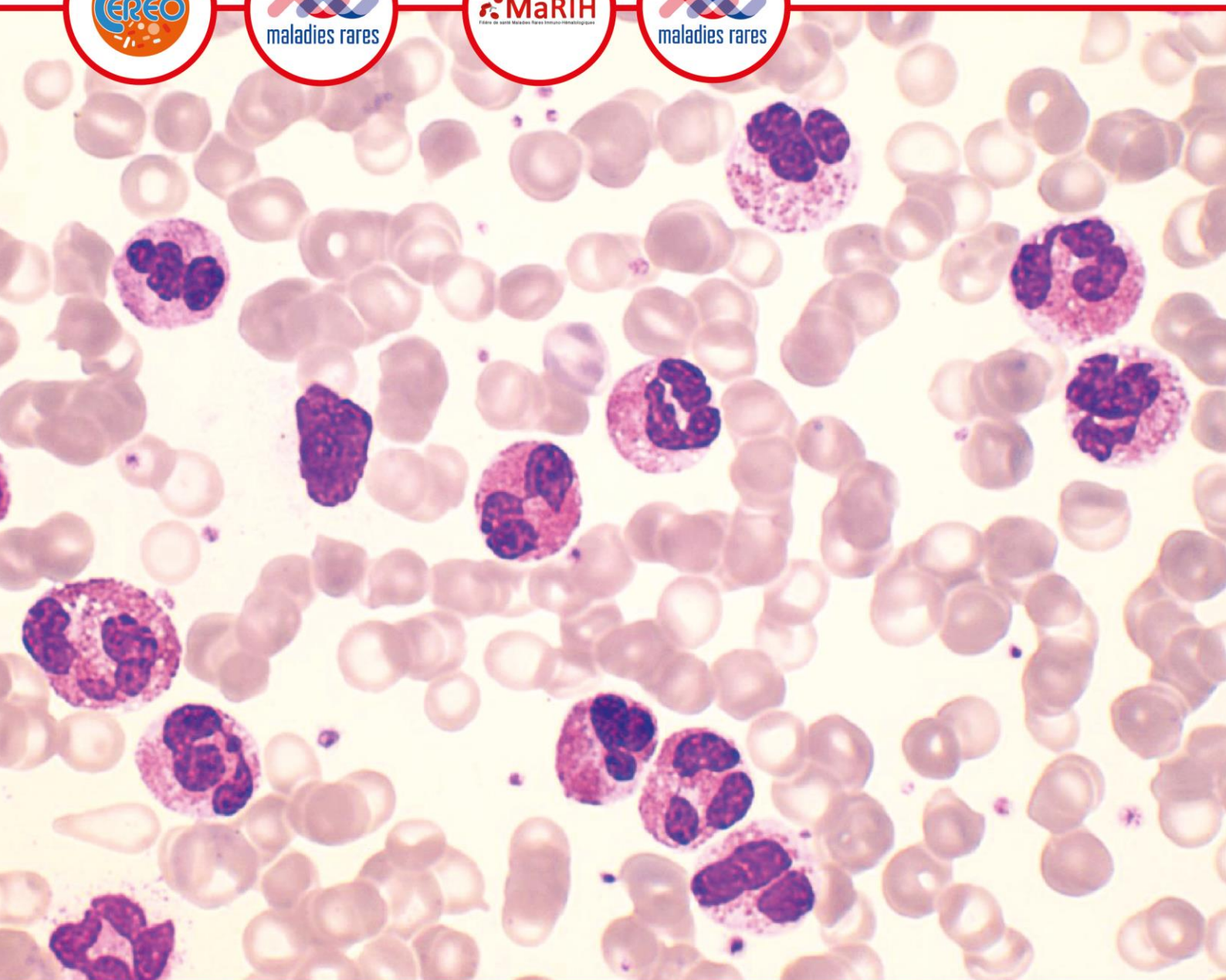


# HYPERÉOSINOPHILIES ET SYNDROMES HYPERÉOSINOPHILIQUES

## PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS ARGUMENTAIRE SCIENTIFIQUE

Ce protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) a été coordonné par le Dr Matthieu GROH, le Dr Guillaume LEFEVRE et le Pr Jean-Emmanuel KAHN, sous l'égide du Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques (CEREO) et de la Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques (MaRIH).



## Sommaire

Sommaire .....	2
1. Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PNDS Hyperéosinophilies et Syndromes Hyperéosinophiliques.....	3
2. Liste des abréviations.....	5
3. Objectifs .....	6
4. Méthode de travail .....	7
4.1. Méthode globale d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins.....	7
4.2. Recherche documentaire .....	7
5. Argumentaire .....	9
6. Références bibliographiques .....	19

# 1. Liste des personnes ayant collaboré à l'élaboration du PNDS Hyperéosinophilies et Syndromes Hyperéosinophiliques

Ce PNDS a été coordonné par le Dr Matthieu GROH, le Dr Guillaume LEFEVRE et le Pr Jean-Emmanuel KAHN, sous l'égide du Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques et de la Filière de santé des Maladies Rares Immunologiques.

## Groupe rédactionnel

Dr ETIENNE Nicolas, Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Necker-Enfants Malades, AP-HP  
Dr GROH Matthieu, Médecine Interne, Hôpital Foch  
Pr KAHN Jean-Emmanuel, Médecine Interne, CHU Ambroise Paré, AP-HP  
Dr LEFEVRE Guillaume, Immunologie, CHU de Lille  
Dr ROHMER Julien, Médecine Interne, Hôpital Foch

## Groupe multidisciplinaire de relecture

Dr ABOU CHAHLA Wadih, Hématologie Pédiatrique, CHU de Lille  
Dr CHAN HEW WAI Aurélie, Pharmacie Hospitalière, Hôpital Foch  
Pr CHENIVESSE Cécile, Pneumologie, CHU de Lille  
Mme CLISSON RUSEK Iréna, APIMEO (Association Pour Information sur les Maladies à EOsinophiles)  
Pr COTTIN Vincent, Pneumologie, Hospices Civils de Lyon  
Dr DECAMP Matthieu, Cytogénétique Hématologique, CHU de Caen  
Dr DE GROOTE Pascal, Cardiologue, CHU de Lille  
Dr DELAHOUSSE Fanny, Médecine Générale, Nantes  
Dr DUPLOYEZ Nicolas, Hématologie Transfusion, CHU de Lille  
Pr FAGUER Stanislas, Néphrologie et Transplantation d'organes, CHU de Toulouse  
Pr GOTTRAND Frédéric, Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique, CHU de Lille  
Pr HAMIDOU Mohamed, Médecine Interne, CHU Nantes  
Dr HUANG Florent, Cardiologue, Hôpital Foch  
Dr LEBLANC Thierry, Immuno-Hématologie Pédiatrique, CHU Robert Debré, AP-HP  
Pr MAGNAN Antoine, Pneumologie, Hôpital Foch  
Pr MARTIN Thierry, Médecine Interne, CHU Strasbourg  
Dr MORATI-HAFSAOUI Chafika, Médecine Interne, CH Annecy Genevois  
Pr MORTUAIRE Geoffrey, ORL, CHU de Lille  
Dr PARIS Luc, Service de Parasitologie Mycologie, CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP  
Pr PETIT Arnaud, Hématologie Pédiatrique, CHU Trousseau, AP-HP  
Dr ROSSIGNOL Julien, Hématologie, CHU Necker, AP-HP  
Pr SCHLEINITZ Nicolas, Médecine Interne, CHU La Timone, AP-HM  
Dr SORET-DULPHY Juliette, Hématologie, CHU St-Louis, AP-HP  
Pr STAUMONT-SALLE Delphine, Dermatologie, CHU de Lille  
Pr TERRIER Benjamin, Médecine Interne, CHU Cochin AP-HP  
Dr TERRIOU Louis, Médecine Interne / Hématologie, CHU de Lille  
Pr VIALLARD Jean-François, Médecine Interne, CHU Bordeaux

**Déclarations d'intérêt :**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS « Hyperéosinophilie et Syndromes Hyperéosinophiliques » ont rempli une déclaration d'intérêt. Celles-ci sont consultables sur le site internet de la filière de soins des MALadies Rares Immuno-Hématologiques (MaRIH) [www.marih.fr](http://www.marih.fr).

## 2. Liste des abréviations

ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CCL	Chemokine ligand
CCR	C-C chemokine receptor
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
ECP	Eosinophil Cationic Protein
EPS	Examen parasitologique des selles
EPX	Eosinophil peroxydase
FGFR	Fibroblast growth factor receptor
FIP1L1	Factor interacting with PAPOLA and CPSF1
FISH	Fluorescence in situ hybridization
HE	Hyperéosinophilie
ICOG-Eo	International Cooperative Working Group on Eosinophil Disorders
IL	Interleukine
ILC2	Type 2 Innate Lymphoid Cells
ITK	Inhibiteur de tyrosine kinase
JAK	Janus kinase
KIT	Mast/stem cell growth factor receptor
MBP	Major basic protein
NGS	Next Generation Sequencing
NIH	National Institutes of Health
NOS	Not otherwise specified
PDGFRA	Platelet-derived growth factor receptor A
PDGFRB	Platelet-derived growth factor receptor B
PNE	polynucléaires éosinophiles
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
SHE	Syndrome Hyperéosinophilique
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription

### 3. Objectifs

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'informer et d'aider les professionnels de santé à la prise en charge diagnostique et/ou thérapeutique des patients présentant un Syndrome Hyperéosinophilique (SHE), incluant les maladies à éosinophiles localisées à un organe (à l'exclusion de l'oesophagite à éosinophiles, pour laquelle il existe un PNDS dédié).

Il se veut un outil pratique auquel le médecin traitant et les médecins non experts peuvent se référer pour le bilan diagnostique initial et/ou le suivi des patients présentant une Hyperéosinophilie (HE)/SHE. Il a pour but également d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi des HE/SHE.

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

1. Comment explorer un patient présentant une éosinophilie ou une HE ?
2. Quelle est l'épidémiologie des SHE ?
3. Quelles sont les données actuelles connues sur la physiopathologie des SHE (prédispositions génétiques et/ou environnementales)
4. Comment établir le diagnostic positif de SHE, et quels en sont les différents sous-types ?
5. Quels sont les diagnostics différentiels ?
6. Quelles sont les modalités de la prise en charge (professionnels médicaux et paramédicaux impliqués, traitements médicamenteux et non médicamenteux) ?
7. Quelles sont les modalités de suivi d'un SHE (éléments communs et propres à chaque sous-type) ?

Du fait de la diversité des situations cliniques regroupées par les SHE, ce PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers... Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

En raison de la rareté et de la diversité de la maladie, le PNDS ne peut pas se substituer à un avis d'expert au vu de la complexité et de la variabilité de chaque maladie à éosinophiles. Il établit en revanche les modalités essentielles de la prise en charge d'un patient atteint d'HE/SHE, et sera actualisé à mesure que des données nouvelles validées émergeront.

## **4. Méthode de travail**

### **4.1. Méthode globale d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins**

Le PNDS sur les Hyperéosinophilies et les Syndromes Hyperéosinophiliques a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

L'élaboration du PNDS s'est faite sous la responsabilité de 3 coordinateurs, membres du Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques (CEREO). Tous les centres du CEREO (coordinateur, constitutif, et de compétence, voir maillage national sur les sites [www.cereo.fr](http://www.cereo.fr) ou [www.marih.fr](http://www.marih.fr)) ont été impliqués dans l'élaboration de ce PNDS.

Une réunion première réunion des coordinateurs a permis de déterminer le plan du PNDS, la liste des rédacteurs pour chacune des parties du PNDS ainsi que la liste des relecteurs multidisciplinaires. Ces derniers comprennent à la fois des médecins (de médecine adulte et de pédiatrie) de spécialités variées (Biologie Médicale, Gastro-Entérologie, Hématologie, Médecine Générale, Maladies Infectieuses, Médecine Interne, ORL, Pédiatrie, Pharmacie, Pneumologie) et une représentante d'association de patients.

Durant la phase de rédaction, chaque rédacteur a réalisé une analyse de la littérature en langue anglaise et française avant de rédiger la partie du PNDS correspondante.

A l'issue de la rédaction, toutes les parties du PNDS ont été assemblées puis homogénéisées par les coordinateurs.

Durant la phase de relecture, chacun des rédacteurs et relecteurs a commenté la première version du PNDS.

A l'issue de la relecture, les coordinateurs ont pris en compte tous les commentaires effectués pour produire la deuxième version du PNDS qui a de nouveau été soumise au groupe de relecteurs pour avis et commentaires additionnels.

A l'issue de ce deuxième tour de relecture, le PNDS a été finalisé par les coordinateurs qui se sont réunis par trois fois en visioconférence. Après prise en compte des derniers commentaires, le document finalisé a ensuite été adressé à la HAS.

### **4.2. Recherche documentaire**

La classification des SHE utilisée pour le soin et la recherche est celle proposée en 2012 par le Groupe de travail coopératif international sur les maladies à éosinophiles (ICOG-EO),

comprenant un panel multidisciplinaire d'experts immunologistes, allergologues, hématologues et anatomopathologistes :

- Valent P, Klion AD, Horny H-P, Roufousse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):607-612.e9.

La classification OMS des néoplasies myéloïdes / lymphoïdes associées à une éosinophilie a également servi de fil conducteur à la structure de ce PNDS :

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.
- Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood.* 09 2017;129(6):704-14.

L'argumentaire de ce PNDS repose également sur les recommandations britanniques et nord-américaines d'exploration et de prise en charge des HE/SHE :

- Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NC, Duncombe A et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol.* 2017;176(4):553-572.
- Gerds AT, Gotlib J, Bose P, Deininger MW, Dunbar A, Elshoury A, et al. Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and TK Fusion Genes, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2020;18(9):1248-69.
- Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood.* 2015;126(9):1069-77.

Enfin, une recherche bibliographique personnelle (détaillée ci-dessous) a été effectuée sur PubMed par chaque expert du groupe rédactionnel à la recherche des principaux articles (cas cliniques, séries de cas, essais thérapeutiques, recommandations de bonne pratique...) portant sur chaque partie thématique du PNDS (épidémiologie, physiopathologie, diagnostic positif, diagnostics différentiels, prise en charge et modalités de suivi) et ayant un impact significatif sur l'épidémiologie, la physiopathologie, la démarche diagnostique ou la prise en charge des HE/SHE (et ce en distinguant les différents sous-types de SHE – clonal, réactionnel, lymphoïde, idiopathique – et les différentes populations de patients impliquées). Inévitablement, un certain nombre d'articles pouvaient se recouper et répondre à plusieurs thématiques.



<b>Source consultée</b>	PubMed : <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov</a>
<b>Période de recherche</b>	1975 – 2022
<b>Langues retenues</b>	Anglais, Français
<b>Mots clefs utilisés</b>	Eosinophilia / Hypereosinophilic Syndrome / Myeloid lymphoid neoplasms with eosinophilia / Chronic eosinophilic leukemia / <i>PDGFRA</i> / <i>PDGFRB</i> / <i>FGFR1</i> / <i>JAK2</i> / <i>FLT3</i> / CD3-CD4+ lymphocytic variant / Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis / Chronic Eosinophilic Pneumonia (Carrington) / Eosinophilic Gastrointestinal Disorder / IgG4-related diseases / Hyper-IgE syndrome / Classification / Epidemiology / Genetic / Treatment / Heart transplantation / Allogenic stem cell transplantation / Pregnancy / Childhood / Guidelines

L'ensemble des références ayant servi à étayer ce PNDS (n=122) sont mentionnées à la fin de document. En outre, les apports respectifs des principales publications clefs sont détaillés dans l'argumentaire qui suit.

## 5. Argumentaire

Celui-ci est détaillé ci-après dans les tableaux 1 à 3.

<b>Tableau 1. Recommandations de bonne pratique</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*</b>	<b>Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)</b>	<b>Recueil de l'avis des patients (non, oui)</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Résultats (avec grade des recommandations si disponible)</b>
Arber DA, et al. 2016 The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127:2391-2405. INTERNATIONALE	Classification et traitement des hyperéosinophilies et SHE clonaux	NON	OUI: panel international d'hématologues experts	NON	NA	Dernière classification OMS 2016 des leucémies aiguës et des syndromes myéloprolifératifs (incluant les SHE clonaux).
Butt NM, et al. 2017 Guideline for the investigation and management of eosinophilia B J Haematol. 2017; 176 (4):553-72. GRANDE-BRETAGNE	Recommandations nationales du British Committee for Standards in Haematology et de la British Society for Haematology	NON	OUI: panel britanniques d'experts hématologues	NON	NA	Recommandations des hématologues britanniques sur l'exploration d'une hyperéosinophilie et sur la prise en charge des SHE.  Classement des recommandations et niveaux d'évidence.
Cottin V, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Autoimmun Rev. 2017;16(1):1-9. INTERNATIONALE	Recommandations de la Société Européenne de Pneumologie et du Centre de Référence des Maladies Pulmonaires rares sur les critères diagnostiques de Granulomatose Eosinophilique avec Polyangéite (GEPA) vs. Syndrome Hyperéosinophilique	NON	OUI : panel international d'experts multidisciplinaires	NON	NA	Chez les patients présentant un asthme hyperéosinophilique et au moins une manifestation systémique, le terme de GEPA est à réserver aux patients présentant (i) une vascularite prouvée histologiquement ; (ii) et/ou une manifestation corolaire clinique forte (hémorragie alvéolaire, purpura...) ; (iii) et/ou des ANCA ; (iv) et/ou une mono/multinévrite.

Gerds AT, et al. 2020 Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and TK Fusion Genes, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw. 2020;18(9):1248-69. USA	Classification et traitement des hyperéosinophilies et SHE clonaux	NON	OUI: panel d'experts hématologues américains	NON	NA	Recommandations d'hématologues américains pour le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sur le diagnostic et le traitement des néoplasies myéloïdes ou lymphoïdes avec hyperéosinophilie
Groh M, et al. Orphanet urgences: Syndromes Hyperéosinophiliques [Internet]. [cité 5 juin 2019]. Disponible sur www.orpha.net	Recommandations du CEREO sur la prise en charge en urgence des SHE	NON	NON	NON	NA	Liste les principales complications viscérales graves pouvant être la conséquence d'une toxicité des éosinophiles.  Définit les principaux examens complémentaires à réaliser en urgence et la conduite à tenir en fonction des différentes situations d'urgence
Klion AD. 2015. How I treat hypereosinophilic syndromes. Blood. 2015;126(9):1069-77 USA	Proposition de classification et de prise en charge thérapeutique des SHE	NON	NON Avis d'une experte	NON	NA	Proposition d'une classification et d'un algorithme thérapeutique des SHE
Valent P, et al. 2012 Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(3):607- 612.e9. INTERNATIONALE	Classification des SHE	NON	OUI: panel international d'experts multidisciplinaires des SHE	NON	NA	Définition de l'éosinophilie, de l'hyperéosinophilie, et du SHE.  Classification des SHE en fonction des différents mécanismes physiopathologiques responsables de l'éosinophilie.

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Abisror N, et al. Abnormal T-cell phenotype in episodic angioedema with hypereosinophilia (Gleich's syndrome): frequency, clinical implication and prognosis. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2019 Feb 6:S0190-9622(19)30196-3.	Description d'une série de patients avec angioedème épisodique à éosinophiles	Étude rétrospective	30 patients	NA	Description clinico-biologique Réponse aux traitements	Plus large série d'angioedème épisodique à éosinophiles rapportée à ce jour. Pas d'atteinte ORL menaçante rapportée. La réponse à la corticothérapie est la norme. Les patients avec SHE lymphoïde sous-jacent représentent 40% des patients et ont tendance à rechuter plus rapidement au cours du suivi.
Carpentier C, et al. 2020 Eosinophilia Associated With CD3-CD4+ T Cells: Characterization and Outcome of a Single-Center Cohort of 26 Patients. <i>Front Immunol.</i> 2020;11:1765.	Caractéristiques des SHE Lymphoïdes	Étude rétrospective	26 patients SHE Lymphoïdes CD3-CD4+ en Belgique	NA	Description clinico-biologique Réponse aux traitements	24/26 patients avaient une atteinte cutanée. La population CD3-CD4+ représente en moyenne seulement 2% des lymphocytes totaux. CCL17 (TARC) est toujours élevé. L'interféron-alpha semble être le traitement le plus efficace. Un lymphome T de haut grade est survenu chez 3 patients dans le suivi.
Cheah CY, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. <i>Blood.</i> 2014;123(23):3574-7	Caractéristiques des SHE liés à anomalies cytogénétiques impliquant <i>PDGFRB</i>	Étude rétrospective internationale	26 patients avec SHE et anomalie cytogénétiques impliquant <i>PDGFRB</i>	NA	Description clinico-biologique Réponse aux traitements	Plus large série rapportée de patients présentant un SHE lié à un réarrangement de <i>PDGFRB</i> . Principal gène partenaire de <i>PDGFRB</i> : <i>ETV6</i> . Excellente réponse à l'Imatinib (à la dose de 400mg/j), sans nécessité de recourir à l'allogreffe de moelle osseuse. Aucun des patients chez qui une réponse cytogénétique ou moléculaire (n=21) a été obtenue n'a évolué vers une leucémie aiguë. Taux de survie à 10 ans de 90%.

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Fassnacht F, et al. Successful Heart Transplantation for Unreversible Endomyocardial Fibrosis Related to FIP1L1-PDGFRα Chronic Eosinophilic Leukemia. Transplantation. 2015;99(11):e176-177.	Décrire l'évolution post-transplantation cardiaque d'un patient avec cardiopathie liée à une leucémie chronique à éosinophiles liée à <i>FIP1L1-PDGFRα</i>	Cas clinique	Cas clinique	Transplantation cardiaque orthotopique	Description clinico-biologique Évolution post-transplantation	Bonne évolution post-transplantation grâce au maintien de l'Imatinib en plus du traitement anti-rejet.  Devant l'excellente sensibilité à l'Imatinib, la leucémie chronique à éosinophiles liée à <i>FIP1L1-PDGFRα</i> n'est pas une contre-indication à la transplantation cardiaque.
Kuang FL, et al. Single-Organ and Multisystem Hypereosinophilic Syndrome Patients with Gastrointestinal Manifestations Share Common Characteristics. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(8):2718-2726.e2.	Comparer les caractéristiques de patients présentant une gastroentérite à éosinophiles « isolée » avec ceux présentant un SHE « systémique » avec atteinte digestive	Étude rétrospective	34 patients avec gastroentérite à éosinophiles et 22 patients avec SHE systémique et atteinte digestive	NA	Description clinico-biologique Réponse aux traitements	Il existe des similitudes cliniques frappantes entre les patients atteints de SHE systémique avec atteinte digestive et ceux présentant une gastroentérite à éosinophiles.  Un tiers (8 sur 22) des patients avec SHE systémique ont présenté des symptômes gastro-intestinaux initialement isolés avant de développer des manifestations extra-intestinales avec un délai médian de 1 an.

<b>Tableau 2. Etudes cliniques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
Lefèvre G, et al. 2014 The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4+ aberrant T-cell phenotype. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2014;93(17):255-66.	Caractéristiques cliniques, biologiques et de réponse au traitement des SHE Lymphoïdes	Étude rétrospective	21 patients SHE-L en France	NA	Description clinico-biologique Réponse aux traitements	81% de manifestations dermatologiques. La population CD3-CD4+ représente en moyenne 17% des lymphocytes totaux. L'interféron-alpha semble être le traitement le plus efficace Un lymphome T de haut grade est survenu chez un patient au cours du suivi.
Lefèvre G, et al. « Idiopathic Eosinophilic Vasculitis »: Another Side of Hypereosinophilic Syndrome? A Comprehensive Analysis of 117 Cases in Asthma-Free Patients. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2020;8(4):1329-1340.e3.	Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et de réponse au traitement des patients avec SHE et vascularite éosinophilique	Étude rétrospective et revue de la littérature	10 patients d'une série monocentrique et revue de 107 cas de la littérature	NA	Description clinico-biologique Réponse aux traitements	Une vascularite éosinophilique (soit isolée, n = 41 ; soit s'intégrant dans un tableau de SHE systémique, n=76) peut survenir chez les patients présentant un SHE, en l'absence d'asthme, d'ANCA, et de toute autre étiologie à l'origine de la vascularite ou de l'éosinophilie. La vascularite à éosinophiles est une vascularite systémique nécrosante secondaire qui atteint les vaisseaux de taille variable et survient chez les patients sans asthme et sans ANCA.
Marchand E, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Études et de Recherche sur les Maladies « Orphelines » Pulmonaires (GERM"O"P). <i>Medicine (Baltimore)</i> . 1998;77(5):299-312.	Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et de réponse au traitement des pneumopathies chroniques idiopathiques à éosinophiles (maladie de Carrington)	Étude rétrospective	62 patients avec pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles	NA	Description clinico-biologique Réponse aux traitements	Présentation radio-clinique stéréotypée avec éosinophilie sanguine et pulmonaire et la présence d'opacités parenchymateuses de topographie électivement sous-pleurale. Prêt de la moitié des patients ont un trouble ventilatoire obstructif associé. Réponse à la corticothérapie systémique dans tous les cas.

<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Méthodologie, niveau de preuve</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>	<b>Critères de jugement</b>	<b>Résultats et signification</b>
						Rechutes fréquentes, nécessitant le recours à la corticothérapie orale prolongée chez 69% des patients suivis pour un délai $\geq$ un an.
Morsia E, et al. WHO defined chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (CEL, NOS): A contemporary series from the Mayo Clinic. Am J Hematol. 2020;95(7):E172-4.	Caractéristiques des patients présentant une leucémie chronique à éosinophiles sans spécificité (NOS)	Étude rétrospective	17 patients avec leucémie chronique à éosinophiles NOS	NA	Description clinico-biologique Réponse aux traitements	Seulement 1/3 de réponses hématologiques complètes sous corticothérapie. Médiane de survie : 13 mois. En analyse univariée, les facteurs prédictifs de transformation en leucémie aiguë étaient la présence d'éosinophiles atypiques en cytologie, la présence d'une myélofibrose, l'absence de réponse hématologique complète et la présence d'un caryotype complexe.
Moussiegt A, et al. IgG4-related disease and hypereosinophilic syndrome: Overlapping phenotypes. Autoimmun Rev. 2021;20(9):102889	Caractéristiques des patients présentant une maladie associée aux IgG4 présentant une hyperéosinophilie associée	Étude rétrospective	44 patients présentant une maladie associée aux IgG4 et une éosinophilie $\geq$ 1G/L	NA	Description clinico-biologique Réponse aux traitements	Un sous-groupe de patients ayant une maladie associée aux IgG4 présente des symptômes liés à la toxicité des éosinophiles. Le diagnostic de maladie à IgG4 doit être envisagé chez les patients présentant une HE inexpliquée (en particulier en cas d'hypergammaglobulinémie polyclonale, présente dans 98% des cas), même quand celle-ci est importante et que les patients ne répondent pas aux derniers critères de classification ACR/EULAR qui excluent les patients présentant une HE $\geq$ 3G/L). Les corticoïdes oraux en monothérapie permettent une survie sans rechute à 1 et 5 ans de 61 et 26 %.

Tableau 2. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Réau V, et al. Venous thrombosis and predictors of relapse in eosinophil-related diseases. Sci Rep. 2021;11(1):6388.	Caractéristiques des patients présentant une thrombose veineuse associée à une HE	Étude rétrospective	54 patients avec maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) et hyperéosinophilie $\geq 1\text{G/L}$ , et sans autre facteur de risque fort de MTEV	NA	Épidémiologie, description clinico-biologique Réponse aux traitements	<p>Tout le spectre des maladies à éosinophiles peut être responsable de MTEV.</p> <p>Tous les sites anatomiques veineux peuvent être touchés, avec des atteintes parfois graves (thrombophlébites cérébrales, embolie pulmonaire massive, thromboses multiples synchrones « syndrome catastrophique éosinophilique »).</p> <p>Après un suivi médian de 24 mois, 7 (13%) patients ont présenté un 2<sup>ème</sup> épisode de MTEV. En analyse multivariée, seule l'éosinophilie persistante était associée à un délai plus court de rechute de MTEV.</p> <p>Aucun signal préoccupant rapporté chez les 8 patients traités par anticoagulants oraux directs.</p>
Rohmer J, et al. Epidemiology, clinical picture and long-term outcomes of FIP1L1-PDGFRA-positive myeloid neoplasm with eosinophilia: data from 151 patients. Am J Hematol. 28 juill 2020;	Caractéristiques des leucémies chroniques à éosinophiles liées à FIP1L1-PDGFRA	Étude rétrospective	151 patients avec leucémies chroniques à éosinophiles liées à FIP1L1-PDGFRA en France	NA	Épidémiologie, description clinico-biologique Réponse aux traitements	<p>Plus grande série de patients présentant une leucémie chronique à éosinophiles liée à FIP1L1-PDGFRA.</p> <p>Incidence estimée à 0,18 nouveau cas par an par million d'habitants en France.</p> <p>Nette prédominance masculine (sex-ratio 18/1)</p> <p>Principales manifestations cliniques : splénomégalie (44%), manifestations cutanées (32%), respiratoires (30%) et cardiaques (19%).</p> <p>Excellente sensibilité à l'imatinib avec réponses hématologiques et moléculaires dans tous les cas.</p> <p>En analyse multivariée, parmi les 46 patients ayant arrêté le traitement par imatinib, le délai</p>



Tableau 2. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						à l'initiation de l'imatinib et la durée de traitement par imatinib étaient des facteurs prédictifs de rechute à l'arrêt du traitement.
Roufosse F, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(6):1397-405.	Évaluer l'efficacité et la tolérance du mépolizumab chez les patients présentant un SHE non lié à <i>FIP1L1-PDGFRα</i>	Essai randomisé prospectif randomisé versus placebo	108 patients présentant un SHE non lié à <i>FIP1L1-PDGFRα</i> ayant présenté au moins 2 rechutes dans les 12 derniers mois	Injection de mépolizumab 300mg SC toutes les 4 semaines	Survenue d'une rechute	A 24 semaines, la proportion de patients présentant au moins une poussée était réduite de moitié dans le groupe mépolizumab par rapport au placebo (15/54 [28%] vs 30/54 [56%]; p=0.002). Les taux d'effets indésirables rapportés dans les deux bras étaient comparables C'est aux vues des résultats de cet essai randomisé que le mépolizumab a obtenu une AMM pour le traitement des SHE aux USA et en Europe.
Zuelgaray E, et al. Trunk involvement and peau d'orange aspect are poor prognostic factors in eosinophilic fasciitis (Shulman's disease): a multicenter retrospective study of 119 patients. J Am Acad Dermatol. 2020. S0190-9622(20)33014-0.	Caractéristiques des fasciites à éosinophiles (Shulman)	Étude rétrospective	119 patients avec fasciite à éosinophiles (Shulman)	NA	Épidémiologie, description clinico-biologique Réponse aux traitements	Plus large série de patients avec fasciite à éosinophiles rapportée. 29,6 % des patients avaient une morphee, 24,4 % avaient un aspect peau d'orange, 31 % avaient une atteinte du tronc, 75,2 % avaient une éosinophilie sérique et 63,6 % avaient un infiltrat éosinophile du fascia. Au cours du suivi, 40,3% patients ont nécessité une 2 <sup>ème</sup> ligne de traitement et 20,2% ont présenté une rechute. En analyse multivariée, l'atteinte du tronc était associée à l'utilisation d'une 2 <sup>ème</sup> ligne de traitement, alors que l'aspect peau d'orange au moment du diagnostic était associé à une fibrose cutanée résiduelle.

<b>Tableau 3. Revues systématiques de la littérature</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*</b>	<b>Critères de sélection des études</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Critères d'évaluation</b>	<b>Résultats et signification</b>
Jacobsen EA, et al. Eosinophil Knockout Humans: Uncovering the Role of Eosinophils Through Eosinophil-Directed Biological Therapies. <i>Annu Rev Immunol.</i> 2021;39:719-57.	Revue sur le rôle physiologique des polynucléaires éosinophiles chez la souris et chez l'homme, et des effets de la déplétion en éosinophiles	OUI	OUI	OUI	NA	Revue exhaustive sur les effets physiologiques des éosinophiles chez l'homme et la souris (immunité anti-infectieuse, défense anti-tumorale, homéostasie tissulaire). Revue des différents types de modèles existant de souris déficientes en éosinophiles. Revue des effets cliniques observés lors de la déplétion en éosinophiles au cours des principales pathologies associées à une éosinophilie.
Kahn JE, et al. (A Critical Appraisal of) Classification of Hypereosinophilic Disorders. <i>Front Med.</i> 2017;4:216.	Analyse critique et limites actuelles de la classification ICOG-Eo	NON	NON	NON	NA	La classification ICOG-EO a apporté une contribution substantielle à la clarification des concepts généraux et des définitions dans le domaine des SHE. Néanmoins, de nombreuses questions (telle l'utilisation des outils moléculaires modernes à des fins diagnostiques ou la nosologie de certains sous-types de SHE) méritent encore d'être clarifiées.
Roufousse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2010;126(1):39-44.	Proposer une démarche pratique à appliquer au lit du patient devant un patient présentant une HE	NON	NON	NON	NA	Revue sur la biologie du polynucléaire éosinophile et les principales affections pouvant être responsables d'HE. Proposition d'une démarche clinique pratique applicable au lit du patient face à un patient présentant une HE inexpliquée.

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

## 6. Références bibliographiques

Abbasi A, Chung C, William BM. Dramatic and Durable Responses to Romidepsin in Two Patients With the Lymphocytic Variant of Hypereosinophilic Syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(3):e128-30.

Abisror N, Mekinian A, Dechartres A, Groh M, Berezne A, Noel N, et al. Abnormal T-cell phenotype in episodic angioedema with hypereosinophilia (Gleich's syndrome): frequency, clinical implication and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;S0190-9622(19)30196-3.

Aldebert D, Lamkhioued B, Desaint C, Gounni AS, Goldman M, Capron A, et al. Eosinophils express a functional receptor for interferon alpha: inhibitory role of interferon alpha on the release of mediators. *Blood.* 1996;87(6):2354-60.

Allen JA, Peterson A, Sufit R, Hinchcliff ME, Mahoney JM, Wood TA, et al. Post-epidemic eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3633-9.

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-405.

Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T, Takayanagi N, Nakamura Y, Suzuki J, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2021;147(4):1261-1268.e5.

Astle WJ, Elding H, Jiang T, Allen D, Ruklisa D, Mann AL, et al. The Allelic Landscape of Human Blood Cell Trait Variation and Links to Common Complex Disease. *Cell.* 2016;167(5):1415-1429.e19.

Baulier G, Asli B, Galicier L, Fieschi C, Brice P, Malphettes M. Romidepsin is an effective and well-tolerated therapy in CD3-CD4+ lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome: A case report. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(8):2885-2887.e1.

Bertrand V, Boccarda O, Filhon B, Manca F, Lefèvre G, Groh M, et al. Episodic angioedema with eosinophilia (Gleich syndrome) in children: A clinical review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(3):297-302.

Béziat V, Tavernier SJ, Chen Y-H, Ma CS, Materna M, Laurence A, et al. Dominant-negative mutations in human IL6ST underlie hyper-IgE syndrome. *J Exp Med.* 2020;217(6).

Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NC, Duncombe A et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol.* 2017;176(4):553-572.

Butterfield JH, Gleich GJ. Response of six patients with idiopathic hypereosinophilic syndrome to interferon alfa. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94(6 Pt 2):1318-26.

Carpentier C, Schandené L, Dewispelaere L, Heimann P, Cogan E, Roufousse F. CD3-CD4+

Lymphocytic Variant Hypereosinophilic Syndrome: Diagnostic Tools Revisited. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;6:2426-2439.e7.

Carpentier C, Verbanck S, Schandené L, Heimann P, Trépant A-L, Cogan E, et al. Eosinophilia Associated With CD3-CD4+ T Cells: Characterization and Outcome of a Single-Center Cohort of 26 Patients. *Front Immunol.* 2020;11:1765.

Carruthers MN, Park S, Slack GW, Dalal BI, Skinnider BF, Schaeffer DF, et al. IgG4-related disease and lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome: A comparative case series. *Eur J Haematol.* 2017;98(4):378-87.

Chaigne B, Terrier B, Thieblemont N, Witko-Sarsat V, Mouthon L. Dividing the Janus vasculitis? Pathophysiology of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(2):139-45.

Chandesris M-O, Melki I, Natividad A, Puel A, Fieschi C, Yun L, et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(4):e1-19.

Chang H-C, Chou P-C, Lai C-Y, Tsai H-H. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies and Organ-Specific Manifestations in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):445-452.e6.

Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, Huguet F, Pitini V, Gardembas M, et al. Patients

with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. *Blood.* 5 juin 2014;123(23):3574-7.

Chen Y-YK, Khoury P, Ware JM, Holland-Thomas NC, Stoddard JL, Gurprasad S, et al. Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1195-202.

Chen LY, Wong PC, Noda S, Collins DR, Sreenivasan GM, Coupland RC. Polyclonal hyperviscosity syndrome in IgG4-related disease and associated conditions. *Clin Case Rep.* 2015;3(4):217-26.

Choi C, Moller D, Tan J, Dou C, Peterson EA, Medvedev N, et al. Pegylated interferon alpha 2a is an effective and well-tolerated treatment option for lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol.* 2020;188(5):e68-72.

Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1975;54(1):1-27.

Click B, Anderson AM, Koutroubakis IE, Rivers CR, Babichenko D, Machicado JD, et al. Peripheral Eosinophilia in Patients With Inflammatory Bowel Disease Defines an Aggressive Disease Phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(12):1849-58.

Cogan E, Schandené L, Crusiaux A, Cochaux P, Velu T, Goldman M. Brief report: clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med.* 1994;330(8):535-8.

Constantine GM, Ware J, Brown T, Thumm L, Kamal N, Kumar S, et al. Platelet-derived growth factor receptor-alpha-positive myeloid neoplasm presenting as eosinophilic gastrointestinal disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(6):2089-91.

Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes 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):1201-14.

Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Clin Chest Med.* 2016;37(3):535-56.

Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev.* 2017;16(1):1-9.

Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):179-81.

de Lavareille A, Roufousse F, Schmid-Grendelmeier P, Roumier A-S, Schandené L, Cogan E, et al. High serum thymus and activation-regulated chemokine levels in the lymphocytic variant of the

hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(3):476-9.

Del Bel KL, Ragotte RJ, Saferali A, Lee S, Vercauteren SM, Mostafavi SA, et al. JAK1 gain-of-function causes an autosomal dominant immune dysregulatory and hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):2016-2020.e5.

Descamps V, Deschamps L, El Khalifa J, Groh M, Gibier J-B, Lefèvre G, et al. Eosinophilic vasculitis associated with persistent dupilumab-induced hypereosinophilia in severe asthma. *Respir Med Res.* 2021;79:100821.

Elling C, Erben P, Walz C, Frickenhaus M, Schemionek M, Stehling M, et al. Novel imatinib-sensitive PDGFRA-activating point mutations in hypereosinophilic syndrome induce growth factor independence and leukemia-like disease. *Blood.* 2011;117(10):2935-43.

Fassnacht F, Roumier M, Fouret P, Levy V, Varnous S, Russel S, et al. Successful Heart Transplantation for Unreversible Endomyocardial Fibrosis Related to FIP1L1-PDGFR $\alpha$  Chronic Eosinophilic Leukemia. *Transplantation.* 2015;99(11):e176-177.

Fernandez-Pol S, Petersen B, Murphy J-E, Oak JS, Wang EBK, Rieger KE, et al. Two Cases With Features of Lymphocyte Variant Hypereosinophilic Syndrome With STAT3 SH2 Domain Mutations. *Am J Surg Pathol.* 2021;45(2):193-9.

Galdiero MR, Varrichi G, Seaf M, Marone G, Levi-Schaffer F, Marone G. Bidirectional Mast Cell-Eosinophil Interactions in

Inflammatory Disorders and Cancer. *Front Immunol.* 2017;4:103.

Gerds AT, Gotlib J, Bose P, Deininger MW, Dunbar A, Elshoury A, et al. Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and TK Fusion Genes, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2020;18(9):1248-69.

Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med.* 1984;310(25):1621-6.

Groh M, Kahn J-E, Ackermann F, Etienne N, Lefèvre G. Orphanet urgences: Syndromes Hyperéosinophiliques [Internet]. [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeHypereosinophilique\\_FR\\_f\\_r\\_EMG\\_ORPHA168956.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeHypereosinophilique_FR_f_r_EMG_ORPHA168956.pdf)

Groh M, Lefèvre G, Ackermann F, Etienne N, Kahn J-E. Syndromes hyperéosinophiliques [Hypereosinophilic syndromes]. *Rev Prat.* 69<sup>e</sup> éd. 2019;767-773.

Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015; (7):545-53.

Groh M, Pineton de Chambrun M, Georges J-L, Panel K, Lefèvre G, Kahn J-E, et al. Recurrent cardiac arrest due to eosinophilia-related coronary vasospasm successfully treated by benralizumab. *J*

*Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;S2213-2198(21)00576-6.

Helbig G, Soja A, Bartkowska-Chrobok A, Kyrzcz-Krzemień S. Chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified has a poor prognosis with unresponsiveness to conventional treatment and high risk of acute transformation. *Am J Hematol.* 2012;87(6):643-5.

Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1608-19.

Jacobsen EA, Jackson DJ, Heffler E, Mathur SK, Bredenoord AJ, Pavord ID, et al. Eosinophil Knockout Humans: Uncovering the Role of Eosinophils Through Eosinophil-Directed Biological Therapies. *Annu Rev Immunol.* 2021;39:719-57.

Jacobsen EA, Taranova AG, Lee NA, Lee JJ. Eosinophils: singularly destructive effector cells or purveyors of immunoregulation? *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(6):1313-20.

Jawhar M, Naumann N, Knut M, Score J, Ghazzawi M, Schneider B, et al. Cytogenetically cryptic ZMYM2-FLT3 and DIAPH1-PDGFRB gene fusions in myeloid neoplasms with eosinophilia. *Leukemia.* 2017;31(10):2271-3.

Jawhar M, Naumann N, Schwaab J, Baurmann H, Casper J, Dang T-A, et al. Imatinib in myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRB in chronic or blast phase. *Ann Hematol.* 2017;96(9):1463-70.

Jovanovic JV, Score J, Waghorn K, Cilloni D, Gottardi E, Metzgeroth G, et al. Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood*. 2007;109(11):4635-40.

Kahn JE, Groh M, Lefèvre G. (A Critical Appraisal of) Classification of Hypereosinophilic Disorders. *Front Med*. 2017;4:216.

Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1071-80.

Khoury P, Desmond R, Pabon A, Holland-Thomas N, Ware JM, Arthur DC, et al. Clinical features predict responsiveness to imatinib in platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$ -negative hypereosinophilic syndrome. *Allergy*. 2016;71(6):803-10.

Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood*. 2015;126(9):1069-77.

Klion AD, Law MA, Riemenschneider W, McMaster ML, Brown MR, Horne M, et al. Familial eosinophilia: a benign disorder? *Blood*. 2004;103(11):4050-5.

Kluin-Nelemans HC, Reiter A, Illerhaus A, van Anrooij B, Hartmann K, Span LFR, et al. Prognostic impact of eosinophils in mastocytosis: analysis of 2350 patients collected in the ECRM Registry. *Leukemia*. 2020;34(4):1090-101.

Kuang FL, Curtin BF, Alao H, Piligian B, Berry A, Holland-Thomas N, et al. Single-Organ and Multisystem Hypereosinophilic Syndrome Patients with Gastrointestinal Manifestations Share Common Characteristics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2718-2726.e2.

Kuang FL, Legrand F, Makiya M, Ware J, Wetzler L, Brown T, et al. Benralizumab for PDGFR $\alpha$ -Negative Hypereosinophilic Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1336-46.

Krahn M, Lopez de Munain A, Streichenberger N, Bernard R, Pécheux C, Testard H, et al. CAPN3 mutations in patients with idiopathic eosinophilic myositis. *Ann Neurol*. 2006;59(6):905-11.

Ledoult E, Groh M, Kahn J-E, Trauet J, Bouaziz J-D, Caristan A, et al. Assessment of T-cell polarization on the basis of surface marker expression: Diagnosis and potential therapeutic implications in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(3):1110-1114.e2.

Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP, Schleimer RP, Lee NA. Eosinophils in health and disease: the LIAR hypothesis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(4):563-75.

Lee J-S, Seo H, Im K, Park SN, Kim S-M, Lee EK, et al. Idiopathic hypereosinophilia is clonal disorder? Clonality identified by targeted sequencing. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185602.

Lefebvre C, Bletry O, Degoulet P, Guillevin L, Bentata-Pessayre M, Le Thi Huong D u, et al. [Prognostic factors of hypereosinophilic

syndrome. Study of 40 cases]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1989;140(4):253-7.

Lefèvre G, Copin M-C, Staumont-Sallé D, Avenel-Audran M, Aubert H, Taieb A, et al. The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4+ aberrant T-cell phenotype. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(17):255-66.

Lefèvre G, Copin M-C, Roumier C, Aubert H, Avenel-Audran M, Gardel N, et al. CD3-CD4+ lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: nodal and extranodal histopathological and immunophenotypic features of a peripheral indolent clonal T-cell lymphoproliferative disorder. *Haematologica*. 2015;100(8):1086-95.

Lefèvre G, Leurs A, Gibier J-B, Copin M-C, Staumont-Sallé D, Dezoteux F, et al. « Idiopathic Eosinophilic Vasculitis »: Another Side of Hypereosinophilic Syndrome? A Comprehensive Analysis of 117 Cases in Asthma-Free Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(4):1329-1340.e3.

Legrand F, Renneville A, Macintyre E, Mastrilli S, Ackermann F, Cayuela JM, et al. The Spectrum of FIP1L1-PDGFR-Associated Chronic Eosinophilic Leukemia: New Insights Based on a Survey of 44 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2013;(5):e1-e9.

Leurs A, Chenivresse C, Lopez B, Gibier JB, Clément G, Groh M et al. C-Reactive protein as a diagnostic tool in differential diagnosis of hypereosinophilic syndrome and antineutrophil cytoplasmic antibody-negative eosinophilic granulomatosis with

polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7(4):1347-1351.

Liapis H, Ho AK, Brown D, Mindel G, Gleich G. Thrombotic microangiopathy associated with the hypereosinophilic syndrome. *Kidney Int*. 2005;67(5):1806-11.

Ma CA, Xi L, Cauff B, DeZure A, Freeman AF, Hambleton S, et al. Somatic STAT5b gain-of-function mutations in early onset nonclonal eosinophilia, urticaria, dermatitis, and diarrhea. *Blood*. 02 2017;129(5):650-3.

Manetz S, Maric I, Brown T, Kuang FL, Wetzler L, Battisto E, et al. Successful pregnancy in the setting of eosinophil depletion by benralizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1405-1407.e3.

Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies « Orphelines » Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine (Baltimore)*. 1998;77(5):299-312.

Maric I, Robyn J, Metcalfe DD, Fay MP, Carter M, Wilson T, et al. KIT D816V-associated systemic mastocytosis with eosinophilia and FIP1L1/PDGFR-associated chronic eosinophilic leukemia are distinct entities. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):680-7.

Marx C, Novotny J, Salbeck D, Zellner KR, Nicolai L, Pekayvaz K, et al. Eosinophil-platelet interactions promote atherosclerosis and stabilize thrombosis



with eosinophil extracellular traps. *Blood*. 2019;134(21):1859-72.

McPherson T, Cowen EW, McBurney E, Klion AD. Platelet-derived growth factor receptor-alpha-associated hypereosinophilic syndrome and lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):824-6.

Metzgeroth G, Schwaab J, Gosenca D, Fabarius A, Haferlach C, Hochhaus A, et al. Long-term follow-up of treatment with imatinib in eosinophilia-associated myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFR rearrangements in blast phase. *Leukemia*. 2013;27(11):2254-6.

Metzgeroth G, Schwaab J, Naumann N, Jawhar M, Haferlach T, Fabarius A, et al. Treatment-free remission in FIP1L1-PDGFR-positive myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia after imatinib discontinuation. *Blood Adv*. 2020;4(3):440-3.

Metzgeroth G, Walz C, Score J, Siebert R, Schnittger S, Haferlach C, et al. Recurrent finding of the FIP1L1-PDGFR fusion gene in eosinophilia-associated acute myeloid leukemia and lymphoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia*. 2007;21(6):1183-8.

Moosbauer C, Morgenstern E, Cuvelier SL, Manukyan D, Bidzhekov K, Albrecht S, et al. Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure. *Blood*. 2007;109(3):995-1002.

Moussiegt A, Müller R, Ebbo M, Grados A, Graveleau J, et al. IgG4-related disease and hypereosinophilic syndrome: Overlapping

phenotypes. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102889.

Morsia E, Reichard K, Pardani A, Tefferi A, Gangat N. WHO defined chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (CEL, NOS): A contemporary series from the Mayo Clinic. *Am J Hematol*. 2020;95(7):E172-4.

Naumann N, Lübke J, Shomali W, Reiter L, Horny H-P, Jawhar M, et al. Clinical and histopathological features of myeloid neoplasms with concurrent Janus kinase 2 (JAK2) V617F and KIT proto-oncogene, receptor tyrosine kinase (KIT) D816V mutations. *Br J Haematol*. 2021;2:344-354.

Nishi R, Koike H, Ohyama K, Fukami Y, Ikeda S, Kawagashira Y, et al. Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA. *Neurology*. 2020;94(16):e1726-37.

Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndromes: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1319-25.e3.

Ojima-Uchiyama A, Masuzawa Y, Sugiura T, Waku K, Fukuda T, Makino S. Production of platelet-activating factor by human normodense and hypodense eosinophils. *Lipids*. 1991;26(12):1200-3.

Pagnoux C, Groh M. Optimal therapy and prospects for new medicines in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome).

Expert Rev Clin Immunol. oct 2016;12(10):1059-67.

Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, Flynn HC, Paternoster SF, Shearer BM, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. Blood. 1 nov 2003;102(9):3093-6.

Pardanani A, Ketterling RP, Li C-Y, Patnaik MM, Wolanskyj AP, Elliott MA, et al. FIP1L1-PDGFR $\alpha$  in eosinophilic disorders: prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinib therapy, and a critical review of the literature. Leuk Res. août 2006;30(8):965-70.

Pardanani A, Lasho T, Wassie E, Finke C, Zblewski D, Hanson CA, et al. Predictors of survival in WHO-defined hypereosinophilic syndrome and idiopathic hypereosinophilia and the role of next-generation sequencing. Leukemia. 2016;30(9):1924-6.

Pfaller B, José Yepes-Nuñez J, Agache I, Akdis CA, Alsalamah M, Bavbek S, et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. Allergy. janv 2021;76(1):71-89.

Pitini V, Teti D, Arrigo C, Righi M. Alemtuzumab therapy for refractory idiopathic hypereosinophilic syndrome with abnormal T cells: a case report. Br J Haematol. déc 2004;127(5):477.

Podjasek JC, Butterfield JH. Mortality in hypereosinophilic syndrome: 19 years of experience at Mayo Clinic with a review of the literature. Leuk Res. avr 2013;37(4):392-5.

Prakash Babu S, Chen Y-YK, Bonne-Annee S, Yang J, Maric I, Myers TG, et al. Dysregulation of interleukin 5 expression in familial eosinophilia. Allergy. sept 2017;72(9):1338-45.

Puxeddu I, Ribatti D, Crivellato E, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: a novel link between inflammation and angiogenesis in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. sept 2005;116(3):531-6.

Ramírez E, Medrano-Casique N, Tong HY, Bellón T, Cabañas R, Fiandor A, et al. Eosinophilic drug reactions detected by a prospective pharmacovigilance programme in a tertiary hospital. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(2):400-15.

Réau V, Vallée A, Terrier B, Plessier A, Abisror N, Ackermann F, et al. Venous thrombosis and predictors of relapse in eosinophil-related diseases. Sci Rep. 18 mars 2021;11(1):6388.

Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. Blood. 09 2017;129(6):704-14.

Rohmer J, Couteau-Chardon A, Trichereau J, Panel K, Gesquiere C, Abdelali RB, et al. Epidemiology, clinical picture and long-term outcomes of FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive myeloid neoplasm with eosinophilia: data from 151 patients. Am J Hematol. 28 juill 2020;

Rohmer J, Groh M, Samson M, London J, Jachiet M, Rouzaud D, et al. Distal ischemia as the initial presentation of hypereosinophilic syndrome-related arterial involvement: A case study and

literature review. *Autoimmun Rev.* 2019;18(8):828-30.

Rohrbach MS, Wheatley CL, Slifman NR, Gleich GJ. Activation of platelets by eosinophil granule proteins. *J Exp Med.* 1990;172(4):1271-4.

Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:147-74.

Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon H-U, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med.* 2008;358(12):1215-28.

Roufosse F, Kahn J-E, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1397-405.

Roufosse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):39-44.

Scanvion Q, Béné J, Gautier S, Grandvuillemin A, Le Beller C, Chenaf C, et al. Moderate-to-severe eosinophilia induced by treatment with immune checkpoint inhibitors: 37 cases from a national reference center for hypereosinophilic syndromes and the French pharmacovigilance database. *Oncoimmunology.* 2020;9(1):1722022.

Schmitt-Graeff AH, Erben P, Schwaab J, Vollmer-Kary B, Metzgeroth G, Sotlar K, et al. The FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion gene and the

KIT D816V mutation are coexisting in a small subset of myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia. *Blood.* 2014;123(4):595-7.

Schneider U, Jenni R, Turina J, Turina M, Hess OM. Long-term follow up of patients with endomyocardial fibrosis: effects of surgery. *Heart.* 1998;79(4):362-7.

Schwaab J, Naumann N, Luebke J, Jawhar M, Somerville TCP, Williams MS, et al. Response to tyrosine kinase inhibitors in myeloid neoplasms associated with PCM1-JAK2, BCR-JAK2 and ETV6-ABL1 fusion genes. *Am J Hematol.* 2020;95(7):824-33.

Schwaab J, Umbach R, Metzgeroth G, Naumann N, Jawhar M, Sotlar K, et al. KIT D816V and JAK2 V617F mutations are seen recurrently in hypereosinophilia of unknown significance. *Am J Hematol.* 2015;90(9):774-7.

Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019;94(10):1149-67.

Slungaard A, Vercellotti GM, Tran T, Gleich GJ, Key NS. Eosinophil cationic granule proteins impair thrombomodulin function. A potential mechanism for thromboembolism in hypereosinophilic heart disease. *J Clin Invest.* 1993;91(4):1721-30.

Soria A, Bernier C, Veyrac G, Barbaud A, Puymirat E, Milpied B. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: A

retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):606-11.

Tennenbaum J, Groh M, Venditti L, Campos-Gazeau F, Chalayer E, De Broucker T, et al. FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Associated Hypereosinophilic Syndrome as a Treatable Cause of Watershed Infarction. *Stroke*. 2021 Jul 26:STROKEAHA121034191.

Uderhardt S, Ackermann JA, Fillep T, Hammond VJ, Willeit J, Santer P, et al. Enzymatic lipid oxidation by eosinophils propagates coagulation, hemostasis, and thrombotic disease. *J Exp Med*. 2017;214(7):2121-38.

Ueki S, Melo RCN, Ghiran I, Spencer LA, Dvorak AM, Weller PF. Eosinophil extracellular DNA trap cell death mediates lytic release of free secretion-competent eosinophil granules in humans. *Blood*. 2013;121(11):2074-83.

Ueno NT, Anagnostopoulos A, Rondón G, Champlin RE, Mikhailova N, Pankratova OS, et al. Successful non-myeloablative allogeneic transplantation for treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol*. 2002;119(1):131-4.

Valent P, Klion AD, Horny H-P, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):607-612.e9.

Verstovsek S, Vannucchi A, Rambaldi A, Gotlib J, Mead A, Hochhaus A, et al. Interim Results from Fight-203, a Phase 2, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pemigatinib (INCB054828) in Patients with Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Rearrangement of Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (*FGFR1*). *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 690.

Walker S, Wang C, Walradt T, Hong BS, Tanner JR, Levinsohn JL, et al. Identification of a gain-of-function STAT3 mutation (p.Y640F) in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 2016;127(7):948-51.

Wang SA, Tam W, Tsai AG, Arber DA, Hasserjian RP, Geyer JT, et al. Targeted next-generation sequencing identifies a subset of idiopathic hypereosinophilic syndrome with features similar to chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified. *Mod Pathol*. 2016;29(8):854-64.

Zuelgaray E, Chevret S, Jachiet M, Cacoub P, Kahn J-E, Groh M, et al. Trunk involvement and peau d'orange aspect are poor prognostic factors in eosinophilic fasciitis (Shulman's disease): a multicenter retrospective study of 119 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020. S0190-9622(20)33014-0.

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)