Étiologies des éosinophilies au CHU de Grenoble et démarche diagnostique pertinente dans ce contexte

Martin Peju

▶ **To cite this version:**

Martin Peju. Étiologies des éosinophilies au CHU de Grenoble et démarche diagnostique pertinente dans ce contexte. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01609508

HAL Id: dumas-01609508

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01609508

Submitted on 3 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année 2017

ÉTIOLOGIES DES ÉOSINOPHILIES AU CHU DE GRENOBLE ET DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE PERTINENTE DANS CE CONTEXTE

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT DE MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Martin PEJU

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE*

LE 28 SEPTEMBRE 2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Hervé PELLOUX

Membres :

Monsieur le Professeur Olivier ÉPAULARD, directeur de thèse

Monsieur le Professeur Gaëtan GAVAZZI

Monsieur le Docteur Martin CARRE

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UFR de Médecine

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	**POLACK Benoît**	**Hématologie**
PU-PH	**POLOSAN Mircea**	**Psychiatrie d'adultes**
PU-PH	**PONS Jean-Claude**	**Gynécologie obstétrique**
PU-PH	**RAMBEAUD Jacques**	**Urologie**
PU-PH	**RAY Pierre**	**Biologie et médecine du développement et de la reproduction**
PU-PH	**REYT Émile**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**RIGHINI Christian**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**ROMANET Jean Paul**	**Ophtalmologie**
PU-PH	**ROSTAING Lionel**	**Néphrologie**
MCU-PH	**ROUSTIT Matthieu**	**Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie**
MCU-PH	**ROUX-BUISSON Nathalie**	**Biochimie, toxicologie et pharmacologie**
MCU-PH	**RUBIO Amandine**	**Pédiatrie**
PU-PH	**SARAGAGLIA Dominique**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
MCU-PH	**SATRE Véronique**	**Génétique**
PU-PH	**SAUDOU Frédéric**	**Biologie Cellulaire**
PU-PH	**SCHMERBER Sébastien**	**Oto-rhino-laryngologie**
PU-PH	**SCHWEBEL-CANALI Carole**	**Réanimation médicale**
PU-PH	**SCOLAN Virginie**	**Médecine légale et droit de la santé**
MCU-PH	**SEIGNEURIN Arnaud**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**STAHL Jean-Paul**	**Maladies infectieuses, maladies tropicales**
PU-PH	**STANKE Françoise**	**Pharmacologie fondamentale**
MCU-PH	**STASIA Marie-José**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**STURM Nathalie**	**Anatomie et cytologie pathologiques**
PU-PH	**TAMISIER Renaud**	**Physiologie**
PU-PH	**TERZI Nicolas**	**Réanimation**
MCU-PH	**TOFFART Anne-Claire**	**Pneumologie**
PU-PH	**TONETTI Jérôme**	**Chirurgie orthopédique et traumatologie**
PU-PH	**TOUSSAINT Bertrand**	**Biochimie et biologie moléculaire**
PU-PH	**VANZETTO Gérald**	**Cardiologie**
PU-PH	**VUILLEZ Jean-Philippe**	**Biophysique et médecine nucléaire**
PU-PH	**WEIL Georges**	**Epidémiologie, économie de la santé et prévention**
PU-PH	**ZAOUI Philippe**	**Néphrologie**
PU-PH	**ZARSKI Jean-Pierre**	**Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie**

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Remerciements

Monsieur le Professeur Hervé Pelloux, bien sûr pour avoir accepté la présidence de ce jury, mais également pour ces mois passés dans le service de parasitologie du CHU de Grenoble, et cette sympathique bienveillance qui m'a encouragé sur le long chemin parcouru !

Monsieur le Professeur Olivier Épaulard, pour l'encadrement de ce travail, pour cette justesse et cet esprit acéré, et pour cette infinie gentillesse avec les internes fatigués mais chanceux qui passent en maladies infectieuses à Grenoble.

Monsieur le Professeur Gaëtan Gavazzi, pour avoir accepté de juger ce travail en étant membre du jury, pour cette opportunité d'ajouter une corde à mon arc dans le service de gériatrie du CHU de Grenoble, pour cet enthousiasme permanent, et pour les discussions philosophiques de la contre-visite.

Monsieur le Docteur Martin Carré, pour avoir accepté toi aussi la lourde tâche de membre du jury !

Messieurs les Professeurs Jean-Paul Stahl et Patrick Imbert, pour avoir permis à l'interne têtu que j'étais d'entreprendre la formation qui me tenait à cœur.

Monsieur le Docteur Laurent Pelletier, évidemment pour les cours de première année, dans l'arène, qui ont contribué à me donner ce goût des sciences, mais aussi et surtout pour l'écoute et les précieux conseils du début de mon internat.

Madame le Docteur Corinne Lœuillet, pour m'avoir accepté et supporté dans son laboratoire du CNRS, et soutenu pour cette année de Master 2, durant laquelle j'ai découvert un monde dont j'ignorais tout !

Mesdames les Docteurs Corinne Mercier, Marie-France Cesbron-Delauw, et toute l'équipe du LAPM, qui elles aussi m'ont accueillies durant ces six mois de confrontation à la biologie et à toutes ses difficultés.

Patricia, Jean-Paul, Isabelle, Charlotte, Mylène, avec qui j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler, malgré le fait que les 6 mois durant lesquels j'étais au 4ème C n'étaient pas si faciles.

Emmanuel, Audrey, Cécile, Ophélie, David, Nastasia, Monsieur Rogeaux, Laurie, et TOUTE l'équipe de médecine interne et maladies infectieuses de Chambéry, parce la seule chose aussi sympa que d'être passé chez vous, c'est de savoir qu'on y retourne !

Les mycologues et parasitologues du CHU, Muriel, Danièle, Odile, Marie-Pierre, Céline, Julie, Elena... pour l'accueil dans le monde frétillant des champignons et parasites, avec, derrière la rigueur d'un laboratoire universitaire, une vraie passion communicative pour ces petites choses !

L'équipe courageuse de la gériatrie à Chatin, pour l'année passée avec vous qui m'a confirmé dans l'idée que l'on fait un métier génial même quand c'est difficile.

Mes parents, qui étaient là dès ma naissance, si je me souviens bien, et m'ont soutenu au fil de toute cette vie, même lorsque je me suis engagé sur un chemin plus scientifique que littéraire. Le questionnement permanent du philosophe, et l'attachement au sens et à la force des mots de l'agrégée de lettre, n'y seraient-ils pas, malgré tout, pour quelque chose ?

Nico et Myriam, et les petits, Noé et Mina, qui êtes un peu loin mais à qui je pense fort.

Paulette, et Anne-Marie, pour toute cette affection, ce bon vin, ce goût des bonnes choses que vous m'avez transmis !

Claude et Étienne, pour votre immense générosité et votre super potager !

Jacques et Marie Fournier, parce que même de loin, vous avez influencé mes choix ; et que mon attirance d'aujourd'hui pour les sciences du vivant et l'écologie ne sont pas étrangers à mes contacts avec vous.

Sylvie et Francis, Marie-Hélène et Xavier, Jacques et Maristella, Catherine et Bertrand, pour l'intérêt que vous avez toujours porté à mes aventures.

Les Michels de tous poils (Yo & Marjo, Rafou & Marianne, Eva & Umberto, Mathieu & Bastien, GueËlle, Dédé & Jojo, Martine, Marine & Renaud, Gaëlle S, RobinHood) pour le monde parallèle qui se créé à chaque fois qu'on se réunit.

La fine équipe des Grenoblois (GroLudo et Stridou, Papass & Phiphi, NicoV, Flo&Flo, Moumoune & Marie, Crousti/Bat', Diég et Isa), parce que vous prouvez, chaque jour, que le cerveau est un organe superflu.

Tous les vieux, David, YoDoudeau, Michel & Marion, &Co pour toute la bonne ambiance que vous diffusez depuis des années. Vous êtes des philosophes. De comptoir, mais des philosophes.

Fanny, Anaïs, Dodo, parce que vous êtes de super co-internes et que je ne me rappelle pas avoir dit une seule chose sérieuse en 6 mois.

Les amis croisés au fil de ces années d'internat, dont Céline, Paul, Floriane, Perrine, Baptiste, Benoît et Bérangère, Clem, pour votre bonne humeur !

Clovis & Camille, pour cette longue amitié.

Laura & Alix pour votre grain de folie.

Les Sir JRR Tolkien, T Pratchett, JK Rowling, et Messieurs Ayrolles, Christin, Gibelin, Jodorowski, Van Hamme, pour vos univers respectifs.

Madame Alexandra Elbakyan, courageuse fondatrice de SciHub, grâce à qui l'accès à la connaissance n'est plus taxé.

Jess, pour toutes ces petites choses que l'on partage, cet amour d'une jolie lumière, d'une bête à poil ou à plume, ou d'un instant café au soleil au bord d'un fjord, et parce que je suis tout heureux avec toi.

Table des matières

I. INTRODUCTION 10

1. BIOLOGIE DES ÉOSINOPHILES 10

1.1. Découverte et nomenclature 10

1.2. Éosinopoièse 12

1.3. Les éosinophiles dans le sang 14

1.4. Chimiotactisme et recrutement des éosinophiles 14

1.5. Les éosinophiles au niveau tissulaire 16

2. ÉTIOLOGIES DES EOSINOPHILIES 19

2.1. Pathologies infectieuses 20

2.2. Allergies et atopie 29

2.3. Iatrogénie 35

2.4. Auto-immunité 37

2.5. Sécrétion inappropriée d'IL-5 42

2.6. Déficits immunitaires 43

2.7. Hémopathies associées à une éosinophilie 46

2.8. Syndrome hyperéosinophilique : 49

2.9. Autres pathologies associées à une éosinophilie : 49

3. L'ÉOSINOPHILIE EN PRATIQUE MÉDICALE : 51

3.1. Épidémiologie 51

3.2. Démarche diagnostique 55

3.3. Examens recommandés en première intention 60

3.4. Absence d'étiologie 63

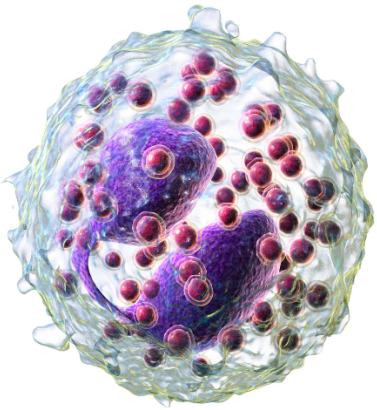
OBJECTIFS 64

II. MATÉRIEL & MÉTHODE 65

1. POPULATION 65

2. RECUEIL DES DONNEES 65
3. ANALYSE DES DONNÉES 66
4. COMITÉ D'ÉTHIQUE 66
III. RÉSULTATS 67
1. DESCRIPTION DE LA POPULATION 67
1.1. Caractéristiques générales 67
2. CAUSES D'ÉOSINOPHILIE TROUVÉES 70
2.1. Prévalence des différentes étiologies 70
2.2. Éosinophilies d'origine iatrogène 76
2.3. Pathologies infectieuses 78
2.4. Allergies non médicamenteuses 79
2.5. Vascularites, auto-immunité et syndrome hyperéosinophilique 79
2.6. Hémopathies malignes 80
3. SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES ASSOCIÉS 81
3.1. Prévalence des signes cliniques et biologiques 81
3.2. Étiologies selon les signes cliniques et biologiques 82
3.3. Signes cliniques et biologiques selon les étiologies 85
3.4. Étiologies des éosinophilies supérieures à 5 G/l 87
3.5. Étiologies chez les voyageurs 88
4. PERFORMANCES DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES 91
4.1. Examen parasitologique des selles 91
4.2. Sérologies parasitaires 92
4.3. Traitement présomptif anti-helminthes 93
4.4. IgE 93
4.5. ANCA 94
IV. DISCUSSION 95
1. REMARQUES SUR LA POPULATION 95

2. PRINCIPAUX RESULTATS 96
2.1. L'éosinophilie est fréquemment négligée 96
2.2. Les causes médicamenteuses sont les plus fréquentes 96
2.3. Une éruption attire l'attention et est évocatrice d'une cause médicamenteuse 97
2.4. Les infections parasitaires sont fréquentes mais concernent avant tout les voyageurs 98
2.5. Les sérologies parasitaires sont peu « rentables » sur un plan diagnostique, mais spécifiques 99
2.6. Les maladies auto-immunes et les vascularites n'étaient pas rares dans cette étude 100
3. SUGGESTION DE DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE 101
4. LIMITES 103
4.1. Choix des services d'origine des patients 103
4.2. Choix du seuil d'éosinophilie 103
4.3. Âge des patients 103
4.4. Caractère rétrospectif de l'étude 103
SERMENT D'HIPPOCRATE 107
RÉSUMÉ 108
Articles importants : 109
Livres : 109
Références : 110



I. INTRODUCTION

Les polynucléaires éosinophiles sont des cellules indispensables à plusieurs processus physiologiques ; leur élévation dans le sang est plus rare et plus spécifique que celle des polynucléaires neutrophiles. L'éosinophilie peut être tant le point de départ d'explorations biologiques qu'un élément décisif dans le bilan d'une situation pathologique. Devant la complexité potentielle de ces situations (causes multiples, gravité variable, cinétiques diverses), il nous a semblé pertinent de mener un travail sur les étiologies des éosinophilies présentes chez des patients de plusieurs service du CHU Grenoble-Alpes, et sur les bilans réalisés dans ce cadre. En introduction, nous verrons d'abord brièvement le fonctionnement des polynucléaires éosinophiles au sein de l'organisme. Nous essaierons ensuite, dans la mesure du possible, de faire une revue des pathologies qui peuvent s'accompagner d'une éosinophilie, en gardant à l'esprit qu'il s'agit d'un sujet très vaste sur lequel nous ne pourrons pas être exhaustifs pour lequel nous essaierons d'éviter de procéder par une énumération fastidieuse. Nous verrons ensuite ce qui est actuellement proposé dans la littérature comme démarche diagnostique pour explorer une éosinophilie.

1. BIOLOGIE DES ÉOSINOPHILES

1.1. Découverte et nomenclature

Les polynucléaires éosinophiles ont été décrits pour la première fois par un scientifique allemand, Paul Ehrlich (prix Nobel de physiologie / médecine 1908) à la fin du XIX^{ème} siècle. À l'époque des premières observations de cellules humaines et de micro-organismes grâce à la microscopie, une collaboration étroite entre les biologistes et l'industrie chimique a favorisé le développement de substances qui permettent d'observer les cellules au microscope (l'industrie des colorants chimiques était alors en plein essor grâces aux connaissances nouvelles en chimie organique, afin de remplacer les colorants naturels utilisés dans le textile, extrêmement coûteux) (1). C'est d'ailleurs cette collaboration qui a donné le jour aux premiers antibiotiques, sous l'impulsion de ce même Paul Ehrlich, partant de l'idée que si un composé chimique pouvait colorer sélectivement des bactéries (comme la coloration de Gram, découverte peu avant, en 1884) il devait être possible de concevoir des molécules qui soient toxiques pour les micro-organismes et non pour l'homme. Mais ce sont dans les premiers travaux de Paul Ehrlich qu'ont été décrites des cellules présentes dans le sang, les granulocytes (ou polynucléaires) neutrophiles, basophiles et acidophiles. L'appellation « granulocyte » provient des nombreux granules denses visibles au microscope dans leur cytoplasme, correspondant à des organelles

très importantes dans le fonctionnement de ces cellules. Le terme « polynucléaire » est impropre mais fréquemment utilisé, et lié à l'aspect polylobé de leur noyau, qui est unique mais donne l'illusion qu'il en existe deux voire trois. La distinction entre les trois catégories de polynucléaires se fait selon leur affinité pour les différents colorants, ce qui correspond à des réactions acido-basiques : les polynucléaires acidophiles ont donc des granulations très basiques, avec une forte affinité pour les colorants acides, dont l'éosine. La capacité à fixer ce colorant a fait remplacer l'appellation « acidophile » par « éosinophile ». L'éosine est appelée ainsi en référence à la déesse grecque Eos (Aurore pour les Romains) dont le surnom était « la déesse aux doigts roses », ce qui peut éventuellement être rapporté au biologiste manipulant cette substance.

Figure I.1 : À gauche, un éosinophile parmi des globules rouges (source hematocell.fr). À droite, la déesse Grecque Eos, de bon matin sur son char céleste, précédant son frère Helios pour le lever du jour (fresque de Guercino, 1621).

Les éosinophiles sont donc des composants normaux de la formule sanguine, et leur variation en nombre (valeur absolue, normalement inférieure à 0,5 G/l) ou en proportion (classiquement moins de 5% des globules blancs) a rapidement permis de les associer aux pathologies parasitaires et allergiques, et plus généralement à la voie « Th2 » de la réponse immunitaire. Ils sont fabriqués dans la moelle osseuse, à partir de précurseurs qu'ils partagent avec les granulocytes basophiles, puis qui se différencient progressivement jusqu'à l'obtention de cellules matures. Ils sont alors libérés dans la circulation sanguine, où ils peuvent être observés et quantifiés sur un frottis sanguin ou par un automate. Néanmoins, ce n'est pas dans le sang mais dans les tissus que se joue leur rôle, souvent dans les muqueuses, en contact plus ou moins direct avec le milieu extérieur. Les organes qui requièrent leur présence fabriquent, localement, des signaux chimiques (cytokines, dérivés lipidiques, protéines d'adhésion…) détectés par les éosinophiles et qui leur permettent de traverser la paroi vasculaire. Une fois dans les tissus à proprement parler, les éosinophiles agissent selon différents mécanismes : interaction avec d'autres types cellulaires, synthèse de nouveaux signaux

chimiques ou protéiques, phagocytose, libération de molécules et de protéines toxiques. Lorsqu'ils s'y accumulent en quantité, les éosinophiles peuvent avoir un rôle délétère sur les tissus, provoquant fibrose et nécrose via les protéines qu'ils libèrent et les composés chimiques qu'ils produisent.

1.2. Éosinopoièse

Les éosinophiles se différencient dans la moelle à partir de progéniteurs CD34+, et leur maturation dépend d'interleukine 3 (IL-3), du GM-CSF (Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor), et surtout de l'interleukine 5 (IL-5) (2,3). Ces trois cytokines sont majoritairement sécrétés par les lymphocytes T, mais d'autres cellules peuvent en produire : les mastocytes, les lymphocytes NK, les cellules endothéliales, épithéliales, et les fibroblastes (2)... Elles agissent non seulement sur la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques, mais aussi sur l'activation des éosinophiles, leur recrutement tissulaire et leur survie (2,3). L'IL-3 et le GM-CSF agissent sur d'autres types cellulaires, mais l'IL-5 est spécifique de la lignée éosinophile ; c'est donc une cytokine cruciale, qui augmente le pool de précurseurs éosinophiles au sein de la moelle, favorise leur maturation, leur sortie de la moelle vers la circulation, et augmente le taux d'éosinophiles sanguins lors de l'exposition à un allergène (2–5) (chez le rongeur, l'IL-5 est par ailleurs associée à la différenciation des lignées cellulaires B, mais cela n'est pas le cas chez l'homme (5,6)). La principale source d'IL-5 est donc constituée par les lymphocytes T engagés dans la voie Th2 (en général les LT « helpers » qui se différencient en réponse à un allergène ou une infection par un helminthe) (7), et la production d'IL-5 a de fait été retrouvée dans de nombreuses pathologies associées à une éosinophilie (8). Ces mécanismes relèvent de la biologie fondamentale mais ont leur importance en clinique : ils permettent une meilleure compréhension des pathologies impliquant les éosinophiles, et certaines cytokines sont actuellement l'objet d'essais en tant que cibles thérapeutiques. Un autre intérêt de cette approche est de pouvoir classer ces pathologies de manière pertinente, selon l'origine de la production d'éosinophiles, avec des cadres nosologiques distincts : l'éosinophilie peut en effet être le résultat d'une sécrétion d'IL-5 par des lymphocytes T normaux comme dans l'allergie et les parasitoses, mais aussi par des tumeurs solides (adénocarcinomes surtout) ou lymphoïdes (maladie de Hodgkin, lymphome T) qui la sécrètent de manière inappropriée (7). Par exemple dans les lymphomes de Hodgkin accompagnés d'une éosinophilie (ce n'est pas toujours le cas) une production aberrante d'IL-5 par les cellules de Reed-Sternberg a été observée (9). Les éosinophiles peuvent enfin être issus d'une prolifération clonale au niveau de la moelle, ce qui implique une mutation des cellules souches, comme dans la leucémie à éosinophile (dans ce cas, seuls des éosinophiles sont produits en

masse), dans les mastocytoses ou la leucémie myélomonocytaire chronique (dans ces situations, d'autres types cellulaires sont produits en excès en plus des éosinophiles) (7).

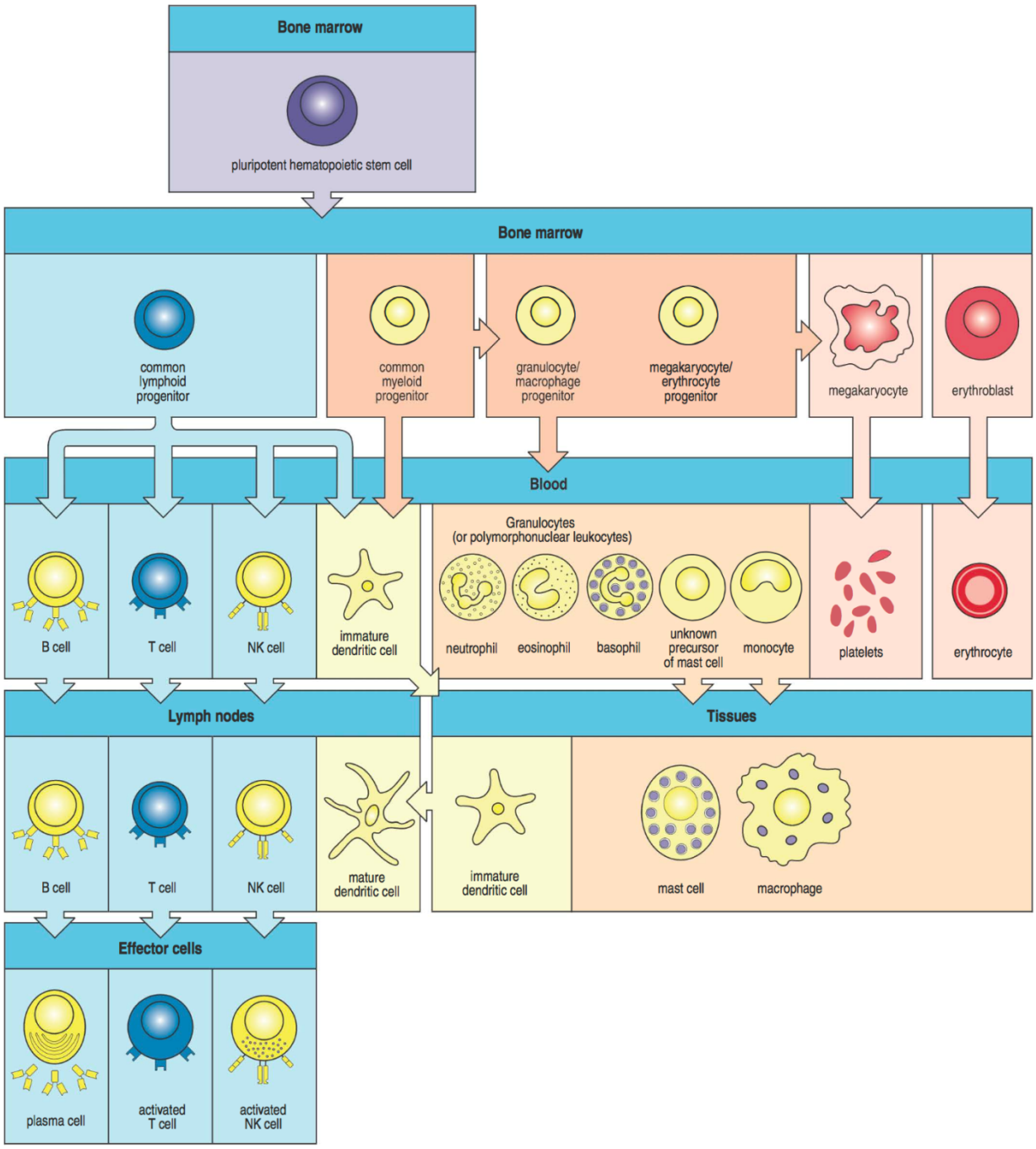


Figure I.2 : Vue d'ensemble de l'hématopoïèse (d'après Janeway's Immunobiology, 8th Edition).

1.3. Les éosinophiles dans le sang

Trois niveaux d'éosinophilie sont définis : légère, de 0.5 à 1,5 G/l ; modérée, de 1,5 à 5 G/l, et sévère, au-delà de 5 G/l (7). En proportion, les éosinophiles représentent normalement moins de 5% des leucocytes circulants. Tout cela peut être facilement mesuré sur la formule sanguine, un examen de routine. Inversement, l'envahissement d'un organe par des éosinophiles ne peut être mis en évidence que par un prélèvement plus invasif, car il n'y a pas de corrélation entre le niveau de l'éosinophilie sanguine et l'infiltration des tissus. Des atteintes d'organe massives peuvent donc avoir lieu sans qu'une éosinophilie sanguine soit observable, et inversement, une éosinophilie importante peut exister sans avoir de retentissement (7,10). Les éosinophiles restent de toute façon peu de temps dans le sang : leur demi-vie dans la circulation est de 8 à18 heures, puis ils migrent à travers la paroi vasculaire (2,11). Dans l'intervalle, leur survie dans le sang est liée, entre autres, à la production des cytokines déjà impliquées dans l'éosinopoièse, dont IL-3, IL-5 et GM-CSF (12,13). Par ailleurs les corticoïdes ont une influence forte sur les éosinophiles circulants : il y aurait des variation nycthémérales du nombre d'éosinophiles dans le sang, avec une tendance à la hausse en fin de journée, et des valeurs plus basses en début de matinée, c'est-à-dire à l'opposé du cycle du cortisol (14). Inversement, une insuffisance surrénalienne quelle qu'en soit la cause, de par la baisse du cortisol endogène, peut s'accompagner d'une éosinophilie (15,16). Les anti-inflammatoires stéroïdiens font d'ailleurs drastiquement baisser le taux d'éosinophiles et sont utilisés pour limiter les dégâts potentiellement causés par une éosinophilie intense. La prise d'un tel traitement doit être prise en compte pour interpréter la formule sanguine.

1.4. Chimiotactisme et recrutement des éosinophiles

Les éosinophiles restent donc peu de temps dans la circulation et sont attirés dans les tissus. À l'état de base, ils sont très majoritairement recrutés dans la paroi du tube digestif, mais on les retrouve également de manière normale dans l'utérus, les ganglions lymphatiques, et la rate. D'autres localisations peuvent exister à des périodes précises de la vie : ils ont par exemple un rôle dans le développement des glandes mammaires, et une action au sein du thymus peu après la naissance (2,12). Pour ce qui concerne le tube digestif, chez la souris, ce recrutement permanent de granulocytes éosinophiles est lié à l'expression de l'éotaxine-1 de façon constitutive par les cellules de la *lamina propria* (17), alors que les protéines d'adhésion et de recrutement ne sont fabriquées qu'en cas de nécessité par les autres tissus. Le fait de traverser la paroi vasculaire nécessite une signalisation bien particulière : l'IL-5, l'eotaxine-1 (CCL11), -2 (CCL24) et -3 (CCL26), CCL5/RANTES, sont des facteurs de recrutement et de chimiotactisme qui, grâce à leur interaction

avec les éosinophiles circulants, induisent leur expression de protéines d'ancrage comme les intégrines β_1, β_2 et β_7, « arrimées » aux protéines ICAM-1, V-CAM-1, et MadCAM-1 sur les cellules endothéliales (12,18,19). L'IL-4 et l'IL-13, des cytokines majeures de la voie immunitaire dite « Th2 », agissent indirectement sur le recrutement des éosinophiles, en induisant l'expression des éotaxines. C'est pourquoi les éosinophiles sont particulièrement rattachés à ce versant de la réponse immunitaire. Concernant l'impact clinique de ces connaissances, l'IL-5 par exemple, est actuellement ciblée par des essais thérapeutiques visant à supprimer son action pour améliorer les symptômes et le pronostic de l'asthme (Mepolizumab). Elle a aussi été identifiée comme nécessaire au développement de l'hyper-réactivité bronchique lors de l'invasion par un helminthe ou comme un facteur important d'accumulation des éosinophiles dans le tube digestif au cours des maladies inflammatoires intestinales. De même, les éotaxines semblent jouer un rôle dans l'asthme, ou dans le recrutement anormal des éosinophiles au sein de l'œsophage dans l'œsophagite à éosinophiles, et pourront éventuellement constituer une cible thérapeutique.

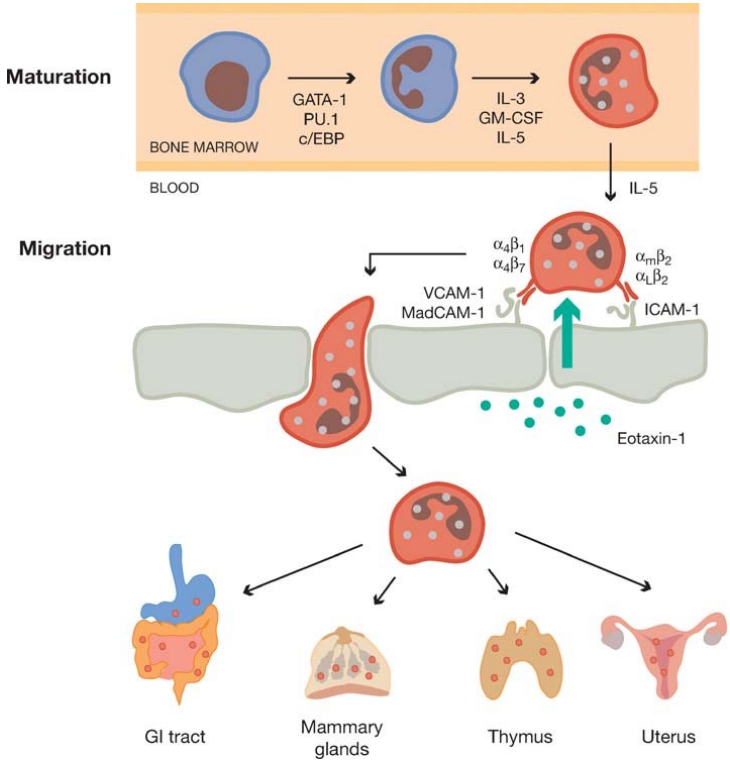


Figure I.3: D'après Rothenberg et al (19). Maturation et migration tissulaire des éosinophiles.

1.5. Les éosinophiles au niveau tissulaire

C'est au niveau tissulaire que se joue le rôle des éosinophiles, qui y libèrent le contenu de leurs granulations, fabriquent de nouvelles protéines, et interagissent avec d'autres types cellulaires. Leur survie au sein d'un organe donné dépend de la sécrétion locale de cytokines qui empêchent leur apoptose, dont principalement IL-5, mais également le GM-CSF, l'IL-3, le TNF-α, l'IFN-γ, la leptine (2,12)… Toutes ces cytokines maintiennent un équilibre au sein duquel l'éosinophile reçoit suffisamment de signaux de survie et d'activation. Il existe également une régulation négative, induisant leur apoptose, comme le récepteur Siglec-8, exprimé par les éosinophiles et les mastocytes, et dont les ligands sont exprimés dans le tractus bronchique en cas d'inflammation chronique (20). Ce mécanisme semble prévenir un emballement de l'inflammation causée par les éosinophiles, en la maintenant en deçà d'un certain seuil. Globalement, le maintien ou non des éosinophiles dans les tissus (et donc leur accumulation) est le résultat d'un équilibre entre les sécrétions de très nombreux facteurs.

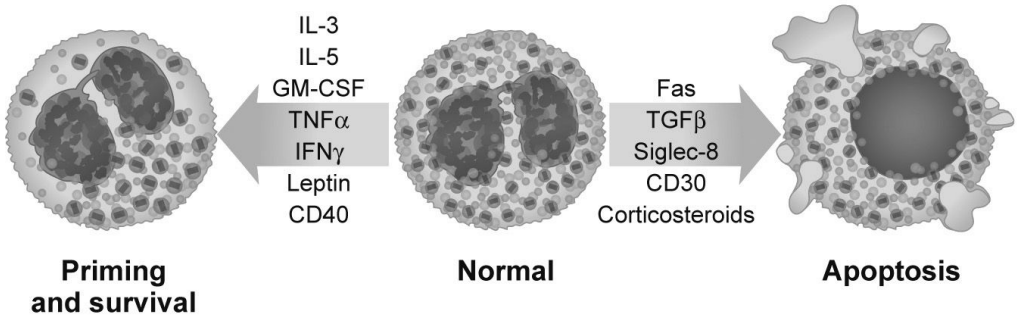


Figure I.4 : D'après Ackerman et al (2). Facteurs influençant la survie des éosinophiles.

En plus des signaux nécessaires à leur survie, les éosinophiles doivent être activés, grâce à leurs interactions avec plusieurs types cellulaires, et aux stimuli qu'ils perçoivent dans l'environnement immédiat (parasite, tumeur, allergène…). Ils agissent ensuite de différentes manières : phagocytose, exocytose des granules, libération de granules par cytolyse, et enfin (mécanisme de découverte récente) libération de « filets » d'ADN mitochondrial (21,22). Les éosinophiles sont enfin capables de migrer vers les ganglions lymphatiques et d'agir comme cellules présentatrices d'antigène afin d'activer les lympohocytes T CD4+ (4,23). Les granulations des éosinophiles, visibles en microscopie optique, sont en réalité des organelles intra-cytoplasmiques contenant des protéines : MBP-1 et 2 (*Major Basic Protein*), ECP (*Eosinophilic Cationic Protein*), EPO (*Eosinophilic Peroxidase*), et EDN (*Eosinophil-Derived*

Neurotixin) (2). Ces molécules ont un effet toxique puissant (par exemple sur l'épithélium respiratoire), provoquent la contraction des muscles lisses, la production locale de radicaux libres oxygénés (24), et l'activation des cellules endothéliales. L'inflammation locale et les divers mécanismes évoqués ci-dessus peuvent avoir un retentissement négatif sur les tissus concernés, et les éosinophiles sont connus pour jouer un rôle dans la pathogenèse des vascularites, de certaines autres maladies inflammatoires chroniques, ou dans des phénomènes comme la fibrose, la thrombose (12).

On considère souvent qu'une éosinophilie prolongée, quelle qu'en soit la cause, peut avoir des conséquences cardiaques (myocardite à éosinophiles, fibrose endomyocardique), pulmonaires (infiltrat, fibrose, embolie pulmonaire), cutanées (angio-œdème, urticaire, ulcérations), digestives, ou encore neurologiques centrales (encéphalopathie, méningite, atteinte cérébelleuse, épilepsie) et périphérique (mononévrite multiple, polyneuropathie) (25). Dans une étude rétrospective multicentrique incluant 188 patients avec un « syndrome hyperéosinophilique » (défini par une éosinophilie supérieure à 1,5 G/l et au moins une atteinte d'organe, sans étiologie retrouvée) les atteintes d'organes étaient, de la plus à la moins fréquente : cutanée, pulmonaire, gastro-intestinale. Les atteintes cardiaques et neurologiques concernaient moins de 5% des patients au moment du diagnostic (26). Comme précédemment dit, il n'existe pas de corrélation stricte entre l'intensité de l'éosinophilie et la survenue d'une atteinte d'organe (10).

Cette approche des « conséquences » de l'éosinophilie n'est pas anodine, car il est très difficile de faire la distinction entre une atteinte d'organe qui serait le résultat d'une éosinophilie prolongée, et une atteinte qui ferait partie intégrante de la pathologie à l'origine de l'éosinophilie. Puisque ces cellules doivent être recrutées activement dans les tissus, les altérations d'organes observées dans l'éosinophilie chronique peuvent être liées aux mécanismes physiopathologiques de la maladie qui en est à l'origine, et non au simple fait que le taux d'éosinophiles circulant est élevé. Lorsqu'on étudie les conséquences d'une éosinophilie prolongée, on voit donc en filigrane le spectre des lésions provoquées par les pathologies dont elle découle. La notion de « syndrome hyperéosinophilique » ne correspond pas à une entité nosologique précise mais à un défaut de diagnostic. On observe donc à travers ce syndrome les effets de maladies difficiles à déceler ou non diagnostiquées. Actuellement ce concept est moins utilisé, puisque les avancées scientifiques permettent d'expliquer de plus en plus de situations. Nous allons donc nous intéresser, dans la deuxième partie de l'introduction, aux diagnostics vers lesquels peut mener la découverte d'une éosinophilie, en considérant les autres phénomènes potentiellement associés comme des éléments d'orientation.

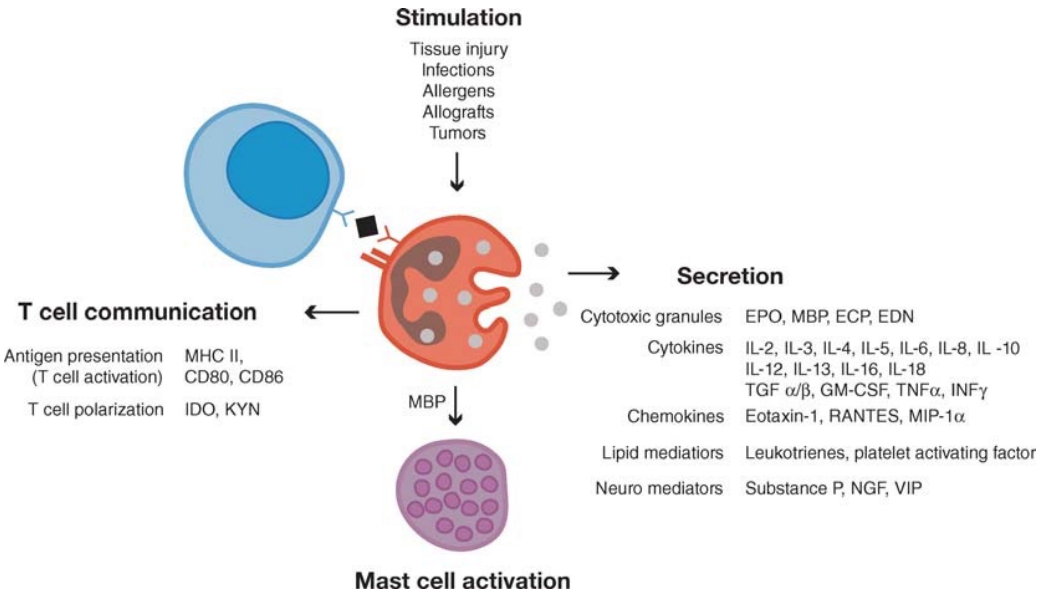


Figure I.5 : D'après Rothenberg et al (19). Interactions de l'éosinophile avec son environnement dans les tissus.

Le rôle des éosinophiles ne se limite probablement pas à une réaction immunitaire locale souvent considérée comme délétère : leur capacité à sécréter de très nombreuses cytokines différentes, en réaction à pléthore de stimuli, suggère que ces cellules auraient un rôle dans le contrôle et la réparation tissulaire à un échelon local, l'action pro-inflammatoire n'étant qu'une des nombreuses possibilité de leur répertoire (27).

2. ÉTIOLOGIES DES EOSINOPHILIES

Il existe plusieurs façons de classifier les causes d'éosinophilie, tant elles sont nombreuses. Simon et Simon (28) proposent de distinguer deux catégories. La première englobe toutes les pathologies dans lesquelles une sécrétion de cytokines va favoriser la production, la survie et l'accumulation des éosinophiles. Ces cytokines (IL-3, IL-5 et GM-CSF, essentiellement) sont produites soit par les lymphocytes T (comme dans les infections parasitaires, les allergies, les pathologies auto-immunes), soit par des cellules tumorales. Ces pathologies sont appelées « extrinsèques » compte-tenu du fait que la lignée éosinophile est stimulée, sans être elle-même anormale. Cela représente la très grande majorité des étiologies. Inversement, les pathologies dites « intrinsèques » impliquent des mutations dans les précurseurs médullaires des éosinophiles, qui donnent lieu à une prolifération inadaptée, sans stimulation, comme dans la leucémie à éosinophiles, ou certaines myélodysplasies. Ces pathologies intrinsèques sont beaucoup plus rares. Le fait de distinguer les situations en fonction du mécanisme qui en est à l'origine est pertinent mais pas toujours très utile en pratique clinique : en effet l'essentiel du raisonnement se concentre sur une partie des pathologies extrinsèques - allergiques et parasitaires - qui représentent à elles seules un champ extrêmement vaste. Le fait de lister les étiologies selon cette classification permet néanmoins d'être exhaustif tout en évitant les redondances. Restent tout de même quelques situations cliniques qui méritent d'être mentionnées malgré le fait qu'elles ne peuvent entrer dans une case unique : le syndrome hyperéosinophilique, les atteintes d'organe isolées et le syndrome de Löffler. Dans ces cas, l'approche n'est plus physiopathologique mais pragmatique, partant d'un ensemble de signes pour essayer de regrouper des patients aux diagnostics hétérogènes ou inconnus. Les atteintes d'organes isolées (pneumopathie à éosinophile, œsophagite à éosinophiles, etc) sont fréquemment associées, par certains auteurs, aux pathologies allergiques. Nous ferons de même et traiterons ces pathologies après les allergies. Les vascularites constituent, quant à elles, une entité à l'intersection des maladies auto-immunes (sans que des anticorps spécifiques soient identifiés) et des maladies allergiques. Nous les traiterons séparément des autres pathologies, que ce soit dans l'introduction ou dans les résultats de notre étude.

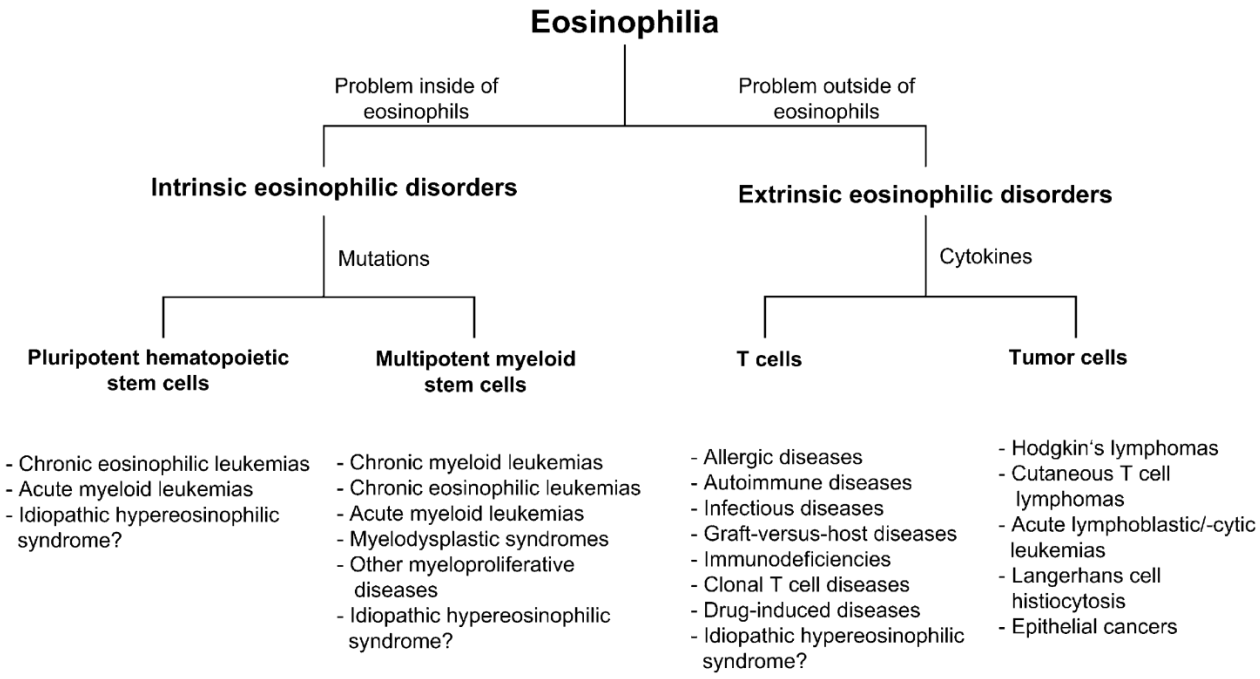


Figure I.6 : D'après Simon et Simon, Eosinophilic disorders. J Allergy Clin Immunol. 2007.

2.1. Pathologies infectieuses

2.1.1. Infections parasitaires :

Écologiquement, le terme parasite se rapporte à tout être vivant capable de s'associer de manière durable à un autre organisme, et dont le mode de vie implique d'extraire ses nutriments ou d'assurer sa reproduction aux dépens de ce dernier (29). Cette définition du parasitisme peut correspondre à tous les pathogènes humains. En médecine, le terme parasite désigne plus spécifiquement les organismes infectieux eucaryotes à l'exclusion des champignons, et ne concerne donc pas les bactéries ni les virus. Les parasites comprennent ainsi des protozoaires (unicellulaires), qui ne génèrent habituellement pas d'éosinophilie, et des êtres complexes appartenant au règne *animalia*, pluricellulaires, et donc souvent d'une taille bien supérieure à ce que les cellules immunitaires humaines peuvent phagocyter. Ces pathogènes pluricellulaires sont soit des arthropodes (tel le sarcopte de la gale), soit des vers regroupés sous le terme d'helminthes, au sein desquels on distingue les vers ronds (némathelminthes) et les vers plats (plathelminthes).

Une éosinophilie est constatée lors des infections parasitaires, presque exclusivement les infections à helminthes, et exceptionnellement avec les autres. Elle survient lorsque le parasite est en contact avec le système immunitaire, donc surtout lorsqu'il envahit un tissu, ou lors de sa migration (25). Certains helminthes, comme les échinocoques, sont enkystés, et n'ont ainsi pas de contact direct avec les cellules immunitaires, et ne provoquent une éosinophilie qu'inconstamment. De même, des helminthes strictement intestinaux se cantonnent dans la lumière digestive, et ne provoquent habituellement pas d'éosinophilie, comme les oxyures. Enfin, le cycle de certains parasites intestinaux comme les *Ascaris* implique une étape de migration des larves à travers les voies aériennes, avant de retourner dans la lumière digestive, expliquant une éosinophilie transitoire. L'association entre éosinophilie et parasitose est donc loin d'être systématique. De nombreuses études ont montré un rôle protecteur des éosinophiles dans les infections à helminthes (4), grâce à la libération du contenu toxique de leurs granulations, qui permettent de s'attaquer aux parasites sans phagocytose, ce qui permet de comprendre leur présence dans ces infections.

Les infections parasitaires étant dépendantes des conditions climatiques et du niveau d'hygiène, elles représentent une cause d'éosinophilie dont la fréquence varie beaucoup selon les régions du monde. La notion de voyage est donc d'une grande importance lorsqu'on aborde un problème d'éosinophilie chez un patient. Une étude de Schulte et al (30) retrouvait une parasitose dans 18,9% des cas chez des Allemands de retour de voyage (plus de 90% d'entre eux avaient voyagé dans des pays en développement). La présence d'une éosinophilie élevée avait d'autant plus de valeur, la fréquence des parasitoses montant à 46% chez les patients ayant une éosinophilie supérieure à 16%. Inversement, 58,5% des parasitoses étaient diagnostiquées en l'absence d'éosinophilie, traduisant le fait que l'ascension des éosinophiles peut être très transitoire ou absente dans ces infections. Dans une étude anglaise du début des années 1980, chez 119 patients ayant une éosinophilie au retour de voyage en zone tropicale, 46 (38,7%) présentaient une infection parasitaire (31).

Les helminthioses pouvant occasionner une éosinophilie sont récapitulées dans les tableaux I.2, I.3 et I.4, ainsi que les signes cliniques habituels et les méthodes diagnostiques correspondantes. Toutes ne donnent pas d'éosinophilie de même intensité ou de même durée. Certaines, comme la *larva migrans* sous-cutanée, une impasse parasitaire liée à l'ankylostome du chien, sont mentionnées alors que l'éosinophilie n'y est pas classique : c'est parce qu'elle a été

retrouvée dans 20% des cas de *larva migrans* par Jelinek et al (32). Pour les grands vers intestinaux (*Taenia*, *Hymenolepis*) une éosinophilie est considérée comme possible par certains auteurs, sans qu'un lien clair soit établi (33).

Enfin, certaines parasitoses non helminthiques peuvent provoquer une éosinophilie, occasionnellement. C'est le cas des infections à *Isospora belli* (34), protozoaire cosmopolite responsable de diarrhées chez les patients immunodéprimés, ou *Sarcocystis nesbitti* (35), un autre protozoaire retrouvé dans le monde entier (à l'exclusion de l'Afrique et du Moyen-Orient) qui peut former dans les tissus musculaires des kystes accompagnés de fièvre et d'une rhabdomyolyse chez l'homme, hôte intermédiaire aberrant. Les ectoparasitoses, comme la gale, qui ne pénètrent pas l'organisme à proprement parler mais restent au niveau de la peau et des phanères, ne provoquent normalement pas d'éosinophilie. Cependant, chez des patients dont la barrière cutanée n'est pas saine (troubles héréditaires de la kératinisation, psoriasis…) elles peuvent s'accompagner d'une élévation des éosinophiles.

Type de parasite		Parasite *(genre, espèce)*	Transmission ou vecteur	Répartition												Point d'appel									Éosinophilie	Confitmation du diagnostic					
				Monde entier	Toute région tropicale	Afrique	Afrique Centrale, Afrique de l'Ouest	Asie du Sud-Est	Océanie	Moyen-Orient, Asie centrale	Amérique du Sud	Amérique centrale	Caraïbes	Amérique du Nord	Europe	Présentation typique	Eruptions	Fièvre	Toux	Troubles digestifs	Signes neurologiques					Examen parasitologique des selles	Echantillon urinaire	Frottis sanguin	Sérologie spécifique	Autres
Plathelmintes	Cestodes	*Echinococcus multilocularis*	Déjections vulpines et canines, pelage du renard et du chien													**Ecchinococcose alvéolaire:** douleurs abdominales hautes, évolution similaire à une tumeur hépatique avec compression des voies biliaires, ictère…						Echinococcoses	(+)					Échographie abdominale, TDM, IRM : masse pseudo-tumorale très hétérogène.
		Echinococcus granulosus	Déjections canines, pelage du chien													Hydatidose: évolution asymptomatique puis kyste(s) hépatique(s) compressif(s), signes d'hypertension portale, compression des voies biliaires. Kystes pulmonaires: toux, dyspnée, hémoptysie, vomique hydatique. Kystes osseux: fracture pathologique.							rare					Éosinophilie uniquement en cas de fissuration d'un kyste. Imagerie typique: échographie, IRM… Mais ponction contre-indiquée!
		Taenia solium	Auto-infestation													Cysticercose: forme cutanée avec lésions nodulaires sous-cutanées, calcifiées en radiologie; forme neurologique avec épilepsie, hypertension intra-crânienne.						Grands vers intestinaux	(+)	E				La sérologie est à pratiquer également dans le LCR.
			Conommation de viande de porc													Taeniasis: anorexie - boulimie, diarrhées - constipation, douleurs épigastriques ou pseudo-appendiculaires. L'élimination d'anneaux dans les selles peut être remarquée par le patient. Parfois signes aspécifiques: urticaire, palpitation, irritabilité…							rare	E				Éosinophilie rare.
		Taenia saginata	Consommation de viande de bœuf																				rare	E				
		Dyphyllobothrium latum	Consommation de poisson d'eau douce													Botriocéphalose: le plus souvent asymptomatique. Rarement, des symptômes proches du taeniasis peuvent exister.							rare	Œ				
		Hymenolepis nana	Péril fécal													Hymenolepose: asymptomatique							rare	Œ				

*Tableau I.1 : Cestodoses associées à une éosinophilie. Références : (33,36–40) Œ : œufs. E : embryophores. Les cestodes sont globalement peu associés à une éosinophilie, car ils sont soit enkystés (*Ecchinococcus*) soit intestinaux. Néanmoins, ils peuvent provoquer une éosinophilie transitoire lors des phases de migration.*

Type de parasite		Parasite *(genre, espèce)*	Transmission ou vecteur	Répartition												Point d'appel								Eosinophilie	Confitmation du diagnostic					
				Monde entier	Toute région tropicale	Afrique	Afrique Centrale, Afrique de l'Ouest	Asie du Sud-Est	Océanie	Moyen-Orient, Asie centrale	Amérique du Sud	Amérique centrale	Caraïbes	Amérique du Nord	Europe	Présentation typique		Eruptions	Fièvre	Toux	Troubles digestifs	Signes neurologiques			Examen parasitologique des selles	Echantillon urinaire	Frottis sanguin	Sérologie spécifique	Autres
Plathelmintes	**Trématodes**	***Fasciola hepatica***	Consommation de végétaux semi-aquatiques (cresson…)													**Distomatose hépato-biliaire: d'abord une hépatite toxi-infectieuse, avec fièvre, douleurs de l'hypochondre droit, asthénie, +/- ictère. D'autres signes peuvent s'associer: urticaire, dermographisme, prurit, toux. Disparition des signes en 2-3 mois puis évolution par poussées, coliques hépatiques, angiocholite…**							**Douves**	+++	**Œ 2 mois**			**En phase d'invasion: cytolyse hépatique. L'éosinophilie régresse lentement, et la sérologie peut finir par se négativer.**
		Fasciola gigantica																												
		Clonorchis sinensis	Consommation de poisson d'eau douce													Phase d'invasion souvent asymptomatique, puis troubles du transit, douleurs abdominales, coliques hépatiques…								+	**Œ 2 mois**				
		Opistorchis felinus																												
		Dicrocoelium dentritricum	Consommation (accidentelle) de fourmis													**Rarement pathogène**								+	Œ				La présence d'œufs dans les selles ne traduit pas forcément la pathologie: répéter la parasitologie des selles après 15 jours sans consommation de foie, pâtés…
		Heterophyes heterophyes	Consommation de poisson d'eau douce													Distomatose intestinale: troubles digestifs aspécifiques.								+	Œ				
		Metagonimus yokogawai																												
		Fasciolopsis buski	Consommation de chataîgnes d'eau																											
		Paragonimus sp	Consommation de crustacés d'eau douce													Distomatose pulmonaire: toux, hémoptysie, altération de l'état général… symptomatologie de tuberculose.								+	Œ				Les œufs peuvent être retrouvés dans les selles mais plus facilement dans les crachats.
		Schistosoma haematobium	Baignade en eau douce													Phase de contamination avec dermatite quelques minutes après la baignade. Phase d'invasion un peu plus tard avec céphalées, fièvre, anorexie, +/- urticaire, prurit, arthralgie… (fièvre des safaris). Des manifestations tardives autres que digestives ou urinaires sont possibles mais rares.	**Schistosomose uro-génitale: hématurie micro ou macroscopique. Brûlures mictionnelles, pollakiurie. Parfois coliques néphrétiques.**	**1**	**2**					Schistosomes	+++	Œ 2 mois	Œ 2 mois			Prélever les urines sur 24 heures. L'absence d'œufs dans les urines n'élimine pas le diagnostic. Des lésions typiques peuvent être recherchées en cystoscopie et sur des biopsies vésicales.
		Schistosoma mansoni															Schistosomose intestinale: alternance de crises dysentériques et de constipation avec douleurs coliques. Parfois, évolution vers une schistosomose hépato-splénique.	**1**	**2**		**3**								
		Schistosoma japonicum															Schistosomose hépato-splénique avec ictère, hypertension portale, ascite, hémorragies digestives!									Œ 2 mois			Rectosigmoïdoscopie et/ou coloscopie, avec biopsies.
		Schistosoma mekongi																												
		Schistosoma intercalatum															Schistosomose rectale: douleurs rectales, rectorragies.													
		Schistosoma guineensis																												

Tableau I.2 : Trématodoses associées à une éosinophilie. Références : (33,36–40) Œ : œufs.

Type de parasite		Parasite *(genre, espèce)*	Transmission ou vecteur	Répartition												Point d'appel							Confitmation du diagnostic					
				Monde entier	Toute région tropicale	Afrique	Afrique Centrale, Afrique de l'Ouest	Asie du Sud-Est	Océanie	Moyen-Orient, Asie centrale	Amérique du Sud	Amérique centrale	Caraïbes	Amérique du Nord	Europe	Présentation typique	Eruptions	Fièvre	Toux	Troubles digestifs	Signes neurologiques		Éosinophilie	Examen parasitologique des selles	Echantillon urinaire	Frottis sanguin	Sérologie spécifique	Autres
Nématodes	Nématodes ovipares	***Strongyloides stercoralis***	Pénétration transcutanée, marche pieds nus													**Anguillulose (Strongyloïdose): asymptomatique ou sd de Loeffler; larva currens cutanée exceptionnelle et fugace. Risque d'anguillulose maligne en cas d'immunodépression ou de corticothérapie.**						**Anguillulose**	+++	I				**Examen des selles spécifique par technique de Baermann**
		Ascaris lumbricoides	Péril fécal													Ascaridiose: douleurs abdominales mal systématisées, peu de symptômes mais risque d'occlusion, de cholecystite, d'angiocholite ou de pancréatite par obstruction.						Helminthioses digestive	+	Œ 2 mois				
		Ancylostoma duodenale	Pénétration transcutanée													Ankylostomose: infestation transcutanée avec dermite au point de contact puis irritation des voies aériennes supérieures puis diarrhée, selles foncées.	1		2	3			+	Œ 1 mois				
		Necator americanus																					+	Œ 1 mois				
		Trichiuris trichiura	Péril fécal													Trichocéphalose: asymptomatique; éventuelles douleurs ou prolapsus colique.							(+)	Œ 1 mois				
		Toxocara canis	Déjections canines													**Toxocarose: peu de symptômes mais parfois asthénie, fièvre, hépato-splénomégalie, toux, urticaire; uvéite unilatérale possible.**						Larva migrans viscérale	+++					
		Gnathostoma sp	Consommation de poisson d'eau douce													Gnathostomose: douleurs épigastriques et nausées, durant 2 à 3 semaines. Puis en moyenne 1 an après: atteintes 1/ cutanés (érythème ou œdème migrateur), 2/ abdominaux (gastrite à éosinophiles ou hépatite), 3/ neurologiques, 4/ ophtalmologiques							+					Les larves peuvent être retrouvées dans des biopsies cutanées (seulement dans les atteintes nodulaires), dans la chambre antérieure de l'œil en cas de gnathostomose ophtalmique, ou d'autres tissus selon l'organe atteint.
		Angiostrongylus cantonensis	Consommation de crustacés ou de mollusques crus													Maux de tête, hypertension intra-crânienne, méningite à éosinophiles, paresthésies des extrémités, nausées, vomissements, parfois diplopie ou atteinte ophtalmologique.							+					Le parasite peut être retrouvé directement ou par PCR dans le LCR.
		Dirofilaria immitis	Transmission vectorielle (Culex)													Dirofilariose pulmonaire: granulomes de découverte fortuite, le plus souvent plumonaires, radio-opaques. Des localisations aberrantes sont possibles.							(+)					"Coin lesions" sur les radiographies thoraciques. Diagnostic sur biopsies.
		Dirofilaria repen, tenuis, subdermata														Dirofilariose cutanée et ophtalmique: œdèmes et granulomes sous-cutanés, ou ophtalmiques, contenant la larve adulte.							(+)					Diagnostic sur biopsies.
		Anisakis sp	Consommation de poisson cru ou de phoque													Anisakiose: douleurs épigastriques, nausées, parfois diarrhées sanglantes, 4h après ingestion de poisson cru.							(+)					Diagnostic et traitement endoscopiques
		Contracaecum sp																										
		Pseudoterranova decipiens																										
		Terranova sp																										
		Ancylostoma brasiliensis	Pénétration transcutanée, marche pieds nus													Larbish, éruption rampante "serpigineuse".						Larva migrans cutanée	(+) 20%					Diagnostic clinique exclusif
	Nématodes vivipares	***Loa loa***	Transmission vectorielle (Chrysops)													**Passage du ver adulte sous la conjonctive palpébrale ou bulbaire. Reptation du ver adulte sous la peau. Œdème de calabar. Complications cardiaques ou neurologiques de l'éosinophilie.**						Filaires	+++					**Mise en évidence de vers adultes éventuellement dans l'œil ou sous la peau. Pour le frottis sanguin, périodicité diurne donc prélèvement à midi.**
		Mansonella sp	Transmission vectorielle (Culex)													Asymptomatique, ou céphalées, nodules palpébraux, nodules cutanés prurigineux.							+++					Mise en évidence de vers adultes éventuellement dans l'œil ou sous la peau.
		Wuchereria bancrofti	Transmission vectorielle (Culex, Aedes, Anopheles)													Parfois asymptomatique. Lymphangites ou adénites ou archite aigüe plusieurs mois après la piqûre infestante. Parfois infiltrat pulmonaire labile. Par la suite (années): adénolymphocoèle, orchi-épididymite chronique, éléphantiasis.							+++					Nécessite une technique de concentration (leucoconcentration). Périodicité nocturne donc prélèvement à minuit.
		Brugia malayi et timori	Transmission vectorielle (Mansonia)																				+++					
		Onchocerca volvulus	Transmission vectorielle (Simulies)													Parfois asymptomatique. Prurit, lésions kystiques ou nodulaires sous-cutanées (onchocercomes). Kératite, choriorétinite.							+++					Mise en évidence des adultes sur biopsie cutanée exsangue.
		Trichinella spiralis	Consommation de viande trichinée (gibier surtout)													Diarrhées et vomissements, 48h après l'ingestion. Puis œdème sous-cutané généralisé, myalgies, diplopie, œdème palpébral. Possibilité de lésions cardiaques.						Trichinellose	+++					Mise en évidence de larves sur biopsie musculaire. Élévation des CPK, éosinophilie pouvant être très importante.

Tableau I.3 : Nématodoses associées à une éosinophilie. Références : (33,36–40) Œ : œufs.

2.1.2. Infections fongiques

Le rôle des éosinophiles est bien connu lors des infections parasitaires, mais une éosinophilie a été rapportée dans certains types d'infections fongiques. *In vitro*, au contact de champignons, les polynucléaires éosinophiles adhèrent à la paroi fongique et ont une action fungicide via l'exocytose du contenu de leurs granules (41). Une éosinophilie n'a été rapportée que dans quelques infections fongiques, et de façon inconstante : cryptococcose, aspergillose, histoplasmose, et coccidioidomycose *(11,33)*.

a Cryptococcus neoformans

Des cas de cryptococcose accompagnées d'une éosinophilie sont rapportés dans la littérature, si bien que certaines revues mentionnent cette levure parmi les causes infectieuses possibles d'une éosinophilie (11). Mais ils sont peu nombreux et la relation de causalité est difficile à établir. Seules des études *in vitro* et chez l'animal montrent un rôle potentiel de l'éosinophile face à *Cryptococcus neoformans* (41).

b Aspergillus fumigatus

Le genre *Aspergillus* est évoqué comme cause éventuelle d'éosinophilie dans la mesure où ce genre est impliqué dans l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA). Cette pathologie survient exclusivement sur un terrain respiratoire fragilisé (1 à 2% des asthmatique et 7 à 10% des patients atteints de mucoviscidose), et/ou avec une prédisposition génétique (42). Elle entraîne une toux chronique avec dyspnée et expectorations, et une rhinite chronique. Elle évolue par exacerbations successives et c'est lors de ces épisodes qu'une éosinophilie peut être remarquée. L'éosinophilie apparaît plutôt comme un argument supplémentaire pour une ABPA dans un contexte bien particulier ; elle constitue donc rarement le point de départ de nouvelles interrogations.

c Histoplasma capsulatum

Kovalszki et Weller (11) et Bullock (43) mentionnent l'éosinophilie comme un signe d'accompagnement rare de l'histoplasmose, notamment l'histoplasmose disséminée. Néanmoins il n'existe pas, à notre connaissance, d'éléments suffisants dans la littérature pour établir un lien, malgré les références fournies dans ces articles.

d Coccidioides sp

Coccidioides immitis et *posadasi,* sont des champignons dimorphiques retrouvés dans le sol de certaines régions désertiques, exclusivement sur le continent américain, principalement l'ouest des États-Unis, le nord du Mexique, et en Amérique du sud. Leurs spores peuvent être soulevées par le vent avec la poussière et donc être inhalées, provoquant

une pneumopathie (toux, fièvre, douleurs pleurales), qui peut être difficile à distinguer d'une pneumopathie communautaire classique, d'autant que les images radiographiques ne sont pas spécifiques. Des complications à type de pleurésie ou d'empyème peuvent survenir. La pneumopathie initiale, qui n'est normalement grave que chez les immunodéprimés, se résout et laisse une séquelle nodulaire (ou, moins souvent, une caverne) qui peut par la suite être confondue avec une tumeur maligne. Des formes disséminées de la coccidioidomycose existent et touchent principalement les patients immunodéprimés (bien qu'elles touchent dans 1 à 3% des cas des immunocompétents). Elles se manifestent alors par des atteintes cutanées, osseuses, ganglionnaires ou méningées (asthénie et céphalées chroniques d'évolution insidieuse). L'éosinophilie, chez un patient revenant de zone d'endémie avec un syndrome grippal, peut constituer un argument pour une coccidioidomycose (44). Le champignon est généralement mis en évidence dans des prélèvements profonds ou des biopsies.

2.1.3. Infections bactériennes

Des infections bactériennes ont été associées à une augmentation du taux d'éosinophiles dans la littérature, mais il s'agit de manifestations exceptionnelles. Certains mécanismes mis en œuvre par les éosinophiles comme l'expulsion de « filets » d'ADN mitochondrial et de protéines des granules ont par ailleurs démontré une action bactéricide *in vitro* (21).

a Streptococcus pyogenes

Une éosinophilie modérée a été décrite dans la scarlatine, avec, classiquement, deux pics, l'un durant la première semaine, et l'autre aux alentours de la troisième semaine après la phase aigüe (45). Le premier pic est plus marqué, mais ne dépasse que rarement 10% des globules blancs.

b Tropheryma whipplei

La maladie de Whipple peut éventuellement s'accompagner d'une éosinophilie (46). Très polymorphe, elle peut être évoquée devant des diarrhées et des douleurs abdominales chroniques associées à des arthralgies, plus souvent chez des patients d'une cinquantaine d'années et de sexe masculin. Parfois les symptômes, peu spécifiques, amènent les patients à être mis sous immunosuppresseurs, ce qui peut favoriser la révélation de la maladie. Néanmoins l'éosinophilie a surtout été rapportée dans le cadre d'endocardites à *Tropheryma whipplei*. Même dans ce cas, diarrhées, perte de poids, douleurs abdominales et arthralgies étaient prédominantes, plus que la fièvre. Des cas

d'éosinophilie avec vascularite attribués à ce germe ont été rapportés (47). La prévalence du portage de *Tropheryma whipplei* est estimée entre 1 et 11% et serait plus élevée chez les sans-abris et dans les pays en développement. Pourtant, la maladie de Whipple n'est pas plus fréquente dans ces populations, ce qui semble lié au fait qu'elle ne survient que sur un terrain particulier. *Tropheryma whipplei* peut être recherché par PCR sur la salive et dans les selles, puis des biopsies duodénales permettent de confirmer le diagnostic (48).

c *Chlamydia pneumoniae*

Ce germe n'a été associé à une éosinophilie qu'en période néonatale, chez des enfants prématurés lors d'infections materno-fœtales (49).

d *Bartonella henselæ*

Des cas de « maladie des griffes du chat » avec une éosinophilie ont été rapportés, si bien que *Bartonella henselae* apparaît dans certaines revues mentionnant les causes d'éosinophilie, mais les seules séries de cas mentionnant cette situation datent des années 60 (50), soit bien avant l'identification du germe responsable, *Bartonella henselae* ayant été isolée dans les années 90. Dès lors il semble peu justifié de prendre en compte cette infection dans la démarche face à une éosinophilie.

e *Borrelia sp*

Des auteurs ont rapproché la borréliose de Lyme de la fasciite à éosinophile – ou maladie de Schulman (51,52). Cette dernière comporte un infiltrat éosinophilique localisé occasionnant un œdème induré et douloureux, avec des myalgies, souvent sur les membres, qui évolue progressivement vers la sclérose et la fibrose. L'hypothèse d'une origine potentiellement infectieuse repose sur des arguments fragiles, et ne modifie pas la prise en charge de la fasciite à éosinophile, puisque le traitement principal reste la corticothérapie, voire l'utilisation d'autres immunosuppresseurs (53). Une borréliose était mise en cause dans certains cas, mais qui ne se sont améliorés que sous corticoïdes et non avec un traitement antibiotique.

f *Mycobacteries*

La tuberculose est parfois évoquée parmi les diagnostics différentiels d'éosinophilie avec atteinte pulmonaire. Un seul cas a été répertorié dans la littérature ces dernières années (54).

2.1.4. Infections virales

Les infections virales ne sont habituellement pas accompagnées d'éosinophilie. Le DRESS (*Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms*), une réaction médicamenteuse purement iatrogène, représente un intéressant cas particulier : en effet, de nombreux faits *in vitro* et *in vivo* montrent que le virus HHV-6 (Human Herpes Virus) joue indéniablement un rôle (55). Le HTLV-1 (*Human T-Cell Lymphoma Virus*) a été associé aux éosinophilies, mais cela est probablement lié à sa distribution géographique similaire au parasite *Strongyloides stercoralis*, auquel le virus rend par ailleurs plus sensible (risque majoré d'anguillulose disséminée).

2.2. Allergies et atopie

2.2.1. Généralités

La réaction allergique d'hypersensibilité immédiate comporte d'abord la production d'IgE en réponse à un allergène, puis, entre autres, la fixation de ces IgE au récepteur FcεRI, présent à la surface des mastocytes. La re-exposition à l'allergène et son interaction avec ces immunoglobulines déjà fixées sur ce récepteur entraîne une cascade de réactions intracellulaires qui aboutissent à la libération par les mastocytes des cytokines pro-inflammatoires contenues dans leurs granulations. Du fait de ces évènements, d'autres types cellulaires sont recrutés après les mastocytes, dont des éosinophiles, des basophiles, des macrophages, des lymphocytes T… qui vont intervenir dans la phase tardive de la réaction d'hypersensibilité immédiate. Si le mastocyte est le type cellulaire le mieux associé à l'allergie, une éosinophilie est fréquente dans ces situations, et les éosinophiles y ont un rôle important. Ils porteraient d'ailleurs eux-aussi le récepteur FcεRI à leur surface (en faible quantité) (56), et pourraient donc être activés directement par les IgE. De plus, l'histamine, l'un des médiateurs majeurs de l'allergie, semble pouvoir stimuler les éosinophiles en augmentant leur expression de molécules d'adhésion et leur production de cytokines pro-inflammatoires (24). Au niveau tissulaire, le mastocyte et l'éosinophile ont une action synergique.

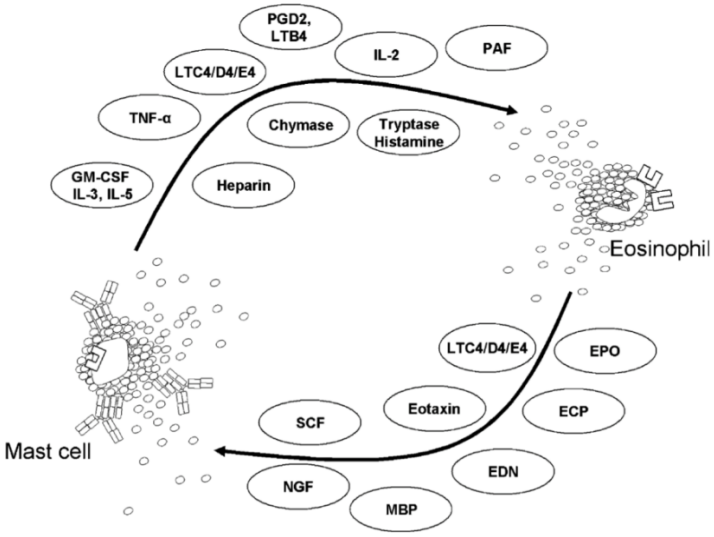


Figure I.7 : D'après Minai-Fleminger et al (24). Interaction entre les éosinophiles et les mastocytes, acteurs majeurs de l'allergie.

2.2.2. Éosinophilies avec IgE augmentées

Du fait de la fréquence des pathologies allergiques, la recherche d'une élévation des immunoglobulines E dans le sérum est parfois proposée comme aide au diagnostic. Les IgE augmentées ne sont par contre pas spécifiques des allergies, puisqu'on les retrouve dans de nombreuses infections parasitaires helminthiques. En fait, on ignore si la réaction immunitaire Th2 et la sécrétion d'IgE retrouvées dans l'allergie sont une réaction normale visant à protéger des parasites, mais devenant incontrôlable et délétère dans l'allergie, ou si au contraire, la réaction allergique est un facteur primitif de protection contre des toxines ou d'autres substances dangereuses, qui serait déclenché de manière inappropriée au contact des helminthes (57). Quoiqu'il en soit, un lien existe entre allergie et parasitoses, et certains auteurs suggèrent que la prévalence des helminthioses, beaucoup plus basse dans les pays industrialisés que dans les pays en développement, soit inversement corrélée à celle des allergies. Ce vaste domaine est encore à explorer. D'autres maladies, notamment des déficits immunitaires, s'accompagnent d'une élévation des immunoglobulines E.

2.2.3. Rhinite allergique

La rhinite allergique (par exemple le rhume des foins) est souvent évoquée comme cause d'éosinophilie légère. Pourtant l'association entre éosinophilie sanguine et rhume des foins semble très faible voire inexistante (des éosinophiles peuvent par contre être observés dans le mucus nasal, traduisant une éosinophilie tissulaire). De plus, les patients présentant une rhinite allergique n'ont en général pas une éosinophilie supérieure à 0,5 G/l ; il s'agit plutôt d'une association entre la rhinite allergique et les patients ayant les taux d'éosinophiles les plus élevés (sans être nécessairement anormaux) parmi de larges populations.

2.2.4. Asthme

Les éosinophiles sont associés à l'inflammation bronchique présente dans l'asthme, au niveau tissulaire (58,59). Ils n'en sont pas le seul acteur, et les essais d'inhibition ou de suppression des éosinophiles dans l'asthme ont des conclusions discordantes sur leur implication centrale ou non dans la pathogénie de l'asthme. Des anticorps monoclonaux anti-IL-5 (Mepolizumab) ont été testés chez l'asthmatique et les résultats des différents essais sont contradictoires. Dans le meilleur des cas (pour un sous-groupe très précis de patients cortico-dépendants avec éosinophilie dans les crachats) ils réduisent la cortico-dépendance et améliorent sensiblement la qualité de vie (60). Concernant l'éosinophilie sanguine, elle ne concerne qu'une faible proportion des asthmatiques, mais lorsqu'elle est

présente, elle est normalement modérée, inférieure à 1,5 G/l, et son intensité est corrélée à la sévérité de la maladie (61). Plus élevée (supérieure à 1,5 G/l, ou supérieure à 1 G/l avec un asthme cortico-dépendant), elle doit faire évoquer une maladie de Churg et Stauss, une aspergillose broncho-pulmonaire allergique, ou même une hémopathie (7,25,62). Par ailleurs, le syndrome de Löffler, lié à la migration de certaines larves de parasites au niveau pulmonaire, peut mimer un asthme, et comporte une éosinophilie fugace mais intense (25).

2.2.5. Syndrome de Widal

Cette dénomination est ancienne et désigne « l'asthme avec intolérance à l'aspirine ». Cette pathologie combine en réalité trois symptômes : un asthme apparaissant à l'âge adulte, une polypose nasale et sinusienne, et une intolérance à l'aspirine, qui entraîne des exacerbations des signes respiratoires. Cette définition concernerait environ 7% des patients asthmatiques (voire une proportion plus importante encore chez les asthmatiques sévères) (63). Elle est liée à une anomalie du métabolisme de l'acide arachidonique dont résulte une surproduction de leucotriènes (64). Ce mécanisme « s'emballe » lors de l'ingestion de n'importe quel anti-inflammatoire non stéroïdien, puisque ces derniers inhibent la cyclo-oxygénase, et dévient ainsi la dégradation de l'acide arachidonique vers la production de leucotriènes. L'infiltration tissulaire par les éosinophiles est majeure dans les polypes sinusiens, et joue un rôle important dans l'inflammation chronique au niveau bronchique. Comme dans l'asthme, une éosinophilie sanguine peut être observée, mais plus fréquemment : Bochenek et al (65) ont trouvé une éosinophilie supérieure à 0,4 G/l dans 43% des cas (avec des valeurs allant jusqu'à 2 G/l).

2.2.6. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique

Cette pathologie s'inscrit à la frontière entre infection fongique et allergie, et nous l'avons déjà évoquée dans le paragraphe concernant les champignons. Le fait que la colonisation à *Aspergillus* soit fréquente alors que l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique est plus rare indique tout de même que le terrain du patient a grande importance.

2.2.7. Dermatite atopique

La dermatite atopique, ou eczéma atopique, est une affection dermatologique qui touche 25% des enfants et 2 à 3% des adultes (66). Une éosinophilie peut être observée et son intensité est corrélée à la sévérité de la maladie (67). Elle

est néanmoins peu élevée en général. Le tableau I.4 rappelle les critères diagnostiques de la dermatite atopique, qui permettent la plupart du temps de s'affranchir d'examens plus invasifs (biopsie cutanée).

Critère obligatoire	Dermatose prurigineuse
Au moins 3 critères parmi les suivants	Antécédent personnel de dermatite des plis de flexion (fosses antécubitales, creux poplités, face antérieure des chevilles, cou)
	Antécédent personnel d'asthme ou de rhume des foins (ou antécédent familial au premier degré chez l'enfant)
	Antécédent de xérose cutanée généralisée dans l'année précédente
	Eczéma des grands plis (ou, chez l'enfant, eczéma des joues, du front, des convexités des membres)
	Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans
Autres éléments fréquents	IgE élevées

Tableau I.4 : Critères diagnostiques de la dermatite atopique, d'après (66,68).

2.2.8. Atteintes d'organe isolées

Parfois, un organe est le siège d'une infiltration massive d'éosinophiles, qui peut s'accompagner d'une éosinophilie sanguine. Il peut s'agir de l'expression de maladies qui sont détaillées ailleurs dans cette introduction. Mais dans certains cas l'atteinte est isolée et constitue en elle-même un syndrome à part entière. Le recrutement d'éosinophiles et la réaction qu'ils entraînent sont souvent le résultat d'une interaction avec un antigène (une molécule pharmacologique, parasitaire…) ; c'est pourquoi ces pathologies sont classées, par certains auteurs, parmi les allergies. Ce choix est bien sûr discutable dans la mesure où la pathogenèse est mal connue.

a Pneumonies à éosinophiles

L'infiltration des poumons par les éosinophiles peut survenir lorsque des helminthes (principalement les *Ascaris*, mais également des ankylostomes ou des filaires) les traversent au cours de leur migration. Il s'agit du syndrome de Löffler, dont les symptômes sont transitoires : dyspnée asthmatiforme, toux, parfois hémoptysie. Dans ce cas l'éosinophilie est présente dès le départ et aide à évoquer le diagnostic, mais le pic, légèrement retardé, survient après les quelques jours de dyspnée (69). Le poumon éosinophilique tropical est une entité particulière liée au piégeage de microfilaires de *Wuchereria* ou *Brugia* sp dans les capillaires, et à la réaction immunitaire localisée qui s'ensuit. Il en résulte une toux non productive et des signes évocateurs d'asthme, évoluant progressivement vers une dyspnée chronique avec altération de l'état général. La pneumonie chronique à éosinophile est une autre situation particulière, dont l'origine

est le plus souvent inconnue, bien qu'elle soit parfois attribuée à un médicament, une drogue, un champignon, ou des radiations (69,70). Il s'agit d'une toux et d'une dyspnée évolutives sur plusieurs semaines, avec asthénie et perte de poids, une éosinophilie, une infiltration alvéolo-interstitielle bilatérale en radiologie standard, et un aspect de verre dépoli au scanner. Les lésions radiologiques peuvent être migratrices. Lorsque la cause n'est pas retrouvée (situation la plus fréquente) on parle de pneumonie chronique à éosinophiles idiopathique, et ce syndrome particulier touche préférentiellement les patients ayant un antécédent d'asthme ou un terrain allergique, quel que soit leur âge ou leur sexe. Cette pathologie lente, évoluant par poussées successives, se distingue de la pneumonie aigüe à éosinophiles. Cette dernière touche les jeunes fumeurs, surtout lorsque leur consommation augmente brusquement. Parfois elle est liée à des gaz toxiques inhalés en milieu professionnel, par exemple. Elle peut se manifester d'emblée par une détresse respiratoire apparaissant en quelques jours, avec fièvre, toux, pleurésie, myalgies… Mais l'éosinophilie n'apparaît que secondairement, si bien que c'est fréquemment le lavage broncho-alvéolaire qui permet le diagnostic, éliminant une cause infectieuse, et retrouvant une éosinophilie locale. Les pneumonies à éosinophiles sont rares, même la pneumonie chronique à éosinophiles idiopathique, qui est la plus fréquemment diagnostiquée de ces maladies.

b Œsophagite à éosinophiles, et gastrite, entérite, colite à éosinophiles

Une infiltration de l'œsophage ou de l'estomac par des polynucléaires éosinophiles peut être le résultat de plusieurs pathologies rares, dont des infections parasitaires, des vascularites, ou une maladie de Crohn de l'œsophage (71). Plus fréquemment, il s'agit d'une œsophagite à éosinophiles, qui constitue une entité nosologique distincte, dont l'origine est une réaction auto-immune déclenchée par un antigène. Cet antigène provient en général de l'alimentation, mais il peut également y avoir des aéro-allergènes ; et les symptômes peuvent se manifester dès l'enfance, avec des blocages alimentaires, une dysphagie, des nausées, des vomissements, ou des signes faussement évocateurs de reflux gastro-œsophagien. La distinction entre le reflux et une œsophagite est d'ailleurs difficile et l'échec des traitements inhibiteurs de pompe à proton est parfois le seul élément d'orientation : le diagnostic ne peut être définitivement posé qu'avec une endoscopie et des biopsies. Dellon et al (72) estiment la prévalence de l'œsophagite à éosinophiles entre 0,5 et 1/1000 dans la population générale, bien que les connaissances sur ce diagnostic soient relativement récentes, ce qui risque de le sous-estimer. Une amélioration des symptômes peut être apportée grâce à des mesures hygiéno-diététiques (éviction de certains aliments : lait, œuf, soja, blé, noix, fruits de mer), et/ou une corticothérapie. Il s'agit d'une atteinte d'organe, où les éosinophiles se concentrent dans un tissu : il n'y a pas nécessairement d'éosinophilie sanguine, mais elle peut être observée (dans la série de 44 patients de Reed et al (73) : médiane 0,55 G/l ; 25ème percentile 0,2 G/l ; 75ème

percentile 1,8 G/l). Les atteintes éosinophiliques d'autres parties du tube digestif sont beaucoup plus rares, ont des signes non spécifiques, et nécessitent d'éliminer en priorité les autres étiologies (allergie médicamenteuse, parasitose, maladies auto-immunes, lymphomes, réaction du greffon contre l'hôte) (74). La corticothérapie et le régime ne sont pas toujours aussi efficaces que pour l'œsophagite.

c Cystite à éosinophiles

Il s'agit d'une inflammation de la paroi de la vessie, qui entraîne une fibrose et potentiellement une nécrose. Elle s'exprime la plupart du temps par une hématurie, une dysurie et des douleurs sus-pubiennes ; les complications décrites sont principalement un reflux vésico-urétéral, et des fistules entéro-vésicales. La nature exacte de cette pathologie est mal connue : elle peut concerner des patients avec un terrain atopique, ce qui suggère une origine allergique, mais elle est parfois secondaire à un traumatisme vésical quelconque, éventuellement chirurgical. L'éosinophilie sanguine peut y être associée, mais rarement (75).

d Myocardite à éosinophiles

La myocardite à éosinophiles est rare mais peut accompagner des pathologies très variées ; elle est souvent considérée comme une complication redoutée de l'éosinophilie sanguine. Il s'agit d'une infiltration du myocarde par des éosinophiles pouvant occasionner une nécrose non ischémique et une fibrose (76). Les manifestations cliniques sont elles aussi très variées, allant d'une atteinte asymptomatique (découvertes de myocardites dans des séries d'autopsies), à un insuffisance cardiaque aigüe ou un choc cardiogénique. Elle a d'abord été décrite par Löffler chez des patients ayant eu une éosinophilie prolongée (77), puis de nombreuses causes ont été identifiées : hypersensibilité et allergie, notamment à un médicament, infections parasitaires, vascularites, hémopathies et cancers solides (78). Dans la revue de Baandrup de 2012 (76), les infections parasitaires mentionnées ne sont pas toutes des helminthioses : des protozoaires comme *Trypanosoma cruzi*, ou *Toxoplasma gondii* sont aussi évoqués. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'élément étayant cette suggestion. Bien que cela soit exceptionnel par rapport aux autres atteintes d'organe, l'éosinophilie peut être absente (quelques cas décrits, par exemple par Fozing (79)). Au final, il est difficile d'individualiser la myocardite à éosinophile comme une pathologie en tant que telle, car elle semble toujours secondaire à une autre cause d'éosinophilie, dont principalement des allergies médicamenteuses.

2.3. Iatrogénie

L'une des causes à envisager en priorité devant une éosinophilie est une cause iatrogène. Tous les médicaments semblent susceptibles de provoquer une éosinophilie, mais certains sont plus fréquemment mis en cause (tableau I.5). On distingue, pour sa gravité, la situation particulière du DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) qui se caractérise par une éruption parfois sévère, des signes généraux (fièvre, adénopathies, atteintes d'organes, dont principalement le foie, voir figure I.8), et qui peut mettre en jeu le pronostic vital. L'atteinte cutanée peut être étendue, et une atteinte muqueuse était présente chez 66 des 117 patients de la cohorte de Kardaun et al (80). Les dysfonctions d'organes étaient, par ordre de fréquence, dans cette série : hépatique, rénale, respiratoire. Ce syndrome survient en moyenne 3 semaines (de quelques jours à 8 semaines) après l'introduction d'un nouveau traitement (55), c'est pourquoi il est nécessaire de prêter attention à toute modification récente de l'ordonnance du patient. Les tableaux I.5 et I.6 répertorient les médicaments les plus fréquemment en cause dans les éosinophilies d'origine médicamenteuse et dans les DRESS, respectivement. Le tableau I.7 rapporte les molécules les plus souvent incriminées en fonction du point d'appel clinique.

Inhibiteurs de la Xanthine oxydase	Allopurinol
Anti-infectieux	Amoxicilline, Céphalosporine, Imipénème, Aztréonam, Érythromycine, Sulfamides Acide nalidixique, fluoroquinolones, Rifamycine, Isoniazide, Tetracyclines Amikacine, Vancomycine, Amphotéricine B, Ganciclovir, Quinine
Psychotropes et anti-épileptiques	Barbituriques, Carbamazépine, Diphénylhydantoïne, Imipramine, Phénothiazines, Clozapine,
AINS	Aspirine, Naproxène
Cardiologie	Amiloride, Captopril, Méthyldopa, Warfarine, Digoxine
Autres	Héparinate de Calcium, D-pénicillamine, Sels d'or, Fer, Interleukine 2, Interféron alpha et beta, L-Tryptophane

Tableau I.5 : Médicaments fréquemment impliqués dans l'apparition d'une éosinophilie. D'après Savini et al (62).

Inhibiteurs de la Xanthine oxydase	Allopurinol
Antibiotiques	Pénicillines, Céphalosporines, Dapsone, Sulfamidés
Anti-rétroviraux	Névirapine, Efavirenz
Anti-épileptiques	Carbamazépine, Phénytoïne, Acide Valproïque, Lamotrigine
Anti-inflammatoires non-stéroïdiens	Ibuprofène

Tableau I.6 : Médicaments fréquemment impliqués dans les DRESS. D'après Kovalszki et al (11).

Point d'appel	Médicaments en cause
Cutané	Tout médicament, de principe. Anticonvulsivants et antibiotiques particulièrement fréquents.
Hépatique	Allopurinol, anticonvulsivants (dont Phénothiazine), aminopénicillines, tetracyclines, méthotrexate.
Pulmonaire	Nitrofurantoïne, pénicillines semi-synthétiques, AINS, anti-cancéreux, amiodarone, méthotrexate. Atteintes pleuro-pulmonaires : bléomycine, dantrolène, méthotrexate. Cas particulier de l'asthme associé à une polypose nasale : aspirine, AINS.
Rénal	Allopurinol, aminopénicillines, céphalosporines, inhibiteurs de pompe à proton.
Vasculaire	Allopurinol, phénytoïne.
Cardiaque	Ranitidine.
Gastrique	AINS.
Musculaire	L-Tryptophane (compléments alimentaires, huile frelatée, voir : syndrome éosinophilie - myalgie).
Signes généraux	Allopurinol, sulfasalazine, hydantoïne, carbamazépine, ciclosporine, névirapine, diurétiques thiazidiques.
Aucun symptôme	Pénicillines, Céphalosporines, Natalizumab.

Tableau I.7 : Points d'appels cliniques et biologiques associés à certaines molécules. Références du tableau : (7,25,81).

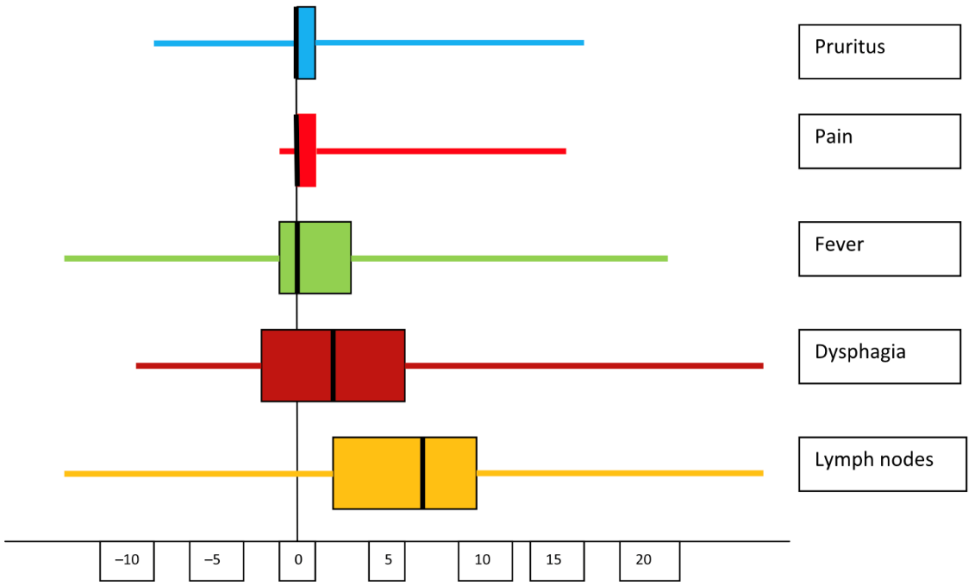


Figure I.8 : D'après Kardaun et al (80). Survenue des symptômes les plus classiquement observés dans le DRESS, en prenant comme J_0 le jour de survenue de l'érythème. Les barres horizontales correspondent aux valeurs extrêmes, les boîtes correspondent aux 25ème et 75ème percentiles, la barre verticale à la médiane.

Il n'y a pas de critères diagnostiques permettant d'affirmer l'origine médicamenteuse d'une éosinophilie et/ou d'une éruption. Kardaun et al ont élaboré des critères de probabilité utilisés pour les études, mais en pratique courante, on se base sur l'imputabilité extrinsèque – qui relève de la connaissance d'accidents identiques avec le médicament incriminé dans des publications antérieures, et l'imputabilité intrinsèque – qui est fondée sur un critère chronologique (le délai entre l'introduction du médicament et les symptômes est-il cohérent ?) et un critère sémiologique (l'absence d'autre cause possible, les facteurs favorisants, la présence d'autres signes incriminant le même médicament).

2.4. Auto-immunité

Une éosinophilie peut être associée à des pathologies auto-immunes, et, pour certaines d'entre elles, un rôle de l'éosinophile dans la pathogenèse est clairement suspecté (82). Pour de nombreuses autres maladies, une éosinophilie a été seulement rapportée dans certains cas et il n'a pas été établi d'association claire.

2.4.1. Pemphigoïde bulleuse

L'incidence de la pemphigoïde bulleuse est estimée en 2012 à 30 nouveaux cas par million d'habitants en France (83), mais elle concerne avant tout les sujets âgés (l'incidence passant à 300 cas par million chez les plus de 80 ans). Cette dermatose débute par un prurit *sine materia* puis se manifeste par des bulles d'apparition spontanée, pouvant être de grande taille, sans signe de Nikolsky associé (pas de nouveau décollement cutané provoqué lors du frottement appuyé de zones de peau saine) (84). L'éosinophilie est fréquente et parfois élevée (85). Des auto-anticorps se lient aux hémidesmosomes, des complexes protéiques d'ancrage des kératinocytes basaux ; ils recrutent des cellules immunitaires, dont des éosinophiles, et il résulte de l'inflammation locale une perte de cohésion de la jonction dermo-épidermique, à l'origine des bulles observées. Le diagnostic peut être clinique ou par biopsie cutanée.

2.4.2. Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique se manifeste par des diarrhées, des rectorragies, des ténesmes, des douleurs abdominales à type de crampe. Les symptômes peuvent être très sévères et dépendent de l'étendue des lésions digestives, qui concernent toujours le rectum et peuvent s'étendre plus ou moins loin en amont dans le tube digestif. Le tabac a un effet protecteur. La maladie de Crohn peut, quant à elle, toucher la totalité du tube digestif, en des endroits divers, de

l'œsophage jusqu'à l'anus, sans qu'il y ait nécessairement de continuité entre les lésions, qui peuvent donc atteindre plusieurs segments du tube digestif chez un même patient. Le tabac est un facteur de risque de maladie de Crohn. Dans les deux pathologies, la muqueuse digestive est le siège de lésions inflammatoires auxquelles participent les granulocytes éosinophiles (82), et l'endoscopie avec biopsies est indispensable au diagnostic. Les deux sont souvent associées à des manifestations extra-digestives et à d'autres maladies auto-immunes, mais jusqu'à présent, aucun auto-anticorps permettant d'expliquer leur pathogenèse n'a été identifié. Elles sont en règle générale associées à la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, périnucléaires (p-ANCA). Une éosinophilie sanguine est fréquente : dans l'étude de Barrie et al (86), elle a été trouvée chez 12,7% de 708 patients avec une maladie de Crohn et chez 22,3% de 468 patients avec une rectocolite hémorragique. Cette même étude retrouve une corrélation entre l'intensité de l'éosinophilie et la gravité de la maladie.

2.4.3. Vascularites à ANCA

Les vascularites « à ANCA » (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles) sont considérées comme des maladies auto-immunes bien qu'il n'ait pas été démontré que ces auto-anticorps soient impliqués dans leur pathogénie. Il en existe trois : le syndrome de Churg et Strauss, la maladie de Wegener, et la polyangéite microscopique.

a Granulomatose éosinophilique avec poly-angéite (syndrome de Churg et Strauss)

Dans ce syndrome, les patients développent un asthme de survenue tardive (à l'âge adulte), accompagné d'une éosinophilie élevée et d'un syndrome inflammatoire. D'autres types d'atteinte pulmonaire peuvent s'ajouter dans environ 50% des cas (87) : infiltrats pulmonaires labiles, pleurésie à éosinophiles. Des lésions sinusiennes peuvent exister. Environ 40% des patients ont des ANCA positifs (82), avec plus spécifiquement une fluorescence péri-nucléaire (« p-ANCA »), anti-myéloperoxydase. Des atteintes rénales (glomérulonéphrite nécrosante extra-capillaire) peuvent exister, plus fréquentes chez ces patients. L'atteinte cardiaque, une cardiopathie à début brutal assez classique du syndrome de Churg et Strauss, survient dans 10 à 50% des cas (87), préférentiellement chez les patients qui n'ont pas d'ANCA (82). L'atteinte nerveuse périphérique, enfin, est très fréquente et consiste en une neuropathie multiple. La présence d'un asthme de survenue tardive associé à une éosinophilie doit faire évoquer ce diagnostic de syndrome de Churg et Strauss, surtout si d'autres manifestations (nerveuse, cardiaque, rénale) sont observables.

b Autres vascularites à ANCA

Dans les autres vascularites à ANCA (maladie de Wegener, polyangéite microscopique), l'éosinophilie n'est pas habituelle. Un variant éosinophilique de la maladie de Wegener est néanmoins décrit (88). La maladie de Wegener est associée à la présence de c-ANCA anti-protéinase 3 dans environ 80% des cas, mais des p-ANCA peuvent également être vus. Elle est caractérisée par une atteinte prédominant sur les voies aériennes (95% des cas), avec des nodules pulmonaires parfois excavés à l'origine d'hémorragies alvéolaires, au sein desquels des biopsies retrouvent une vascularite nécrosante granulomateuse typique. L'association à une sinusite maxillaire douloureuse est classique, avec une épistaxis et des ulcérations de la cloison nasale pouvant aller jusqu'à la perforation. L'atteinte rénale est très fréquente et doit être recherchée également. Là encore, il n'y a pas de critères diagnostiques précis mais plutôt un faisceau d'arguments, qui permettent d'évoquer le diagnostic. Le pronostic est lié en partie à la précocité du traitement. La poly-angéite microscopique est également associée à la présence d'ANCA. Les symptômes sont proches de la maladie de Wegener, mais l'atteinte rénale est plus systématique encore.

2.4.4. Cirrhose biliaire primitive

Cette maladie est associée à la présence d'auto-anticorps anti-mitochondries qui peuvent être recherchés en cas de suspicion, car ils ont une excellente spécificité et sensibilité (89). En règle générale il s'agit de femmes (prédominance féminine : 10 femmes pour 1 homme) qui présentent un prurit et une asthénie inexpliqués, avec des anomalies du bilan hépatique, notamment une cholestase. Une éosinophilie modérée est fréquente, et peut parfois précéder les autres symptômes, si bien qu'elle constitue, dans certaines situations, l'unique point d'appel (90).

2.4.5. Sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire granulomateuse dont l'origine est inconnue, et sa symptomatologie extrêmement variée ne peut être détaillée ici. Rappelons que l'atteinte principale concerne les nœuds lymphatiques médiastinaux et le tissu pulmonaire, et s'exprime par une toux chronique. Le tableau clinique peut en imposer pour un lymphome ou une tuberculose. Les manifestations extra-pulmonaires (uvéite, éruption, érythème noueux…) sont moins fréquentes. Dans une étude rétrospective portant sur 95 patients chez qui une sarcoïdose avait été diagnostiquée, Renston et al (91) ont mis en évidence une éosinophilie dans 41% des cas, sans retrouver d'association avec la sévérité

de la maladie (qui se manifeste également par une infiltration éosinophilique au niveau tissulaire). L'incidence de la sarcoïdose est estimée entre 1 et 35/100000/an (92).

2.4.6. Fasciite à éosinophiles (maladie de Schulman)

Le mécanisme de la maladie de Schulman est inconnu, mais elle est rattachée aux maladies auto-immunes. Elle survient sans distinction d'âge ou de sexe, brutalement, avec un œdème douloureux et une induration cutanée qui peuvent toucher n'importe quelle partie du corps, bien qu'elles concernent plus souvent les extrémités ou les membres (93). Une éosinophilie est fréquente (63 à 93% des cas). L'œdème est progressivement remplacé par un épaississement cutané et un aspect « en peau d'orange » et une fibrose. Le diagnostic est histologique, les biopsies pouvant être éventuellement guidées par l'IRM. De très nombreux facteurs déclenchants sont suspectés (dont la borréliose de Lyme, comme évoqué plus haut) mais l'origine exacte de la fasciite à éosinophile n'est pas connue.

2.4.7. Pustulose éosinophilique stérile (maladie de Ofuji)

Cette pathologie a d'abord été décrite au Japon, mais elle existe également en Europe et en Amérique du Nord. Il y a une prédominance masculine (5 hommes pour 1 femme) et, bien qu'elle puisse toucher tous les âges de la vie, la plupart des patients ont une trentaine d'années. Il s'agit d'une affection dermatologique dont la lésion élémentaire est une papule rouge prurigineuse. Les papules apparaissent de manière groupée en placards qui apparaissent souvent, au début, sur le visage, mais peuvent toucher tout le corps, plutôt dans les régions séborrhéiques. Chez l'enfant, elles touchent préférentiellement le cuir chevelu. La maladie évolue par poussées successives, sans facteur déclenchant identifié et sans signe d'accompagnement. Une éosinophilie est présente dans 60% des cas, et elle est supérieure à 1 G/l dans 30% des cas (85).

2.4.8. Cellulite à éosinophiles (syndrome de Wells)

Le syndrome de Wells est un diagnostic d'exclusion, qui plus est extrêmement rare, se manifestant par des signes généraux non spécifiques (asthénie, fébricule) et la présence de plaques érythémateuses infiltrées qui peuvent prêter à confusion, notamment avec une dermo-hypodermite bactérienne, une allergie médicamenteuse, une urticaire… Ces lésions peuvent apparaître sur tout le corps, de manière symétrique ou non, avec une prédominance sur les extrémités.

Les lésions peuvent s'accompagner de dysesthésies. L'éosinophilie sanguine est fréquemment associée (jusqu'à 67% des cas). L'éosinophilie tissulaire permet d'évoquer le diagnostic sur des biopsies cutanées. Parmi les nombreuses étiologies possibles de ce syndrome, une cause pharmacologique a été proposée par Heelan et al (94), mais le mécanisme exact de cette pathologie est encore inconnu. Une origine allergique est tout de même pratiquement admise (95).

2.4.9. Angio-œdème cyclique avec éosinophilie (syndrome de Gleich)

Cette affection décrite dans les années 80 (96) est excessivement rare, et consiste en l'association d'un angio-œdème fébrile, d'une prise de poids et d'une éosinophilie, qui évoluent par cycles. L'angio-œdème touche le visage, le tronc, les extrémités, et s'accompagne d'urticaire et de fièvre. Il n'y a aucune autre manifestation. L'éosinophilie peut être très élevée et son intensité est corrélée à celle des crises. En dehors du fait que l'évolution sur le long terme est assez unique, il s'agit plutôt d'un diagnostic d'élimination, en l'absence de test spécifique ou de critères plus précis.

2.4.10. Vasculite nécrosante à éosinophiles

Elle évolue par poussées, et correspond à des lésions purpuriques prurigineuses diffuses, associées à un angio-œdème du visage et des extrémités, et éventuellement à des lésions urticariennes (97). Les biopsies retrouvent une infiltration éosinophilique périvasculaire très marquée. Il n'y a aucune atteinte extra-cutanée.

2.4.11. Maladie associée aux IgG4

Il s'agit d'une entité découverte dans les années 2000 et faisant le lien entre plusieurs pathologies qui peuvent s'associer, dont principalement une pancréatite sclérosante (qui peut être confondue avec une tumeur du pancréas), une fibrose rétro-péritonéale, des adénopathies, une néphrite interstitielle, et des pseudotumeurs inflammatoires pulmonaires, hépatiques, ou oculaires (98). Il y a normalement une hypergammaglobulinémie polyclonale qui permet de suspecter le diagnostic, mais elle est absente dans 20% des cas environ. Il y a par contre toujours une élévation des IgG4, qui sont normalement les moins abondantes des IgG et peuvent être dosées spécifiquement. Le diagnostic est histologique. De découverte récente, cette maladie est souvent citée dans les étiologies possibles d'une éosinophilie,

mais cette association semble ténue, l'éosinophilie étant très occasionnelle et principalement constatée chez des patients ayant un terrain atopique (99).

2.4.12. Maladie de Kimura et hyperplasie angiolylmphoïde avec éosinophilie (HALE)

Ces deux affections dermatologiques s'accompagnent habituellement d'une éosinophilie, qui peut être élevée (maladie de Kimura) ou peu élevée (HALE) (100). La distinction entre les deux est surtout histologique. Il y a également quelques différences épidémiologiques et cliniques. L'hyperplasie angiolymphoïde a une prédominance féminine, tandis que la maladie de Kimura touche surtout les hommes d'origine asiatique. Cliniquement, dans les deux cas il s'agit de nodules qui touchent la région de la tête et du cou, qui peuvent être multiples. Dans la maladie de Kimura ils sont prurigineux, de taille souvent supérieure à 2 cm, de localisation plus profonde et les IgE sont élevées. L'évolution des deux maladies est chronique, bénigne.

2.4.13. Autres

De très nombreuses autres maladies de système ont été associées à une éosinophilie, dans des cas ou des séries de cas. L'intrication de ces pathologies entre elles et avec d'autres branches de la médecine rend très difficile l'établissement d'un lien évident avec l'éosinophilie. Notons qu'en plus de celles que nous venons de détailler brièvement, et pour lesquelles l'éosinophilie présente un intérêt diagnostique, certains auteurs mentionnent encore d'autres pathologies. Il s'agit cependant d'évènements rares à propos desquels il est difficile de tirer une quelconque conclusion.

2.5. Sécrétion inappropriée d'IL-5

Les éosinophilies « extrinsèques » regroupent les situations où la lignée éosinophile est normale, mais stimulée, via la production de cytokines comme l'IL-5. Dans certains cas, l'interleukine-5 provient de cellules tumorales, qui la fabriquent de manière aberrante. Une telle situation est décrite pour de nombreux types de néoplasies : des adénocarcinomes (poumon, prostate, sein, tube digestif), des cancers des épithéliums squameux (col, vagin, pénis, peau, nasopharynx, vessie) (11). Une sécrétion d'IL-5 est également démontrée dans le lymphome de Hodgkin (9). Ces causes d'éosinophilie ne peuvent être confirmée en pratique courante, et constituent des diagnostics d'élimination.

2.6. Déficits immunitaires

Rarement, l'éosinophilie peut s'inscrire dans le cadre d'un déficit immunitaire primitif. Aucun signe clinique n'est spécifique de ces syndromes, mais on peut être orienté par des éléments de l'anamnèse : infections à répétition, utilisation de multiples antibiotiques intraveineux, traitements antibiotiques oraux prolongés chez des patients ayant un terrain atopique ou auto-immun. Les déficits immunitaires pouvant s'accompagner d'une éosinophilie sont nombreux et ont été répertoriés par Navabi et al (101). Le plus souvent ces maladies sont découvertes chez des enfants voire en période néonatale, mais il en existe des formes atténuées ou retardées dont le diagnostic peut être fait à l'âge adulte. Même s'il s'agit d'un domaine très spécialisé, la connaissance des signes d'alerte qui peuvent conduire à découvrir un déficit immunitaire peut être utile et éviter une errance diagnostique préjudiciable. Actuellement plus de 200 mutations génétiques causant un déficit immunitaire sont connues, et touchent une naissance sur 2000 (102). Les éléments évocateurs proviennent le plus souvent des antécédents et d'un bilan simple, comprenant une NFS, une électrophorèse des protéines sériques, un dosage des immunoglobulines, et un immunophénotypage lymphocytaire. Une démarche diagnostique plus détaillée est proposée dans les revues citées (102). Le tableau I.8 liste les principaux déficits immunitaires primitifs associés à une éosinophilie. Il est difficile de décrire une version typique de ces syndromes tant ils sont complexes et leur expression variable. De plus la description de certains repose sur un faible nombre de cas et ne peut donc être considérée comme classique. C'est pourquoi seuls sont donnés les symptômes les plus représentatifs, ou les plus fréquents lorsqu'il est possible de comparer plusieurs séries de patients. L'objectif est de donner une liste d'exemples de situations dans lesquelles une éosinophilie doit faire penser à un déficit immunitaire. Certaines de ces situations sont évidentes puisqu'elles constituent une situation d'urgence chez des nouveaux-nés, et ne relèvent pas de la démarche diagnostique face à une éosinophilie. Elles méritent néanmoins d'être mentionnées afin que le panorama des déficits immunitaires causant une éosinophilie soit complet. Plusieurs maladies ont par contre une expression variable et peuvent n'être détectées que grâce à un faisceau d'arguments issus des antécédents et de l'anamnèse de patients ayant déjà atteint l'adolescence ou l'âge adulte. Le déficit isolé en IgA, par exemple, est fréquemment asymptomatique, ou accompagné de pathologies auto-immunes et allergiques qui suffisent à expliquer les symptômes. Il est donc souvent découvert tardivement. Le déficit en adénosine désaminase touche la petite enfance, mais des formes tardives et atténuées existent, parfois ignorées, qui s'accompagnent plus volontiers d'éosinophilie. Les pathologies où une éosinophilie n'a été rapportée que dans quelques cas ne sont bien sûr pas mentionnées.

	Déficit immunitaire, mode de transmission, âge de survenue	**Antécédents évocateurs, signes cliniques, signes biologiques**
Déficits immunitaires combinés	**Syndrome de Wiskott-Aldrich** Éosinophilie fréquente Petite enfance	Infections sévères récidivantes à germes encapsulés, sinusiennes, pulmonaires, infections opportunistes Auto-immunité (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, arthtalgies…), eczéma chronique Saignements cutanéo-muqueux, pétéchies, purpura Thrombopénie, anémie, microcytose, IgE élevées
	Syndrome de Comel-Netherton Éosinophilie fréquente	Atopie Ichtyose Trichorrhexis invaginata (cheveu bambou)
	Déficit en ZAP70 Éosinophilie occasionnelle Petite enfance	Présentation et sévérité très variables. -Déficit immunitaire combiné sévère : retard de croissance staturo-pondéral, infections opportunistes, notamment CMV, *Candida,* diarrhées chroniques, malabsorption -Rashs cutanés type dermatite atopique Lymphocytose, LT CD8 très diminués ou absents, LT CD4 normaux, hypogammaglobulinémie, IgE élevées
	Mutation du gène CD3γ Éosinophilie occasionnelle Diagnostic à tout âge entre l'enfant et l'adulte jeune	Présentation et sévérité très variables. Infections pulmonaires à répétition. Eczéma, auto-immunité (thytoïdite, anémie hémolytique autoimmune) Diminution modérée des lymphocytes T CD8, IgE élevées.
	Déficit en adénosine déaminase Éosinophilie occasionnelle Petite enfance, possible jusqu'à l'âge adulte	Infections sinusiennes et pulmonaires, sepsis, souvent à *Streptococcus pneumoniae*. Autoimmunité. Lymphopénie, IgE élevées.
	Syndrome d'Omenn Éosinophilie classique Période néonatale	Erythrodermie, adénopathies, infections opportunistes sévères, hépato-splénomégalie. Hypogammaglobulinémie, IgE élevées.
Syndromes hyperIgE	**Déficit en STAT3 (syndrome de Job)** Éosinophilie classique Enfance	Hyperlaxité ligamentaire, scoliose, fragilité osseuse, faciès particulier, Infections cutanées, sinusiennes et pulmonaires à *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, Mycobactéries atypiques, *Aspergillus*, *Candida*… induisant des lésions pulmonaires chroniques. Eczéma chronique. IgE élevées, éosinophilie.
	Mutation du gène DOCK8 Éosinophilie classique Enfance	Terrain allergique sévère, anaphylaxie, eczéma. Otites, sinusites et pneumopathies à répétition. Infections virale cutanées ou disséminées de la famille des Pox virus, Herpès virus, papillomavirus. IgE élevées.
	Mutation du gène TYK2 Éosinophilie occasionnelle	Dermatite atopique ? Infections bactériennes disséminées ? IgE élevées ? Description de trop peu de cas

Tableau I.8 : Principaux déficits immunitaires associés à une éosinophilie. Sources : Orphanet, Navabi et al (101), Bonilla et al (102), et nombreux articles mentionnées dans ces deux revues.

Déficits prédominants sur les anticorps	**Déficit immunitaire commun variable** Éosinophilie occasionnelle Diagnostic à tout âge entre l'enfant et l'adulte jeune	Infections à répétition. Nombreuses présentations différentes… IgG, IgA et/ou IgM abaissées.
	Déficit en CD40 ou CD40-L Éosinophilie occasionnelle Petite enfance	Infections à répétition. IgG et IgA abaissées, IgM normales ou augmentées.
	Déficit sélectif en IgA Éosinophilie classique Diagnostic à tout âge	Infections sinusiennes et pulmonaires à répétition (*Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* principalement). Atopie, auto-immunité (purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique thyroïdite, lupus…). Pathologies digestives : malabsorption, intolérance au lactose, maladie cœliaque, giardiose (le déficit en IgA permet aux protozoaires d'adhérer plus facilement à la muqueuse). Très souvent asymptomatique (85%). Hypogammaglobulinémie, IgA très diminuées, IgG et IgM normales.
Dérégulation immunitaire	**Syndrome IPEX** Éosinophilie fréquente Période néonatale	Atopie, eczéma, ichtyose. Endocrinopathies (diabète de type 1, thyroïdite). Entéropathie auto-immune, diarrhées profuses. IgE élevées, cytopénies, anémie hémolytique auto-immune.
	ALPS-FAS Éosinophilie fréquente Petite enfance	Splénomégalie, adénopathies. Anémie, thrombopénie, monocytose, lymphocytose, LT $CD4^-/CD8^-$ élevés, IgG, IgA, IgM élevées.
Déficits absolus ou fonctionnels en cellules phagocytaires	**Syndrome de Kostmann** Éosinophilie classique Petite enfance	Infections bactériennes sévères à répétition. Neutropénie sévère, monocytose, éosinophilie.
	Neutropénie cyclique Éosinophilie occasionnelle Diagnostic à tout âge, plutôt dans la petite enfance	Infections oro-pharyngées à répétition, fièvre récurrente, ulcères buccaux. Neutropénie cyclique (3 formules sanguines par semaine pendant 6 semaines).
	Syndrome de Papillon-Lefèvre Éosinophilie occasionnelle Petite enfance	Infections cutanées (furonculose, abcès…) et pulmonaires Hyperkératose palmoplantaire, gingivite puis parodontite sévère avec alvéolyse et perte de la dentition. LT CD3 et CD4 diminués
	Granulomatose septique chronique liée à l'X Éosinophilie « possible » Petite enfance, mais diagnostic parfois très tardif	Infections cutanées, pulmonaires, hépatiques à bactéries catalase positives (*Staphylococcus*, *Micrococcus, Nocardia, Serratia, Burkholderia*…), infections fongiques. Gastrite ou cystite à éosinophiles, péricardites.

Tableau I.8 (suite) : Principaux déficits immunitaires associés à une éosinophilie. Sources : Orphanet, Navabi et al (101), Bonilla et al (102), et nombreux articles mentionnées dans ces deux revues.

Immunité innée	Déficit en CARD9 Éosinophilie classique Enfance, jeunes adultes	Infections profondes répétées à *Candida,* dermatophyties profondes Éosinophilie, IgE augmentées, LT CD4 et CD8 normaux
Autres	NOMID / CINCA Éosinophilie classique Période néonatale	Retard mental, retard de croissance, hypoplasie des os du nez, macrocéphalie, arthrites déformantes Rash, fièvre récurrente, méningite aseptique, atrophie cérébrale, surdité, uvéite. Leucocytose, thrombopénie, éosinophilie.
	Déficit en PGM3 Éosinophilie classique Petite enfance	Infections à répétition, bronchectasies fréquentes, abcès, infections à *Staphylococcus aureus,* eczéma sévère. Ostéodysplasies, retard du développement psychomoteur, retard de croissance Neutropénie, lymphopénie, inversion du rapport CD4/CD8, IgE élevées
	Syndrome de Roifman Éosinophilie classique Période néonatale	Infections à répétition Ostéodysplasies (hanche, os longs, vertèbres), hypotonie, retard mental, retard de croissance, dystrophie de la rétine, faciès particulier, pli palmaire unique Baisse des immunoglobulines

Tableau I.8 (suite) : Principaux déficits immunitaires associés à une éosinophilie. Sources : Orphanet, Navabi et al (101), Bonilla et al (102), et nombreux articles mentionnées dans ces deux revues.

2.7. Hémopathies associées à une éosinophilie

Une éosinophilie peut survenir dans de très nombreuses pathologies hématologiques. Schématiquement, l'éosinophilie peut être le résultat d'une prolifération des cellules T, qui sécrètent de l'IL-5 et contribuent à augmenter le pool d'éosinophiles circulants. Il s'agit alors encore d'une cause dite « extrinsèque » dans la classification que nous avons suivie jusqu'ici. On parle de syndrome hyperéosinophilique lymphocytique dans ce cas (103). Parfois, l'éosinophilie est directement liée à une prolifération des précurseurs de la lignée myéloïde : il s'agit des syndromes hyperéosinophiliques myéloïdes, qui répondent à la définition des causes « intrinsèques » d'éosinophilie. Les polynucléaires éosinophiles y sont dominants, mais pas forcément exclusifs, et d'autres lignées cellulaires peuvent être atteintes, puisque les mutations concernent des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes (28). Un dosage de la vitamine B12 ou de la tryptase sérique élevé est un argument pour une cause hématologique de l'éosinophilie.

2.7.1. Formes lymphoïdes L-HES

Les formes lymphoïdes du syndrome hyperéosinophilique (L-HES) sont caractérisées par une prolifération non maligne de clones de lymphocytes T, qui produisent de l'interleukine-5 et stimulent donc la production et la survie des

granulocytes éosinophiles. Les signes cliniques sont essentiellement cutanés : prurit, eczéma, érythrodermie, urticaire, angio-œdème (104). Dans l'étude multicentrique de Ogbogu et al (26), sur 168 patients avec un syndrome hyperéosinophilique (défini par une éosinophilie supérieure à 1,5 G/l et au moins une atteinte d'organe, sans étiologie retrouvée), 29 (17,3%) ont été classés L-HES. Chez ces patients une vitamine B12 ou une tryptase élevée étaient beaucoup moins fréquentes que parmi les patients classés M-HES.

Cela ne correspond pas à la définition du variant lymphoïde du syndrome hyperéosinophilique, mais il arrive que dans la maladie de Hodgkin, une sécrétion d'interleukine 5 aberrante, provenant des cellules de Reed-Sternberg, entraîne une éosinophilie (9).

2.7.2. Formes myéloïdes M-HES

La plupart des patients avec une forme myéloïde de syndrome hyperéosinophilique ont une délétion cryptique sur le chromosome 4q12, à l'origine d'une protéine de fusion appelée FIP1L1-PDGFRA (FIP1-like 1 / *Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha*) c'est-à-dire à la fusion d'une tyrosine kinase et du récepteur du PAF. Ce récepteur, dont on sait qu'il stimule la prolifération de cellules myéloïdes, engendre une prolifération inappropriée au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique, son activité tyrosine-kinase activant constamment la cascade de signalisation normalement régulée par un récepteur fonctionnel (7). Cette mutation touche presque exclusivement les hommes avec un ratio homme / femme de 17/1. Les patients atteints de ce syndrome ont une splénomégalie quasi-constante, et rarement une anémie et/ou une thrombopénie. L'éosinophilie est en général supérieure à 1,5 G/l, sans anomalie de la morphologie cellulaire. Des atteintes d'organes peuvent survenir par libération de médiateurs toxiques (fibrose endomyocardique, valvulopathie, neuropathie périphérique, toux, diarrhée, prurit).

Dans certains cas le syndrome hyperéosinophilique est lié à une translocation qui génère une protéine de fusion FGFR1 (8p11) – ZNF198 (13q12), ce qui correspond au récepteur du FGF-1 (Fibroblast Growth Factor) avec une activité tyrosine kinase augmentée. Le récepteur de ce facteur de croissance enclenche donc sa cascade de signalisation de manière inadaptée et permanente, ce qui aboutit à la prolifération incontrôlée de précurseurs pluripotents qui peuvent se différencier en n'importe quelle cellule myéloïde (particulièrement en éosinophiles), mais aussi en lymphocytes B et T. Ainsi les éosinophiles ne sont pas forcément les seules cellules à proliférer. Parfois, cependant, le diagnostic de

leucémie à éosinophile (qui implique d'écarter les diagnostics où plusieurs lignées sont touchées) peut être porté chez certains de ces patients. Le pronostic est sombre, avec un important risque de transformation en leucémie aigüe en un ou deux ans.

La mutation PDGFRB (protéine de fusion ETV6-PDGFRB) suit le même mécanisme, sauf que plus fréquemment encore, d'autres lignées que les éosinophiles sont touchées, notamment les monocytes, et les neutrophiles. Ces anomalies conduisent donc fréquemment au diagnostic de leucémie myélomonocytaire avec éosinophilie, ou de leucémie myéloïde chronique atypique, et beaucoup plus rarement à celui de leucémie à éosinophiles (105). Des atteintes d'organe sont également possibles.

Enfin, la mastocytose systémique est une pathologie d'expression très variable et s'accompagne d'une éosinophilie dans environ 28% des cas (106). Elle peut se manifester par des signes généraux (asthénie, fièvre, perte de poids), des signes cutanés (rash, prurit, urticaire, plus fréquents dans les formes indolentes, et plus rares dans les formes agressives), des signes liés aux médiateurs chimiques libérés par les mastocytes (flush, maux de tête, hypotension, tachycardie, diarrhée, douleurs abdominales), et des signes d'envahissement des organes et des os (osétolyse, ostéopénie, douleurs osseuses, fractures spontanées, hépato-spélnomégalie, adénopathies, cytopénies, entéropathie / malabsorption). Plus la pathologie est agressive, moins les signes « spécifiques » des mastocytes (liés à la sécrétion de médiateurs comme l'histamine) sont présents, et plus ils sont remplacés par les signes d'envahissement des organes et des os (107).

2.8. Syndrome hyperéosinophilique :

Le syndrome hyperéosinophilique est un groupe hétérogène de pathologies et de situations dans lesquelles l'éosinophilie est prolongée et pas toujours expliquée. Il a d'abord été défini ainsi en 1975 par Chusid et al. (108) :

1- Éosinophilie supérieure à 1,5 G/l pendant plus de 6 mois

2- Absence de cause retrouvée

3- Présence de lésions tissulaires secondaires à l'éosinophilie.

Cependant, il est très improbable qu'un patient ne soit pas traité pendant plus de 6 mois pour son éosinophilie. Par ailleurs certaines pathologies avec lésions tissulaires ne s'accompagnent pas toujours d'une éosinophilie sanguine très importante. Inversement, une éosinophilie sanguine même élevée n'occasionne pas nécessairement de lésion d'organe. Pour ces raisons, les critères diagnostiques du syndrome hyperéosinophilique ont été révisés par Simon et al en 2010 (103), comme suit :

1- Éosinophilie sanguine supérieure à 1,5 G/l en au moins deux occasions, *ou* éosinophilie sanguine associée à une éosinophilie tissulaire symptomatique

2- Absence de cause d'éosinophilie secondaire

La nécessité qu'aucune cause ne soit retrouvée fait que le syndrome éosinophilique a tendance à être moins utilisé, puisque les progrès de ces dernières années permettent de connaître l'origine d'un nombre croissant de cas d'éosinophilie prolongée. À présent, cette entité semble désuète mais on continue à parler de syndromes hyperéosinophiliques, d'une part pour des pathologies déjà décrites ci-desssus, dont la pathogenèse n'est pas bien comprise (granulomatose éosinophilique avec polyangéite, atteintes d'organes isolées, certains déficits immunitaires…) ; d'autre part pour des pathologies hématologiques décrites dans le paragraphe précédent (forme lymphocytique ou myéloproliférative).

2.9. Autres pathologies associées à une éosinophilie :

Après cette revue relativement exhaustive, basée sur une classification qui ne peut qu'être arbitraire, il reste certaines situations, encore non mentionnées, mais qui peuvent être associées à une éosinophilie.

2.9.1. Maladie des emboles de cholestérol

Les emboles de cholestérol sont une complication de l'athérome évolué, notamment l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. De fins cristaux de cholestérol se détachent des plaques de l'aorte ou des grosses artères, et bouchent des artères de petit calibre en aval. Il en résulte des zones d'ischémie très localisées qui peuvent apparaître comme de petites lésions purpuriques, voire des nécroses des extrémités, d'où le terme de « syndrome de l'orteil bleu ». Comme seules les artères de très petite taille sont touchées, les pouls restent perceptibles, contrairement aux évènements ischémiques plus importants. Le phénomène est par contre souvent diffus et il peut en résulter des atteintes d'organe, notamment une insuffisance rénale, mais les yeux ou le système nerveux central peuvent être touchés (109). L'instauration d'un traitement anticoagulant constitue souvent un facteur déclenchant. Une éosinophilie modérée est classiquement décrite. S'y associent une consommation du complément et un syndrome inflammatoire marqué.

2.9.2. Insuffisance surrénale

Les corticoïdes ont une action forte sur le taux d'éosinophiles circulants. Il en va de même pour le cortisol endogène : en cas d'hypocortisolisme, le nombre d'éosinophiles circulants a tendance à être plus élevé, allant jusqu'à une éosinophilie légère (15,16).

2.9.3. Réaction du greffon contre l'hôte, greffe d'organe solide

Une éosinophilie modérée est parfois rapportée après une greffe, que ce soit une greffe de moelle, ou d'organe solide. L'administration fréquente de corticoïdes dans ces situations limite probablement ce phénomène.

2.9.4. Intoxication au L-Tryptophane et à l'huile frelatée

Déjà évoqués dans le tableau I.5, ces syndromes ont été décrits lors de deux scandales sanitaires. Le premier est lié à l'ingestion massive de L-Tryptophane dans des compléments alimentaires fabriqués au Japon et vendus aux USA (le L-tryptophane est un acide aminé essentiel, dont l'accumulation peut affecter le cycle normal de dégradation de l'histamine, dont la concentration augmente et provoque une éosinophilie et des douleurs musculaires). La cause du second, survenu en Espagne, est inconnue, mais semble provenir de la consommation d'une huile de colza altérée.

3. L'ÉOSINOPHILIE EN PRATIQUE MÉDICALE :

3.1. Épidémiologie

Du fait de la grande variété des causes possibles et de leur répartition hétérogène dans le monde, l'incidence de l'éosinophilie, et le raisonnement médical qu'elle implique, dépendent beaucoup du contexte. Le fait de s'intéresser à cette anomalie n'a de sens qu'en tenant compte du lieu et de la population. De plus, même si l'éosinophilie peut devenir la *cause* de manifestations spécifiques dans certaines situations, elle n'est souvent qu'un *signe* parmi d'autres et sert plutôt à étayer la démarche diagnostique. Les quelques études disponibles à ce sujet sont donc à interpréter avec précaution. Néanmoins, avec une fréquence non négligeable, sa découverte peut être fortuite ou inattendue et avoir un fort impact sur le raisonnement médical.

3.1.1. Dans la population générale

Une étude danoise portant sur 356 196 patients ayant bénéficié d'une NFS en médecine générale (données sélectionnées aléatoirement parmi les 18-80 ans d'un réseau de laboratoires proche de Copenhague) a trouvé une prévalence de l'éosinophilie de 4% (soit 14 406 personnes) (110). Chez des hollandais consultant avant de quitter leur territoire, Baaten et al (111) ont constaté une prévalence de 4,6%. Une étude américaine portant sur 195 000 patients non sélectionnés (dans des laboratoires de ville) a trouvé quant à elle une éosinophilie dans seulement 0,1% des cas (112). La différence de prévalence peut s'expliquer, au moins en partie, par les seuils choisis pour définir l'éosinophilie : 0,5 G/l et 0,45 G/l respectivement dans les études danoise et hollandaise, contre 0,7 G/l dans l'étude américaine. Dans la première, chez l'immense majorité des patients (13 118 sur les 14 406), l'éosinophilie se situait entre 0,5 et 1 G/l, ce qui entraîne une diminution vertigineuse de la prévalence lorsque le seuil choisi augmente. Notons tout de même que les patients qui bénéficient d'une NFS sont déjà dans une démarche de soins et ne sont sûrement pas représentatifs de l'ensemble de la population. Ces études donnant une prévalence ne sont donc probablement pas valables pour la population générale et permettent simplement une estimation, grâce à l'ampleur de leur échantillon. Par contre, il est intéressant de remarquer que dans l'étude américaine la découverte de l'éosinophilie était fortuite dans 85% des cas. Cela laisse supposer qu'en s'intéressant à un groupe de patients (sélectionnés sur la base d'un symptôme ou sur le simple fait de consulter), on en ignore forcément de nombreux autres, indétectables de par leur absence de plainte ou de raison de consulter. C'est sans doute l'intérêt de ces vastes études avec des critères de

recrutement très larges. De même, dans une étude rétrospective concernant 100 patients avec éosinophilie dans un service de médecine interne français (113), 91% étaient symptomatiques au moment de leur prise en charge, mais le motif de consultation était tout simplement l'éosinophilie dans 86% des cas. Une éosinophilie ne s'accompagne donc pas obligatoirement d'autres symptômes, et ces symptômes n'amènent vraisemblablement pas toujours les patients à consulter. Sa découverte a alors de bonnes chances d'être accidentelle. Connaître la prévalence réelle de l'éosinophilie en dehors de groupes de patients particuliers est donc impossible, et probablement aussi sans grand intérêt. Une approche pragmatique fondée sur le contexte de sa découverte semble plus pertinente.

3.1.2. Chez les voyageurs

Schulte et al (30) ont étudié 14 298 patients Allemands ayant voyagé récemment sous les tropiques (96,8% revenaient d'un pays en développement) et consultant dans un service d'infectiologie. Une éosinophilie était présente dans 4,8% des cas (l'éosinophilie était retenue si elle excédait 8% des globules blancs, contre 5% en pratique courante, ce qui peut expliquer une prévalence moins élevée qu'attendu). Meltzer et al (114) en retrouvaient une dans 8,6% des cas (82 patients parmi 995 consultations au retour de voyage, avec un seuil à 0,5 G/l). La notion de patient voyageur est par ailleurs très floue et différentes situations peuvent être distinguées : par exemple les patients occidentaux ayant simplement séjourné en zone tropicale d'une part, et les patients originaires de ces régions d'autre part. Dans une étude espagnole, sur 718 migrants originaires d'Afrique, 27% avaient une éosinophilie (115). Aux U.S.A, chez 2271 réfugiés pourtant tous asymptomatiques, Seybolt et al retrouvaient une éosinophilie dans 12% des cas (116). La survenue d'une éosinophilie dans un pays industrialisé est donc fréquente dans le contexte de retour de voyage, et plus encore chez les personnes ayant vécu en zone tropicale. Cela rappelle que la durée d'exposition et le niveau de vie ont une influence. Libman et al (117) et Whitty et al (118) ne se sont intéressés qu'à des patients occidentaux dont la durée de séjour était importante, et la prévalence des éosinophilies qu'ils ont observée semble en effet plus forte que chez les voyageurs au sens large (voir ci-dessous). La destination est bien sûr importante : par exemple le fait d'avoir voyagé en Afrique ou d'en être originaire est fréquemment associé à une plus grande incidence de l'éosinophilie par rapport aux autres destinations. Cette épidémiologie spéciale du continent Africain, et des zones tropicales en général, est liée aux parasitoses : elles y sont prédominantes, représentant de 18,9% (Schulte et al) à 53,7% (Meltzer et al) des éosinophilies au retour de voyage. Les patients revenant de voyage avec une parasitose n'ont par contre pas toujours d'élévation des éosinophiles, et certains auteurs comme Baaten et al (111) ont même trouvé une valeur prédictive positive et une

sensibilité nulle de ce marqueur, les quelques patients infectés par un helminthe dans leur étude n'ayant même pas de modification de leurs éosinophiles. L'une des subtilités de leur travail était de faire une NFS au retour de voyage, mais également avant le départ, ce qui permettait théoriquement de savoir si cette anomalie était liée au voyage récent ou non. Enfin, la question de la présentation clinique est, là aussi, importante. Les « patients voyageurs » de ces études ont été sélectionnés, selon les cas, parce qu'ils consultaient pour une plainte particulière, ou de manière systématique au retour de voyage. Dans ce dernier cas de figure, un nombre non négligeable de patients avec éosinophilie étaient asymptomatiques : entre 21% (119) et 33% (30). D'autres auteurs, conscients du problème posé par la signification d'une éosinophilie non ressentie par le patient, se sont intéressés uniquement aux voyageurs asymptomatiques : une éosinophilie était présente dans 10% (117) à 12% (116) des cas. Le contexte de voyage modifie donc singulièrement l'épidémiologie des éosinophilies, et doit être pris en considération y compris chez des patients n'ayant aucune plainte. Le tableau I.9 confronte plusieurs études sur la prévalence de l'éosinophilie, avec ou non la notion de voyage.

Référence	Population concernée	Seuil de l'éosinophilie	Nombre de patients	Nombre d'éosinophilies
Andersen et al. 2013 (110)	Bilans sanguins de ville (Danemark).	0,5 G/l	356 196	14 406 (4%)
Baaten et al. 2011 (111)	Voyageurs hollandais consultant avant leur voyage, à Amsterdam.	0,45 G/l	1207	55 (4,6%)
Brigden et al. 1997 (112)	Bilans sanguins de ville (U.S.A).	0,7 G/l	195 300	225 (0,11%)
Schulte et al. 2002 (30)	Voyageurs consultant en Allemagne au retour de voyage.	8%	14 298	689 (4,8%)
Meltzer et al. 2008 (114)	Voyageurs de retour d'un pays en développement, consultant en Israël.	0,5 G/l ou 6%	995	82 (8,6%)
Pardo et al. 2006 (115)	Immigrants en Espagne, originaires d'Afrique.	0,45 G/l	788	213 (27%)
Seybolt et al. 2006 (116)	Réfugiés du monde entier, asymptomatiques, pris en charge par le *Refugee Health Assessment Program* à Boston.	0,45 G/l	2271	266 (12%)
Libman et al. 1993 (117)	Patients asymptomatiques de retour au Québec, après au moins 6 mois en zone tropicale.	0,45 G/l	1605	167 (10%)
Whitty et al. 2000 (118)	Visite systématique pour des Anglais ayant travaillé plusieurs mois à l'étranger. 2 études prospectives en 1990-91 et 1997-98.	0,5 G/l	852	67 (8%)
		0,5 G/l	508	61 (12%)
Whetham et al. 2002 (119)	Voyageurs consultant au *Hospital for Tropical Diseases* à Londres.	0,5 G/l	6 608	261 (3,83%)
O'Brien et al. 2006 (120)	Voyageurs australiens.	NS	640	49 (7,6%)
	Immigrants ou réfugiés en Australie	NS	79	17 (21,5%)
Nutman et al. 1987 (121)	Réfugiés d'Asie du Sud-Est arrivant aux U.S.A, vus systématiquement.	5%	1194	598 (50%)

Tableau I.9 : Résumé des études épidémiologiques sur l'éosinophilie, dans différentes populations de voyageurs. NS : non spécifié.

3.2. Démarche diagnostique

La démarche diagnostique devant une éosinophilie dépend étroitement des circonstances de sa découverte. Sa mise en évidence est parfois totalement fortuite, au décours d'un bilan systématique. Étant données les très nombreuses étiologies possibles, les arbres décisionnels sont assez foisonnants. Il est donc possible d'aborder le problème selon plusieurs angles. Certains auteurs font intervenir l'*ampleur* de l'éosinophilie dans la démarche diagnostique, permettant de s'orienter d'emblée vers un éventail de pathologies en fonction de seuils : éosinophilie légère, modérée, ou sévère. Une autre approche consiste à raisonner selon le ou les *point(s) d'appel clinique(s)* associé(s). Enfin, la notion de *voyage en zone tropicale* est évidemment capitale et modifie radicalement le raisonnement. Nous allons donc détailler ces différentes stratégies diagnostiques : selon le seuil, les points d'appel, les anomalies cytologiques, et le contexte géographique.

3.2.1. Étiologies les plus probables en fonction du seuil de l'éosinophilie

Certains auteurs proposent d'amorcer différemment la démarche diagnostique selon que l'on a affaire à une éosinophilie élevée ou non. Un très grand nombre de pathologies sont associées à une éosinophilie, mais toutes ne peuvent provoquer une éosinophilie majeure. Le tableau I.10 rassemble les diagnostics évoqués par plusieurs revues selon l'intensité de l'éosinophilie. On constate tout de même que malgré cette première distinction, le champ des étiologies possibles reste très vaste.

3.2.2. Raisonnement selon le ou les organe(s) atteint(s)

Dans l'étude rétrospective de Fauchais et al (113), chez 100 patients vus en service de médecine interne avec une éosinophilie, les symptômes présents au moment du diagnostic étaient les suivants (un même patient pouvait présenter plusieurs atteintes) : digestifs 41%, cutanés 40%, pulmonaires 23%, neurologiques 15%. La fièvre était présente dans 26% des cas et une altération de l'état général dans 45% des cas. Pour Sade et al (122), qui ont également étudié une centaine de patients hospitalisés pour éosinophilie, les symptômes étaient dans 20% des cas d'ordre général (fatigue, fièvre, amaigrissement), 18% cardiovasculaires, 12% cutanés, 10% respiratoires. Le tableau I.11 compile les diagnostics pouvant être évoqués en fonction de chaque atteinte d'organe dans trois revues de la littérature. La colonne de droite indique dans quelle(s) revue(s) ces pathologies sont mentionnées.

Éosinophilie légère (< 1,5 G/l)	**Éosinophilie modérée (> 1,5 G/l)**	**Éosinophilie sévère (> 5 G/l)**
Infections parasitaires (11,81,123) Asthme (11,81,123) Dermatite atopique (11,81,123) Rhinite allergique (11,81,123) Allergie médicamenteuse (11,81,123) Maladies pulmonaires professionnelles (81,123) Œsophagite à éosinophiles (11,81) Néoplasies (81,123) Certaines infections non parasitaires (81) Maladies auto-immunes (123) Mastocytoses (11) Dialyse sur le long terme (81) Irradiation (81) Immunodépression (81)	Infections parasitaires (11,81,123) Allergie médicamenteuse, DRESS (11,81,123) Pneumonie à éosinophiles (11,81,123) Asthme (81,123) Périartérite noueuse et autres connectivites (81,123) « Syndrome hyperéosinophilique » (81,123) Dermatite atopique sévère (11) Syndrome de Widal et sinusite chronique (11) Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (11) Néoplasies (81)	Infections parasitaires (11,81,123) Larva migrans viscérale associée à *Toxocara canis* ou *Toxocara cati* (81) Migration d'un parasite au stade larvaire (*Ascaris sp*, *Trichinella sp*, *Ancylostoma duodenale* ou *Necator americanus*, *Strongyloides sp*) (81) Allergie médicamenteuse, DRESS (11,81,123) Pneumonie à éosinophiles (11,81) Néoplasies (81,123) « Syndrome hyperéosinophilique » (81,123) Syndrome de Widal et sinusite chronique (11) Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (11) Périartérite noueuse et autres connectivites (81)

Tableau I.10. : Étiologies les plus probables en fonction de l'intensité de l'éosinophilie selon 3 revues de la littérature.
(11) Kovalszki A, Weller PF. Eosinophilia. Prim Care. 2016 pour les causes allergiques. Cette revue ne distingue que les éosinophilies inférieures ou supérieures à 1,5 G/l.
(81) Brigden ML. A practical workup for eosinophilia. You can investigate the most likely causes right in your office. Postgrad Med. 1999.
(123) Ridings H, Geisler WM. Evaluating eosinophilia in the primary care setting. JAAPA Off J Am Acad Physician Assist. 2006

Point d'appel	Etiologies	Référence
Respiratoire	Helminthiose : syndrome de Katayama (infection aigüe à *Schistosoma sp*), infection aigüe à *Toxocara canis* ou *catis*, kystes pulmonaires d'*Echinococcus graulosus*, *Paragonimus sp*, poumon éosinophilique tropical dans l'infection à *Brugia malayi* ou à *Wuchereria bancrofti*) Asthme allergique Hypersensibilité médicamenteuse Syndrome de Widal Aspergillose broncho-pulmonaire allergique Pneumonie à éosinophiles Syndrome de Churg et Strauss Maladie de Wegener « Syndrome hyperéosinophilique »	(25,33,62)
	Radiothérapie Sarcoïdose Tuberculose	(25)
	Infections fongiques : *Coccidioides imitis* et *Paracoccidioides braziliensis*	(33)
Digestif	Helminthiose : *Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma sp* (sauf *haematobium*), *Ascaris lumbricoides*, *Taenia saginata* et *solium*, *Ancylostoma duodenale* et *Necator amircanus*, infection aigüe à *Trichinella sp*, Anisakose, rarement : *Trichiuris trichiura* Atteintes hépatiques *: Fasciola hepatica, Clonorchis sinensis, Opistorchis felinus, Echinococcus granulosus et multilocularis, Schistosoma mansoni, japonicum, mekongi* Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Atteintes isolées d'organe à éosinophiles (oesophagite, gastrite, cholangite, colite…)	(25,33,62)
	Hypersensililité alimentaire (œsophagite, gastrite à éosinophile) Hypersensibilité médicamenteuse Cirrhose biliaire primitive Cholangite sclérosante	(25)
	Maladie cœliaque Maladie de Whipple Lymphomes digestifs	(62)

Tableau I.11 : Étiologies à évoquer face à une éosinophilie en fonction du point d'appel, d'après plusieurs revues.

Point d'appel	Etiologies	Référence
Uro-génital	*Shistosoma hematobium* Hypersensibilité médicamenteuse avec néphrite interstitielle Maladie des emboles de cholestérol Hémodialyse Dialyse péritonéale Cystite à éosinophiles	(25,33)
Cutané	Hypersensibilité médicamenteuse (toxidermie, DRESS) Dermatite atopique, eczéma de contact Helminthioses : urticaire et angio-œdème lors de l'invasion parasitaire, *ancylostoma brasiliensis* (larva migrans cutanée), dermite cercarienne, *Strongyloides stercoralis* (*larva currens*), nodules-cutanés à *Onchocerca volvulus*, œdème migrateur de *Loa loa*, de *Gnathostoma spinigerum*, de *Dirofilaria*. Pemphigoïde bulleuse Pemphigus vulgaire Dermatite herpétiforme	(25,33,62)
	Fasciite à éosinophiles (maladie de Schulman) Cellulite à éosinophiles (syndrome de Wells) Angio-œdème récidivant avec éosinophilie (syndrome de Gleich) Maladie de Kimura Folliculite pustuleuse éosinophilique (syndrome de Ofuji) Maladies auto-immunes Hémopathies	(25)
	Ectoparasitoses Érythème polymorphe Vascularites (syndrome de Churg et Strauss, périartérite noueuse) Mastocytose systémique Lymphome T cutané, syndrome de Sézary	(62)

Tableau I.11 (suite) : Étiologies à évoquer face à une éosinophilie en fonction du point d'appel, d'après plusieurs revues.

Point d'appel	Etiologies	Référence
Cardiaque	Helminthioses Iatrogénie Syndrome de Churg et Strauss	(25)
	Myocardite aigüe à éosinophiles	(62)
Musculaire (myalgies)	Helminthioses : *Trichinella spiralis* Fasciite à éosinophiles (maladie de Schulman) Syndrome myalgies-éosinophilies (intoxication au L-Tryptophane)	(33,62)
ORL	Rhinite allergique Syndrome de Widal Maladie de Wegener	(62)
Neurologique	Helminthioses : *Angiostrongylus cantonensis*, *Gnathostoma spinigerum*, *Tænia solium* (neurocysticercose), *Toxocara canis*, atteintes neurologiques rares des schistosomoses Infections fongiques : *Coccidioides imitis* et *Paracoccidioides braziliensis*	(33)
	Syndrome de Churg et Strauss Maladie de Wegener Périartérite noueuse	(62)

Tableau I.11 (suite) : Étiologies à évoquer face à une éosinophilie en fonction du point d'appel, d'après plusieurs revues.

(25) Chappuis S. et al. Eosinophilie sanguine : quel bilan, quel cheminement diagnostique ? Revue Médicale Suisse, 2013

(33) *Checkley AM, Chiodini PL, Dockrell DH, Bates I, Thwaites GE, Booth HL, et al. Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. J Infect. 2010*

(62) Savini H, Simon F. Conduite à tenir devant une hyperéosinophilie. EMC Mal Infect. 2012. Recommandations reprises par la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française.

Il existe des présentations cliniques particulières qui doivent faire suspecter un diagnostic grave, comme le syndrome d'invasion helminthique massive, qui se traduit par une dyspnée asthmatiforme, des céphalées, de la fièvre, une éruption cutanée.

3.2.3. Raisonnement selon la notion de voyage

Les étiologies parasitaires représentant une large part des diagnostics potentiellement trouvés en cas d'éosinophilie, la notion de voyage modifie singulièrement la démarche diagnostique. L'étude de Schulte et al (30) portant sur 14298 voyageurs entre 1995 et 1999, retrouvait une éosinophilie supérieure à 8% des globules blancs chez 689 (4,8%) d'entre eux. Parmi ces patients avec une éosinophilie (dont le seuil était de 8%, alors que des valeurs supérieures à 5% sont déjà considérées comme anormales), un diagnostic a pu être posé dans seulement 36% des cas. Une parasitose était retrouvée chez 52,4% des patients pour lesquels un diagnostic était posé, et chez 18,9% de l'ensemble des voyageurs. En fait, la probabilité de trouver une cause augmentait lorsque l'éosinophilie était plus importante, atteignant 60% pour les patients ayant une éosinophilie supérieure à 16%. Les auteurs soulignent le fait que les pathologies allergiques n'ont pas été recherchées dans leur population et qu'une helminthiose peut être très difficile à détecter, pour expliquer le faible pourcentage de diagnostics posés dans leur étude. Globalement, ils notent que l'éosinophilie au retour de voyage n'a pas, en elle-même, beaucoup de valeur si elle est considérée isolément, sauf lorsqu'elle est particulièrement élevée. Dans ce cas (éosinophilie supérieure à 16%), la valeur prédictive positive pour une helminthiose passe à 46%. Mais les difficultés à mettre en évidence certains parasites d'une part, et le fait que l'éosinophilie est parfois très transitoire d'autre part, font que l'on ne peut se fier uniquement à la valeur (absolue ou en pourcentage) des éosinophiles pour éliminer une infestation parasitaire.

3.3. Examens recommandés en première intention

Les publications concernant les éosinophilies sont nombreuses, et foisonnent souvent de pathologies à rechercher. Pourtant, le bilan initial à réaliser en première intention n'y est pas souvent détaillé. Les pathologies que l'on peut évoquer ne sont pas les mêmes selon l'anamnèse, les signes associés, les antécédents du patient. Il est aisé de trouver des informations sur la manière de diagnostiquer une pathologie particulière, lorsqu'on la suspecte. Mais l'éosinophilie est fréquemment de découverte fortuite, et les signes qui l'accompagnent permettent rarement de s'orienter d'emblée vers une cause précise ; en effet, comme on l'a vu, même en affinant son raisonnement en fonction des organes atteints, les possibilités restent grandes. Le bilan non orienté peut devenir rapidement excessif et les connaissances nécessaires sont par ailleurs encyclopédiques. Quelques auteurs proposent une liste d'examens systématiques face à une découverte d'éosinophilie, avec quelques options modulables selon le contexte tout de même. Le tableau I.10 synthétise quelques-unes de ces recommandations. Selon les recommandations, une deuxième ligne d'examens est

proposée si la première ne permet pas de s'orienter. Lorsque c'est le cas, les examens sont marqués par un « 2e ».

Examens recommandés en première intention	*Références*						
	(7)	*(25)*	*(33)*	*(62)*	*(123)*	*(124)*	*(125)*
Contrôle de l'éosinophilie 1 à 2 semaines plus tard		Oui		Oui		Oui	
Frottis sanguin	*2e*			Oui		Oui	Oui
CRP		Oui		Oui		Oui	Oui
Créatininémie		Oui		Oui			Oui
Bilan hépatique, bilirubine totale		Oui		Oui			Oui
Fibrinogène							Oui
Troponine	*2e*	Oui					*2e*
Électrocardiogramme	*2e*						*2e*
CPK				Oui			Oui
Tryptase sérique	*2e*	*2e*					*2e*
Dosage des IgE	*2e*			Oui		Oui	
Dosage des immunoglobulines						Oui	
Électrophorèse des protéines sériques							*2e*
ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)	*2e*	(Oui)				Oui	*2e*
AAN (anticorps anti-nucléaires)						Oui	*2e*
Anticorps anti-ENA (*Extractable Nuclear Antigen*) (anti-Sm, anti-RNP, anti-La, anti-Ro, anti-Scl70, anti-Jo)						Oui	
Anticorps anti-ADN natif						Oui	
Facteur rhumatoïde						Oui	
Vitamine B12	*2e*						*2e*
Radiographie pulmonaire	*2e*	(Oui)			Oui	Oui	

Tableau I.12 : Examens recommandés en premières et en 2ème intention selon les sources (voir page suivante).

Examens recommandés en première intention	*Références*						
	(7)	*(25)*	*(33)*	*(62)*	*(123)*	*(124)*	*(125)*
Sérologie VIH				Oui			Oui
Sérologie VHC							Oui
Sérologie HTLV-1							*2e*
Examen parasitologique des selles x 3	Oui		Oui	Oui			
Examen parasitologique des selles x 3 uniquement si notion de voyage récent ou de diarrhée		Oui			Oui	Oui	Oui
Sérologie toxocarose		Oui		Oui			Oui
Sérologie distomatose				Oui			
Sérologie trichinellose si consommation de gibier				Oui			Oui
Sérologie schistosomose, Filariose, Anguillulose si voyage en zone tropicale			Oui	Oui	Oui		
« Sérologies parasitaires orientées en fonction du voyage »	Oui					Oui	Oui
Sérologie anguillulose systématique	Oui		Oui				
Microfilarémie si voyage en zone tropicale			Oui	Oui			
Recherche d'œufs de schistosomes dans les urines x3 si voyage en zone tropicale			Oui	Oui			

Tableau I.12 (suite) : Examens recommandés en premières et en 2ème intention selon les sources (voir ci-dessous).

(7) Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2010

(25) Chappuis S. et al. Eosinophilie sanguine : quel bilan, quel cheminement diagnostique ? Revue Médicale Suisse, 2013

(33) Checkley AM, Chiodini PL, Dockrell DH, Bates I, Thwaites GE, Booth HL, et al. Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. J Infect. 2010

(62) Savini H, Simon F. Conduite à tenir devant une hyperéosinophilie. EMC Mal Infect. 2012. Recommandations reprises par la Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française.

(123) Ridings H, Geisler WM. Evaluating eosinophilia in the primary care setting. JAAPA Off J Am Acad Physician Assist. 2006

(124) Sims H, Erber WN. Investigation of an incidental finding of eosinophilia. BMJ. 2011

(125) *Centre national de référence des syndromes hyperéosinophiliques (CEREO). Orientations diagnostiques face à une hyperéosinophilie [Internet] http://www.reseau-eosinophile.fr*

Dans leur étude, Fauchais et al (113) ont essayé de calculer le « rendement » de certains des examens pratiqués parmi leurs 100 cas d'éosinophilie. Dans l'ensemble il était faible : l'élévation des IgE était fréquente mais ne permettait pas d'orienter le diagnostic vers une cause allergique, l'échographie abdominale était contributive pour 12 patients sur les 70 qui en ont bénéficié, le myélogramme pour un patient sur 50… L'examen parasitologique des selles était positif pour 6 patients sur 99 testés (par contre on ignore si l'examen était répété 3 fois pour chaque patient, comme cela est fréquemment recommandé). Les sérologies parasitaires avaient un bien meilleur « rendement », mais le nombre de parasitoses était singulièrement élevé dans cette étude (40, dont 23 toxocaroses).

Malgré d'importantes différences dans la stratégie initiale suggérée, tous les auteurs s'accordent sur l'importance capitale de l'interrogatoire et de l'examen clinique, qui doit s'acharner à rechercher des antécédents personnels ou familiaux d'allergie, médicamenteuse, alimentaire ou autre, en suspectant tout traitement introduit récemment, en insistant sur la notion de voyage, etc … L'algorithme proposé par Ridings et al (123), destiné aux médecins de soins primaires aux USA, part directement de la prévalence plus importante des allergies (médicamenteuses ou non) pour ne proposer qu'un minimum d'examens complémentaires. L'essentiel de la démarche consiste à repérer les arguments pour une allergie, éventuellement une parasitose, et beaucoup plus rarement, une vascularite ou une connectivite.

3.4. Absence d'étiologie

La démarche diagnostique face à une éosinophilie est non seulement complexe, mais n'est pas toujours couronnée de succès : notons qu'aucune étiologie n'a été retrouvée chez 63% des patients de l'étude de Schulte et al (30), 36% des patients pour Bridgen et al (81) 34% dans l'étude de Sade et al (122) et 17% pour Fauchais et al (113).

OBJECTIFS

Nous avons donné un aperçu des rôles de l'éosinophile, et nous avons pu appréhender, dans cette introduction, la diversité des diagnostics associés à une éosinophilie, dont découle l'hétérogénéité des attitudes possibles du médecin (et les recommandations existantes). Nous avions pour but, dans cette étude, de répertorier les diagnostics posés au CHU de Grenoble dans cette situation, et d'essayer de déterminer quels sont les examens complémentaires utiles au raisonnement médical. Nous présenterons ces résultats puis nous les utiliserons pour tenter, en tenant compte également des notions développées en introduction, de suggérer une hiérarchie entre les différentes étapes de la démarche diagnostique face à une éosinophilie.

II. MATÉRIEL & MÉTHODE

1. POPULATION

Les patients ont été sélectionnés rétrospectivement dans la base de données du CHU Grenoble – Alpes. Les critères d'inclusion étaient :

- au moins une éosinophilie supérieure ou égale à 1 G/l enregistrée au laboratoire du CHU
- entre janvier 2009 et décembre 2015
- avoir été en consultation ou en hospitalisation en médecine interne ou en maladies infectieuses.

Une extraction des données a pour cela été faite sur le logiciel Synergie®, utilisé par le laboratoire de l'hôpital.

2. RECUEIL DES DONNEES

Les dossiers informatiques des patients ont été consultés sur le serveur du CHU (CristalLink®) par l'investigateur. Après recueil de la date de naissance et attribution d'un numéro d'anonymat, étaient consultés selon les besoins : les résultats biologiques, de 2009 jusqu'à 2017, les constantes du dossier infirmier, et les compte-rendus de consultation, d'intervention, d'hospitalisation, d'examen radiologique disponibles sur cette même période. Toutes les valeurs des éosinophiles (absolue et pourcentage) étaient systématiquement notées, en partant de la première valeur anormale, et jusqu'à la première valeur normale. Toutes les formules sanguines réalisées au CHU étaient consultées pour chaque patient. Celles faites à l'extérieur de l'hôpital étaient prises en compte si leur résultat était précisément rapporté dans un compte-rendu ou un courrier. Lorsque les résultats étaient trop nombreux, étaient sélectionnées les valeurs qui marquaient une augmentation ou une diminution par rapport à la précédente. Pour chaque mesure des éosinophiles, la CRP et la température du même jour, si elles étaient disponibles, étaient également notées. Le fait que les patients aient voyagé, le pays concerné, et la date de leur retour (ou de leur arrivée) en France étaient déduits de ce que mentionnaient les différents courriers. De même, les symptômes utilisés dans l'étude étaient ceux mentionnés dans les courriers qui concernaient la période où l'éosinophilie était présente. Ils étaient classés parmi les catégories suivantes : fièvre, éruption, troubles digestifs, toux, dyspnée. Les patients étaient considérés comme ayant été fébriles si leur température dans la période de l'éosinophilie dépassait 38,5°C ou si de la fièvre était mentionnée par écrit. Les symptômes retranscrits dans la catégorie « troubles digestifs » étaient, sans distinction, les diarrhées, les vomissements, les douleurs abdominales. Pour les résultats biologiques, toute valeur des ASAT, ALAT, γGT et PAL au-dessus de la normale était

considérée comme une cytolyse pour les deux premières, ou une cholestase pour les deux suivantes. Le diagnostic pour chaque patient était celui mentionné dans les courriers, notamment dans les diagnostics principaux, voire uniquement dans le corps de la lettre d'hospitalisation ou de consultation. Lorsqu'aucun courrier médical ne mentionnait ou ne retranscrivait la valeur de l'éosinophilie, celle-ci était considérée comme « non prise en compte ».

3. ANALYSE DES DONNÉES

Les données ont été retranscrites et analysées dans le logiciel Excel®. Pour la comparaison de variables qualitatives dans des groupes de plus de 20 patients, le test du Chi^2 a été utilisé. Pour les groupes dont l'effectif était inférieur à 20, le test de Fischer a été utilisé. Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test de Student. L'association entre l'âge et l'importance de l'éosinophilie a été testée en comparant les taux d'éosinophiles des patients de différentes tranches d'âge par analyse de la variance (ANOVA).

4. COMITÉ D'ÉTHIQUE

Le protocole a été validé par le Comité d'Éthique des Centres d'Investigation Clinique (CECIC). Seules les données informatiques du dossier des patients ont été consultées. Aucun patient n'a été rappelé, aucun examen supplémentaire n'a été réalisé pour l'étude.

III. RÉSULTATS

1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

1.1. Caractéristiques générales

L'extraction de la base de données du CHU Grenoble-Alpes a identifié 298 patients (129 femmes et 169 hommes, ratio homme / femme = 1,31) ayant présenté au moins une mesure des éosinophiles supérieure à 1 G/l lors d'un recours (hospitalisation ou consultation) en médecine interne ou en infectiologie. L'âge moyen était de 62,3 ans (écart-type 52,2 – 72,5), (minimum 13 ans, maximum 99 ans), l'âge médian était de 66 ans. Les populations d'hommes et de femmes étaient comparables en termes d'âge et d'éosinophilie mesurée.

	Femmes	Hommes
Nombre	129	169
Âge moyen (années)	61,7	62,8
Âge médian (années)	66	65
Extrêmes (années)	13-94	16-99
Moyenne des éosinophilies maximales (G/l)	2,47	2,46
Éosinophilie maximale médiane (G/l)	1,4	1,4
Éosinophilie la plus haute (G/l)	28,5	34,6

Tableau III.1 : Comparaison des hommes et des femmes dans la population sélectionnée.

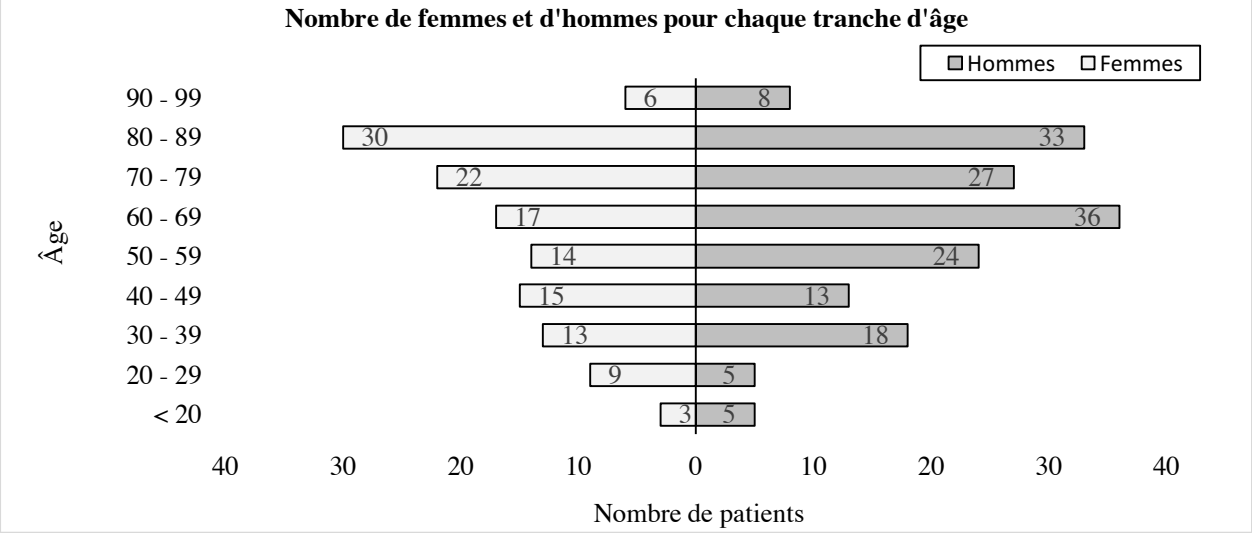
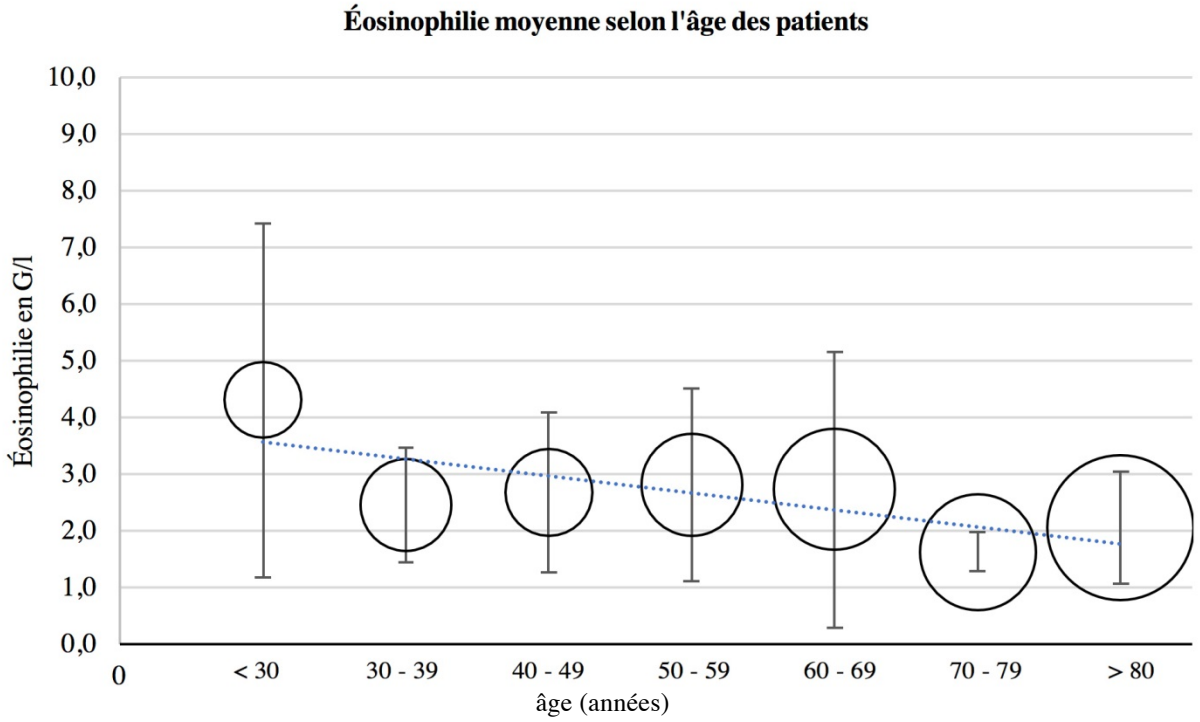


Figure III.1 : Pyramide des âges de la population sélectionnée.

1.2. Caractéristiques de l'éosinophilie

L'éosinophilie maximale mesurée était en moyenne de 2,46 G/l, et la médiane des éosinophilies maximales était de 1,4 G/l. La plus haute valeur retrouvée pour un patient était de 34,6 G/l. Chez les patients âgés de plus de 75 ans, la moyenne des maximales était de 1,88 G/l, alors qu'elle était de 2,79 chez moins de 75 ans (p-value 0,0059). La médiane était de 1,4 chez les plus de 75 ans, et de 1,5 G/l chez les moins de 75 ans. La figure III.2 représente l'éosinophilie en fonction de l'âge. Il existait une tendance à une corrélation inverse entre l'âge et l'éosinophilie maximale (en tant que valeurs continues), mais non significative (p-value 0,065).



Tranche d'âge (années)	Nombre de patients (N)	Éosinophilie maximale moyenne (G/l)	Écart type
< 30	22	4,3	6,24
30 – 39	31	2,5	2,04
40 – 49	28	2,7	2,83
50 – 59	38	2,8	3,38
60 – 69	53	2,7	4,86
70 – 79	49	1,6	0,68
>80	77	2,1	1,96

Figure III.2 : Éosinophilie maximale moyenne (avec écart-type) pour chaque tranche d'âge. La surface des disques représentés est proportionnelle au nombre de patients de chaque tranche d'âge.

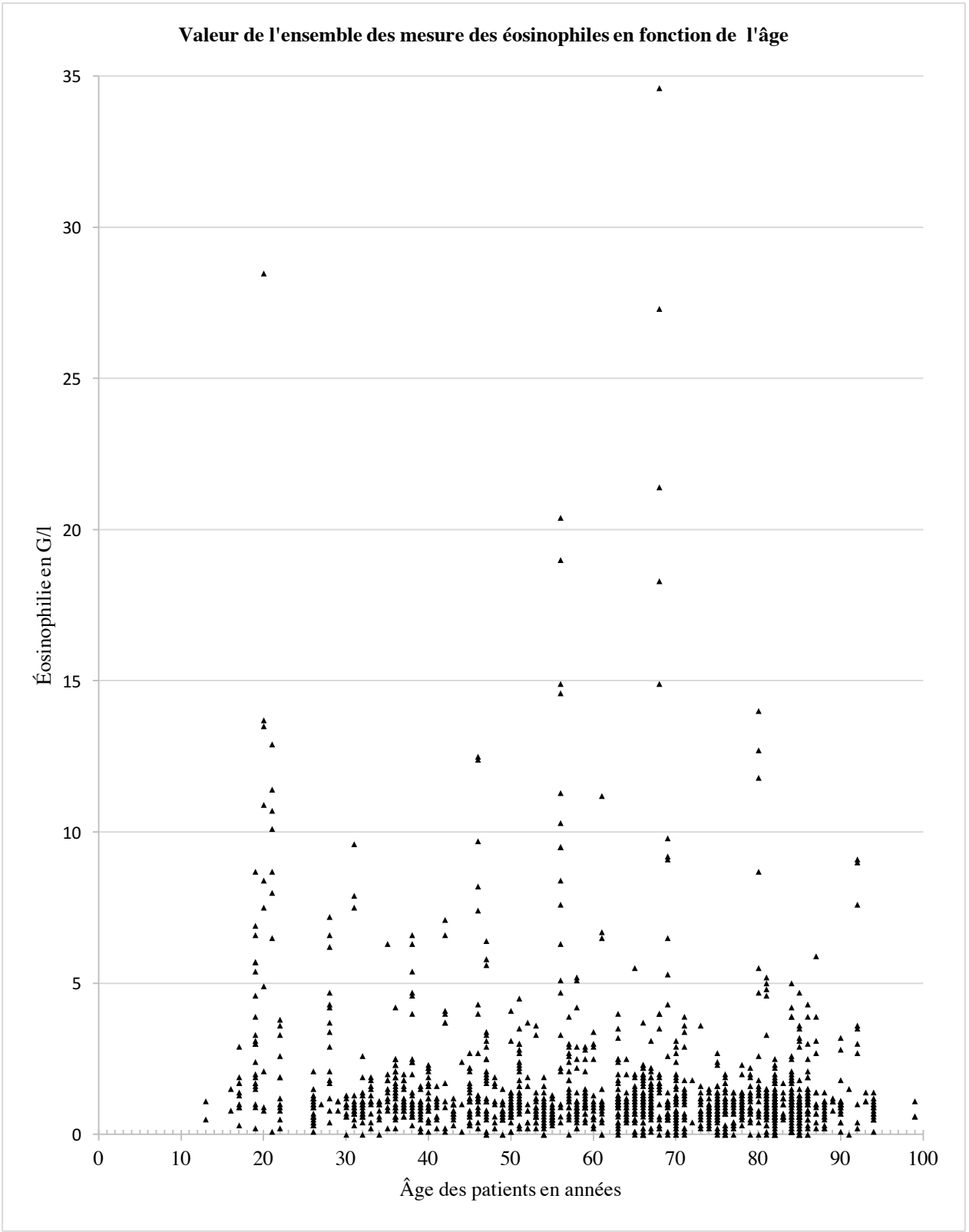


Figure III.3 : Représentation de l'ensemble des éosinophilies mesurées en fonction de l'âge des patients.

2. CAUSES D'ÉOSINOPHILIE TROUVÉES

2.1. Prévalence des différentes étiologies

Les causes de l'éosinophilie n'étaient pas toujours connues. Pour 139 patients (46,6%), l'éosinophilie n'était pas prise en compte : ni la présence d'une éosinophilie, ni la valeur numérique des éosinophiles n'étaient mentionnées dans le dossier informatisé (courriers compris). Pour 41 patients (13,8%) l'éosinophilie était prise en compte (au moins évoquée une fois dans le dossier) mais aucun diagnostic n'était retenu pour l'expliquer. Finalement, un diagnostic était fait pour 118 patients (39,6%) sur les 298 sélectionnés. Le plus fréquent était une réaction iatrogène, pour 39 patients (13,1%). Au sein de cette catégorie, le DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) concernait 10 patients (3,4%). Les pathologies infectieuses représentaient la deuxième catégorie d'étiologie par ordre de fréquence, soit 27 patients (9,1%). Parmi celles-ci, un pathogène a été identifié pour 20 d'entre elles, et l'origine parasitaire a été retenue pour les 7 restants sur la base du succès du traitement présomptif antiparasitaire. Venaient ensuite les causes allergiques non médicamenteuses (13 patients soit 4,7% du total), parmi lesquelles on dénombrait 4 cas d'asthme, une urticaire chronique, une dermatite atopique, une allergie alimentaire, et 6 atteintes d'organes isolées (5 pneumopathies et une colite à éosinophiles). Les vascularites (maladie de Churg et Strauss, maladie de Wegener, et polyangéite microscopique) représentaient elles aussi 4,7% des patients. D'autres pathologies auto-immunes ont été diagnostiquées ou suspectées pour 11 patients (3,7%). Une sécrétion tumorale d'IL-5 a été incriminée chez 5 patients (1,7%) pour expliquer l'éosinophilie. Les hémopathies malignes représentaient 1,7% de l'ensemble soit 5 patients. Le tableau III.2 détaille les différentes pathologies trouvées.

La comparaison de la fréquence des diagnostics a été évaluée également sans tenir compte des 139 patients pour lesquels l'éosinophilie n'a pas été explorée : la figure III.4 représente la fréquence relative des causes d'éosinophilie parmi les patients chez qui elles ont été recherchées.

Pour les 139 patients chez qui l'éosinophilie n'était pas prise en compte, elle se normalisait dans 87 cas (62,6%) sur les 139 (pour les 52 autres cas, il n'était pas possible de savoir si elle rentrait dans l'ordre ou non). Chez les 41 patients pour lesquels l'éosinophilie était remarquée mais aucune cause trouvée, la formule se normalisait dans 23 cas (56%). Parmi ceux chez qui un diagnostic a pu être posé, elle se normalisait dans 66,1% (78 patients sur 118). Sur l'ensemble des 298 patients de l'étude elle se normalisait pour 188 d'entre eux (63,1%). Cette association entre le fait qu'un

diagnostic soit posé et la normalisation ultérieure de l'éosinophilie (ce qui ne signifie pas nécessairement qu'une guérison est obtenue) n'était qu'une tendance non significative (*p-value* : 0,582).

Étiologies		N (%)
Cause inconnue	L'éosinophilie n'a pas été prise en compte	139 (46,6)
	Aucune étiologie retrouvée	41 (13,8)
Causes « intrinsèques »	**Hémopathies**	**5 (1,7)**
Causes « extrinsèques »	**Iatrogénie et DRESS**	**39 (13,1)**
	Dont DRESS	10 (3,4)
	Infections	**27 (9,1)**
	Dont parasitoses	25 (8,4)
	Dont helminthioses avérées	15 (5,0)
	Dont protozooses	1 (0,3)
	Dont amibes	1 (0,3)
	Dont ectoparasitoses	1 (0,3)
	Dont succès du traitement présomptif sans diagnostic définitif	7 (2,3)
	Dont infections bactériennes	2 (0,7)
	Dont érythème polymorphe	1 (0,3)
	Allergies et atopie	**13 (4,4)**
	Dont asthme	4 (1,3)
	Dont autres allergies (dermatite atopique, allergie alimentaire)	3 (1,0)
	Dont atteintes d'organe isolées (pneumonie, colite à éosinophiles)	6 (2,0)
	Vascularites	**13 (4,4)**
	Dont maladie de Churg & Strauss	6 (2,0)
	Dont maladie de Wegener	5 (1,7)
	Dont polyangéite microscopique	2 (0,7)
	Auto-immunité	**11 (3,7)**
	Dont pemphigoïde bulleuse	2 (0,7)
	Dont dermato-polymyosite	1 (0,3)
	Dont pseudopolyarthrite rhizomélique	1 (0,3)
	Dont maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	1 (0,3)
	Sécrétion d'IL-5 par des cellules tumorales	**5 (1,7)**
« Syndrome hyperéosinophilique »		**5 (1,7)**

Tableau III.2 : Proportion des différentes étiologies

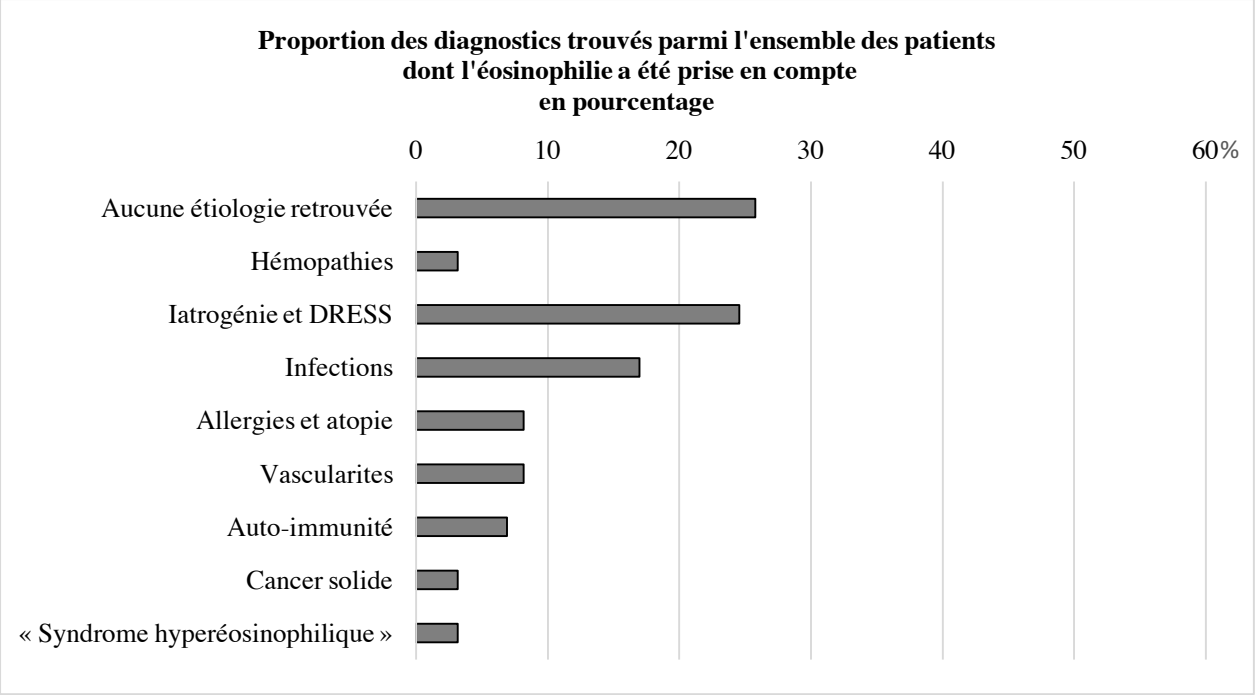
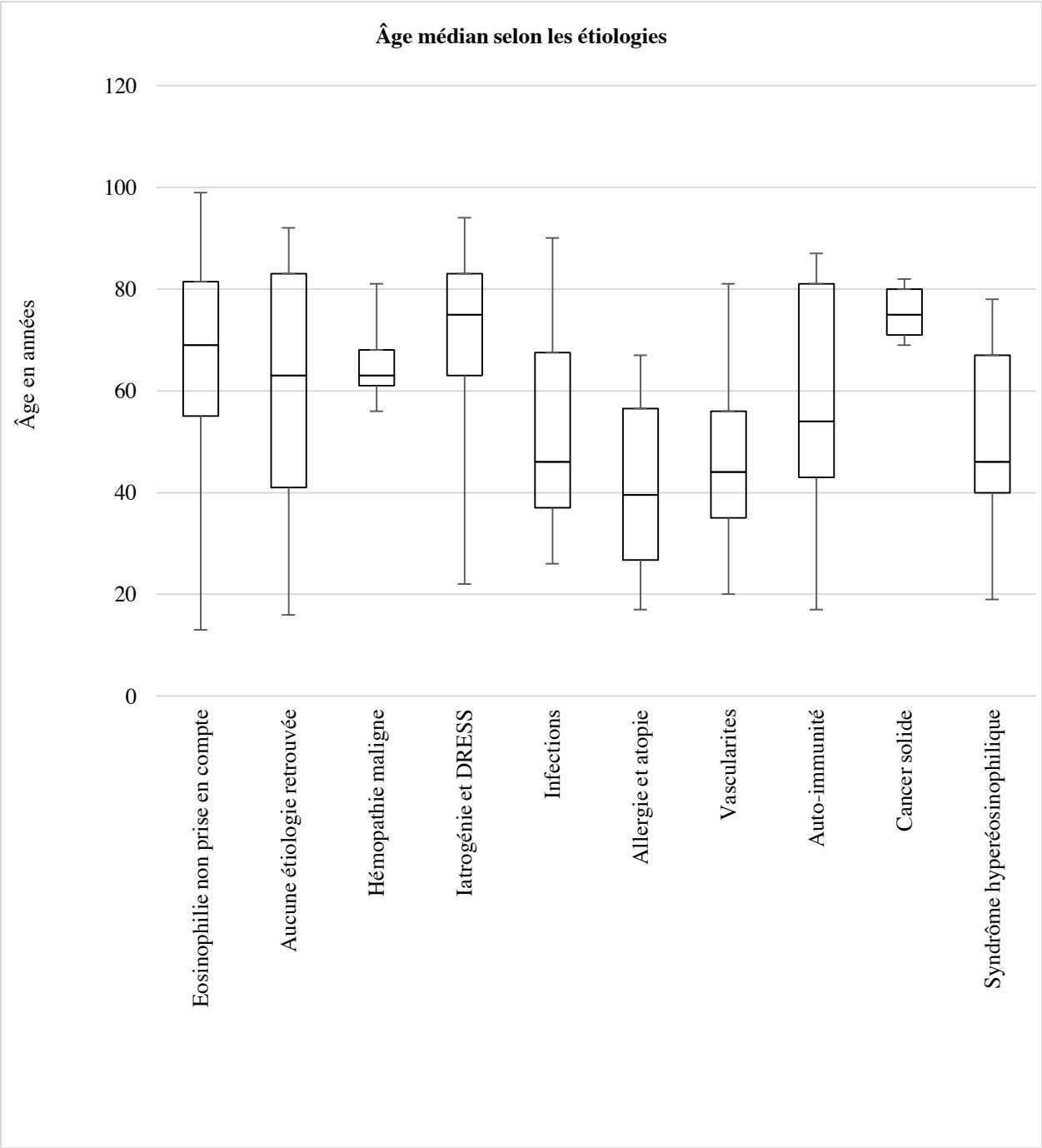


Figure III.4 : Prévalence des différentes étiologies (en pourcentages) pour les 159 patients qui ont bénéficié d'explorations de leur éosinophilie.

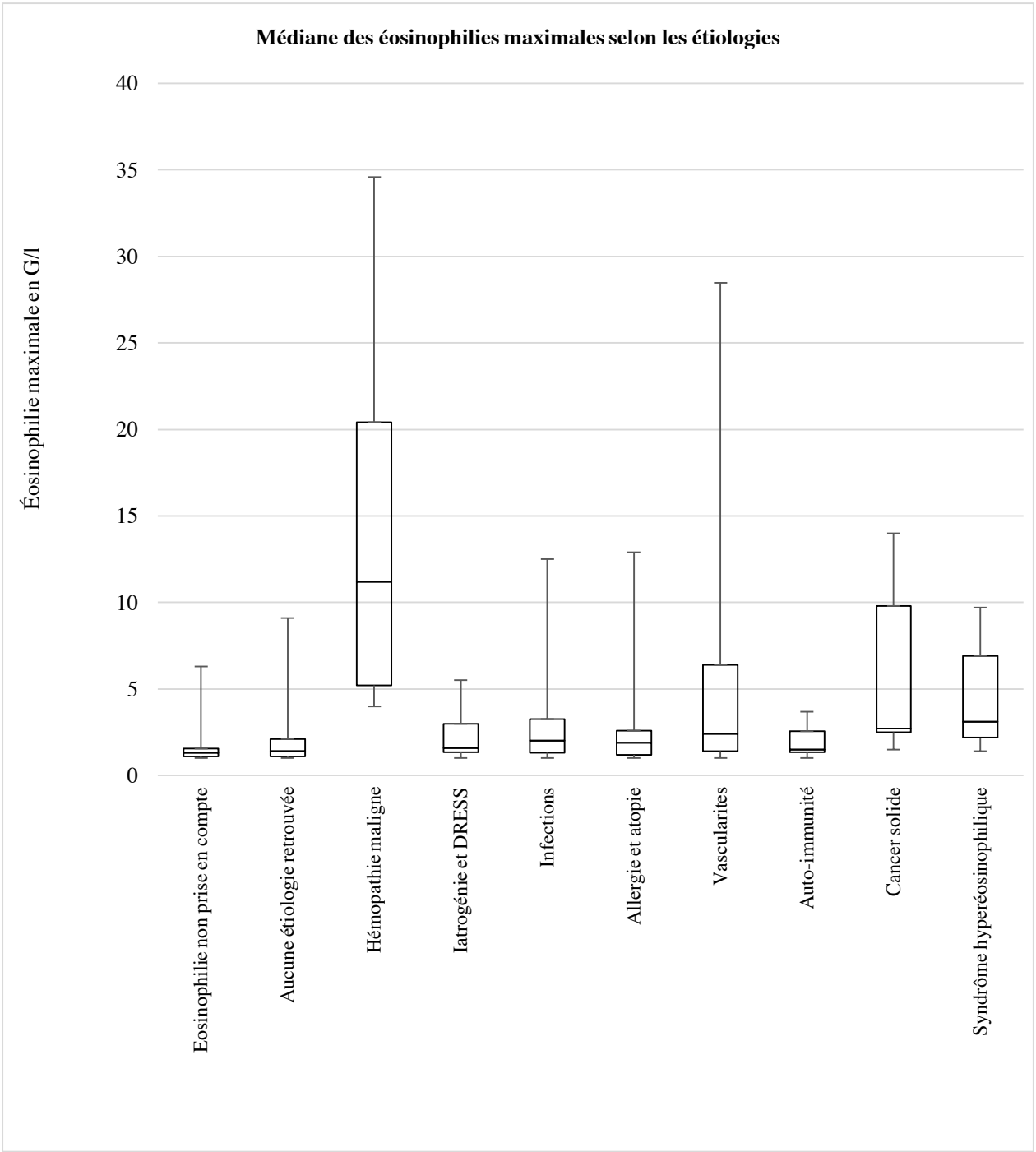
Selon les diagnostics posés, l'âge des patients différait : par exemple, la population atteinte d'infections ou d'allergies était plus jeune que les autres (âge moyen 47,7 ans, âge moyen du reste de la population 64,6 ans, p-value $2,42 \times 10^{-6}$) ; celle concernée par les réactions médicamenteuses était plus âgée (p-value < 0,05). La figure III.5 montre la distribution des âges des patients pour chaque type d'étiologie.

La valeur de l'éosinophilie maximale était en moyenne de 2,46 G/l (0,80 – 4,12) avec une médiane à 1,4 G/l. La dispersion des valeurs mesurées était plus importante pour les hémopathies malignes (médiane 11,2 G/l, 25ème percentile 5,2 G/l, 75ème percentile 20,40 G/l) et les vascularites (médiane 2,4 G/l, 25ème percentile 1,4 G/l, 75ème percentile 6,4 G/l) que pour les autres pathologies (médiane 1,4 G/l, 25ème percentile 1,1 G/l, 75ème percentile 2,2 G/l). La figure III.6 représente la valeur de l'éosinophilie maximale en fonction du diagnostic retenu au final, avec la médiane et les intervalles interquartiles.



Effectif	139	41	5	39	27	13	13	11	5	5
Âge maximum	99	92	81	94	90	67	81	87	82	78
75ème percentile	81,5	83	68	83	67,5	61	56	82	80	67
Âge médian	69	63	63	75	46	32	44	52	75	46
25ème percentile	55	41	61	63	37	22	35	40	71	40
Âge minimum	13	16	56	22	26	17	20	17	69	19

Figure III.5 : Âge médian en fonction des étiologies, avec minimum, maximum, 25ème et 75ème percentiles.



Effectif	139	41	5	39	27	13	13	11	5	5
Maximum	6,30	9,10	34,60	5,50	12,50	12,90	28,48	3,70	14,00	9,70
75ème percentile	1,55	2,10	20,40	3,00	3,25	2,60	6,40	2,55	9,80	6,90
Médiane	1,30	1,40	11,20	1,60	2,00	1,90	2,40	1,50	2,70	3,10
25ème percentile	1,10	1,10	5,20	1,35	1,30	1,20	1,40	1,35	2,50	2,20
Minimum	1,00	1,00	4,00	1,00	1,00	1,00	1	1,00	1,50	1,40

Figure III.6 : Éosinophilie maximale médiane en fonction des étiologies, avec minimum, maximum, 25ème et 75ème percentiles.

Les patients dont l'éosinophilie n'a pas été prise en compte avaient des taux d'éosinophilies significativement plus bas que les autres (*p-value* = 2,4x10^{-6}). La moyenne des éosinophilies maximales pour les patients dont l'éosinophilie n'a pas été prise en compte était de 1,55 G/l (1,12 – 1,98 G/l) ; la moyenne des éosinophilies maximales pour les patients ayant bénéficié d'exploration était de 3,25 G/l (1,1 – 5,4 G/l). La figure III.7 montre la répartition des éosinophilies prises en compte ou non en fonction du taux d'éosinophiles.

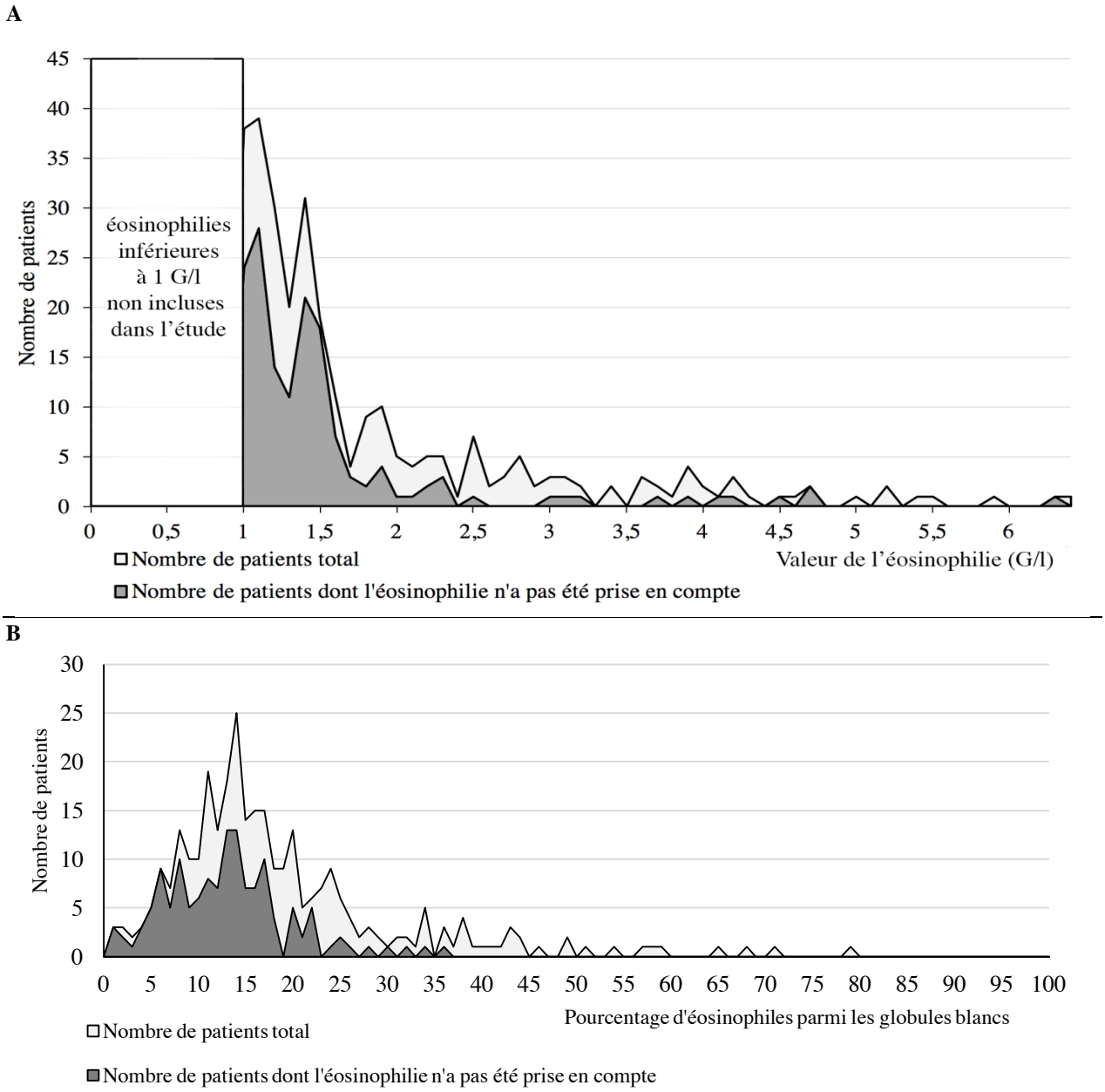


Figure III.7 : Répartition des valeurs de l'éosinophilie, chez l'ensemble des patients et chez ceux pour lesquels ce résultat n'a pas été pris en compte. A : valeurs absolues des éosinophiles. Toutes les éosinophilies supérieures à 6,3 G/l (qui concernent 15 patients) ont été prises en compte. B : valeurs de l'éosinophilie en pourcentage.

2.2. Éosinophilies d'origine iatrogène

Les éosinophilies d'origine iatrogène étaient les plus nombreuses et concernaient 39 patients (soit 13,1% de l'ensemble des patients et 24,5% de ceux pour lesquels l'éosinophilie a été prise en compte), 17 femmes et 22 hommes. Une éruption était présente chez 27 de ces patients et un DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) a été retenu pour 10 d'entre eux. Le tableau III.3 récapitule les cas d'éosinophilie iatrogène et les molécules impliquées lorsqu'elles étaient connues.

Classe et molécule			Iatrogénie	DRESS	Total
Inhibiteurs de xanthine oxydase		Allopurinol	3	3	6
Antibiotiques	β-lactamines	Cloxacilline	1	0	1
		Amoxicilline	1	2	3
		Amoxicilline – Acide clavulanique	2	0	2
		Pipéracilline – Tazobactam	3	1	4
		Ertapénème	2	0	2
		Ceftriaxone	2	0	2
		Moxifloxacine	2	0	2
		Triméthoprime – Sulfaméthoxazole	2	1	3
		Anti-tuberculeux	1	1	2
Antifongiques		Voriconazole	1	0	1
Anticorps monoclonaux		Adalimumab	1	0	1
		Tocilizumab	1	0	1
Anti-inflammatoires		Diclofénac	1	0	1
		Sulfasalazine	0	1	1
Anti-épileptiques		Carbamazépine	1	1	2
Beta-bloquants		Bisoprolol	1	0	1
IRS		Sertraline	1	0	1
IPP		Pantoprazole	1	0	1
		Acide hyaluronique	1	0	1
Médicament en cause inconnu			2	0	2
Total			30*	10	40*

Tableau III.3 : Détail des molécules impliquées dans les éosinophilies d'origine iatrogène. IRS : inhibiteurs de recapture de la sérotonine. IPP : inhibiteurs de pompe à protons.
** NB : un patient a présenté deux allergies, l'une à la Ceftriaxone, l'autre à l'Ertapénème, c'est pourquoi 40 cas d'allergie médicamenteuse sont répertoriés pour 39 patients (dont 10 épisodes de DRESS pour 10 patients).*

L'allopurinol était la molécule la plus souvent mise en cause (3 réactions et 3 DRESS). Les antibiotiques étaient largement représentés avec 14 réactions à des béta-lactamines (dont 3 DRESS) et 7 à d'autres classes d'antibiotiques (dont 2 DRESS). Au total, 20 molécules différentes ont été incriminées, et seules 4 d'entre elles l'ont été plus de deux fois (l'allopurinol, l'amoxicilline, l'association pipéracilline – tazobactam, et l'association triméthoprime – sulfaméthoxazole).

Les patients victimes d'éosinophilie d'origine iatrogène, 17 femmes et 22 hommes, étaient âgés de 70,4 ans en moyenne (médiane 75 ans). Le plus jeune avait 22 ans, le plus âgé avait 94 ans. Ces patients étaient significativement plus âgés que les autres. En effet, l'âge moyen des patients ayant été victimes d'une réaction médicamenteuse était de 70,4 ans (62,0-78,7) ; l'âge moyen des autres était de 61,1 ans (50,9-71,4) (*p-value* 0,027) (voir figure III.8). L'éosinophilie maximale moyenne pour ces patients avec éosinophilie iatrogène était de 2,23 G/l (1,59-2,87) ; la médiane était de 1,6 G/l.

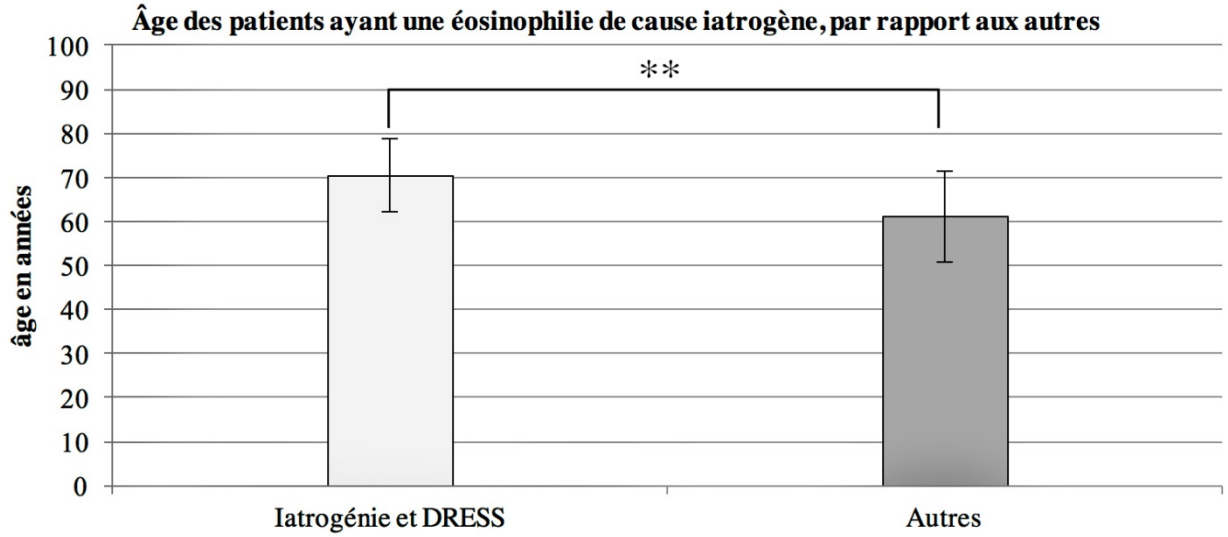


Figure III.8 : Comparaison de l'âge des patients ayant une éosinophilie de cause iatrogène, par rapport aux autres. (**) p-value < *0,05*.

2.3. Pathologies infectieuses

Des pathologies infectieuses ont été retenues comme causes de l'éosinophilie pour 27 patients (9,1% de l'ensemble, et 17% de ceux pour lesquels l'éosinophilie était prise en compte), 10 femmes et 17 hommes. Leur âge moyen était de 51,1 ans (42,4 – 59,8), la médiane 46 ans, et ils étaient significativement plus jeunes que le reste de la population de l'étude, dont l'âge moyen était de 63,5 ans (53,3 – 73,6) (*p-value* 0,0015). La notion d'un voyage en zone tropicale dans l'année précédente existait pour 18 patients (66,6%). L'infection était une parasitose dans la grande majorité des cas (25 patients), dont 15 helminthioses confirmées. Pour 7 autres, une helminthiose a été seulement suspectée, puisque le traitement anti-parasitaire a fonctionné sans qu'un pathogène soit trouvé. Les vers n'étaient donc pas les seuls pathogènes : on note une protozoose (giardiose), une amibiase (dientamœbose), et une ectoparasitose (gale), bien qu'elles soient moins classiquement reconnues comme pourvoyeuses d'éosinophilie. Le tableau III.4 liste les parasites incriminés pour les 25 patients atteints de parasitose, et précise leur destination s'ils ont voyagé dans l'année précédente. Pour deux patients l'éosinophilie a été considérée comme d'origine bactérienne : l'une d'elles, à *Mycoplasma pneumoniae*, était associée à érythème polymorphe, éruption post-infectieuse dont le principal diagnostic différentiel est le syndrome de Stevens Johnson, iatrogène, et plus fréquemment associé à une éosinophilie.

Pathogène *(Genre, espèce)*	Nombre de cas	Voyage
Ankylostomidés	1	Bali
Ascaris lumbricoides	1	Maroc
Dientamoeba histolytica	1	Guyane
Fasciola hepatica	1	Cap Vert
Giardia intestinalis	1	Centrafrique
Gnasthostoma sp	1	Chine
Mansonella perstans	1	Gabon
Onchocerca volvulus	1	Gabon
Sarcoptes scabiei	1	-
Shistosoma sp	4	Centrafrique (2 patients), Burkina Faso, Ouganda
Strongyloides stercoralis	2	Guadeloupe, Sénégal
Toxocara canis	3	-
Succès du traitement présomptif	7	Guyane, Sénégal, Sri Lanka, Tunisie, 3 n'ont pas voyagé
Total des parasitoses	25	Nombre de voyageurs : 18

Tableau III.4 : Parasites identifiés, et succès du traitement présomptif.

2.4. Allergies non médicamenteuses

Les pathologies allergiques non médicamenteuses concernaient 13 patients, 8 femmes et 5 hommes, soit 4,4% de l'ensemble et 8,2% des patients chez qui une cause a été recherchée. Cette catégorie de pathologies regroupait des patients asthmatiques (au nombre de 4), des atteintes d'organe isolées (5 avec une pneumopathie à éosinophile et un patient avec une colite à éosinophiles), un cas d'urticaire, un cas de dermatite atopique, et une allergie alimentaire aux produits laitiers. L'âge moyen de ces patients était 40,5 ans (30,5 – 50,5), l'âge médian 32 ans. L'éosinophilie moyenne était de 3,2 G/l.

Pathologie	Nombre de cas	Âge moyen (années)	Éosinophilie moyenne
Asthme	4	42	2,2 G/l
Urticaire	1	28	1,8G/l
Dermatite atopique	1		
Allergie alimentaire	1		
Atteinte d'organe isolée	6	45,8	4,6 G/l
Total	13	40,5	3,2 G/l

Tableau III.5 : Résumé des étiologies allergiques en termes de nombre de patients, d'âge moyen et d'intensité de l'éosinophilie.

2.5. Vascularites, auto-immunité et syndrome hyperéosinophilique

Pour 13 patients le diagnostic final a été une vascularite : 6 maladies de Churg et Strauss, 5 maladies de Wegener, 2 polyangéites microscopiques. D'autres pathologies auto-immunes étaient retenues pour 11 autres patients, mais sans qu'un diagnostic précis soit toujours posé. L'origine auto-immune ou allergique des vascularites étant discutée, ces dernières n'ont été traitées ni avec les premières, ni avec les secondes, mais dans un troisième groupe indépendant.

Le « syndrome hyperéosinophilique » occupe une place particulière : il s'agit d'un diagnostic d'élimination, correspondant à une éosinophilie prolongée pour laquelle aucune cause n'a été retrouvée. C'est donc une situation dans laquelle peut se retrouver un patient avec une pathologie rare ou difficile à diagnostiquer, sans que cela corresponde à une entité homogène. Ce syndrome recouvre certainement en partie des vascularites, des atteintes d'organe isolées, et certaines pathologies auto-immunes. Au final, un « syndrome hyperéosinophilique » a été retenu pour 5 patients (1,7%).

2.6. Hémopathies malignes

Cinq patients avaient pour diagnostic retenu une hémopathie maligne : une leucémie à éosinophiles, une mastocytose, une leucémie myéloïde chronique, un lymphome malin, et un myélome multiple. Dans le cas du myélome, l'éosinophilie n'est pas classique, même si des cas ont été décrits (5 cas dans une revue de Glantz et al (126), dont 2 où l'éosinophilie était finalement d'origine médicamenteuse). On remarque que parmi les éosinophilie « non prises en compte », plusieurs patients étaient suivis en hématologie pour des pathologies graves, qui constituaient peut-être une explication valable, mais ont probablement, de par leur sévérité, laissé le problème d'éosinophilie à l'arrière-plan des préoccupations des soignants.

3. SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES ASSOCIÉS

3.1. Prévalence des signes cliniques et biologiques

Les signes cliniques et biologiques étaient répertoriés pour chaque patient, que l'éosinophilie soit expliquée ou non. Le tableau III.6 et la figure III.9 récapitulent la fréquence des différents signes. Certains signes n'étaient pas systématiquement recherchés. Notamment, la protéinurie ne l'a été que chez 82 patients. Elle était supérieure à 0,3 g/l chez 37 de ces patients (45,1%). La figure III.10 représente la manière dont certains signes cliniques et biologiques pouvaient s'associer chez un même patient. La figure III.11 compare la fréquence des différents diagnostics posés, selon la présence des différents symptômes, chez les patients dont l'éosinophilie a été explorée.

Symptômes	Total N (%)	Parmi les patients dont l'éosinophilie a été prise en compte N (%)
Fièvre	141 (47,3)	74 (43,8)
Éruption	78 (26,2)	63 (37,3)
Signes digestifs	70 (23,5)	39 (23,1)
Toux	69 (23,1)	44 (26)
Dyspnée	93 (31,2)	54 (32,0)
Cytolyse	71 (23,8)	34 (20,1)
Cholestase	112 (37,6)	36 (21,3)

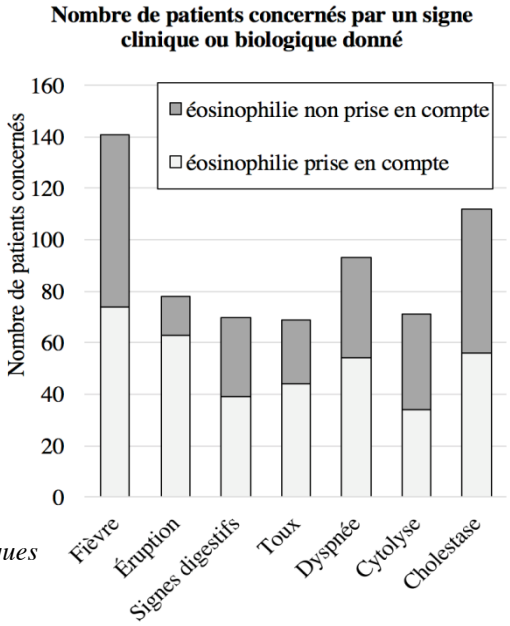


Tableau III.6 et figure III.9 : Prévalence des signes cliniques et biologiques

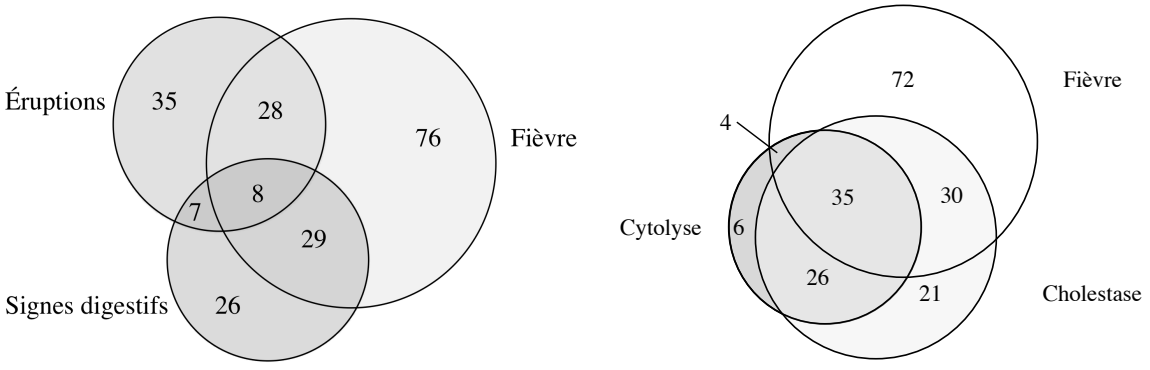


Figure III.10 : Diagrammes de Venn représentant les associations des symptômes présentés par les patients.

3.2. Étiologies selon les signes cliniques et biologiques

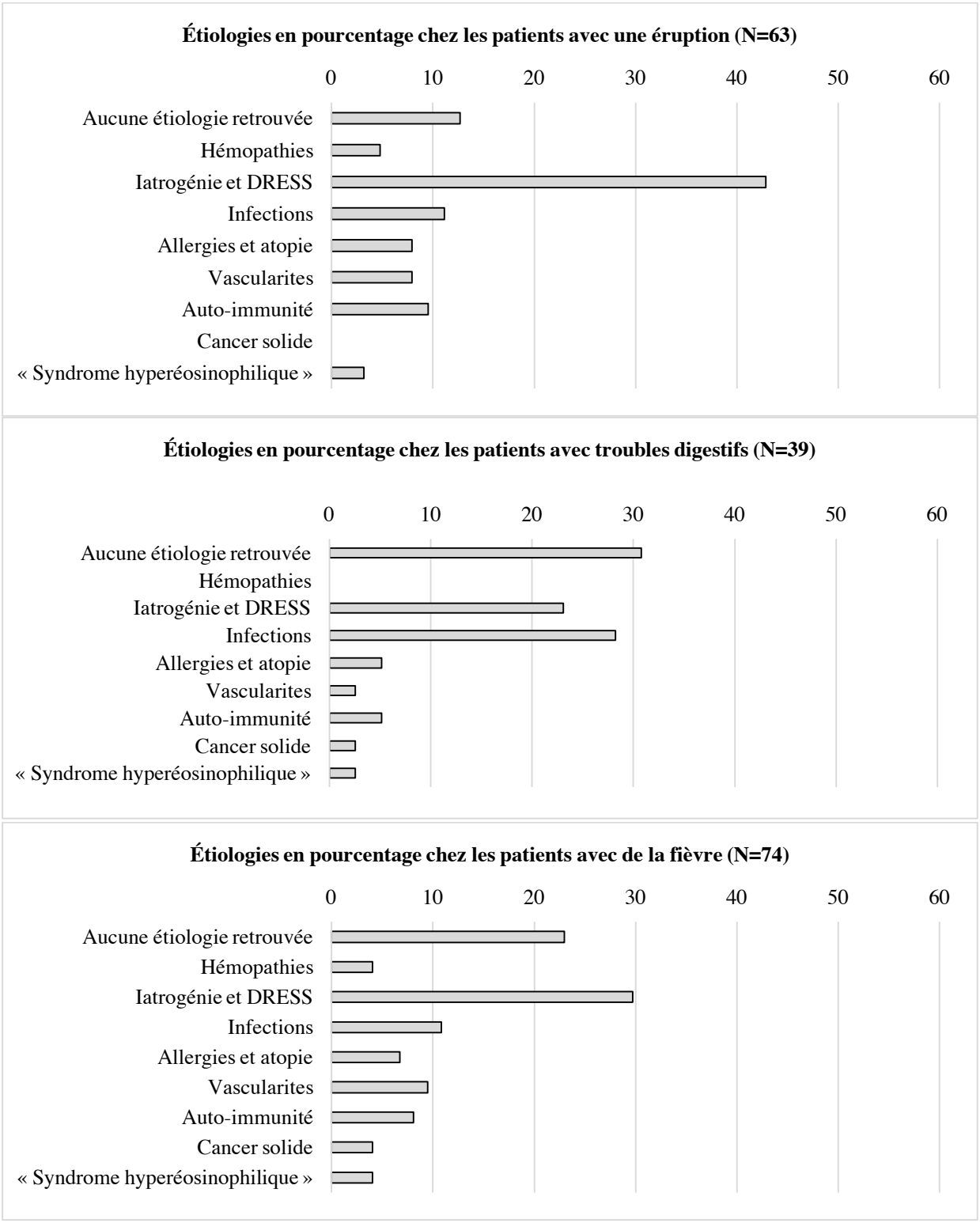
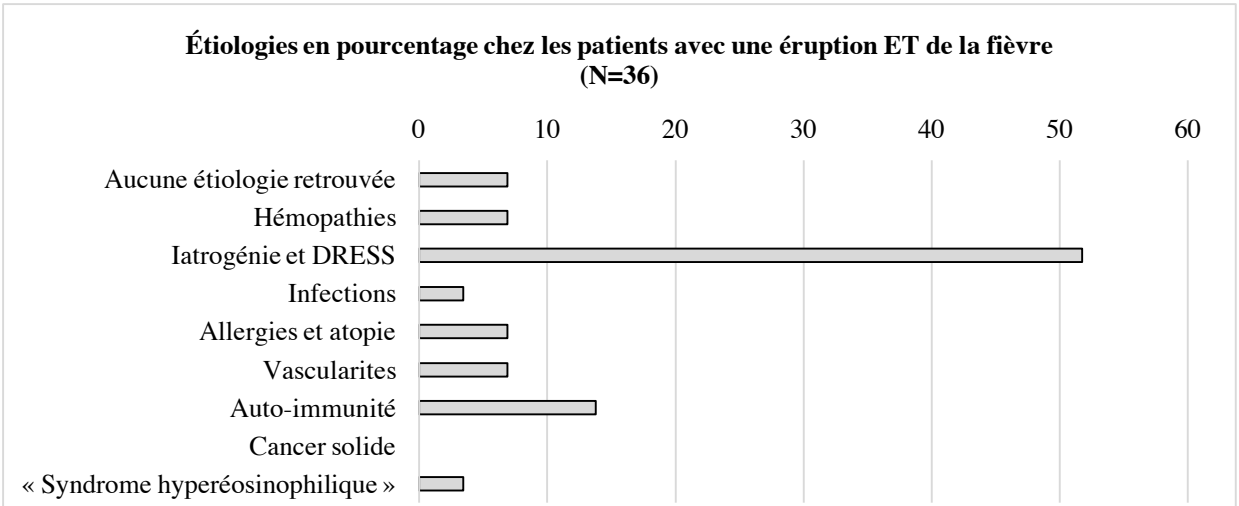
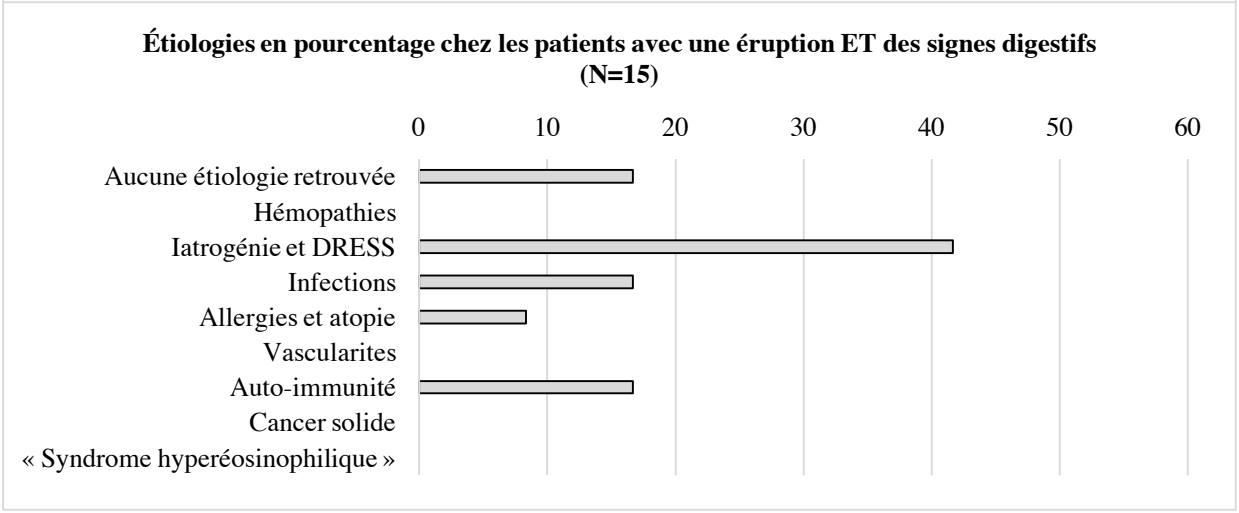


Figure III.11 : Pourcentages de chaque catégorie d'étiologie parmi les patients chez qui l'éosinophilie a été explorée et présentant une éruption, des troubles digestifs ou de la fièvre.





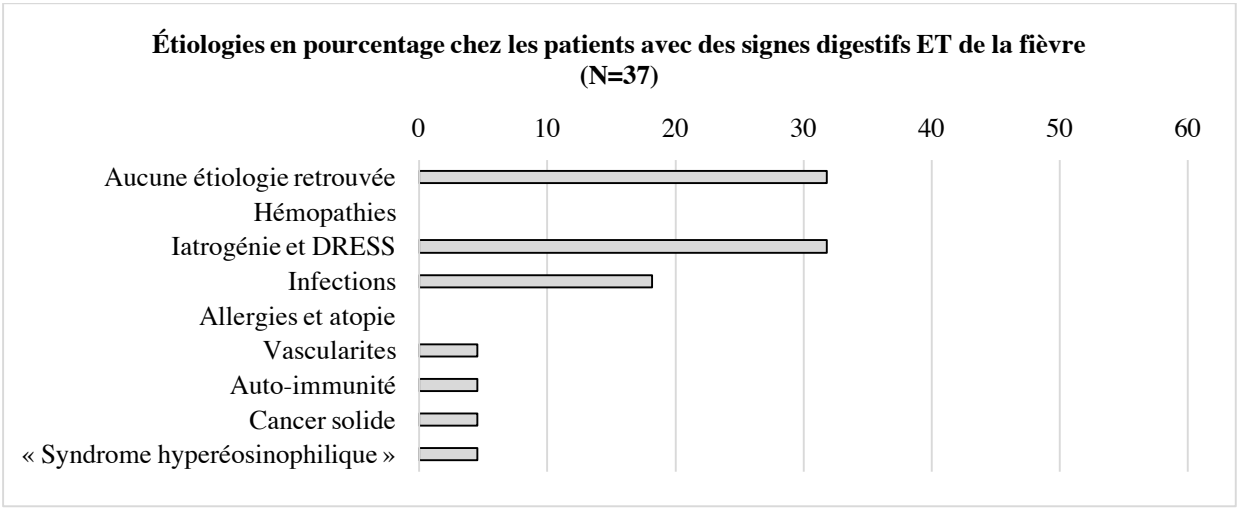


Figure III.11 (suite) : Pourcentages de chaque catégorie d'étiologie parmi les patients chez qui l'éosinophilie a été explorée et présentant une éruption, et/ou des signes digestifs et/ou de la fièvre.

Pour les patients présentant un symptôme donné, le spectre des pathologies trouvées n'était donc pas le même que pour les autres. Le diagnostic final était statistiquement plus souvent une réaction iatrogène (*p-value* < 0,001) pour les patients avec une éruption (figure III.10).

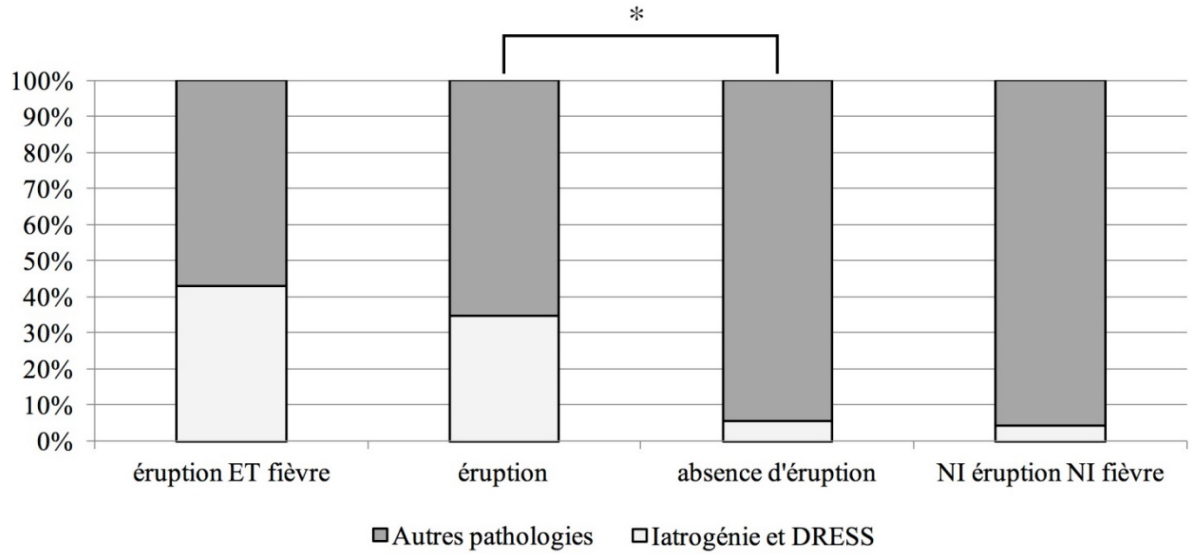


Figure III.12 : Comparaison de la fréquence des causes iatrogènes, chez les patients ayant une éruption, et/ou de la fièvre, ou aucun des deux symptômes. (*) p-value < *0.001.*

La présence d'une éruption était également associée à un moins grand nombre d'éosinophilies non prises en compte (*p-value* = $2{,}91 \times 10^{-8}$). En effet, 70,5% des patients avec une éruption avaient un diagnostic, et 79,7% au total ont au moins eu leur éosinophilie prise en compte. D'un autre côté, seuls 28,6% des patients n'ayant aucun signe dermatologique ont eu un diagnostic, et l'éosinophilie n'a été prise en compte que pour 45% d'entre eux (figure II.13).

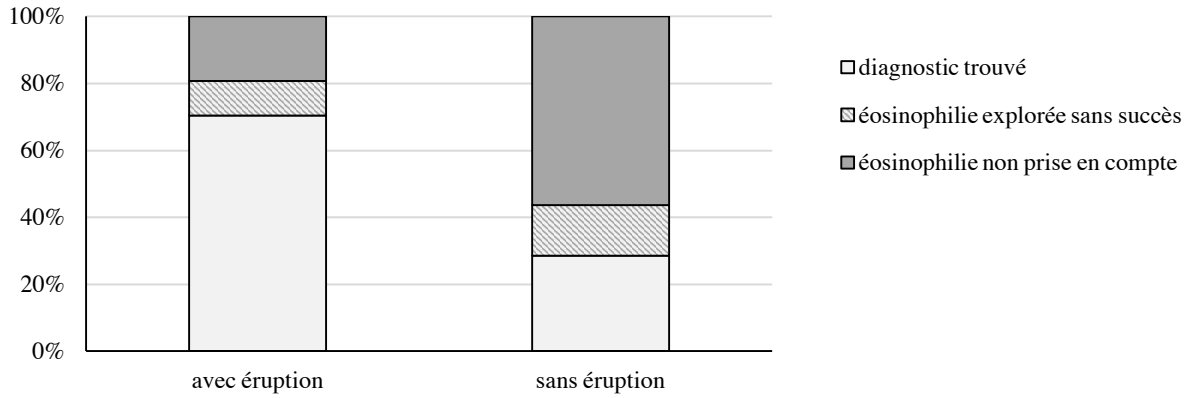


Figure III.13 : Influence de la présence d'une éruption sur la démarche diagnostique.

3.3. Signes cliniques et biologiques selon les étiologies

Il était possible de comparer la fréquence des signes cliniques et biologiques au sein de populations de patients chez qui un même diagnostic avait été posé. Cela est retranscrit dans les tableaux III.7 et III.8.

Étiologies	Nb de patients	Fièvre N (%)	Éruption N (%)	Troubles digestifs N (%)	Toux N (%)	Dyspnée N (%)
Hémopathies	5	3 (60)	3 (60)	0 (0)	1 (20)	0 (0)
Iatrogénie et DRESS	39	22 (56)	27 (69)	9 (23)	4 (10)	11 (28)
Dont DRESS	10	6 (60)	10 (100)	3 (30)	1 (10)	2 (20)
Infections	27	8 (30)	7 (26)	11 (41)	7 (26)	5 (19)
Dont parasitoses	25	8 (32)	6 (24)	11 (44)	7 (28)	5 (20)
Dont helminthioses avérées	15	5 (33)	3 (20)	5 (33)	3 (20)	1 (7)
Dont protozooses	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dont amibes	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Dont ectoparasitoses	1	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Dont succès du traitement présomptif	7	2 (29)	2 (29)	5 (71)	3 (43)	4 (57)
Dont infections bactériennes	2	0 (0)	1 (50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dont érythème polymorphe	1	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Allergies et atopie	13	5 (38)	5 (38)	2 (15)	9 (69)	7 (54)
Dont asthme	4	1 (25)	1 (25)	0 (0)	4 (100)	3 (75)
Dont autres allergies	3	1 (33)	3 (100)	1 (33)	1 (33)	0 (0)
Dont atteintes d'organe isolées	6	2 (33)	1 (17)	1 (17)	4 (67)	4 (67)
Vascularites	13	7 (54)	5 (38)	1 (8)	7 (54)	7 (54)
Dont Churg & Strauss	6	2 (33)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	4 (67)
Dont Wegener	5	3 (60)	2 (40)	0 (0)	3 (60)	2 (40)
Dont polyangéite microscopique	2	2 (100)	1 (50)	0 (0)	2 (100)	1 (50)
Auto-immunité	11	6 (55)	6 (55)	2 (18)	1 (9)	4 (36)
Dont pemphigoïde bulleuse	2	2 (100)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dont dermato-polymyosite	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sécrétion d'IL-5 par des cellules tumorales	5	3 (60)	0 (0)	1 (20)	2 (40)	2 (40)
« Syndrome hyperéosinophilique »	5	3 (60)	2 (40)	1 (20)	4 (80)	2 (40)

Tableau III.7 : Fréquence (en valeur absolue et pourcentages) des différents signes cliniques pour chaque étiologie.

Étiologies	Nb de patients	Cytolyse	Cholestase	IgE > 150	ANCA
Hémopathies	5	1 (20)	3 (60)	1/2	0/2
Iatrogénie et DRESS	39	9 (23)	15 (38)	0/5	5/11
Dont DRESS	10	3 (33)	5 (50)	0/1	3/5
Infections	27	5 (19)	8 (30)	6/11	4/20
Dont parasitoses	25	5 (20)	7 (28)	6/11	4/18
Dont helminthioses avérées	15	4 (27)	3 (20)	5/7	3/10
Dont protozooses	1	0 (0)	1 (100)	0/0	0/0
Dont amibes	1	0 (0)	0 (0)	0/1	0/1
Dont ectoparasitoses	1	0 (0)	0 (0)	1/1	0/1
Dont succès du traitement présomptif	7	1 (14)	3 (43)	0/2	1/6
Dont infections bactériennes	2	0 (0)	1 (50)	0/0	0/2
Dont érythème polymorphe	1	0 (0)	0 (0)	0/0	0/1
Allergies et atopie	13	1 (8)	2 (15)	4/9	0/10
Dont asthme	4	0 (0)	1 (25)	1/2	0/2
Dont autres allergies	3	0 (0)	0 (0)	3/3	0/2
Dont atteintes d'organe isolées	6	1 (17)	1 (17)	0/4	0/6
Vascularites	13	6 (46)	6 (46)	5/6	10/13
Dont Churg & Strauss	6	2 (33)	2 (33)	4/4	4/6
Dont Wegener	5	3 (60)	3 (60)	1/1	4/5
Dont polyangéite microscopique	2	1 (50)	1 (50)	0/1	2/2
Auto-immunité	11	1 (9)	4 (36)	1/1	4/8
Dont pemphigoïde bulleuse	2	0 (0)	2 (100)	0/0	0/0
Dont dermato-polymyosite	1	0 (0)	0 (0)	0/0	1/1
Sécrétion d'IL-5 par des cellules tumorales	5	1 (20)	3 (60)	0/2	1/3
« Syndrome hyperéosinophilique »	5	0 (0)	0 (0)	1/4	0/5

Tableau III.8 : Fréquence (en pourcentage) des différents signes biologiques pour chaque étiologie.

3.4. Étiologies des éosinophilies supérieures à 5 G/l

Plusieurs formules sanguines étaient réalisées chez la plupart des patients. Plusieurs valeurs du taux d'éosinophiles étaient donc disponibles pour chacun d'eux. La valeur la plus élevée de chaque patient a été comparée en fonction de l'âge et des étiologies (figures III.2, III.3, III.6). Le seuil de 5 G/l (à partir duquel on parle d'éosinophilie sévère) était franchi pour 25 patients, 11 femmes et 14 hommes, âgés de 19 à 92 ans (médiane 47 ans), significativement plus jeunes que les autres patients (p-value < 0,02, figure III.14).

	Eosinophiles ≥ 5 G/l
Éosinophilie non prise en compte	1
Aucune étiologie retrouvée	4
Hémopathies	4
Iatrogénie et DRESS	3
Dont DRESS	1
Infections	3
Dont parasitoses	3
Dont helminthioses avérées	3
Dont protozooses	0
Dont amibes	0
Dont ectoparasitoses	0
Dont succès du traitement présomptif	0
Dont infections bactériennes	0
Dont érythème polymorphe	0
Allergies et atopie	2
Dont asthme	0
Dont autres allergies	0
Dont atteintes d'organe isolées	2
Vascularites	4
Dont Churg & Strauss	3
Dont Wegener	1
Dont polyangéite microscopique	0
Auto-immunité	0
Sécrétion d'IL-5 par des cellules tumorales	2
« Syndrome hyperéosinophilique »	2

Tableau III.9 : Diagnostics retenus chez les patients avec une éosinophilie ≥5G/l.

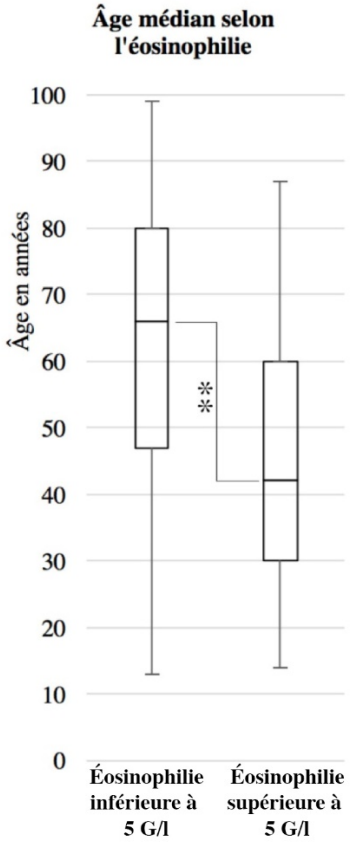


Figure III.14 : Comparaison de l'âge des patients ayant eu une éosinophilie supérieure à 5 G/l par rapport aux autres. (**) p-value < *0.02.*

3.5. Étiologies chez les voyageurs

La notion de voyage était rapportée chez 47 patients, 22 femmes et 25 hommes, dont l'âge médian était 38 ans. La date de retour était tout de même inconnue pour 13 d'entre eux, mais le voyage datait de moins d'un an pour 26 patients. Pour ces derniers, le délai moyen écoulé depuis le retour était de 104 jours (médiane 42 jours). La mappemonde de la figure III.13 montre la provenance des patients chez qui la notion de voyage était connue.

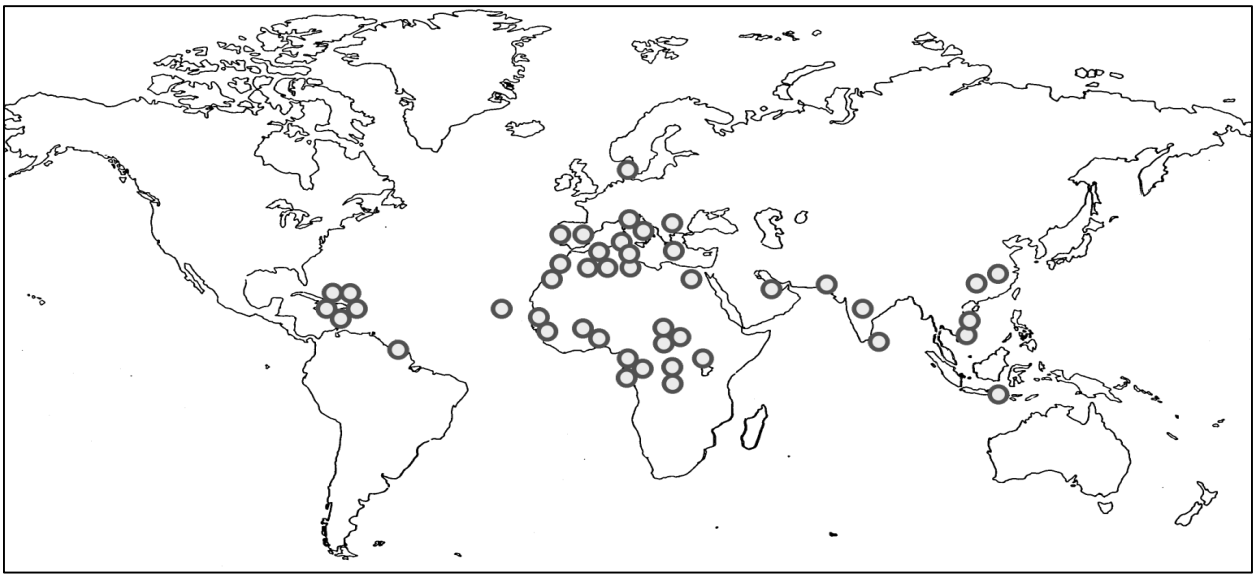


Figure III.15 : Provenance des voyageurs.

La notion de voyage était corrélée au fait de retenir un diagnostic de pathologie parasitaire, puisque sur 47 patients avec une éosinophilie de retour de voyage, 18 (38,3%) avaient une parasitose, alors que ce diagnostic ne concernait que 2,79% des 251 cas d'éosinophilie sans notion de voyage. Cela était encore plus marqué lorsque le voyage datait de moins d'un an et que la destination était en zone tropicale (11 patients sur 21 soit 52,4%) (*p-value* < 0,001). Le tableau III.10 compare les destinations en termes de fréquence des parasitoses avec éosinophilie au retour.

Éosinophilie et voyage en…	Nombre de voyageurs	Diagnostic de parasitose N(%)
Afrique subsaharienne	16	10 (62,5)
Maghreb	10	2 (20)
Asie de Sud-Est	8	3 (37,5)
Antilles, Guyane	6	3 (50)
Europe	7	0 (0)
Plusieurs continents	2	0 (0)
Tout voyage en zone tropicale	42	18 (42,9)

Tableau III.10 : Nombre de parasitoses parmi les patients en fonction de la région du monde visitée.

Région du monde	Pays	Nombre de patients	Durées écoulées, pour chaque patient, entre le retour de voyage et la première valeur anormale des éosinophiles constatée (en jours)					
Maghreb	Algérie	2	74	>365				
	Egypte	1	22					
	Emirats	1	>365					
	Maroc	1	341					
	Tunisie	3	>365	?	?			
Amériques	Antilles – Guyane	6	23	32	58	173	?	?
Afrique Centrale, Afrique de l'Ouest	Bénin	1	21					
	Burkina Faso	1	?					
	Cap Vert	1	188					
	Centrafrique	3	9	>365	?			
	Congo	2	30	>365				
	Gabon	3	42	?	?			
	Guinée	1	328					
	Ouganda	1	41					
	Sénégal	3	26	278	>365			
Asie du Sud-Est	Bali	1	19					
	Chine	2	69	271				
	Inde	1	5					
	Pakistan	1	>365					
	Sri Lanka	1	87					
	Viet Nam	2	>365	?				
Europe	Grèce	1	3					
	Danemark	1	14					
	Espagne	1	?					
	Italie	2	167	343				
	Portugal	1	?					
	Serbie	1	0					
Plusieurs pays / continents		2	?	?				

Tableau III.11 : Destinations fréquentées par les voyageurs et délais entre la date de retour et la première éosinophilie constatée.

Deux patients étaient revenus de voyage depuis plus d'un an et avaient une parasitose à *Schistosoma sp*. Pour deux autres patients, l'éosinophilie supérieure à 1 G/l ayant induit l'inclusion du patient dans l'étude était en fait précédée de valeurs anormales (quoique plus faibles) datant d'avant le voyage : ces patients n'ont donc pas été considérés comptés parmi les 47 voyageurs.

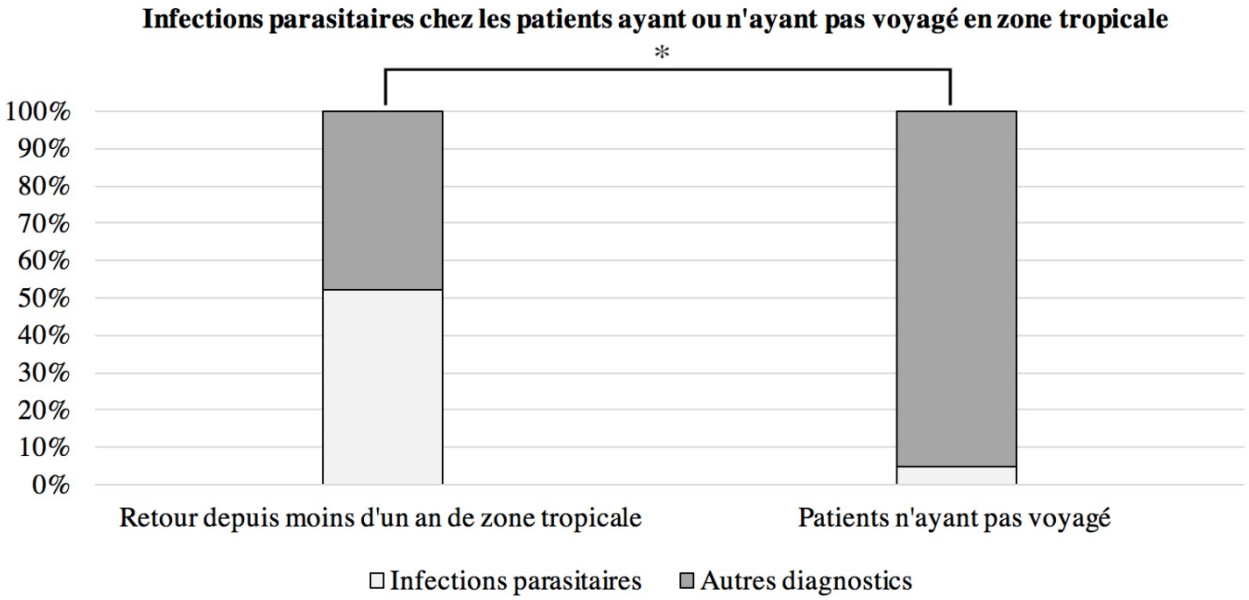


Figure III.16 : Fréquence des infections parasitaires chez les patients ayant voyagé en zone tropicale depuis moins d'un an, par rapport aux autres. (*) p-value *< 0,001*.

Les patients pour lesquels la notion d'un voyage récent existait étaient significativement plus jeunes que les autres. L'âge moyen des voyageurs était de 42,7 ans (35,0 – 53,3) ; l'âge des non voyageurs était de 66,0 ans (56,5 – 75,5) (*p-value* < 0,001), ce qui éclaire le lien entre l'âge des patients et le fait d'avoir une parasitose.

4. PERFORMANCES DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

4.1. Examen parasitologique des selles

Un examen parasitologique des selles a été réalisé chez 76 patients (hors recherche d'anguillules par la technique de Baermann, examen nécessitant une demande spécifique). Chez 71 patients cet examen était négatif, mais il n'était pas toujours répété trois fois comme recommandé. Chez 5 patients, l'examen parasitologique des selles a mis en évidence un parasite : 2 schistosomoses, 1 ankylostomose, 1 giardiose, et 1 dientamœbose (la pathogénicité de *Dientamœba histolytica* n'étant pas certaine). On constate que d'autres patients de l'étude auraient pu bénéficier d'un diagnostic sur examen des selles : en effet parmi les parasitoses retrouvées, 9 peuvent être révélées par l'examen parasitologique des selles. Parmi elles, 5 l'ont effectivement été, 3 ont été diagnostiquées autrement malgré trois examens parasitologiques des selles (une ascaridiose, une fasciolose et une schistosomose), et pour une dernière aucun examen parasitologique des selles n'a été fait (une schistosomose). La sensibilité de l'examen parasitologique des selles était donc imparfaite. Pour seulement 4 patients parmi les 7 parasitoses suspectées mais non précisément diagnostiquées (pour lesquelles le traitement présomptif a fonctionné, conduisant à retenir, à tort ou à raison, une infection parasitaire), un examen des selles a bien été réalisé à 3 reprises. Les 3 autres ont tous eu un examen parasitologique des selles, mais moins de trois fois.

	Réalisation de l'examen parasitologique des selles	Nombre de parasitoses dont le diagnostic peut être fait sur un examen des selles[1]
Aucun examen parasitologique des selles réalisé	222	1
Négatif, réalisé moins de 3 fois	46	0
Négatif, réalisé 3 fois ou plus	25	3
Examen(s) parasitologique(s) des selles positif(s)	5	5
Total	298	9

Tableau III.12 : Résumé des résultats des examens parasitologiques des selles. (1) Les infections à Strongyloides stercoralis *(anguillulose) ne sont pas comptées comme pouvant être diagnostiquées par un examen parasitologique des selles standard. En effet une demande spécifique doit être faite pour la technique de Baermann.*

4.2. Sérologies parasitaires

Un total de 391 sérologies parasitaires a été réalisé chez 91 patients. Il y a eu 31 résultats positifs chez 20 patients. 7,9% des sérologies pratiquées étaient donc positives, et 22% des patients testés par une ou plusieurs sérologies avaient au moins un résultat positif. Notamment, 7 patients ont eu plusieurs sérologies positives. Les patients dont le diagnostic final était une schistosomose ont tous été détectés par la sérologie, bien qu'elle ne soit pas spécifique (8 résultats positifs, 4 patients diagnostiqués au final ; dans aucun cas le diagnostic n'a été retenu en présence d'une sérologie négative ou sans sérologie). Il en va de même pour la strongyloïdose (anguillulose), la toxocarose et la fasciolose (distomatose). Au final, sur les 13 patients qui ont eu un diagnostic d'une parasitose normalement dépistée par la sérologie, seuls deux ont été diagnostiqués sans avoir de sérologie positive. Il s'agissait d'un cas d'onchocercose et d'un cas d'ankylostomose, qui n'ont pas bénéficié de sérologie pour ces parasites. Dans le second cas, c'est l'examen parasitologique des selles qui a permis d'identifier le pathogène, ce qui explique sans doute que la sérologie n'ait pas été réalisée. Si l'on considère l'ensemble des 31 sérologies positives trouvées, 11 d'entre elles (35,4%) ont conduit à un diagnostic définitif de l'éosinophilie chez les patients concernés. Si l'on considère les 20 patients pour lesquels au moins une sérologie était positive, 13 (65%) avaient bel et bien une parasitose : 11 (55%) avaient l'une des parasitoses recherchées, et 2 autres (10%) avaient une parasitose, différente de celles qui avaient été recherchées.

Sérologie	Nombre de réalisations	Résultats positifs N(%)	Réactions croisées*	Parasitose retenue *in fine*	
				Parmi les patients positifs N(%)	Parmi l'ensemble des patients
Ankylostomose	2	0	0	0	1
Ecchinococcose alvéolaire	31	1	1	0	0
Ecchinococcose kystique (hydatidose)	47	2	1	0	0
Fasciolose (distomatose)	48	3	2	1	1
Filariose	26	3	3	1	1
Onchocercose	2	0	0	0	1
Schistosomose (bilharziose)	40	8	5	4	4
Strongyloidose (anguillulose)	54	6	4	2	2
Taeniasis / Cysticercose	10	0	0	0	0
Toxocarose	72	6	2	3	3
Trichinose	59	2	1	0	0
Total	391	31	19	11	13

Tableau III.13 : Résultats des sérologies parasitaires réalisées chez 91 patients. (*) Réactions croisées : nombre de fois où au moins une autre sérologie parasitaire était positive chez le même patient.

4.3. Traitement présomptif anti-helminthes

Un traitement présomptif a été effectué chez 40 patients (13,4% de l'ensemble, 25,2% des éosinophilies prises en compte), et il a fonctionné dans 13 cas (32,5% de succès). Pour 7 d'entre eux il n'a pas été possible de faire de diagnostic précis, bien qu'une étiologie parasitaire ait été retenue sur cette base, le contexte clinique et épidémiologique. Pour les 6 autres le traitement présomptif n'a pas empêché de découvrir le parasite responsable par la suite. Chez 6 patients son effet est inconnu ou impossible à distinguer de l'effet d'autres thérapeutiques.

4.4. IgE

Une élévation du taux d'immunoglobulines E totales est associée à certaines pathologies allergiques et parasitaires. Leur dosage est parfois recommandé en cas d'éosinophilie. Dans cette étude, elles ont été dosées 51 fois, c'est-à-dire chez 17,1% des patients (et 32% de ceux pour lesquels l'éosinophilie a été prise en compte). Au total, 24 mesures étaient au-dessus de 150 UI/ml, dont 4 cas d'allergies, 5 vascularites et 6 parasitoses. Le tableau III.13 recense les pathologies diagnostiquées chez les patients ayant des IgE élevées en plus de leur éosinophilie.

Hémopathies	**1**
Iatrogénie et DRESS	**0**
Infections	**6**
Dont parasitoses	6
Dont helminthioses avérées	5
Dont ectoparasitoses	1
Dont succès du traitement présomptif sans diagnostic définitif	0
Allergies et atopie	**4**
Asthme	1
Autres allergies (dermatite atopique, allergie alimentaire)	3
Atteintes d'organe isolées (pneumonie, colite à éosinophiles)	0
Vascularites	**5**
Churg & Strauss	4
Wegener	1
Auto-immunité	**1**
« Syndrome hyperéosinophilique »	**1**
Aucune étiologie retrouvée	**6**

Tableau III.14 : Diagnostic des éosinophilies avec un dosage des Immunoglobulines E supérieur à 150 UI/ml.

4.5. ANCA

Des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ont été recherchés chez 112 patients. Il y a eu 81 résultats négatifs (72,3%), 14 p-ANCA (12,5%) et 12 c-ANCA (10,7%). De plus, 2 patients présentaient à la fois une spécificité c et des p des ANCA : un homme de 56 ans avec une maladie de Churg et Strauss, et un homme de 40 ans dont le diagnostic final était une réaction iatrogène à l'Adalimumab. Enfin, 2 patients avaient un résultat positif sans spécificité p ni c des ANCA : il s'agissait d'un homme de 78 ans hospitalisé pour une polyneuropathie axonale sévère qui a été traitée par immunosuppresseurs sans qu'une étiologie précise puisse être déterminée, et d'une femme de 52 ans suivie pour un asthme, une maladie de Crohn, et un angio-œdème histaminique.

c-ANCA	p-ANCA
3 Wegener	1 Wegener
2 Churg & Strauss	1 Churg & Strauss
2 DRESS	1 polyangéite microscopique
2 helminthioses	1 dermatopolymyosite
1 polyangéite microscopique	1 DRESS
1 polyarthrite rhumatoïde	1 allergie médicamenteuse
1 Maladie inflammatoire chronique de l'intestin	1 helminthiose
	1 cancer solide
	2 sans diagnostic
	2 non prises en compte
Total N(%) : 14 (12,5)	Total N(%) : 12 (10,7)

Tableau III.15 : Étiologies des éosinophilies accompagnées d'ANCA.

IV. DISCUSSION

L'objectif de cette étude était, premièrement, de dresser un panorama des étiologies de l'éosinophilie au CHU de Grenoble, et deuxièmement, d'évaluer les examens utiles pour aboutir au diagnostic, dans ce contexte. Enfin, il s'agissait de proposer une stratégie diagnostique applicable. Nous avons étudié les dossiers de 129 femmes et 169 hommes avec une éosinophilie supérieure ou égale à 1 G/l, sur une période de 6 ans au CHU Grenoble – Alpes. Les causes d'éosinophilie ont pu être identifiées pour 118 patients (39,6%). Il a alors été possible de déterminer la fréquence des différentes pathologies dans le cas particulier d'un CHU de métropole. Les dossiers ayant été revus dans leur globalité, les différents examens pratiqués et leur utilité pour aboutir au diagnostic ont pu être comparés. Sur cette base, nous essaierons, à l'issue de cette discussion, de proposer un algorithme pour la prise en charge diagnostique d'une éosinophilie.

1. REMARQUES SUR LA POPULATION

Le ratio hommes / femmes était donc de 1,31, ce qui est comparable avec les études de Schulte et al (30) et Meltzer et al (114). Pardo et al (115) avaient également une population plus masculine (*sex ratio* 1,375) mais dans le cas très particulier d'une cohorte de réfugiés africains, ce qui introduit un biais important. A l'inverse, dans l'étude hollandaise de Baaten (111), il y a avait une prédominance de femmes (*sex ratio* 0,759). Une parité parfaite était respectée pour les 100 patients de Fauchais et al (*sex ratio* 1) (113). Dans la cohorte de Ogbogu et al (26), 188 patients avec syndrome hyperéosinophilique (éosinophilie supérieure à 1,5 G/l et au moins une atteinte d'organe, sans étiologie retrouvée), une prédominance masculine était également retrouvée (55% d'hommes) (26), mais notre étude ne s'intéressait pas spécifiquement à ce syndrome et la population concernée n'était donc pas la même. L'explication à cette répartition inéquitable entre hommes et femmes n'est pas connue. Ce déséquilibre était plus marqué parmi les patients atteints de parasitoses, et chez les patients de 60 à 69 ans. En France en 2016, le rapport hommes/femmes était de 0,94 dans la population générale (source : Insee).

La population de notre étude était âgée en moyenne de 62,33 ans, avec d'importantes variations selon les causes d'éosinophilie. Les patients ayant une éosinophilie d'origine allergique étaient significativement plus jeunes. Il en était de même pour les patients atteints d'une parasitose, ce qui pouvait s'expliquer par le fait que les voyageurs étaient

aussi significativement plus jeunes, et que la plupart des parasitoses étaient contractées en voyage. Cela explique que les études s'intéressant aux éosinophilies au retour de voyage aient une moyenne d'âge plus basse que dans cette étude. En France en 2016, l'âge moyen de la population était de 42,1 ans, mais la population hospitalisée est plus âgée : plus du tiers des séjours à l'hôpital concernent les 65 ans et plus (127).

2. PRINCIPAUX RESULTATS

2.1. L'éosinophilie est fréquemment négligée

L'un des principaux résultats de ce travail est paradoxalement que l'éosinophilie passe très souvent inaperçue dans la prise en charge des patients. Pour 46,6% des cas étudiés ici, elle n'était ni mentionnée, ni même simplement retranscrite dans le dossier. Cela ne signifie pas nécessairement qu'elle n'a pas été remarquée par les soignants sur le moment, mais que ce soit en termes de démarche diagnostique ou de suivi médical, on constate que cette information se perd facilement. Une éosinophilie élevée avait moins de chance de passer inaperçue : les trois quarts des éosinophilies inexplorées ne dépassaient pas 1,55 G/l. Le nombre de cas « non pris en compte » aurait été probablement plus important si nous avions pris un seuil d'éosinophilie en-dessous de la valeur de 1 G/l.

2.2. Les causes médicamenteuses sont les plus fréquentes

Près d'un quart (24,5%) des éosinophilies prises en compte avaient une cause iatrogène, et dans un quart des cas il s'agissait alors d'un DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Les antibiotiques étaient largement représentés parmi les médicaments incriminés (50% des DRESS), ainsi que l'allopurinol (30% des DRESS et 3,8% des éosinophilies prises en compte, pour ce seul médicament). Cela est concordant avec les constats de l'étude RegiSCAR (80), étude internationale prospective où Kardaun et al ont colligé 117 cas de DRESS, et où les antibiotiques et l'allopurinol étaient parmi les molécules les plus souvent incriminées. Les fréquences dans leurs études n'étaient toutefois pas équivalentes puisque seuls 11% des cas étaient attribués à un antibiotique, et 18% à l'allopurinol. Le fait que les antibiotiques soient plus fréquemment mis en cause dans notre travail peut être lié à la population, sélectionnée dans des services où ils sont largement prescrits (maladies infectieuses et médecine interne). Une autre classe de médicaments fortement représentés était les antiépileptiques : 10% des DRESS de notre étude étaient associés à la carbamazépine, ce qui est équivalent aux constats de Kardaun et al. Dans notre étude, 56% des éosinophilies de

cause médicamenteuse et 60% des DRESS s'accompagnaient de fièvre, contre 90% des DRESS dans l'étude prospective RegiSCAR. On peut souligner que le seuil retenu pour définir la fièvre était à 38°C dans leur étude, contre 38,5°C ici. Les éosinophilies iatrogènes touchaient des patients significativement plus âgés que la population de l'étude, ce qui peut être rapporté au nombre de prescriptions plus élevé chez la personne âgée. Néanmoins tous les âges étaient touchés, si bien qu'il ne semble pas pertinent d'inclure ce critère dans la démarche diagnostique face à une éosinophilie. Au contraire, partant des observations précédentes, notamment sur la fréquence des causes médicamenteuses, il semble légitime que la première réaction face à une éosinophilie soit de rechercher l'imputabilité d'un traitement introduit récemment, et ce d'autant que cette situation est probablement sous-estimée, une large part des éosinophilies n'étant pas explorées, alors que de nombreux patients hospitalisés dans les services étudiés reçoivent des nouveaux traitements, dont des antibiotiques.

2.3. Une éruption attire l'attention et est évocatrice d'une cause médicamenteuse

Globalement, un tiers des patients avec une éruption et la moitié des patients avec à la fois une éruption et de la fièvre avaient une cause médicamenteuse expliquant leur éosinophilie (figure III.12, *p-value < 0,001*). Ce signe est évidemment lié à la symptomatologie cutanée du DRESS, mais même en faisant abstraction de ceux pour lesquels ce syndrome a été diagnostiqué, les causes iatrogènes hors DRESS restaient les plus fréquentes (32%) chez les patients ayant une éruption. L'examen clinique seul apporte donc déjà une aide non négligeable dans la démarche diagnostique. De façon intéressante, notons que ces constats peuvent être le fruit d'une plus grande importance accordée par les soignants à l'éosinophilie dans le contexte d'une éruption, ce qui tend à révéler préférentiellement les causes iatrogènes. En effet, les patients présentant une éruption ont visiblement plus attiré l'attention de leurs soignants, puisque leur éosinophilie est proportionnellement moins souvent passée inaperçue (figures III.8 et III.13) : les éosinophilies « non prises en compte » représentaient 56,4% des cas pour les patients n'ayant pas d'éruption, et seulement 19,2% pour ceux qui en avaient une (*p-value < 0,001*). Il est alors possible que les problèmes médicamenteux aient été mieux détectés que les autres, à cause de ce phénomène. Dès lors, les causes iatrogènes peuvent avoir été surestimées car mieux dépistées grâce aux éruptions ; il est également possible que l'éruption soit un élément tellement spectaculaire qu'il entraîne les cliniciens à retenir un diagnostic d'allergie, au détriment, peut-être, d'autres diagnostics (dermatite atopique par exemple).

Notons enfin que pour un patient l'étiologie retenue était une infection bactérienne à *Mycoplasma pneumoniae,* germe qui n'est pas connu pour être à l'origine d'éosinophilies. Ce patient présentait également une éruption qui a été considérée comme un érythème polymorphe, qui ne s'accompagne pas classiquement d'éosinophilie non plus. Néanmoins, le principal diagnostic différentiel d'une telle éruption est le syndrome de Stevens-Johnson, qui, lui, est d'origine médicamenteuse et peut se manifester entre autres par une éosinophilie. Il est donc possible que ce patient soit, à tort, compté parmi les causes infectieuses alors qu'un traitement reçu au cours de l'infection soit en fait la vraie explication à son éosinophilie. La distinction entre un érythème polymporphe et un syndrome de Stevens-Johnson est notablement difficile (128).

2.4. Les infections parasitaires sont fréquentes mais concernent avant tout les voyageurs

Malgré le fait que le CHU Grenoble – Alpes se trouve en France métropolitaine, hors des zones de forte endémie parasitaire, les parasitoses représentaient 9% des éosinophilies dans cette étude, et 16,7% des éosinophilies prises en compte. Il est notable que près des trois quarts (72%) des patients porteurs d'une parasitose avaient un contexte de voyage récent en région tropicale ; et parmi les voyageurs en zone tropicale, 42,9% avaient, au final, une parasitose. Parmi les non-voyageurs, les parasitoses ne représentaient plus que 3,5% des causes. Dans l'étude de Schulte et al (30) la valeur prédictive positive pour une helminthiose d'une éosinophilie au retour de voyage était plus élevée lorsque l'éosinophilie était plus forte. Elle passait de 18,5% pour une éosinophilie supérieure à 8% au retour de voyage, à 46% dans le cas d'une éosinophilie supérieure à 16%. Dans notre étude, il n'était pas possible de faire les mêmes comparaisons puisque le seuil d'éosinophilie choisi était déjà de 1 G/l. Mais la valeur prédictive positive pour une helminthiose d'une éosinophilie supérieure à 16% parmi les voyageurs de notre étude était de 50%. Les infections parasitaires étaient plus fréquemment retrouvées chez les patients avec des symptômes digestifs (diarrhées, vomissements) mais cette association était beaucoup moins forte qu'avec seule notion de voyage. Il y a de fait un facteur confondant entre voyage et troubles digestifs puisque parmi les voyageurs, 63,3% avaient des diarrhées ou des vomissements.

Il est possible de savoir si la notion de voyage ou les signes digestifs sont à considérer en priorité : puisqu'une majorité des parasitoses identifiées n'étaient pas cosmopolites mais tropicales (10 sur 18 parasites identifiés), il semble probable que ce soit la notion de voyage qui constitue un réel argument dans la démarche diagnostique, et non les diarrhées. Les

parasitoses sont donc un pan important des pathologies accompagnées d'éosinophilie mais, en l'absence de voyage récent, elles sont très minoritaires à Grenoble. La notion de voyage est primordiale dans le raisonnement face à cette anomalie. La toxocarose, diagnostiquée à 3 reprises dans notre étude, fait exception, puisqu'elle est à la fois fréquente et cosmopolite, pouvant être contractée en France.

Ce lien entre diagnostic final et voyage est visible au niveau des examens paracliniques. Concernant l'examen parasitologique des selles, 5 examens positifs de cette étude proviennent tous de patients ayant voyagé. La rentabilité d'un tel examen est donc très différente selon que le patient a voyagé ou non. Concernant les sérologies parasitaires, leur rentabilité (au moins un résultat positif parmi les sérologies testées) passait de 36% chez les voyageurs à 12% chez les autres. Notons que l'une des parasitoses identifiées était une giardiose, protozoose digestive qui ne provoque normalement pas d'éosinophilie. Le déficit isolé en IgA est un déficit immunitaire fréquent, associé à une éosinophilie, et qui favorise l'adhésion des protozoaires comme *Giardia intestinalis* à la muqueuse intestinale. La présence d'un tel syndrome chez le patient concerné pourrait être une explication à l'association d'une giardiose et d'une éosinophilie. Dans la mesure où le déficit en IgA est très souvent asymptomatique, il peut être passé inaperçu.

2.5. Les sérologies parasitaires sont peu « rentables » sur un plan diagnostique, mais spécifiques

La sensibilité des sérologies parasitaires dans leur ensemble (sans distinction entre chaque type de sérologie) n'était pas bonne : parmi 24 patients ayant bénéficié d'au moins une sérologie, et ayant au final une parasitose, seuls 12 avaient un résultat positif (il y avait donc 12 faux négatifs). Ceci correspond à une sensibilité de 50% pour le simple fait d'effectuer des sérologies chez un patient. Par contre, la spécificité était correcte : 89,4%. Nous considérons là l'ensemble des sérologies parasitaires : sensibilité et spécificité sont évaluées en fonction du nombre de patients ayant au moins un résultat positif ayant mené au final à un diagnostic de parasitose, quel qu'il soit ; ou au nombre de patients n'ayant aucun résultat positif, et chez qui une parasitose a bien été écartée. Nous n'avons pas évalué l'intérêt de choisir certaines sérologies en particulier ; cela aurait nécessité de sélectionner un plus grand nombre de patients chez qui ces examens ont été faits, et avec une possibilité de comparer les résultats à un Gold Standard. L'existence de réactions croisées entre les différentes sérologies peut expliquer que l'on diagnostique une parasitose après un résultat positif pour un autre pathogène.

L'échinococcose alvéolaire est une parasitose endémique de la région Auvergne-Rhône-Alpes, mais reste rare (seulement 6 nouveaux cas en 2016 d'après les données du centre national de référence (129)). Par ailleurs, l'éosinophilie n'est pas classique dans cette pathologie, sauf lors des périodes de migration des parasites, à la phase initiale. Sur les 31 patients chez qui la sérologie a été réalisée, un seul a eu un résultat positif dans notre étude, et le diagnostic n'a pas été retenu au final. Parmi ces 31 patients, 14 n'avaient ni signes digestifs, ni cytolyse, ni cholestase. 4 avaient un point d'appel échographique hépatique. 7 patients avaient une image radiologique anormale au niveau hépatique, mais 5 n'ont eu aucune exploration radiologique abdominale. La recherche sérologique d'une échinococcose alvéolaire pourrait donc être réservée à des cas où la suspicion est plus forte. Concernant l'échinococcose kystique, la sérologie a été faite 47 fois, et n'a été positive que deux fois, pour des patients chez qui le diagnostic n'a pas non plus été retenu au final. Cette maladie ne s'accompagne pas non plus d'éosinophilie, sauf en de rares cas.

2.6. Les maladies auto-immunes et les vascularites n'étaient pas rares dans cette étude

Les maladies auto-immunes et les vascularites concernaient 27 patients, soit 9,1% de l'ensemble et 16% de ceux dont l'éosinophilie a été explorée. La relativement bonne représentation de ces pathologies dans notre étude est sans doute liée au fait que les patients étaient sélectionnés, entre autres, dans un service de médecine interne. De manière intéressante on note que les trois types de vascularites à ANCA font partie des diagnostics présents dans notre série, alors que seul le syndrome de Churg et Strauss est habituellement associé à une éosinophilie. C'est bien cette dernière pathologie qui reste prédominante (6 patients) par rapport aux autres, mais 5 patients ont eu un diagnostic de maladie de Wegener retenu pour expliquer l'éosinophilie, et deux une polyangéite microscopique. On trouve tout de même, dans la littérature, des cas de maladie de Wegener associée à une éosinophilie importante. Seuls 6 des patients chez qui une vascularite a été diagnostiquée dans cette étude ont eu un dosage des IgE : 5 d'entre eux ont eu un résultat élevé.

3. SUGGESTION DE DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Sur la base de ces résultats, il nous est possible de donner quelques éléments pour rendre plus pertinente la démarche du médecin face à une éosinophilie à Grenoble et pourquoi pas, par extension, en France métropolitaine, en gardant à l'esprit les limites de cette étude.

Premièrement, il est indispensable de rechercher une cause médicamenteuse, quel que soit le contexte. Une éruption est évocatrice mais il existe probablement une tendance à attribuer toute éruption associée à une éosinophilie à une cause médicamenteuse. La possibilité du DRESS doit cependant être systématiquement à l'esprit et les notions d'imputabilité extrinsèque et intrinsèque sont à connaître. Même en l'absence d'éruption, les causes médicamenteuses sont très fréquentes et certainement sous-estimées. La toute première étape du raisonnement est donc de passer en revue les modifications thérapeutiques des dernières semaines, tout médicament nouvellement introduit étant suspect. Les antibiotiques, l'allopurinol, et les antiépileptiques sont néanmoins les plus fréquemment mis en cause.

Deuxièmement, la notion de voyage en zone tropicale dans l'année est à rechercher impérativement. Sans examens, l'interrogatoire seul apporte déjà une autre information capitale. Trois examens parasitologiques des selles, et des sérologies parasitaires orientées par la destination du voyage, pourront alors être pratiqués chez le patient ayant voyagé sous les tropiques. La rentabilité de ces examens est beaucoup plus faible chez les patients qui sont restés en France métropolitaine. Quelle que soit la destination, les sérologies de la strongyloidose et de la schistosomose peuvent sans doute être proposées d'emblée, ces parasitoses étant répandues à travers le monde, et potentiellement graves (dans le cas d'une strongyloidose – ou anguillulose – non diagnostiquée, par exemple).

Un terrain atopique et un asthme, enfin, doivent être recherchés en s'intéressant aux antécédents du patient. Ces éléments permettront ensuite de s'orienter, surtout si la symptomatologie est fruste, si aucun médicament n'est incriminé, qu'il n'y a pas de notion de voyage et si les examens complémentaires sont peu parlants.

Les examens de première intention, en dehors du contexte de voyage, pourraient donc se limiter à une NFS de confirmation de l'éosinophilie, un bilan hépatique, un dosage des IgE et une recherche d'ANCA. Bien que peu spécifiques, ces deux derniers tests peuvent apporter une aide dans l'interprétation des autres examens. Des IgE élevées

seront un argument pour une parasitose ou une allergie non médicamenteuse. Les ANCA orientent vers les vascularites entre autres, ce qui peut être important si le contexte clinique est évocateur.

La sérologie pour *Toxocara canis* peut être faite y compris pour des patients n'ayant pas voyagé, si le bilan de première intention n'apporte aucune aide. Les sérologies de la fasciolose, des échinococcoses (kystique et alvéolaire) et de la trichinose concernent des maladies assez cosmopolites, mais force est de constater qu'elles ne sont pas pratiquées de manière orientée, si met en regard le nombre de réalisation de ces sérologies et la fréquence de ces pathologies dans notre étude. Elles ne sont bien sûr pas à écarter, mais plutôt à réserver à un nombre de situations plus restreint, ou une suspicion minimale existe. Par exemple, en cas de perturbation du bilan hépatique, les sérologies des échinococcoses et de la fasciolose seront intéressantes.

4. LIMITES

4.1. Choix des services d'origine des patients

Le fait d'avoir sélectionné les patients uniquement en service de médecine interne et en maladies infectieuses constitue évidemment un biais de sélection important. Les conclusions d'une telle étude ont vocation à s'appliquer dans ce type de service, plus qu'ailleurs, mais l'éosinophilie est souvent de découverte fortuite, et souvent de cause médicamenteuse, ce qui peut survenir dans n'importe quel service hospitalier, et également en dehors de l'hôpital. La population choisie n'était donc pas strictement représentative de l'ensemble des patients porteurs d'une éosinophilie. Il faut avoir à l'esprit que les pathologies auto-immunes et infectieuses sont probablement surreprésentées dans notre population par rapport à d'autres.

4.2. Choix du seuil d'éosinophilie

Le seuil d'éosinophilie de 1 G/l a été choisi d'une part pour ne retenir que des valeurs franchement pathologiques, et d'autre part pour des raisons de faisabilité de l'étude, le nombre de dossiers à passer en revue étant trop important avec un seuil plus bas. Ce choix concentre notre analyse sur les éosinophilies les plus franches et les plus visibles. Néanmoins, la proportion de dossiers dont la lecture laisse comprendre que l'éosinophilie n'a pas été prise en compte était déjà très élevée, malgré ce seuil de sélection pourtant censé sélectionner les cas les plus « visibles ».

4.3. Âge des patients

L'âge ne comptait pas parmi les critères d'inclusion ou d'exclusion, mais les services au sein desquels ils ont été sélectionnés ne prenaient pas habituellement en charge les moins de 15 ans. Certaines pathologies plus spécifiques de l'enfant, comme les déficits immunitaires primitifs, n'apparaissent donc pas dans cette étude.

4.4. Caractère rétrospectif de l'étude

L'une des caractéristiques intrinsèques de l'étude limite sa portée : il s'agissait d'une étude rétrospective, basée sur l'analyse de dossiers *a posteriori,* en se basant sur les diagnostics retenus par les cliniciens ayant vu les patients, sans réel moyen d'en vérifier l'exactitude. La comparaison des populations de patients ayant telle ou telle pathologie est donc grevée par le fait que les diagnostics que nous avons utilisés ne sont pas toujours vérifiables. Les courriers

médicaux ne sont par ailleurs pas toujours parfaitement exhaustifs, et certaines éosinophilies considérées comme « non prises en compte » dans notre étude n'ont sans doute pas été complètement ignorées sur le moment, même si malheureusement, aucune trace du raisonnement n'était disponible au moment du recueil des données.

THESE SOUTENUE PAR :

Martin PEJU

TITRE :

« ETIOLOGIES DES EOSIONOPHILIES AU CHU DE GRENOBLE

ET DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE PERTINENTE DANS CE CONTEXTE ».

CONCLUSIONS :

L'objectif de cette étude était, premièrement, de dresser un panorama des étiologies de l'éosinophilie au CHU de Grenoble, et deuxièmement, d'évaluer les examens utiles pour aboutir au diagnostic, dans ce contexte. Nous avons étudié les dossiers de 129 femmes et 169 hommes avec une éosinophilie supérieure ou égale à 1 G/l, sur une période de 6 ans au CHU Grenoble – Alpes. Les causes d'éosinophilie ont pu être répertoriées pour 118 patients (39,6%). Il a alors été possible de déterminer la fréquence des différentes pathologies dans le cas particulier d'un CHU de métropole. Les dossiers ayant été revus dans leur globalité, les examens pratiqués et leur utilité pour aboutir au diagnostic ont pu être comparés.

L'un des principaux résultats de ce travail est paradoxalement que l'éosinophilie passe très souvent inaperçue dans la prise en charge des patients. Pour 46,6% des cas étudiés ici, elle n'était ni mentionnée, ni même simplement retranscrite dans le dossier. Cela ne signifie pas nécessairement qu'elle n'a pas été remarquée par les soignants sur le moment, mais que ce soit en termes de démarche diagnostique ou de suivi médical, on constate que cette information se perd facilement. Une éosinophilie élevée avait moins de chance de passer inaperçue : les trois quarts des éosinophilies inexplorées ne dépassaient pas 1,55 G/l.

Les causes médicamenteuses étaient les plus fréquentes : près d'un quart (24,5%) des éosinophilies prises en compte avaient une cause iatrogène, et dans un quart des cas il s'agissait d'un DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Les antibiotiques étaient largement représentés parmi les médicaments incriminés (50% des DRESS), ainsi que l'allopurinol qui était mis en cause dans 6 observations (30% des DRESS et 3,8% des éosinophilies prises en compte, pour ce seul médicament). La présence d'une éruption était associée aux causes médicamenteuses. Globalement, un tiers des patients avec une éruption étaient dans ce cas. Cela est lié à la symptomatologie cutanée du DRESS, mais même en faisant abstraction de ceux pour lesquels ce

syndrome a été diagnostiqué, les causes iatrogènes hors DRESS restaient les plus fréquentes (32%) chez les patients ayant une éruption. L'examen clinique seul apporte donc déjà une aide non négligeable dans la démarche diagnostique.

Les parasitoses concernaient avant tout les voyageurs : les parasitoses représentaient 9% des éosinophilies dans cette étude, et 16,7% des éosinophilies prises en compte. En fait, près des trois quarts (72%) des patients porteurs d'une parasitose avaient un contexte de voyage récent en région tropicale. Parmi les voyageurs en zone tropicale, 42,9% avaient, au final, une parasitose. Parmi les non voyageurs, les parasitoses ne représentaient plus que 3,5% des causes.

Les patients présentant une éruption ont visiblement plus attiré l'attention de leurs soignants, puisque leur éosinophilie est proportionnellement moins souvent passée inaperçue : les éosinophilies « non prises en compte » représentaient 56,4% des cas pour les patients n'ayant pas d'éruption, et seulement 19,2% pour ceux qui en avaient une.

La sensibilité des sérologies parasitaires dans leur ensemble (sans distinction entre chaque type de sérologie) n'était que de 50%. Cette sensibilité était plus basse encore si on ne considérait que les patients qui n'avaient pas voyagé. Par contre, la spécificité était correcte : 89,4%.

Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 28/08/2017

LE DOYEN

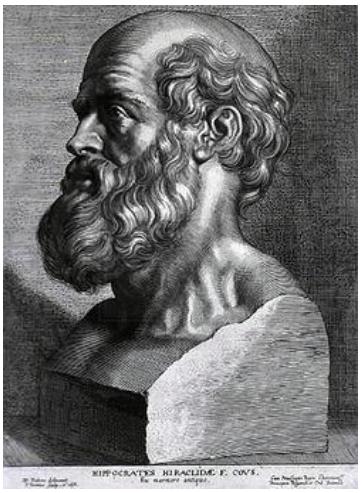
Pr J.P. ROMANET

Pour la Présidente
et par délégation

Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET

LE PRESIDENT

Pr H. PELLOUX



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RÉSUMÉ

Une éosinophilie peut accompagner de nombreuses pathologies, et la démarche diagnostique est souvent complexe. Nous avons souhaité connaître les étiologies vues au CHU de Grenoble, et évaluer les examens utiles. Nous avons sélectionné les patients avec au moins une éosinophilie supérieure ou égale à 1 G/l, en médecine interne et en infectiologie, de 2009 à 2015.

Chez les 129 femmes et 169 hommes sélectionnés, nous avons consulté les données cliniques et biologiques, et le diagnostic retenu concernant l'éosinophilie. Une cause était retenue pour 118 patients (39,6%). Pour 129 autres (43,3%) l'éosinophilie n'était ni mentionnée, ni retranscrite dans les courriers. Les patients qui présentaient une éruption bénéficiaient plus souvent d'explorations et d'un diagnostic. Parmi ceux dont l'éosinophilie a été explorée, les étiologies étaient iatrogènes (24,5%), infectieuses (17,0%), allergiques (8,2%), des vascularites (8,2%), et des maladies auto-immunes (6,9%). Les hémopathies et les tumeurs solides représentaient chacune 3,1% des cas. Pour 25,8% des patients, la cause était inconnue. Les parasitoses n'étaient majoritaires que chez les patients ayant voyagé en zone tropicale (42,5% infectés). 76 patients ont eu des examens des selles, mais seules 5 parasitoses ont été trouvées ainsi. Sur 391 sérologies parasitaires réalisées chez 91 patients, 13 parasitoses ont été trouvées. 24 patients avaient des IgE élevées : 6 parasitoses, 5 vascularites, 4 allergies.

L'éosinophilie est très souvent négligée. Les causes médicamenteuses dominent et les parasitoses sont anecdotiques chez les non-voyageurs. Sérologies parasitaires et examen des selles sont rentables mais concernent surtout les voyageurs.

Articles importants :

Checkley AM, Chiodini PL, Dockrell DH, Bates I, Thwaites GE, Booth HL, et al.
Eosinophilia in returning travelers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management.
J Infect. 2010

Savini H, Simon F.
Conduite à tenir devant une hyperéosinophilie.
EMC Mal Infect. 2012

Chappuis S, Ribi C, Greub G, Spertini F.
[Peripheral blood eosinophilia: diagnostic value and further assessment].
Rev Médicale Suisse. 2013

Livres :

Combes C.
L'art d'être parasite : les associations du vivant.
Flammarion ; (Champs sciences)

Berche P.
Une histoire des microbes.
John Libbey Eurotext ; 2007. (Médecine sciences).

Références :

1. Berche P. Une histoire des microbes. John Libbey Eurotext; 2007. (Médecine sciences).
2. Ackerman SJ, Bochner BS. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. Immunol Allergy Clin North Am. 2007 Aug;27(3):357–75.
3. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. Adv Immunol. 2009;101:81–121.
4. Dombrowicz D, Capron M. Eosinophils, allergy and parasites. Curr Opin Immunol. 2001 Dec;13(6):716–20.
5. Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. Proc Jpn Acad Ser B. 2011;87(8):463–85.
6. Clutterbuck E, Shields JG, Gordon J, Smith SH, Boyd A, Callard RE, et al. Recombinant human interleukin 5 is an eosinophil differentiation factor but has no activity in standard human B cell growth factor assays. Eur J Immunol. 1987 Dec;17(12):1743–50.
7. Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jul;126(1):39–44.
8. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. Blood. 1992 Jun 15;79(12):3101–9.
9. Samoszuk M, Nansen L. Detection of interleukin-5 messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with eosinophilia. Blood. 1990 Jan 1;75(1):13–6.
10. Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Br J Haematol. 2003 Apr;121(2):203–23.
11. Kovalszki A, Weller PF. Eosinophilia. Prim Care. 2016 Dec;43(4):607–17.
12. Klion AD. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:92–7.
13. Schwartz C, Willebrand R, Huber S, Rupec RA, Wu D, Locksley R, et al. Eosinophil-specific deletion of I B in mice reveals a critical role of NF- B-induced Bcl-xL for inhibition of apoptosis. Blood. 2015 Jun 18;125(25):3896–904.
14. Winkel P, Statland BE, Saunders AM, Osborn H, Kupperman H. Within-day physiologic variation of leukocyte types in healthy subjects as assayed by two automated leukocyte differential analyzers. Am J Clin Pathol. 1981 May;75(5):693–700.
15. Thorn GW, Forsham PH. A test for adrenal cortical insufficiency; the response to pituitary andrenocorticotropic hormone. J Am Med Assoc. 1948 Jul 17;137(12):1005–9.
16. Beishuizen A, Vermes I, Hylkema BS, Haanen C. Relative eosinophilia and functional adrenal insufficiency in critically ill patients. Lancet Lond Engl. 1999 May 15;353(9165):1675–6.
17. Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, Foster PS, Rothenberg ME. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. J Clin Invest. 1999 Jun;103(12):1719–27.
18. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2000 Apr;105(4):651–63.
19. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. Annu Rev Immunol. 2006;24:147–74.
20. Jia Y, Yu H, Fernandes SM, Wei Y, Gonzalez-Gil A, Motari MG, et al. Expression of ligands for Siglec-8

and Siglec-9 in human airways and airway cells. J Allergy Clin Immunol. 2015 Mar;135(3):799–810.e7.

21. Yousefi S, Gold JA, Andina N, Lee JJ, Kelly AM, Kozlowski E, et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. Nat Med. 2008 Sep;14(9):949–53.

22. Ueki S, Melo RCN, Ghiran I, Spencer LA, Dvorak AM, Weller PF. Eosinophil extracellular DNA trap cell death mediates lytic release of free secretion-competent eosinophil granules in humans. Blood. 2013 Mar 14;121(11):2074–83.

23. Shi HZ, Humbles A, Gerard C, Jin Z, Weller PF. Lymph node trafficking and antigen presentation by endobronchial eosinophils. J Clin Invest. 2000 Apr;105(7):945–53.

24. Minai-Fleminger Y, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation. Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc Al. 2009 Oct;58(10):631–8.

25. Chappuis S, Ribi C, Greub G, Spertini F. [Peripheral blood eosinophilia: diagnostic value and further assessment]. Rev Médicale Suisse. 2013 Apr 17;9(382):819–25.

26. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol. 2009 Dec;124(6):1319–1325.e3.

27. Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP, Schleimer RP, Lee NA. Eosinophils In Health and Disease: The LIAR Hypothesis. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol. 2010 Apr;40(4):563–75.

28. Simon D, Simon H-U. Eosinophilic disorders. J Allergy Clin Immunol. 2007 Jun;119(6):1291-1300-1302.

29. Combes C. L'art d'être parasite : les associations du vivant. Flammarion; (Champs sciences).

30. Schulte C, Krebs B, Jelinek T, Nothdurft HD, von Sonnenburg F, Löscher T. Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2002 Feb 1;34(3):407–11.

31. Harries AD, Myers B, Bhattacharrya D. Eosinophilia in Caucasians returning from the tropics. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1986;80(2):327–8.

32. Jelinek T, Maiwald H, Nothdurft HD, Löscher T. Cutaneous larva migrans in travelers: synopsis of histories, symptoms, and treatment of 98 patients. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1994 Dec;19(6):1062–6.

33. Checkley AM, Chiodini PL, Dockrell DH, Bates I, Thwaites GE, Booth HL, et al. Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. J Infect. 2010 Jan;60(1):1–20.

34. Certad G, Arenas-Pinto A, Pocaterra L, Ferrara G, Castro J, Bello A, et al. Isosporiasis in Venezuelan adults infected with human immunodeficiency virus: clinical characterization. Am J Trop Med Hyg. 2003 Aug;69(2):217–22.

35. Fayer R, Esposito DH, Dubey JP. Human Infections with Sarcocystis Species. Clin Microbiol Rev. 2015 Apr;28(2):295–311.

36. Association Française des Enseignants de Parasitologie médicales ANOFEL. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales. 5ème édition. Elsevier / Masson; 2016.

37. Collège Universitaire de Maladie Infectieuse et Tropicale (CMIT). ePillyTrop: Maladies Infectieuses Tropicales [Internet]. Available from: http://www.infectiologie.com/fr/actualites/epillytrop-2016_-n.html

38. O'Connell EM, Nutman TB. Eosinophilia in Infectious Diseases. Immunol Allergy Clin North Am. 2015 Aug;35(3):493–522.

39. Jelinek T, European Network on Imported Infectious Disease Surveillance. Imported schistosomiasis in Europe: preliminary data for 2007 from TropNetEurop. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2008 Feb 14;13(7).

40. Diaz JH. Gnathostomiasis: an Emerging Infection of Raw Fish Consumers in Gnathostoma Nematode-Endemic and Nonendemic Countries. J Travel Med. 2015 Sep 1;22(5):318–24.

41. Ravin KA, Loy M. The Eosinophil in Infection. Clin Rev Allergy Immunol. 2016 Apr;50(2):214–27.

42. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. Clin Chest Med. 2016 Sep;37(3):535–56.

43. Bullock WE, Artz RP, Bhathena D, Tung KS. Histoplasmosis: association with circulating immune complexes, eosinophilia, and mesangiopathic glomerulonephritis. Arch Intern Med. 1979;139(6):700–702.

44. Twarog M, Thompson G. Coccidioidomycosis: Recent Updates. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Sep 23;36(5):746–55.

45. Friedman S. Eosinophilia in scarlet fever: general considerations. Am J Dis Child. 1935 May 1;49(5):1256–63.

46. Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Whipple's endocarditis: review of the literature and comparisons with Q fever, Bartonella infection, and blood culture-positive endocarditis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2001 Oct 15;33(8):1309–16.

47. Al-Hamoudi W, Habbab F, Nudo C, Nahal A, Flegel K. Eosinophilic vasculitis: a rare presentation of Whipple's disease. Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol. 2007 Mar;21(3):189–91.

48. Fenollar F, Lagier J-C, Raoult D. Tropheryma whipplei and Whipple's disease. J Infect. 2014 Aug;69(2):103–12.

49. López-Hurtado M, Arteaga-Troncoso G, Sosa-González IE, de Haro-Cruz M de J, Flores-Salazar VR, Guerra-Infante FM. Eosinophilia in Preterm Born Infants Infected with Chlamydia trachomatis. Fetal Pediatr Pathol. 2016;35(3):149–58.

50. Spaulding WB, Hennessy JN. Cat scratch disease: a study of eighty-three cases. Am J Med. 1960;28(4):504–509.

51. Granter SR, Barnhill RL, Hewins ME, Duray PH. Identification of Borrelia burgdorferi in diffuse fasciitis with peripheral eosinophilia: borrelial fasciitis. JAMA. 1994 Oct 26;272(16):1283–5.

52. Abele DC, Anders KH. The many faces and phases of borreliosis II. J Am Acad Dermatol. 1990 Sep;23(3 Pt 1):401–10.

53. Sène D. [Eosinophilic fasciitis (Shulman's disease): Diagnostic and therapeutic review]. Rev Med Interne. 2015 Nov;36(11):738–45.

54. Garg G, Gogia A, Kakar A, Miglani P. Persistent Marked Peripheral Eosinophilia due to Tuberculosis: A Case Report. Iran J Med Sci. 2017 Jan;42(1):102–5.

55. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. Am J Med. 2011 Jul;124(7):588–97.

56. Sihra BS, Kon OM, Grant JA, Kay AB. Expression of high-affinity IgE receptors (Fc epsilon RI) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: relationship to total serum IgE concentrations. J Allergy Clin Immunol. 1997 May;99(5):699–706.

57. Fitzsimmons CM, Falcone FH, Dunne DW. Helminth Allergens, Parasite-Specific IgE, and Its Protective Role in Human Immunity. Front Immunol [Internet]. 2014 [cited 2017 Jul 6];5. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00061/abstract

58. Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ, Friend DS, Xanthou G, McKenna EE, et al. A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling. Science. 2004 Sep 17;305(5691):1776–9.

59. Lee JJ. Defining a Link with Asthma in Mice Congenitally Deficient in Eosinophils. Science. 2004 Sep 17;305(5691):1773–6.

60. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med. 2009 Mar 5;360(10):985–93.

61. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med. 1990 Oct 11;323(15):1033–9.

62. Savini H, Simon F. Conduite à tenir devant une hyperéosinophilie. EMC Mal Infect. 2012 Jan 11;

63. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. J Allergy Clin Immunol. 2015 Mar;135(3):676–681.e1.

64. Carsin A, Bienvenu J, Pacheco Y, Devouassoux G. [Physiopathology of aspirin intolerant asthma]. Rev Mal Respir. 2012 Feb;29(2):118–27.

65. Bochenek G, Kuschill-Dziurda J, Szafraniec K, Plutecka H, Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E. Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis. J Allergy Clin Immunol. 2014 Jan;133(1):98-103-6.

66. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. GUIDELINES OF CARE FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS. J Am Acad Dermatol. 2014 Feb;70(2):338–51.

67. Kägi MK, Joller-Jemelka H, Wüthrich B. Correlation of eosinophils, eosinophil cationic protein and soluble interleukin-2 receptor with the clinical activity of atopic dermatitis. Dermatol Basel Switz. 1992;185(2):88–92.

68. Williams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1994 Sep;131(3):397–405.

69. Akuthota P, Weller PF. Eosinophilic pneumonias. Clin Microbiol Rev. 2012 Oct;25(4):649–60.

70. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. Clin Chest Med. 2016;37(3):535–56.

71. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1640–8.

72. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. Gastroenterol Clin North Am. 2014 Jun;43(2):201–18.

73. Reed C, Woosley JT, Dellon ES. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. 2015 Mar;47(3):197–201.

74. Cianferoni A, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. Curr Allergy Asthma Rep. 2015

Sep;15(9):58.

75. Teegavarapu PS, Sahai A, Chandra A, Dasgupta P, Khan MS. Eosinophilic cystitis and its management. Int J Clin Pract. 2005 Mar;59(3):356–60.

76. Baandrup U. Eosinophilic myocarditis. Herz. 2012 Dec;37(8):849–52.

77. Oakley CM, Olsen GJ. Eosinophilia and heart disease. Br Heart J. 1977 Mar;39(3):233–7.

78. Kuchynka P, Palecek T, Masek M, Cerny V, Lambert L, Vitkova I, et al. Current Diagnostic and Therapeutic Aspects of Eosinophilic Myocarditis. BioMed Res Int. 2016;2016:2829583.

79. Fozing T, Zouri N, Tost A, Breit R, Seeck G, Koch C, et al. Management of a patient with eosinophilic myocarditis and normal peripheral eosinophil count: case report and literature review. Circ Heart Fail. 2014 Jul;7(4):692–4.

80. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol. 2013 Nov;169(5):1071–80.

81. Brigden ML. A practical workup for eosinophilia. You can investigate the most likely causes right in your office. Postgrad Med. 1999 Mar;105(3):193–4, 199–202, 207–10.

82. Diny NL, Rose NR, Čiháková D. Eosinophils in Autoimmune Diseases. Front Immunol [Internet]. 2017 Apr 27 [cited 2017 Jul 6];8. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00484/full

83. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. J Invest Dermatol. 2012 Aug;132(8):1998–2004.

84. Duvert-Lehembre S, Joly P. [Autoimmune blistering diseases]. Rev Med Interne. 2014 Mar;35(3):166–73.

85. SAURAT J-H. DERMATOLOGIE ET INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES. S.l.: ELSEVIER-MASSON; 2017.

86. Barrie A, Mourabet ME, Weyant K, Clarke K, Gajendran M, Rivers C, et al. Recurrent blood eosinophilia in ulcerative colitis is associated with severe disease and primary sclerosing cholangitis. Dig Dis Sci. 2013 Jan;58(1):222–8.

87. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. Eur J Rheumatol. 2016 Sep 26;3(3):122–33.

88. Potter MB, Fincher RK, Finger DR. Eosinophilia in Wegener's Granulomatosis. CHEST. 1999 Nov 1;116(5):1480–3.

89. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. Lancet Lond Engl. 2015 Oct 17;386(10003):1565–75.

90. Yamazaki K, Nakadate I, Suzuki K, Sato S, Masuda T. Eosinophilia in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 1996 Mar;91(3):516–22.

91. Renston JP, Goldman ES, Hsu RM, Tomashefski JF. Peripheral blood eosinophilia in association with sarcoidosis. Mayo Clin Proc. 2000 Jun;75(6):586–90.

92. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet P-Y, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. Lancet Lond Engl. 2014 Mar 29;383(9923):1155–67.

93. Pinal-Fernandez I, Selva-O' Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis.

Autoimmun Rev. 2014 May;13(4–5):379–82.

94. Heelan K, Ryan JF, Shear NH, Egan CA. Wells syndrome (eosinophilic cellulitis): Proposed diagnostic criteria and a literature review of the drug-induced variant. J Dermatol Case Rep. 2013;7(4):113–20.

95. Weins AB, Biedermann T, Weiss T, Weiss JM. Wells syndrome. J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG. 2016 Oct;14(10):989–93.

96. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. N Engl J Med. 1984 Jun 21;310(25):1621–6.

97. Li W, Cao W, Song H, Ciu Y, Lu X, Zhang F. Recurrent cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis: a case report and review of the literature. Diagn Pathol. 2013 Nov 7;8:185.

98. Ebbo M, Grados A, Daniel L, Vély F, Harlé J-R, Pavic M, et al. Maladie systémique associée aux IgG4 : une pathologie émergente ? Mise au point et revue de la littérature. Rev Médecine Interne. 2012 Jan 1;33(1):23–34.

99. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. Lancet Lond Engl. 2015 Apr 11;385(9976):1460–71.

100. Sass U. [Kimura disease]. Ann Dermatol Venereol. 2011 Sep;138(8–9):629–31.

101. Navabi B, Upton JEM. Primary immunodeficiencies associated with eosinophilia. Allergy Asthma Clin Immunol [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Jul 6];12(1). Available from: http://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-016-0130-4

102. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2015 Nov;136(5):1186-1205-78.

103. Simon H-U, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jul;126(1):45–9.

104. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes. Immunol Allergy Clin North Am. 2007 Aug;27(3):389–413.

105. Bain BJ. Cytogenetic and molecular genetic aspects of eosinophilic leukaemias. Br J Haematol. 2003 Jul;122(2):173–9.

106. Kovalszki A, Weller PF. Eosinophilia in Mast Cell Disease. Immunol Allergy Clin North Am. 2014 May;34(2):357–64.

107. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2015 Mar;90(3):250–62.

108. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore). 1975 Jan;54(1):1–27.

109. Rhodes JM. Cholesterol crystal embolism: an important "new" diagnosis for the general physician. Lancet Lond Engl. 1996 Jun 15;347(9016):1641.

110. Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, Lindegaard H, Vestergaard H, Felding P, et al. Eosinophilia in routine blood samples and the subsequent risk of hematological malignancies and death. Am J Hematol. 2013 Oct;88(10):843–7.

111. Baaten GG, Sonder GJ, van Gool T, Kint JA, van den Hoek A. Travel-related schistosomiasis,

strongyloidiasis, filariasis, and toxocariasis: the risk of infection and the diagnostic relevance of blood eosinophilia. BMC Infect Dis. 2011 Apr 5;11:84.

112. Brigden M, Graydon C. Eosinophilia detected by automated blood cell counting in ambulatory North American outpatients. Incidence and clinical significance. Arch Pathol Lab Med. 1997 Sep;121(9):963–7.

113. Fauchais L, Liozon E, Loustaud-Ratti V, Delaire L, Cransac M, Réméniéras L, et al. Diagnostic d'une hyperéosinophilie en médecine interne: à propos de 100 cas. Rev Med Interne. 1996;

114. Meltzer E, Percik R, Shatzkes J, Shatzkes J, Sidi Y, Schwartz E. Eosinophilia among returning travelers: a practical approach. Am J Trop Med Hyg. 2008 May;78(5):702–9.

115. Pardo J, Carranza C, Muro A, Angel-Moreno A, Martín A-M, Martín T, et al. Helminth-related Eosinophilia in African immigrants, Gran Canaria. Emerg Infect Dis. 2006 Oct;12(10):1587–9.

116. Seybolt LM, Christiansen D, Barnett ED. Diagnostic evaluation of newly arrived asymptomatic refugees with eosinophilia. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2006 Feb 1;42(3):363–7.

117. Libman MD, MacLean JD, Gyorkos TW. Screening for schistosomiasis, filariasis, and strongyloidiasis among expatriates returning from the tropics. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1993 Sep;17(3):353–9.

118. Whitty CJ, Carroll B, Armstrong M, Dow C, Snashall D, Marshall T, et al. Utility of history, examination and laboratory tests in screening those returning to Europe from the tropics for parasitic infection. Trop Med Int Health TM IH. 2000 Nov;5(11):818–23.

119. Whetham J, Day JN, Armstrong M, Chiodini PL, Whitty CJM. Investigation of tropical eosinophilia; assessing a strategy based on geographical area. J Infect. 2003 Apr;46(3):180–5.

120. O'Brien DP, Leder K, Matchett E, Brown GV, Torresi J. Illness in returned travelers and immigrants/refugees: the 6-year experience of two Australian infectious diseases units. J Travel Med. 2006 Jun;13(3):145–52.

121. Nutman TB, Ottesen EA, Ieng S, Samuels J, Kimball E, Lutkoski M, et al. Eosinophilia in Southeast Asian refugees: evaluation at a referral center. J Infect Dis. 1987 Feb;155(2):309–13.

122. Sade K, Mysels A, Levo Y, Kivity S. Eosinophilia: A study of 100 hospitalized patients. Eur J Intern Med. 2007 May;18(3):196–201.

123. Ridings H, Geisler WM. Evaluating eosinophilia in the primary care setting. JAAPA Off J Am Acad Physician Assist. 2006 Jun;19(6):34–8.

124. Sims H, Erber WN. Investigation of an incidental finding of eosinophilia. BMJ. 2011;342:d2670.

125. Centre national de référence des syndromes hyperéosinophiliques (CEREO). Orientations diagnostiques face à une hyperéosinophilie [Internet]. [cited 2017 Jun 26]. Available from: http://www.reseau-eosinophile.fr/

126. Glantz L, Rintels P, Samoszuk M, Medeiros LJ. Plasma cell myeloma associated with eosinophilia. Am J Clin Pathol. 1995 May;103(5):583–7.

127. http://www.atih.sante.fr.

128. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. Arch Dermatol. 2002 Aug;138(8):1019–24.

129. Centre de national de référence Echinococcose Alvéolaire. Rapport annuel d'activité 2017 [Internet]. 2017

juin. Available from: https://cnr-echinococcoses-ccoms.univ-fcomte.fr/IMG/pdf/rap_act_annee_d_exercice_2016.pdf

Etiologies of blood eosinophilia in the Grenoble University Hospital and relevant complementary exams

Author: Martin Peju

ABSTRACT

Introduction: A blood eosinophilia can be seen in a wide range of diseases, and diagnostic process is often complex. We tried to provide an overview of the etiologies of eosinophilia in Grenoble university hospital, and to evaluate the utility of the exams.
Materials & Method: We selected all patients with an eosinophilia equal or above 1 G/l, in the internal medicine department and in the infectious disease unit, from 2009 to 2015. We consulted clinical, biological data and the diagnostic retained of the 129 women and 169 men selected.
Results: A diagnosis was found for 118 of them (39,6%). For 129 others, the eosinophilia was not taken in account (neither mentioned nor written in the patient records). Patients with a skin rash had significantly more often exams performed and diagnosis retained. For those whose eosinophilia was investigated, etiologies were iatrogenic disorders (24,5%), infectious diseases (17,0%), allergies (8,2%), vasculitis (8,2%), autoimmune diseases (6,9%). Malignant blood diseases and eosinophilias related to solid tumors represented 3,1% each. For 25,8% of the patients, no cause was found. Parasitic infections were only frequent among patients who traveled in tropical countries (42,5% of parasitosis). 76 patients had a stool examination, but only 5 parasitosis were found this way. 391 parasitic serologies have been performed in 91 patients, of whom 13 had a real parasitosis. 24 patients had high IgE levels : 6 parasitic infections, 5 vasculitis, 4 allergies.
Conclusion: Finally, eosinophilia is very often neglected. Drug related eosinophilias are the major etiology, and parasites are rare among non-travelers. Serological exams and stool examination are efficient tests, but preferably for travelers.

Keywords: *blood eosinophilia, complementary exams, DRESS, parasitosis*

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes