

GROUPE DE PAIRS DE L'AMICALE CANEUM

Compte rendu de la séance du 16/01/2025

Secrétaire : Dr VERNIER

Modérateur : Dr BONFILS

1 - DOSSIERS PRESENTES PAR LE GROUPE :

Dossier 1 : Femme de 56 ans pour metrorragie. Traces de sang sur le papier, coloscopie en 2023 pour polye, uroscanner ras : examen hémorroïde – Macrogol, Vaseline – cf Prescrire

Dossier 2 : homme de 43 ans, pour insomnie persistante et crampes e fasciculations, en 2024 chute et plaie cuir chevelu – crainte de maladie de Charcot, angoisse. Prise de Mg par le patient : demande si effet bénéfique – peu de preuves thérapeutiques – exploration des crampes

Dossier 3 : sevrage tabagique chez un homme asthmatique, 20 PA, sevrage depuis 1 mois, patch à 14mg, thérapie comportementale

Dossier 4 : Homme de 77 ans, vient avec sa femme, consommation d'alcool, 39° de fièvre et toux – grippe et aborde la consommation d'alcool – Accord de diminution de l'alcool, prescription de scanner. Aide au diagnostic – Pas de plan de décroissance.

Dossier 5 : homme de 62 ans, douleur coude : épicondylite latérale – kiné, pas d'AINS car oesophagite – pas de référentiel connu – pas de preuve sur les différents traitements

Dossier 6 : Femme de 66 ans, vient pour asthénie et trouble de l'endormissement depuis rupture avec son mari. Réaction à la séparation - lormetazepam 1 mg – fiche mieux dormir

Dossier 7 :

Question(s) à traiter : Quelles sont les critères d'exploration devant des crampes.

2 - REPONSES A LA QUESTION POSEE LORS DE LA SEANCE PRECEDENTE :

Cf revue Suisse et HAS

On fait un bilan si Eosino > 1500/mm³

Cf annexes Revue Médicale Suisse et Fiche Vidal

3 - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES APORTEES PAR LE GROUPE :

Activités sportives pendant l'arrêt de travail – interdit sauf si noter expressément sur l'arrêt de travail (nouvelle case)

Minerva (29112024) : la surveillance active du cancer de la prostate compromet-elle la fenêtre d'opportunité de traitement en cas de reclassification du grade de la maladie (cf annexe)

4 - ECARTS PAR RAPPORT A LA PRATIQUE RECOMMANDEE PAR HAS :

5 - SYNTHESE DES AMELIORATIONS PROPOSEES DU PARCOURS ET DE LA COORDINATION DES SOINS :

Dr BESOMBE – Urologue

Dr Marion BRISSET- a pris la suite du Dr d'Anglejan

Hôpital Mignot, service d'allergologie, allergie médicamenteuse

Service de neuropathologie périphérique (neuromusculaire)

6 - SYNTHESE DES CAS COMPLIQUES :

Femme de ménage qui aide son mari à domicile, cancer du pancréas en fin de vie. Quelle solution financière ?

Femme âgée en EHPAD, ulcère de jambe mise sous Pyostacine. CRP très élevée après, radios hanche ras – vérifier Horton

7 - AUTRES QUESTION ET ECHANGES - DISCUSSION LIBRE :

Cas clinique à préparer pour la prochaine séance : 10ème dossier du 10/01/2025



Eosinophilie sanguine : quel bilan, quel cheminement diagnostique ?

Bien que peu spécifique, la mise en évidence d'une éosinophilie peut contribuer de manière substantielle au diagnostic de nombreuses maladies infectieuses, allergiques et immunologiques. Cet article vise à faciliter l'interprétation d'une éosinophilie sanguine en détaillant les pathologies associées par ordre de fréquence et en proposant une démarche diagnostique adaptée au contexte clinique.

INTRODUCTION

Lors d'un bilan sanguin en pratique générale, il n'est pas rare de détecter une éosinophilie, dont la cause doit être systématiquement recherchée. L'éosinophilie sanguine peut accompagner des maladies très variées, plus ou moins graves et intéressant diverses spécialités médicales. Cet article vise à fournir une aide diagnostique au praticien confronté à une éosinophilie sanguine.

QUELQUES DÉFINITIONS

La limite supérieure de la norme pour les éosinophiles sanguins est de 0,3-0,6 G/l selon les laboratoires. Au-delà de cette référence, on parle d'éosinophilie sanguine. Le degré d'éosinophilie est arbitrairement classé comme léger (< 1,5 G/l), modéré (1,5 à 5 G/l) et sévère (> 5 G/l). Le terme hyperéosinophilie fait référence à une éosinophilie sanguine > 1,5 G/l.¹

On parle de syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique (HEI) en cas d'éosinophilie > 1,5 G/l pendant au moins six mois, compliquée d'une atteinte d'organe et en l'absence de cause identifiable.²

CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES DES ÉOSINOPHILES

Découvert en 1879 par Paul Ehrlich grâce à ses caractéristiques de coloration particulière, l'éosinophile provient, comme les autres granulocytes, de la moelle osseuse. Sa production, maturation et survie sont favorisées notamment par les cytokines IL-3, IL-5 et le facteur de croissance GM-CSF. Le taux d'éosinophiles circulant varie en fonction de la production médullaire, de leur migration dans les tissus et du taux d'apoptose. La migration des éosinophiles dans les tissus dépend de molécules d'adhésion et de chémokines.³

En condition physiologique, la majorité des éosinophiles se trouvent en siège tissulaire, aux interfaces muqueuses avec l'environnement, notamment aux niveaux pulmonaire et gastro-intestinal.³ A noter un rythme circadien inverse de celui du cortisol, ce dernier abaissant le taux d'éosinophiles.

L'éosinophile joue un rôle important dans la réponse immunitaire surtout antiparasitaire, mais également dans les réactions d'hypersensibilité. Infestation parasitaire et réaction allergique induisent une stimulation de lymphocytes helper de type 2 (TH2), qui sécrètent préférentiellement des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13.

Rev Med Suisse 2013; 9: 819-25

S. Chappuis
C. Ribi
G. Greub
F. Spertini

Drs Samuel Chappuis et Camillo Ribi
Pr François Spertini
Service d'immunologie et d'allergie
Dr Gilbert Greub
Service des maladies infectieuses
et institut de microbiologie
CHUV, 1011 Lausanne
samuel.chappuis@chuv.ch
camillo.ribi@chuv.ch
francois.spertini@chuv.ch
gilbert.greub@chuv.ch

Peripheral blood eosinophilia: diagnostic value and further assessment

Although not specific, an increased in peripheral blood eosinophils may contribute substantially to the diagnosis of numerous infectious, allergic and inflammatory diseases. The scope of this article is to detail pathologies associated with peripheral eosinophilia by order of frequency and to guide further investigations.



L'IL-5 joue certainement un rôle-clé puisqu'elle stimule la prolifération des éosinophiles et prolonge leur survie.

Les éosinophiles activés libèrent le contenu de leurs granules et exercent ainsi une action toxique sur les tissus environnants. Ce mode d'action permet de neutraliser des micro-organismes trop grands pour être phagocytés. Parmi les substances libérées figurent diverses protéines cationiques (*eosinophil peroxidase*, *major basic protein* (MPB), *eosinophilic cationic protein* (ECP)), des cytokines et des médiateurs de l'inflammation (leucotriènes, prostaglandines, *platelet-activating factor* (PAF)).

ATTEINTES D'ORGANES SECONDAIRES À L'ÉOSINOPHILIE

Une éosinophilie soutenue peut entraîner des dommages aux tissus quelle que soit son origine. L'activation des éosinophiles, et en particulier la libération du contenu des granules, s'avère cytotoxique, active les cellules endothéliales, favorise la formation de thromboses et est neurotoxique.⁴ Ces effets toxiques peuvent se répercuter sur la fonction de plusieurs organes. Les atteintes cardiaques (myocardite et cardiomyopathie dilatée, endocardite et fibrose endomyocardique, thrombus intracardiaque, péricardite constrictive) sont les plus redoutées et sont une cause majeure de décès dans le syndrome hyperéosinophilique idiopathique et dans le syndrome de Churg-Strauss. Les atteintes neurologiques peuvent être variées et toucher autant le système nerveux central (encéphalopathie, méningite, atteinte cérébelleuse, épilepsie...) que périphérique (mononévrite multiple, polyneuropathie). L'hyperéosinophilie peut aussi se compliquer d'atteintes pulmonaires (infiltrats, fibrose, embolie pulmonaire), digestives et/ou cutanées (angioedème, urticaire, ulcérations).⁴

Dans un contexte d'hyperéosinophilie, il est parfois difficile de déterminer si l'atteinte d'un ou de plusieurs organes est secondaire à la prolifération et à l'activation des éosinophiles (comme dans le syndrome HEI) ou s'il s'agit d'une atteinte spécifique d'organes qui s'accompagne d'une éosinophilie sanguine (comme par exemple dans le syndrome de Widal).

Au-delà d'un taux sanguin d'éosinophiles de 1,5 G/l, le risque d'atteinte d'organes augmente. Cette valeur-seuil n'est pas absolue.¹ En effet, le nombre d'éosinophiles circulant ne corrèle pas forcément avec le nombre d'éosinophiles dans les tissus, dont le recrutement dépend de l'expression des molécules d'adhésion et de chémokines. Ce sont le plus souvent les éosinophiles tissulaires qui sont à l'origine des atteintes d'organes, à moins qu'elles ne soient ischémiques sur l'atteinte des vaisseaux. Il peut donc y avoir une atteinte d'organes sans éosinophilie sanguine, à l'image de la pneumonie aiguë à éosinophiles, par exemple.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence de l'éosinophilie varie selon le type d'étude, la région géographique où l'étude est menée et la valeur-seuil d'éosinophilie choisie. Une étude américaine, portant sur 195 000 patients non sélectionnés et fixant le seuil pour l'éosinophilie à $\geq 0,7$ G/l, indique une incidence de 0,1%.⁵

Dans 85% des cas, ce résultat n'était pas attendu. D'autres estiment l'incidence d'une éosinophilie sanguine à 1-1,5%.⁶

DÉTERMINATION DE LA CAUSE

Il existe des cas exceptionnels d'hyperéosinophilie familiale liée à un défaut sur le chromosome 5 et transmise sur un mode autosomique dominant. Cependant, l'éosinophilie sanguine est la plupart du temps secondaire à une pathologie acquise. On peut différencier grossièrement les *éosinophilies secondaires* à une stimulation cytokinique (notamment via l'IL-5) des *éosinophilies primaires* sur expansion clonale. Les éosinophilies secondaires ou réactionnelles sont de loin les plus fréquentes et représenteraient >95% des cas.⁶ Elles sont induites par une stimulation des lymphocytes TH2 (parasitose, allergie...) ou suite à l'activation d'autres cellules immunitaires, dont les mastocytes. Elles peuvent également être paranéoplasiques suite à la production de cytokines par les cellules lymphomateuses ou cancéreuses. L'objectif est d'exclure en premier lieu une éosinophilie secondaire puisque l'*éosinophilie primaire ou clonale* est beaucoup plus rare.^{3,6}

Enfin, les éosinophilies, pour lesquelles aucune cause n'est identifiée, sont appelées *idiopathiques*. Avec les avancées diagnostiques, notamment dans le domaine de l'hématologie, la fréquence de cas idiopathiques est à la baisse.³

Dans les pays occidentaux, les maladies allergiques sont une cause principale d'éosinophilie sanguine.³ Les parasitoses sont la cause majeure d'éosinophilie dans les pays en voie de développement et chez les migrants.³ La fréquence des différentes causes d'éosinophilie est indiquée dans le **tableau 1**. Le palmarès des causes d'éosinophilie est sujet à des variations importantes, qui sont principalement liées à des différences en termes de population étudiée (consultations ambulatoires vs hospitalisations, région géographique).^{7,8}

L'ampleur de l'éosinophilie varie également en fonction

Tableau 1. Causes principales d'éosinophilie sanguine dans les pays occidentaux
(Adapté de réf.¹⁵).

Degrés d'éosinophilie sanguine	Causes principales	Causes rares
Léger (éosinophiles 0,6-1,5 G/l)	<ul style="list-style-type: none">• Rhinite allergique• Asthme• Dermatite atopique• Hypersensibilité médicamenteuse	<ul style="list-style-type: none">• Maladies inflammatoires systémiques• Néoplasies• Pneumopathies professionnelles• Helminthes
Modéré (éosinophiles 1,5-5 G/l)	<ul style="list-style-type: none">• Asthme• Hypersensibilité médicamenteuse• Helminthes• Syndrome pulmonaire éosinophilique	<ul style="list-style-type: none">• Maladies inflammatoires systémiques• Syndrome hyperéosinophilique idiopathique• Néoplasies
Sévère (éosinophiles > 5 G/l)	<ul style="list-style-type: none">• Syndrome hyperéosinophilique idiopathique• Helminthes	<ul style="list-style-type: none">• Hypersensibilité médicamenteuse• Néoplasies



de la cause et peut aider le clinicien à orienter les démarches diagnostiques (tableau 1). Au sein d'une même pathologie, les taux d'éosinophiles sanguins sont bien sûr sujets à des variations intra et interindividuelles, ce qui limite l'utilité d'une graduation du degré de l'éosinophilie. Néanmoins, plus l'éosinophilie est sévère, moins le diagnostic différentiel est large. Une maladie allergique ne devrait en général pas faire d'éosinophilie de plus de 1,5 G/l, exception faite des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse sévères comme le DRESS⁹ (*Drug Relation with Eosinophilia and*

Systemic Symptoms). Les atteintes pulmonaires éosinophiliques et les syndromes HEI sont en général associés à une éosinophilie marquée.^{7,8}

Le suivi du taux d'éosinophiles est un bon reflet de réponse au traitement ou de l'efficacité de mesures d'éviction. Les éosinophiles issus d'une prolifération clonale ont tendance à persister, même en cas de corticothérapie systémique. Cependant, une baisse des éosinophiles sous corticostéroïdes ne permet pas d'écarter une éosinophilie primaire.

Tableau 2. Parasites pouvant être à l'origine d'une éosinophilie sanguine transitoire ou persistante

(Adapté de réf. 13,15,16).

Eosinophilie						
Parasitose/helminthes	Aiguë	Persistante	Sites infestés	Diagnostic	Sérologie	Echantillon
Cosmopolites						
Anguillulose (<i>Strongyloides stercoralis</i>)	+	+	Tube digestif, poumon, peau	Larves dans selles, sérologie	+	Selles
Trichinellose (<i>Trichinella spiralis</i>)	+	+	Tube digestif, muscles	Sérologie, biopsie muscle	+	
Toxocarose (<i>Toxocara canis</i> ; <i>catis</i>)	+	+	Foie, œil, poumon	Sérologie, larves dans tissus	+	
Ascariadiase (<i>Ascaris lumbricoides</i>)	+		Tube digestif	Œufs dans selles		Selles*
Fasciolose (<i>Fasciola hepatica</i>)	+	+	Foie + voies biliaires	Œufs dans selles, sérologie	+	Selles*
Ankylostomose (<i>Ancylostoma duodenale</i>)	+	+	Tube digestif, poumon (phase aiguë)	Œufs dans selles		Selles*
Pays tropicaux/émergents						
Filarioses				Sérologie	+	-
• <i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia</i> spp.	+	+	Circulation sanguine, lymphatique	Microfilaires dans le sang, sérologie, CFA	+	-
• Eosinophilie pulmonaire tropicale	+	+	Poumon	Sérologie	+	-
• <i>Loa loa</i>	+	+	Tissus sous-cutanés, œil	Microfilaires dans le sang, visualisation directe du ver		Sang
• <i>Mansonella ozzardi</i>	+	+	Sang	Microfilaires dans le sang		Sang
• <i>Mansonella perstans</i>	+	+	Sang, cavités corporelles	Microfilaires dans le sang, ver adulte dans tissus		Sang, tissus
• <i>Mansonella streptocerca</i>	+	+	Peau et tissus sous-cutanés	Microfilaires dans la peau		Peau
• <i>Onchocerca volvulus</i>	+	+	Peau, tissus sous-cutanés, œil	Microfilaires dans la peau, adultes dans nodules		Peau
Clonorchose (<i>Clonorchis sinensis</i>)	+	+	Foie + voies biliaires	Œufs dans selles, sérologie	+	Selles*
Opisthorchiase (<i>Opisthorchis</i> spp.)	+	+	Foie + voies biliaires	Œufs dans selles		Selles*
Distomatose pulmonaire (<i>Paragonimus</i> spp.)	+	+	Poumon, système nerveux central (SNC), tissus sous-cutanés	Œufs dans expectorations/lavage bronchoalvéolaire, selles		Selles*
Distomatose à <i>Fasciolopsis</i> spp.	+		Tube digestif	Œufs dans selles		Selles*
Gnathostomose (<i>Gnathostoma</i> spp.)	+	+	Tissus mous	Sérologie, ver dans échantillon	+	
Angiostrongyloïdose (<i>A. cantonensis</i>)	+		SNC	Larves dans liquide céphalorachidien (LCR)		LCR
Bilharziose	+			Sérologie		
• <i>Schistosoma haematobium</i>	+		Voies urinaires	Œufs dans urines	+	Urines
• <i>Schistosoma intercalatum</i>	+		Foie, tube digestif	Œufs dans selles	+	Selles*
• <i>Schistosoma japonicum</i>	+		Foie, tube digestif	Œufs dans selles	+	Selles*
• <i>Schistosoma mansoni</i>	+		Foie, tube digestif	Œufs dans selles	+	Selles*
• <i>Schistosoma mekongi</i>	+		Foie, tube digestif	Œufs dans selles	+	Selles*

* L'élimination des oeufs dans les selles survient souvent > 1-2 mois après l'infestation.
CFA: antigènes filariens circulants.



Eosinophilies secondaires

Allergies respiratoires, alimentaires et dermatite atopique

Ces causes représentent jusqu'à 80% des cas d'éosinophilie sanguine dans les pays industrialisés.⁸ Il s'agit principalement d'asthme, de rhino-conjonctivite et d'eczéma atopique. Il est donc important de questionner le patient sur la présence de symptômes respiratoires intermittents ou persistants et de lésions cutanées prurigineuses. Le bilan à la recherche d'une allergie IgE-médiée pourra être complété par des tests cutanés (*prick-tests*) ou des dosages d'IgE spécifiques.

En général, l'éosinophilie sanguine associée à une allergie est légère et ne dépasse que rarement 1,5 G/l.⁹ En cas d'éosinophilie plus importante dans le cadre d'un asthme, il faut penser à une aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) et à un syndrome de Churg-Strauss. A noter que le passage pulmonaire de larves parasitaires, chez des patients en provenance de pays tropicaux, peut également mimer un asthme.

L'ABPA complique généralement un asthme sévère ou une mucoviscidose. Elle se manifeste par des infiltrats pulmonaires, des bronchectasies, une augmentation des IgE et une éosinophilie sanguine importante. Cette dernière peut néanmoins être faible ou absente si le patient est sous corticostéroïdes systémiques. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité à la moisissure *Aspergillus fumigatus* et le diagnostic sera étayé par l'imagerie pulmonaire, la positivité des *prick-tests* pour *Aspergillus*, la recherche d'IgE spécifiques dans le sang et la mise en évidence de précipitines spécifiques.

Infestations et infections

Une éosinophilie sanguine d'origine infectieuse est principalement observée en cas d'infection par des helminthes (**tableau 2**).¹⁰ L'éosinophilie dépend du type de parasite, de sa localisation et de la phase d'infection. C'est essentiellement au contact avec le système immunitaire, et donc lors de la migration dans les tissus, que les parasites induisent une éosinophilie. Les helminthes enkystés, comme les échinocoques, ou ceux dont la présence se limite à la lumière intestinale (par exemple : oxyures), n'induisent habituellement pas d'éosinophilie sanguine. D'autres parasites, comme *Ascaris lumbricoides*, transitent par le système respiratoire avant de s'installer dans le tube digestif, ce qui explique une éosinophilie initiale, mais non soutenue souvent associée à une symptomatologie pulmonaire transitoire (syndrome de Loeffler). L'infestation par *Strongyloides stercoralis* (anguillulose) se caractérise par contre par un cycle soutenu de réinfestation et passage de larves par les tissus, ce qui provoque une éosinophilie élevée et de longue durée. Ainsi, les taux d'éosinophiles évoluent au fil des différentes étapes d'infection de certains parasites.

Le bilan à réaliser dépend du parasite suspecté sur la base de la présentation clinique et de l'enquête expositionnelle (animaux, habitudes alimentaires) et de voyage. Il est important de ne pas se limiter à l'anamnèse récente et de s'intéresser parfois à des voyages ou séjours remontant à plus de dix ans.¹ On différencie les parasites «cosmopolites», présents dans nos contrées, de ceux contractés

dans les pays tropicaux (**tableau 2**). En cas de séjour tropical, la région visitée peut orienter la recherche de parasites.¹¹ Il est intéressant de noter que *Strongyloides stercoralis*, principalement contracté dans les régions tropicales et subtropicales, et plus sporadiquement en zone tempérée, peut persister pendant de longues années et qu'il peut occasionner un syndrome d'hyperinfestation lors d'une administration malencontreuse de corticostéroïdes systémiques.¹ Il est donc important d'exclure une anguillulose chez un patient avec une éosinophilie avant de considérer une corticothérapie, de préférence en effectuant une sérologie dont la valeur prédictive négative est élevée.¹ La toxocarose est due à un autre parasite endémique, qui peut être acquis par l'ingestion d'aliments souillés par les excréments de chien ou de chat.

Pour poser le diagnostic de parasitose, une recherche d'œufs ou de larves dans les selles, les expectorations ou les urines, la réalisation de sérologies ou l'identification directe du parasite dans les tissus, le sang ou le liquide céphalorachidien peuvent s'avérer nécessaires et le type d'examen dépend du parasite impliqué et de son stade d'infestation (**tableau 2**).¹²

Rarement, d'autres agents pathogènes, comme le VIH ou *Borrelia burgdorferi*, sont associés à une éosinophilie sanguine. Les protozoaires (par exemple : *Toxoplasma gondii*, amibes) et les ectoparasites (gale) ne causent en règle générale pas d'éosinophilie.

Médicaments et toxiques

Les médicaments sont une cause fréquente d'éosinophilie, soit par des mécanismes d'hypersensibilité ou par effet pharmacologique. L'enquête médicamenteuse doit donc être minutieuse. Il faut également considérer les médicaments vendus sans ordonnance, ainsi que les suppléments vitaminiques et les médecines alternatives.

L'éosinophilie, associée aux médicaments, peut être isolée ou s'accompagner de symptômes ou d'atteintes d'organes variés. On recherchera en particulier une atteinte pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque ou neurologique.¹³ Les médicaments suspects seront évalués sur la base de l'atteinte en question. Le **tableau 3** liste les médicaments classiquement responsables d'éosinophilie isolée ou associée à d'autres manifestations. Dans la mesure du possible, tout médicament suspect doit être interrompu et le taux d'éosinophiles contrôlé de manière rapprochée. En cas d'arrêt du médicament en cause, l'éosinophilie se résout.

Certains toxiques peuvent également entraîner une éosinophilie. Ainsi, une intoxication à l'huile de colza frelatée a mené à une atteinte musculaire avec éosinophilie. La consommation de suppléments contenant du L-tryptophane a été incriminée dans le syndrome d'éosinophilie-myalgie.

Néoplasies

Les néoplasies peuvent s'accompagner d'une éosinophilie sanguine dans 2-7% des cas.^{7,8} Dans les maladies lympho ou myéloprolifératives, les clones peuvent sécréter des cytokines responsables d'une éosinophilie réactionnelle. Une éosinophilie sanguine accompagne la maladie de Hodgkin dans 15% des cas et elle est due à une sécrétion d'IL-5 par les cellules de Reed-Sternberg.¹² Diverses



Tableau 3. Réactions médicamenteuses associées à une éosinophilie périphérique (liste non exhaustive)

(Adapté de réf.¹³).

Types de manifestation	Médicaments fréquemment associés
Eosinophilie asymptomatique	Pénicillines, céphalosporines, natalizumab (Tysabri)
+ Eruption cutanée	Médicaments divers (surtout antibiotiques, AINS), y compris produits de contraste
+ Œdèmes	GM-CSF, IL-2
+ Infiltrats pulmonaires	AINS, nitrofurantoïne
+ Néphrite interstielle	Aminopénicillines, céphalosporines, inhibiteurs de la pompe à protons
+ Myocardite	Ranitidine
+ Hépatite	Aminopénicillines, tétracyclines
+ Vasculite d'hyper-sensibilité	Allopurinol, phénytoïne
+ Gastroentéocolite	AINS
+ Asthme et polypose nasale	Aspirine et autres AINS
+ Myalgies	Suppléments L-tryptophane (syndrome d'éosinophilie-myalgie)
+ Symptômes généraux (fièvre, adénopathies) CAVE: DRESS (drug relation with eosinophilia and systemic symptoms)	Sulfasalazine, hydantoïne, carbamazépine, allopurinol, thiazidiques, ciclosporine, névirapine

tumeurs solides (cancers épidermoïdes et adénocarcinomes, entre autres)¹³ peuvent parfois s'accompagner d'une éosinophilie, avec une incidence estimée à 0,5-7%.¹²

La mastocytose systémique est associée, dans 25% des cas, à une éosinophilie.¹³ Un dosage de tryptase peut s'avérer utile en cas de symptômes suggestifs d'une mastocytose.

Maladies systémiques

Le syndrome de Churg-Strauss est caractérisé par une éosinophilie importante. Il s'agit d'une vasculite des petits et moyens vaisseaux, survenant essentiellement chez des patients souffrant d'asthme et de rhinosinusite chronique. La vasculite et/ou la toxicité des éosinophiles peuvent endommager de multiples organes, notamment les poumons, le cœur, la peau, les reins, le tube digestif et le système nerveux périphérique et central. Le syndrome est rare, mais doit être exclu en raison de son mauvais pronostic en l'absence de traitement. Il ne faut pas se fier à l'absence d'anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA), car ceux-ci ne sont retrouvés que chez la moitié des patients.

D'autres maladies inflammatoires systémiques peuvent occasionnellement s'accompagner d'une éosinophilie sanguine, généralement légère. Ceci peut être observé dans la sarcoïdose, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren, la sclérodermie, les autres vasculites systémiques (panartérite noueuse, maladie de Wegener...), le lupus érythémateux et les myopathies inflammatoires. Les maladies inflammatoires de l'intestin peuvent également être associées à une éosinophilie sanguine.¹⁰

A noter que certains médicaments utilisés pour traiter ces pathologies, comme les AINS et le méthotrexate par exemple, peuvent également être à l'origine de l'éosinophilie.

Autres causes

Une maladie des embolies de cholestérol peut s'accompagner d'une éosinophilie. La radiothérapie peut aussi induire une éosinophilie, tout comme la réaction du greffon contre l'hôte chez les transplantés de moelle allogénique.¹³ Une autre cause d'hyperéosinophilie est l'insuffisance surrénalienne primaire ou secondaire. Comme indiqué plus haut, les éosinophiles sont très sensibles aux corticostéroïdes. Rarement, l'éosinophilie peut être le reflet d'un syndrome d'immunodéficience primaire, comme les syndromes de Job (syndrome hyper-IgE) et d'Omenn. En cas

Tableau 4. Causes d'éosinophilie sanguine selon symptômes d'appels

(Adapté de réf.¹³).

Manifestations	Cause identifiable, pathologies fréquentes	Cause inconnue (idiopathique), pathologies rares
Respiratoires	Hypersensibilité médicamenteuse, helminthiases, asthme allergique, syndrome de Widal, aspergillose broncho-pulmonaire allergique, radiothérapie	Sarcoïdose, tuberculose, pneumonie à éosinophiles chronique, pneumonie à éosinophiles aiguë, syndrome de Churg-Strauss, autres maladies auto-immunes, syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique
Gastro-intestinales	Hypersensibilité alimentaire (œsophagite à éosinophiles, gastroentérite à éosinophiles), médicaments, helminthiases	Cirrhose biliaire primitive, maladie inflammatoire de l'intestin, cholangite sclérosante, cholangite et cholécystite à éosinophiles
Urogénitales	Néphrite interstielle (fréquemment sur pénicillines semi-synthétiques, céphalosporines, AINS, allopurinol, rifampicine, quinolones, inhibiteurs de la pompe à protons et autres), parasites (schistosomiase urogénitale), embolies de cholestérol, hémodialyse, dialyse péritonéale	Cystite à éosinophiles
Cutanées	Médicaments (toxidermie, DRESS (drug relation with eosinophilia and systemic symptoms)), dermatite atopique, parasites, hémopathies, dermatite herpétiforme	Maladies bulleuses (pemphigoïde bulleuse, pemphigus), fasciite à éosinophiles (maladie de Shulman), cellulite à éosinophiles (maladie de Wells), angioedèmes récidivant avec éosinophilie (syndrome de Gleich), hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie et maladie de Kimura, folliculite pustuleuse éosinophilique, maladies auto-immunes
Cardiaques	Parasites (<i>Trichinella spiralis</i> , par exemple), médicaments	Syndrome de Churg-Strauss, syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique

Tableau 5. Approche diagnostique chez un patient présentant un taux d'éosinophiles élevé

1. Refaire une formule sanguine complète	L'éosinophilie est-elle confirmée et quel est le taux d'éosinophiles absolu (G/l)?
2. Rechercher s'il existe des valeurs antérieures de formules sanguines complètes	
3. Compléter l'anamnèse a) Anamnèse par système b) Médicaments et toxiques • Traitements prescrits • Médicaments obtenus sans prescription • Suppléments/médecines parallèles • Stupéfiants c) Allergies d) Voyages e) Régimes particuliers f) Entourage	Symptômes généraux (fièvre, sudations, perte pondérale), signes respiratoires, digestifs, cutanés Identifier ceux potentiellement responsables d'une éosinophilie Insister sur les médicaments pris de manière régulière (AINS, inhibiteur de la pompe à protons et autres) En particulier vitamines, préparation à base d'oligoéléments, phytothérapies, tisanes... Rhino-conjonctivite, asthme, eczéma, syndrome de Widal, antécédents de réactions médicamenteuses Voyages récents ou anciens, en recherchant l'exposition à des risques parasitaires: contact avec eaux douces stagnantes, séjour en forêt tropicale, aliments contaminés... Consommation de viande ou de poisson cru ou mal cuit, consommation de cresson sauvage Exposition à des animaux
4. Examen physique	Bien examiner peau, muqueuses et tissus mous, rechercher des adénopathies et ausculter
5. Examens paracliniques de base a) Exclure une dysfonction d'organes b) Rechercher un syndrome inflammatoire c) Recherche de parasites d) Radiographie du thorax	Tests hépatiques complets, créatinine plasmatique, sédiment urinaire, troponine Vitesse de sédimentation et/ou protéine C réactive (CRP) Sérologie helminthes Europe, y compris Strongyloïdes (+ tropiques si voyage ou en provenance d'une zone endémique) En cas de symptômes respiratoires
6. Examens complémentaires	Selon anamnèses/signes d'appel à l'examen clinique et/ou selon résultats du bilan de base • Recherche de parasites dans selles, urines, lavage bronchoalvéolaire (BAL), expectorations... • Biopsie tissulaire • CT ou IRM • Ponction-biopsie de moelle • Autres: anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA), tryptase, FIPI-LI-PDGF-RA

d'éosinophilie chez des enfants sujets à des infections répétées, il convient d'effectuer un dosage des immunoglobulines totales en plus du reste du bilan.¹²

Eosinophilies primaires

Elles sont dues à une prolifération des éosinophiles ou de leurs précurseurs myéloïdes.¹⁰ Il peut s'agir d'un processus myéloprolifératif ou d'un syndrome myélodysplasique. Le produit de fusion FIPI-LI-PDGF-RA est classiquement recherché dans le cadre du syndrome d'hyperéosinophilie primaire, car sa présence est associée à une réponse aux inhibiteurs de la tyrosine kinase. Il ne s'agit cependant que d'un élément parmi d'autres à l'origine d'une éosinophilie clonale. Nous ne détaillerons pas ces pathologies très spécifiques, qui nécessitent une prise en charge hématologique.

CAUSES D'ÉOSINOPHILIE SANGUINE SELON L'ORGANE ATTEINT

L'étiologie de l'éosinophilie sanguine peut varier selon le type d'organe atteint (tableau 4). A noter que certains organes peuvent être infiltrés par des éosinophiles sans qu'une augmentation du nombre circulant d'éosinophiles ne puisse être constatée. Par ailleurs, plusieurs organes peuvent être atteints par le même processus à l'origine de l'éosinophilie.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic différentiel d'une éosinophilie sanguine est très large. Il faut exclure en premier les causes princi-

pales, à savoir les allergies, les médicaments et les parasites. Une anamnèse détaillée est cruciale. Une attention toute particulière sera consacrée aux médicaments et suppléments de tout genre pris dans les derniers mois et aux voyages, même ceux remontant à plusieurs années. Il convient de s'assurer de la persistance et de l'importance de l'éosinophilie sanguine par un deuxième prélèvement, de préférence sur une répartition manuelle. Il faut également rechercher les résultats de formules sanguines complètes antérieures. La durée et le degré de l'éosinophilie sont d'autres éléments permettant également de diriger le bilan étiologique. Finalement, il convient de rechercher des signes cliniques (en particulier une atteinte du système respiratoire, du tube digestif et de la peau) et de s'assurer de l'absence de dysfonction d'organes (notamment du rein, du cœur et du foie). La troponine est un bon marqueur d'une toxicité cardiaque liée aux éosinophiles et devrait faire partie du bilan d'une éosinophilie majeure.¹⁴ Le tableau 5 résume les points importants dans l'investigation d'une éosinophilie.

Le traitement dépendra de la cause identifiée. En l'absence d'étiologie facilement identifiée et si l'éosinophilie s'avère soutenue, les investigations ultérieures demanderont l'intervention des spécialistes respectifs, immunologue, allergologue, hématologue et parasitologue. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.



Implications pratiques

- > La découverte d'une éosinophilie sanguine nécessite une évaluation diagnostique minutieuse
- > Les causes secondaires sont de loin les plus fréquentes et sont à exclure en premier lieu (notamment les causes allergiques, médicamenteuses et parasitaires)

Bibliographie

- 1 * Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:39-44.
- 2 Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:903-14.
- 3 Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2003;121:203-23.
- 4 Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:477-92.
- 5 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;121:963-7.
- 6 Sims H, Erber WN. Investigation of an incidental finding of eosinophilia. *BMJ* 2011;342:d2670.
- 7 Sade K, et al. Eosinophilia: A study of 100 hospitalized patients. *Eur J Intern Med* 2007;18:196-201.
- 8 Lombardi C, Passalacqua G. Eosinophilia and diseases: Clinical revision of 1862 cases. *Arch Intern Med* 2003;163:1371-3.
- 9 Bousquet J, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-9.
- 10 Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: Secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006;133:468-92.
- 11 Kahn JE, Charlanne H, Prin L. Eosinophilia. Diagnostic approach. *Rev Prat* 2009;59:983-9.
- 12 Montgomery ND, et al. Diagnostic complexities of eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:259-69.
- 13 ** Nutman TB. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:529-49.
- 14 Sato Y, et al. Measurement of serum concentrations of cardiac troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome: A sensitive non-invasive marker of cardiac disorder. *Intern Med* 2000;39:350.
- 15 Ridings H, Geisler WM. Evaluating eosinophilia in the primary care setting. *JAAPA* 2006;19:34-8.
- 16 Garcia LS, et al. *Médecine tropicale*. 6^e ed. Gentilini M. Ed. Paris, Lavoisier, 2012.

* à lire

** à lire absolument

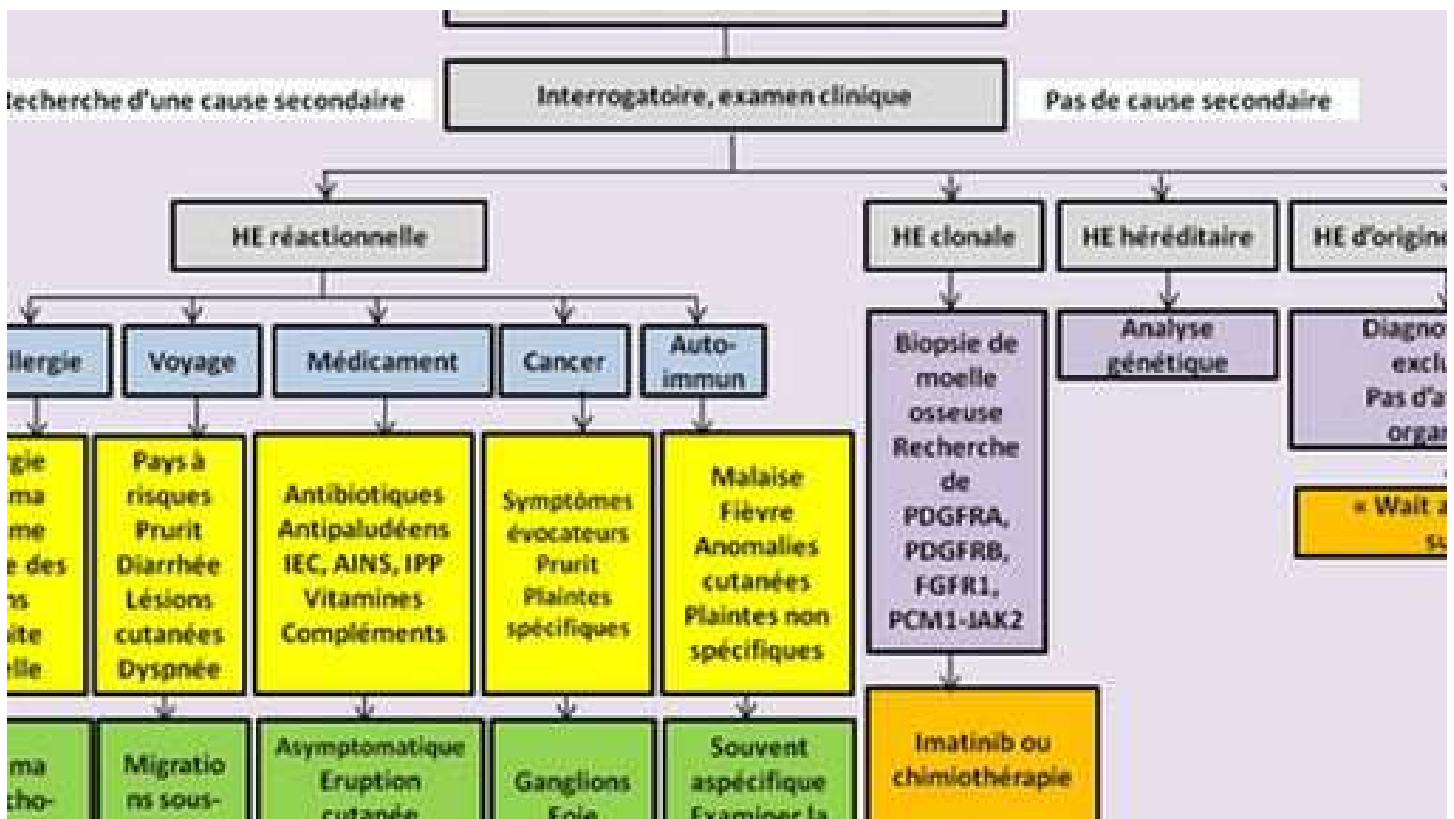
#Santé

L'hyperéosinophilie, un "challenge diagnostique" en l'absence de cause évidente

L'hyperéosinophilie peut être due à de nombreuses causes : allergiques, médicamenteuses, parasitaires, mais aussi auto-immunes, cancéreuses, etc.

Voici un résumé des causes possibles, des options diagnostiques et thérapeutiques ainsi qu'un algorithme décisionnel. Ce résumé a été réalisé à partir d'un travail de spécialistes hollandais et **publié en décembre 2018 dans The Netherlands Journal of Medicine**¹.

10 janvier 2019 ⌚ 6 minutes



Arbre décisionnel pour l'hyperéosinophilie (complet et plus lisible ci-dessous), adapté de M Van Balkum et al., décembre 2018.

L'hyperéosinophilie peut être légère, modérée ou sévère

La mesure du nombre de **polynucléaires éosinophiles**, globules blancs fabriqués par la moelle osseuse, permet de détecter une hyperéosinophilie (*Valent P et al. J. Allergy Clin Immunol., 2012*²) :

- **Eosinophilie normale** : 4 à 600 éosinophiles / mm³ de sang (0,04 à 0,6 ×10⁹ / l).

Publicité

En cas d'hyperéosinophilie détectée, il est recommandé de refaire cette mesure au moins 1 mois après, pour la confirmer ou l'infirmier.

Une hyperéosinophilie peut également être identifiée :

- sur une **biopsie de moelle osseuse** (au moins 20 % d'éosinophiles),
- et / ou sur une **infiltration éosinophile** d'une biopsie tissulaire (un tissu sain ne contient pas d'éosinophiles) ;
- et / ou en cas de **dépôts extracellulaires de protéines cationiques de l'éosinophile**.

Si une hyperéosinophilie modérée à sévère ($> 1\ 500 / \text{mm}^3$) persiste pendant plus de 6 mois sans cause identifiée, on parle de **syndrome hyperéosinophilique**, pouvant entraîner des lésions organiques directement induites par les éosinophiles.

Les causes possibles d'hyperéosinophilie

Si les allergies, les réactions médicamenteuses et les parasitoses sont les causes les plus fréquentes d'hyperéosinophilie, de nombreuses conditions pathologiques peuvent y conduire.

En l'absence de cause évidente "*réactionnelle*" (iatrogénie, allergie, réaction à un parasite dans un contexte de voyage), il convient donc de rechercher une cause auto-immune ou tumorale, solide (cancer du poumon par exemple) ou liquide (lymphomes, leucémies, *cf. infra*).

Il est également possible qu'aucune cause ne soit retrouvée ("*hyperéosinophilie d'origine inconnue*").

Voici un tableau récapitulatif proposé *par M van Balkum et al. dans The Netherlands Journal of Medicine*¹, adapté de *Valent P et al. World Allergy Organ J. 2012*³ :

Hyperéosinophilie et syndrome hyperéosinophilique réactionnels ou secondaires :

- Infections parasitaires (les plus fréquentes étant les **ankylostomes**, les infections à **ascaris** et à **filaires**, suivies de la **bilharziose** et de l'**anguillulose**.)
- Allergie, atopie, aspergillose bronchopulmonaire allergique.
- Effet secondaire d'un médicament (antibiotiques, antipaludéens, sulfamides, antiépileptiques, allopurinol, IEC, AINS, JDR, vitamines, compléments alimentaires, etc.)

Publicité

- Lymphomes malins : **Hodgkin**, leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T, lymphome T non Hodgkinien.
- **Mastocytose systémique.**
- Tumeurs solides (estomac, œsophage, poumon).
- Maladie du greffon contre l'hôte.

Hyperéosinophilie et syndrome hyperéosinophilique néoplasique ou clonal :

- Tumeurs malignes myéloïdes : syndromes myéloprolifératifs (leucémie myéloïde chronique, maladie de Vaquez), mastocytose systémique, syndrome myélodysplasiques avec hyperéosinophilie, leucémie aiguë myéloïde avec formation des gènes de fusion CFBF-MYH11 (CBFb).
- Tumeurs malignes myéloïdes et des cellules souches hématopoïétiques avec réarrangements génétiques : gènes codant pour les récepteurs A et B des facteurs de croissance plaquettaire (PDGFRA et PDGFRB), gène du récepteur du facteur de croissance fibroblastique de type 1 (FGFR1), fusion des gènes PCM1-JAK2, fusion des gènes FIP1L1- PDGFRA.

Syndromes associés à une hyperéosinophilie et à un syndrome hyperéosinophilique :

- **Syndrome de Gleich.**
- **Syndrome de Churg-Strauss.**
- **Syndrome d'Omenn.**
- **Syndrome éosinophilie–myalgie.**
- **Syndrome Hyper IgE.**
- **Hyperéosinophilie héréditaire** (ne pouvant pas être spécifiée autrement).

Hyperéosinophilie d'origine inconnue :

- Hyperéosinophilie idiopathique, sans lésion organique liée aux éosinophiles.

Des points d'appel cliniques sont possibles et peuvent orienter le diagnostic

Divers symptômes peuvent accompagner une hyperéosinophilie ou un syndrome hyperéosinophilique : fatigue (26 %), toux (24 %), dyspnée (16 %), douleurs musculaires et angiodèmes (14 %), éruption cutanée ou fièvre (12 %), rhinite (10 %).

Publicité



aussi survenir.

Tenir compte du contexte et des causes possibles pour établir le diagnostic

Toute la difficulté, au vu de toutes ces causes possibles et en l'absence de cause évidente, est de poser le diagnostic.

Un diagnostic allergique, atopique est souvent facile à poser au vu de l'histoire clinique et des signes physiques. Il peut être confirmé par la mesure des IgE sériques ou des tests allergologiques plus spécifiques.

Lorsqu'une origine médicamenteuse est recherchée, il est important d'interroger le patient sur ses médicaments prescrits mais aussi sur ceux qu'il prend éventuellement en automédication, ainsi que d'éventuels compléments alimentaires, vitamines, etc. Les auteurs citent le cas d'une épidémie de syndromes myalgiques à éosinophiles en Amérique Latine lié à la consommation de L-tryptophane (*Ned Tijdschr Geneesk. 1990*⁴).

L'interrogatoire doit aussi porter sur les voyages de la personne concernée. Le cas échéant, une recherche de parasites dans les selles peut être demandée, en gardant en mémoire que les œufs ne sont pas tout de suite détectés dans les selles et qu'il faut attendre plusieurs semaines. Donc ne pas hésiter à répéter l'examen parasitologique des selles, surtout en l'absence de cause identifiée entretemps.

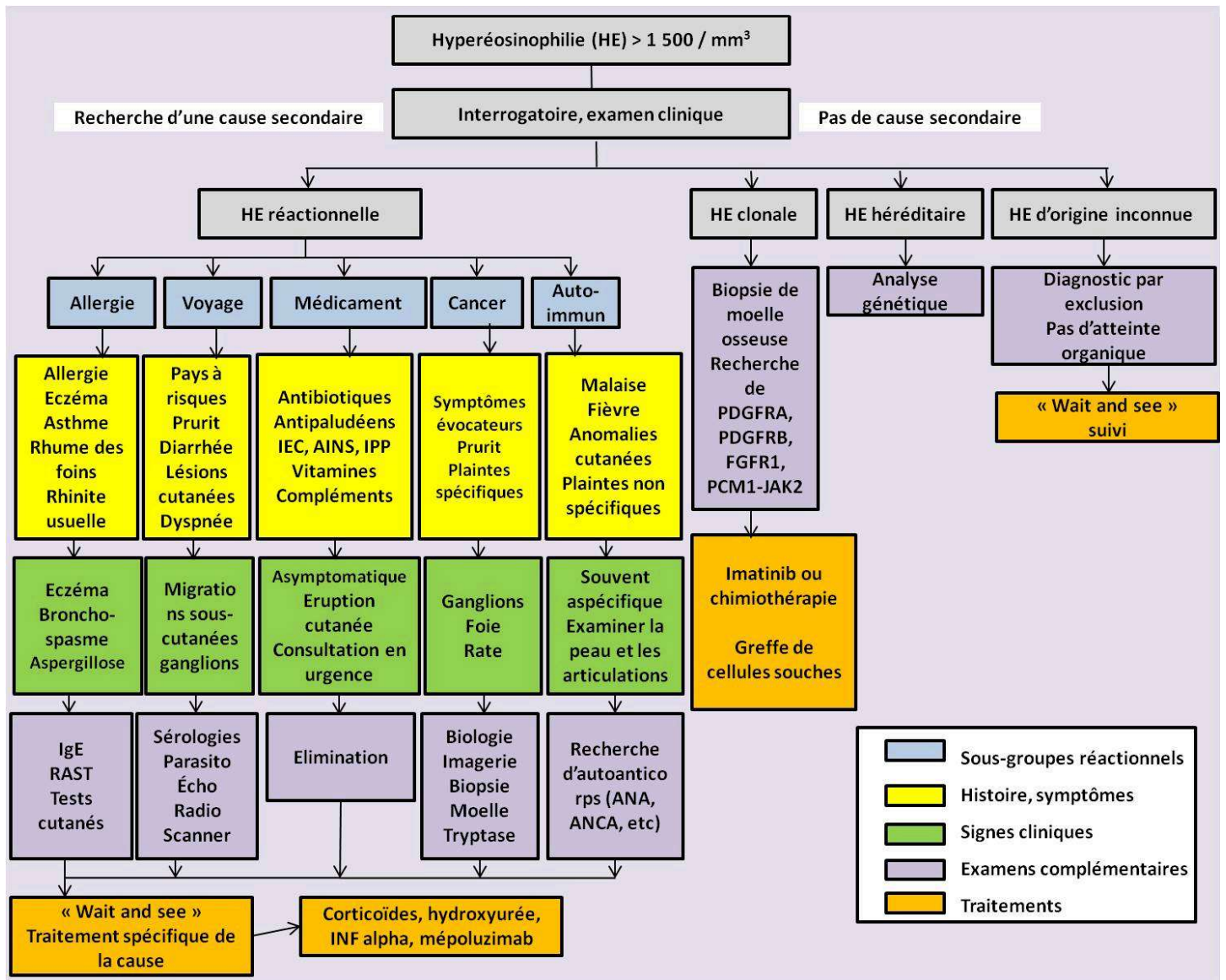
La biopsie de la moelle osseuse est indiquée chez tout patient présentant une hyperéosinophilie inexplicée et persistante. Il faudra demander un examen cytologique, une immunohistochimie, une analyse cytogénétique, une hybridation in situ en fluorescence (FISH) et une analyse moléculaire. Le dépistage de réarrangements de PDGFRA, PDGFRB et FGFR1 est essentiel. L'identification du gène de fusion FIP1L1-PDGFRB doit être effectuée avec FISH ou une réaction en chaîne par polymérase par transcription inverse (RT-PCR).

En cas d'hyperéosinophilie persistante, il faut rechercher un syndrome hyperéosinophilique et d'éventuelles défaillances secondaires d'organes. Des consultations spécialisées avec un cardiologue (recherche d'une fibrose endomyocardique ou d'une thrombose), un dermatologue (biopsies cutanées) et un neurologue (recherche d'un déficit neurologique) sont donc conseillées.

Arbre décisionnel récapitulatif

Publicité





Traitement et suivi : en fonction de la cause

En cas de cause médicamenteuse ou allergique, le traitement repose bien sûr sur l'éviction de la cause.

Si une cause parasitaire est identifiée, la molécule est à choisir en fonction du parasite et du degré d'urgence. Par exemple, en cas d'anguillulose (due à un petit ver rond, le *Strongyloides stercoralis*, ou anguillule, pouvant se manifester par des douleurs abdominales violentes, crises diarrhéiques intenses, etc.), un risque d'évolution vers une "hyperinfection". L'**ivermectine** peut donc alors être débutée de manière empirique (en attendant les résultats de la sérologie) à raison de 0,22 mg / kg.

Plus généralement, en cas d'hyperéosinophilie modérée sans signes d'atteinte organique secondaire, une politique d'attente peut être justifiée.

En cas de lésions organiques liées à l'hyperéosinophilie (syndrome hyperéosinophilique) une

Publicité

Le **mépolizumab**, indiqué dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, peut aussi être exceptionnellement utilisé en cas de syndrome hyperéosinophilique sévère menaçant le pronostic vital après échec des autres traitements.

En cas de tumeur maligne solide ou liquide évoquée ci-dessus, le traitement sera mis en œuvre par les centres experts.

Lorsqu'un gène de fusion PDGFRA ou PDGFRB est identifié, un traitement par **imatinib** peut être mis en œuvre, à 100 mg par jour. L'instauration doit être rapide afin d'éviter la constitution de complications irréversibles, comme la fibrose endomyocardique. Les patients porteurs d'une mutation de FGRF1 résistent souvent à l'imatinib (réponse de 14 à 60 % seulement), imposant alors le plus souvent le recours à une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe allogénique de cellules souches.

En conclusion : ne pas hésiter à faire un examen de la moelle osseuse en cas de doute

Les auteurs rappellent que l'hyperéosinophilie est souvent liée à une cause facilement identifiable. Mais des explorations plus approfondies sont parfois nécessaires.

Lorsque le diagnostic reste flou, la perception d'un risque d'hémopathie maligne doit faire effectuer une analyse de la moelle osseuse.

Enfin, en cas d'hyperéosinophilie persistante, il faut penser au risque d'une évolution vers un syndrome hyperéosinophilique, à traiter avant la survenue de complications organiques.

En savoir plus :

1. **Hypereosinophilia: a diagnostic challenge**, M. van Balkum, H. Kluin-Nelemans, J.J. van Hellemond, P.J.J. van Genderen, P.J. Wismans, The Netherlands Journal of Medicine, décembre 2018
2. **Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes**. Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. J. Allergy Clin Immunol. 2012;130:607-12
3. **ICON: Eosinophil Disorders**. Valent P, Klion AD, Rosenwasser LJ, et al. World Allergy Organ J. 2012;5:174-81.
4. **L-tryptofaan en het eosinofilie-myalgie-syndroom**. De Smet PAGM, Stricker BHCh. Ned Tijdschr Geneesk. 1990;134:1123-5.

Cet article d'actualité rédigé par un auteur scientifique reflète l'état des connaissances sur le sujet traité à la date de sa publication. Il ne s'agit pas d'une page encyclopédique régulièrement remise à jour. L'évolution ultérieure des connaissances scientifiques peut le rendre en tout ou partie caduc.



Publicité



La surveillance active pour les cancers de la prostate à risque favorable compromet-elle la fenêtre d'opportunité de traitement en cas de reclassification du grade de la maladie ?

Référence

Newcomb LF, Schenk JM, Zheng Y, et al. Long-term outcomes in patients using protocol-directed active surveillance for prostate cancer. JAMA 2024;331:2084-93. DOI: 10.1001/jama.2024.6695

Analyse de

Ryan Tock, MSc Infirmières.
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate à risque favorable (groupe de grade 1, PSA faible, cancer localisé), la surveillance active, comprenant des biopsies régulières, des mesures de PSA et des examens cliniques, permet-elle d'obtenir des résultats à long terme favorables en termes de progression du cancer, traitement définitif, récurrence, métastase, et mortalité spécifique ou globale, comparativement à un traitement immédiat (chirurgie ou radiothérapie) ?

Contexte

Dans une précédente analyse publiée en 2023 (1,2), Minerva a analysé une étude qui concluait qu'après 15 ans de suivi, la mortalité spécifique au cancer de la prostate était basse quel que soit le traitement attribué (suivi actif, prostatectomie, radiothérapie prostatique). Ainsi, le choix du traitement impliquait de peser les compromis entre les avantages et les inconvénients associés aux traitements du cancer localisé de la prostate. La politique qui est recommandée par le KCE pour les cancers de la prostate à faible risque est la surveillance active (3). Cette stratégie implique une surveillance par examens cliniques, PSA sérique, biopsies périodiques et, plus récemment, imagerie par résonance magnétique multiparamétrique (IRM), de sorte que le traitement définitif par chirurgie ou radiothérapie est soit évité complètement si aucune progression n'est détectée, soit retardé jusqu'à ce qu'il y ait des signes de progression du cancer. Les effets indésirables courants associés au traitement, tels que l'incontinence urinaire, les symptômes d'irritation urinaire et la dysfonction érectile ou intestinale sont ainsi diminués (4). Malgré cela, la crainte de manquer la fenêtre d'opportunité de traitement lors du choix de la surveillance active reste présente et explique, au moins en partie, que cette option ne soit pas toujours suivie (5) par les praticiens et leurs patients.

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion et d'exclusion :
 - patients atteints de cancer de la prostate à faible risque et éligibles pour une surveillance active plutôt qu'un traitement immédiat
 - il n'y a pas eu d'exclusions basées sur le groupe de grade (GG) ou le PSA
- au total, 2155 hommes diagnostiqués avec un cancer de la prostate localisé (cancer non métastatique) ont été suivis ; la majorité des patients (90%) ont reçu un diagnostic de cancer GG1 (90%) et 83% répondaient aux définitions traditionnelles de cancer de la prostate à très

faible risque ou à faible risque ; ils présentaient : PSA médian de 5,2 ng/ml ; âge médian de 63 ans ; 83% des participants étaient blancs et 7% étaient noirs.

Protocole d'étude

- étude de cohorte prospective initiée en 2008, dénommée Canary PASS (6)
- PSA : mesuré tous les 3 mois avant 2020, puis tous les 6 mois après 2020
- biopsie de confirmation : réalisée 6 à 12 mois après le diagnostic initial
- biopsies de surveillance : tous les 2 ans après la biopsie confirmatoire (ou selon protocole clinique local)
- IRM et biomarqueurs : utilisés à la discrétion des cliniciens, intégrés au protocole plus tard
- critères de traitement : reclassification du grade de la tumeur ou décision clinique basée sur PSA, IRM, ou autres facteurs
- visites cliniques : tous les 6 mois, incluant examens cliniques et tests PSA
- suivi après traitement : données collectées annuellement après traitement (PSA, récidives, etc.)
- étude (5) poursuivie jusqu'en août 2022.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - incidence cumulative de :
 - reclassification du grade de la biopsie : toute augmentation du groupe de grade lors des biopsies de surveillance
 - reclassification extrême : augmentation au groupe de grade 3 ou plus
 - pathologie défavorable à la prostatectomie : groupe de grade 3+ ou cancer propagé aux vésicules séminales/ganglions (pT3b+ ou N1)
 - récidive après prostatectomie : PSA $\geq 0,2$ ng/ml (2 valeurs), PSA croissant après traitement secondaire, ou PSA non indétectable après chirurgie
 - récidive après radiothérapie : PSA supérieur au nadir +2 ng/ml, traitement secondaire avec PSA croissant, ou biopsie de la prostate positive
 - métastases : maladie dans ganglions lymphatiques non régionaux, tissus mous ou os (déf. American Joint Committee on Cancer)
 - cause de décès : déterminée par un comité indépendant de PASS.

Résultats

Critère de jugement : incidence cumulative de	Résultats (10 ans)	Intervalle de confiance (IC à 95%)
Reclassification du grade de la biopsie	43%	40% à 45%
Traitement définitif	49%	47% à 52%
Reclassification extrême (grade 3+)	14%	13% à 16%
Récidive après traitement	9%	N/A
Pathologie défavorable	31%	N/A
Métastases	1,4%	0,7% à 2%
Mortalité spécifique au cancer	0,1%	0% à 0,4%
Mortalité globale	5,1%	3,8% à 6,4%

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que 10 ans après le diagnostic, 49% des hommes n'ont pas présenté de progression ou de besoin de traitement, moins de 2% ont développé une maladie métastatique, et moins de 1% sont décédés de leur maladie. La progression ultérieure et le traitement pendant la surveillance n'étaient pas associés à de moins bons résultats. Ces résultats démontrent que la surveillance active est une stratégie de gestion efficace pour les patients diagnostiqués avec un cancer de la prostate à risque favorable.

Financement de l'étude

Cette étude a été soutenue par la Canary Foundation, les NIH (National Institutes of Health) et l'Institute for Prostate Cancer Research ; la Canary Foundation est en majorité financée par Don Listwin et sa fondation Listwin Family Foundation ; Don Listwin est quant à lui, un entrepreneur dans le domaine des technologies.

Conflits d'intérêt des auteurs

Les auteurs déclarent avoir reçu des subventions des National Institutes of Health (NIH), de la Canary Foundation, de l'Institute for Prostate Cancer Research, du Fred Hutchinson Cancer Center et du NCI au cours de l'étude ; un auteur signale avoir reçu des subventions de la Canary Foundation au cours de l'étude, et être également investisseur et consultant pour PatientApps Inc en dehors du travail soumis ; un dernier auteur déclare avoir reçu des subventions du NIH/NCI, de la Canary Foundation, et de Janssen au cours de l'étude, ainsi que des honoraires personnels de Janssen, Pfizer, et Merck en dehors du travail soumis.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette étude de cohorte prospective multicentrique, réalisée sur une période de plus de 10 ans et incluant 2155 participants, présente une surreprésentation des patients caucasiens. Ce qui est très dommage puisque le cancer de la prostate présente un comportement biologique plus agressif et peut-être une croissance plus rapide chez les Afro-Américains que chez les Américains d'origine européenne (7). Les patients, ayant opté pour une surveillance active ont donné leur consentement éclairé sous la supervision d'un comité d'examen institutionnel. L'étude a défini clairement les critères d'évaluation, incluant la reclassification du grade (augmentation du groupe de grade), la reclassification extrême (grade 3+), la pathologie défavorable (grade 3+ ou propagation aux vésicules séminales/ganglions), la récurrence après prostatectomie (PSA \geq 0,2 ng/ml), la récurrence après radiothérapie (PSA supérieur au nadir +2 ng/ml), les métastases (ganglions lymphatiques, tissus mous, os), et la cause de décès (évaluée par un comité indépendant). Comme dans de nombreuses études de cohorte prospective multicentrique, la variabilité inter-centres pose des défis pour la standardisation des procédures et des méthodes de mesure. Étant donné la durée prolongée de cette étude, il est compréhensible que certaines techniques récentes, telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les tests de biomarqueurs, aient été intégrées progressivement au protocole au fil du temps. Ces outils, bien que désormais intégrés, n'étaient pas utilisés de manière systématique au début de l'étude, ce qui peut entraîner une hétérogénéité des données collectées ou de la stadification des cancers ainsi que des conseils quant à sa prise en charge (y compris le suivi actif).

Évaluation des résultats

L'étude Canary PASS a été menée dans plusieurs centres en Amérique du Nord et indique que les participants étaient majoritairement des patients instruits et disposant d'une assurance santé. Pour augmenter la représentativité et la généralisation des résultats, l'inclusion de patients moins éduqués ou non assurés aurait pu enrichir l'étude, bien que cette approche puisse être difficile à mettre en œuvre dans le contexte spécifique des systèmes de soins nord-américains. En ce qui concerne les effets de site, cette étude devrait, en théorie, être moins susceptible de ces biais, étant donné que tous les centres participants sont situés en Amérique du Nord, utilisent des équipements relativement homogènes, et que les praticiens ont reçu une formation similaire. Cependant, une hétérogénéité résiduelle entre les sites peut subsister, notamment en ce qui concerne les pratiques cliniques locales ou les légères variations dans l'utilisation des technologies et des protocoles de soins. Comme mentionné dans l'analyse de Minerva (1,2), qui se base sur des références complémentaires (4), les effets secondaires de la surveillance active, tels que les fuites urinaires (9 à 11%) et la dysfonction sexuelle/érectile (30%), doivent être discutés avec le patient. Une fois ces éléments abordés, le rôle du praticien sera d'expliquer clairement que l'option de ne pas initier de traitement immédiat, à l'exception des examens de suivi, est une approche totalement acceptable et recommandée dans ce cas. Cependant, cette incertitude peut représenter une charge mentale importante pour certains patients, pouvant parfois devenir difficile à

supporter. Autre point important, les auteurs soulignent eux-mêmes que « bien que la durée médiane de suivi soit de 7,2 ans, le cancer de la prostate est une maladie à évolution lente. Un suivi plus long pourrait donc révéler davantage de métastases ou de décès liés à la maladie ». Pour pallier cette limitation, l'emploi de modèles de régression de Cox aurait pu permettre de réaliser des projections statistiques afin d'estimer les risques à long terme de progression de la maladie ou de mortalité. Compte tenu de ces observations, il serait souhaitable que l'étude soit prolongée, en intégrant autant que possible les techniques actuellement recommandées, afin de vérifier si les données continuent de soutenir la sécurité du suivi actif pour les cliniciens qui le proposent et les patients qui l'acceptent.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le KCE recommande (3) pour les patients atteints d'un cancer localisé de la prostate à risque faible n'optant pas pour une stratégie à visée curative, d'envisager une surveillance active en tenant compte de leurs préférences et de l'état de leurs fonctions urinaire, sexuelle et digestive (niveau de preuve faible ; forte recommandation). Une biopsie répétée est recommandée au plus tard un an après le diagnostic (niveau de preuve faible ; forte recommandation), suivie de biopsies répétées sans que leur calendrier ne puisse actuellement être défini (niveau de preuve faible ; forte recommandation). Une imagerie tous les ans peut être envisagée (niveau de preuve faible ; faible recommandation). Le KCE rappelle que l'IRM et les marqueurs tumoraux sont des stratégies efficaces dans la surveillance active des cancers indolents.

Conclusion de Minerva

Cette étude de cohorte prospective multicentrique avec les limites méthodologiques habituelles montre que dix ans après le diagnostic, 49% des patients n'avaient pas montré de signes de progression ni nécessité de traitement. Moins de 2% ont développé des métastases, et moins de 1% sont décédés en raison de leur cancer. La progression de la maladie et les traitements administrés pendant la surveillance n'ont pas été liés à des résultats moins favorables. Ces données indiquent que la surveillance active constitue une approche efficace pour gérer le cancer de la prostate à faible risque. Cette étude, de bonne qualité méthodologique, apporte des preuves solides qui devraient rassurer les praticiens belges lors de la proposition de la surveillance active à leurs patients. Elle montre que cette stratégie de gestion n'entraîne pas la perte de la fenêtre d'opportunité de traitement, même en cas de progression de la maladie.

Références

1. Sculier J-P. Les résultats à long terme d'une étude randomisée en cas de cancer prostatique localisé de faible risque confirment une survie similaire que le choix thérapeutique soit une surveillance active, la chirurgie ou la radiothérapie. *Analyse* 15/09/2023.
2. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1547-58. DOI: 10.1056/NEJMoa2214122
3. Mambourg F, Jonckheer P, Piérart J, Van Brabant H. A national clinical practice guideline on the management of localised prostate cancer. Good Clinical Practice (GCP). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Center (KCE). 2012. KCE Reports 194C. D/2012/10.273/101. The document is available on the website of the Belgian Health Care Knowledge Centre at: https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_194C_prostate_cancer_0.pdf
4. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, et al. Patient-reported outcomes through 5 years for active surveillance, surgery, brachytherapy, or external beam radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA* 2020;323:149-63. DOI: 10.1001/jama.2019.20675
5. Cooperberg MR, Meeks W, Fang R, et al. Time trends and variation in the use of active surveillance for management of low-risk prostate cancer in the US. *JAMA Netw Open* 2023;6:e231439. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1439
6. Newcomb LF, Schenk JM, Zheng Y, et al. Long-term outcomes in patients using protocol-directed active surveillance for prostate cancer. *JAMA* 2024;331:2084-93. DOI: 10.1001/jama.2024.6695
7. Powell IJ, Meyskens FL Jr. African American men and hereditary/familial prostate cancer: intermediate-risk populations for chemoprevention trials. *Urology* 2001;57(4 Suppl 1):178-81. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00968-7