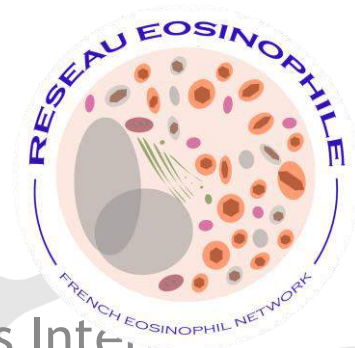


Syndromes Hyperéosinophiliques

Guillaume LEFEVRE

Institut d'Immunologie et Immunologie Clinique - Médecins Internes
Réseau Eosinophile, CHRU de Lille

Dijon, le 13 avril 2017



Conflits d'Intérêts

- Subventions recherches, invitation Congrès : GSK



Hyperéosinophilie tissulaire et sanguine

- Nombre
- Marqueurs de surface
- Protéines cationiques
- Chimioquinas

PNE circulants (1%)

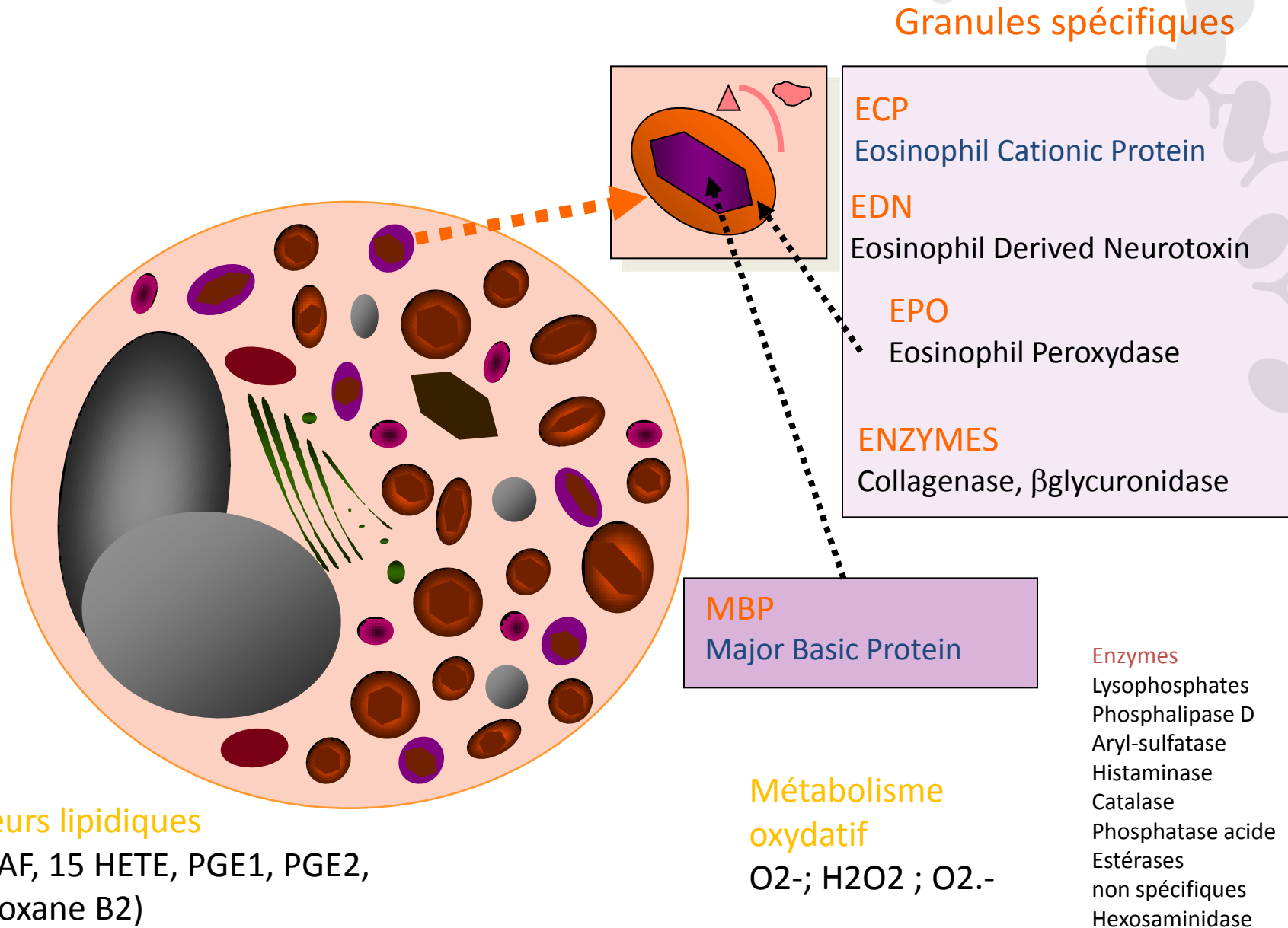
TOXICITE ?

?

PNE tissulaires 99%

TOXIQUES

Toxicité potentielle et non spécifique des PNE



HE et SHE: DEFINITIONS

ENTITES	DEFINITIONS
Eosinophilie sanguine	PNE > 0,5 G/L
Hyperéosinophilie	PNE > 1,5 G/L X 2 a 1 mois d'intervalle OU Eosinophilie tissulaire <ul style="list-style-type: none">- Eosinophilie jugée anormale par un pathologiste- Eosinophilie médullaire > 20%- Dépôts de protéines cationiques en IHC
Syndrome hyperéosinophilique	Hyperéosinophilie ET Atteinte d'organe(s) liée aux éosinophiles Exclusion d'autres maladies responsables de l'atteinte d'organe
Maladies à éosinophiles restreintes à un organe	Hyperéosinophilie ET Atteinte mono-organe liée aux éosinophiles

Quizz 1

Une patiente de 36 ans vous consulte pour une hyperéosinophilie à 4.5 G/L confirmée sur 3 NFS en 2 mois.

ATCD d'asthme dans l'enfance.

Aucune plainte fonctionnelle en dehors d'un léger prurit sine materia, n'a pas voyagé hors de France. Examen clinique normal, reste de la NFS normal

Quiz 1. Quelles hypothèses diagnostiques peuvent être envisagées en priorité (choix multiples) ?

1. Parasitoses
2. Atopie
3. Hypersensibilité médicamenteuse retardée type IV
4. SHE d'origine myéloïde (éosinophilie clonale)
5. SHE idiopathique ou secondaire

Quiz 1. Quelles hypothèses diagnostiques peuvent être envisagées en priorité (choix multiples) ?

1. Parasitoses
2. Atopie
3. Hypersensibilité médicamenteuse retardée type IV
4. SHE d'origine myéloïde (éosinophilie clonale)
5. SHE idiopathique ou secondaire

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE HYPEREOSINOPHILIE

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Ne jamais négliger une HE > 1000/mm³, même asymptomatique

ETIOLOGIQUE

Causes fréquentes

Médicaments

Parasites, virus

Cancers et hémopathies malignes

Causes plus rares

Maladies systémiques inflammatoires

Maladies spécifiques d'organes

Syndromes hyperéosinophiliques

RETENTISSEMENT

Rechercher une infiltration tissulaire de PNE

HYPEREOSINOPHILIE et MEDICAMENTS

- **Y penser devant toute HE:**

- même ancienne, même élevée, même asymptomatique (50%)
- HE survenant en cours d'hospitalisation (ATB +++)



HYPEREOSINOPHILIES MEDICAMENTEUSES : DONNEES ISSUES DE LA BASE FRANCAISE DE PHARMACOVIGILANCE

N. Vernier¹, H. Devillers¹, P. Bielefeld¹, G. Muller¹, A. Turcu¹, C. Sgro², J.F. Besancenot¹, A. Grandvillennin³
et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Substance chimique	Pourcentage (%)	Nombre de notifications
Carbamazépine	4,60	97
Vancomycine	3,03	77
Allopurinol	3,42	72
Amoxicilline-acide clavulanique	3,04	64
Amoxicilline	2,90	63
Héparine non fractionnée	2,71	57
Fluindione	1,95	41
Rifampicine	1,95	41
Pristinamycine	1,95	41
Sulfaméthoxazole-triméthoprime	1,66	35
Ceftriaxone	1,57	33
Paracétamol	1,33	28
Sulfasalazine	1,28	27
Téicoplanine	1,28	27
Oprofloxacin	1,14	24
Pipéracilline-tazobactam	1	21
Total	83,52	748

- 1497 cas ont été inclus (hommes 49,8%, âge moyen de 58,1 ans).
- 64% des cas étaient graves et 9 décès ont été identifiés. 2105 médicaments étaient imputés.
- Dans 73% des cas, une seule molécule avait l'imputabilité la plus élevée,
- Les molécules les plus fréquemment incriminées sont détaillées dans le tableau 1.
- Des manifestations clinico-biologiques associées à l'hyperéosinophilie étaient décrites dans 84,4% des cas. les tableaux codés les plus fréquents étaient :
 - Eruption cutanée : 62,7%,
 - Atteinte hépatique : 28,7%,
 - Fièvre : 23,9%
 - DRESS : 12,3%
 - Atteinte rénale : 10,5%
- 233 cas (15,6%) d'éosinophilie isolée ont été identifiés, essentiellement en lien avec un traitement par héparine (63 cas, 21,8%) et les anti-infectieux (83 cas, 28,7%).

HYPEREOSINOPHILIE et MEDICAMENTS

- **Y penser devant toute HE:**
 - même ancienne, même élevée, même asymptomatique (50%)
 - HE survenant en cours d'hospitalisation (ATB +++)
- **Cause fréquente:** étude systématique de 3233 cas d'HyperEo >0.7 G/L => **8.5%** d'HE iatrogènes *Ramirez, Br J Clin Pharm 2017*
- **Parfois grave: DRESS** (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms): Fièvre (J11), HyperEo (J21), exanthème (J23) *Ramirez, Br J Clin Pharm 2017*

Qq ex: F 50 ans
HE 4,5 G/L
PolyATB pour arthrite septique
Bronchospasme



F 50 ans
HE 188 G/L
Asymptomatique
Pas d'atteinte viscérale



F 54 ans
Rash
HE 15 G/L
IRA, cytolyse



HYPEREOSINOPHILIE et PARASITOSSES

- **Helminthiases seulement:**
 - **Autochtones:** toxocarose, Taenia, oxyurose, distomatose, trichinose
 - **Endémiques:** anguillulose, bilharzirose, filarioses
- **Sérologies** toxocarose +++, distomatose, trichinose selon contexte
- **Examen parasitologique des selles:** rendement faible

Ex: Patiente 24 ans, vit en France
(Mali 2 semaines/an)
Oedèmes fugaces 48-72h des
extrémités.
Diagnostic : Loase



HYPEREOSINOPHILIE et CANCER

- **Hémopathies lymphoïdes**

- Lymphome de Hodgkin, LNH T, notamment LAI
- Myélome
- Leucémie/lymphome liée à HTLV1 (si zone endémique: Japon, Caraïbes, Amérique Centrale et Afrique Noire)

- **Hémopathies myéloïdes:**

- LMC, Vaquez, TE, Myelofibrose, Myélodysplasies

- **Néoplasies solides**

- Carcinomes bronchiques ou digestifs +++
- Sein, prostate, ... tous ?

MALADIES A EOSINOPHILES « SPECIFIQUES d'ORGANES » avec ou sans HE sanguine: SHE ou non ?

Maladie gastro-intestinales à Eosinophiles (colite, gastro-entérite, oesophagite)

Cholangite à éosinophiles

Pancréatite à éosinophiles

Ascite à éosinophiles

Asthme éosinophilique

Bronchite et bronchiolite à éosinophiles

Pneumopathies aiguës et chroniques à éosinophiles

Néphrite interstitielle à éosinophiles

Cystite à éosinophiles

Mastite à éosinophiles

Myocardite à éosinophiles

Myosite à éosinophiles

Endométrite à éosinophiles

Synovite à éosinophiles (NERDS)

Fasciite à éosinophiles

Explorations 1^{ère} intention d'une HE sanguine: EN PRATIQUE

- **Interrogatoire:** médicaments, voyages
- **Parasitoses:**
 - Bilan parasitaire orienté (sérologie toxocarose)
 - Traitement anti-parasitaire d'épreuve (albendazole, ivermectine, flubendazole)
- **Sérologie HTLV1** si originaire zone endémique
- **Hémopathie / Cancer:**
 - **Bien regarder le reste de la NFS (!)**
 - **Scanner TAP**
 - **Autres explorations** selon clinique et FDR perso / familiaux

Enquête négative: syndrome hyperéosinophilique

Explorations 1^{ère} intention d'une HE sanguine: EN PRATIQUE

Insuffisance Surrénale

Atopie (rhinite, asthme, DA)

Oxyure, Tænia

Maladie cœliaque

Allergie alimentaires

Œsophagite à PNE

Helminthes (toxocarose)

GEPA (Churg-Strauss)

Hypersensibilité Med

SHE

0,5 to 1,5
G/L

1,5 to 5
G/L

>5 G/L

ABPA, Polypose NS

Maladies inflammatoires systémiques

(Schulman, GPA, IgG4)

Cancers, hémopathies

Maladies restreintes à 1 organe

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE HYPEREOSINOPHILIE

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Ne jamais négliger une HE > 1000/mm³, même asymptomatique

ETIOLOGIQUE

Causes fréquentes

Médicaments

Parasites, virus

Cancers et hémopathies malignes

Causes plus rares

Maladies systémiques inflammatoires

Maladies spécifiques d'organes

Syndromes hyperéosinophiliques

RETENTISSEMENT

Rechercher une infiltration tissulaire de PNE

Cœur

Poumons

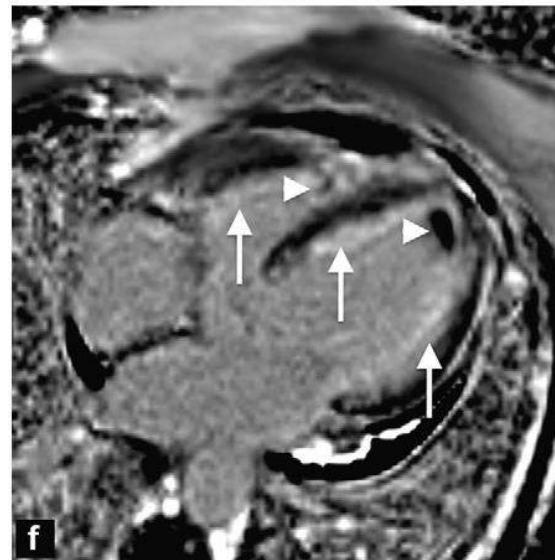
Peau

Tube digestif

Système nerveux central et/ou périphérique

FIBROSE ENDOMYOCARDIQUE ET EOSINOPHILES

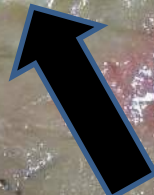
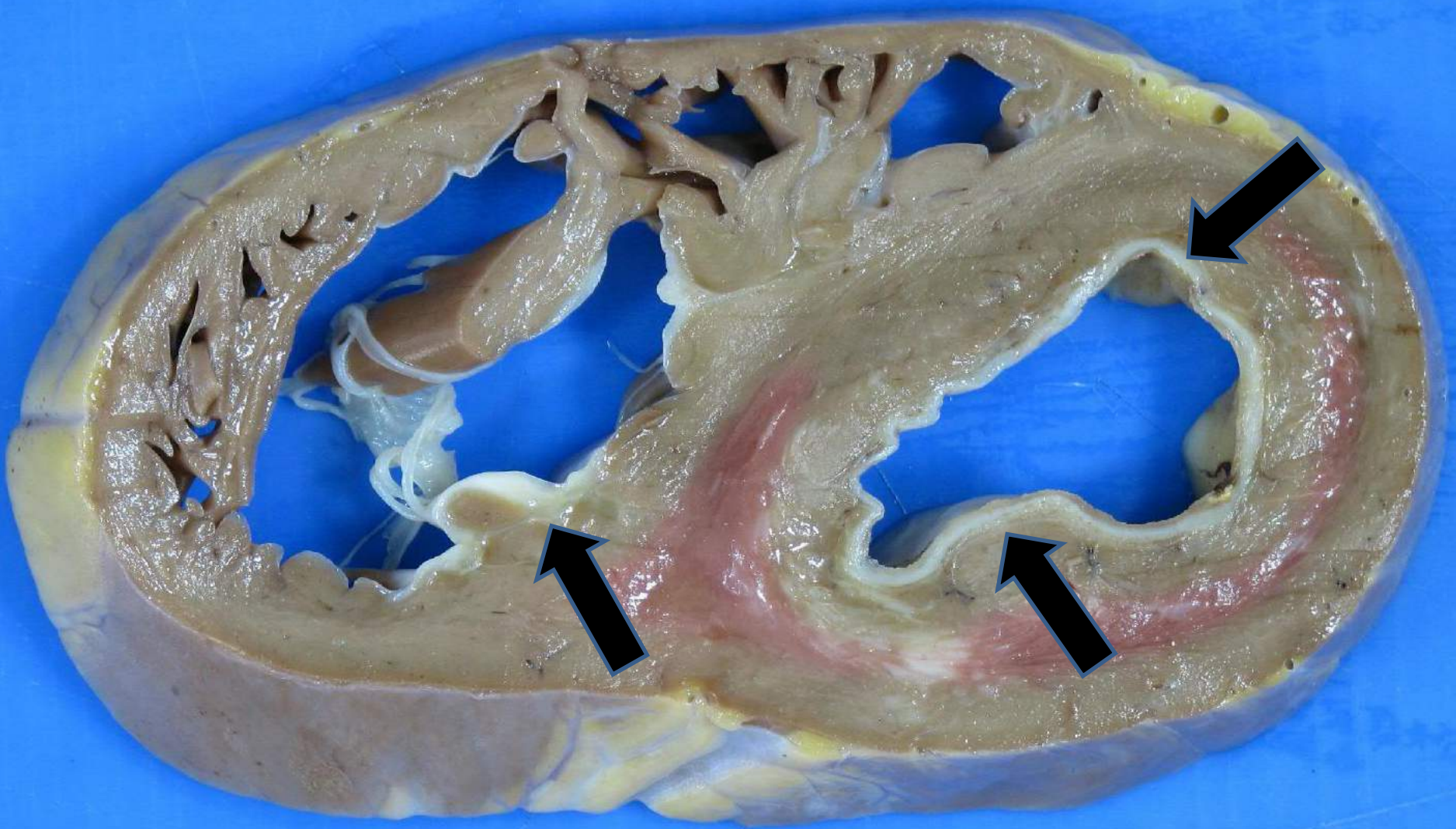
- SHE, mais aussi...
- Hodgkin, LNH-T, cancer
- Médicaments
- EGPA (Churg-Strauss)
- HTLV1
- Filariose et autres parasitoses



TOUTE HYPEREOSINOPHILIE PEUT S'ACCOMPAGNER DE COMPLICATIONS CARDIAQUES (FEM, myocardite, thrombus intra ventriculaire, péricardite, ..), quelle que soit la cause

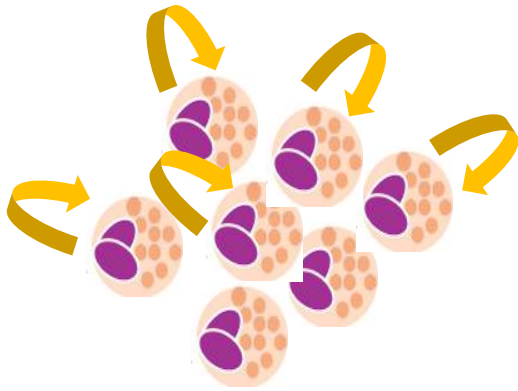
Dépistage des atteintes cardiaques EN PRATIQUE

**Au diagnostic: ECG, troponine, ETT
IRM ?**
Suivi annuel ECG, troponine, ETT si hyperEo



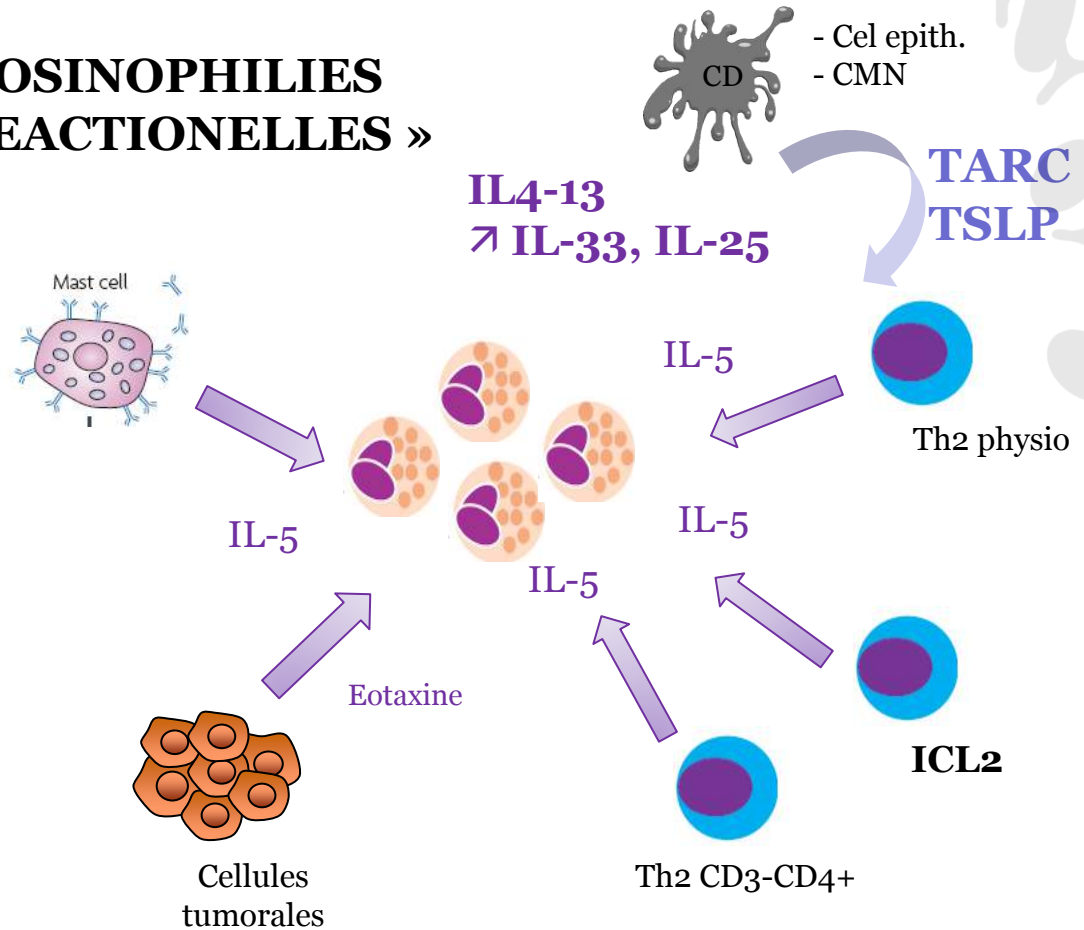
MECANISMES DES HYPEREOSINOPHILIES

EOSINOPHILIES « CLONALES »



- Leucémies chroniques à PNE
- SMP
- SMD

EOSINOPHILIES « REACTIONELLES »



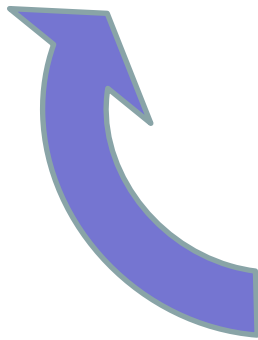
- Toutes les autres

LES SYNDROMES HYPEREOSINOPHILIQUES

**HE/SHE
Secondaires (ILC2,
Th2, mastocytes..)**

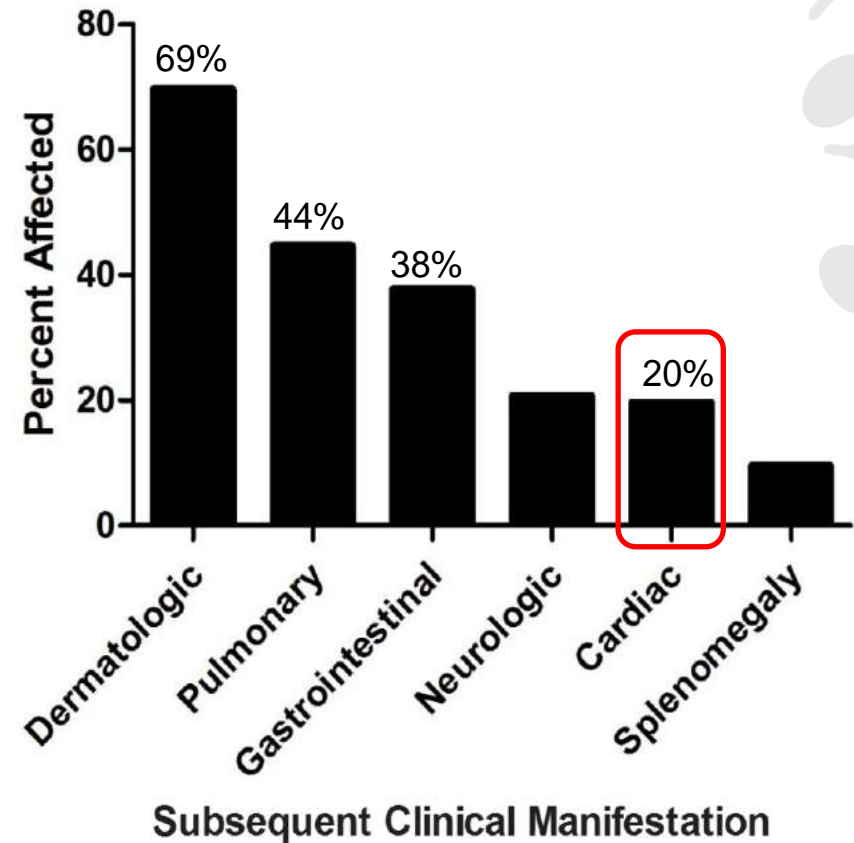
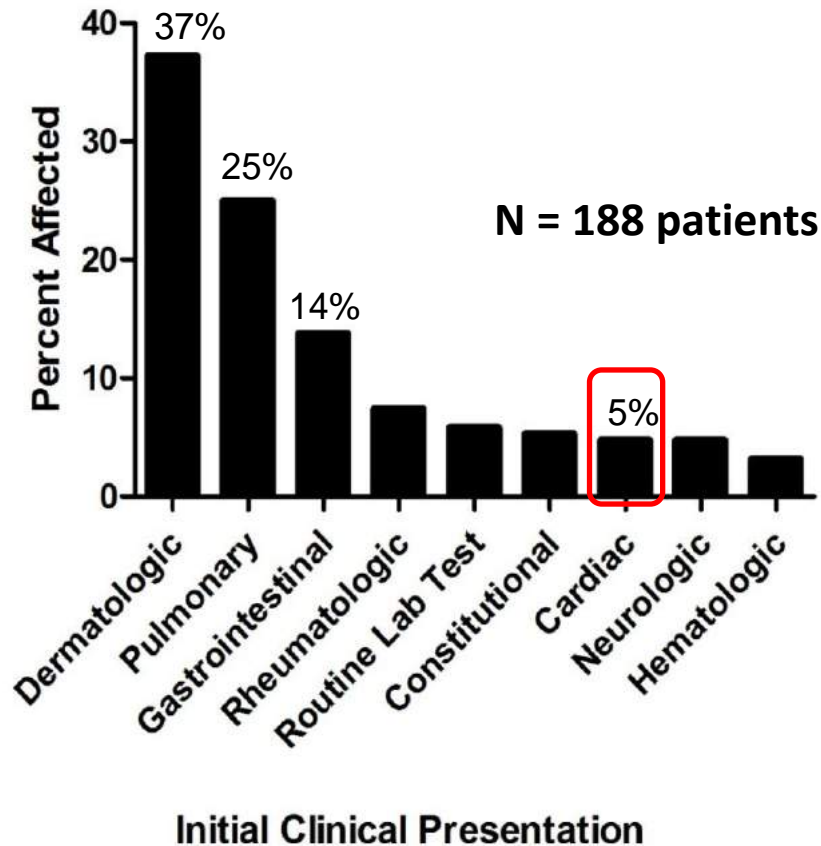
**HE/SHE clonaux
(NGS...)**

**HE/SHE
idiopathiques
(50 à 70%)**



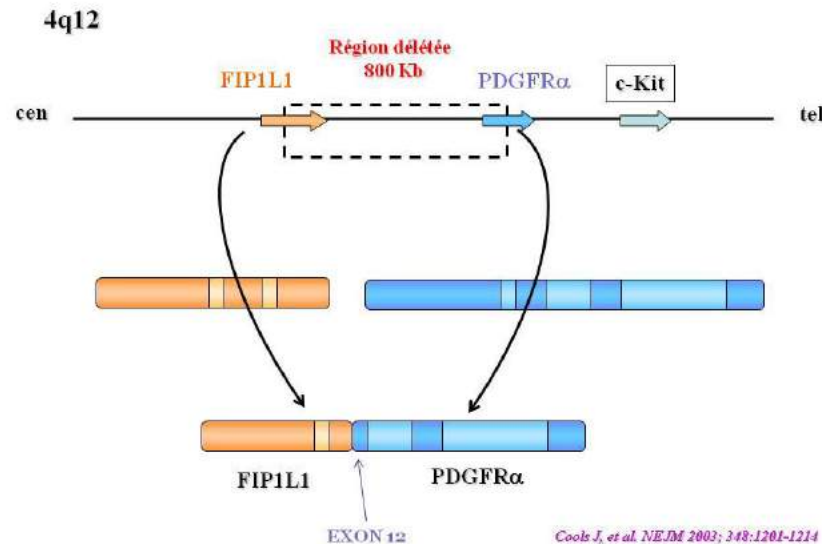
LES SYNDROMES HYPEREOSINOPHILIQUES: MANIFESTATIONS CLINIQUES

Sex-Ratio 1♀ / 1♂



QUIZZ 2

Vous avez identifié un transcrit FIP1L1-PDGFR α chez un patient de 65 ans qui a par ailleurs une splénomégalie. Le bilan cardiologique est rassurant.



QUIZZ 2

Réponse(s) exacte(s) concernant la LCE FIP1L1-PDGFR^A+

1. Elle ne concerne que les sujets > 50 ans
2. Le traitement de 1^{ère} intention est l'imatinib 100mg en cas de symptômes
3. Le risque de fibrose endomyocardique reste important au cours du suivi
4. Les femmes sont exceptionnellement touchées
5. Le diagnostic est fait au myélogramme +/- FISH

QUIZZ 2

Réponse(s) exacte(s) concernant la LCE FIP1L1-PDGFR^A ?

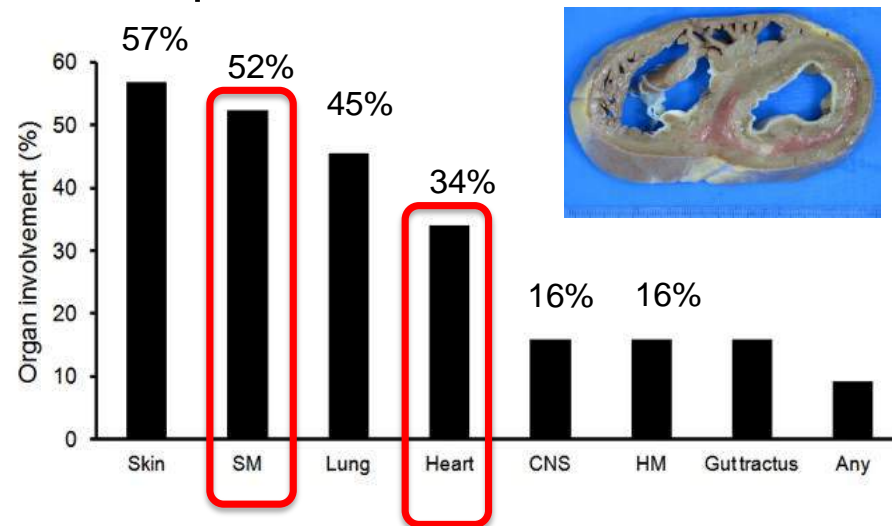
1. Elle ne concerne que les sujets > 50 ans
2. Le traitement de 1^{ère} intention est l'imatinib 100mg en cas de symptômes
3. Le risque de fibrose endomyocardique reste important au cours du suivi
4. **Les femmes sont exceptionnellement touchées**
5. Le diagnostic est fait au myélogramme +/- FISH

CARACTERISATION PHENOTYPIQUE DES LCE FP+

Epidémiologie:

- Série française LCE F/P: 43H / 1F
- Réseau + GBMHM:
 - 137H / 8F (autres anomalies NFS +++)
 - Age moyen 49 ans, 4 enfants
- 1,4% de recherche +

Clinique: fibrose endomyocardique, SM, muqueuses



CARACTERISATION PHENOTYPIQUE DES LCE FP+

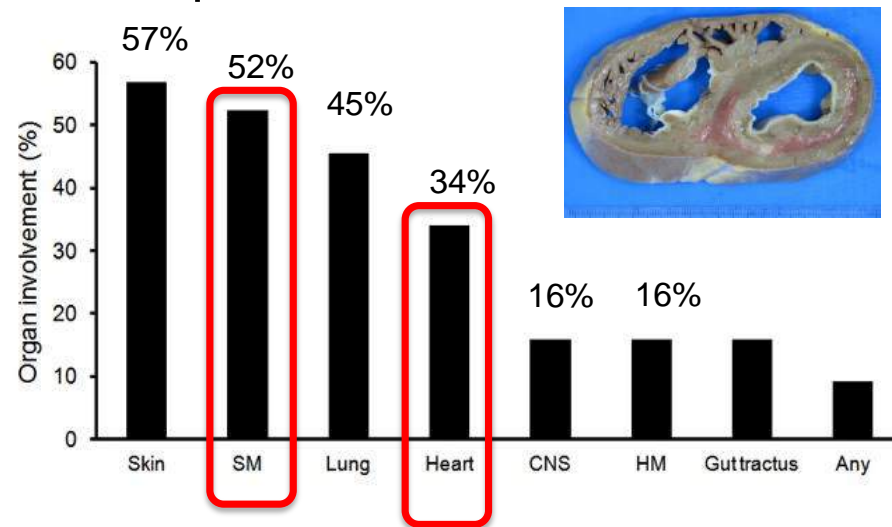
Epidémiologie:

- Série française LCE F/P: 43H / 1F
- Réseau + GBMHM:
 - 137H / 8F (autres anomalies NFS +++)
 - Age moyen 49 ans, 4 enfants
- 1,4% de recherche +

Biologie:

- B12 et/ou tryptase ↑
- Cytopénies

Clinique: fibrose endomyocardique, SM, muqueuses



Traitement:

- Corticorésistance 100%
- RCC et RHC sous imatinib 100 mg

CLASSIFICATION MOLECULAIRE DES EOSINOPHILIES CLONALES

P. Valent, JACI, 2012

Néoplasie
(myéloïde/lymphoïde/
CSH) avec anomalie
génétique récurrente

- **PDGFRA +++++ (FIP1L1-PDGFRA)**
- **PDGFRB: LMMC avec éosinophilie t(5-12)**
- FGFR1 (8p11)
- Translocation JAK2, translocations FLT3 (LAM)

Néoplasie myéloïde
définies OMS avec HE

- Leucémie myélide chronique BCR-ABL
- **SMP V617F-JAK2**
- **Mastocytose systémique cKIT** avec éosinophilie
- Leucémie aigue à éosinophiles CBF β -MYH11 :
LAM4-Eo, LAM inv(16)
- Syndromes myélodysplasiques avec HE
- Autres néoplasie myéloïdes définies avec HE

Néoplasie myéloïde
sans anomalie
génétique récurrente

- **Tableau de SMP-Eo mais aucune anomalie identifiable**
- **SMP-Eo avec anomalie non spécifique**

Eosinophilies clonales EN PRATIQUE

HyperEo > 1.5 G/L confirmée et Autres causes éliminées

**Sujet masculin
et corticorésistance, ou corticosensibilité NC**

F/P (RT-PCR)

```
graph LR; A[HyperEo > 1.5 G/L confirmée et Autres causes éliminées] --> B[Sujet masculin et corticorésistance, ou corticosensibilité NC]; B --> C[F/P (RT-PCR)];
```

Eosinophilies clonales EN PRATIQUE

HyperEo > 1.5 G/L confirmée et Autres causes éliminées

**Sujet masculin
et corticorésistance, ou corticosensibilité NC**

F/P (RT-PCR)

Autres éléments d'orientation

- tryptase et/ou B12 ↑
- autre lignée anormale sur hémogramme
- échec corticoïdes
- splénomégalie
- fibrose endomyocardique

F/P (RT-PCR)

-

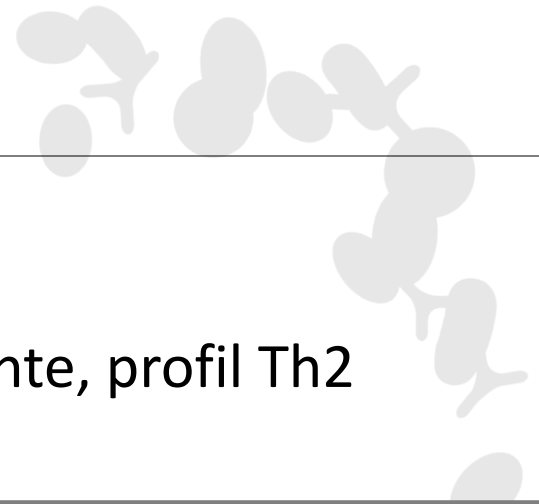
**JAK 2
+/- Calréticuline si thrombocytose**

-

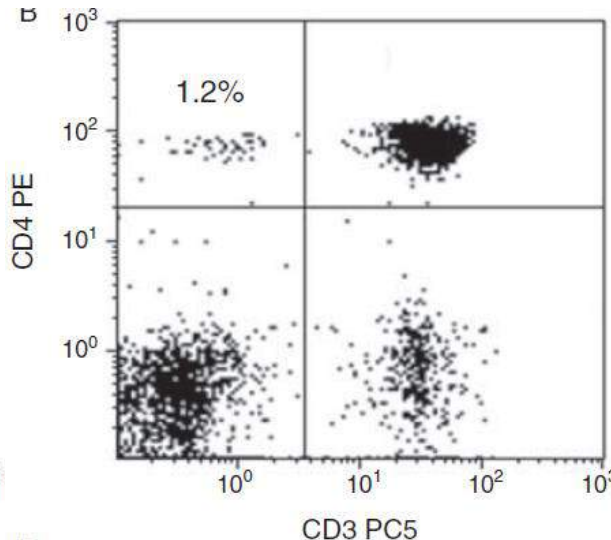
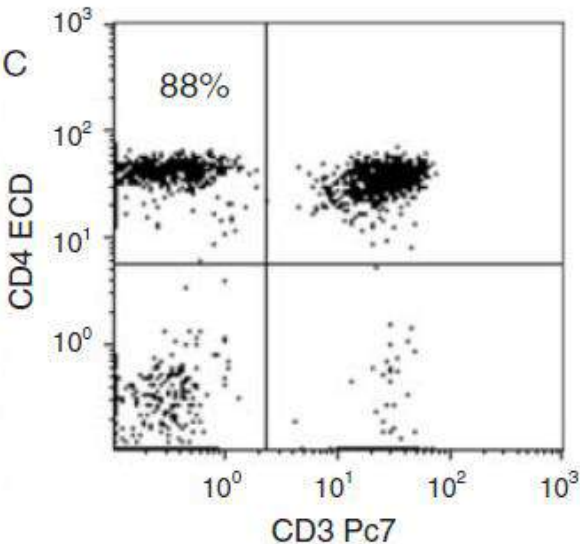
**Caryotype médullaire et/ou FISH interphasique
(réarrangements PDGFRA, PDGFRB, FGFR1)**

-

Bilan mutationnel NGS



- Hyperéosinophilie secondaire:
 - Population lymphocytaire T clonale circulante, profil Th2
 - Phénotype T « aberrant »



Diagnostic = CMF
(et non le TCR en BM)

- **CD3-CD4+**: dès 1% des lympho. totaux
- **CD3+CD4+CD7-**: dès 5 à 10% selon l'âge
- **CD3+CD4-CD8-TCRab**

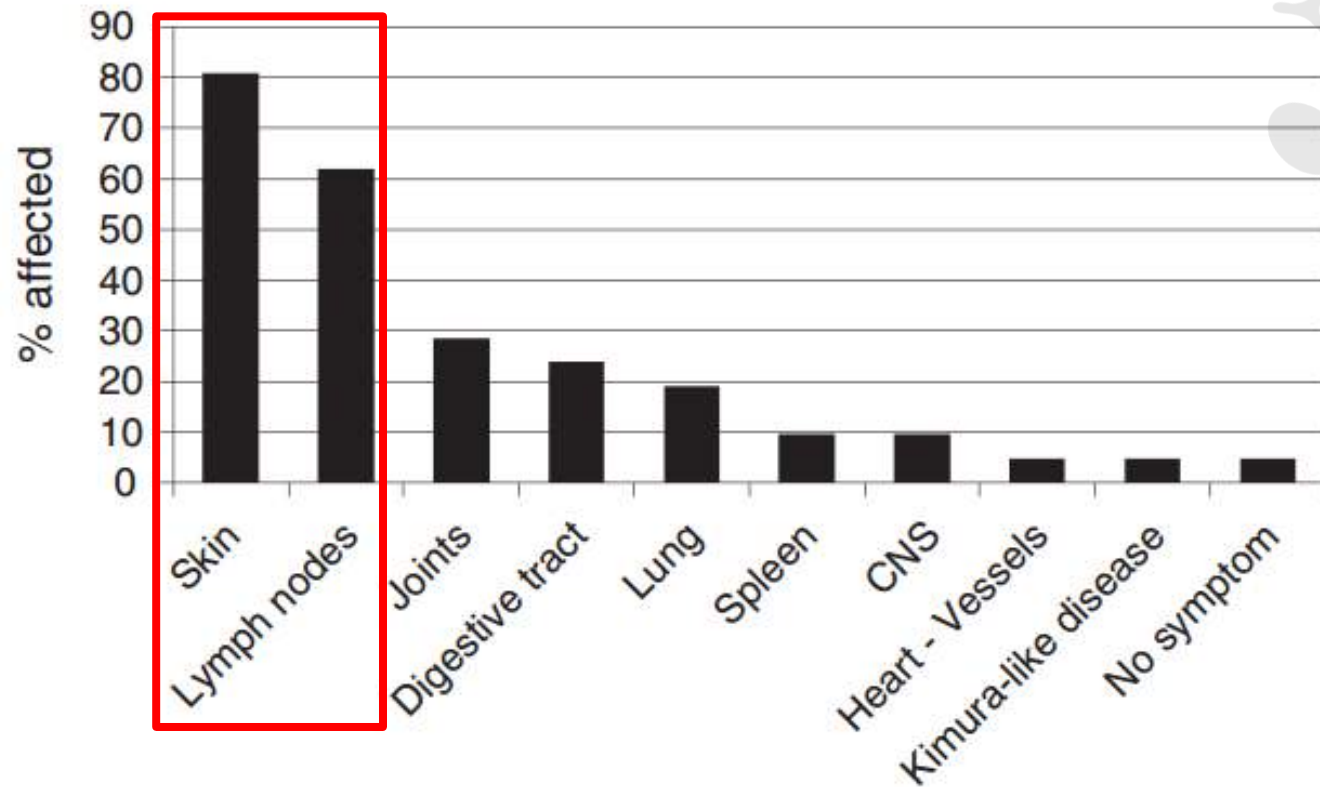
IL-5 intracell. en cas de doute
(et non IL5 sérique)

The Lymphoid Variant of Hypereosinophilic Syndrome

Study of 21 Patients With CD3-CD4+ Aberrant T-Cell Phenotype

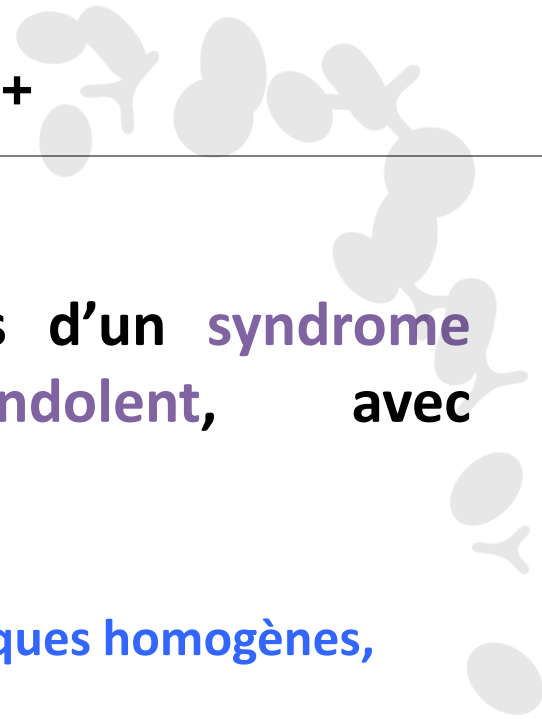
(Medicine 2014;93: 255–266)

- 13 F / 8 H
- 42 ans [5-75]
- Atteinte dermato
- Cardiopathie rare
- IgE élevées





LE SHE LYMPHOIDE CD3-CD4+



- Le « SHE-L CD3-CD4+ » remplit les critères d'un **syndrome lymphoprolifératif T périphérique indolent, avec hyperéosinophilie secondaire**
 - Clone lymphocytaire circulant et tissulaire
 - Critères histopathologiques et immunophénotypiques homogènes, « LAI-like », mais TFH-
 - Chronique, indolent > 20 ans
 - Risque d'évolution vers un lymphome agressif de type LAI
- **Mécanismes transformation en LAI :**
 - Mutation et/ou activation STAT3?
 - EBV ?
 - Autre mutation ?

SHE d'origine lymphoïde EN PRATIQUE

- **Diagnostic de SHE: à chercher systématiquement**
 - Phénotypage lymphocytaire (gold-standard) « sensibilisé »
 - Clonalité T pour conforter et connaître le clone
 - IL-5 intracellulaire si doute sur petite population
- **Bilan d'extension:**
 - TDM TAP, +/- TEP
 - Biopsies cutanées ou ganglionnaires: diagnostic différentiel avec lymphome T (attention clonalité T positive dans les 2 cas)
- **Suivi:**
 - Phéno / 6 mois
 - Biopsie et phéno au moindre doute sur évolution

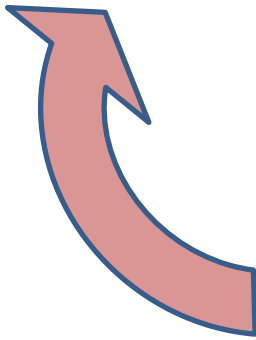


LES SYNDROMES HYPEREOSINOPHILIQUES

HE/SHE Secondaires

**HE/SHE clonaux
(NGS...)**

**HE/SHE
idiopathiques
(50 à 70%)**



QUIZZ 3

Un homme de 32 ans vous est adressé pour avis thérapeutique sur une hyperéosinophilie à 2 G/L.

Aucune plainte fonctionnelle. Pas de médicament récent, pas de voyage. Traitement antiparasitaire d'épreuve inefficace.

Bilan cardiologique et scanner TAP : RAS.

Recherche de FIP1L1-PDGFR α , phénotypage lymphocytaire, B12 et tryptase : RAS

QUIZZ 3

Quelle est votre attitude thérapeutique ?

1. Abstention thérapeutique et surveillance cardiaque
2. Corticoïdes 1 mg/kg puis décroissance
3. Corticoïdes 0.5 mg/kg puis décroissance
4. Imatinib en cas d'échec des corticoïdes
5. Interferon alpha pegylé

QUIZZ 3

Quelle est votre attitude thérapeutique ?

1. **Abstention thérapeutique et surveillance cardiaque**
2. Corticoïdes 1 mg/kg puis décroissance
3. Corticoïdes 0.5 mg/kg puis décroissance
4. Imatinib en cas d'échec des corticoïdes
5. Interferon alpha pegylé



Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations

Yun-Yun K. Chen, BS,^a Paneez Khoury, MD,^a JeanAnne M. Ware, MSN, CRNP,^a Nicole C. Holland-Thomas, MSN,^b Jennifer L. Stoddard, BS,^c Shakuntala Gurprasad, BS,^c Amy J. Waldner, BA,^a and Amy D. Klion, MD^a *Frederick and Bethesda, Md*

JACI 2015

Clinical implications: A subset of patients who present with unexplained marked eosinophilia (AEC > 1500/ μ L) and no clinical manifestations attributable to eosinophilia appear to have a benign prognosis and can be followed closely without therapy.

ON NE TRAITE PAS UNE NFS

Drug Response at 1 Month

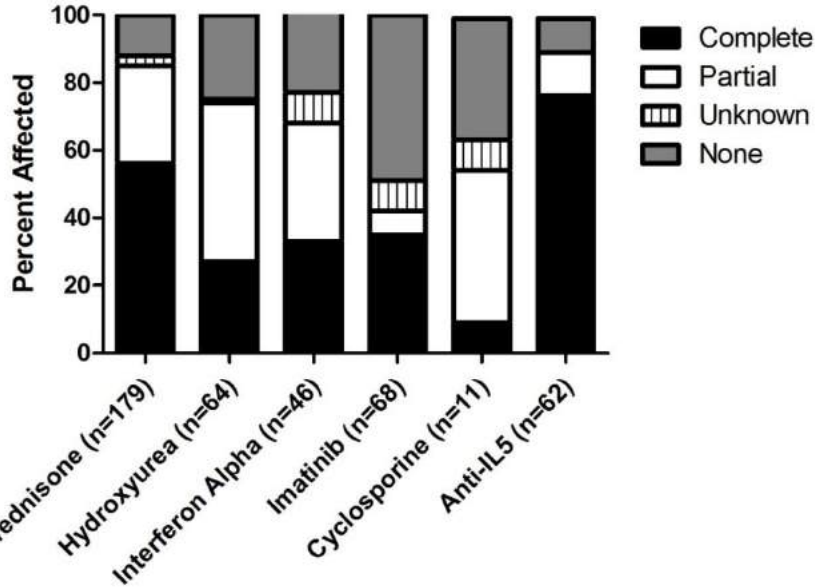


Figure 2a

Reasons for Medication Discontinuation

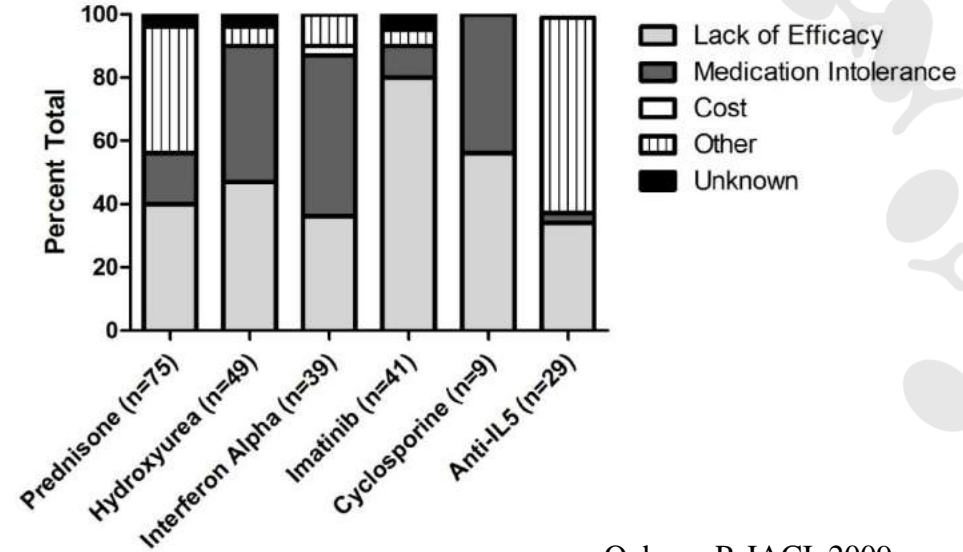


Figure 2b

Ogbogu P. JACI, 2009

PREDNISONNE

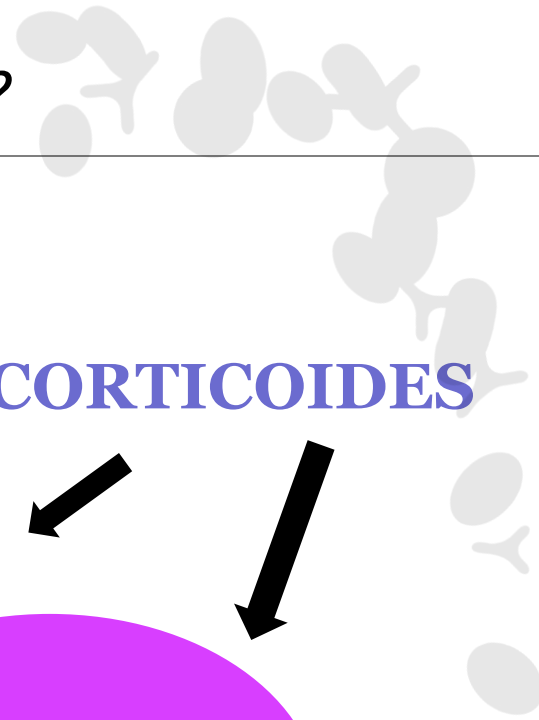
Inhibition Th2
Pro apoptotique
↘ Activation des PNE

HYDROXYUREE

Myélotoxique
Arrêt chez 75%

INTERFERON α

↘ Myélopoïèse + Inhibition Th2
Arrêt chez 85%



IMATINIB



CORTICOIDES



**SHE
IDIOPATHIQUES**

**SHE-M
MYELOPROLIFERATIFS**

LCE F/P+

LCE F/P-:
PDGFRB, PDGFRA,
FGFR1

SMP-Eo:
Autres

**SHE
LYMPHOÏDES**

ECHEC, ECHAPPEMENT

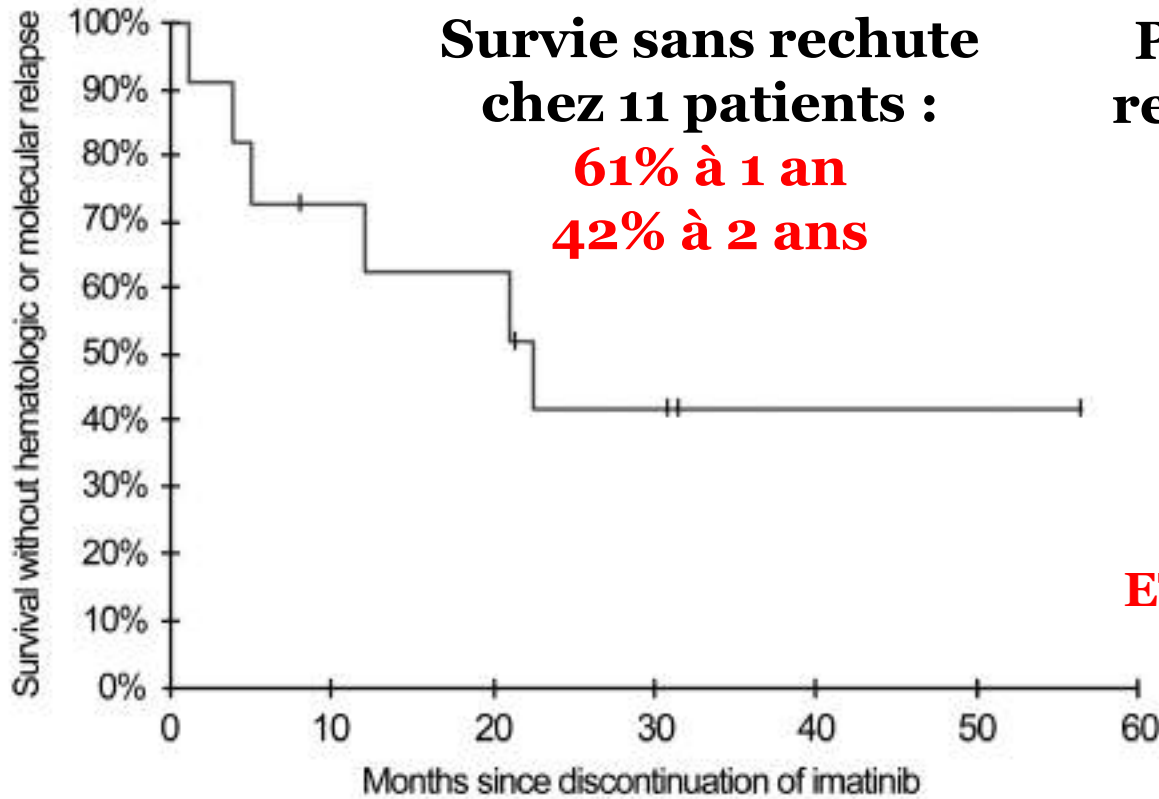
*Autres ITK, Alemtuzimab,
2CDA, revlimid, fludarabine
Allogreffe de moelle*

CORTICODEPENDANCE

*IFN α , Hydroxyurée
Anti IL-5, ciclosporine*

PEUT-ON ARRÊTER L'IMATINIB ?

Survie sans rechute chez 11 patients : Suivie médian de 33 mois (9-88) après l'arrêt de l'imatinib



Patients en rechute: retraitement efficace, pas de résistance

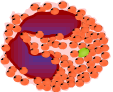
NECESSITE D'UNE ETUDE PROSPECTIVE

Number at risk	11	7	6	3	1	1
----------------	----	---	---	---	---	---

Legrand, Réseau Eosino, Medicine 2013

Klion Blood 2007

Metzregoth EHA 2015



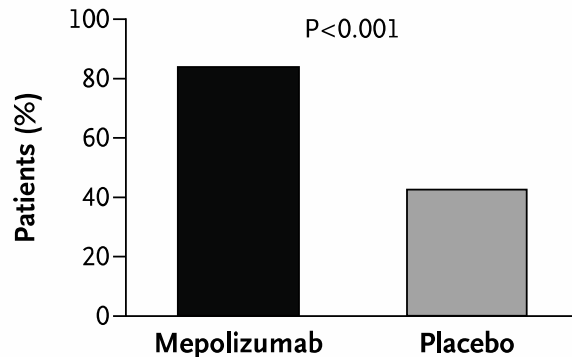
• Spécifique

- **anti IL-5 (mepolizumab)**
- **Anti-IL5-R**
(benralizumab: asthme)
- Anti Eotaxine1/CCR3
- Anti Integrine
- Agonistes Siglec 8

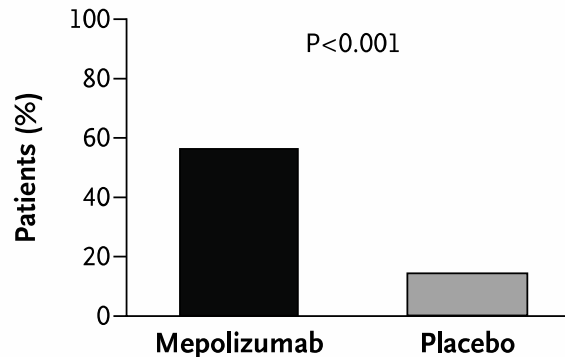
• Non spécifique

- Ciclosporine
- Methotrexate
- **Anti IL13-IL4**
(dupilimumab: asthme, DA, polypose)
- Anti TSLP
- Anti IgE-omalizumab
- Anti CRTH2

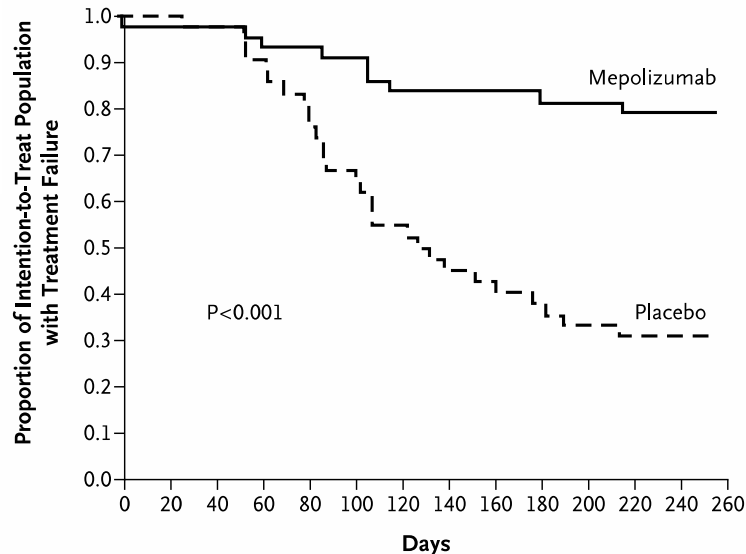
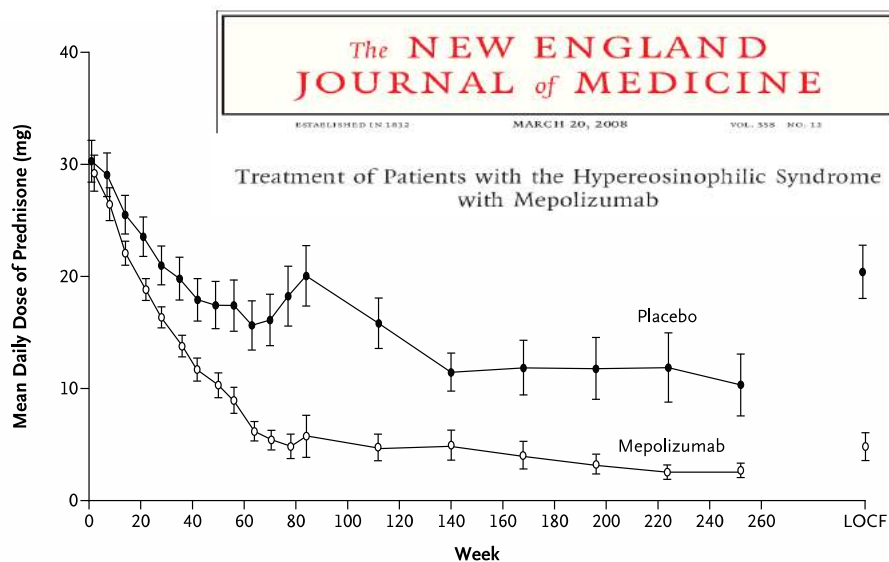
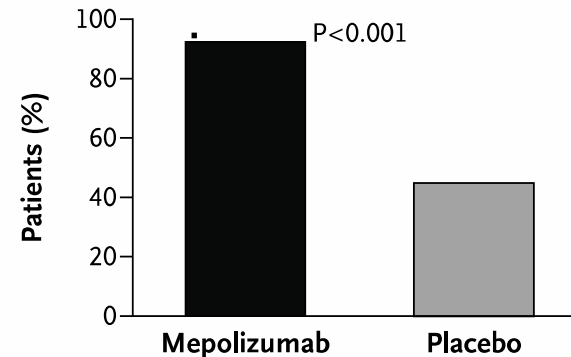
A Prednisone Dose of ≤ 10 mg/day for ≥ 8 Consecutive Wk



B Prednisone Dose of ≤ 10 mg/day for ≥ 24 Consecutive Wk



C Blood Eosinophil Count of $< 600/\mu\text{l}$ for ≥ 8 Consecutive Wk



No. of Subjects	40	40	40	41	41	37	35	28	21	19	17	16	15
Placebo	43	43	43	43	43	41	41	40	38	37	36	36	36
Mepolizumab													

EPARGNE CORTISONIQUE DANS LES SHE CORTICODEPENDANTS

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

- ✓ Progrès majeurs dans la compréhension des pathologies à éosinophiles
 - ✗ Formes clonales
 - ✗ Formes réactionnelles-lymphoïdes
- ✓ Avancées thérapeutiques majeures: imatinib dans les formes clonales
- ✓ Identification de nouvelles anomalies moléculaires responsables d'HE clonales
- ✓ Origine moléculaire de la dysfonction lymphocytaire T dans les SHE lymphoïdes
- ✓ Nouvelles thérapies ciblées anti PNE: eotaxine, CCR3, TSLP, IL4-IL-13, IL5, IL5-R....

www.reseau-eosinophile.fr



Nous contacter 

Trouver un spécialiste 

Rechercher 

[Accueil](#) [Réseau Eosinophile](#) [Pathologies](#) [Agenda](#) [Avis d'expert](#) [Laboratoire](#) [Bibliographie](#) [Recherche](#)



BIENVENUE SUR LE RESEAU EOSINOPHILE

ACTUALITÉS  

Le site internet du RESEAU EOSINOPHILE est disponible depuis le 3 FEVRIER 2017

Informations patients, orientation diagnostique face à une hyperéosinophilie, diagnostic et traitement des SHE, ...

Demande d'avis, agenda et inscription RCP nationale

Envoi prélèvements au CHRU Lille

Veille biblio, projets recherche

Merci pour votre attention !



CR Cytopénies auto-immunes Adulte
Observatoire Blackfan-Diamond
Cohorte DEFI

Registre Neutropénies chroniques Enfant
roloférations LGL et neutropénies Adulte



Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques



www.marih.fr - contact@marih.fr

