



**Coordination scientifique :** Pr Vincent Cottin (Lyon), Dr Matthieu Groh (Suresnes), Pr Jean-Emmanuel Kahn (Boulogne-Billancourt), Dr Guillaume Lefèvre (Lille), Pr Benjamin Terrier (Paris).

## Éosinophilie et manifestations rénales Quelle conduite à tenir ?

**Rédaction :** Pr Stanislas Fauger (Toulouse).

### Quelques définitions utiles

<b>Eosinophilie sanguine</b>	Eosinophiles > 0,5 x10 <sup>9</sup> /l ou 500/mm <sup>3</sup> dans le sang
<b>Hyperéosinophilie sanguine</b>	Eosinophiles > 1,5 x10 <sup>9</sup> /l ou 1500/mm <sup>3</sup> dans le sang Sur 2 prélèvements (séparés d'au moins 1 mois)
<b>Hyperéosinophilie tissulaire</b>	1. Eosinophiles > 20 % des cellules dans la moelle osseuse ou 2. infiltration significative par les éosinophiles d'après le compte-rendu anatomopathologique ou 3. Nombreux dépôts de protéines issues des granules des éosinophiles dans au moins 1 tissu (quel que soit le nombre d'éosinophiles dans ce tissu)
<b>Maladie d'organe liée à l'éosinophile</b>	1. Critères d'hyperéosinophilie tissulaire 2. Et lésions ou dysfonction d'un seul organe liées à l'infiltration par les éosinophiles

### Généralités

- Par argument de fréquence, la présence d'une atteinte rénale chez un patient avec hyperéosinophilie oriente en priorité vers une **néphrite immuno-allergique** (présentation interstitielle) ou une **GEPA** (présentation glomérulaire).
- Une insuffisance rénale (IR) rapidement progressive avec éosinophilie dans les suites d'un geste endovasculaire aortique chez un patient athéromateux doit faire évoquer en premier lieu une **maladie des emboles de cholestérol**.
- **Des cas d'infiltration rénale éosinophilique massive avec IR** sont régulièrement décrits, mais celles-ci **demeurent rares**. La présentation rénale dépend donc de la cause de l'éosinophilie, l'atteinte rénale étant le plus souvent secondaire à la cause de l'éosinophilie.
- Les symptômes extra-rénaux orientent le bilan étiologique et le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.

#### Abréviations

GEPA : granulomatose avec éosinophilie et polyangéite  
SHE : syndrome hyperéosinophilique  
DRESS : syndrome de réaction systématique à un médicament avec hyperéosinophilie

GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse  
LGM : lésions glomérulaires minimales  
IR : insuffisance rénale  
GNA : glomérulonéphrite aiguë

## Atteintes rénales associées à une hyperéosinophilie

Présentation rénale 	Diagnostic	Principales atteintes extra-rénales
<b>Fréquent</b> : interstitielle aiguë ou sub-aiguë (IR rapidement progressive, protéinurie faible, peu ou pas d'hématurie, leucocyturie aseptique, éosinophilurie inconstante, douleurs lombaires)	<b>Néphrite immunoallergique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isolée</li> <li>• ou DRESS (hépatite, fièvre, hyperéosinophilie, rash cutané)</li> </ul>
<b>Fréquent</b> : Vasculaire aiguë ou sub-aiguë (IR rapidement progressive, protéinurie faible ou non évolutive, pas d'hématurie, HTA fréquente)	<b>Maladie des embolies de cholestérol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurit, rash,</li> <li>• Douleurs abdominales,</li> <li>• Perte de poids,</li> <li>• Blue toe syndrome,</li> <li>• Embolies rétinien, hypocomplémentémie</li> </ul>
<b>Fréquent</b> (20-80 %) : Glomérulonéphrite rapidement progressive (IR rapidement progressive, protéinurie faible à importante, hématurie microscopique, hypertension inconstante)	<b>GEPA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthme tardif, infiltrats pulmonaires,</li> <li>• Polyposse naso-sinusienne,</li> <li>• Arthralgies,</li> <li>• Mononeuropathie multiple,</li> <li>• Myopéricardite, manifestations digestives, syndrome inflammatoires, ANCA anti-MPO</li> </ul>
<b>Fréquente</b> : Interstitielle aiguë ou sub-aiguë (IR rapidement progressive, protéinurie faible, peu ou pas d'hématurie, leucocyturie aseptique, fibrose storiforme à la biopsie rénale avec infiltrat plasmocytaire IgG4+)	<b>Maladies associées aux IgG4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altération de l'état général,</li> <li>• Pancréatite,</li> <li>• Sialadénite,</li> <li>• Adénopathies,</li> <li>• Hépatite fibrosante,</li> <li>• Hypergammaglobulinémie polyclonale,</li> <li>• Syndrome inflammatoire</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hydatidose</b> : kystes rénaux multiloculaires</li> <li>• <b>Bilharziose</b> : hématurie microscopique d'origine urologique, rare sténose inflammatoire d'un l'uretère avec obstruction en amont.</li> <li>• <b>Filariose</b> : éléphantiasis, chylurie (fausse protéinurie rénale), GNA post-infectieuse (érysipèle)</li> </ul>	<b>Parasitose</b>	Selon le parasite



### Quelles explorations ?

**Devant toute éosinophilie**, une atteinte rénale doit être recherchée et le compartiment rénal touché doit être précisé (glomérules, interstitium/tubules ou vaisseaux) :

- **Créatininémie** avec estimation du **débit de filtration glomérulaire, albuminémie**
- Dosage de **protéinurie** et de créatininurie
- **Cytologie urinaire** avec recherche d'hématurie et de leucocyturie (l'éosinophilurie est classique mais rare ; son absence n'élimine pas le diagnostic)
- **Échographie rénale** (taille des reins) avec **doppler des veines rénales**

**En présence d'une atteinte rénale**, le bilan étiologique de l'éosinophilie doit inclure :

- Une recherche d'ANCA et d'anticorps anti-MPO / anti-PR3 : systématique
- Un fond d'œil et un dosage du complément (C3, C4, CH50) : si le contexte suggère une maladie des embolies de cholestérol
- Un dosage des sous-classes d'immunoglobuline (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) ± un immunophénotypage B pour mesurer le taux de plasmablastes circulants



## Place de la biopsie rénale

La biopsie rénale (microscopie optique et immunofluorescence) est indispensable pour confirmer le diagnostic, adapter le traitement et évaluer le pronostic.

- Au cours des néphrites immunoallergiques, l'infiltrat interstitiel inflammatoire peut être enrichi en éosinophiles ou polymorphe à prédominance lympho-plasmocytaire.
- Lorsqu'une incertitude diagnostique persiste avec un SHE, l'identification d'une lésion de vascularite rénale (nécrose fibrinoïde, prolifération extra-capillaire à croissant sans dépôts immuns), en particulier granulomateuse, caractérise une GEPA.
- L'atteinte rénale au cours de la maladie des embolies de cholestérol touche principalement les artères de moyen calibre (cristaux de cholestérol intraluminaux avec réaction macrophagique, souvent granulomateuse, au contact), les glomérules apparaissant rétractés, ischémiques.
- En cas de syndrome glomérulaire, l'analyse en immunofluorescence permet de distinguer les différentes atteintes
  - glomérulonéphrite pauci-immune de la GEPA,
  - glomérule optiquement normal ou avec infiltration éosinophilique sans dépôts dans les LGM secondaires à un SHE,
  - dépôts IgG + C3 extra-membraneux des GEM secondaires à des syndromes hyper-IgG4.

## Quel traitement ?

Le traitement repose principalement sur le **traitement de la cause**. En cas d'incertitude diagnostique (SHE, GEPA, maladie des embolies de cholestérol) et de critères de sévérité rénaux (IR rapidement progressive, syndrome néphrotique intense) et extra-rénaux (manifestations cardiaques, pulmonaires ou digestives), une **corticothérapie d'épreuve** doit être rapidement proposée dans l'attente d'un diagnostic de certitude.

## L'atteinte rénale dans le cadre d'un SHE est rare

### Syndrome hyperéosinophilique (SHE)

1. Hyperéosinophilie sanguine : éosinophiles  $> 1,5 \times 10^9/l$  ou  $1500/mm^3$  dans le sang
2. Lésions tissulaires ou dysfonction d'organe liée à l'infiltration par les éosinophiles
3. Exclusion de toute autre cause pouvant expliquer les lésions tissulaires

### Plusieurs présentations :

- **Syndrome néphrotique par LGM** (IR inconstante, syndrome œdémateux, protéinurie  $> 3$  g/g (albuminurie) et albuminémie  $< 30$  g/L, hématurie inconstante)
- **Néphrite interstitielle aiguë** (infiltration éosinophilique) (IR rapidement progressive, protéinurie faible, peu ou pas d'hématurie)
- **Microangiopathie thrombotique** (IR aiguë, anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, protéinurie de haut rang, hématurie micro/macroscopique, hypertension)
- **Thrombose de la veine rénale** (douleur lombaire unilatérale, hématurie macroscopique, protéinurie)

Toute HE sanguine inexpliquée ne signifie pas SHE

Devant une HE  $> 1500 / mm^3$

## SHE : quand y penser ? Quelles explorations ?

### Rechercher une atteinte d'organe



**Cutanée** (urticaire, eczéma, angioedème, ulcérations muqueuses...)

**Pulmonaire** (atteinte bronchique et/ou parenchymateuse)

**Cardiovasculaire** (péricardite, myocardite, fibrose endomyocardique - toxicité vasculaire artérielle et/ou thrombose veineuse), spasme coronaire

**Digestive** (cholangite ou gastro-entérite à éosinophiles)

**Neurologique** (centrale ou périphérique)

### Pratiquer un bilan étiologique



#### Rechercher en priorité une cause médicamenteuse

Les médicaments les plus fréquemment en cause : AINS, antiépileptiques, antibiotiques, sulfamides, allopurinol...



#### Ou parasitaire

Un séjour (même ancien) en zone d'endémie parasitaire ; ou si le sujet n'a pas quitté la France métropolitaine envisager :  
- la toxocarose (*Jarva migrans* viscérale, à dépister par sérologie),  
- ou l'ascaridiose (examen parasitologique des selles).  
Au terme de l'enquête, proposer un traitement antiparasitaire d'épreuve.

### Quelles explorations envisager ?

- CRP
- Numération Formule Sanguine
- Ionogramme sanguin
- Urée, créatinine (et bandelette urinaire)
- Bilan hépatique complet
- Troponine et BNP
- ECG et échocardiographie transthoracique
- LDH, CPK
- Calcémie, phosphorémie

- Électrophorèse des protéines plasmatiques
- Tryptase sérique
- Vitamine B12
- IgE totales
- Sérologies VIH, toxocarose et autres sérologies parasitaires et sérologie HTLV1 en fonction du contexte
- Parasitologie des selles
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien

## Organisation des soins et quelques liens utiles

En cas de questions concernant la prise en charge des patients atteints de SHE, de vascularites ou de pathologies pulmonaires rares, n'hésitez pas à contacter les centres de références spécialistes concernés :



Les filières de Santé permettent de fédérer au niveau national les ressources et expertises dans le but de faciliter le parcours de soin, le diagnostic et la prise en charge des patients :



Le CEREO est labellisé filière Maladies Rares MARIH, maladies rares immuno-hématologiques



FAIR est la filière de santé pour les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares



Le centre de référence OrphaLung est labellisé Filière Maladies Rares RespiFIL, la filière de santé des maladies respiratoires rares.

### Références

- CEREO [www.https/cereo.fr](https://cereo.fr)
- PNDS [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) Hyperéosinophilies et Syndromes Hyperéosinophiliques 2022