Parcours de soins pour le Syndrome Hyperéosinophilique (SHE)

Qu'est-ce qu'un éosinophile ?

L'éosinophile est un genre de globule blanc qui est normalement peu présent dans la sang ; il représente moins de 5% des globules blancs circulants chez les personnes en bonne santé. En valeur absolue, le taux normal est inférieur à 500/mm^3 (microlitre), ou encore 0.5 x10^9/L.

Les éosinophiles sont impliqués dans certaines formes d'allergie et dans la défense contre certains types de parasites. Dans ces situations, on peut voir le nombre d'éosinophiles augmenter dans la prise de sang.

- *Allergies :* On distingue l'atopie et les allergies aux médicaments.

L'atopie est définie par une sensibilité anormale à des éléments qui se trouvent dans l'environnement, par exemple des pollens, des acariens, des poils de chat. Cliniquement, cela peut se traduire par différentes manifestations allergiques : une rhinite allergique (éternuements, nez bouché ou qui coule), une conjonctivite allergique (yeux qui chatouillent), de l'asthme (gène et/ou des sifflements quand on respire, toux), et des problèmes de peau (eczéma, urticaire, gonflement). Le nombre d'éosinophiles dans le sang est généralement légèrement augmenté par rapport à la normale.

Les médicaments peuvent provoquer des réactions de type allergique chez des personnes prédisposées. Il y a beaucoup de symptômes possibles en cas d'allergie médicamenteuse, mais parfois cela ne s'accompagne d'aucun symptôme. Parmi les symptômes, les plus fréquents concernent la peau : éruption, démangeaisons. Le niveau d'augmentation des éosinophiles sanguins par rapport à la normale est très variable. Dans certains cas cela peut augmenter beaucoup ; on parle alors d'hyperéosinophilie (voir plus bas).

- *Parasites :*

Ce sont principalement les parasites de la famille des helminthes (les « vers ») qui peuvent causer une augmentation des éosinophiles. Quelques exemples incluent : Toxocara Canis ou Catis, Ascaris Lumbricoides, et Strongyloides Stercoralis. Certains parasites de cette famille sont présents en Belgique; d'autres ne s'attrapent que si on voyage dans des pays où ils sont présents (souvent des pays tropicaux). Le niveau d'augmentation des éosinophiles sanguins par rapport à la normale est très variable. Dans certains cas cela peut augmenter beaucoup ; on parle alors d'hyperéosinophilie (voir plus bas).

Qu'est-ce que l'hyperéosinophilie ?

On parle d'hyperéosinophilie sanguine lorsque le nombre d'éosinophiles sanguins s'élève au-dessus de 1500/mm^3 (microlitre), ou encore 1.5 x10^9/L (soit 3 fois la limite supérieure de la normale), et ce après confirmation sur une deuxième prise de sang.

Cette anomalie à la prise de sang nécessite qu'on s'y intéresse, et ce pour deux raisons :

1. C'est parfois un indice qu'il existe une maladie qui devrait être traitée (par exemple une infection parasitaire ou un cancer).

2. Les éosinophiles peuvent causer des dégâts s'ils restent longtemps élevés. Les éosinophiles peuvent en effet pénétrer dans différents tissus et organes, et les abîmer en libérant des molécules toxiques autour d'eux. Les organes le plus souvent atteints en cas d'hyperéosinophilie sont la peau, les poumons et l'intestin. Le cœur, les parois des vaisseaux sanguins, et le cerveau sont moins souvent atteints, mais lorsqu'ils le sont, les conséquences peuvent être graves. D'autres organes peuvent aussi être concernés mais c'est plus rare.

Qu'est-ce que le syndrome hyperéosinophilique ?

Le syndrome hyperéosinophilique (SHE) est une maladie rare caractérisée par l'existence d'une hyperéosinophilie persistante qu'on ne s'explique pas (après avoir recherché une infection parasitaire, une allergie, un cancer) associée à des dégâts causés par les éosinophiles dans un ou plusieurs organes.

Bien que les éosinophiles puissent causer des dégâts dans le cadre d'une infection parasitaire, d'une allergie médicamenteuse ou d'un cancer chez certains patients, le terme « syndrome hyperéosinophilique » est utilisé ici seulement lorsque ces maladies ont été écartées comme cause de l'hyperéosinophilie.

Il existe plusieurs sous-types de SHE, appelés « variants », qui doivent être recherchés pour une prise en charge et un suivi adaptés. Ils sont au nombre de 3 : variants myéloïde, lymphoïde, et familial. Si aucun de ces variants n'est retrouvé, on parle de SHE idiopathique ; c'est de loin la situation la plus fréquente (environ 80% des cas).

- Dans le variant myéloïde, les éosinophiles sont augmentés car il existe une mutation génétique (anomalie acquise dans un gène) qui favorise leur croissance. Ceci s'apparente à une forme de leucémie, qui dans la plupart des cas est de très bon pronostic et même guérissable avec un médicament qu'on prend par la bouche. Le variant myéloïde sera retrouvé dans <10% des cas de SHE.
- Dans le variant lymphoïde, les éosinophiles sont augmentés car d'autres globules blancs (appelés lymphocytes) sont déréglés et produisent un facteur de croissance pour les éosinophiles. Le variant lymphoïde sera retrouvé dans environ 10% des cas de SHE.
- Dans le variant familial, les éosinophiles sont augmentés suite à une mutation génétique (cette fois-ci héritée, et non acquise) qui favorise leur développement. Ce variant est rarissime ; seules quelques familles sont décrites dans le monde.

La prise en charge du SHE vise à rechercher la présence d'un des variants qui nécessiterait un suivi et un traitement spécifiques, à déterminer quels sont les organes atteints par la maladie, et, si nécessaire, à introduire un traitement permettant de réduire le nombre d'éosinophiles pour soigner les atteintes d'organes et prévenir l'apparition de nouvelles complications de la maladie.

Avant et pendant la première consultation

Les patients peuvent être adressés à notre centre par leur médecin généraliste, un autre spécialiste ou un clinicien de notre hôpital. Si le médecin qui réfère le patient prend contact avec notre centre (par téléphone ou courriel par exemple), le patient est pris en charge dans les meilleurs délais, compte tenu de l'urgence de la situation clinique. Pour tout situation critique, grave, aigüe, une hospitalisation dans le service de médecine interne sera proposée. Dans les autres situations, le patient sera intercalé dans l'agenda de consultation d'un des membres de l'équipe experte.

Il arrive aussi qu'un patient sans hyperéosinophilie connue se présente au service des urgences pour un ou des symptôme(s) par ses propres moyens, et qu'on y décèle une hyperéosinophilie pour la première fois. Le service d'urgence contacte alors le service de médecine interne pour être mis en relation avec un des membres de l'équipe afin de gérer au mieux la prise en charge urgente.

Il existe une équipe composée de plusieurs médecins internistes formés à la prise en charge du SHE. Cette équipe est en communication étroite avec une équipe multidisciplinaire relevant de différentes spécialités de la médecine, qui seront éventuellement impliqués pour rechercher si la maladie impacte l'organe qui les concerne et/ou pour la prise en charge de ces éventuelles complications relevant de leur expertise.

Parfois les patients sont adressés dès qu'une augmentation du taux d'éosinophiles sanguins a été constaté, et parfois ils sont adressés alors qu'une investigation des causes possibles de cette hyperéosinophilie a déjà été menée mais n'a pas abouti à un diagnostic.

Avant ou pendant la première consultation, l'équipe examine les analyses sanguines antérieures pour savoir quand les éosinophiles ont commencé à augmenter, les rapports médicaux, les résultats des examens déjà

réalisés (par exemple des résultats d'imagerie, de biopsies), et les traitements antérieurs, lorsqu'ils sont disponibles.

Bilan diagnostique

Le bilan diagnostique est adapté à chaque patient. L'objectif est de distinguer le SHE des autres causes d'hyperéosinophilie, et d'identifier un éventuel variant (ou sous-type) de la maladie.

Dans tous les cas, il commence avec un examen clinique approfondi et attentif, comprenant une anamnèse (questions sur les symptômes, les voyages, l'historique médical complet, les traitements pris…) et un examen physique.

Le médecin demandera ensuite des examens complémentaires pour

- rechercher une cause fréquente d'hyperéosinophilie si cela n'a pas encore été fait ou si les analyses déjà faites n'apportent pas une certitude suffisante sur l'absence de ces causes
- rechercher s'il existe une forme particulière de la maladie (on parle de « variants » du SHE)
- déterminer quels sont les organes atteints par la maladie.

Une fois les causes fréquentes d'hyperéosinophilie écartées, le bilan demandé peut comprendre des analyses sanguines de différentes sortes, notamment des marqueurs de souffrance de certains organes, une analyse plus poussée des cellules immunitaires, des tests génétiques ou moléculaires. Chez presque tous les patients, quels que soient les symptômes, un bilan cardiaque sera demandé car une atteinte cardiaque débutante ne s'accompagne généralement pas (encore) de symptômes (échographie du cœur, électrocardiogramme). Pour les autres organes, des évaluations spécifiques seront demandés si les symptômes indiquent qu'ils pourraient être atteints (radiographies et scanners, scintigraphies, pet scan, tests respiratoires, etc). Dans certains cas, les prélèvements biopsiques effectués dans un autre hôpital peuvent être acheminés vers et analysés dans notre centre.

Dans la majorité des cas le bilan diagnostique peut se faire en ambulatoire (en consultation) et ne nécessite pas d'hospitalisation. Les indications d'hospitalisation sont par exemple : une insuffisance cardiaque, un état de détresse respiratoire, un tableau neurologique central (atteinte du cerveau, par exemple une thrombose ou une confusion). Il faut souvent plusieurs consultations pour arriver à un diagnostic définitif et connaitre le bilan des complications de la maladie.

Discussion du diagnostic et du plan de traitement

Les dossiers nouveaux et/ou complexes sont discutés en équipe (au minimum les membres de l'équipe experte, et si nécessaire en équipe multidisciplinaire) afin de confirmer le diagnostic, de compléter éventuellement les examens complémentaires, et de définir un plan de suivi et de traitement individualisés. Le traitement dépend du variant de SHE, des organes atteints, de la gravité des symptômes, ainsi que de la réponse et de la tolérance du patient aux traitements antérieurs.

Traitement et suivi

Certains patients nécessitent uniquement une surveillance étroite, tandis que d'autres requièrent un traitement pour contrôler le taux d'éosinophiles et prévenir ou traiter les dégâts d'organes. Ce traitement peut être continu ou se faire par cures, en fonction de la façon dont les symptômes s'expriment dans le temps. En effet, chez certains patients, la maladie évolue par poussées, tandis que pour d'autres, les symptômes sont continus tant qu'on n'a pas commencé un traitement.

Les traitements prescrits peuvent inclure des corticostéroïdes, des traitements immunosuppresseurs, immuno-modulateurs, cytotoxiques, et des biothérapies, selon la situation.

- Corticostéroïdes : Selon le type de complications et leur gravité, les corticostéroïdes peuvent être donnés par application locale (crème pour la peau, inhalé, intranasal, cachets à libération digestive), par la bouche, ou par voie intraveineuse. La dose utilisée dépend aussi des complications.
- Immunosuppresseurs : Ceux-ci incluent des médicaments utilisés pour d'autres maladies immunes (par ex. maladies auto-immunes), tels que le Cellcept, le Ledertrexate, le Neoral, le Jakavi. Ils sont pris par la bouche.
- Cytotoxiques : Il s'agit de médicaments ayant un effet destructeur sur les globules blancs dans la moëlle, tel que l'Hydrea, également pris par la bouche.
- Immuno-modulateurs : Il s'agit de l'Interféron-alpha, qui modifie le fonctionnement de certaines cellules immunes pour réduire l'inflammation éosinophilique, sans diminuer l'immunité. Cet agent n'est actuellement pas disponible en Belgique pour traiter le SHE.
- Biothérapies : Il s'agit de médicaments plus récents, qui consistent en des anticorps dirigés contre les éosinophiles ou leur facteur de croissance principal (l'interleukine-5), et qui se donnent par injections sous-cutanées une fois par mois. Seul le Nucala est disponible actuellement ; le Fasenra est en cours d'examen pour les conditions de remboursement en Belgique. Ces deux molécules ont été montrées efficaces dans des études cliniques contre placebo (ce n'est pas le cas des autres agents énumérés ci-dessus), et sont bien tolérées.

Très rarement, notamment en cas de certaines atteintes cardiaques ou vasculaires, une solution chirurgicale sera nécessaire, en parallèle avec le traitement de l'hyperéosinophilie avec les molécules ci-dessus.

L'équipe proposera le traitement jugé le plus approprié dans la situation de chaque patient, et évaluera ensuite la réponse au traitement (son efficacité) et les effets secondaires éventuels (sa tolérance).

Selon le traitement choisi, il est parfois nécessaire de le compléter avec certains suppléments (exemple : calcium et vitamine D si corticostéroïdes) ou certains vaccins (exemple : éventuelle vaccination pour prévenir le zona si traitement par Jakavi).

Les consultations de suivi sont planifiées en fonction de l'activité de la maladie, de l'atteinte des organes et de la réponse au traitement. Lors du suivi, l'équipe surveille les symptômes, le taux d'éosinophiles, l'évolution des atteintes organiques et les éventuels effets indésirables liés au traitement. Typiquement, le suivi est assez rapproché au début (quelques semaines entre 2 visites), jusqu'à stabilisation de la maladie et du traitement. L'intervalle entre les consultations augmente ensuite progressivement (3 puis 4 puis 6 mois) tant que la situation reste stable.

Soutien, information, éducation thérapeutique

Les patients reçoivent des explications sur leur maladie, les résultats des examens réalisés, et les options de traitement proposées. S'ils le souhaitent, ils peuvent être orientés vers des sources d'information fiables et des groupes de soutien pour les patients atteints de maladies éosinophiliques rares. Il n'y a pas de groupe formel en Belgique, mais il en existe à l'étranger (anglophones : en Amérique du Nord et au Royaume Uni ; francophone : en France) et il existe un forum de patients sur facebook. La nécessité d'un éventuel soutien psychologique est évaluée dans le cadre des consultations, et fait partie de l'interrogatoire de routine. Lorsque le patient en exprime le besoin, nous avons un psychologue parmi les membres de l'équipe multidisciplinaire.

L'équipe est disponible par courriel et par téléphone pour les patients suivis pour SHE. Ceci permet aux patients de faire part de nouveaux symptômes ou effets secondaires du traitement, ou encore d'autres problèmes de santé indépendants pouvant impacter le SHE ou son traitement, entre deux consultations programmées.

L'éducation thérapeutique porte sur plusieurs aspects du suivi et du traitement. Pour les manifestations cliniques de la maladie elle-même lorsqu'elle n'est pas encore contrôlée par le traitement, le patient est informé des symptômes qui devraient le pousser à contacter l'équipe ou à se présenter aux urgences. Une fois le traitement initié, le patient est informé des effets secondaires possibles et des mesures qu'il peut prendre pour

en limiter l'ampleur lorsque c'est possible (exemple : éviter sédentarité si prise de corticostéroïdes pour lutter contre la fonte musculaire et l'ostéoporose). Pour le traitement par biothérapie, l'éducation à l'utilisation de stylo auto-injecteur peut être faite en consultation.

Recherche

La recherche relative au SHE est conduite à plusieurs niveaux dans notre centre : essais cliniques sponsorisés, études observationnelles, participation à un registre européen, recherche translationnelle. Tous ces projets sont approuvés par le comité d'éthique et le service de recherche biomédicale de notre institution avant de débuter. Certains patients vus en consultation peuvent être invités à participer à ces recherches, selon les caractéristiques de leur maladie. Leurs données médicales seront récoltées et/ou des prélèvements sanguins ne seront réalisés dans ce contexte qu'après avoir reçu l'information sur l'étude et avoir signé le feuille de consentement appropriée.

Essais cliniques sponsorisés : Il s'agit d'études organisées et financées par une compagnie pharmaceutique, pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un traitement produit par la compagnie. Le HUB participe activement aux principaux essais cliniques sponsorisés portant sur le SHE, souvent même dès leur conception et élaboration de leur protocole. Ceci donne accès aux traitements les plus novateurs, dont l'efficacité a déjà été démontrée dans le cadre de petites études (dites « pilotes »), et qui ne sont pas encore disponibles pour soigner le SHE. Notre équipe évalue toujours si les patients suivis et les nouveaux patients rencontrés en consultation remplissent les critères leur permettant de participer à ces essais. Parfois des patients sont référés de l'extérieur, spécifiquement pour vérifier s'ils peuvent participer à un essai clinique en cours dans notre centre.

Etudes observationnelles : Il s'agit d'études consistant à récolter des données dans les dossiers des patients pour répondre à une question sur la maladie (par ex. comment celle-ci évolue dans le temps en fonction de caractéristiques présentes au moment du diagnostic initial, quelles caractéristiques de la maladie aident à prédire la réponse à un type de traitement); elles peuvent être conduites dans un seul centre (mono-centriques) ou plusieurs centres (multi-centriques). Elles sont généralement non-sponsorisées et non financées et sont l'initiative des cliniciens-experts s'occupant des patients atteints de SHE.

Registre européen : Il s'agit de la participation à la constitution d'une cohorte de patients atteints de SHE en Europe afin de mieux décrire cette maladie et ses différents variants, d'en préciser une éventuelle susceptibilité génétique, et de découvrir des nouveaux marqueurs dans le sang permettant la détection d'activité de la maladie et la prédiction de son évolution. Le registre, intitulé COHESion, est piloté par le groupe français CEREO (Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques).

Recherche translationnelle : Il s'agit de travaux de recherche conduits au laboratoire sur le site du HUB, en utilisant du matériel biologique humain (le plus souvent sérum et globules blancs, obtenus par prise de sang) prélevés de patients atteints de SHE et de sujets contrôles (personnes en bonne santé recrutées à l'hôpital). Ces études permettent de comprendre comment la maladie se développe, dans le but de mieux comprendre les variants existants, et de découvrir des nouveaux variants du SHE ; permettent de comprendre comment fonctionnent les traitements existants ; et donnent parfois des pistes pour le futur développement de nouveaux traitements.

Quand consulter un médecin en urgence

Il est conseillé aux patients de consulter un médecin en urgence s'ils développent des symptômes graves ou s'aggravant rapidement, tels que des douleurs thoraciques, un essoufflement, des symptômes neurologiques ou tout autre symptôme inhabituel ou paraissant grave.

Cette page web fournit des informations générales et ne remplace pas l'avis médical personnalisé du médecin traitant, spécialiste, et/ou expert en SHE.