



# Éosinophilie

## GÉNÉRALITÉS

### ➔ Définition

- L'éosinophilie est définie par un taux d'éosinophiles supérieur aux valeurs de référence.
- L'hyperéosinophilie est définie par un taux d'éosinophiles supérieur à 1,5 G/L.



#### EXPLORATION

- Si éosinophiles > 0,5 G/L

### ➔ Variations physiologiques

- Variabilité biologique intra-individuelle (EFLM, 2019<sup>1</sup>) : elle est estimée à 13,7 % pour le taux d'éosinophiles.
- Variations nyctémérales : la variation peut aller jusqu'à 50 % dans une même journée avec les valeurs les plus hautes observées vers minuit et les valeurs les plus basses observées vers midi (corrélation inverse avec le taux de cortisol). De plus, le taux d'éosinophiles est variable d'une heure à l'autre avec des variations pouvant atteindre 20 %. Ces données sont surtout à prendre en compte pour les patients hospitalisés qui sont prélevés plusieurs fois par jour.

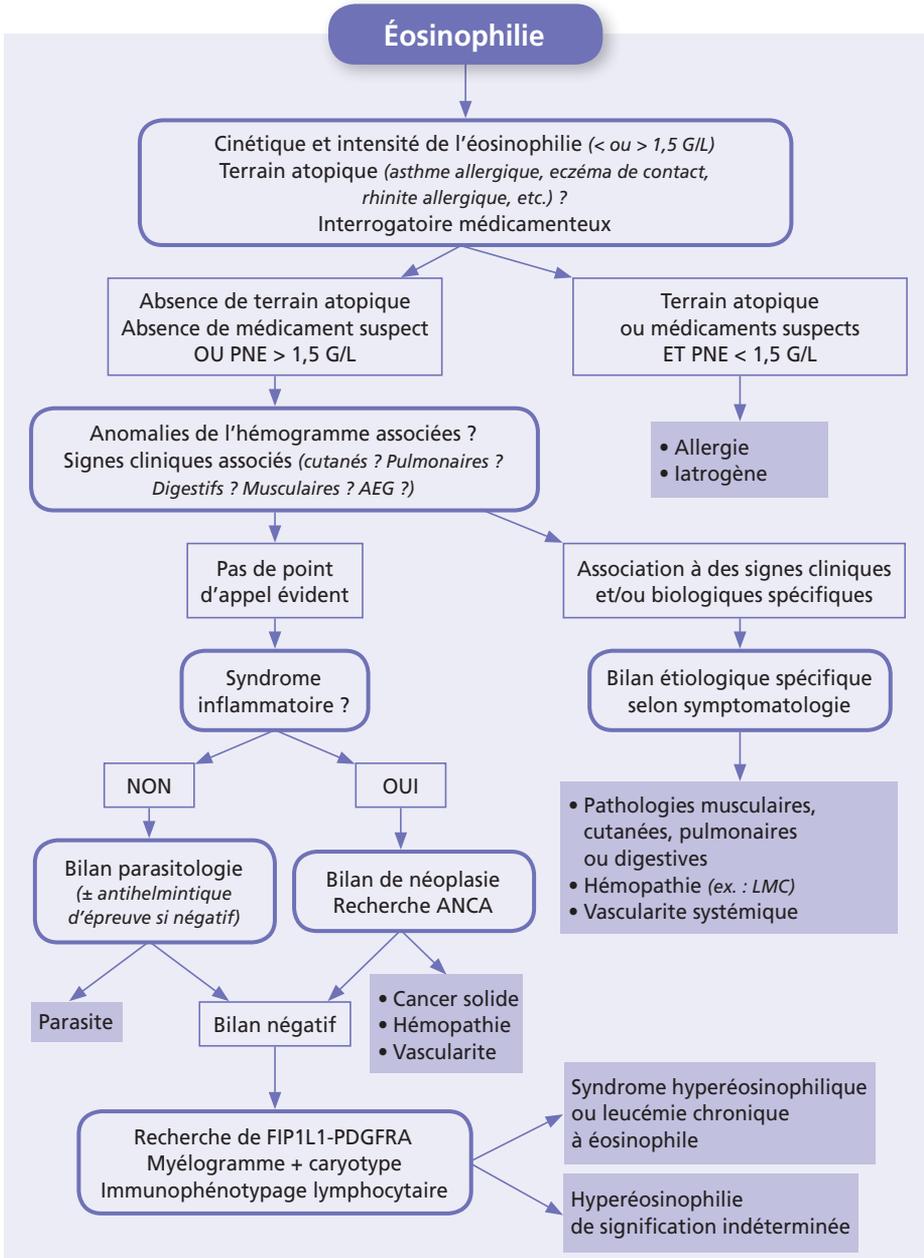
## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

### ➔ Éliminer une cause artéfactuelle

- Les fausses éosinophilies sont rares.

Causes	Conduite à tenir
Accès palustre (neutrophiles et monocytes ayant phagocyté des pigments d'hémozoïnes)	<ul style="list-style-type: none"><li>• En cas de doute, effectuer un frottis sanguin</li></ul>

## ➔ Algorithme décisionnel





## Éosinophilies réactionnelles

### ■ Incidence des éosinophilies :

- variable selon les zones géographiques ;
- dans les pays occidentaux, elle est retrouvée sur 1 à 4 % des hémogrammes ;
- les causes réactionnelles sont majoritaires (> 95 % des cas).

### ■ Réactions allergiques :

- elles dominent le tableau ;
- le taux d'éosinophiles est généralement corrélé à la sévérité des manifestations cliniques mais sera < 1,5 G/L dans la majorité des cas ;
- les principales causes sont la rhinite allergique, l'asthme allergique, l'eczéma de contact et la dermatite atopique ;
- une éosinophilie sévère (> 1,5 G/L) est possible dans certaines réactions allergiques sévères (notamment, le syndrome DRESS) et en cas d'intégration de l'allergie dans un syndrome plus global (notamment, asthme allergique + maladie de Churg-Strauss ou aspergillose broncho-pulmonaire allergique).

### ■ Hypersensibilités médicamenteuses :

- concernent environ 2,3 % des administrations de médicaments. De nombreux médicaments peuvent être mis en cause ;
- elles sont généralement modérées et associées à des manifestations cutanées.

### ■ Helminthoses :

- cause fréquente d'éosinophilie chez les personnes vivant ou ayant voyagé en Afrique, en Asie ou aux Antilles ;
- l'éosinophilie sera modérée ou absente pour les parasites localisés dans la lumière intestinale ou dans un kyste et pourra être très élevée pour les parasites ayant une phase intra-tissulaire, permanente ou transitoire.

### ■ Maladies systémiques :

- c'est une étiologie plus rare ;
- la maladie de Churg-Strauss est la plus souvent mise en cause. L'éosinophilie est souvent un signe d'évolution de la maladie et peut être très élevée (> 10 G/L) ;
- les autres pathologies de ce groupe seront associées de manière variable à une éosinophilie et le taux d'éosinophile sera modéré dans la majorité des cas. On peut citer la périartérite noueuse (30 % des cas), la granulomatose de Wegener (< 10 % des cas), la sarcoïdose (40 % des cas), la polyarthrite rhumatoïde (3 % des cas), le lupus disséminé, la sclérodémie, le syndrome de Gougerot-Sjögren.

### ■ Cancers solides :

- c'est une cause encore plus rare ;
- les carcinomes digestifs et bronchiques sont les plus touchés et l'éosinophilie apparaît souvent à un stade tardif de la maladie.

### ■ Autres : maladie cœliaque, MICI, radiothérapie, maladie des emboles de cholestérols, insuffisance surrénalienne, certains déficits immunitaires congénitaux, GVH après une greffe de CSH, etc.

## Éosinophilies primitives

- Hémopathies malignes associées à une éosinophilie :
  - les plus fréquents sont la LMC, les SLP T et la maladie de Hodgkin ;
  - l'éosinophilie est très fréquente dans la LMC mais les taux élevés sont plutôt réservés aux phases accélérées ;
  - le SLP T le plus souvent mis en cause est le syndrome de Sézary ;
  - la mastocytose systémique est associée à une éosinophilie dans 25 % des cas ;
  - les autres hémopathies malignes sont plus rares.
- Syndrome hyperéosinophilique :
  - à évoquer après avoir éliminé les autres hémopathies ;
  - les variants myéloïdes possèdent des critères clairement définis par l'OMS alors que les variants lymphoïdes seront plutôt définis sur l'ensemble du tableau clinique ;
  - le SHE idiopathique est un diagnostic d'élimination.
- Formes familiales :
  - décrites mais exceptionnelles ;
  - transmises sur le mode autosomique dominant et semblent être liées à une anomalie du chromosome 5 ;
  - souvent dépistées très tôt dans la vie suite à un bilan de routine ou lors d'une enquête familiale.

## ➔ Aide à l'interprétation

### Apport de l'examen clinique

<b>Orientation devant des signes cutanés</b>	<p><b>Causes fréquentes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dermatite de contact et eczéma de contact</li> <li>• médicaments (antibiotiques, AINS, etc.)</li> <li>• parasites (gale et certains helminthes)</li> </ul> <p><b>Causes rares :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hémopathies malignes (lymphomes T épidermotropes, mastocytoses systémiques et SHE)</li> <li>• autres (pemphigoïde bulleuse, maladie de Kimura, etc.)</li> </ul>
<b>Orientation devant des signes digestifs</b>	<p><b>Causes fréquentes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• allergie alimentaire</li> <li>• parasites (nombreux helminthes)</li> </ul> <p><b>Causes rares :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hémopathies malignes (lymphomes digestifs, SHE)</li> <li>• autres (rectocolite hémorragique et maladie de Crohn, maladie cœliaque, etc.)</li> </ul>





<b>Orientation devant des signes respiratoires</b>	<p><b>Causes fréquentes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• asthme allergique, aspergillose bronchopulmonaire allergique et syndrome de Fernand-Widal</li> <li>• pneumopathie médicamenteuse (AINS, méthotrexate, etc.)</li> <li>• parasites (hydatidose, anguillulose, ascariidose, etc.)</li> </ul> <p><b>Causes rares :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hémopathies malignes (lymphomes pulmonaires, SHE)</li> <li>• autres (sarcoïdose, maladie de Churg-Strauss, carcinome pulmonaire, etc.)</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG ± hypertrophie des organes hématopoïétiques (splénomégalie, adénopathies) → SMP ? Lymphome ?</li> <li>• Douleurs musculaires → trichinellose ? Syndrome éosinophilie-myalgie après ingestion de L-tryptophane ?</li> </ul>

## Particularités de l'hémogramme

<b>Intensité de l'éosinophilie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les réactions allergiques et les médicaments sont le plus souvent associés à une éosinophilie &lt; 1,5 G/L</li> <li>• Une éosinophilie &gt; 1,5 G/L doit faire évoquer les autres pathologies (parasitoses, maladies systémiques, hémopathies malignes, cancers solides)</li> </ul>
<b>Anomalies des autres lignées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une légère basophilie n'apporte pas d'orientation car elle est possible dans les réactions allergiques et la LMC. En revanche, une éosinophilie associée à un taux de basophiles &gt; 1 G/L suggère fortement une LMC</li> <li>• Une ou plusieurs cytopénies orientent vers un SMD, une leucémie aiguë ou un SMP en phase d'accélération</li> <li>• Une monocytose oriente vers une LMMC</li> <li>• Une hyperlymphocytose peut orienter vers un SLP</li> </ul>

## PRESCRIPTION DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ➔ Frottis sanguin

#### Prescription rapide (adapté du GFHC, 2014<sup>3</sup>)

- PNE > 2 G/L chez un patient non connu.

#### Principales anomalies à rechercher

- Microfilaires :
  - la recherche de microfilaires s'effectue au faible grossissement (× 10) car ce sont des parasites sanguicoles de grande taille (200 à 300 µm). L'ensemble du frottis doit être balayé, en insistant sur les franges ;

- elles sont très rares en France (surtout patients originaires d'Afrique noire) ;
  - l'absence de microfilaire n'élimine pas le diagnostic ; notamment en cas de manifestations lymphatiques chroniques. En cas de forte suspicion, les laboratoires de parasitologie pourront utiliser différentes stratégies pour augmenter la sensibilité de la recherche (enrichissement, prélèvement effectué à 23 h ou prise de diéthylcarbazine 1 h avant la prise de sang).
- Dysgranulopoïèse :
- dans de rares cas, un SMD ou une LMMC peuvent être associés à une éosinophilie ; elle sera modérée dans la majorité des cas ;
  - concernant les SMD, les anomalies morphologiques des GR et des plaquettes sont souvent non spécifiques alors que les anomalies des PNN ont un meilleur potentiel diagnostic (notamment l'hyposegmentation et la dégranulation des PNN) ;
  - une dysgranulopoïèse significative est retrouvée dans environ 10 % des cas de LMMC. Les anomalies les plus fréquentes sont l'hyposegmentation et la dégranulation des PNN.
- Cellules anormales :
- certains lymphomes T sont associés à une éosinophilie ; notamment le syndrome de Sézary, le lymphome T de l'adulte liés à HTLV1 et le lymphome T angio-immunoblastique. On ne trouve pas de lymphocyte « atypique » en cytologie en cas de SHE variant lymphoïde ;
  - la présence de blastes dans le sang oriente vers une hémopathie maligne. Une blastose sanguine > 20 % signe une leucémie aiguë. Une blastose sanguine < 20 % n'élimine pas le diagnostic de leucémie aiguë mais peut être retrouvée également dans d'autres pathologies (notamment SMD, LMMC et LMC). Les principaux types de leucémies aiguës concernées sont la LAL B avec t(5;14), la LAM avec t(8;21) et certaines LAL T ;
  - une myélémie oriente vers une LMC ou une LMMC. Elle est modérée et associée à une monocytose dans la LMMC. Elle pourra être très importante et associée à un excès de PNB dans la LMC.

## ➔ Myélogramme

### Prescription rapide

- Signes cliniques pouvant faire suspecter une hémopathie maligne (ex. : AEG).
- Cellules anormales ou dysmyélopoïèse sur le frottis sanguin faisant suspecter une hémopathie maligne.
- Bilan étiologique négatif.

### Principales anomalies à rechercher

- Cellules anormales :
  - une blastose médullaire > 20 % signe une leucémie aiguë. Une blastose médullaire entre 5 et 19 % oriente vers un SMD avec excès de blastes ou une LMMC de type 1 ou 2 ;
  - la présence de lymphocytes atypiques et/ou d'un excès de lymphocytes (> 15-20 %) oriente vers la localisation médullaire d'un lymphome ;
  - les lymphomes T ont une localisation médullaire dans 50 % des cas. L'association à un excès de plasmocytes et de lymphocytes hyperbasophiles suggère un LAI.



#### ■ Dysmyélopoïèse :

- il n'existe pas de dystrophie spécifique des SMD. Les signes de dysplasie ayant le plus fort pouvoir diagnostique sont la présence de sidéroblastes en couronne, la dysgranulopoïèse associée à la del17p (PNN hyposegmentés avec une chromatine hypercondensée et un cytoplasme dégranulé et vacuolé) et la présence de micro-mégacaryocytes ;
- dans la LMMC, les signes de dysplasie myéloïde sont très fréquents au niveau médullaire ; la dysgranulopoïèse et la dysmégacaryopoïèse sont retrouvées dans environ 80 % des cas. Au niveau de la lignée granuleuse, les anomalies les plus fréquentes sont la dégranulation des myélocytes et les anomalies de lobulation des PNN (aussi bien hypersegmentation que hyposegmentation). Au niveau de la lignée mégacaryocytaire, l'anomalie la plus fréquente est la présence de mégacaryocytes multinucléés ;
- dans la LMC, on observe mégacaryocytes dystrophiques (petite taille et majoritairement hypo ou monlobés) et parfois regroupés en amas lâches.

## ➔ Interrogatoire médicamenteux

### L'essentiel à demander

- Liste des médicaments pris depuis 2 mois.
- Est-ce la première fois que chaque médicament est utilisé ?

### Hypersensibilité médicamenteuse

- Généralités : les HSM concernent environ 2,3 % des administrations de médicaments. L'incidence annuelle des chocs anaphylactiques est estimée à 0,3 cas par million d'habitants. Cet EI est plus fréquent chez les femmes. Dans la majorité des cas, l'éosinophilie est modérée ( $< 1,5$  GL). Une éosinophilie sévère ( $> 1,5$  G/L) est possible dans certaines réactions allergiques sévères (notamment le syndrome DRESS).
- Différents types de réactions d'hypersensibilités :
  - réaction d'hypersensibilité immédiate (délai  $< 1$  h) : l'urticaire aiguë est la présentation la plus fréquente pour les réactions allergiques immédiates. On pourra également observer seul ou en association rhinite, conjonctivite et troubles digestifs. Un œdème de Quincke et/ou un choc anaphylactique sont possibles dans les cas les plus graves ;
  - réaction d'hypersensibilité non immédiate (délai  $> 1$  h) : les manifestations cutanées sont les plus fréquentes. On observera souvent un eczéma ou un exanthème maculopapuleux apparaissant quelques jours ou semaines après la prise du médicament. Dans de rares cas, on peut observer des réactions cutanées allergiques très graves ; on peut citer par exemple le syndrome DRESS qui survient typiquement entre 2 et 8 semaines suivant la prise du médicament et qui se manifeste par fièvre, polyadénopathies et éruption cutanée extensive. Les manifestations cutanées peuvent s'associer à une atteinte des organes internes (par exemple, insuffisance rénale aiguë dans le syndrome DRESS).
- Confirmation de l'HSM.
  - Interrogatoire : les symptômes sont-ils compatibles avec une HSM ? Exposition antérieure au médicament ? Délai d'apparition des symptômes ? Effet de l'arrêt du traitement ? Autres médicaments au moment de la réaction ? Prise de médicament de la même famille après l'épisode ? Antécédents allergiques ?

- Bilan allergologique : il doit être réalisé 4 à 6 semaines après résolution des symptômes. Utilisation de tests cutanés en première intention. On utilisera le *prick-test* ou l'injection intradermique en cas de suspicion d'hypersensibilité immédiate et la pose d'un patch imprégné du médicament en cas de suspicion d'hypersensibilité non immédiate. En cas de négativité des tests cutanés ou si le médicament n'est pas disponible sous la forme adéquate pour la réalisation des tests cutanés, on pourra effectuer un test de provocation dans certaines circonstances. Les examens biologiques actuellement disponibles sont peu sensibles et ne sont donc pas recommandés.

Médicaments les plus fréquents	
Cas général	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotiques (notamment amoxicilline, ampicilline, céphalosporines, cotrimoxazole et érythromycine)</li> <li>• Produits sanguins, produits de contraste iodés, insuline, curares, AINS, sulfamides hypoglycémiants, allopurinol</li> </ul>
Syndrome DRESS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazépine et allopurinol</li> <li>• Azathioprine, cyclosporine, antiviraux, sels d'or</li> </ul>

## Pneumopathie médicamenteuse

### ■ Généralités :

- concerne 3 % des pneumopathies interstitielles ;
- une éosinophilie est associée dans 20 à 30 % des cas.

### ■ Présentation clinicobiologique :

- elle peut être aiguë ou chronique, isolée ou syndromique (ex. : 10 % des syndromes DRESS se compliquent d'une pneumopathie interstitielle) ;
- on observe le plus souvent une fièvre associée à une toux sèche, une dyspnée et une hypoxie. Une pneumopathie interstitielle, parfois associée à une fibrose pulmonaire ou une composante alvéolaire, est retrouvée ;
- le LBA est le plus souvent de cellularité augmentée avec un excès de lymphocytes T CD8+ (pneumopathie d'hypersensibilité), un excès d'éosinophiles (pneumopathie à éosinophiles) ou un excès de PNN (pneumopathie fibrosante).

### ■ Confirmation du diagnostic : c'est un diagnostic d'exclusion.

Médicaments les plus fréquents	
Pneumopathies d'hypersensibilité	Méthotrexate
Pneumopathie à éosinophiles	AINS, minocycline
Pneumopathie fibrosante	Bléomycine, busulfan
Autres	Amiodarone, nitrofurantoïne