

I Revues générales

Dermatoses éosinophiliques

RÉSUMÉ : La présence d'une éosinophilie sanguine et/ou tissulaire est une situation souvent rencontrée par le dermatologue. Il est important de distinguer les dermatoses fréquemment associées à une augmentation des éosinophiles dans le sang et/ou la peau, qui peut aider à leur diagnostic, des dermatoses dites éosinophiliques qui n'appartiennent à aucun autre cadre nosologique et dans lesquelles l'éosinophile semble être au cœur de la physiopathologie.

Les dermatoses éosinophiliques constituent un spectre continu avec de nombreuses formes de passage entre des entités bénignes – mais parfois difficiles à traiter – comme la folliculite pustuleuse à éosinophiles et le syndrome de Wells, et des tableaux pouvant mettre en jeu le pronostic vital par l'atteinte d'autres organes : les syndromes hyperéosinophiliques.

Bien que rares, les syndromes hyperéosinophiliques doivent être connus du dermatologue compte tenu de la fréquence de l'atteinte dermatologique, de son caractère souvent inaugural et de la nécessité de rechercher systématiquement une atteinte cardiaque quand ce diagnostic est évoqué.



D. STAUMONT-SALLÉ

Service de Dermatologie, Hôpital Claude Huriez, CHU de LILLE ; U1286 Inserm, INFINITE (Institute for Translational Research in Inflammation), Université de LILLE ; CEREO (Centre de référence national des syndromes hyperéosinophiliques).



Centre de Référence
des Syndromes hyperéosinophiliques

■ Rappels sur l'éosinophile

Les éosinophiles ne constituent que 2 à 10 % des leucocytes circulants et leur séjour sanguin est très court. Ils ont en effet de grandes capacités de migration dans les tissus et, à l'état physiologique, on les observe essentiellement dans les muqueuses où ils jouent un rôle essentiel dans la défense immunitaire, notamment antiparasitaire et antitumorale. Il est cependant maintenant bien établi que les éosinophiles attirés dans les tissus comme la peau participent en situation pathologique à la réaction inflammatoire, à sa pérennisation et à son amplification par la production de nombreuses substances détaillées dans la *figure 1* [1].

■ Les dermatoses associées à une éosinophilie sanguine et/ou cutanée

L'éosinophilie sanguine et/ou tissulaire constitue un élément important d'orientation diagnostique dans de nombreuses affections à expression cutanée.

L'appartenance de ces maladies au spectre des dermatoses éosinophiliques peut être discutée, par exemple pour la fasciite de Shulman, mais l'inconstance des éosinophiles dans le sang et/ou les tissus et le manque d'arguments fondamentaux en faveur du rôle directement pathogène des éosinophiles dans ces affections sont des arguments contre leur intégration dans le groupe des dermatoses éosinophiliques à proprement parler (*tableau I*). Quelle que soit la pathologie, il est nécessaire en cas d'hyperéosinophilie majeure et/ou prolongée de vérifier l'absence d'infiltration d'un autre organe que la peau, notamment le cœur.

■ Les dermatoses éosinophiliques

Elles ont pour critère diagnostique principal une éosinophilie tissulaire et parfois périphérique, mais n'appartiennent à aucun autre cadre nosologique classique (*tableau II*). Au sein de ce groupe hétérogène sont rassemblées des affections très diverses pour lesquelles l'éo-

Revue générale

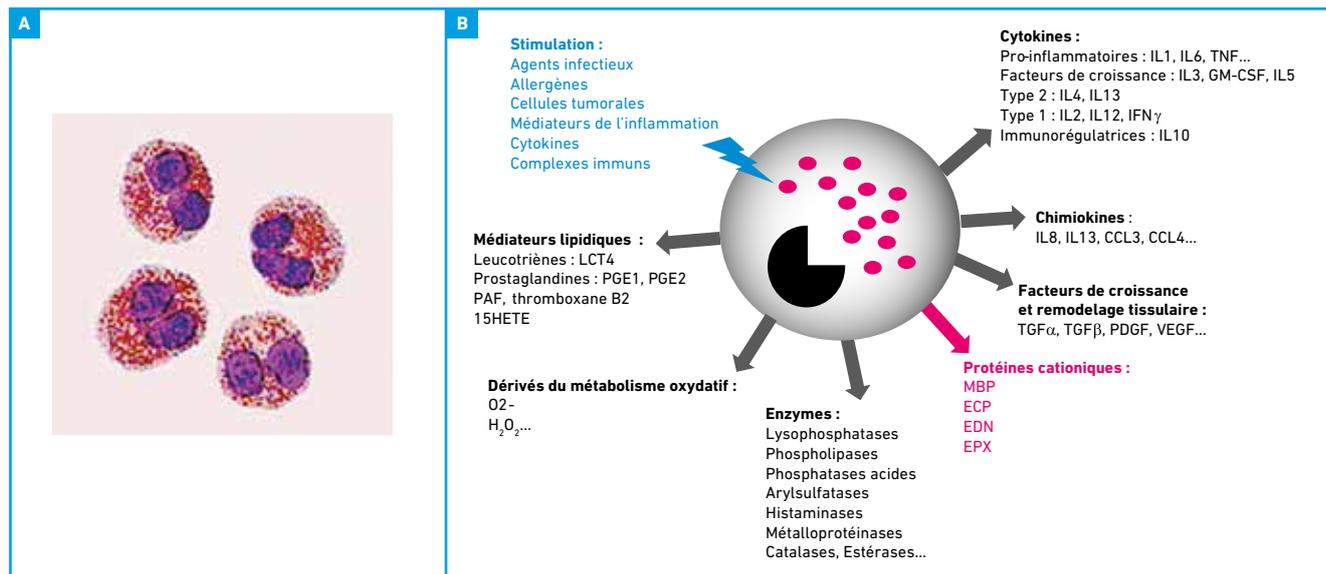


Fig. 1 : A : éosinophiles circulants colorés au May Grünwald Giemsa; B : produits de l'éosinophile activé. CCL : chemokine C-C ligand; ECP : protéine cationique de l'éosinophile; EDN : neurotoxine dérivée de l'éosinophile; EPX : peroxydase de l'éosinophile; GM-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes et macrophages; HETE : acide hydroxyeicosatétraoïque; IL : interleukine; LTC4 : leucotriène C4; MBP : protéine basique majeure; PAF : facteur d'activation plaquettaire; PDGF : facteur de croissance dérivé des plaquettes; PGE : prostaglandine E; TGF : facteur de croissance transformant ; TNF : facteur de nécrose tumorale; VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

| | |
|---|--|
| Érythème toxique du nouveau-né | |
| Eczémas | Dermatite atopique Eczéma de contact |
| Piqûres d'insectes et dermatoses parasitaires | Ectoparasitoses (gale et prurigo parasitaire) Helminthiases, myases |
| Prurigo nodulaire | |
| Dermatoses bulleuses | Pemphigoïde bulleuse et <i>gestationis</i> <i>Incontinentia pigmenti</i> , dermatite herpétiforme, pemphigus |
| Dermatoses d'hypersensibilité | Urticaire Éruptions médicamenteuses et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS, <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>) |
| Connectivites Vasculaires | Sclérodermies Fasciite de Shulman Syndrome éosinophilie-myalgie Syndrome de l'huile frelatée Lupus profond Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ex. : Churg et Strauss) |
| Lymphomes | Lymphomes cutanés T Papulose lymphomatoïde |
| Mastocytose | |
| Histiocytose langerhansienne | Granulome à éosinophiles péri-orificiel |
| Proliférations tumorales bénignes apparentées à la maladie à IgG4 | Hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie Maladie de Kimura Granulome éosinophilique (granulome de Lever) |
| Papulo-érythrodermie d'Ofuji | |

Tableau I : Dermatoses associées à une éosinophilie sanguine et/ou tissulaire.

| |
|---|
| Folliculites pustuleuses à éosinophiles (ou pustuloses stériles à éosinophiles) |
| Syndrome de Wells |
| Vascularite cutanée récurrente à éosinophiles |
| Syndromes hyperéosinophiliques* |

Tableau II : Principales dermatoses éosinophiliques.

sinophile est le dénominateur commun, d'où la notion du concept de maladie éosinophilique par analogie au spectre des dermatoses neutrophiliques [2].

Même si la physiopathologie de ces dermatoses reste obscure, leur point commun serait d'être des syndromes réactionnels, caractérisés par une activation du système immunitaire en réponse à divers antigènes souvent inconnus, induisant la production préférentielle de cytokines de profil Th2, surtout l'IL5, principal facteur impliqué dans le chimiotactisme, l'activation et la survie des éosinophiles.

Toute tentative de classification des dermatoses éosinophiliques est à l'heure actuelle arbitraire, puisqu'il s'agit d'un cadre aux limites floues, comprenant des affections relativement bien caractérisées, comme le syndrome de Wells et les folliculites pustuleuses à éosinophiles, mais aussi de multiples formes de passage ou de chevauchement entre les différentes entités individualisées au sein du même spectre [3]. La classification des syndromes hyperéosinophiliques (SHE) au sein du cadre des dermatoses éosi-

nophiliques se justifie par la fréquence des manifestations dermatologiques observées de ce syndrome.

1. Les folliculites pustuleuses à éosinophiles

On les appelle également pustuloses stériles à éosinophiles (FPE, folliculite pustuleuse à éosinophiles) car la lésion élémentaire n'est pas toujours folliculaire. Ce groupe nosologique comprend trois formes cliniques principales [4] :

- la FPE classique de l'adulte, décrite par Ofuji dans les années 1970 ;
- la FPE associée à une immunosuppression ;
- la FPE de l'enfant.

● FPE classique de l'adulte

On note une nette prédominance masculine et un pic de fréquence autour de la 3^e décennie. La lésion élémentaire est une papule rouge prurigineuse n'aboutissant pas toujours à une pustule. Ces papules sont groupées en plaques plus ou moins bien délimitées, qui s'étendent en périphérie et guérissent au centre en laissant une légère pigmentation. Dans les 2/3 des cas, le visage est le siège de

début des lésions (**fig. 2A**), lesquelles peuvent s'étendre sur le reste du tégument, notamment le dos et la face d'extension des membres supérieurs. Ces lésions évoluent par poussées à déclenchement imprévisible, sans altération de l'état général.

L'évolution de la maladie peut être longue mais se fait vers la guérison spontanée après plusieurs années, en laissant souvent une pigmentation post-inflammatoire. L'éosinophilie sanguine n'est présente que dans 50 à 60 % des cas.

L'examen histologique est essentiel au diagnostic et montre une infiltration du follicule pileux par de nombreux éosinophiles, avec œdème intra- et intercellulaire de la gaine pileuse externe. Il n'existe pas de traitement codifié et la réponse aux différents traitements est aléatoire : corticothérapie (locale et générale), tacrolimus topique, antihistaminiques, dapsons, indométacine (souvent proposée par les auteurs japonais), rétinoïdes et photothérapie (PUVA, UVB) [4].

● FPE associée à une immunosuppression

Cette forme clinique a été décrite au cours de l'infection par le VIH à la phase tardive de la maladie et chez des sujets immunodéprimés dans un contexte de maladie hématologique ou de radiothérapie (**fig. 2B**). L'individualisation de ces entités en fonction du contexte est proposée par certains auteurs [5]. Le rôle de *Demodex* et de *Pityrosporum* a été évoqué dans cette forme de FPE.



Fig. 2 : A : folliculite pustuleuse à éosinophiles de l'adulte ; B : folliculite pustuleuse à éosinophiles de l'immunodéprimé ; C : folliculite pustuleuse à éosinophiles du cuir chevelu du nourrisson.

I Revues générales

L'aspect clinique est celui de multiples papules urticariennes disséminées, folliculaires ou non, prurigineuses et diffuses, localisées préférentiellement à la partie supérieure du tronc, au visage et au cou, au cuir chevelu et à la partie proximale des membres. Des rémissions ont été obtenues avec la photothérapie UVB, la perméthrine, le métronidazole, l'itraconazole et le tacrolimus topique.

● FPE de l'enfant

La FPE de l'enfant affecte de façon préférentielle le nourrisson de sexe masculin [6]. Elle se caractérise par des vésiculopustules stériles groupées et prurigineuses, siégeant classiquement sur le cuir chevelu (**fig. 2C**). La résistance aux différents antibiotiques souvent prescrits dans l'hypothèse d'une cause infectieuse, l'évolution cyclique et la présence de nombreux éosinophiles sur le frottis doivent faire évoquer cette affection qui n'est pas rare. L'évolution est chronique par poussées successives. La guérison est spontanée dans un délai variable, généralement avant 3 ans. La corticothérapie locale et/ou les antihistaminiques peuvent permettre de maîtriser une poussée.

2. Le syndrome de Wells

Cette entité anatomoclinique rare a été individualisée par Wells vers la fin des années 1970. Le rôle pathogène de l'Eo dans le syndrome de Wells semble évident au vu des dépôts extracellulaires de protéines cationiques, principalement la MBP (protéine basique majeure), au sein des lésions cutanées, et de l'élévation des taux sériques d'ECP (protéine cationique de l'éosinophile), MBP et EDN (neurotoxine dérivée de l'éosinophile) [7].

La multiplicité des facteurs déclenchants rapportés dans la littérature (piqûres d'insectes et d'arthropodes; infections en particulier parasitaires: *Ascaris*, *Toxocara canis*, *Giardia* [8]; médicaments et vaccins...) et l'association possible à des syndromes réactionnels tels que les der-

matoses neutrophiliques (syndrome de Sweet et vasculites leucocytoclasiques) plaident en faveur de l'hypothèse d'une hypersensibilité réactionnelle à des antigènes variés, survenant sur un terrain prédisposé à un déséquilibre de la balance cytokinique, en faveur du profil Th2. En outre, la détection chez des malades atteints de syndrome de Wells d'un clone circulant de LcTh2 de phénotype identique au clone identifié dans les syndromes hyperéosinophiliques réactionnels explique l'existence de formes de passage entre ces deux entités [9].

Enfin, l'association de ce syndrome à des hémopathies (leucémie myéloïde chronique, lymphomes, maladie de Vaquez) incite à surveiller de manière étroite les malades chez lesquels ce diagnostic a été porté, notamment en cas de lésions subintra-dermiques durant plus de 6 mois et/ou en cas de manifestations systémiques associées.

Le syndrome de Wells touche principalement l'adulte mais peut survenir à tout âge, sans prédilection de sexe.

Dans sa forme classique, la symptomatologie, de début brutal, est marquée par de grandes lésions papuleuses inflammatoires érythémateuses et œdémateuses bien limitées, parfois recouvertes de vésicules ou de bulles, siégeant préférentiellement sur le tronc et les extrémités (**fig. 3A**). Les signes généraux sont rares. L'évolution se fait vers une extension de ces lésions qui prennent un aspect annulaire avec guérison de la zone centrale tandis que la bordure devient plus violacée. L'érythème et l'œdème régressent en une dizaine de jours, puis le tégument prend un aspect sclérodermiforme. La restitution *ad integrum* survient généralement en 4 à 6 semaines. La récurrence par poussées est la règle, avec des localisations variables et un intervalle libre pouvant aller de quelques mois à plusieurs années. Le pronostic est bon avec obtention à la longue de la guérison totale.

De nombreuses formes cliniques de ce syndrome ont été décrites, l'aspect cli-



Fig. 3: A: syndrome de Wells; B: examen histologique d'une biopsie cutanée chez le même patient, coloration HES: image en flammèche (flèche).

nique étant corrélé à la profondeur de l'infiltrat éosinophilique qui peut être localisé dans le derme superficiel ou profond, voire dans l'hypoderme. Ainsi, le terme de "cellulite à éosinophiles" est trop restrictif car évocateur d'un aspect clinique stéréotypé. Le syndrome de Wells peut en particulier prendre la forme de lésions papulo-nodulaires profondes, de panniculite ou de lésions annulaires comme dans l'érythème annulaire éosinophilique [10], que de nombreux auteurs considèrent comme une forme clinique de syndrome de Wells.

L'élément biologique principal est une éosinophilie sanguine retrouvée dans environ 50 % des cas à la phase aiguë. Il existe parfois une élévation de la vitesse de sédimentation et une hyperleucocytose. L'image histologique varie selon le stade évolutif des lésions. Les classiques images dites "en flammèche" sont visibles au stade subaigu, dans le derme moyen et

profond, et comprennent une partie centrale constituée de fibres de collagène, de granules et de débris d'éosinophiles, entourée d'un infiltrat histiocytaire et éosinophile (**fig. 3B**). L'image histologique "en flammèche" n'est pas spécifique et peut être observée dans de nombreuses autres affections cutanées, notamment piqûres d'insecte, pemphigoïde, prurigo...

Le traitement du syndrome de Wells n'est pas codifié. La corticothérapie locale ou générale (en fonction du nombre de lésions) permet dans la majorité des cas une guérison rapide mais ne prévient pas les récurrences qui peuvent justifier un traitement continu à faible dose. D'autres traitements peuvent être essayés : tacrolimus topique, dapsons, PUVAthérapie, cyclines, ciclosporine, IFN α ... Le traitement des facteurs déclenchants ou de la maladie associée est indispensable le cas échéant.

3. La vascularite cutanée récurrente à éosinophiles

Désormais considérée comme un syndrome anatomoclinique à part entière, la vascularite cutanée à éosinophiles peut être observée au cours de connectivites (lupus) ou de maladies inflammatoires à

médiation immune (polyarthrite rhumatoïde), ou isolément, en l'absence d'atteinte systémique. Il s'agit alors d'un cadre d'attente nécessitant une surveillance clinique et biologique compte tenu de la possibilité d'évolution vers un syndrome hyperéosinophilique [11] ou une granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

Les études ultrastructurales et immunohistochimiques réalisées dans la série initiale étaient en faveur du rôle pathogène des éosinophiles, montrant l'adhérence des éosinophiles aux cellules endothéliales altérées des petits vaisseaux dermiques, ainsi que des dépôts de MBP et d'EDN dans les parois vasculaires. L'aspect clinique est celui de lésions érythématopapuleuses et purpuriques prurigineuses diffuses (**fig. 4**), associées à un angiœdème du visage et des extrémités, et parfois à des lésions urticariennes pouvant faire évoquer le syndrome de Wells.

La maladie évolue par poussées récurrentes, sans facteur déclenchant. Une importante éosinophilie périphérique est constante mais non corrélée à la sévérité de l'atteinte cutanée. L'examen histologique montre un aspect de vascularite nécrosante sans leucocytoclasie, avec



Fig. 4: Vascularite cutanée récurrente à éosinophiles.

nécrose fibrinoïde des petits vaisseaux dermiques et un infiltrat dermique constitué à plus de 90 % d'éosinophiles. C'est la corticothérapie générale itérative ou au long cours à petites doses qui est indiquée; les inhibiteurs de leucotriènes peuvent être une alternative aux corticoïdes.

4. Les syndromes hyperéosinophiliques

Les critères diagnostiques des syndromes hyperéosinophiliques sont les suivants : hyperéosinophilie (> 1500/mm³ à au moins 2 reprises) ou infiltration éosinophilique d'un tissu engendrant des symptômes cliniques en association avec une éosinophilie périphérique, en l'absence d'autre cause identifiable d'éosinophilie (**tableau III**) [12]. La

| Terminologie | Définition | Sous-types |
|---------------------------------------|--|---|
| Éosinophilie sanguine | Éosinophiles > 0,5 x10 ⁹ /L ou 500/mm ³ dans le sang | |
| Hyperéosinophilie | <ul style="list-style-type: none"> ● Éosinophiles > 1,5 x10⁹/L ou 1500/mm³ dans le sang ● Sur 2 prélèvements (séparés d'au moins 1 mois) ● Et/ou hyperéosinophilie tissulaire définie par : <ul style="list-style-type: none"> – éosinophiles > 20 % des cellules dans la moelle osseuse; – infiltration massive par les éosinophiles d'au moins 1 tissu; – nombreux dépôts de protéines issues des granules des éosinophiles dans au moins 1 tissu (quel que soit le nombre d'éosinophiles dans ce tissu). | <ul style="list-style-type: none"> ● Primitive ou clonale ou néoplasique ● Secondaire ou réactionnelle ● De signification indéterminée |
| Syndrome hyperéosinophilique | <ul style="list-style-type: none"> ● Éosinophiles > 1,5 x10⁹/L ou 1500/mm³ dans le sang ● Lésions tissulaires ou dysfonction d'organe liée à l'infiltration par les éosinophiles ● Exclusion de toute autre cause des lésions tissulaires | <ul style="list-style-type: none"> ● Primitif ou clonal ou néoplasique (ou myéloprolifératif) ● Secondaire ou réactionnel (ou lymphoïde) ● Indéterminé ou idiopathique |
| Maladie d'organe liée à l'éosinophile | <ul style="list-style-type: none"> ● Critères d'hyperéosinophilie ● Et lésions ou dysfonction d'un seul organe liées à l'infiltration par les éosinophiles | <ul style="list-style-type: none"> ● Œsophagite à éosinophiles ● Gastroentérite à éosinophiles ● Pneumopathie à éosinophiles ● Dermatoses éosinophiliques ● Cystite à éosinophiles |

Tableau III: Définitions de l'ICOG-EO (International Cooperative Working Group on Eosinophil Disorders).

I Revues générales

compréhension des mécanismes physiopathologiques des syndromes hyperéosinophiliques a permis de distinguer différents variants :

- les SHE primitifs ou clonaux, ou néoplasiques (anciennement appelés myéloprolifératifs) : ils sont rares, d'origine médullaire avec pour chef de file la leucémie chronique à éosinophiles où l'anomalie de la lignée myéloïde résulte d'une délétion sur le chromosome 4q12 responsable d'une activité tyrosine-kinase constitutionnelle et non régulable d'une protéine de fusion FIP1L1-PDGFRa [13];
- les SHE réactionnels ou secondaires (anciennement appelés lymphoprolifératifs) : ils représentent 10-30 % des SHE et sont secondaires à la production d'IL5 par un clone de lymphocytes T pouvant présenter un phénotype aberrant (CD3-CD4+ ou CD3+ CD4-CD8- ou CD3+ CD4+ CD7-) [14-15];
- les SHE indéterminés ou idiopathiques, qui sont les plus fréquents et qui correspondent à des SHE symptomatiques sans argument pour un variant clonal ou lymphoïde;
- les SHE restreints à un organe (le plus souvent tube digestif ou poumon).

Tous les organes peuvent être touchés au cours des SHE, quels que soient les variants. Les manifestations dermatologiques s'observent dans plus de 50 % des cas et sont beaucoup plus fréquentes dans le variant réactionnel ou secondaire, où elles sont souvent inaugurales. Elles sont polymorphes et non spécifiques (**fig. 5**) :

- prurit, urticaire ou angioedème (le syndrome de Gleich ou angioedème cyclique avec éosinophilie peut être considéré comme un variant de syndrome hyperéosinophilique) [16], dermatographisme, lésions papuleuses ou nodulaires érythémateuses et prurigineuses;
- plus rarement : lésions vésiculobulbeuses; ulcérations muqueuses; livédo, nécroses digitales, ulcères des membres inférieurs, purpura vasculaire; érythrodermie; kératodermie palmoplantaire; alopecie et dystrophie unguéale...

Les lésions ulcérées des muqueuses et les complications thrombotiques sont de plus mauvais pronostic car liées au variant clonal ou primitif. L'aspect histologique des lésions cutanées n'est pas spécifique : infiltrat inflammatoire dermique périvasculaire, composé de cel-

lules mononucléées et d'éosinophiles, avec souvent infiltration des parois des vaisseaux sans véritable vasculature, parfois microthrombi cutanés. Le rôle délétère des éosinophiles dans les lésions tissulaires observées au cours des SHE est suggéré par la détection de dépôts de protéines cytotoxiques, telles que l'EPO (peroxydase de l'éosinophile), la MBP et l'EDN, et la mise en évidence en microscopie électronique d'éosinophiles dégranulés au site des lésions cutanées.

Une atteinte cardiaque doit être systématiquement dépistée car elle est la première cause de morbidité et de mortalité des SHE. Elle peut en effet évoluer vers une fibrose endomyocardique avec insuffisance cardiaque terminale. Un électrocardiogramme, un dosage sérique de la troponine et des BNP (peptides natriurétiques de type B) ainsi qu'une échographie cardiaque voire une IRM myocardique sont indispensables pour le dépistage.

Les autres atteintes viscérales sont plus rares :

- bronchopulmonaires avec toux, bronchospasme et infiltrats pulmonaires à la radiographie;
- digestives, essentiellement représentées par des hépatites et par la gastroentérite à éosinophiles, révélée par un syndrome de malabsorption;
- rénales avec insuffisance rénale aiguë ou chronique;
- neurologiques et/ou oculaires, d'origine inflammatoire ou thromboembolique;
- articulaires avec arthralgies inflammatoires.

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou un TEP-scan sont prescrits lors du bilan initial pour rechercher des adénopathies et une splénomégalie (en faveur du variant clonal ou primitif), et des lésions viscérales asymptomatiques. Les biopsies d'organes sont réalisées sur signes d'appel. Le diagnostic du variant du SHE est fondamental puisqu'il condi-



Fig. 5 : Atteinte cutanée des syndromes hyperéosinophiliques. **A :** éruption eczématiforme généralisée; **B :** prurigo excorié.

tionne la prise en charge thérapeutique et le pronostic (**tableau IV**).

La règle actuelle est de traiter systématiquement :

- tous les malades symptomatiques, quel que soit le variant de SHE ;
- les malades porteurs d'un SHE clonal, même asymptomatiques ;
- les malades ayant une échographie cardiaque anormale, même asymptomatiques.

L'imatinib mésylate, inhibiteur de tyrosine kinase, a considérablement amélioré le pronostic du variant primitif du SHE avec transcrite de fusion FIP1L1-PDGFR4, en permettant le contrôle de l'évolution hématologique avec disparition des anomalies cytogénétiques. Une faible dose d'imatinib (100 à 400 mg par jour) est en général suffisante pour obtenir et maintenir la rémission clinique et moléculaire [17].

Dans le variant réactionnel, le traitement de première intention est la corti-

POINTS FORTS

- L'augmentation du nombre d'éosinophiles dans le sang (éosinophilie si $> 500/\text{mm}^3$ et hyperéosinophilie si $> 1\,500/\text{mm}^3$) et/ou dans la peau est une situation très fréquente pour le dermatologue.
- Il faut distinguer les dermatoses associées à une éosinophilie sanguine et/ou tissulaire des dermatoses dites éosinophiliques qui n'appartiennent à aucun autre cadre nosologique.
- Le spectre des dermatoses éosinophiliques comprend principalement les folliculites pustuleuses à éosinophiles, le syndrome de Wells, la vascularite récurrente à éosinophiles et les syndromes hyperéosinophiliques, avec de nombreuses formes de passage et de chevauchement entre ces entités.
- Les signes dermatologiques sont très fréquents et peuvent être les premiers signes de la maladie.
- En cas d'hyperéosinophilie, le dermatologue doit avoir le réflexe de vérifier systématiquement l'absence d'atteinte cardiaque par la prescription d'un dosage des enzymes cardiaques, d'un ECG et d'une échographie cardiaque.
- Pour le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des syndromes hyperéosinophiliques, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) est proposée par le CEREO tous les mois en visioconférence.

| Examens sanguins à demander en première intention devant un syndrome hyperéosinophilique inexpliqué | Résultats attendus | Commentaires |
|--|--|--|
| Dosage tryptase et vitamine B12 | Augmenté dans SHE clonal (ou myéloïde) | Marqueur de syndrome myéloprolifératif |
| Immunophénotypage lymphocytaire | Détection de clone T aberrant circulant : CD3-CD4+ ou CD3+CD4+CD7- ou CD3+CD4-CD8-TCR+ Dans SHE réactionnel | Dans un laboratoire "entraîné" Interprétation en fonction du pourcentage de cellules détectées, de l'âge du patient et de la détection d'une clonalité T |
| Étude du réarrangement du TcR par PCR | Réarrangement clonal dans SHE réactionnel (ou lymphoïde) | Inconstant dans SHE et non spécifique |
| Examens à demander en 2 ^e intention (si besoin sur avis CEREO) | | |
| Recherche du transcrite de fusion FIP1L1-PDGFR4 par RT-PCR | Présent dans SHE clonal (ou myéloïde) FIP1L1 PDGFR4+ | Surtout si homme et présence de signes cliniques (altération de l'état général, adénopathies, splénomégalie...) et biologiques (tryptase et vitamine B12 sériques élevées) évocateurs d'un processus myéloprolifératif |
| Recherche de réarrangements géniques impliquant PDGFR4, PDGFRB et FGFR1 par hybridation <i>in situ</i> (FISH) sur sang ou moelle | Présent dans SHE clonal (ou myéloïde) FIP1L1 PDGFR4+ | Si étude en PCR douteuse |
| Recherche d'autres mutations géniques (JAK2, BCR-ABL, panel NGS) | Détection d'autres mutations impliquées dans les syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques | En cas de bilan négatif devant une hyperéosinophilie d'allure clonale |
| Dosage d'interleukine 5 (IL5) intracellulaire | Augmentation de la production d'IL5 | En cas de population lymphocytaire T à taux douteux, interprétation difficile |

Tableau IV : Examens recommandés pour l'exploration d'un syndrome hyperéosinophilique inexpliqué. Il faudra – quel que soit le diagnostic retenu – détecter une atteinte d'organe par infiltration éosinophilique *via* la recherche de signes d'appel à l'interrogatoire, un examen clinique complet et des examens complémentaires systématiques (notamment ECG, dosage des enzymes cardiaques et échographie cardiaque) ou orientés en fonction des points d'appel.

I Revues générales

cothérapie orale, dont la posologie (de 20 mg/jour à 1 m/kg/jour) doit être adaptée à la clinique et à l'éosinophilie sérique. Il est recommandé de réaliser un déparasitage systémique avant l'instauration des corticoïdes systémiques, car les examens sérologiques et parasitologiques des selles peuvent être faussement négatifs. Il n'y a pas de recommandation validée mais le CEREO recommande albendazole 2 cp/jour pendant 14 jours + praziquantel 1 cp (+ ivermectine 200 mg/kg si le patient a séjourné en zone d'endémie pour l'anquilulose) [18].

En cas d'échec des corticoïdes et/ou de corticorésistance et/ou à visée d'épargne cortisonique, d'autres traitements peuvent être proposés si besoin après concertation auprès du CEREO : interféron pégylé, hydroxyurée, thérapie anti-IL5 [19] ou anti-IL5 récepteur [20]. Dans les SHE indéterminés, une corticothérapie orale sera prescrite en première intention, relayée par l'imatinib mésylate en cas d'échec. Le traitement de fond des SHE est complété par le traitement symptomatique des manifestations dermatologiques (corticothérapie locale, PUVAthérapie en cas de lésions étendues prurigineuses) et la prise en charge des complications cardiovasculaires dont le risque est particulièrement élevé dans le SHE primitif.

BIBLIOGRAPHIE

1. KANDA A, YASUTAKA Y, VAN BUI D *et al.* Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: Is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander? *Biol Pharm Bull*, 2020;43:20-30.
2. DELAPORTE E. Du syndrome de Wells à la "maladie éosinophilique". *Ann Dermatol Venerol*, 200;128:207-211.
3. LEIFERMAN KM, PETERS MS. Eosinophil-related disease and the skin. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;6:1462-1482.
4. NOMURA T, KATOH M, YAMAMOTO Y *et al.* Eosinophilic pustular folliculitis: A proposal of diagnostic and therapeutic algorithms. *J Dermatol*, 2016;43:1301-1306.
5. LAM CHAM KEE HX, CHARRA-BRUNAUD C, CUNY JF *et al.* Case report of EPPER Syndrome (eosinophilic polymorphic pruritic eruption associated with radiotherapy) in a patient treated against endometrial cancer. *Cancer Radiother*, 2013;17:54-57.
6. HERNÁNDEZ-MARTÍN Á, NUÑO-GONZÁLEZ A, COLMENERO I *et al.* Eosinophilic pustular folliculitis of infancy: a series of 15 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:150-155.
7. ESPANA A, SANZ ML, SOLA J *et al.* Wells' syndrome (eosinophilic cellulitis): correlation between clinical activity, eosinophil levels, eosinophil cation protein and interleukin-5. *Br J Dermatol*, 1999;140:27-30.
8. CANONNE D, DUBOST-BRAMA A, SEGARD M *et al.* Wells' syndrome associated with recurrent giardiasis. *Br J Dermatol*, 2000;143:425-427.
9. SMITH SM, KIRACOFÉ EA, CLARK LN *et al.* Idiopathic hypereosinophilic syndrome with cutaneous manifestations and flame figures: A spectrum of eosinophilic dermatoses whose features overlap with Wells' syndrome. *Am J Dermatopathol*, 2015;37:910-914.
10. EL-KHALAWANY M, AL-MUTAIRI N, SULTAN M *et al.* Eosinophilic annular erythema is a peculiar subtype in the spectrum of Wells syndrome: a multicentre long-term follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2013;27:973-979.
11. LEFÈVRE G, LEURS A, GIBIER JB *et al.* "Idiopathic eosinophilic vasculitis": another side of hypereosinophilic syndrome? A comprehensive analysis of 117 Cases in asthma-free patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020;8:1329-1340.
12. KAHN JE, GROH M, LEFÈVRE G. (A critical appraisal of) classification of hypereosinophilic disorders. *Front Med (Lausanne)*, 2017;4:216.
13. COOLS J, DEANGELO DJ, GOTLIB J *et al.* A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*, 2003;348:1201-1214.
14. COGAN E, SCHANDENÉ L, CRUSIAUX A *et al.* Brief report: clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*, 1994;330:535-538.
15. LEFÈVRE G, COPIN MC, STAUMONT-SALLÉ D *et al.* The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4+ aberrant T-cell phenotype. *Medicine (Baltimore)*, 2014;93:255-266.
16. KHOURY P, HEROLD J, ALPAUGH A *et al.* Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) is a multilineage cell cycling disorder. *Haematologica*, 2015;100:300-307.
17. ROHMER J, COUPEAU-CHARDON A, TRICHEREAU J *et al.* Epidemiology, clinical picture and long-term outcomes of FIP1L1-PDGFRAPositive myeloid neoplasm with eosinophilia: Data from 151 patients. *Am J Hematol*, 2020;95:1314-1323.
18. www.cereo.fr
19. ROUFOSSE FE, KAHN JE, GLEICH GJ *et al.* Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:461-467.
20. LI KUANG FL, LEGRAND F, MAKIYA M *et al.* Benralizumab for PDGFRA-Negative Hypereosinophilic Syndrome. *N Engl J Med*, 2019;380:1336-1346.

L'auteur déclare être consultante et investigatrice pour AstraZeneca.