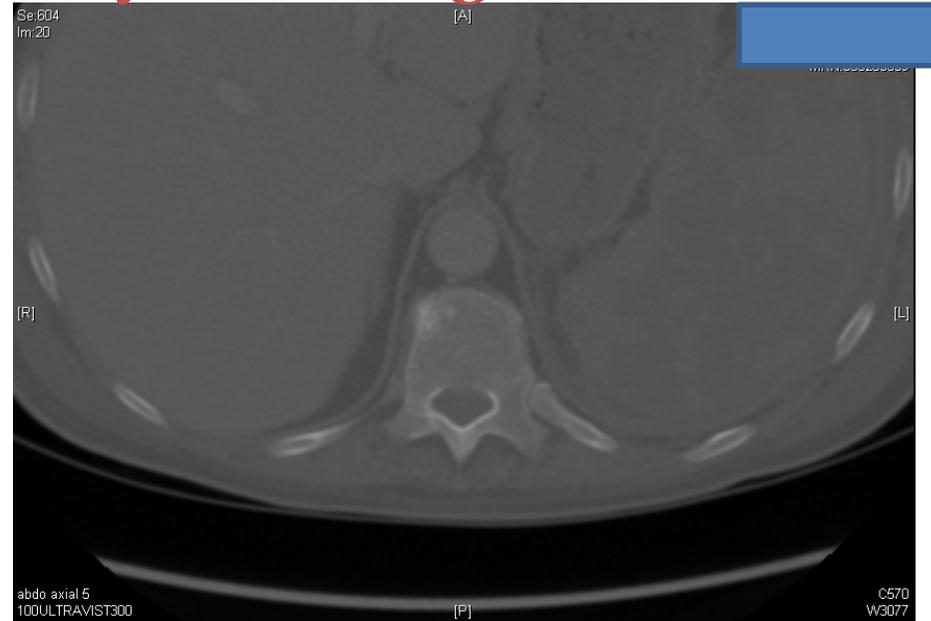
**Hydrea:** Echec

- AEG, diarrhée intermittente, thrombopénie à 60 000/mm<sup>3</sup>

**UN EXAMEN SIMPLE PERMET D'ARRIVER AU  
DIAGNOSTIC**

✓ **Tryptase:**  $> 200\mu\text{g/l}$  ( $N < 13$ )

✓ BOM, FOGD + relectures: **Mastocytose maligne**



# M. FILL... 65 ans

- ATCD d'**HAI** « sans marqueur » après PBH, 5 ans auparavant avec PNE à 1,9 G/L, guérison complète sous CTC et AZA
- Découverte fortuite d'**ADP** modestes sous diaphragmatiques + **panniculite méésentérique**
- Apparition d'une toux sèche avec TVO minime sur EFR
- **AEG avec perte progressive de 8 kg**, accélération du transit, pas de sueur nocturne, pas de fièvre, pas de signe cutané ni prurit. Sensation de nez bouché sans rhinite crouteuse ou sanglante
- **Bio : PNE à 13 G/L**, NFS Nle par ailleurs, CRP 39 mg/L, reine foie, urines N, **Gglobulines : 36 g/L polyclonales**
- Immuno, viro, parasito –
- **FOGD et histo : duodénite chronique avec macrophages contenant des inclusions à corps tingibles**
- **Colo N**
- **Cone Beam** : Pansinusite
- **TEP** : ADP sus et sous diaphragmatiques faiblement hypermétaboliques

# Dans quel sens le prendre ?

- Pansinusite + « asthme tardif » + PNE : **GEPA ?**
- Poly ADP + AEG + PNE + gglob : **LNH (LAI ? )**
- Diarrée + AEG + syndrome inflammatoire modéré + PNE : **MICI ? Whipple ?**

**Comment intégrer l'histoire d'HAI ??**

**PNE perturbateur**

# Finalemment

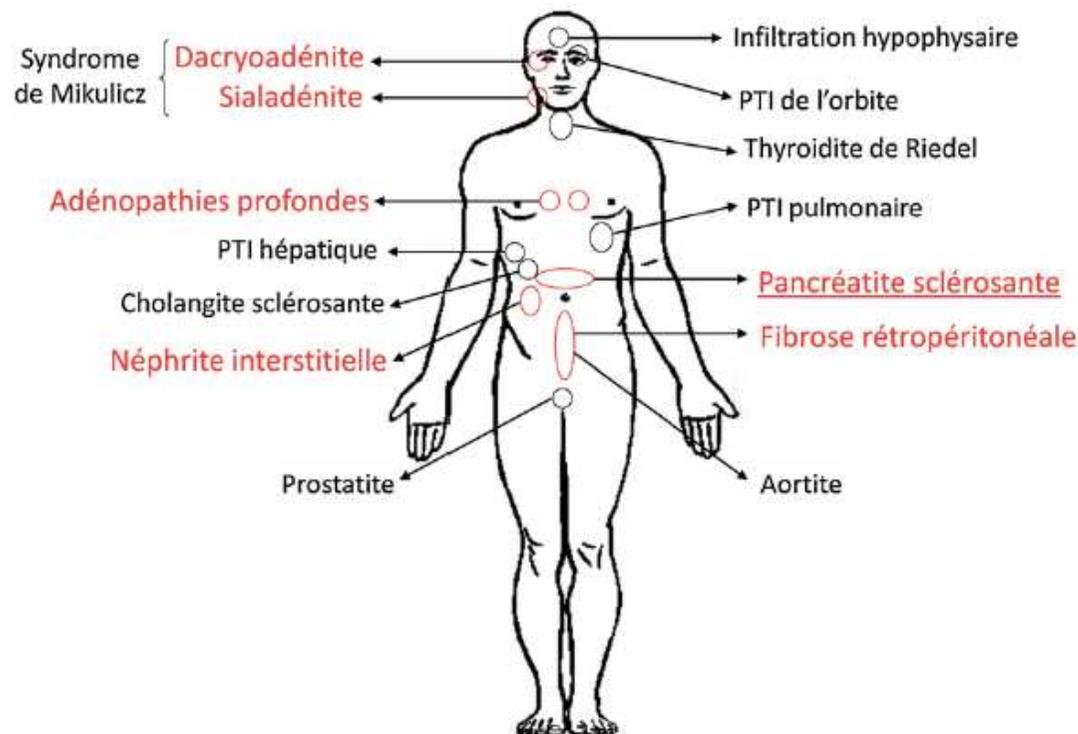
- IgG4 à 18 gr/L
- **Infiltrat lympho-plasmocytaire IGg4 + massif sur toutes les biopsies :**  
duodénum, colon, BGSA et relecture de la PBH

**Maladie associée aux IgG4**



# Maladie associée aux IgG4 (MAG4)

- **MAG4: pathologie fibro-inflammatoire systémique d'origine inconnue; spectre très large d' atteintes d' organes<sup>1,2</sup>**
- **Critères diagnostics (possible/probable/certain): basés sur combinaison de critères cliniques + sérologiques + histologiques<sup>3</sup>**
- **Hyperéosinophilie présente dans 10-30% des MAG4<sup>4</sup>**



1. *Ebbo, Rev Med Int 2012*
2. *Stone, New Engl J Med 2012*
3. *Umehara, Modern Rheumatol 2011*
4. *Della Torre, Allergy 2014*

# LES DIAGNOSTICS « DIFFICILES »

☆ Mastocytose

☆ **GEPA** (ex-Angéite de Churg-Strauss)

☆ Lymphome T cutané épidermotropes

☆ **Maladie fibrosante liée au IgG4** (ex -Syndrome hyperIgG4)

☆ **Lymphome angio-immunoblastique (LAI)**

- Atteinte cutanée, population CD3-CD4+, clonalité T, HE
- MAIS: ADP, auto-immunité et Hyperery... apparenté ?

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Ne jamais négliger une HE >1 G/L (1000/mm<sup>3</sup>), même asymptomatique

### *ETIOLOGIQUE*

#### Causes fréquentes

Médicaments

Parasites, virus

Cancers et hémopathies  
malignes

#### Causes plus rares

Maladies systémiques  
inflammatoires

Maladies spécifiques d'organes  
Syndromes hyperéosinophiliques

### *RETENTISSEMENT*

Rechercher une infiltration tissulaire de  
PNE

Cœur et thrombose

Poumons

Peau

Tube digestif

Système nerveux central et/ou  
périphérique

# DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

- ✓ Contexte, anamnèse
- ✓ Pays tropicaux, animaux
- ✓ Signes d'accompagnement
- ✓ **Taux de PNE +++**
- ✓ Ex parasito des selles
- ✓ Sérologies parasitaires **adaptées** (Toxocarose)
- ✓ VIH, VHC, ANCA, HTLV<sub>1</sub>

Ins Surrénale  
Atopie (rhinite,  
asthme, DA)  
Oxyure, ténia  
Allergie alimentaires  
Oesophagite a PNE

Helminthes (toxocarose)  
GEPA (Churg-Strauss)  
Cancer, hémopathie  
Hypersensibilité Med  
SHE



ABPA, Polypose NS  
Maladies inflammatoires systémiques  
Helminthes (toxocarose)  
Cancers, hémopathies  
Maladies restreintes à 1 organe

**AUCUN RAPPORT ENTRE L'IMPORTANCE DE L'HE  
et LA GRAVITE CLINIQUE**

# DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

- ✓ Contexte, anamnèse
- ✓ Pays tropicaux, animaux
- ✓ Signes d'accompagnement
- ✓ **Taux de PNE +++**
- ✓ Ex parasito des selles
- ✓ Sérologies parasitaires **adaptées** (Toxocarose)
- ✓ VIH, VHC, ANCA, HTLV<sub>1</sub>

# DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

- **Bilan allergologique inutile** si PNE > 2 G/L  
**L'ATOPIE N'EST PAS RESPONSABLE D'HE > 2000/mm<sup>3</sup>**
- **Délire (?) de sérologies parasitaires**
  - inadaptées
  - couteuses

En l'absence de voyage

⇒ **EPS et sérologie toxocarose**

# DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

- ✓ Contexte, anamnèse
- ✓ Pays tropicaux, animaux
- ✓ Signes d'accompagnement
- ✓ Taux de PNE +++
- ✓ Ex parasito des selles
- ✓ Sérologies parasitaires **adaptées**  
(Toxocarose)
- ✓ VIH, VHC, FAN, ANCA, HTLV1



**Découverte fortuite,  
Patient asymptomatique**

- ✓ Arrêt de tout médicament suspect
- ✓ Traitement anti parasitaire d'épreuve
- ✓ **NFS répétées (1/mois)**

**Si persistance**

- ✓ B12, tryptase, IgE Totales
- ✓ TDM thoraco –abdominal
- ✓ Retentissement (cœur+++)
- ✓ Bilan SHE...

# La leucémie chronique à PNE F/P+

- **Maladie « exclusivement » masculine !**

	N	% F/P+	Age	H/F
Cools [NEJM 2003]	16	56 %	52 ans	8/1
Pardanani [Blood 2004]	<b>89</b>	<b>12 %</b>	43 ans	<b>10/0</b>
Pardanani [Leuk Res 2006]	741	3 %	ND	<b>ND</b>
Jovanovic [Blood 2007]	<b>376</b>	<b>11 %</b>	ND	<b>ND</b>
Roche [Leuk Res 2004]	<b>35</b>	<b>17 %</b>	38 ans	<b>6/0</b>
Vandenberghe [Leuk 2004]	17	47%	49 ans	<b>6/2</b>
Cilloni [Leukemia 2007]	90	37%	49 ans	<b>34/0</b>
Bacher [Haematol 2006]	<b>40</b>	<b>10%</b>	50 ans	<b>4/0</b>
<b>Réseau Eo [Medicine 2013]</b>	<b>562</b>	<b>9%</b>	<b>41 ans</b>	<b>47/1</b>

Characteristics of 44 patients	Value
Age at eosinophilia onset (years)	
Median	41
Range	6-67
Sex ratio (M/F)	12/4

**Recherche de FP inutile si sexe féminin + Tryptase et Vitamine B12 normales (+ IgE totales élevées).**

T cell abnormal phenotype	2 (5%)
↗ Vitamin B12 (n=34)	28 (82%)
↗ Tryptase (n= 27)	21 (78%)
↗ IgE <sub>Total</sub> (n=31)	5 (16%)
Eosinophilia <sub>max</sub> (/mm <sup>3</sup> )	
Median	10100
Range	1910-36920

# DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

- ✓ Contexte, anamnèse
- ✓ Pays tropicaux, animaux
- ✓ Signes d'accompagnement
- ✓ Taux de PNE +++



## Patient symptomatique

- ✓ Traitement anti parasitaire d'épreuve
- ✓ Arrêt de tout médicament suspect
- ✓ Enquête adaptée selon atteinte tissulaire
- ✓ Corticoïdes en urgences si besoin

- ✓ Ex parasito des selles
- ✓ Sérologies parasitaires **adaptées**  
(Toxocarose)
- ✓ VIH, VHC, FAN, ANCA, HTLV1



## Découverte fortuite, Patient asymptomatique

- ✓ Arrêt de tout médicament suspect
- ✓ Traitement anti parasitaire d'épreuve
- ✓ **NFS répétées (1/mois)**

## Si persistance

- ✓ B12, tryptase, IgE Totales
- ✓ TDM thoraco –abdominal
- ✓ Retentissement (cœur+++)
- ✓ Bilan SHE...

# En résumé

- Explorer toute HE
- Enquête rigoureuse et méthodique !
- Savoir attendre

# Questions



# Les diagnostics à ne pas « oublier »

- ♀ 50 ans
- Bilan gynéco systématique
  - GB= **194 000/mm<sup>3</sup>**
  - PNE = 97%
- Asymptomatique
- « Débauché » : examens biologiques, d'imagerie...  
strict
- **La coïtore fera le diagnostic !**

**Prise d'AINS**

# HYPEREOSINOPHILIES

- ☆ Maladie cœliaque, **MICI (Crohn et RCH)**
- ☆ Eosinophilie à PNE
- ☆ Embols de cholestérols
- ☆ Kimura et HALE
- ☆ **Eosinophilie familiale**
- ☆ **Poumon rhumatoïde**, autres connectivites
- ☆ **GVHD, déficits immunitaires**