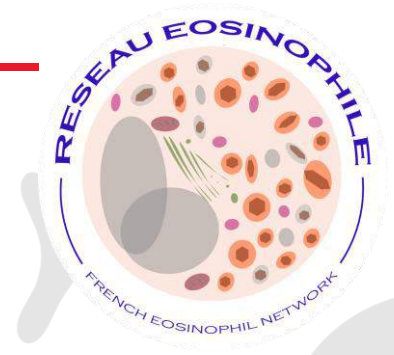


Syndromes Hyperéosinophiliques

Jean Emmanuel KAHN

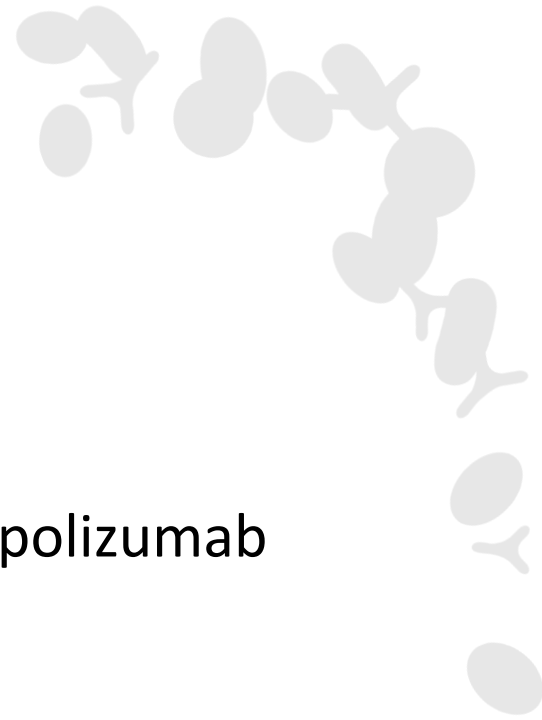
Médecine Interne, Hôpital Foch, Suresnes
Réseau Eosinophile, Institut d'Immunologie, CHRU de Lille)

Bordeaux - 25 Novembre 2016

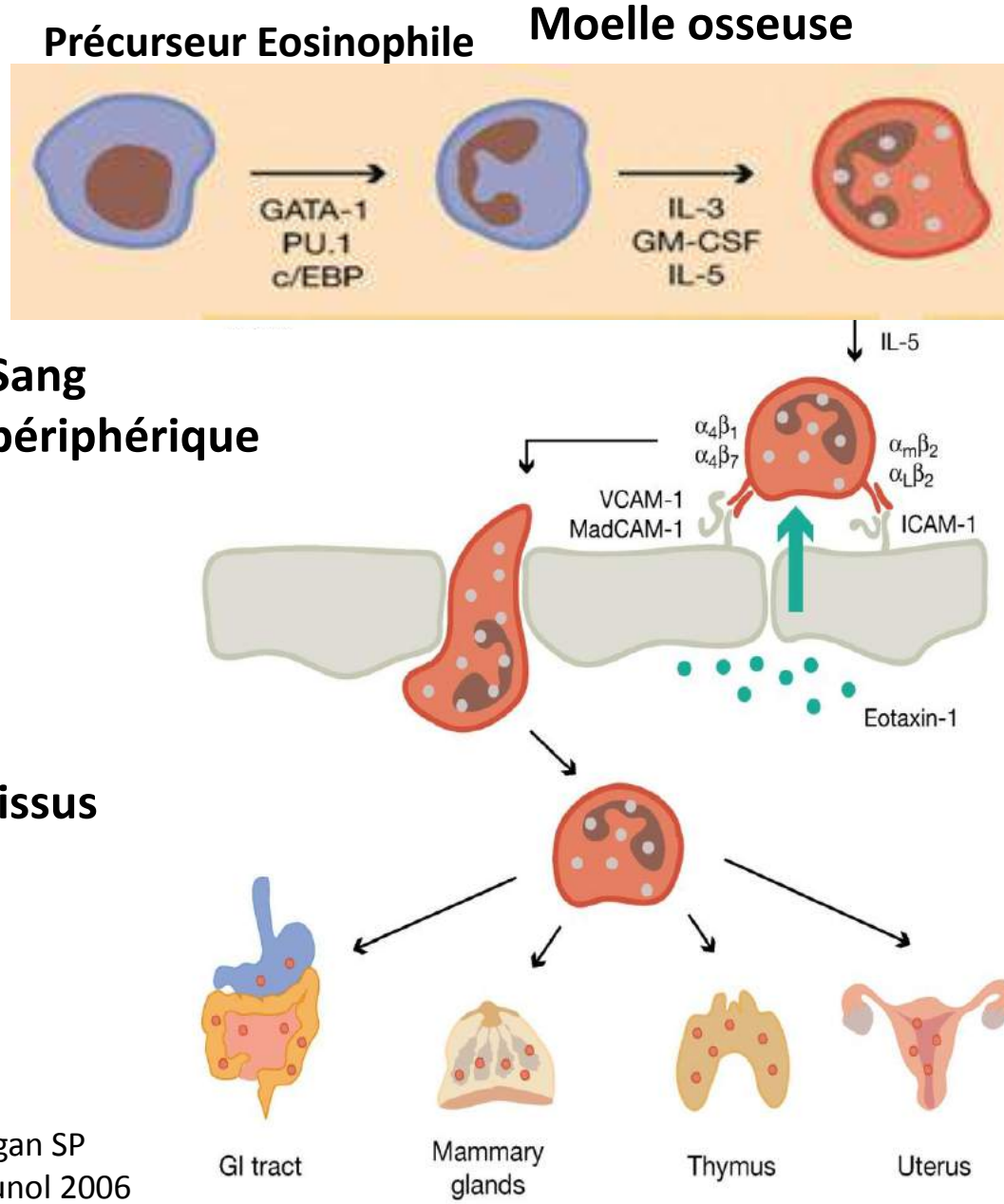
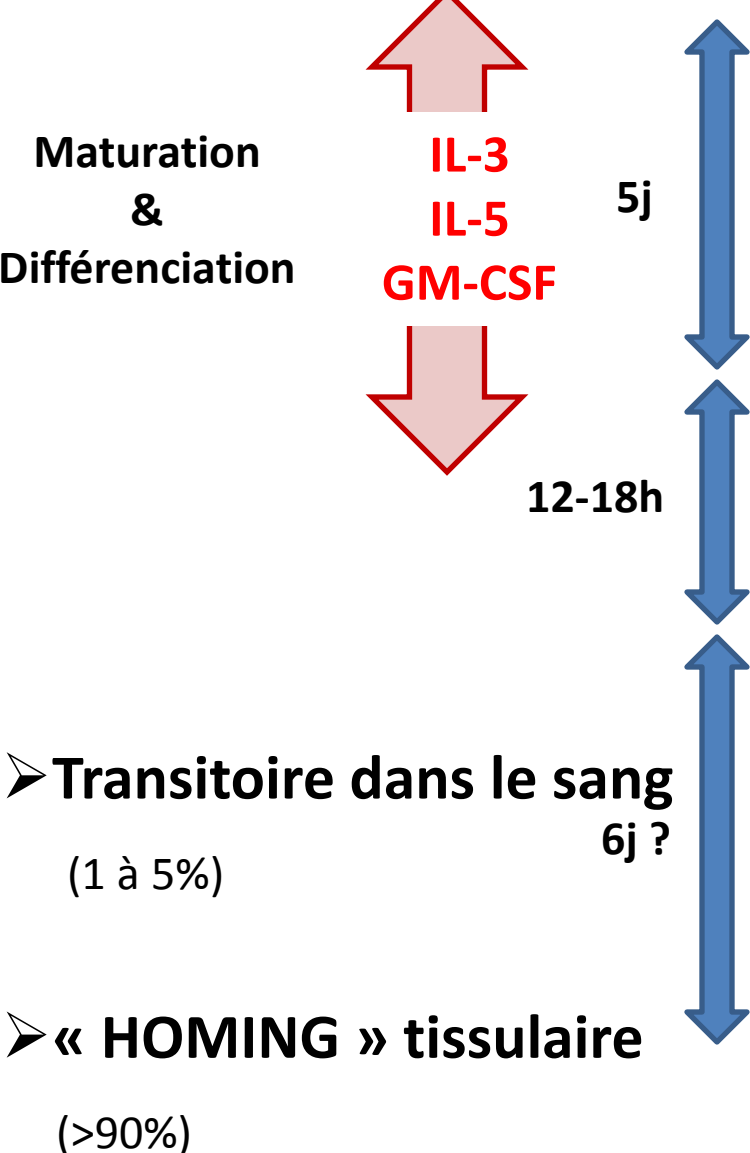


Conflits d'Intérêts

- Investigateur Principal dans 4 études pour le mepolizumab
- Expert pour GSK
- Subventions recherches pour le Réseau Eosinophile: Novartis, GSK
- Frais de congrès GSK, Roche, Genzyme, Novartis



L'éosinophile: ONTOGENIE ET HOMING

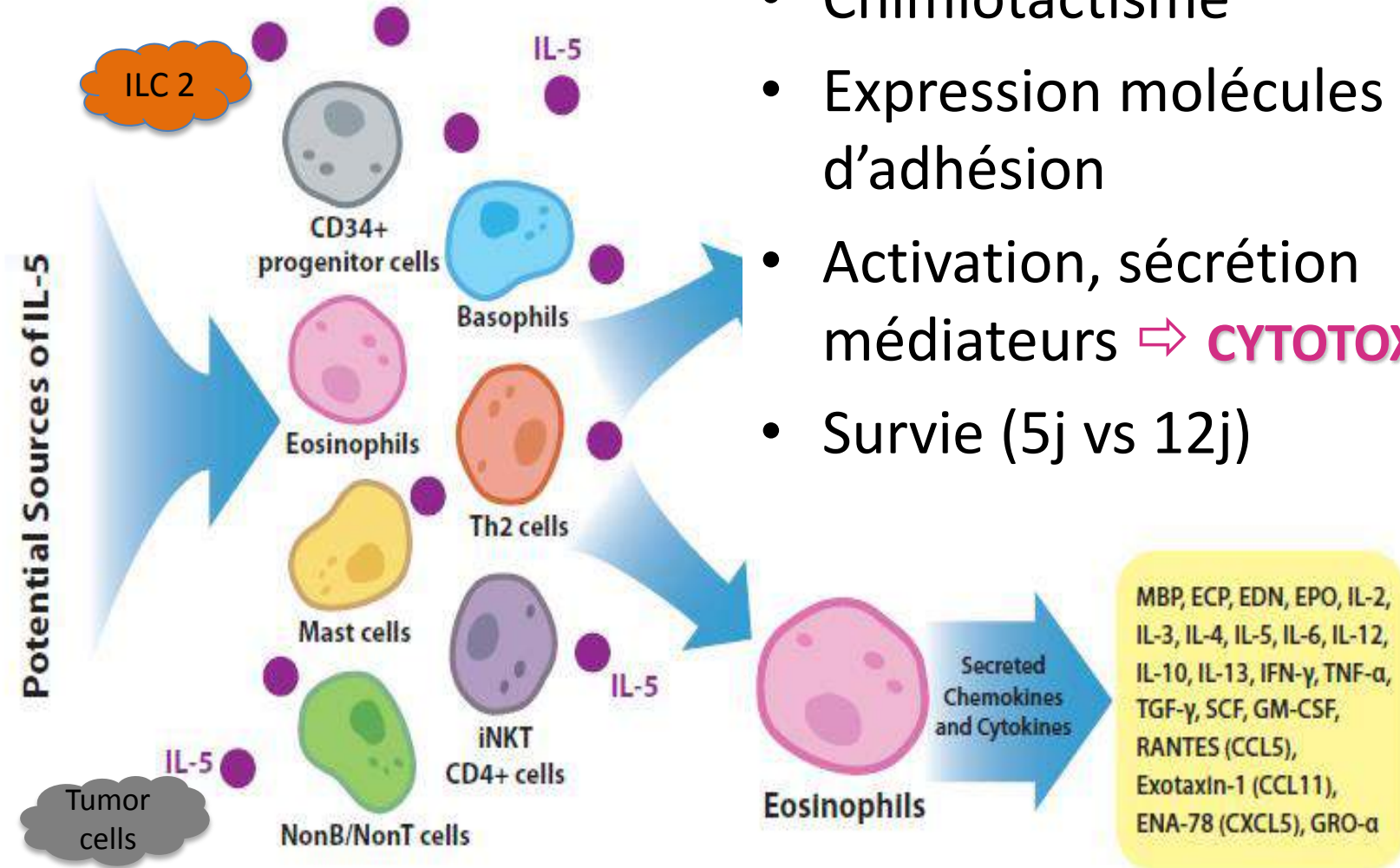


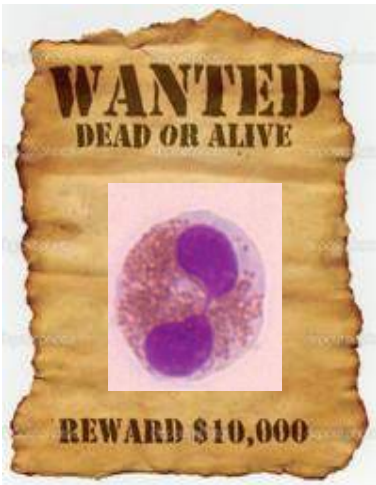
Rothenberg ME, Hogan SP
Annual Review Immunol 2006

IL-5 et Eosinophiles

L'IL-5 REGULE:

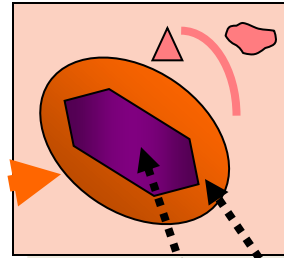
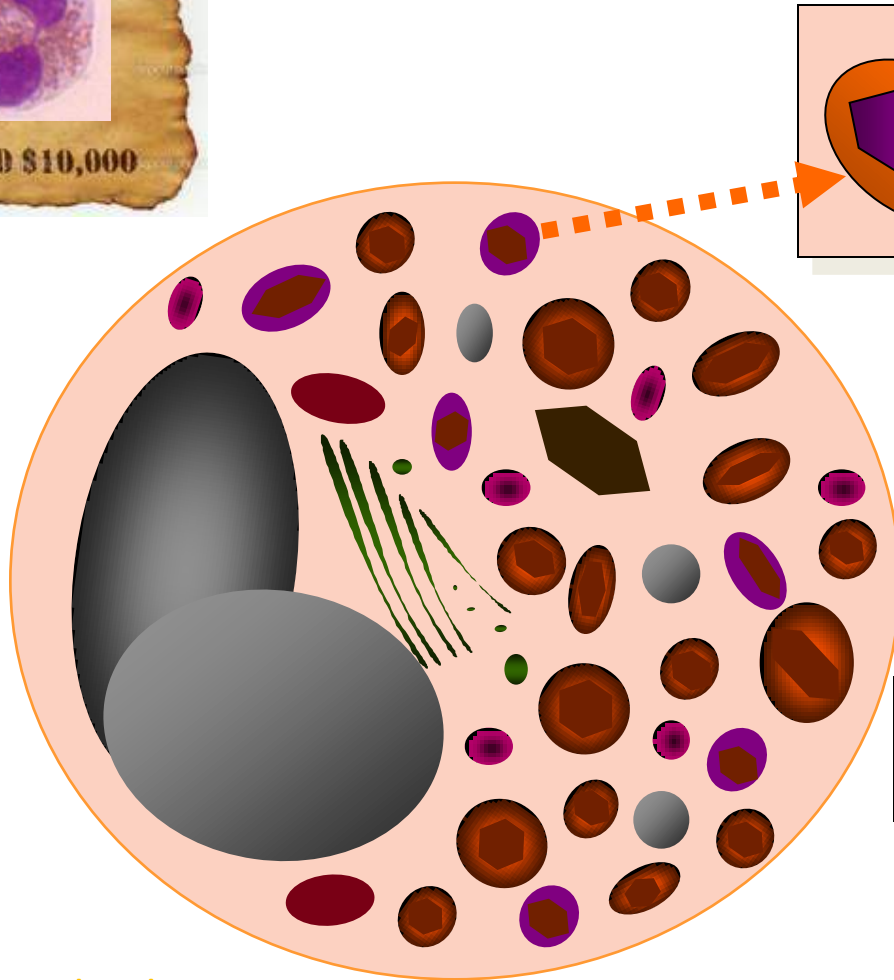
- Différenciation
- Chimiotactisme
- Expression molécules d'adhésion
- Activation, sécrétion médiateurs ⇒ **CYTOTOXICITÉ**
- Survie (5j vs 12j)





TOXICITE POTENTIELLE DES PNE, QUELQUE SOIT LA CAUSE

Granules spécifiques



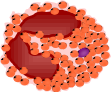
- ECP**
Eosinophil Cationic Protein
- EDN**
Eosinophil Derived Neurotoxin
- EPO**
Eosinophil Peroxydase
- ENZYMES**
Collagenase, β glycuronidase

MBP
Major Basic Protein

- Enzymes**
- Lysophosphates
 - Phospholipase D
 - Aryl-sulfatase
 - Histaminase
 - Catalase
 - Phosphatase acide
 - Estérases non spécifiques
 - Hexosaminidase

Médiateurs lipidiques
(LCT4, PAF, 15 HETE, PGE1, PGE2, Thromboxane B2)

Métabolisme oxydatif
 O_2^- ; H_2O_2 ; $O_2 \cdot^-$



HE CHRONIQUES: DÉFINITION(S)

ENTITES	DEFINITIONS
Eosinophilie sanguine	PNE > 0,5 G/L-500/mm³
Hyperéosinophilie	PNE > 1,5 G/L- 1 500/mm³ 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'organes LIE 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

Patiente de 50 ans hospitalisée pour HE à 188 G/L

Rhinite allergique, pas de voyage, pas d'animaux

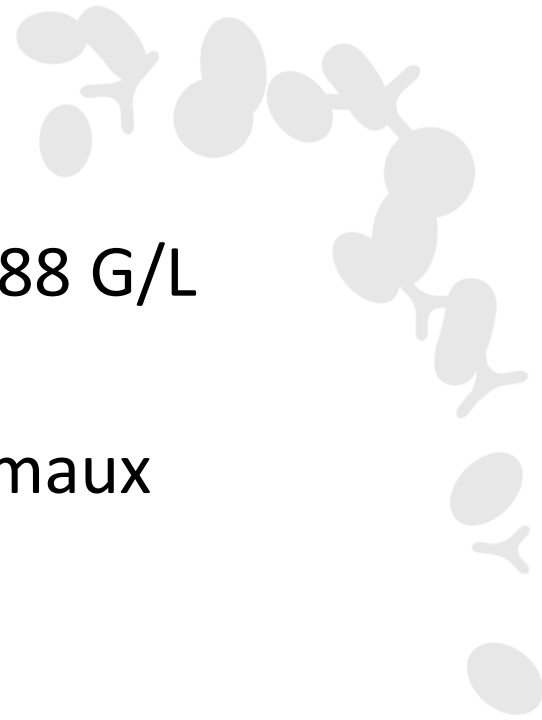
Découverte fortuite sur NFS

Traitement : THS

Prise récente de piroxicam pour une entorse

Examen: Asymptomatique, examen clinique normal

NFS normale, biologie usuelle normale



Quels hypothèses diagnostiques peuvent être envisagées (choix multiples)

- 1- Toxocarose
- 2- Leucémie chronique à éosinophiles FIP1L1-PDGFR
- 3- Hypersensibilité médicamenteuse avec HE
- 4- Atopie
- 5- Bilharziose

Quels hypothèses diagnostiques peuvent être envisagées (choix multiples)

- 1- Toxocarose
- 2- Leucémie chronique à éosinophiles FIP1L1-PDGFR
- 3- Hypersensibilité médicamenteuse avec HE
- 4- Atopie
- 5- Bilharziose

Quels examens complémentaires sont nécessaires ?

- 1- Troponine
- 2- IRM cérébrale
- 3- FIP1L1-PDGFR
- 4- Scanner Thoraco-abdominal
- 5- Echocardiographie

Quels examens complémentaires sont nécessaires ?

- 1- Troponine
- 2- IRM cérébrale
- 3- FIP1L1-PDGFR
- 4- Scanner Thoraco-abdominal
- 5- Echocardiographie

- ♀ 50 ans
- **Eos= 188 000/mm³**
- Leucémie à PNE ?
- **Asymptomatique**
- **Eosinophilie induite par le Piroxicam (AINS)**

- ♂ 32 ans
- Asthénie
- **Eos = 5 000/mm³**
- **Fibrose endomyocardique**
- FIP1L1-PDGFR^A+
- Imatinib en 2008
- 2009:**Transplantation cardiaque**

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

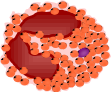
Maladies systémiques inflammatoires

Maladies spécifiques d'organes

Syndromes hyperéosinophiliques

RETENTISSEMENT

Rechercher une infiltration tissulaire de PNE



MALADIES A PNE RESTREINTES A UN ORGANE

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

Ins Surrenale
Atopie (rhinite,
asthme, DA)
Oxyure, tenia
Allergie alimentaires
Oesophagite a 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)
Helminthes (toxocarose)
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

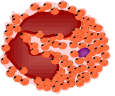
Cœur

Poumons

Peau

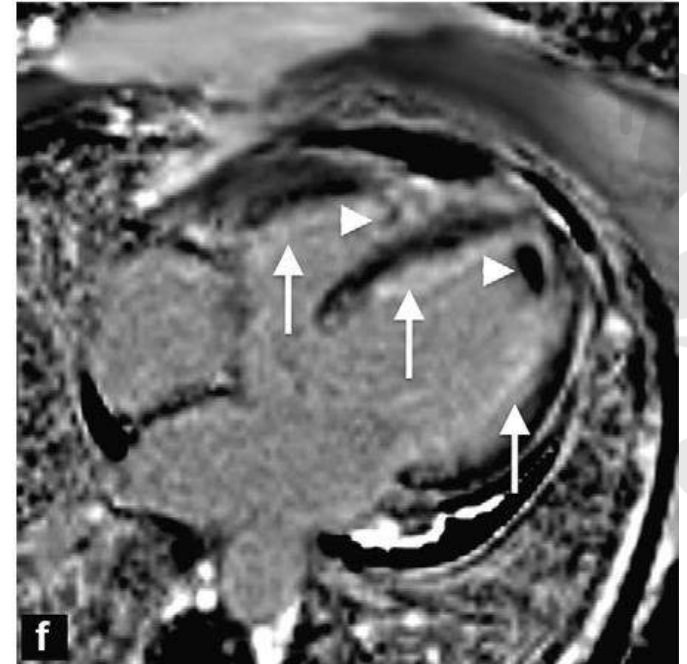
Tube digestif

Système nerveux central et/ou périphérique

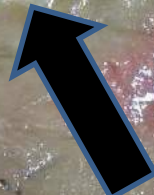
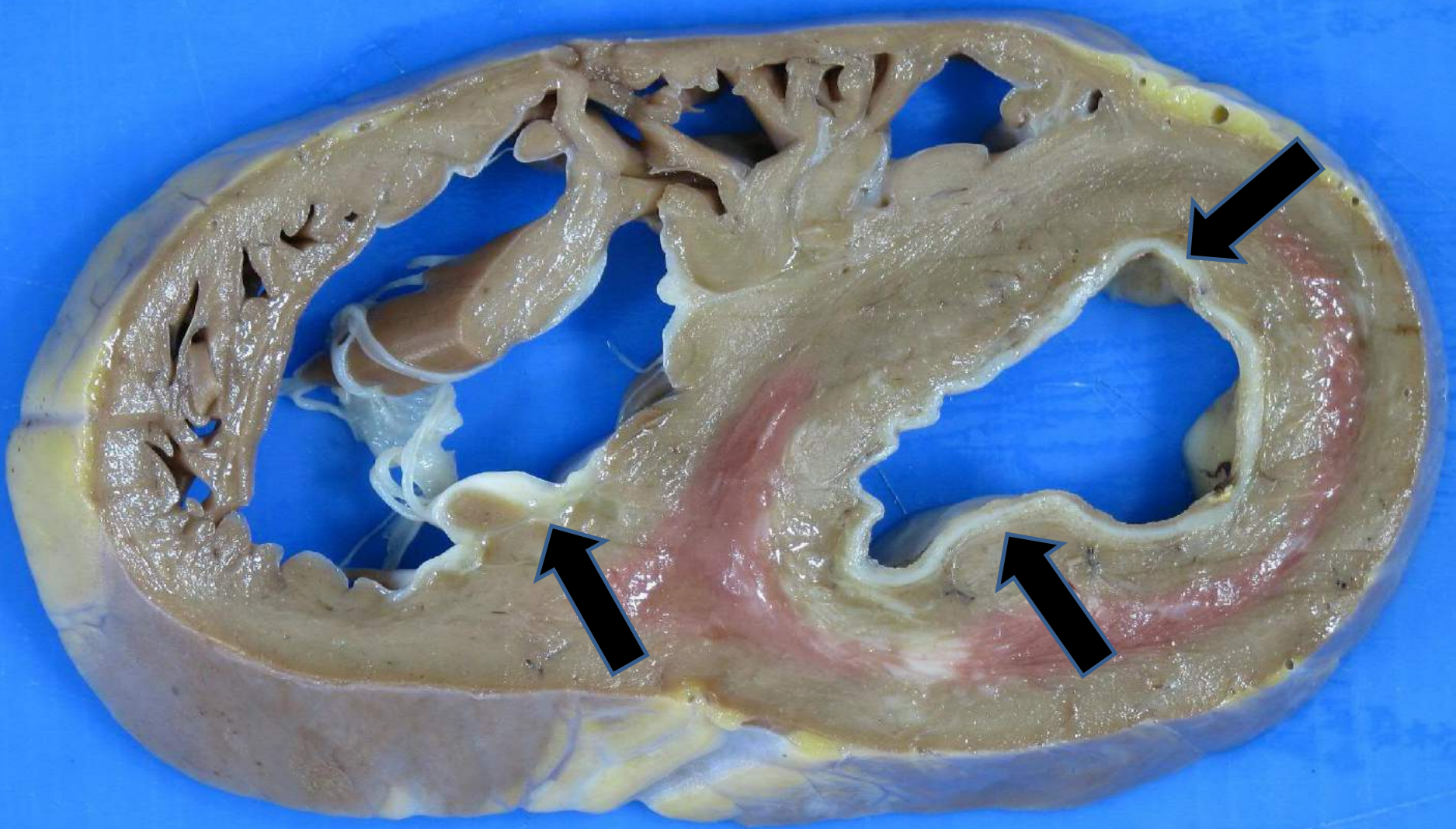


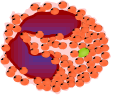
FIBROSE ENDOMYOCARDIQUE ET EOSINOPHILES

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



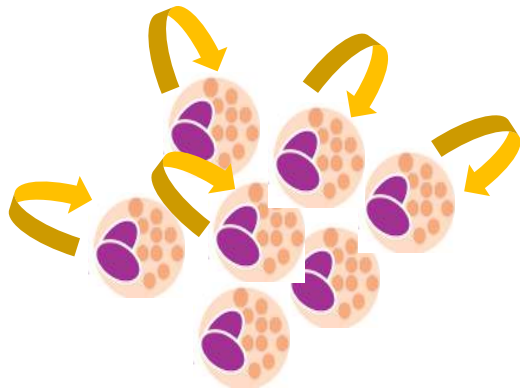
**TOUTE HYPEREOSINOPHILIE PEUT S'ACCOMPAGNER DE
COMPLICATIONS PROPRES AUX EOSINO, en plus des
manifestations cliniques de la maladie causale.**





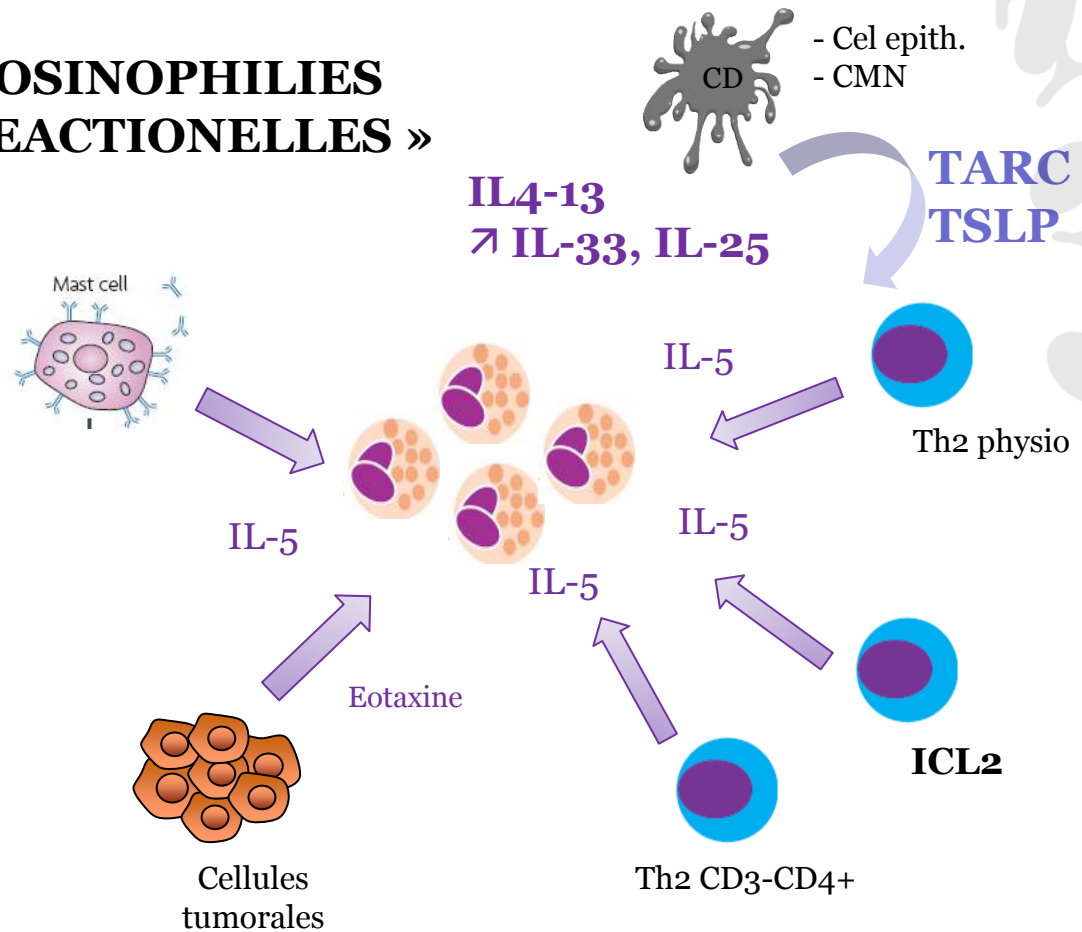
MECANISMES DES HYPEREOSINOPHILIES

EOSINOPHILIES « CLONALES »

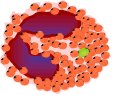


- Leucémies chroniques à PNE
- SMP
- SMD

EOSINOPHILIES « REACTIONELLES »



- Toutes les autres



SYNDROMES HYPEREOSINOPHILIQUES EN 2016

LEUCEMIES CHRONIQUES à PNE

SHE LYMPHOIDES

LTh2 sécrétant des quantités
anormales d'IL-5

SHE MYELOPROLIFERATIFS

1-FIP1L1-PDGFR α +++
2-Autres

**Autres SHE
réactionnels**

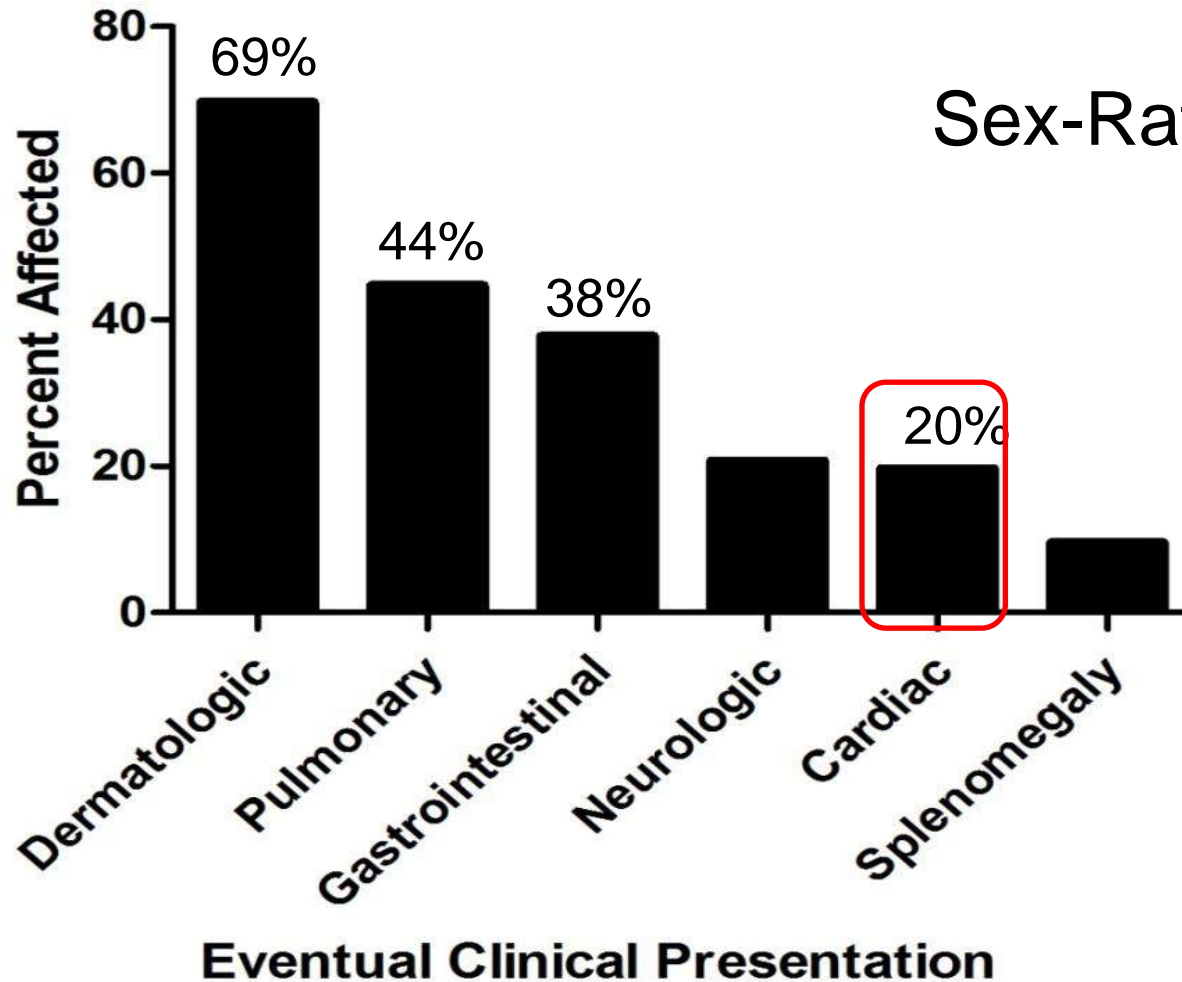
SHE NON DEFINIS

EOSINOPHILIE
FAMILIALE

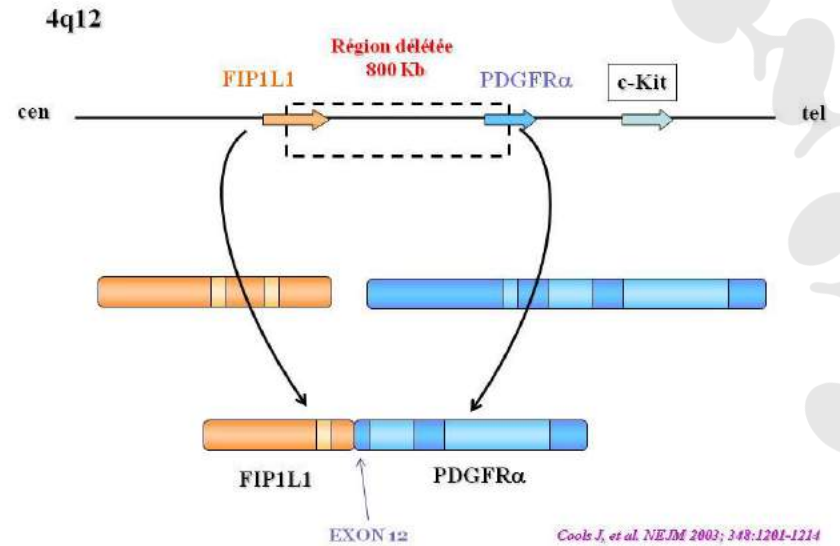
SYNDROMES DE
CHEVAUCHEMENT

MICI
Churg-Strauss
PCEI
Gastroentérite à PNE

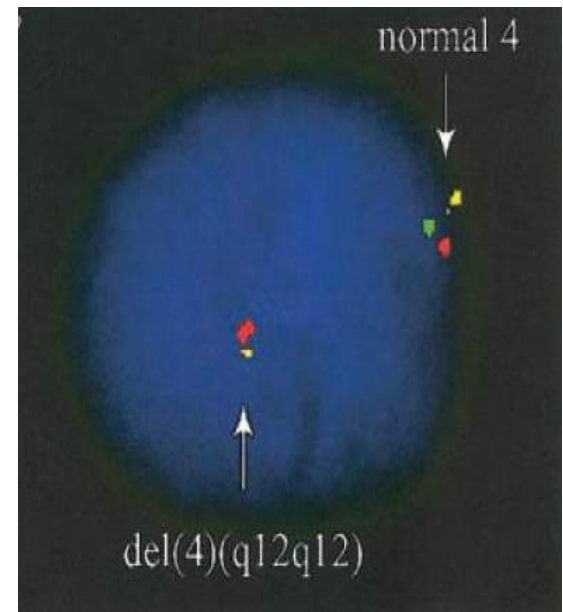
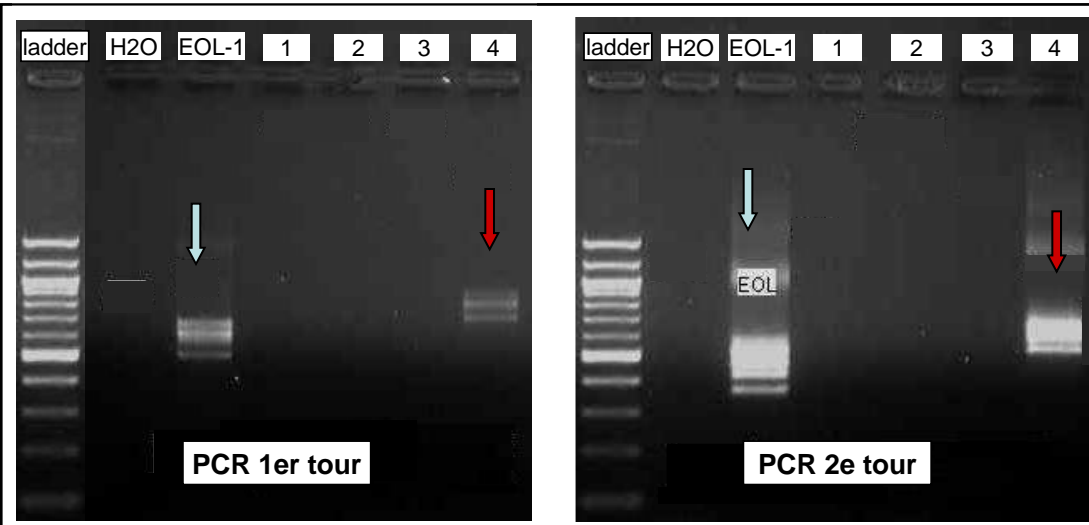
MANIFESTATIONS CLINIQUES



- Cools, NEJM 2003
- **DEMONSTRATION DU CARACTERE CLONAL DE CERTAINS SHE**



RT-PCR



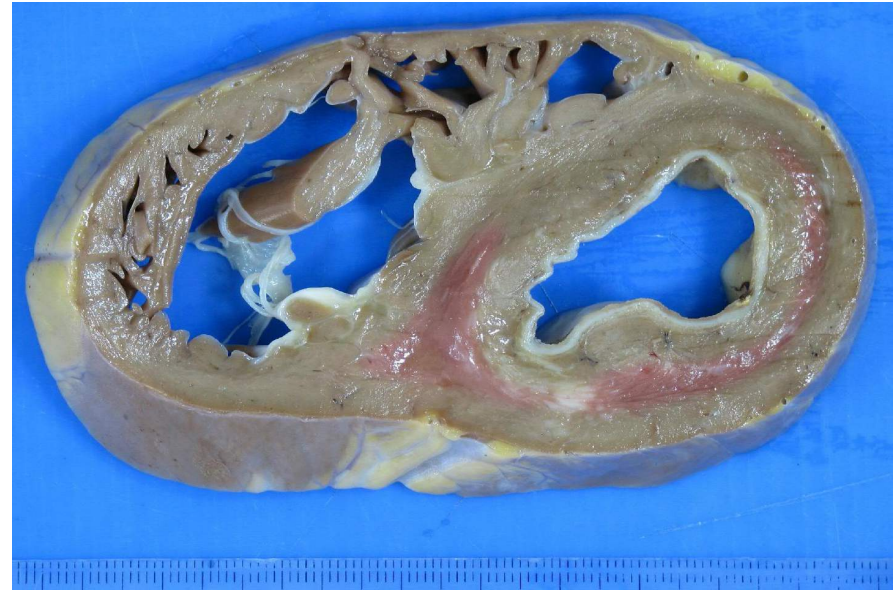
QUIZZ 2: Quelles propositions sont exactes concernant la leucémie chronique à PNE FIP1L1-PDGFR ?

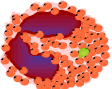
- 1- Réponse aux corticoïdes fréquente à forte doses, mais avec un haut niveau de corticodépendance
- 2- Associée aux atteintes cardiaques
- 3- Exceptionnelle chez les femme
- 4- Diagnostic par FISH sur le myélogramme
- 5- Associée à la mastocytose KIT D816V

QUIZZ 2: Quelles propositions sont exactes concernant la leucémie chronique à PNE FIP1L1-PDGFR ?

- 1- Réponse aux corticoïdes fréquente à forte doses, mais avec un haut niveau de corticodépendance
- 2- Associée aux atteintes cardiaques
- 3- Exceptionnelle chez les femme
- 4- Diagnostic par FISH sur le myélogramme
- 5- Associée à la mastocytose KIT D816V

- Homme +++ > 20/1
- Atteintes cardiaques, muqueuses, SMG
- B12 et tryptase \nearrow
- Cytopénie
- Corticorésistance
- RHC et RMC sous faibles doses d'Imatinib



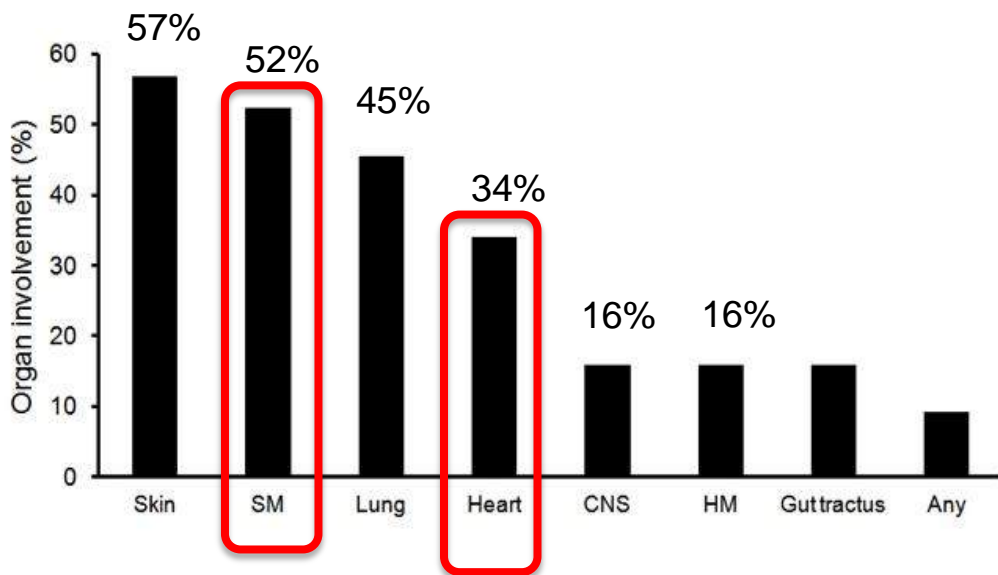


MANIFESTATIONS CLINIQUES INITIALES DES LCE F/P+

LCE F/P+

N = 44 patients

Sex-Ratio 43♂ / 1♀

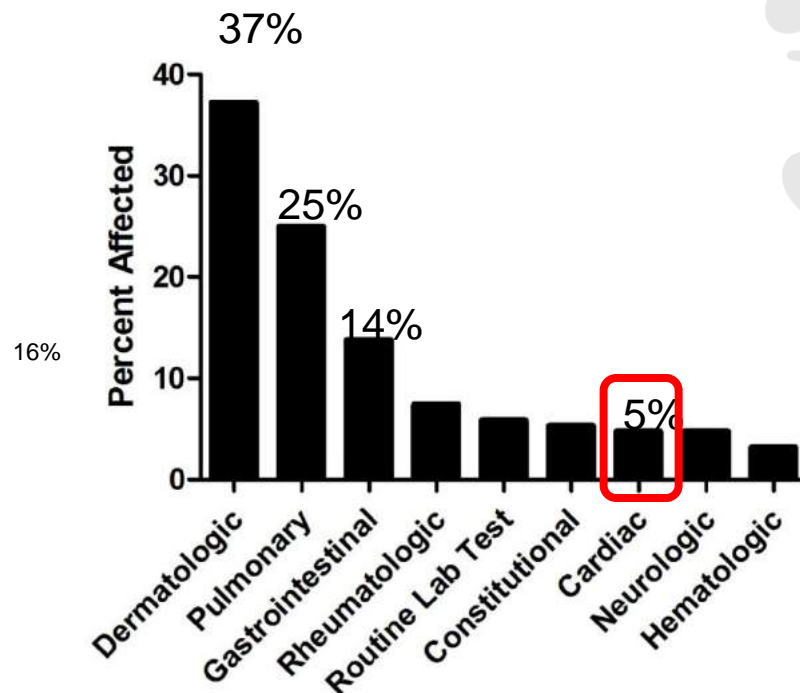


F Legrand, Réseau Eosino. Medicine 2013

SHE tous types

N = 188 patients

Sex-Ratio 1♀ / 1♂



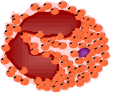
Initial Clinical Presentation

Ogbogu et al, JACI 2009

- LAM avec HE
- Purpura Thrombotique
Thrombocytopénique + HE
- Lymphome lymphoblastique
à cellules T + HE n=3
- LMMC sans HE
- Leucémie à PNN sans HE

- Masses paraspinales et atteintes des Nfs craniens
- Claude Bernard Horner
- Sarcome myéloïde non leucémique avec HE
- Cellulite à PNE
- Masse intra-cranienne
- GEPA (Churg-Strauss)
- Histiocytose éruptive

**PENSER A F/P DEVANT UNE HYPEREOSINOPHILIE
ATYPIQUE CORTICO-RESISTANTE**



CLASSIFICATION MOLECULAIRE DES EOSINOPHILIES CLONALES:

P. Valent, JACI, 2012

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

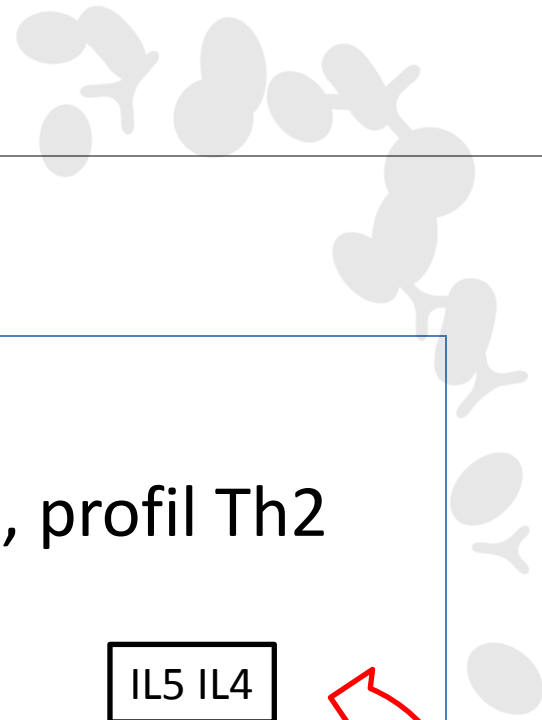
- **PDGFRA +++++**
- **PDGFRB: LMMC avec éosinophilie t(5-12)**
- FGFR1 (8p11)
- Translocation JAK2, translocations FLT3 (LAM)

Néoplasie myéloïde
définies OMS avec HE

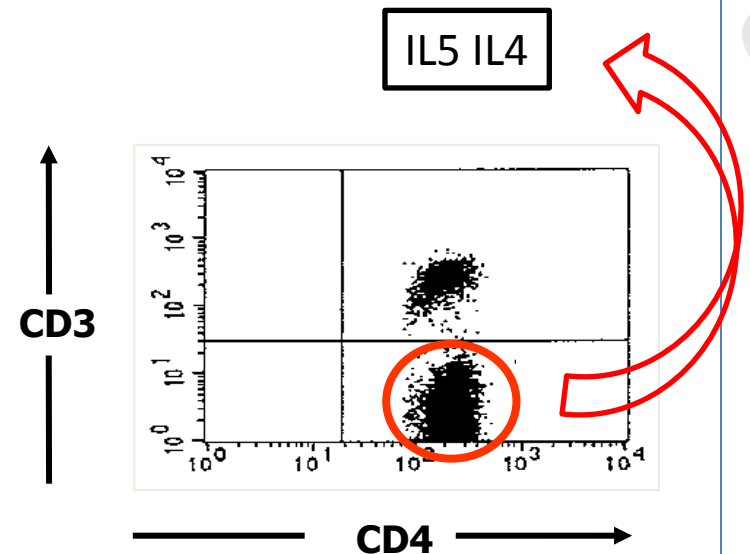
- Leucémie myélide chronique BCR-ABL
- **SMP V617F-JAK2**
- **Mastocytose systémique cKIT** avec éosinophilie
- Leucémie aigue à éosinophiles CBF β -MYH11 :
LAM4-Eo, LAM inv(16)
- Syndromes myélodysplasiques avec HE
- Autres néoplasie myéloïdes définies avec HE

Néoplasie myéloïde
sans anomalie
génétique récurrente

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



- Hyperéosinophilie secondaire:
 - Population lymphocytaire T circulant, profil Th2
 - Phénotype aberrant
 - **CD3-CD4+ (75%)**
 - CD3+CD4+CD7-
 - CD3+CD4-CD8-TCR $\alpha\beta$
 - Clonale (rearg TCR ds 76%)



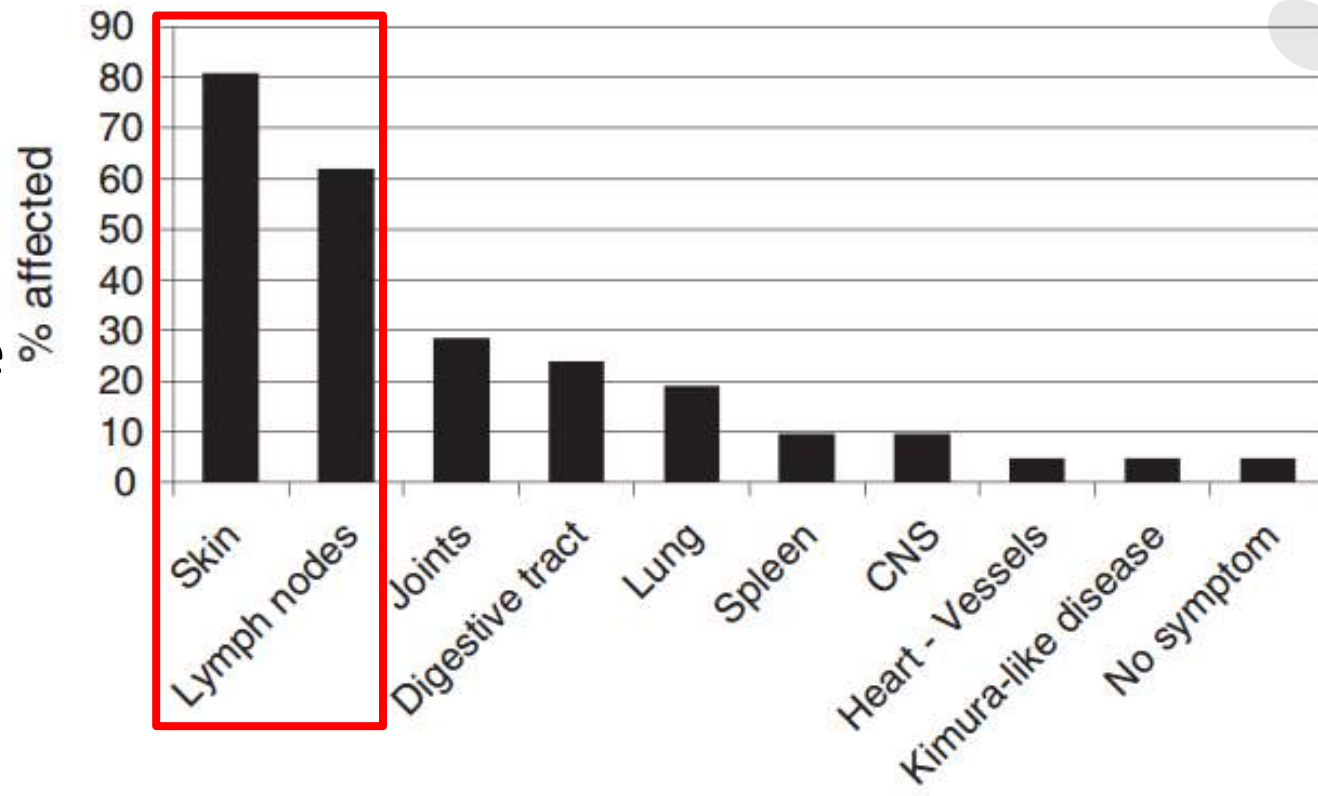
Cogan, NEJM, 1994

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:

- Mutation et/ou activation STAT3 (Blood 2016) ?
- EBV ?
- Autre mutation ?

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

HE/SHE clonaux
(NGS...)

HE/SHE
idiopathiques
(50 à 70%)

Probables sous groupe relevant soit d'un mécanisme réactionnel (cytokines), soit d'un mécanisme clonal

QUIZZ 3

Patient de 34 ans adressé pour HE à 5,4 G/L

HTA et Coronaropathie stentée il y a 4 ans

Aspirine-Atorvastatine-Bisoprolol

NFS normale il y a 3 ans

Voyages, animaux, atopie, médicaments= 0

Traitement antiparasitaire : echec

TDM TAP, pheno LT, FIP1L1-PDGFR, B12, Tryptase, IgE: NI

Asymptomatique, examen clinique normal,

Echocardiographie et troponine normaux

Quelle stratégie thérapeutique adoptez vous ?

- 1- Corticoïdes à 0,5 MKJ
- 2- Corticoïdes à 1 MKJ
- 3- Abstention thérapeutique
- 4- Imatinib 100mg/ en cas d'échec des corticoïdes
- 5- Cromoglycate disodique

Quelle stratégie thérapeutique adoptez vous ?

- 1- Corticoïdes à 0,5 MKJ
- 2- Corticoïdes à 1 MKJ
- 3- Abstention thérapeutique**
- 4- Imatinib 100mg/ en cas d'échec des corticoïdes
- 5- Cromoglycate disodique

Drug Response at 1 Month

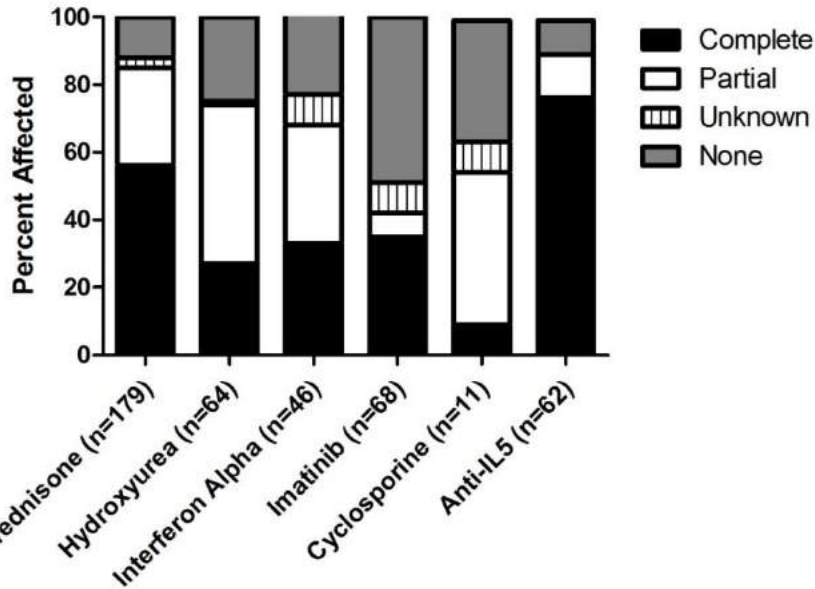


Figure 2a

Reasons for Medication Discontinuation

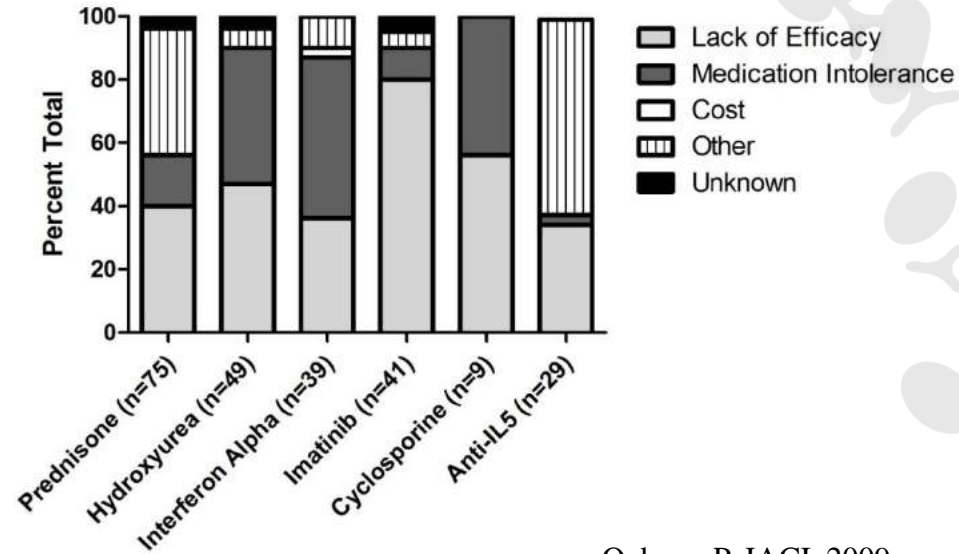


Figure 2b

Ogbogu P. JACI, 2009

PREDNIDONE

Inhibition Th2
Pro apoptotique
↘Activation des PNE

HYDROXYUREE

Myélotoxique
Arret chez 75%

INTERFERON α

↘ Myélopoïese + Inhibition Th2
Arret chez 85%



LES HE CHRONIQUES INEXPLIQUÉES ASYMPTOMATIQUES



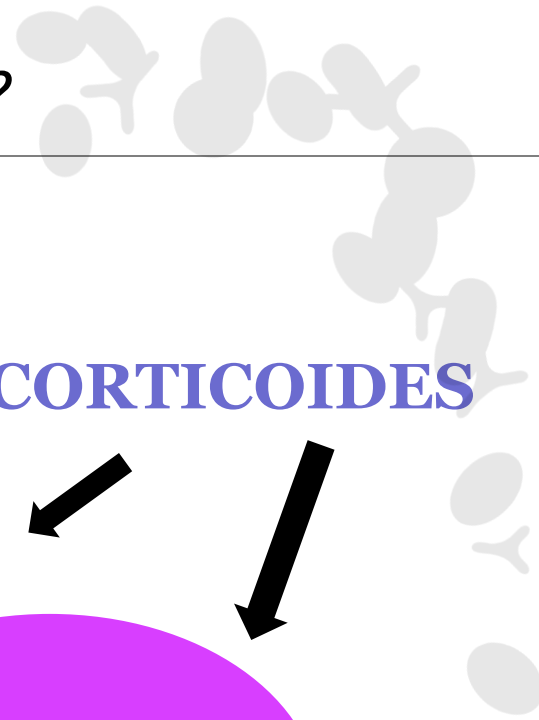
Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations

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



IMATINIB

CORTICOIDES

**SHE
IDIOPATHIQUES**

**SHE-M
MYELOPROLIFERATIFS**

**SHE
LYMPHOÏDES**

FIP1L1-PDGFR: F/P+	LCE F/P-: PDGFRB, PDGFRA, FGFR1	SMP-Eo: Autres
-----------------------	---------------------------------------	-------------------

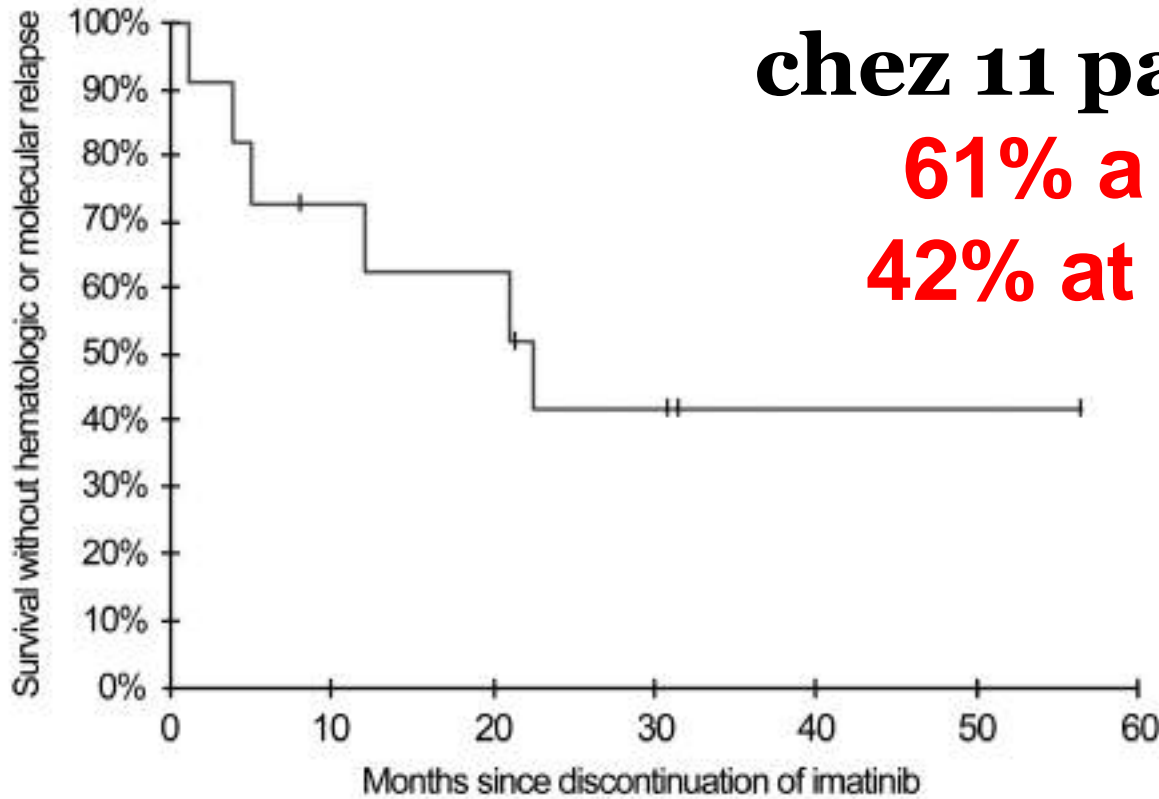
2- CORTICODÉPENDANCE ⇒ $IFN\alpha$, Hydroxyurée, Anti IL-5, ciclosporine

3- Autres ITK, Alemtuzimab, 2CDA, revlimid, fludarabine, Allogreffe de moelle

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

Survie sans rechute chez 11 patients :

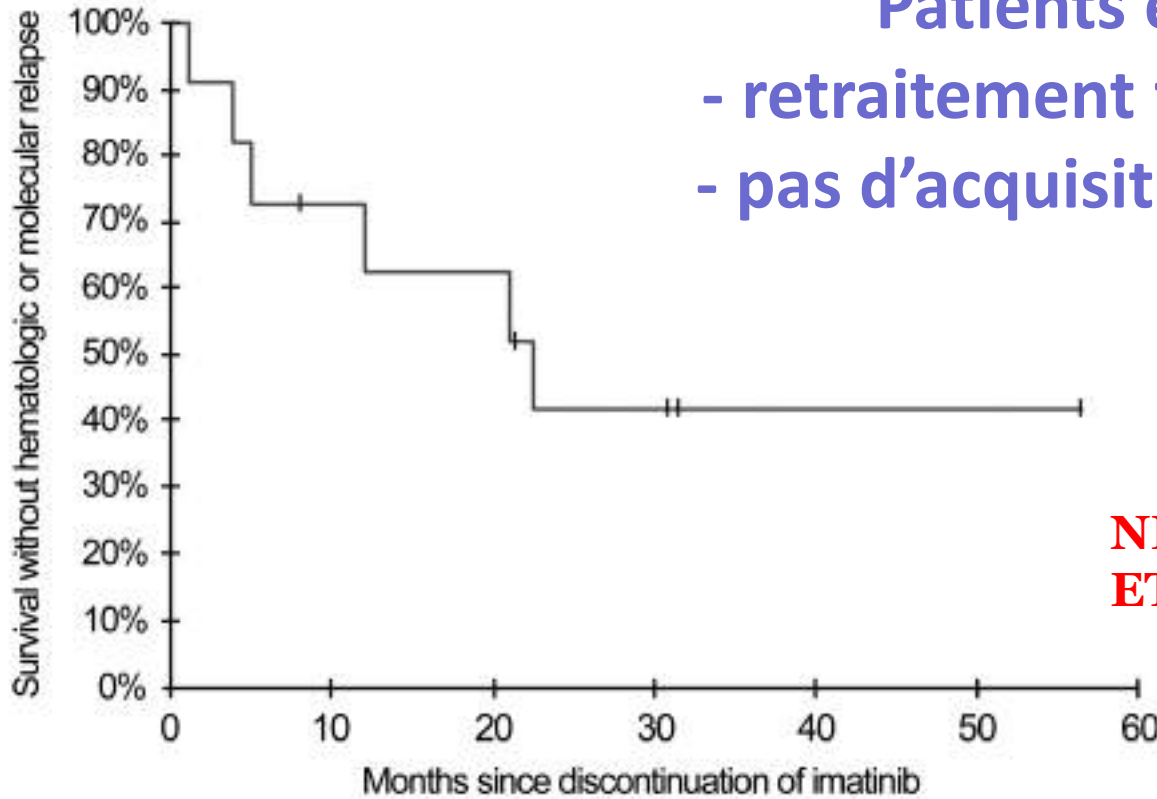
61% a 1 an
42% at 2 ans



Number at risk 11 7 6 3 1 1

PEUT-ON ARRETER L'IMATINIB ?

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



Patients en rechute:

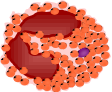
- retraitement toujours efficace
- pas d'acquisition de résistance

NECESSITE D'UNE ETUDE PROSPECTIVE

Number at risk 11 7 6 3 1 1

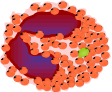
Klion Blood 2007 : n=0/5

Metzregoth EHA 2015: n=2/5



SHE LYMPHOIDES 3-4⁺: Traitement de 1ere ligne

- PREDNISONNE en monothérapie chez 18 patients
 - 7 patients > 0.5 mg/kg/j
 - 11 patients ≤ 0.5 mg/kg/j.
- ⇒ Réponse clinique complète 16/18
Réponse clinique partielle 2/18
- ⇒ Réponse biologique complète (= normalisation Eos) : 14/18
Réponse biologique partielle (↘ $>50\%$ des Eos): 4/18
- **RECHUTES : 89% (16/18)** entre 10 à 25mg/j



CIBLAGE THERAPEUTIQUE ANTI-EOSINOPHILE

- **Spécifique**
 - **anti IL-5 (mepolizumab)**
 - **Anti-IL5-R (benralizumab: asthme)**
 - Anti Eotaxine1/CCR3
 - Anti Intégrine
 - Agonistes Siglec 8
- **Non spécifique**
 - Cyclosporine
 - Methotrexate
 - **Anti IL13-IL4 (dupilimumab: asthme, DA, polypose)**
 - Anti TSLP
 - **Anti IgE-omalizumab**
 - Anti CRTH2

SHE
LYMPHOÏDES

IL-5 et PNE

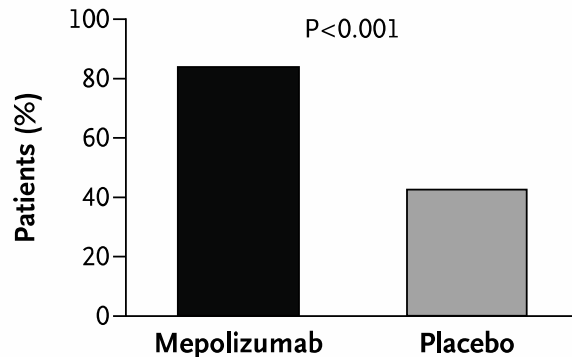
ANTI-IL 5



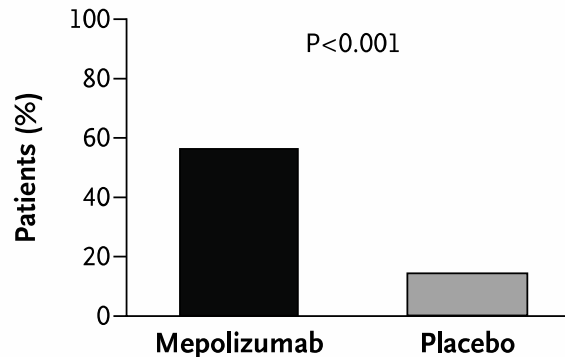
- ✓ Reslizumab (IgG₄κ) - Mepolizumab (IgG₁κ)
 - ✗ Bloque la liaison de l'IL-5 sur IL5-Rα
 - ✗ Rôle attendu: réduction de la production, accumulation et activation des éosinophiles dans le sang et les tissus cibles

- ✓ Benralizumab (anti IL5-R)

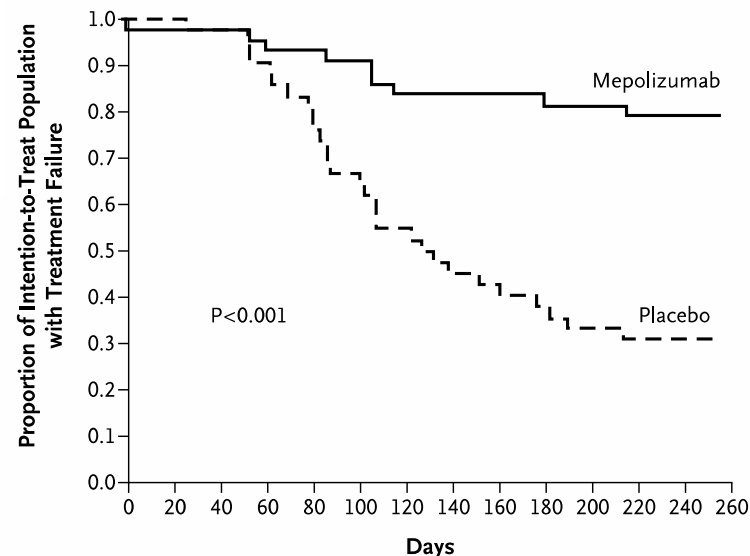
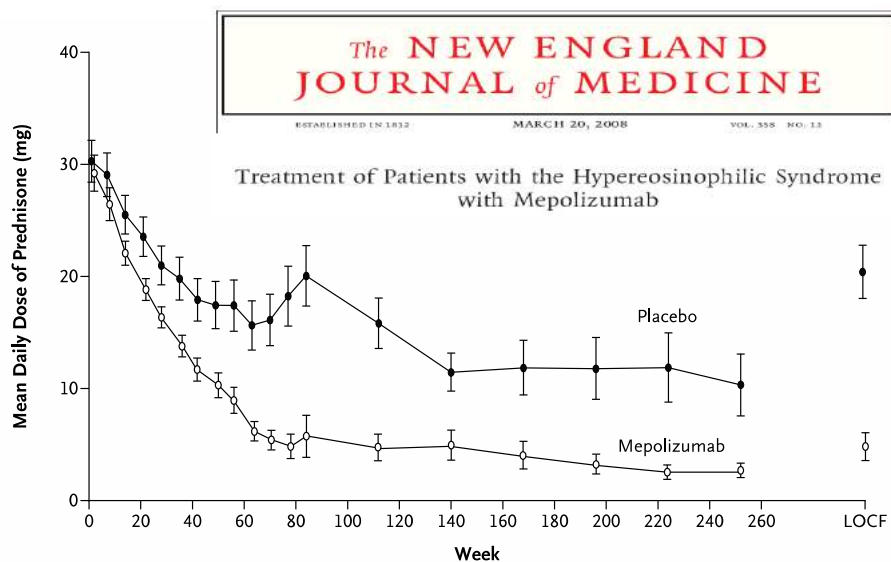
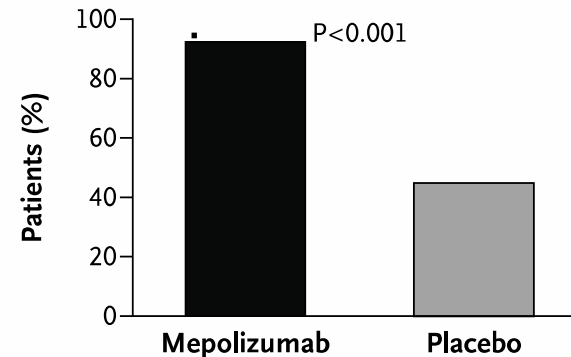
A Prednisone Dose of ≤ 10 mg/day for ≥ 8 Consecutive Wk



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....

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

