

Hyperéosinophilie chez un patient originaire d'Amérique du Sud

Kathleen R. Page, MD

Jonathan Zenilman, MD

PRÉSENTATION DU CAS

DR PAGE : Monsieur R. a été adressé à un service de maladies infectieuses, à la suite de la découverte fortuite d'une hyperéosinophilie lors de tests biologiques de routine. Monsieur R., vous souvenez-vous de la raison de votre orientation dans ce service ?

M. R. : Lors d'une visite chez mon médecin traitant pour un bilan, des anomalies ont été trouvées dans ma numération sanguine. Au cours des mois suivants, j'ai effectué deux nouveaux bilans sanguins, et ces anomalies persistaient ; alors mon médecin m'a envoyé au service de maladies infectieuses.

DR PAGE : Présentiez-vous des symptômes ?

M. R. : Non, pas vraiment. Je travaillais et je ne voulais pas aller voir un spécialiste ; mais mon médecin m'en a parlé plusieurs fois, alors j'ai fini par le faire.

DR PAGE : Donc vous vous sentiez bien et n'étiez pas trop inquiet des alarmes de votre médecin ?

M. R. : Au début, non ; mais quand elle m'a dit que j'avais peut-être des vers, j'ai commencé à me poser des

L'hyperéosinophilie asymptomatique est fréquemment observée chez les voyageurs de retour et chez les immigrants originaires de zones d'endémie parasitaire. Nous présentons le cas d'un homme de 49 ans, originaire de Guyane, qui a immigré aux États-Unis 4 ans avant ses examens. Il présentait une hyperéosinophilie asymptomatique persistante, et ses multiples examens parasitologiques des selles étaient négatifs. Bien que la liste des maladies parasitaires associées à l'hyperéosinophilie soit longue, le diagnostic différentiel de l'hyperéosinophilie asymptomatique avec examens des selles négatifs est plutôt limité. Nous évoquons ici les éléments de l'interrogatoire clinique et de l'examen physique essentiels à l'évaluation de l'hyperéosinophilie chez les patients à risque de maladies parasitaires, et présentons un algorithme simple pour guider l'exploration diagnostique. Malgré la nécessité de répéter l'examen parasitologique des selles, ce test n'est pas sensible en pratique. L'examen sérologique est souvent nécessaire pour rechercher les parasitoses chroniques. La plupart des cas sans diagnostic définitif peuvent être traités conservativement par une surveillance régulière, ou empiriquement par des antihelminthiques ; cependant, les patients ayant un nombre d'éosinophiles de plus de 3 000/ μ L ou de plus de 1 500/ μ L pendant plus de 6 mois présentent un risque d'atteinte des organes cibles et doivent être orientés vers un service spécialisé dans les maladies parasitaires et/ou en hématologie.

JAMA. 2008;299(4):437-444

www.jama.com

questions, et j'ai décidé de faire quelque chose.

DR PAGE : De quel pays venez-vous ?

M. R. : De Guyane, en Amérique du Sud.

DR PAGE : Quand êtes-vous arrivé aux États-Unis ?

M. R. : Il y a quatre ans.

DR PAGE : Êtes-vous retourné en Amérique du Sud depuis ?

M. R. : Oui, j'y retourne tous les ans.

DR PAGE : Vous êtes-vous rendu dans un autre pays, en dehors des États-Unis et de la Guyane ?

M. R. : J'ai vécu en Guyane jusqu'à l'âge de 18 ans, puis je suis parti au Suriname, et j'y suis resté jusqu'à il y a 4 ans.

DR PAGE : Viviez-vous en ville ou en milieu rural ?

Affiliations des auteurs : Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland.

Correspondance : Kathleen R. Page, MD, 600 NWolfe St, Phipps 524, Baltimore, MD 21287 (kpage2@jhmi.edu).

Rédacteurs des Grand Rounds at the Johns Hopkins

Bayview Medical Center Section : Charles Weiner, MD, Stephen D. Sisson, MD, The Johns Hopkins Hospital; Roy C. Ziegelstein, MD, The Johns Hopkins Bayview Medical Center et The Johns Hopkins Hospital; Baltimore, Maryland; David S. Cooper, MD, Rédacteur associé, JAMA.

 **FMC disponible en ligne à www.jamaarchivescme.com et questions p 464.**

Encadré 1. Infestations parasitaires associées à l'hyperéosinophilie

Strongyloïdiose
 Filariose
 Ankylostomiase
 Schistosomiase
 Trichinellose
 Pneumonie ascaridienne
 Larva migrans viscérale
 (*Toxocara canis* ou *Toxocara cati*)

M. R. : Essentiellement en milieu rural. J'ai travaillé pendant 24 ans dans une plantation de bananes.

DR PAGE : Lorsque vous étiez en Amérique du Sud, avez-vous été malade ou hospitalisé ?

M. R. : Non, j'étais en bonne santé et je travaillais.

DR PAGE : Depuis que vous êtes arrivé aux États-Unis, avez-vous eu de la fièvre, une toux ou des diarrhées ?

M. R. : Non, rien de tout cela.

DR PAGE : Et des rashes ou des signes de fatigue ?

M. R. : Pas de rash, mais je suis toujours un peu fatigué parce que j'ai 2 emplois.

Dr Page : Quel emploi exercez-vous ?

M. R. : Je travaille à la blanchisserie de l'hôpital.

DR PAGE : En résumé, M. R. est un homme de 49 ans, originaire de Guyane, qui présente une hyperéosinophilie et des bilans essentiellement négatifs. Son examen physique à la consultation était normal, et la seule observation notable était son hyperéosinophilie. Il avait un nombre de leucocytes de 9 700/ μ L, avec 50 % de neutrophiles, 26 % de lymphocytes, 6 % de monocytes, et 18 % d'éosinophiles. Son nombre absolu d'éosinophiles était de 1 740/ μ L. Ses autres résultats biologiques, incluant les enzymes hépatiques et la créatininémie sérique, étaient normaux. Ses précédentes analyses biologiques indiquaient que son hyperéosinophilie était présente depuis au moins 1 an.

DISCUSSION

L'éosinophilie périphérique est souvent découverte fortuitement lors d'examens biologiques de routine chez les immigrants ou les voyageurs. Une majorité de ces patients est asymptomatique, et l'examen parasitologique des selles de routine n'est pas évocateur. Même si l'évaluation de l'hyperéosinophilie chez les immigrants ou les voyageurs peut sembler ardue pour les cliniciens peu familiarisés avec les maladies parasitaires, la plupart des cas peuvent être correctement diagnostiqués et traités avec un interrogatoire minutieux et une évaluation orientée. Il existe de nombreux outils d'information, notamment le site Internet sur la médecine des voyageurs (<http://cdc.gov/travel/default.aspx>) des Centers for Disease Control and Prevention (CDC), qui constitue une mine d'informations pour les cliniciens, permettant d'établir une corrélation entre le lieu du voyage, les maladies/organismes spécifiques, et les modes d'exposition.

Définition et étiologie

L'hyperéosinophilie, définie par un nombre absolu d'éosinophiles d'au moins 500/ μ L de sang, peut être primaire, secondaire, ou idiopathique.¹ L'éosinophilie primaire est causée par l'augmentation des éosinophiles dans le cadre de malignités hématologiques comme la leucémie aiguë et la mastocytose. Les patients avec une leucémie aiguë à éosinophiles présentent généralement des symptômes associés à la pancytopenie incluant fatigue, infections, et hémorragies. Les patients avec une mastocytose systémique peuvent présenter une éosinophilie périphérique et des manifestations de prolifération et d'infiltration mastocytaires, comme une hépatomégalie, une splénomégalie, des lésions cutanées, et des anomalies hématologiques. Les syndromes hyperéosinophiliques sont des troubles caractérisés par un nombre absolu d'éosinophiles supérieur

à 1 500/ μ L pendant plus de 6 mois, entraînant une atteinte des organes cibles liée à l'infiltration du cœur, des poumons, de la peau ou du tissu nerveux. Bien que la majorité des syndromes hyperéosinophiliques soit idiopathique, un sous-groupe de cas pourrait avoir une base moléculaire définie.² Un examen de la moelle osseuse à la recherche d'une malignité hématologique et une analyse cytogénétique doivent être effectués chez les patients avec une éosinophilie périphérique associée à une pancytopenie ou à des signes d'atteinte des organes cibles.

L'éosinophilie secondaire peut être causée par diverses affections, incluant les troubles allergiques, l'insuffisance surrénale, les réactions indésirables aux médicaments, les maladies auto-immunes, et les infections. À l'exception des infections helminthiques, les causes secondaires de l'hyperéosinophilie induisent rarement un nombre absolu d'éosinophiles supérieur à 1 500/ μ L. En de rares cas, une atteinte des organes cibles survient chez les patients avec un nombre absolu d'éosinophiles supérieur à 3 000/ μ L, en présence d'infections parasitaires chroniques.

Causes infectieuses de l'hyperéosinophilie

Les maladies parasitaires sont responsables de la plupart des cas d'éosinophilie due à une infection. Plusieurs maladies infectieuses non parasitaires sont parfois associées à l'éosinophilie et doivent être envisagées.³ Le dérèglement des réponses Th1 chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut parfois exacerber les troubles allergiques.⁴ Les affections dermatologiques liées au VIH, comme la folliculite à éosinophiles, la dermatose atopique, et le prurigo nodulaire de Hyde, peuvent être associées à une hyperéosinophilie dans le sang périphérique.⁴ L'hyperéosinophilie

chez les patients infectés par le VIH peut également résulter de réactions aux médicaments anti-VIH, notamment les sulfamides et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. L'insuffisance surrénale due à une infection à cytomégalovirus, Histoplasma, Cryptococcus, ou Mycobacteria, peut induire une hyperéosinophilie chez les patients VIH. L'hyperéosinophilie est rare avec la tuberculose, mais peut être trouvée en cas d'atteinte surrénale ou de réactions indésirables aux médicaments chez les patients infectés et non infectés par le VIH. L'hyperéosinophilie sanguine périphérique a été rapportée dans des cas de coccidioïdomycose,^{5,6} mais ceci reste inhabituel.

Les cliniciens exerçant dans des régions où les parasitoses sont rares peuvent ne pas être familiarisés avec l'exploration et les manifestations de ces maladies ; cependant, plusieurs informations utiles peuvent guider l'évaluation diagnostique. L'hyperéosinophilie est généralement associée à des infections helminthiques, mais pas à des protozooses communes comme celles dues à Giardia lamblia et Entamoeba histolytica.⁷ L'hyperéosinophilie du sang périphérique survient pendant la phase d'invasion tissulaire du cycle de développement des helminthes. En conséquence, les helminthes comme les ténias ou les ascaris adultes n'induisent une hyperéosinophilie périphérique que pendant la phase de migration, et non pendant la phase intestinale.⁷ Les helminthes qui sont séquestrés antigéniquement dans le tissu, comme dans les kystes échinococciques intacts, peuvent provoquer une éosinophilie tissulaire localisée, mais ne sont pas associés à une éosinophilie sanguine périphérique, sauf en cas de perturbation de la séquestration ou de rupture du kyste.¹ Le nombre d'éosinophiles atteint généralement un pic au cours du stade précoce de l'infection parasitaire, lorsque l'invasion tissulaire et la

migration larvaire sont à leur maximum. Les parasites associés à l'éosinophilie la plus élevée sont indiqués dans l'ENCADRE 1.⁷

L'interrogatoire et l'examen physique sont essentiels dans l'évaluation initiale du voyageur ou de l'immigrant présentant une hyperéosinophilie. Les principaux éléments de l'interrogatoire incluent le lieu du voyage (TABLEAU), la longueur du

séjour, le temps passé en zones rurales, l'adhésion aux mesures de précautions relatives aux aliments et à l'eau consommés, le contact avec les animaux, les conditions d'hébergement, et l'exposition aux sols et aux eaux souillées. Il est également important d'obtenir une histoire médicalement exhaustive, dans la mesure où de nombreux voyageurs prennent des antibiotiques sans prescription,

Tableau. Parasites associés à l'hyperéosinophilie et atteinte organique spécifique

Atteinte organique et Parasite	Exposition	Distribution géographique
Gastro-intestinal		
Ankylostome ^{a,b}	Sols	Monde entier
Ascaris ^a	Eaux souillées, fruits et légumes crus	Monde entier
Trichuris ^a	Eaux souillées, fruits et légumes crus	Tropiques
Anisakis	Poisson cru	Monde entier
Heterophyes	Poisson cru	Moyen-Orient, Asie
Capillaria	Poisson cru	Asie
Foie		
Clonorchis	Poisson cru et fruits de mer	Asie
Opisthorchis	Poisson cru et fruits de mer	Asie
Schistosoma japonicum ^c	Baignade en eau douce	Asie
Schistosoma mansoni ^c	Baignade en eau douce	Amérique latine, Afrique, Moyen-Orient
Fasciola ^b	Cresson	Monde entier
Toxocara canis /Toxocara cati ^{b,c}	Chiens, sols	Monde entier
Poumon		
Paragonimus ^{b,c}	Crabes et écrevisses	Asie
Ascaris	Eaux souillées, fruits et légumes crus	Monde entier
Strongyloides ^{b,c}	Sols	Tropiques
Brugia malayi	Piqûre d'insecte	Asie
Wuchereria bancrofti	Piqûre d'insecte	Tropiques
Toxocara canis /Toxocara cati ^{b,c}	Chiens, sols	Monde entier
Système nerveux central		
Angiostrongylus	Fruits de mer crus	Asie
Gnathostoma ^b	Poisson cru et volailles	Asie
Vessie		
Schistosoma haematobium	Baignade en eau douce	Afrique, Moyen-Orient
Muscles		
Trichinella ^c	Porc	Monde entier
Yeux		
Loa loa ^b	Piqûre d'insecte	Afrique
Onchocerca	Piqûre d'insecte	Afrique
Toxocara canis /Toxocara cati ^{b,c}	Chiens, sols	Monde entier
Lymphoedème		
Wuchereria bancrofti	Piqûre d'insecte	Tropiques

^a Généralement diagnostiqué à l'examen parasitologique des selles.

^b Peut être associé à un rash transitoire.

^c Test sérologique disponible aux Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Encadré 2. Recherche de parasites chez les patients asymptomatiques avec hyperéosinophilie

Évaluation initiale

- Numération globulaire avec formule leucocytaire manuelle
- Tests de la fonction hépatique
- Test anticorps anti-virus de l'immunodéficience humaine
- Examen des urines
- Examen parasitologique (3 prélèvements)

En fonction du lieu du séjour, envisager examen sérologique pour :

- Schistosomiase
- Filariose
- Strongyloïdiose

Bilan négatif

Éosinophilie absolue $\leq 3\ 000/\mu\text{L}$: dosage des éosinophiles tous les 3-6 mois vs traitement empirique par albendazole

Éosinophilie absolue $> 3\ 000/\mu\text{L}$ ou $> 1\ 500/\mu\text{L}$ pendant > 6 mois : évaluation hématologique, orientation vers un centre de parasitologie spécialisé

Abréviation : nombre absolu d'éosinophiles

et où les réactions allergiques aux sulfamides, aux tétracyclines, et aux bêtalactamines sont fréquentes. Le risque de parasitose est très inférieur chez les voyageurs comparés aux indigènes des zones d'endémie, qui ont été exposés toute leur vie à de fortes charges parasitaire. La prévalence des parasitoses chez les immigrants avec éosinophilie s'échelonne de 70 % à 95 %⁸⁻¹⁰ comparé à 14 % à 40 % chez les voyageurs.¹¹⁻¹⁴ Les voyageurs qui effectuent de brefs séjours en zones urbaines et adhèrent aux mesures de précautions alimentaires présentent un faible risque d'infections parasitaires.

Les aliments à haut risque incluent le porc, l'ours blanc, le coyote, le loup, l'ours noir, et d'autres carnivores qui peuvent causer des trichinelloses. Dans l'ensemble des pays en développement, les fruits non pelés, les légumes crus, et l'eau souillée peuvent

être contaminés par divers helminthes comme *Ascaris*, *Trichuris*, et *Fasciola*. Dans le Sud-Est asiatique, le poisson cru et les fruits de mer peuvent causer des infections dues à *Angiostrongylus*, *Clonorchis*, *Opisthorchis*, *Anisakis*, *Capillaria*, *Heterophyes*, et *Paragonimus* (souvent trouvé dans le « crabe mariné »).

Les autres facteurs d'exposition pertinents incluent la baignade en eau douce dans les zones d'endémie, qui constitue un facteur de risque de bilharziose. Le fait de marcher pieds nus ou de s'étendre sur la plage ou à même le sol peut donner suite à une infection à ankylostome ou à une strongyloïdiose. Les piqûres d'insectes peuvent transmettre *Wuchereria bancrofti* et *Brugia malayi*, qui sont susceptibles de provoquer une filariose lymphatique ou un poumon éosinophile tropical. Les autres infestations filariennes communes incluent *Onchocerca volvulus*, responsable de l'onchocercose, et *Loa loa*, qui est généralement asymptomatique mais peut se manifester par un oedème de Calabar ou une atteinte sous-conjonctivale au cours de la migration du ver adulte.¹⁵ Il est également important d'évaluer les facteurs de risque comportementaux associés à l'infection à VIH, et de recueillir un historique complet des antécédents médicamenteux et allergiques.

Un examen physique complet doit être effectué, en insistant particulièrement sur la peau, les tissus mous, le foie, et la rate. Des éruptions transitoires peuvent être retrouvées dans diverses parasitoses comme la larva migrans cutanée (ankylostomiase), la loase, la fasciolase, la gnathostomose, la paragonimose, la toxocarose, et la strongyloïdiose. Les rashes peuvent survenir au site d'infection pendant l'exposition initiale ou pendant la migration larvaire, des mois à des années après l'infection. L'hépatomégalie ou une douleur dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen peuvent

suggérer une larva migrans viscérale ou une douve du foie. Les patients avec une schistosomiase chronique peuvent présenter des complications vésicales ou une splénomégalie massive, une hypertrophie du lobe gauche du foie, et une ascite due à une hypertension portale. Ces infections peuvent se rencontrer dans les pays développés chez des immigrants ayant quitté une zone d'endémie depuis plusieurs années.

Certaines données obtenues lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique permettent de guider l'élaboration du diagnostic (Tableau). Les patients présentant des symptômes pulmonaires doivent subir une radiographie thoracique, ainsi qu'un examen parasitologique des expectorations à la recherche d'œufs de *Paragonimus*, de larves de *Strongyloides*, ou de larves d'*Ascaris*.⁷ La filariose à *B malayi* ou, plus rarement, à *W bancrofti*, peut causer une éosinophilie pulmonaire tropicale caractérisée par une toux paroxystique, une respiration sifflante, de la fièvre, et une hyperéosinophilie. La méningite à éosinophiles chez un patient de retour d'Asie du Sud-Est est évocatrice d'une angiostrongylose ou, plus rarement, d'une gnathostomose.¹⁶ Les patients revenant d'Amérique latine ou du sud-ouest des États-Unis avec une méningite à éosinophiles ou des symptômes pulmonaires avec éosinophilie périphérique doivent effectuer un test sérologique pour le dépistage de la coccidioïdomycose. Une biopsie musculaire ou un dépistage sérologique de *Trichinella* doivent être envisagés chez les patients présentant des myalgies ou un oedème périorbitaire.

Explorations diagnostiques pour les patients asymptomatiques avec éosinophilie

La majorité des patients présentant une éosinophilie sont asymptomatiques et ont des résultats normaux à l'examen physique.

L'évaluation biologique initiale doit inclure une numération formule sanguine avec une formulation leucocytaire manuelle pour confirmer l'éosinophilie et évaluer sa sévérité, un dosage des enzymes hépatiques, et un test sérologique VIH. Un examen des urines doit être effectué pour rechercher une éventuelle hématurie microscopique, qui peut constituer un premier signe d'infection à *Schistosoma haematobium*. Des échantillons de selles doivent être examinés pour rechercher la présence d'œufs et de parasites (ENCADRÉ 2).³

L'examen parasitologique des selles, qui est un test de première ligne dans l'évaluation des maladies parasitaires, est extrêmement utile pour diagnostiquer les parasitoses du tractus gastro-intestinal (Tableau). Cependant, ce test a une faible sensibilité -20 % avec 1 échantillon et 50 % avec 3 échantillons prélevés un jour sur deux.⁸ L'examen des selles à l'état frais, la concentration par sédimentation au formol-acétate d'éthyle, et les évaluations effectuées par un laboratoire spécialisé dans les maladies parasitaires peuvent significativement améliorer le rendement diagnostique.

Cependant, les infections ayant une faible charge parasitaire au niveau gastro-intestinal, comme *Strongyloides* et *Schistosoma*, sont rarement détectées à l'examen parasitologique de routine. Pour certaines maladies parasitaires, comme la filariose, la maladie de Chagas, et l'échinococcose, les examens des selles n'ont aucune utilité, dans la mesure où leurs parasites n'ont pas de phase intestinale. En conséquence, le bilan des patients asymptomatiques avec éosinophilie et examens parasitologiques des selles systématiquement négatifs repose sur les études sérologiques. Des tests sérologiques hautement sensibles sont disponibles pour diverses maladies parasitaires incluant la strongyloïdose, la filariose, la schistosomiase, l'échinococcose, la cysticercose (*Taenia*

solium), la trichinellose, la maladie de Chagas (*Trypanosoma cruzi*), et la larva migrans viscérale (*Toxocara canis* ou *T. cati*). Parmi ces infections, la strongyloïdose, la filariose et la schistosomiase sont les plus susceptibles d'être associées à l'éosinophilie périphérique chez les immigrants asymptomatiques originaires d'Amérique latine, d'Afrique, et d'Asie. L'infection à *T. canis* ou *T. cati* peut induire une hyperéosinophilie significative, mais est généralement contractée localement et survient essentiellement chez les enfants qui ingèrent de la terre contaminée par des œufs d'ascaris de chien ou de chat. La maladie de Chagas, l'échinococcose, et la cysticercose ne sont généralement pas associées à une éosinophilie périphérique significative, et la trichinellose produit rarement une infection asymptomatique.

Les tests sérologiques pour le dépistage de la schistosomiase, de la strongyloïdose, et de la filariose n'établissent pas de distinction entre l'infection passée et la maladie présente ou active. Cependant, les patients ayant une sérologie positive pour ces infections doivent être traités, dans la mesure où le traitement est simple et généralement dépourvu d'effets indésirables, et où l'infection chronique peut avoir de graves répercussions à long terme. La filariose lymphatique peut causer une hydrocèle, un lymphoedème, ou un éléphantiasis défigurants. La schistosomiase peut induire une hypertension portale ou un cancer de la vessie, et la strongyloïdose un syndrome d'hyperinfection léthal chez les hôtes immunodéprimés. Des procédures endoscopiques peuvent être utilisées pour obtenir des biopsies duodénales pour le dépistage de *Strongyloides* ou des échantillons rectaux pour la recherche de *Schistosoma*; cependant, compte tenu de la sensibilité élevée des tests sérologiques, ces procédures invasives sont rarement nécessaires.

Les tests anticorps pour *Schistosoma* et *Strongyloides* ont une spécificité élevée et une sensibilité supérieure à 95 %.^{17,18} De nouveaux tests pour *Filaria*, qui détectent les anticorps IgG4 contre *W. bancrofti* et *B. malayi*, ont une sensibilité supérieure à 90 %.^{19,20} La valeur prédictive négative des tests sérologiques pour ces infections parasitaires est excellente, ce qui permet d'exclure effectivement l'infection en cas de résultat négatif. Dans les pays en développement, un test de détection antigénique rapide spécifique et hautement sensible pour le diagnostic de *W. bancrofti* (test immunochromatographique) est disponible. Ce test simple est communément utilisé dans les programmes d'élimination de la filariose lymphatique, parce qu'il peut être réalisé avec un prélèvement sanguin capillaire et interprété sur le terrain.^{21,22}

Aux États-Unis, les tests sérologiques pour le dépistage des maladies parasitaires peuvent être effectués dans différents laboratoires privés. Cependant, la majorité de ces tests utilisent des réactifs internes qui n'ont pas été validés. En outre, les laboratoires privés sont parfois spécialisés dans l'étude d'une espèce (par exemple pour détecter *Schistosoma mansoni* mais pas *Schistosoma haematobium*). En conséquence, les résultats inattendus obtenus dans ces laboratoires doivent être confirmés. La Division des maladies parasitaires (DPD) du CDC est un laboratoire de référence qui peut fournir une aide dans les examens sérologiques des parasitoses rarement observées aux États-Unis (Tableau). L'examen sérologique pour les filaires peut être réalisé au laboratoire des maladies parasitaires des National Institutes of Health (NIH). En général, le traitement de ces examens nécessite 2 à 3 semaines.

Prise en charge de l'éosinophilie

Les patients recevant un diagnostic de parasitose doivent être traités

avec le médicament approprié. Cependant, de nombreux patients avec une éosinophilie asymptomatique restent non diagnostiqués malgré une évaluation adéquate avec examens des selles et test sérologique. La plupart de ces patients peuvent être suivis conservativement pendant 3 à 6 mois dans l'attente d'une résolution spontanée de l'hyperéosinophilie. Les patients avec une élévation persistante des éosinophiles doivent effectuer des analyses sanguines répétées, ainsi que des examens des selles et des urines. Le traitement empirique par albendazole

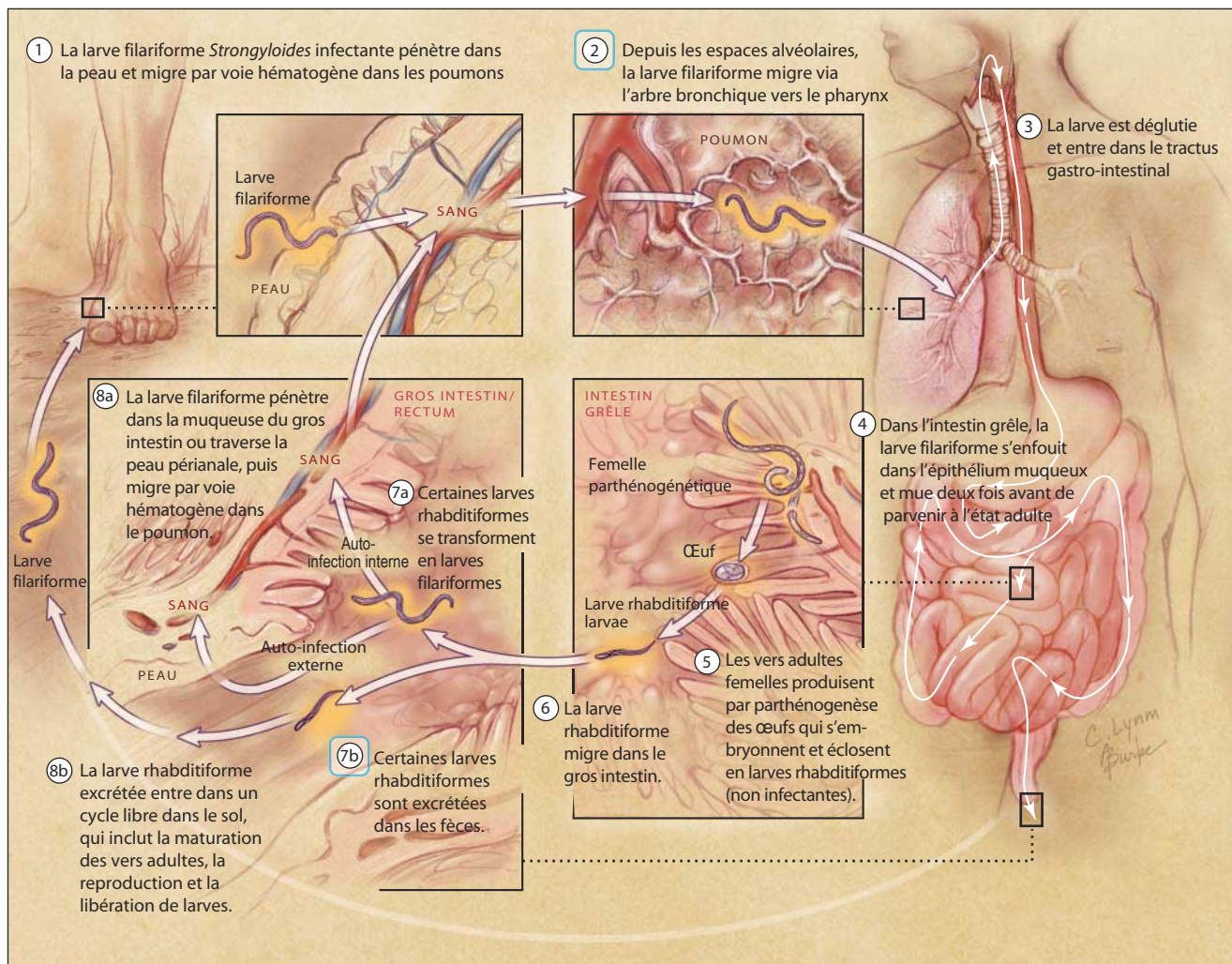
peut être envisagé pour une ankylostomiase occulte.³ Les patients avec un nombre absolu d'éosinophiles supérieur à 3 000/ μ L ou supérieur à 1 500/ μ L pendant plus de 6 mois présentent un risque d'atteinte des organes cibles due à une infiltration éosinophilique ; ils doivent être examinés par un hématologue et orientés vers un centre spécialisé en médecine tropicale.

Résolution du cas

Comment ces informations peuvent-elles aider à évaluer le cas

présenté ? Monsieur R. était asymptomatique et présentait une éosinophilie persistante, des premiers résultats biologiques normaux, un résultat négatif au test VIH, et 3 examens parasitologiques des selles négatifs. Il est originaire de Guyane, où la strongyloïdiose et la filariose lymphatique sont endémiques.²³ Monsieur R. a été adressé au Laboratoire des maladies parasitaires des NIH, qui a retrouvé *Strongyloides* dans ses selles. Monsieur R. avait également un test sérologique positif pour *Strongyloides* (effectué au CDC)

Figure. Cycle de vie de *Strongyloides stercoralis*



Examens diagnostiques à envisager : Étape ②, examen des expectorations ou lavage broncho-alvéolaire pour recherche de larves filariformes ; Étape ⑦b, examen parasitologique des selles à la recherche de larves rhabditiformes (4 semaines post-infection). L'examen sérologique peut être diagnostique à tout moment après l'infection initiale.

et un résultat sérologique négatif pour les infections filariennes. Il a été traité par 2 doses d'ivermectine, et son hyperéosinophilie s'est résorbée dans les 6 mois.

Strongyloïdiose

Strongyloides est endémique dans une grande partie de l'Amérique latine, en Afrique centrale, en Inde, en Asie du Sud-Est, et dans le nord de l'Australie. Des cas sporadiques ont été rapportés en Europe²⁴ et aux États-Unis.^{25,26} Les personnes immunocompétentes sont généralement asymptomatiques et présentent une hyperéosinophilie, comme c'était le cas pour Monsieur R. En revanche, les personnes immunodéprimées sont à risque de syndrome d'hyperinfestation, de dissémination, et de choc septique.

Le cycle de vie de *Strongyloides* (FIGURE) illustre 2 caractéristiques cliniquement majeures de ce parasite, l'auto-infection et la persistance. *Strongyloides* est le seul parasite helminthique cliniquement majeur qui peut effectuer l'intégralité de son cycle de vie dans un hôte humain. L'infection débute par la pénétration de la larve filariforme infectante dans la peau. La larve migre par voie hématogène dans les poumons, d'où elle passe dans l'arbre trachéobronchique et est déglutée. Les larves femelles envahissent la muqueuse intestinale et déposent des oeufs qui libèrent des larves rhabditoïdes. La majorité des larves rhabditoïdes sont excrétées dans les fèces, mais un faible pourcentage se transforme en larves filariformes qui peuvent envahir le côlon et réinfecter l'hôte. Ce cycle de maturation et d'auto-infection à l'intérieur de l'hôte induit une infection persistante qui peut durer des dizaines d'années.¹⁸

La majorité des patients ne présentent pas de symptômes spécifiques associés à la strongyloïdiose, qui est souvent chronique mais non reconnue dans les populations d'immigrants.

Néanmoins, la migration larvaire peut produire des manifestations cliniques spécifiques. La larva currens, qui se traduit par un rash serpiginieux prurigineux dans la région périanale, est pathognomonique de la strongyloïdiose mais est rarement retrouvée à l'examen physique, en raison de son caractère transitoire.²⁷ Cependant, lors d'un interrogatoire approfondi, certains patients avec strongyloïdiose se rappellent avoir développé une éruption transitoire périanale prurigineuse à un moment donné. L'infection du tractus gastro-intestinal peut causer des symptômes non spécifiques comme des nausées, des selles molles par intermittence, et des diarrhées chroniques. La migration pulmonaire transitoire peut produire une toux sèche et, plus rarement, une hémoptysie. Les patients avec une invasion pulmonaire récidivante chronique du parasite peuvent présenter une pneumopathie inflammatoire récidivante, des symptômes à type d'asthme, voire une insuffisance respiratoire.

Comme avec d'autres infections parasitaires chroniques, une éosinophilie normale n'exclut pas l'infection. Dans une étude, une éosinophilie normale a été trouvée chez 12 % des voyageurs de retour avec strongyloïdiose, 35 % des patients avec filariose, et 55 % des patients avec schistosomiase.¹⁴ La présence d'hyperéosinophilie peut être encore moins sensible chez les personnes originaires de zones d'endémie parasitaire, dont la réponse éosinophilique peut être régulée négativement par l'exposition à long terme.²⁸ Une proportion significative de réfugiés originaires d'Afrique et d'Asie avec hyperéosinophilie asymptomatique et examens des selles négatifs ont des résultats sérologiques positifs pour *Strongyloides* (39 %-85 %), *filaria* (30 %-51 %), et *Schistosoma* (~ 20 %).⁸⁻¹⁰ La prévalence de ces infections chez les immigrants sans hyperéosinophilie n'est pas connue, mais pourrait être substantielle. Dans une étude de

de réfugiés asiatiques avec strongyloïdiose, 30 % avaient une éosinophilie normale.²⁹

Chez les hôtes immunodéprimés, le syndrome d'hyperinfestation peut survenir avec des cycles répétés d'auto-infection, qui induisent une dissémination du parasite dans les poumons, le foie, le cœur, et le système nerveux central.³⁰ Un syndrome septique peut résulter d'une amplification de la réponse des cytokines et des chimiokines à l'invasion tissulaire du parasite. Les patients avec *Strongyloides* sont également à risque de bactériémie à germes Gram négatif récidivante ou, plus rarement, de candidémie due à la rupture de la barrière gastro-intestinale au cours de la migration larvaire.³⁰ Le principal facteur de risque de syndrome d'hyperinfestation est l'exposition aux corticostéroïdes.³⁰⁻³² Les autres facteurs de risque incluent la chimiothérapie,³¹ la co-infection par le virus T-lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1),^{33,34} l'hypogammaglobulinémie,³⁵ et l'utilisation d'inhibiteurs du TNF-alpha.³⁶ Le syndrome d'hyperinfestation a parfois été associé à l'infection à VIH, mais la strongyloïdiose ne constitue pas une infection opportuniste majeure chez les patients VIH.^{30,37} Le pronostic des patients avec un syndrome d'hyperinfestation est péjoratif, dans la mesure où il affecte généralement des personnes ayant des comorbidités sévères. Le taux de mortalité chez les patients hospitalisés avec hyperinfestation à *Strongyloides* est d'environ 17 %.³⁸

L'examen sérologique permet de détecter la présence de *Strongyloides*. Dans la mesure où un faible nombre de larves *Strongyloides* est éliminé dans les selles, l'examen parasitologique des selles conventionnel a une faible sensibilité, même s'il est répété.³⁹

La sensibilité peut être améliorée par des techniques de concentration ou par la culture sur gélose, mais

ces techniques prennent du temps et ne sont effectuées que dans des laboratoires spécialisés.⁸ En revanche, la sensibilité du test sérologique des CDC est supérieure à 95 %.¹⁸ Chez les hôtes immunodéprimés, la sensibilité diminue à environ 70 %.⁴⁰ Le test a une valeur prédictive négative supérieure à 95 %, de sorte qu'un résultat sérologique négatif permet d'exclure le diagnostic. Les sensibilités publiées pour les tests sérologiques disponibles dans le commerce varient de 83 % à 93 %, avec une spécificité supérieure à 95 %.⁴¹ Cependant, ces tests utilisent différentes préparations d'antigène et peuvent ne pas être fiables. En conséquence, les résultats obtenus par un laboratoire doivent être confirmés par un autre laboratoire indépendant. La Division des maladies parasitaires du CDC est un laboratoire de référence pour le test sérologique pour *Strongyloides*. Les cliniciens et les personnels de laboratoire peuvent obtenir une aide au diagnostic auprès de leur service de consultation (<http://dpd.cdc.gov/dpdx>).

Le traitement par 2 doses d'ivermectine (200 µg/kg) guérit plus de 95 % des cas ; en revanche, l'albendazole (400 mg deux fois par jour pendant 3 jours) présente une efficacité moindre (taux de guérison de 78 %).^{42,43} Certains experts recommandent l'administration des 2 doses d'ivermectine à 2 semaines d'intervalle pour accorder le temps nécessaire à la migration des formes à localisation tissulaire qui ne répondent pas à l'ivermectine dans l'intestin.⁴³ Les échecs thérapeutiques sont plus fréquents chez les patients immunodéprimés, et certains experts recommandent des cures plus longues dans cette population. Des examens sérologiques sériés peuvent être utilisés pour évaluer la réponse thérapeutique, dans la mesure où le titre des anticorps diminue généralement dans les 6 mois de traitement.^{8,18,44-46} L'hyperéosinophilie peut prendre plusieurs mois à se résorber, mais sa persistance 6 mois après traitement suggère une autre

étiologie ou un échec thérapeutique généralement lié à une non-observance au schéma prescrit.^{7,18}

Bien qu'il n'y ait pas de recommandations de référence pour le dépistage des patients à haut risque de strongyloïdiose, il semble raisonnable de dépister les patients à haut risque de syndrome d'hyperinfestation. Les patients ayant une hyperéosinophilie inexplicée ou originaires de zones d'endémie (indépendamment du nombre d'éosinophiles) doivent être dépistés par un test sérologique pour *Strongyloides* avant l'initiation d'un traitement immunosuppresseur. Les patients avec des résultats sérologiques positifs peuvent être traités empiriquement par ivermectine.³⁰

Stratégies thérapeutiques pour les maladies parasitaires chez les immigrants

Aux États-Unis, il n'existe pas de pratique de référence pour le dépistage et le traitement des maladies parasitaires chez les immigrants à risque. Les réfugiés subissent généralement un examen dans un centre de soins après leur arrivée aux États-Unis. Cependant, l'évaluation post-arrivée varie selon les États et les centres de soins locaux. Les immigrants non réfugiés et ceux sans papiers sont peu susceptibles d'être soumis à un examen médical à leur arrivée aux États-Unis. Le CDC recommande, pour les parasites intestinaux, un traitement avant le départ par une dose unique d'albendazole pour les réfugiés en provenance d'Afrique et d'Asie du Sud-Est.⁴⁷ Ce traitement est efficace contre *Ascaris*, *Ankylostoma*, et *Trichuris*, mais n'est pas approprié dans la schistosomiase, les infections filariennes, ou la strongyloïdiose. Les schémas thérapeutiques actuellement disponibles peuvent cibler simultanément plusieurs infections parasitaires, mais la mise en oeuvre d'une stratégie simple nécessiterait une meilleure caractérisation de la charge de l'infection parasitaire dans les populations

immigrantes spécifiques.⁴⁸ Des prévalences très élevées de la schistosomiase (44 %) et de la strongyloïdiose (49 %) ont été trouvées dans un groupe de réfugiés soudanais ; le CDC a donc recommandé l'initiation d'un traitement empirique dans cette population de réfugiés.⁴⁷ Les recommandations concernant les populations d'autres origines nécessitent des études complémentaires.

CONCLUSION

L'hyperéosinophilie asymptomatique est fréquemment observée chez les voyageurs et les immigrants. Son évaluation doit inclure un interrogatoire minutieux et un examen physique, des tests biologiques de routine incluant le dosage des enzymes hépatiques, un examen des urines et une sérologie VIH, ainsi que 3 examens parasitologiques des selles. Un examen sérologique recherchant la strongyloïdiose, la filariose, et la schistosomiase doit être envisagé chez les patients avec une histoire pertinente de voyage ou d'exposition à des risques parasitaires. Une co-infection par plusieurs parasites peut survenir chez les immigrants originaires de zones d'endémie, et une évaluation initiale complète peut accélérer le traitement à la visite ultérieure. Environ 50 % des voyageurs et des immigrants avec une hyperéosinophilie asymptomatique ont des bilans négatifs. Ces patients peuvent être traités conservativement par un dosage régulier des éosinophiles, ou empiriquement pour une ankylostomiase occulte. Cependant, les patients avec un nombre absolu d'éosinophiles supérieur à 3 000/µL ou des élévations persistantes (nombre absolu d'éosinophiles > 1 500/µL pendant > 6 mois) sont à risque d'atteinte des organes cibles et doivent subir une évaluation hématologique complémentaire. Tous les patients origi-

naires de zones d'endémie de Strongyloides et ceux présentant une hyperéosinophilie inexplicée doivent subir un examen sérologique de dépistage de la strongyloïdose avant de recevoir un traitement immunosuppresseur.

Liens financiers : Aucun déclaré.

Autres contributions : Nous remercions Marilyn Hartsell et Thomas B. Nutman, MD, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, pour leur services cliniques et Belinda Rucker, Johns Hopkins Bayview Medical Center, pour son soutien administratif. Aucune compensation financière n'a été reçue. Nous remercions aussi Mr R pour avoir participé à cette Table Ronde et pour avoir donné la permission d'inclure son histoire dans cet article.

REFERENCES

1. Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(1):75-83.
2. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the *PDGFRA* and *FIP1L1* genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(13):1201-1214.
3. Moore TA, Nutman TB. Eosinophilia in the returning traveler. *Infect Dis Clin North Am.* 1998;12(2):503-521.
4. Skiest DJ, Keiser P. Clinical significance of eosinophilia in HIV-infected individuals. *Am J Med.* 1997;102(5):449-453.
5. Harley WB, Blaser MJ. Disseminated coccidioidomycosis associated with extreme eosinophilia. *Clin Infect Dis.* 1994;18(4):627-629.
6. Schermoly MJ, Hinthorn DR. Eosinophilia in coccidioidomycosis. *Arch Intern Med.* 1988;148(4):895-896.
7. Wolfe MS. Eosinophilia in the returning traveler. *Med Clin North Am.* 1999;83(4):1019-1032.
8. Nutman TB, Ottesen EA, Ieng S, et al. Eosinophilia in Southeast Asian refugees: evaluation at a referral center. *J Infect Dis.* 1987;155(2):309-313.
9. Pardo J, Carranza C, Muro A, et al. Helminth-related eosinophilia in African immigrants, Gran Canaria. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(10):1587-1589.
10. Seybolt LM, Christiansen D, Barnett ED. Diagnostic evaluation of newly arrived asymptomatic refugees with eosinophilia. *Clin Infect Dis.* 2006;42(3):363-367.
11. Harries AD, Myers B, Bhattacharya D. Eosinophilia in Caucasians returning from the tropics. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986;80(2):327-328.
12. Libman MD, MacLean JD, Gyorkos TW. Screening for schistosomiasis, filariasis, and strongyloidiasis among expatriates returning from the tropics. *Clin Infect Dis.* 1993;17(3):353-359.
13. Nutman TB. Asymptomatic peripheral blood eosinophilia redux: common parasitic infections presenting frequently in refugees and immigrants. *Clin Infect Dis.* 2006;42(3):368-369.
14. Schulte C, Krebs B, Jelinek T, Nothdurft HD, von Sonnenburg F, Loscher T. Diagnostic significance of blood eosinophilia in returning travelers. *Clin Infect Dis.* 2002;34(3):407-411.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Parasitic diseases. <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites>. Accessed December 18, 2007.
16. Lo Re V III, Gluckman SJ. Eosinophilic meningitis. *Am J Med.* 2003;114(3):217-223.
17. Pinto PL, Kanamura HY, Silva RM, Rossi CR, de Andrade Junior HF, Amato Neto V. Dot-ELISA for the detection of IgM and IgG antibodies to *Schistosoma mansoni* worm and egg antigens, associated with egg excretion by patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1995;37(2):109-115.
18. Loutfy MR, Wilson M, Keystone JS, Kain KC. Serology and eosinophil count in the diagnosis and management of strongyloidiasis in a non-endemic area. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;66(6):749-752.
19. Lammie PJ, Weil G, Noordin R, et al. Recombinant antigen-based antibody assays for the diagnosis and surveillance of lymphatic filariasis: a multicenter trial. *Filaria J.* 2004;3(1):9.
20. Weil GJ, Ramzy RM. Diagnostic tools for filariasis elimination programs. *Trends Parasitol.* 2007;23(2):78-82.
21. Weil GJ, Lammie PJ, Weiss N. The ICT filariasis test: a rapid-format antigen test for diagnosis of bancroftian filariasis. *Parasitol Today.* 1997;13(10):401-404.
22. Weerasooriya MV, Itoh M, Mudalige MP, et al. Human infection with *Wuchereria bancrofti* in Matara, Sri Lanka: the use, in parallel, of an ELISA to detect filaria-specific IgG4 in urine and of ICT card tests to detect filarial antigen in whole blood. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003;97(2):179-185.
23. World Health Organization. WHO global programme to eliminate lymphatic filariasis. *Wkly Epidemiol Rec.* 2007;82(42):361-380.
24. Román-Sánchez P, Pastor-Guzman A, Moreno-Guillen S, Igual-Adell R, Suner-Generoso S, Tornero-Estebanez C. High prevalence of *Strongyloides stercoralis* among farm workers on the Mediterranean coast of Spain: analysis of the predictive factors of infection in developed countries. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;69(3):336-340.
25. Safdar A, Malathum K, Rodriguez SJ, Husni R, Rolston KV. Strongyloidiasis in patients at a comprehensive cancer center in the United States. *Cancer.* 2004;100(7):1531-1536.
26. Berk SL, Verghese A, Alvarez S, Hall K, Smith B. Clinical and epidemiologic features of strongyloidiasis: a prospective study in rural Tennessee. *Arch Intern Med.* 1987;147(7):1257-1261.
27. Smith JD, Goette DK, Odom RB. Larva currens: cutaneous strongyloidiasis. *Arch Dermatol.* 1976;112(8):1161-1163.
28. Fryatt RJ, Teng J, Harries AD, Siorvanes L, Hall AP. Intestinal helminthiasis in ex-patriates returning to Britain from the tropics: a controlled study. *Trop Geogr Med.* 1990;42(2):119-122.
29. Gyorkos TW, Genta RM, Viens P, MacLean JD. Seroepidemiology of *Strongyloides* infection in the Southeast Asian refugee population in Canada. *Am J Epidemiol.* 1990;132(2):257-264.
30. Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(1):208-217.
31. Davidson RA, Fletcher RH, Chapman LE. Risk factors for strongyloidiasis: a case-control study. *Arch Intern Med.* 1984;144(2):321-324.
32. Nucci M, Portugal R, Pulcheri W, et al. Strongyloidiasis in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis.* 1995;21(3):675-677.
33. Hirata T, Uchima N, Kishimoto K, et al. Impairment of host immune response against strongyloides stercoralis by human T cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(2):246-249.
34. Gotuzzo E, Terashima A, Alvarez H, et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection associated with human T cell lymphotropic virus type-1 infection in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60(1):146-149.
35. Seet RC, Lau LG, Tambyah PA. Strongyloides hyperinfection and hypogammaglobulinemia. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(5):680-682.
36. Boatright MD, Wang BW. Clinical infection with *Strongyloides stercoralis* following etanercept use for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1336-1337.
37. Lucas SB. Missing infections in AIDS. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84(suppl 1):34-38.
38. Muennig P, Pallin D, Sell RL, Chan MS. The cost effectiveness of strategies for the treatment of intestinal parasites in immigrants. *N Engl J Med.* 1999;340(10):773-779.
39. Sato Y, Kobayashi J, Toma H, Shiroma Y. Efficacy of stool examination for detection of *Strongyloides* infection. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;53(3):248-250.
40. Schaffel R, Nucci M, Carvalho E, et al. The value of an immunoenzymatic test (enzyme-linked immunosorbent assay) for the diagnosis of strongyloidiasis in patients immunosuppressed by hematologic malignancies. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65(4):346-350.
41. van Doorn HR, Koelewijn R, Hofwegen H, et al. Use of enzyme-linked immunosorbent assay and dipstick assay for detection of *Strongyloides stercoralis* infection in humans. *J Clin Microbiol.* 2007;45(2):438-442.
42. Igual-Adell R, Oltra-Alcaraz C, Soler-Co E, Sanchez-Sanchez P, Matogo-Oyana J, Rodriguez-Calabuig D. Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(12):2615-2619.
43. Zaha O, Hirata T, Kinjo F, Saito A, Fukuhara H. Efficacy of ivermectin for chronic strongyloidiasis: two single doses given 2 weeks apart. *J Infect Chemother.* 2002;8(1):94-98.
44. Karunajeewa H, Kelly H, Leslie D, Leydon J, Saykao P, Biggs BA. Parasite-specific IgG response and peripheral blood eosinophil count following albendazole treatment for presumed chronic strongyloidiasis. *J Travel Med.* 2006;13(2):84-91.
45. Kobayashi J, Sato Y, Toma H, Takara M, Shiroma Y. Application of enzyme immunoassay for postchemotherapy evaluation of human strongyloidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1994;18(1):19-23.
46. Lindo JF, Atkins NS, Lee MG, Robinson RD, Bundy DA. Short report: long-term serum antibody isotype responses to *Strongyloides stercoralis* filariform antigens in eight patients treated with ivermectin. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;55(5):474-476.
47. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for presumptive treatment of schistosomiasis and strongyloidiasis among the Lost Boys and Girls of Sudan. http://www.test.cdc.gov/ncidod/dq/refugee/lostboysandgirlssudan/presumptive_tx_recc.htm. Accessed June 5, 2007.
48. Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. Oral drug therapy for multiple neglected tropical diseases: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(16):1911-1924.