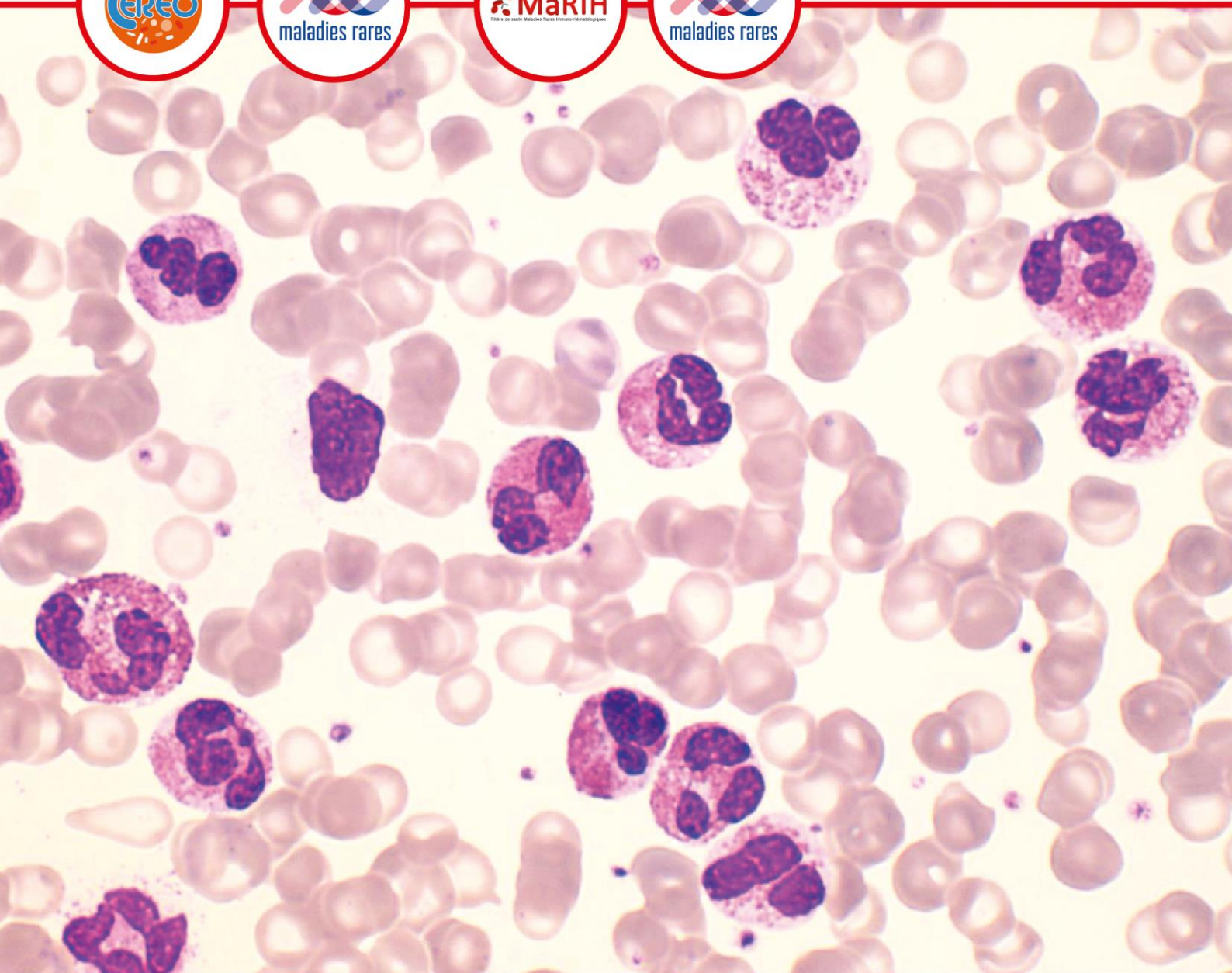


HYPERÉOSINOPHILIES ET SYNDROMES HYPERÉOSINOPHILIQUES

PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS SYNTHÈSE À DESTINATION DU MÉDECIN TRAITANT

Ce protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a été coordonné par le Dr Matthieu GROH, le Dr Guillaume LEFEVRE et le Pr Jean-Emmanuel KAHN, sous l'égide du Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques (CEREO) et de la Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MaRIH).



Sommaire

| | |
|--|---|
| Sommaire | 2 |
| Synthèse à destination du médecin traitant | 3 |
| 1. Evaluation initiale | 3 |
| 2. Prise en charge thérapeutique..... | 4 |
| 3. Grossesse | 6 |
| 4. Enfants | 6 |
| 5. Suivi | 6 |
| 6. Informations utiles..... | 8 |
| Informations destinées aux professionnels de santé | 8 |
| Informations destinées aux patients | 8 |

Synthèse à destination du médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) – Hyperéosinophilies et Syndromes Hyperéosinophiliques disponible sur les sites www.has-sante.fr et www.cereo.fr.

Les syndromes hyperéosinophiliques (SHE) sont définis par une hyperéosinophilie (HE) sanguine $\geq 1500/\text{mm}^3$ et/ou tissulaire d'évolution prolongée (>1 mois) associée à des dommages tissulaires (quels qu'ils soient) en rapport avec la toxicité des éosinophiles.

Il s'agit d'une entité hétérogène qui comprend notamment :

- **Les SHE clonaux** (ou néoplasiques), dont la leucémie chronique à éosinophiles liée à la délétion 4q12 responsable de la fusion *FIP1L1-PDGFR*A.
- **Les SHE réactionnels** (secondaires) causés par une infection parasitaire, une prise médicamenteuse, une maladie inflammatoire ou néoplasique. Parmi les SHE réactionnels, on distingue également les **SHE lymphoïdes**, secondaires à la présence d'une lympho-prolifération T de bas grade et de phénotype aberrant (généralement CD3-CD4+).
- **Les SHE idiopathiques**. En effet, malgré un bilan étiologique exhaustif large, près de 3/4 des SHE restent d'origine indéterminée.

Les situations concernées par ce PNDS sont les SHE, tous types confondus, incluant les maladies à éosinophiles localisées à un organe (à l'exception de l'œsophagite à éosinophiles et de l'asthme hyperéosinophilique).

1. Evaluation initiale

Le spectre des SHE regroupe des pathologies hétérogènes dont la prise en charge nécessite une évaluation multidisciplinaire adaptée à chaque patient. En fonction de la complexité du cas, celle-ci est réalisée par :

- Le médecin généraliste ou le pédiatre.
- Les médecins spécialistes impliqués dans la prise en charge des différentes manifestations cliniques.
- Les centres de référence et/ou les centres de compétences et/ou les centres partenaires impliqués dans le Centre de Référence des SHE (CEREO) (**Annexe 1**).

Les objectifs du bilan d'évaluation initial sont de :

- Chercher les principales causes « classiques » (parasitoses, médicaments...) pouvant engendrer une HE/SHE, à l'aide d'une démarche diagnostique individuelle circonstanciée, puis réaliser les explorations spécialisées en cas d'HE inexpliquée (consultation spécialisée).

- Dépister les principales atteintes d'organes pouvant compliquer une HE et en préciser le cas échéant la gravité.
- Ecarter les diagnostics différentiels (toute dysfonction d'organe associée à une HE n'est pas forcément la conséquence de l'HE elle-même).
- Poser les indications thérapeutiques, en tenant compte des comorbidités susceptibles d'influencer le pronostic ou la tolérance des traitements et du consentement éclairé du patient.

De manière générale :

- Le diagnostic de SHE doit être évoqué devant toute HE sanguine $\geq 1500/\text{mm}^3$ et/ou tissulaire associée à une dysfonction d'organe. Les manifestations cliniques sont diverses mais les atteintes dermatologiques, respiratoires et digestives sont les plus fréquentes ; les atteintes cardiaques et thrombotiques sont plus rares mais plus graves.
- Tout patient présentant une HE $>1500/\text{mm}^3$ doit bénéficier d'un bilan étiologique et du retentissement de l'HE minimal tel que détaillé dans l'**Encadré 4**. Les autres investigations (synthétisées dans l'**Encadré 9**) sont guidées par les données de l'examen clinique ainsi que par le type de SHE (telles que détaillées dans le paragraphe 4.5.2).
- Bien qu'il existe quelques symptômes préférentiels (exemples : atteinte cardiaque au cours des SHE clonaux, angioœdèmes et manifestations articulaires au cours des SHE lymphoïdes), toutes les manifestations cliniques d'un SHE sont possibles et ce quel que soit le mécanisme physiopathologique sous-jacent à l'HE.
- L'infiltrat tissulaire à éosinophiles faisant partie intégrante de la définition d'un SHE, une preuve histologique ou cytologique (lavage broncho-alvéolaire par exemple) est toujours souhaitable. Néanmoins, si un infiltrat tissulaire à éosinophiles n'est pas objectivable (biopsie trop invasive, corticothérapie déjà instaurée...), le diagnostic de SHE peut également être retenu par défaut quand tous les critères suivants sont présents : HE sanguine, atteinte d'organe compatible avec un SHE (avec notamment l'absence de diagnostic différentiel) et parallélisme d'évolution entre l'atteinte d'organe et l'HE sanguine.

2. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est généralement multidisciplinaire, éventuellement en lien avec un centre de référence et/ou de compétence du CEREO (**Annexe 1**).

Les types de traitements, leurs modalités (traitements courts versus prolongés) et leurs objectifs (normalisation de la NFS versus contrôle des symptômes tout en tolérant un certain niveau d'éosinophilie persistante) est fonction du type de SHE, de la sévérité de la maladie, du

risque de rechute, ainsi que du terrain (âge, comorbidités éventuelles). Un algorithme général de prise en charge des SHE est proposé en **Figure 1**.

Le traitement des SHE repose essentiellement :

- Pour les SHE clonaux : le plus souvent sur les inhibiteurs de tyrosine kinase (notamment l'imatinib) et l'hydroxycarbamide.
- Pour les SHE réactionnels et idiopathiques : sur la corticothérapie (topique et/ou systémique), l'interféron alfa-2a et l'hydroxycarbamide.

A la suite de deux essais thérapeutiques ayant démontré la supériorité du mépouzumab (anticorps monoclonal humanisé IgG1 kappa ciblant l'IL-5) par rapport au placebo (à la fois en termes de réduction du nombre de rechutes cliniques, mais aussi d'épargne cortisonique), cette molécule dispose d'une AMM européenne depuis novembre 2021. Une demande d'étude des conditions de remboursement auprès de la HAS est en cours.

En cas d'échec des traitements habituels et/ou en cas de recours à une biothérapie, l'avis de la RCP nationale du CEREO peut être pris pour orienter la prise en charge et la prescription de traitements de 2^{ème} ligne.

D'autres traitements sont associés en fonction des atteintes observées et de l'évolution. Il peut s'agir :

- D'une anticoagulation curative en cas de manifestation thrombotique consécutive à l'HE ou de cardiopathie à risque emboligène, ou préventive en cas d'HE massive, par exemple.
- De traitements préventifs de certaines complications iatrogènes (notamment les infections, l'ostéoporose cortico-induite, les maladies cardio-vasculaires).
- D'interventions chirurgicales (en cas de fibrose endomyocardique évoluée par exemple).

Certaines manifestations cliniques graves notamment cardiaques (myocardite, thromboses intra-cavitaires avec manifestations emboliques périphériques ou cérébrales, spasme coronarien), détresse respiratoire aiguë (asthme aigu grave, pneumopathie hypoxémiante), ou thrombotiques (veineuses ou artérielles) requièrent la mise en place d'un traitement urgent combinant différentes classes de traitement à visée anti-éosinophilique utilisées de manière séquentielle (détaillé dans la Figure 3), sans attendre les résultats du bilan étiologique de l'HE.

En outre, l'information et l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage font partie intégrante de la prise en charge.

Enfin, tous les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients.

3. Grossesse

Des HE et SHE sont parfois diagnostiqués au cours de la grossesse et le post-partum, voire se répètent d'une grossesse à l'autre sans que les mécanismes ne soient compris aujourd'hui. La démarche diagnostique initiale doit être celle de toute HE ou de tout SHE et doit être associée à la recherche de complications d'organes (cardiaque, notamment). De manière générale, un avis doit être pris au moindre doute auprès d'un centre expert en cas d'HE inexpliquée ou de complication d'organe survenant au cours de la grossesse.

Par ailleurs, une attention particulière sera portée aux médicaments du SHE potentiellement fœtotoxiques ou tératogènes, comme l'hydroxycarbamide et l'imatinib. Chez l'homme avec un projet de paternité, une exposition paternelle à certains médicaments peut aussi contre-indiquer provisoirement le projet de grossesse.

4. Enfants

Des HE et SHE sont parfois diagnostiqués chez l'enfant. La démarche diagnostique initiale doit être celle de toute HE ou tout SHE et être associée à la recherche de complications d'organes (notamment cardiaque). Devant une HE inexpliquée, une hémopathie maligne (leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloïde, lymphome de Hodgkin) devra être écartée en cas de grande HE (ex : $> 10\ 000/\text{mm}^3$) et/ou en cas d'anomalie(s) associée(s) de l'hémogramme, de splénomégalie, de cortico-résistance initiale. De manière exceptionnelle, certaines causes génétiques peuvent être responsables d'HE ou SHE de l'enfant en bas âge, en particulier certains déficits immunitaires congénitaux. Un arbre généalogique doit être réalisé à ce dessein. Enfin, compte tenu du terrain et du caractère chronique des SHE, une attention particulière devra être portée sur les conséquences potentielles de la maladie ou des traitements sur le développement, la nutrition et la croissance/puberté de l'enfant.

5. Suivi

Les objectifs du suivi sont multiples :

- Surveiller l'efficacité des traitements du SHE, dont l'appréciation est guidée par l'évolution des symptômes et le taux d'éosinophiles circulants.
- Dépister les autres atteintes d'organe potentielles en lien avec une HE persistante.
- Dépister et traiter précocement les rechutes, qu'elles touchent un organe préalablement atteint ou un nouveau.
- Evaluer les facteurs éventuels de mauvaise observance thérapeutique et tenter de les corriger.
- Limiter, dépister, puis le cas échéant prendre en charge précocement les complications potentielles liées au traitement et en particulier le retentissement staturo-pondéral chez l'enfant.

- Limiter, dépister, puis le cas échéant prendre en charge précocement les séquelles liées à la maladie.
- Evaluer le retentissement psychologique, familial, scolaire et socioprofessionnel de la maladie et en limiter les conséquences.

Le rythme de surveillance est adapté à l'ancienneté du diagnostic et à la gravité de la maladie. Un rythme de 2 consultations spécialisées par an est généralement suffisant lorsque la maladie est bien contrôlée.

Le socle du suivi consiste en un examen clinique complet, associé au suivi trimestriel de la NFS (voire plus, si indiqué). Le cas échéant, cette surveillance clinique et biologique pourra être complétée par la réalisation d'autres examens complémentaires (radiologiques, endoscopiques...) ciblés en fonction des manifestations cliniques en lien avec le SHE ou du type de SHE (avec notamment une surveillance régulière moléculaire et/ou cytogénétique selon l'existence et le type de réarrangement en cas de SHE clonal).

Le taux d'éosinophiles sanguins étant un marqueur relativement fiable de l'évolution de la maladie, il n'est pas recommandé de renouveler les examens invasifs ou de majorer le traitement de fond en l'absence d'HE sanguine.

En cas de persistance d'une HE sanguine $> 1500/\text{mm}^3$ (contexte d'abstention thérapeutique ou rémission partielle sous traitement), des explorations cardiaques (dosage de troponine, BNP et réalisation d'une échographie cardiaque trans-thoracique) annuelles sont recommandées, même en l'absence de tout symptôme, en raison du risque d'atteinte paucisymptomatique. La réalisation d'une IRM cardiaque n'est pas systématique mais sera discutée au cas par cas sur point d'appel (clinique, biologiques et/ou échocardiographique) ainsi que chez les patients présentant une HE/SHE clonale (en raison du risque plus élevé de fibrose endomyocardique).

6. Informations utiles

Informations destinées aux professionnels de santé

CEREO – Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques, www.cereo.fr

MARIH – Filière de santé des maladies rares immuno-hématologiques, www.marih.fr

Orphanet, www.orpha.net

IES – International Eosinophil Society, www.eosinophil-society.org

CEREMAST – Centre de référence des mastocytoses, <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ceremast/>

CRAT – Centre de Référence sur les agents Tératogènes, www.lecrat.fr

Centre de Référence des maladies pulmonaires rares, www.maladies-pulmonaires-rares.fr

FIM – France Intergroupe Syndromes Myéloprolifératifs, www.fim-asso.fr

GBMHM – Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémapathies Malignes, www.gbmhm.fr

GFCH – Groupe Français de Cytogénétique Hématologique,

http://atlasgeneticsoncology.org/Associations/GFCH_fr

GFEV – Groupe Français d'Etude des Vascularites, <https://www.vascularites.org/>

GFGHNP – Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie

et Nutrition Pédiatriques, <https://www.gfhgnp.org/>

SHIP – Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique, www.sitedelaship.fr/

Informations destinées aux patients

CEREO – Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques, www.cereo.fr

APIMEO – Association Pour Information sur les Maladies à EOsinophiles, www.apimeo.org

MARIH – Filière de santé des maladies rares immuno-hématologiques, www.marih.fr

Alliance maladies rares, www.alliance-maladies-rares.org

EURORDIS – Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares

Maladies Rares Info Services, www.maladiesraresinfo.org

Annuaire ETP (Education Thérapeutique du Patient) <https://etp.maladiesrares.com>

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr