



مخبر بحث سكري LAREDIAB

LABORATORY OF RESEARCH ON DIABETES

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID - FACULTE DE MEDECINE BENAOUA BENZERDJEB

ASSOCIATION DE MEDECINE INTERNE UNIVERSITAIRE DE LA WILAYA DE TLEMCEEN « AMIWIT »

جمعية الطب الداخلي الجامعي لولاية تلمسان

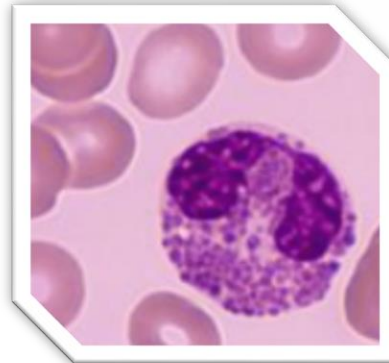
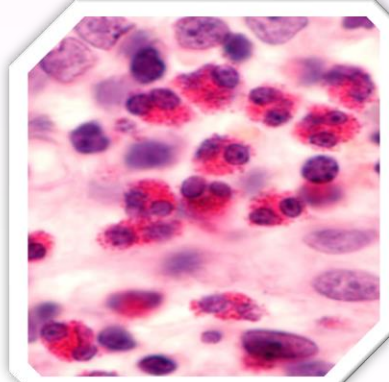


HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME AND/ OR EOSINOPHILIC VASCULITIS UPDATE 2022

5^{ÈME} SEMINAIRE LAREDIAB

DES 11^{ÈMES} JOURNÉES AMIWIT

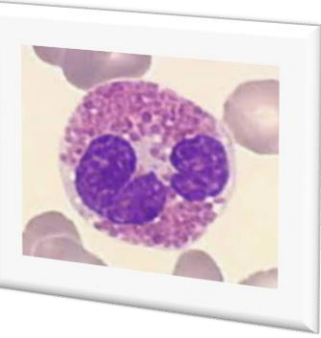
9 ET 10 DÉCEMBRE 2022



DR BOULENOUAR ,FZ PR LOUNICI

PLAN

- ❖ la définition d' une hyper éosinophilie
- ❖ La démarche diagnostique devant une hypereosinophilie
- ❖ La définition d'une vascularite a éosinophile
- ❖ Le diagnostic différentiel entre GEPA et EVO



Entité

Définition

Éosinophilie sanguine

PNE entre 500 et 1500/mm³

Hyperéosinophilie (HE)

PNE > 1500/mm³ à deux reprises à un mois d'intervalle
et/ou éosinophilie tissulaire :
Infiltration éosinophile d'une biopsie tissulaire
Eosinophilie médullaire >20%
Dépôts extracellulaire de protéines cationiques de l'éosinophiles

Syndrome hyperéosinophilique (SHE)

HE sanguine, **ET**
- Atteinte ou dysfonction d'organe attribuable aux éosinophiles tissulaires **ET**
- Exclusion des autres causes pouvant mener à l'atteinte d'organe.

maladie à éosinophiles spécifique d'organe

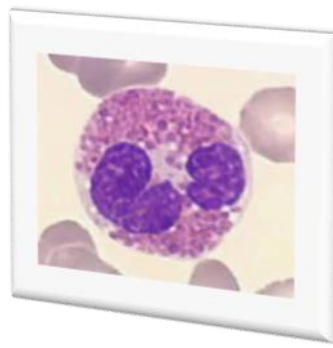
HE sanguine **et/ou** tissulaire
ET Atteinte d'un seul organe

Définition d'une atteinte d'organe au cours des SHE

Au moins un des critères cliniques suivants :

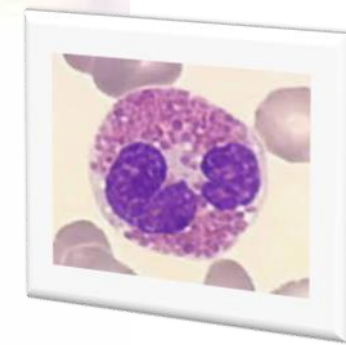
- ❖ Fibrose (cardiaque, tube digestif, peau...).
- ❖ Thrombose veineuse ou artérielle.
- ❖ Atteinte cutanée ou muqueuse (prurit, eczéma, prurigo, urticaire, angioedème, ulcération, purpura).
- ❖ Atteinte neurologique centrale ou périphérique.
- ❖ Autre(s) atteinte(s) clinique(s) (hépatique, rénale, pancréatique...) possibles mais plus rares,

Hyperéosinophilie entre 500 et 1500 mm³
quelle démarche diagnostique ?



Il s'agit principalement :

1. L'atopie (asthme, rhinoconjonctivite allergique, dermatite atopique)
2. Parasitoses sans cycle tissulaire (oxyurose , ténia , gale)
3. Les autres causes plus rare : la maladie d'addisson et les infections notamment VIH



Hyperéosinophilie > 1500 / mm³



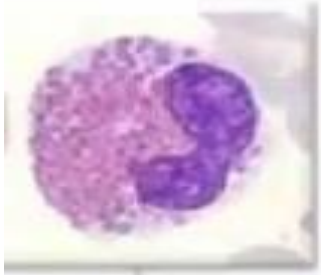
Rarement atopie



À ne pas négliger
même si asymptomatique

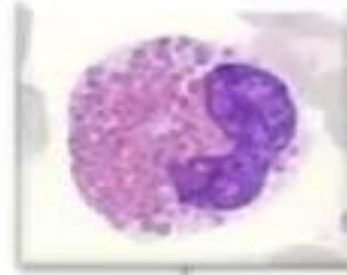
Pas de parallélisme entre l'importance de l'HE et la gravité clinique (qui dépend plutôt de l'importance de l'infiltrat tissulaire et du degré d'activation des PNE au sein des tissus)

Hyperéosinophilie $>1500\text{mm}^3$ quelle démarche diagnostique ?



Etiologique

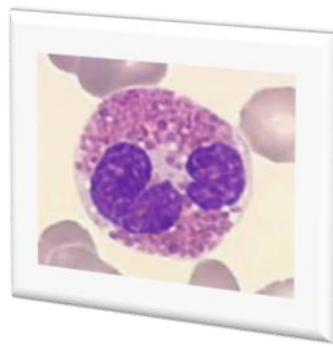
- **Causes fréquentes:**
 - Médicaments
 - Parasites
 - Virus
 - Cancers
 - Hémopathies malignes
- **Causes plus rares:**
 - Maladies de systèmes
 - Maladies spécifiques d'organes



Retentissement

- Rechercher une infiltration tissulaire de PNE
- **Cœur**
- Poumon
- Peau
- Tube digestif
- Système nerveux central et ou périphérique

Médicaments quand y penser ?



devant toute HE:

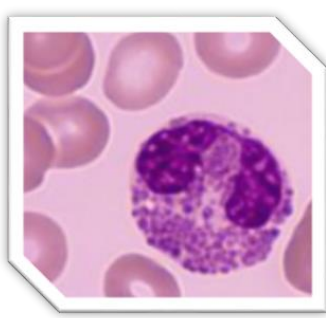
- **même** ancienne
- **même** élevée
- **même** asymptomatique (50%) / manif cliniques
- HE survenant en **cours d'hospitalisation (ATB +++)**
- Très nombreux médicaments incriminés
- Régression à l'arrêt des médicaments

Liste des médicaments inducteurs d HE

Inhibiteurs de la Xanthine oxydase	Allopurinol
Anti-infectieux	Amoxicilline, Céphalosporine, Imipénème, Aztréonam, Érythromycine, Sulfamides Acide nalidixique, fluoroquinolones, Rifamycine, Isoniazide, Tetracyclines Amikacine, Vancomycine, Amphotéricine B, Ganciclovir, Quinine
Psychotropes et anti-épileptiques	Barbituriques, Carbamazépine, Diphénylhydantoïne, Imipramine, Phénothiazines, Clozapine
AINS	Aspirine, Naproxène
Cardiologie	Amiloride, Captopril, Méthyldopa, Warfarine, Digoxine

- **Divers:** dupilumab, antithyroïdiens de synthèse, thalidomide, diltiazem, membranes de dialyse, produits de contraste iodé, phytothérapie.

Hypereosinophilie au cours du DRESS

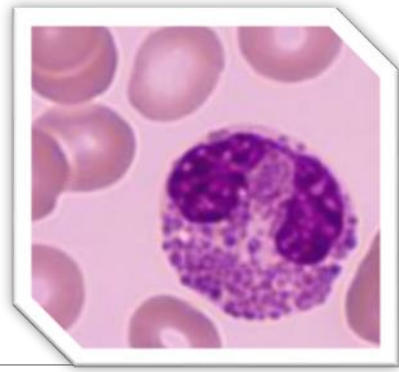


The drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome

- Atteinte hépatique, fièvre, adénopathies
- Délais de 2-6 semaines de l'instauration du TTT ou aggravation des symptômes malgré l'arrêt.

RegiSCAR group study criteria	No	Yes	Unknown
Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	-1	0	1
Enlarged lymph nodes (≥ 2 sites, > 1 cm)	0	1	0
Atypical lymphocytes	0	1	0
Eosinophilia	0		0
700-1,499 or 10%-19.9%		1	
$\geq 1,500$ or $\geq 20\%$		2	
Skin rash	0		0
Extent $> 50\%$	0	1	0
At least 2 of: edema, infiltration, purpura, scaling	-1	1	0
Biopsy suggestive of DRESS	-1	0	0
Internal organ involved	0		0
1		1	
≥ 2		2	
Resolution in > 15 days	-1	0	1
≥ 3 negative biological investigations to exclude alternative diagnosis	0	1	0

Etiologies infectieuses



parasitaire : l'anguillulose, les filarioses et les bilharzioses

certaines protozoaires : paludisme , leishmaniose amibiase

virale :

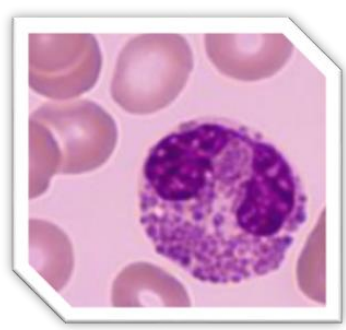
HIV

EBV

HH V 6 (Human herpes virus)

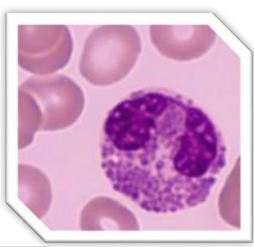
HTLV1

Hyperéosinophilie et cancer



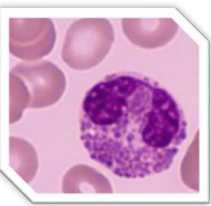
- **Tumeurs solides** (ADK broncho-pulmonaire, tumeurs gastro-intestinales...)
- **LNH T /Lymphome de Hodgkin**

Principaux examens complémentaires à réaliser devant une HE > 1500/mm³ persistante sans point d'appel clinique

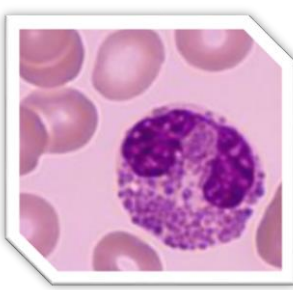


- Contrôle de la NFS
 - Ionogramme sanguin, créatinine
 - Bilan hépatique complet
 - LDH, CPK
 - Calcémie, phosphorémie
 - Troponine, BNP
 - Electrophorèse des protéines plasmatiques
 - Tryptase sérique
 - Vitamine B12
 - IgE totales
 - CRP
 - Sérologie VIH
 - Sérologie toxocarose
 - Autres sérologies parasitaires et sérologie HTLV1 en fonction du contexte
 - Examen parasitologique des selles (avec méthode de Baermann, en cas de suspicion d'anguillulose)
 - Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- NB : en l'absence de cause et en cas de persistance de l'HE, un ECG et une échocardiographie transthoracique seront également réalisés.

examens à réaliser devant la présence d'une HE > 1500/mm³ et d'un contexte évocateur



Interrogatoire+++	
En cas d'asthme	ANCA EFR
atteinte pulmonaire parenchymateuse	Scanner thoracique Fibroscopie bronchique+LBA
manifestations dermatologiques	Frottis sanguin Clone T Biopsie cutanée Tryptase sérique mutation du gène KIT ...
Ulcérations muqueuses++	FIP1L1/PDGFRA+++ Si négativité Autres mutations
manifestations articulaires inflammatoires	ANCA Penser SHE-L
d'atteinte ganglionnaire	Rechercher Hodgkin, lymphome angio-immunoblastique, autre lymphome T périphérique : scanner/ Biopsies SHE-L



examens à réaliser devant la présence d'une HE > 1500/mm³ et d'un contexte évocateur

Signes cliniques

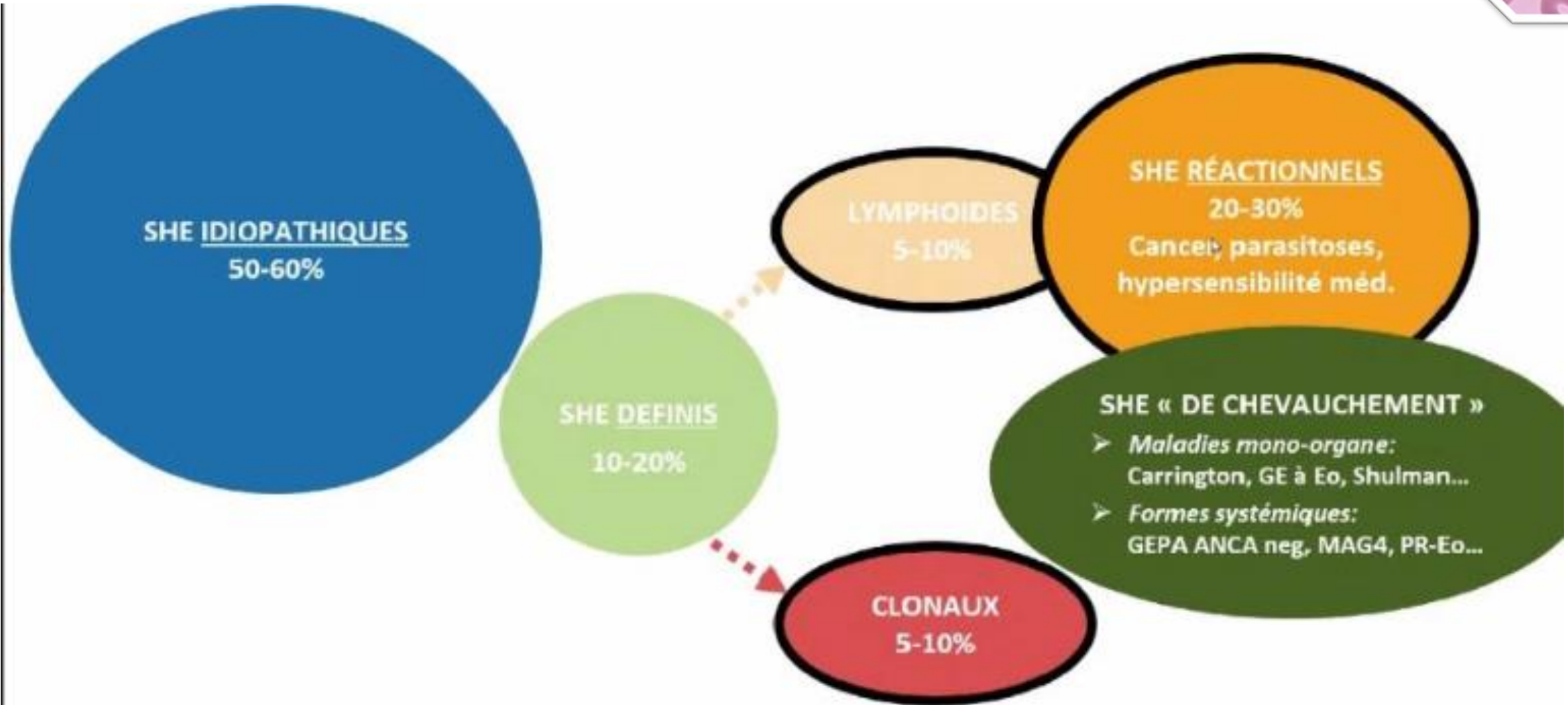
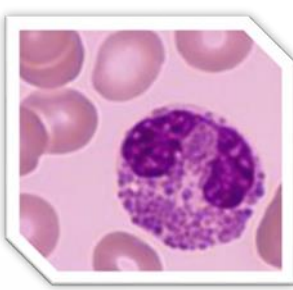
symptomatologie digestive

Parasitoses:
MICI: endoscopies
Mastocytoses: ckit

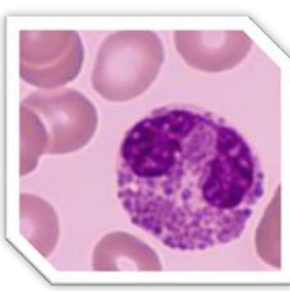
syndrome inflammatoire

Cancer+++ (solide/lymphome)
SHE-M: si thrombose/myocardite
Vascularites: ANCA

Les différentes formes de SHE

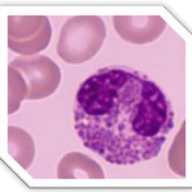


maladie à éosinophiles spécifique d'organe



- Atteintes digestives à éosinophiles
 - Œsophagite à éosinophiles
 - Gastroentérite à éosinophiles
 - Colite à éosinophiles
 - Hépatite à éosinophiles
 - Cholangite à éosinophiles
 - Pancréatite à éosinophiles
 - Ascite à éosinophiles
- Atteintes broncho-pulmonaires à éosinophiles
 - Asthme hyperéosinophilique
 - Bronchite et bronchiolite à éosinophiles
 - Pneumopathies à éosinophiles
 - Pleurésie à éosinophiles
- Néphrite à éosinophiles
- Cystite à éosinophiles
- Myocardite à éosinophiles
- Cellulite à éosinophiles (syndrome de Wells)
- Fasciite à éosinophiles (syndrome de Shulman)
- Folliculite à éosinophiles (d'Ofuji)
- Synovite à éosinophiles
- Vascularite à éosinophiles (localisée ou systémique)
- Autres : otite à éosinophiles, mastite à éosinophiles, endométrite (et myométrie) à éosinophiles...

Principales manifestations cliniques du SHE



Cutanées : prurit, eczéma, urticaire, angioedème, bulles, ulcérations des membres ou des muqueuses, hémorragies sous-unguéales en flammèches, fasciite, livedo, purpura.



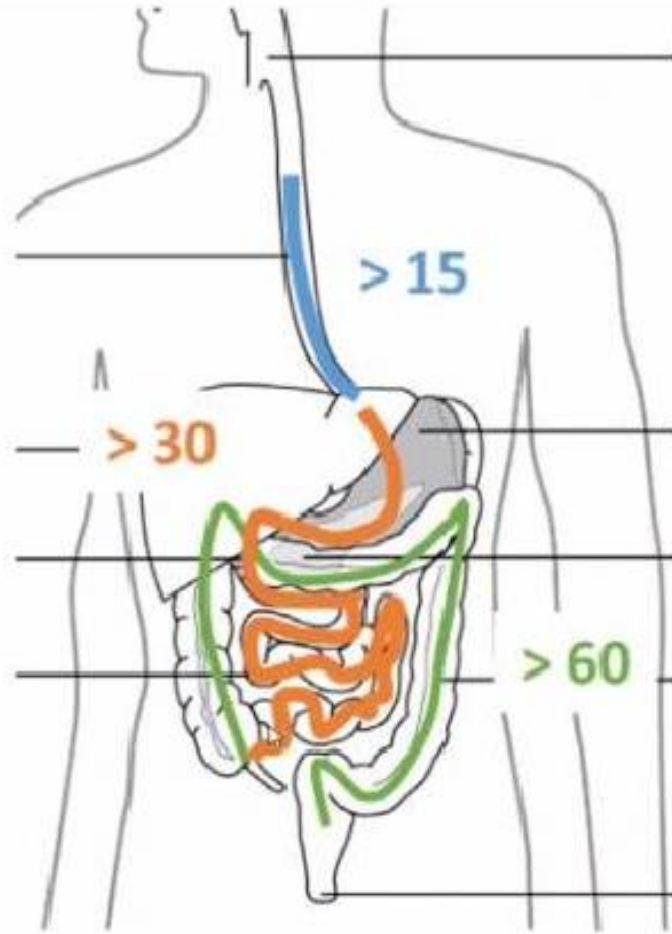
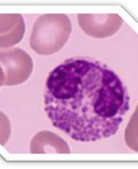
**Angioedèmes épisodiques,
+ hyperIgM = sd de Gleich**

Angioedèmes fixes .



→
**Bolus
Solumédrol**

Visages, extrémités
Douleurs abdominales
Diarrhées
Corticosenibles



Infiltrat à Eosino pathologique
(nb d'Eo / hpf en fonction du segment du TD)

L'atteinte muqueuse dans les GEEo

Infiltrat à Eosino > à la normale

Rechercher:

- Des amas d'éosinophiles
- Infiltrat épithélial
- Des éosinophiles dégranulés
- Des micro-abcès
- Un infiltrat sous-muqueux

Matsushita et al. Am J Surg pathol 2015 ; Kuang et al. JACI in pract 2020 ; Turner KO, et al. Am J Surg Pathol. 2017 ; Walker et al. Lancet Gastro Hepatol 2018 ; Lowichik et al. Mod Pathol 1996

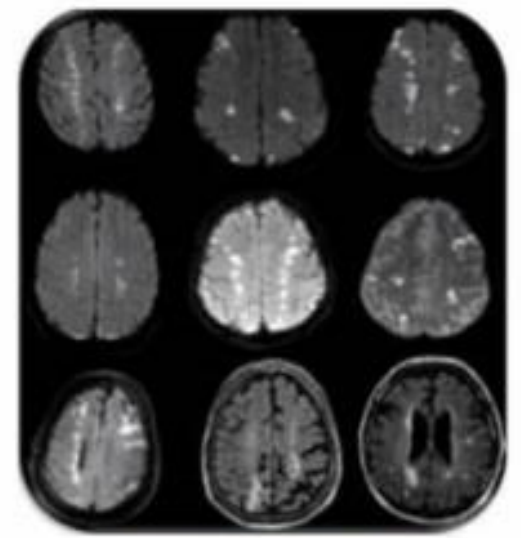
Atteinte neurologique

- **SNP:**

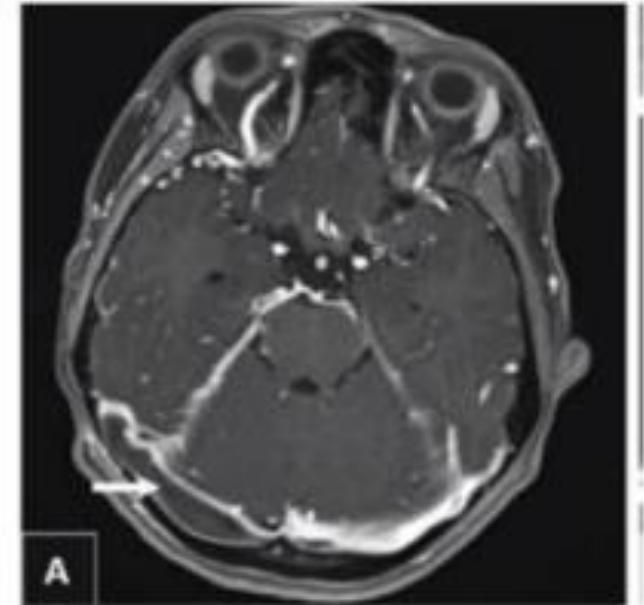
- Polyneuropathie
- Multinévrite

- **SNC:**

- Encéphalopathie, vascularite cérébrale...
- Nerfs crâniens
- AVC
 - ! thrombus intracardiaque !
 - Anévrysmes TSA



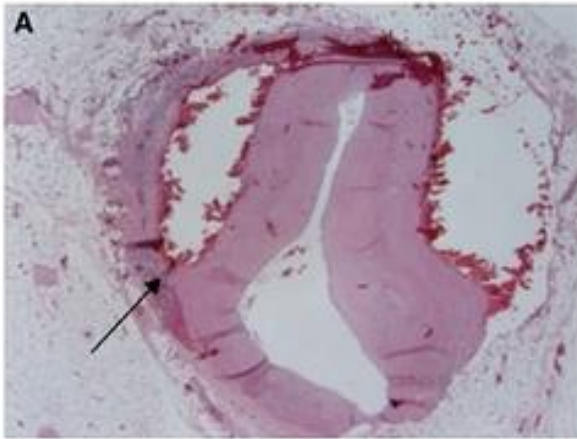
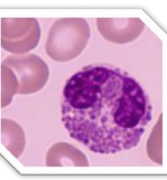
AVC jonctionnels
« derniers prés »



Thromboses
veineuses

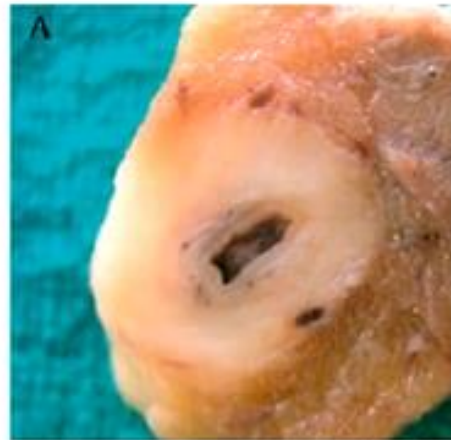
Atteinte cardiaque

myocardite, péricardite, valvulopathie, fibrose endomyocardique, cardiomyopathie dilatée, thrombus intracavitaire, spasme coronarien



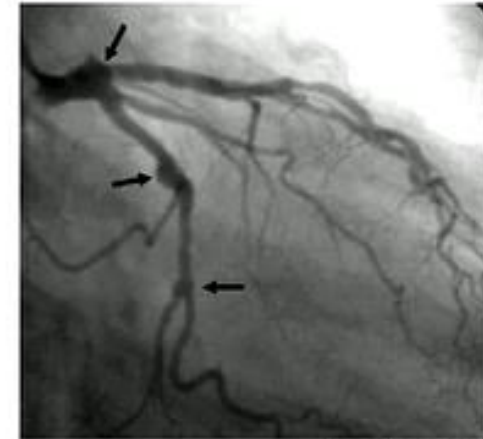
Stoukas 2009

1. Acute dissection (n=20)



Arena 2010

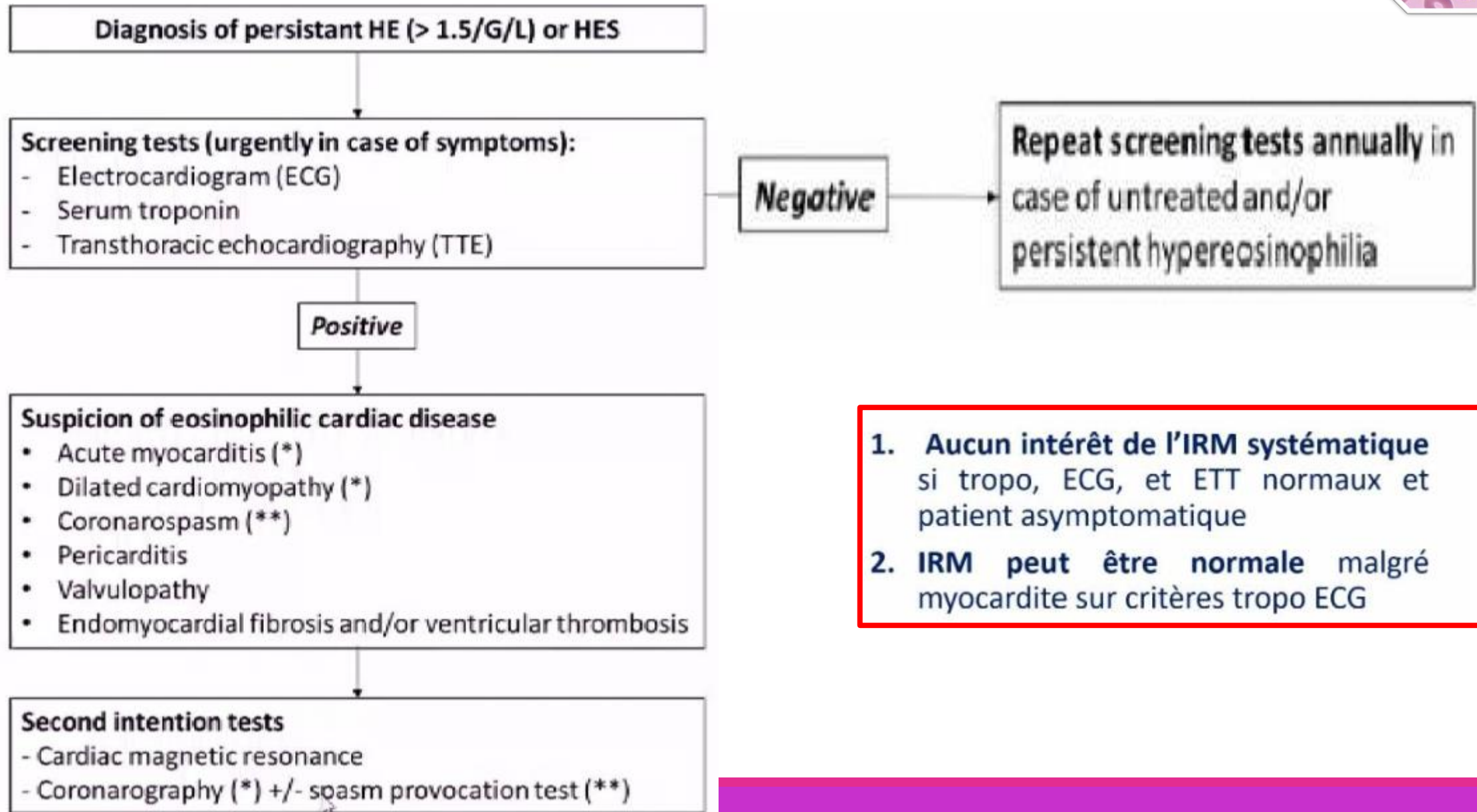
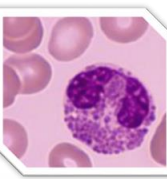
2. Intimal fibrosis with luminal obstruction (n=6)



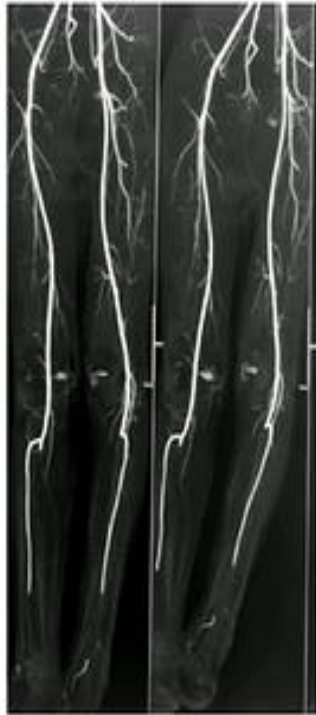
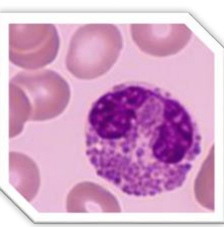
Puri 2009

3. Aneurysms (n=5)

Cœur: ETT, ECG, tropono, BNP systématiques



Vasculopathies « Buerger-like » ou vascularites à éosinophiles



Law 2014



Jang 2002



Case #2



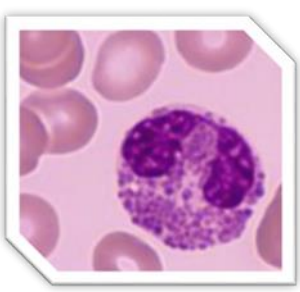
Launay 2000



Li 2013



Sugiyama 2013



Les autres manifestations cliniques

1. **Pulmonaires** : asthme, bronchiolite, bronchiectasies, pneumopathie
2. **Thromboses** artérielles et/ou veineuses.
3. **Rhumatologiques** : arthrite, ténosynovite, myosite.

Hyperéosinophilie au cours de GEPA (Churg-Strauss)

- ❖ est une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit calibre
- ❖ associée à un asthme et à une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire.
- ❖ Elle fait partie des vascularites associées aux (ANCA)

Critères de l'American College of Rheumatology (1990) 4/6

Asthme

éosinophilie sanguine $\geq 10\%$

Mono- ou polyneuropathie

Infiltrats pulmonaires labiles

Douleur ou opacité sinusienne

Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie

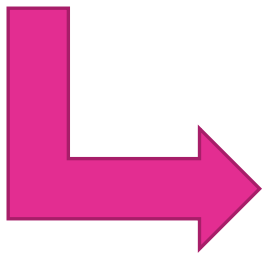
Hypereosinophilie au cours de GEPA (Churg-Strauss)

Bien que la GEPA soit classée parmi les vascularites à ANCA,

la présence d'ANCA (généralement de spécificité anti-myéloperoxydase) n'est retrouvée **que chez 30%** des patients environ et semble corrélée au phénotype clinique :

Les patients avec ANCA positives ont un phénotype clinique « vascularitique » (avec plus fréquemment des hémorragies alvéolaires, des glomérulonéphrites, des multinévrites et des rechutes).

Les patients avec ANCA négatives : lésions liés a la toxicité eosinophilique (atteinte cardiaque ,infiltrat pulmonaire polynévrite)



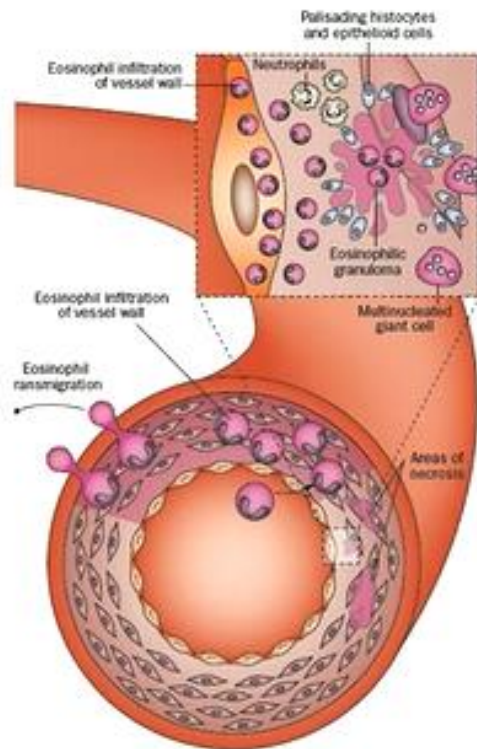
Phénotype clinique qui se rapproche de celui retrouvé au cours des SHE

GEPA (ANCA négatif) / SHE un véritable challenge diagnostique !!

- ❖ Il est important de rappeler que l'asthme ne permet pas de distinguer formellement un tableau de GEPA d'un tableau de SHE
- ❖ L'association asthme/rhinosinusite chronique avec ou sans polypose nasosinusienne est fréquente et constitue une même maladie appelée « maladie des voies aériennes unifiées »
- ❖ environ un quart des patients avec SHE idiopathiques peuvent présenter un asthme, y compris de diagnostic récent
- ❖ Chez les patients présentant un asthme hyperéosinophilique et des manifestations systémiques, un taux bas de CRP (à titre indicatif, <40 mg/L) est évocateur de SHE plutôt que de GEPA

La présence de vascularite = GEPA ??

GEPA



SHE

- HE sanguine, **ET**
- Atteinte ou dysfonction d'organe attribuable aux éosinophiles tissulaires **ET**
- Exclusion des autres causes pouvant mener à l'atteinte d'organe.

Vasculitis
?



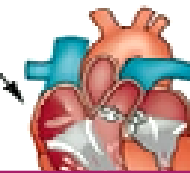
Allergic inflammation
Eosinophil granule proteins, IL-5



Thrombosis
TF, MBP, EPO



Fibrosis
ECP, TGF- β , IL-1



Vascularite à éosinophile ou SHE associé à une vascularite

Eosinophilic vasculitis VS CHCC 2012 defined vasculitis

~~Variable vessel vasculitis~~

~~Behcet's disease
Cogan's disease~~

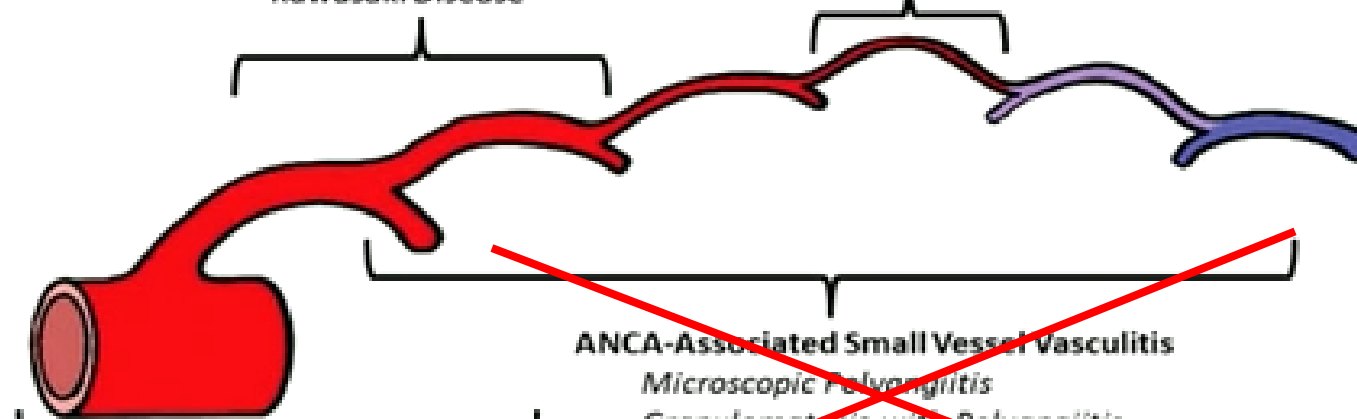
~~Immune Complex Small Vessel Vasculitis~~

~~Cryoglobulinemic Vasculitis
IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein)
Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis
(Anti-C1q Vasculitis)~~

Medium Vessel Vasculitis

Polyarteritis Nodosa
Kawasaki Disease

Anti-GBM Disease



~~ANCA-Associated Small Vessel Vasculitis~~

~~Microscopic Polyangiitis
Granulomatosis with Polyangiitis
(Wegener's)
Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis
(Churg-Strauss)~~

~~Large Vessel Vasculitis~~

~~Takayasu Arteritis
Giant Cell Arteritis~~

No histological feature of giant cell arteritis > 50 yrs (GCA)

No gastrointestinal/kidney microaneurysm, no arterial hypertension (polyarteritis nodosa)

No aphthosis, ... (Behcet)

No diffuse exanthema, no change in the extremities (Kawasaki)

No deafness, no keratitis (Cogan)

Hyper eosinophilia unexpected in all these vasculitis

No ANCA, no asthma, no epistaxis, ..

Low CRP and ESR levels (*Leurs et al JACI ip, 2019*)

Hyper eosinophila unexpected in all other AAV than EGPA

No alveolar haemorrhage

No glomerulonephritis

Critères diagnostiques des vascularites à EO

Diagnostic de vascularite

1. Au moins une des caractéristiques histopathologiques ou cliniques suivante :

a. vascularite à éosinophile prouvée par biopsie

infiltration éosinophile prédominante de la paroi vasculaire et

Vascularite nécrosante ou capillarite leucocytoclastique ou infiltrats éosinophiles perivasculaires

b. toute manifestation clinique compatible avec une vascularite et HE >1500

Exclure les autres vascularites secondaires

2. l'absence d'autres troubles ou affections causant des lésions organiques induites par les éosinophiles et une vascularite secondaire

Exclure GEPA

3. Test ANCA négatif

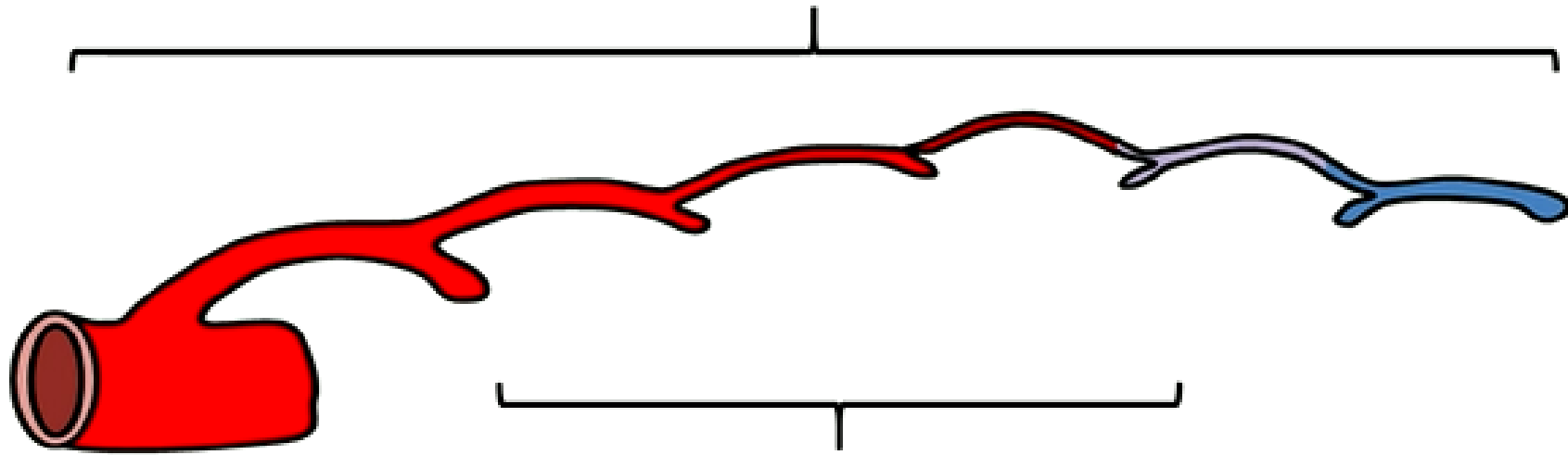
4. Pas d'asthme actif ou persistant et pas d'antécédents de toux persistante inexpliquée

Eosinophilic vasculitis another side of HES

Idiopathic EoV (or idiopathic HES-associated vasculitis) (n=76)

ANCA-negative non-granulomatosis necrotizing vasculitis

With small to large-sized vessel involvement



Single-organ EoV

Small- to medium-sized vessel involvement

Isolated coronary, temporal, cerebral EoV

Principaux éléments discriminant entre SHE et GEPA

	GEPA ANCA-positive	GEPA ANCA-négative	SHE
ANCA	Positifs (quasi exclusivement de spécificité anti-MPO)	absents	absents
Asthme	présent	présent	possible
Atteinte cardiaque	rare	fréquente	possible
Glomérulonéphrite extra-capillaire	possible	absente	absente
Hémorragie intra-alvéolaire	possible	absente	absente
Présentation neurologique périphérique	préférentiellement mononeuropathie unique ou multiple	préférentiellement polyneuropathie	préférentiellement polyneuropathie
Sclérite	possible	absente	absente
Vascularite	présente	présente	possible
CRP	augmentée	variable	basse <i>(sauf thrombose vasculaire ou myocardite sévère à éosinophiles)</i>

TAKE HOME MESSAGE

- ❖ ne jamais négliger une HE >1500 mm³ même apparemment asymptomatique
- ❖ La recherche d'un retentissement cardiaque est systématique
- ❖ savoir différencier entre GEPA et EOVS surtout en absence des ANCA
- ❖ la vascularite à éosinophile est une vascularite systémique nécrosante touchant les vaisseaux de calibre variable , devrait être distinguée des autres vascularites systémiques et considéré comme une manifestation de SHE

A top-down view of a desk with a white spiral-bound notebook, a pair of black-rimmed glasses, and a silver pen. The notebook is open to a page with the text 'THANK YOU FOR YOUR ATTENTION' written in large, bold, black, sans-serif capital letters. The desk surface is light-colored wood. In the top left corner, there are green leaves of a plant. A solid purple bar is at the bottom of the image.

**THANK YOU
FOR YOUR
ATTENTION**