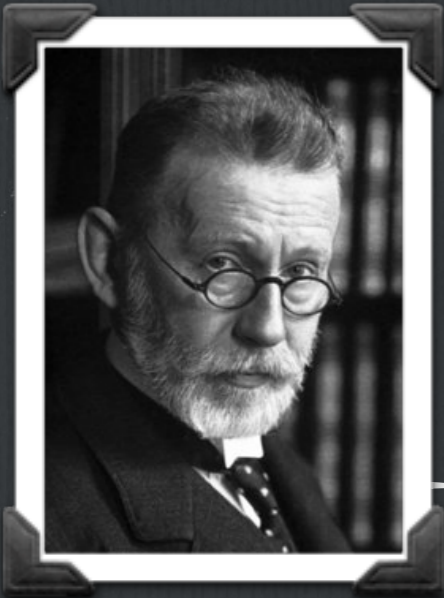


Hyperéosinophilies

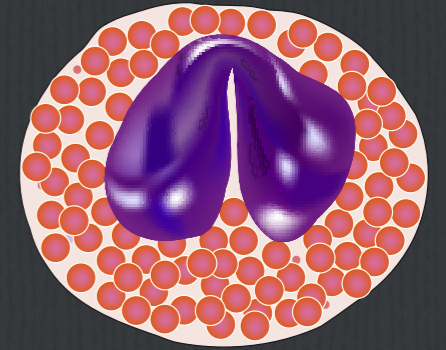
Corata Rouen 2018

Jean-François Classen





De qui parle-t-on ?



- Découvert par Paul Ehrlich en 1879. Caractéristiques physiques, coloration par l'éosine (se fixe aux protéines fortement basiques des éosinophiles).
- Pas évident à étudier vu leur « rareté » chez l'humain. Maintenant outils performants d'études (isolation, culture, ...)
- Polymorphonucléaire granulocyte éosinophile

Hématopoïèse

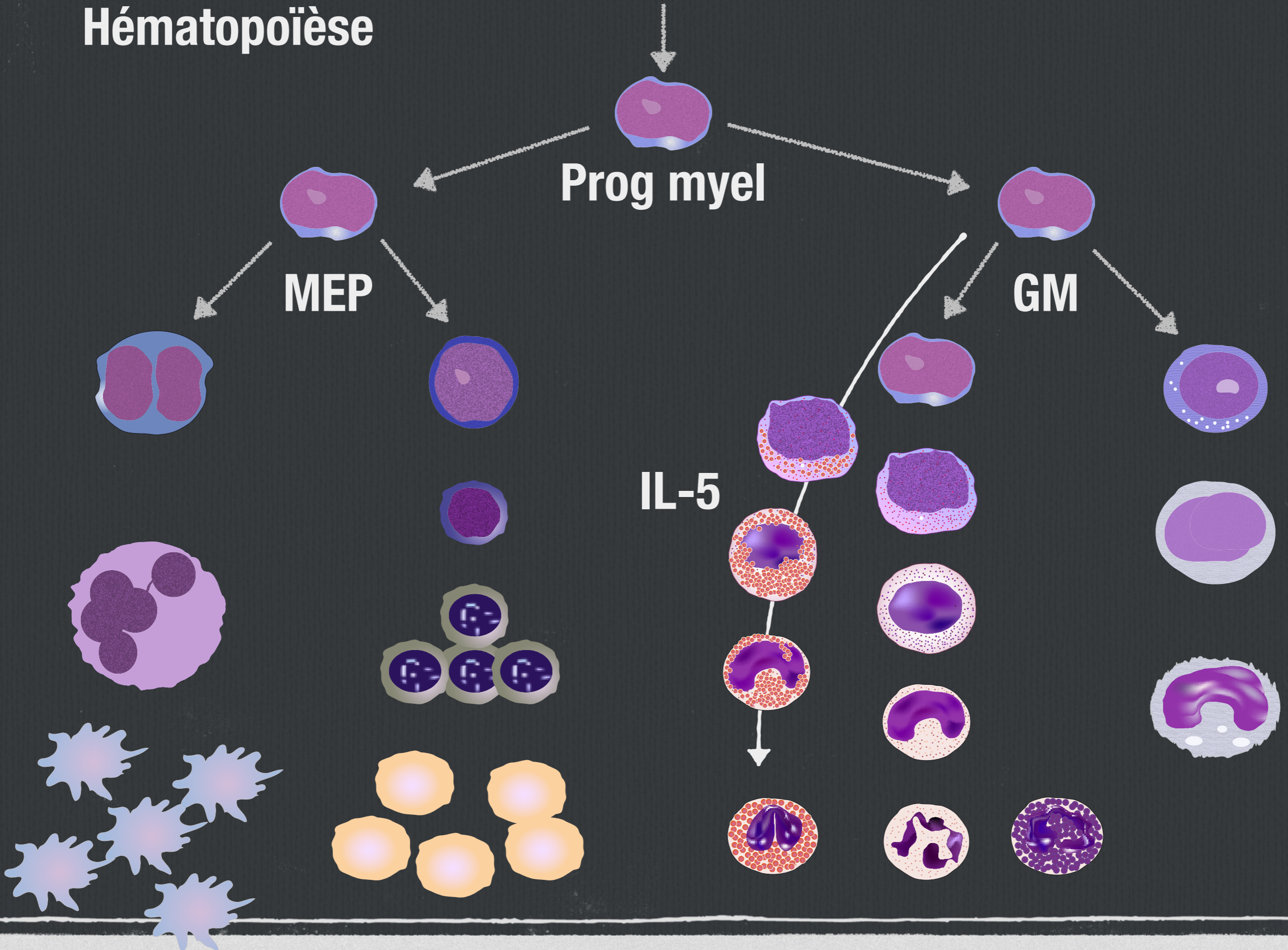
HSC

Prog myel

MEP

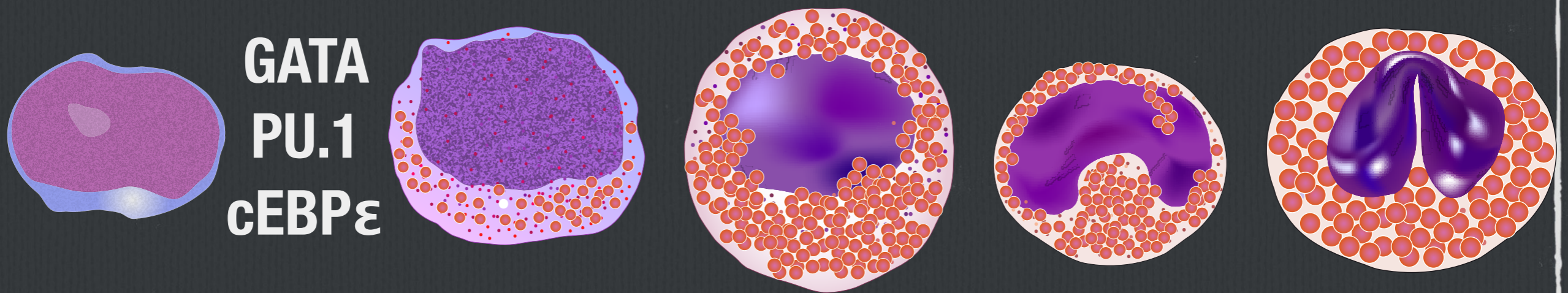
GM

IL-5



Eosinopoïèse

3-5 jours

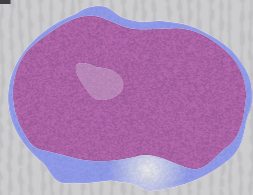


GATA
PU.1
cEBP ϵ

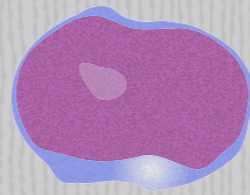
CD25 (IL-2R)
CD123 (IL-3R)
CD125 (IL-5R)
CD34+ CCR3+

IL-3
IL-5
GM-CSF

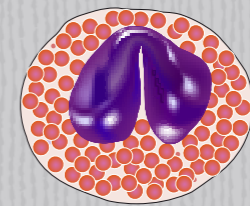
MOELLE OSSEUSE
~5 jours



GATA-1
PU-1
c/EBP



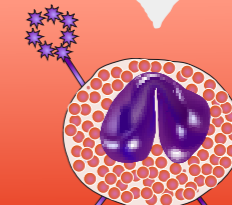
IL-3
GM-CSF
IL-5



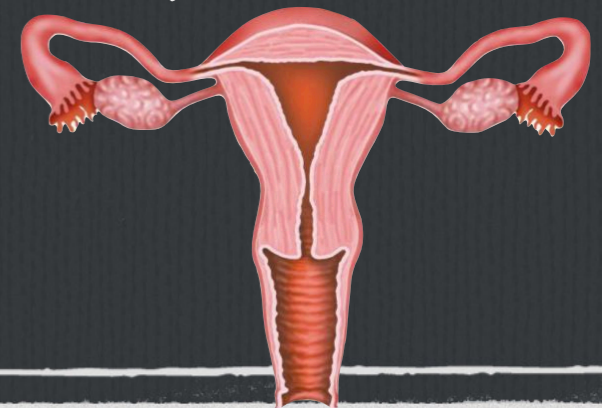
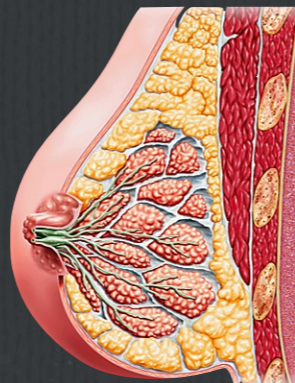
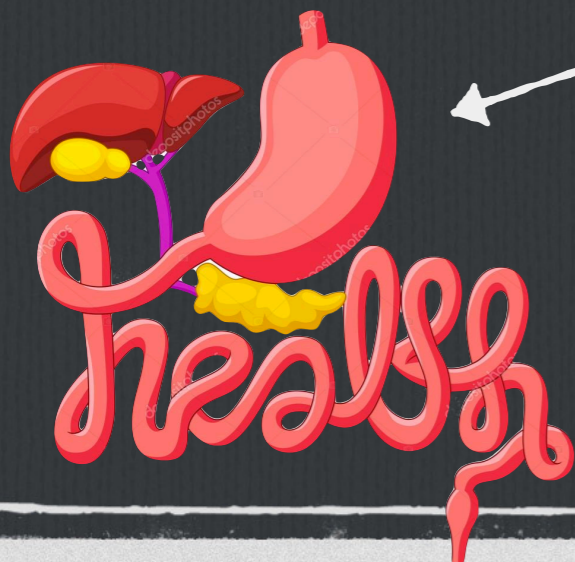
Rothenberg ME et al, Annual Review Immunol 2006

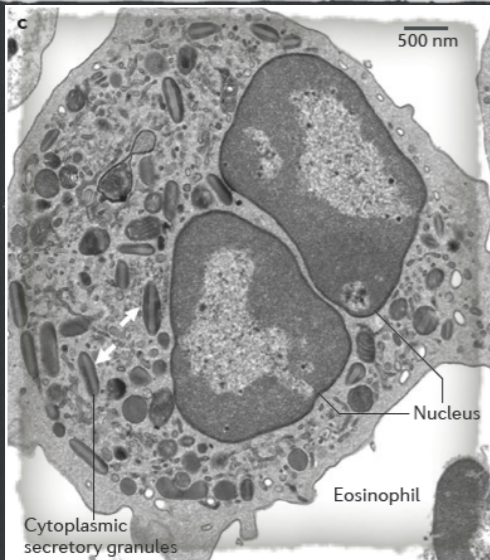
SANG PÉRIPHÉRIQUE
~12-18h

IL-5



Eotaxine-1





Granules



Cristaloïde

MBP (Major basic protein) : perm. memb. cellule cible

EPO (Eosinoperoxydase) : produits oxydants

ECP (Eosinophil cationic protein) : RNAsique

EDN (Eosinophil derived neurotoxin) : RNAsique

Collagénase

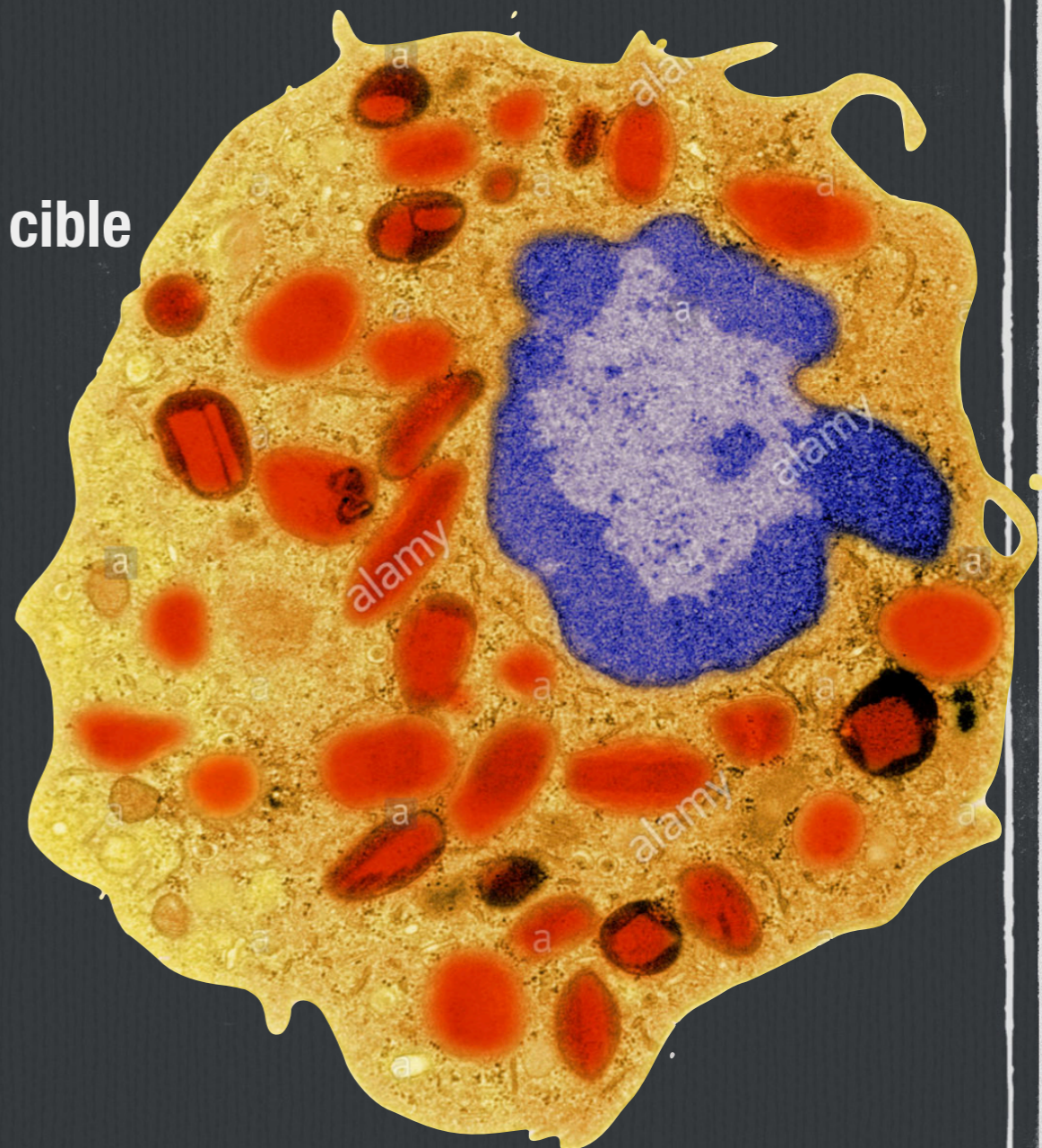
~25 cytokines

Granulations primaires

Lysosomes

Autres

Vésicules sécrétoires, lipides



CD45

CD11b

CD15

Positif

CD11b

CD11c

CD13

CD15

CD33

CD89

CD123

CD125

Toll-like

Négatif

CD10

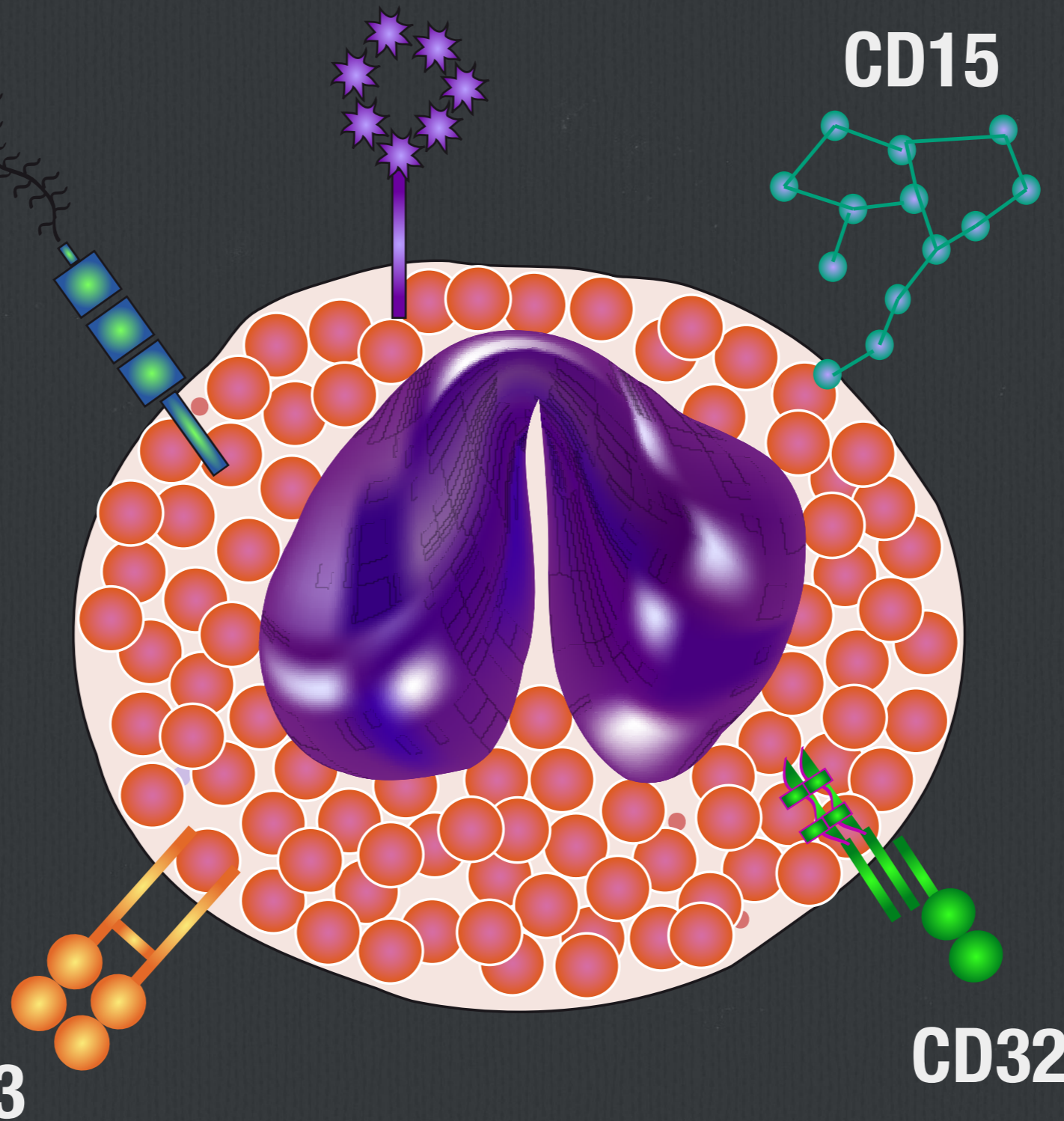
CD14

CD16

CD56

CD64

HLA-DR

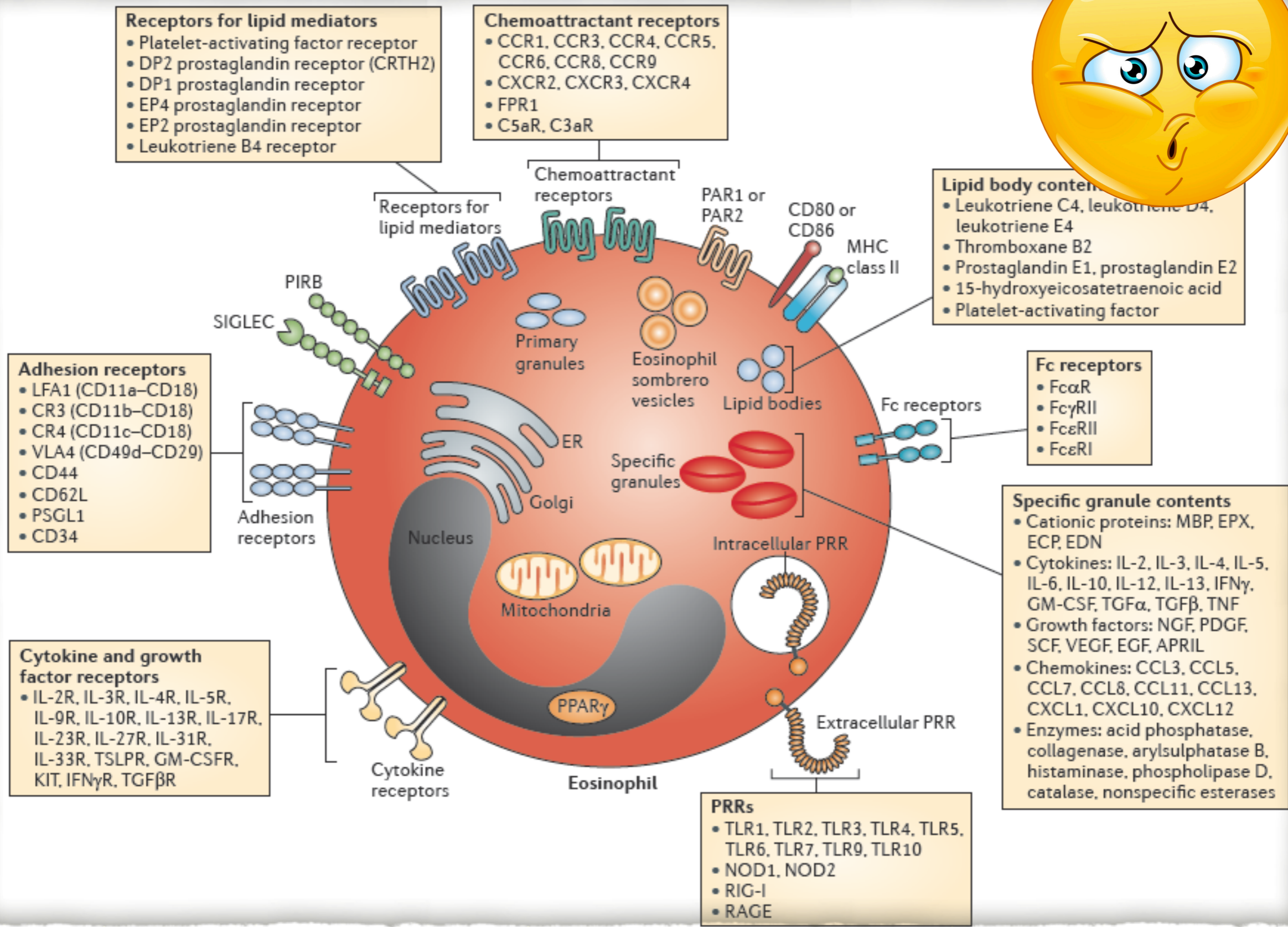
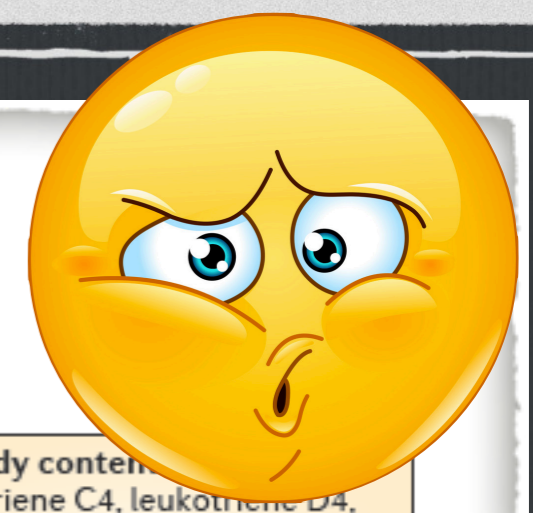


Cytométrie en flux ?

- « Peu d'intérêt » ici...
- Manque de marqueurs spécifiques
- Overlap avec d'autres populations
- Petit Forward Scatter (confusion avec débris ?)
- Pas vraiment de différences immunophénotypiques avec des situations pathologiques

CD45/SSC
FSC/SSC

- « Comme les neutrophiles, mais CD16- »
- CMF permet d'exclure autre chose (LyT, ...)



Nature Reviews Immunology, Rosenberg et al 2012

Récepteurs pour Ig
IgG (CD32), IgA (CD89)

Récepteurs du complément
CD35, CD88

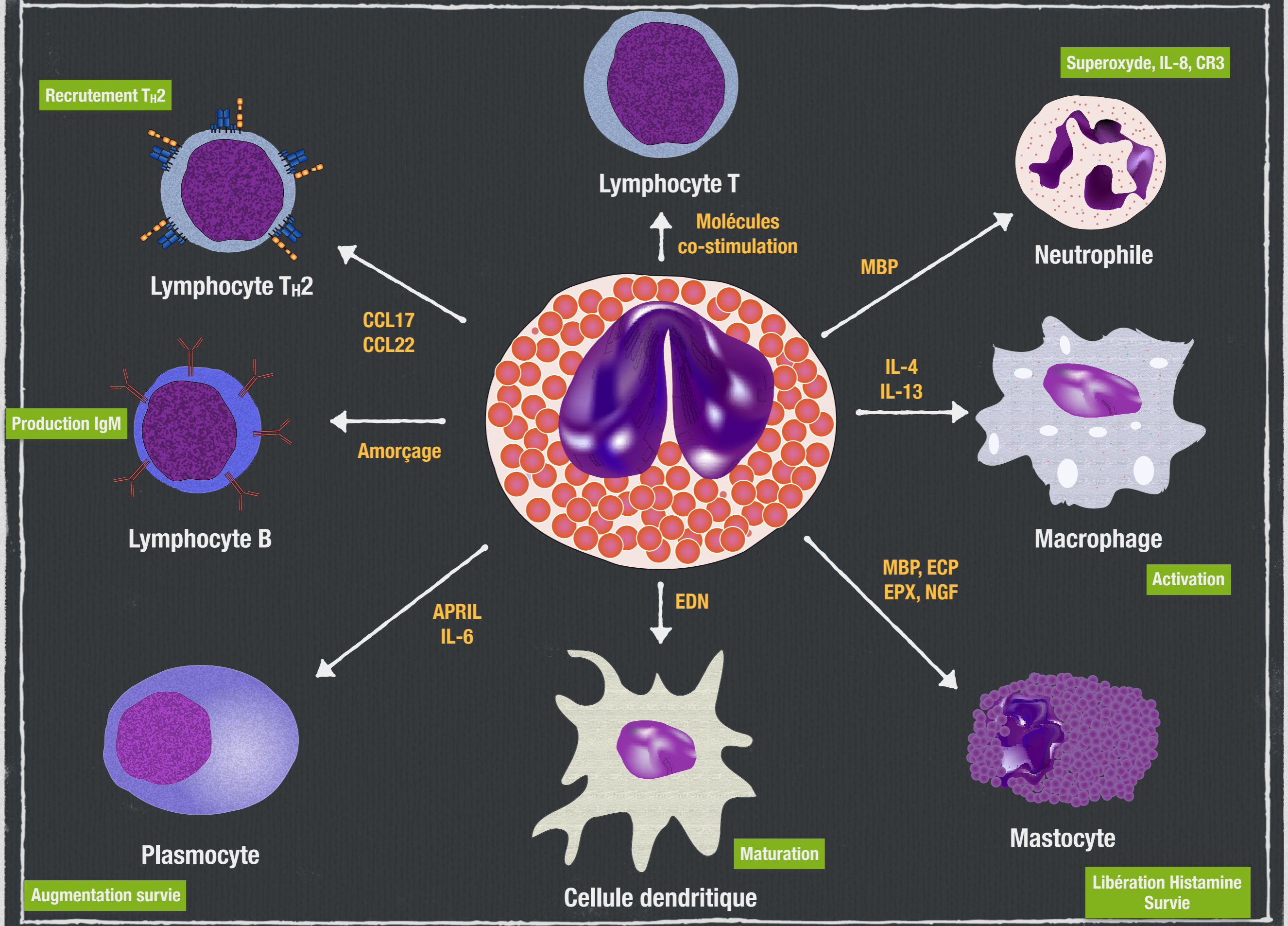
Récepteurs chémokines
CCR1 et CCR3

Récepteurs de cytokines
IL-3R (CD123), IL-5R (CD125), GM-CSFR
R : IL-2, IL-4, TNF- α , ...

Molécules d'adhésion
VLA4 (CD49d), CD44, CD62L, CD11*

Toll-like receptors

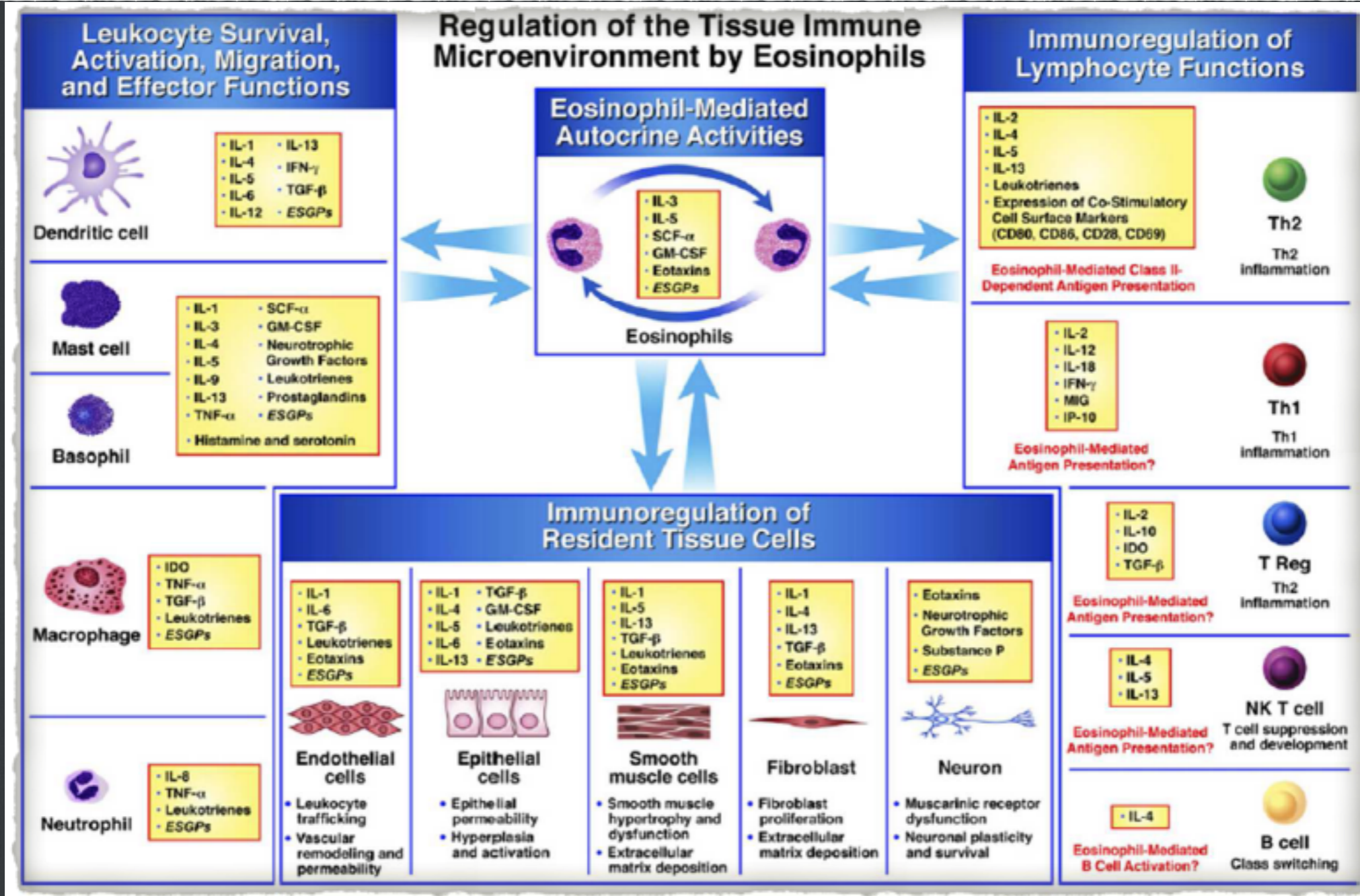
Nature Reviews Immunology, Rosenberg et al 2012



Rôle éosinophile ?

- Toxicité parasitaire ? Surtout observé « in vitro ». Conflits littérature !
- Selon micro-environnement, cellule effectrice ou régulatrice
 - Immunité anti-tumorale
 - Toxicité tissulaire et lésion d'organe
 - Réparation et remodelage tissulaire (et +/- fibrose), homéostasie
 - Régulation de la réponse immunitaire locale

Conception « moderne » des fonctions des éosinophiles



Jacobsen
JACI 2007

OPINIONS IN ALLERGY

Eosinophils in health and disease: the *LIAR* hypothesis

J. J. Lee¹, E. A. Jacobsen¹, M. P. McGarry¹, R. P. Schleimer² and N. A. Lee³

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology, Division of Pulmonary Medicine, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, AZ, USA, ²Department of Internal Medicine, Division of Allergy-Immunology, Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA and ³Department of Biochemistry and Molecular Biology, Division of Hematology/Oncology, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, AZ, USA

Local Immunity And/or Remodeling/Repair

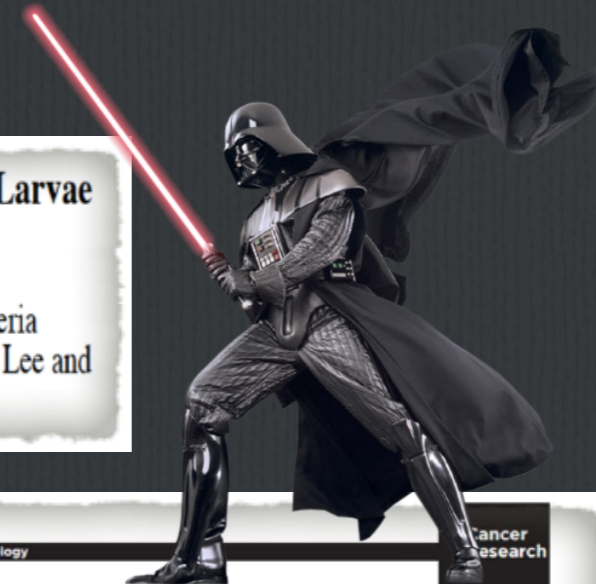
- « Accumulating tissue eosinophils are actually regulators of local immunity and/or Remodeling/Repair in both health and disease »
- Dualité fonctionnelle : le bon et le pas bon



Eosinophils Preserve Parasitic Nematode Larvae by Regulating Local Immunity

Nebiat G. Gebreselassie, Andrew R. Moorhead, Valeria Fabre, Lucille F. Gagliardo, Nancy A. Lee, James J. Lee and Judith A. Appleton

This information is current as of February 21, 2012



Cancer Immunol Immunother (2012) 61, 1527-1534
DOI 10.1007/s00262-012-1288-3

SYMPOSIUM-IN-WRITING PAPER

Involvement of eosinophils in the anti-tumor response

Solène Gatault · Fanny Legrand · Marie Delbeke · Sylvie Loiseau · Monique Capron

VS

Microenvironment and Immunology

Interleukin-5 Facilitates Lung Metastasis by Modulating the Immune Microenvironment

Rinat Zaynagetdinov¹, Taylor P. Sherrill¹, Linda A. Gleaves¹, Allyson G. McLoed², Jamie A. Saxon², Arun C. Habermann¹, Linda Connelly², Daniel Dulek⁴, R. Stokes Peebles, Jr.^{1,5}, Barbara Fingleton², Fiona E. Yull^{2,6}, Georgios T. Stathopoulos⁷, and Timothy S. Blackwell^{1,2,5,6,8}

Cancer Res; 75(8) April 15, 2015

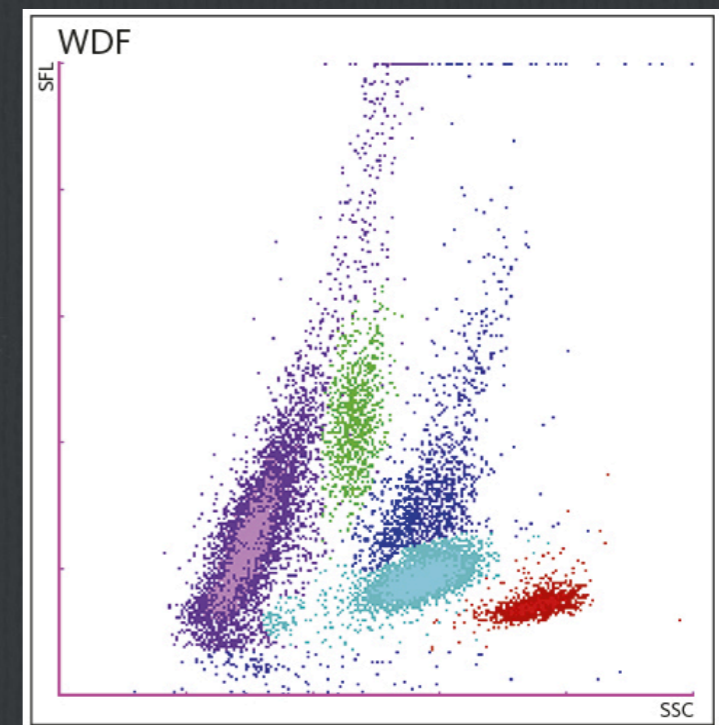
Hyperéosinophilie

Définition



Légère : 500 - 1500/ μ L
Modérée : 1500 - 5000/ μ L
Sévère : > 5000/ μ L

- Norme < 500/ μ L (100-400)
- Eosinophilie : < 1500/ μ L
- Hyperéosinophilie : > 1500/ μ L



Différents volets...



HEMATO



Systemique



ALLERGIES



Idiopathique



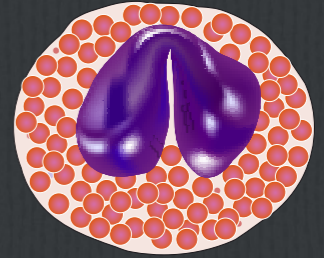
latrogène



Parasitaire

Monsieur G

Monsieur G, 53 ans



2900/ μ L

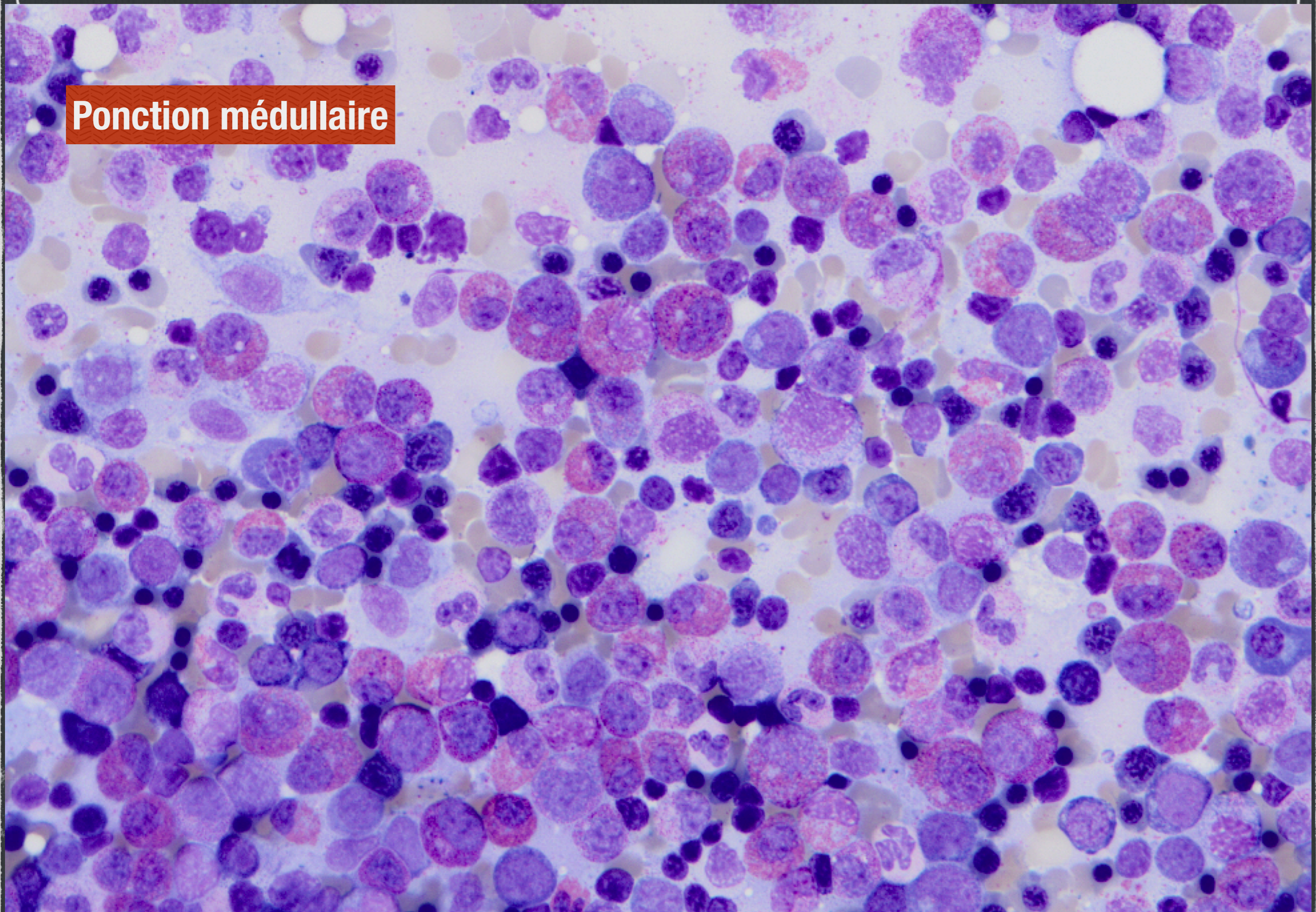
- Découverte éosinophilie chez donneur de sang
- Fatigue et myalgies depuis 1 mois
- Pas de t°, diarrhée, éruption, Raynaud ou sécheresse
- Pas d'animaux ou de voyage
- Aires ganglionnaires libres, mais petites adénopathies au SCAN, confirmé au PET. Suspicion lymphome ?

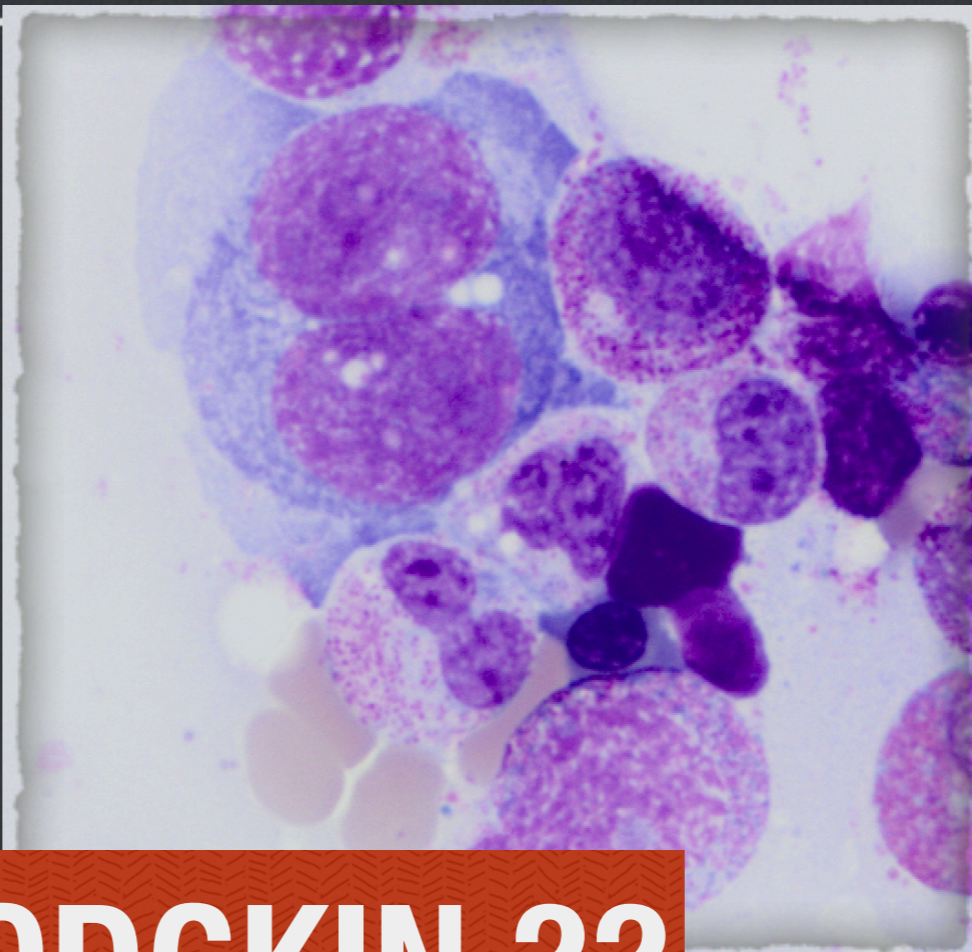
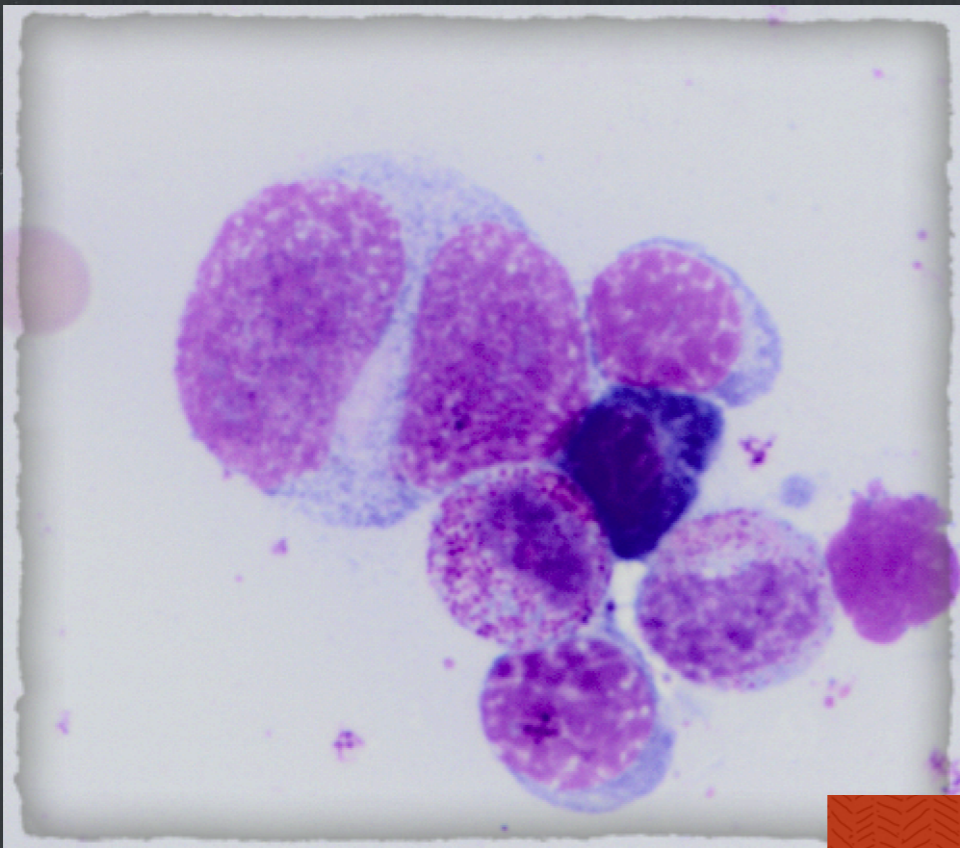
-
- Biopsies ganglionnaires —> « négatives »**
 - Mise sous corticoïdes, régression de l'éosinophilie. Mais vu les images SCAN, on reste prudent.**
 - Contexte auto-immun ? Image de NANA (ANCA atypique). MPO, PR-3 négatifs**
 - Diminution des corticoïdes**

3 mois plus tard

- Récidive rapide de l'éosinophilie, sueurs et température à la diminution du médrol**
- Remise en cause diagnostic —> moelle puis biopsie ganglion abdominal de manière chirurgicale**

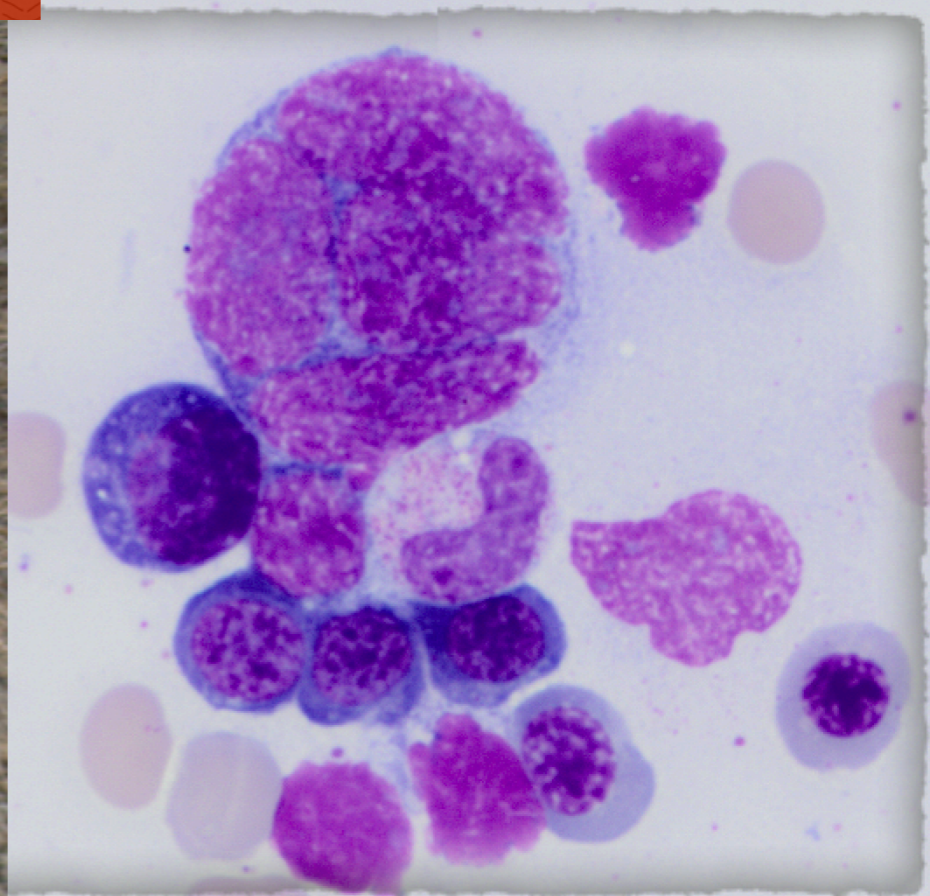
Ponction médullaire

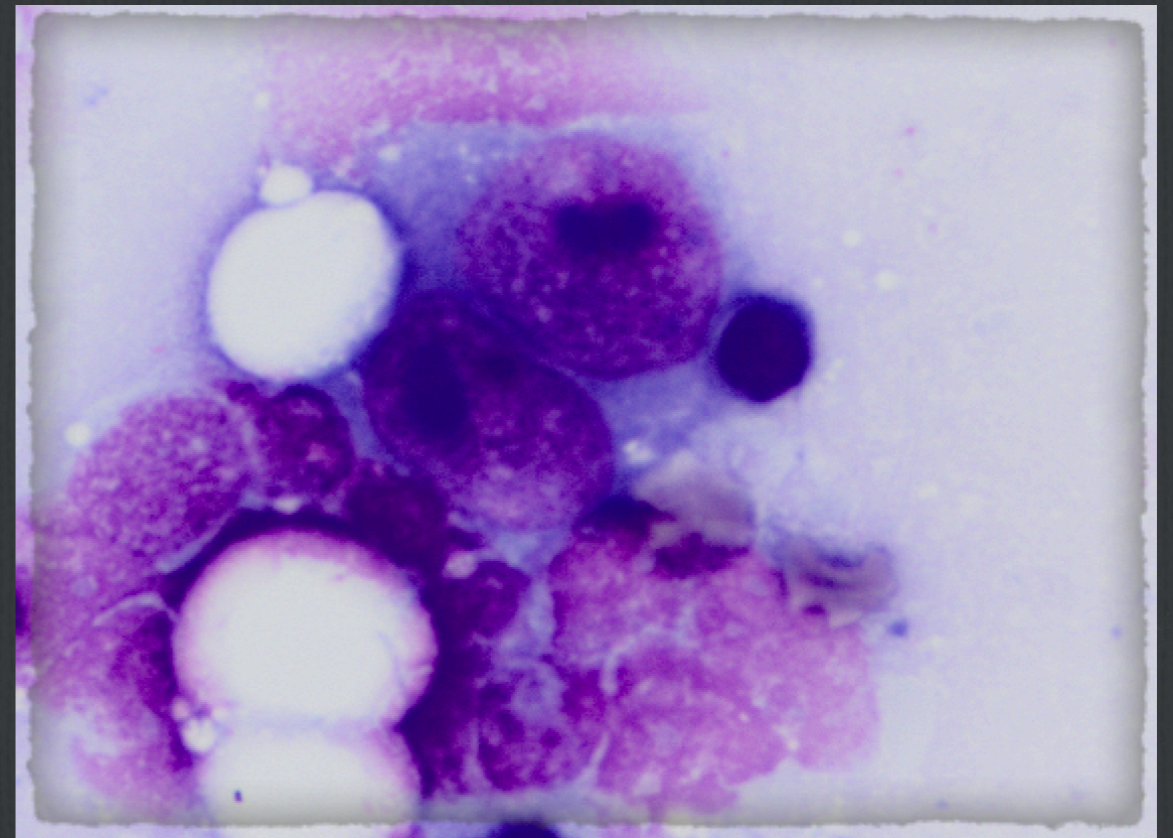
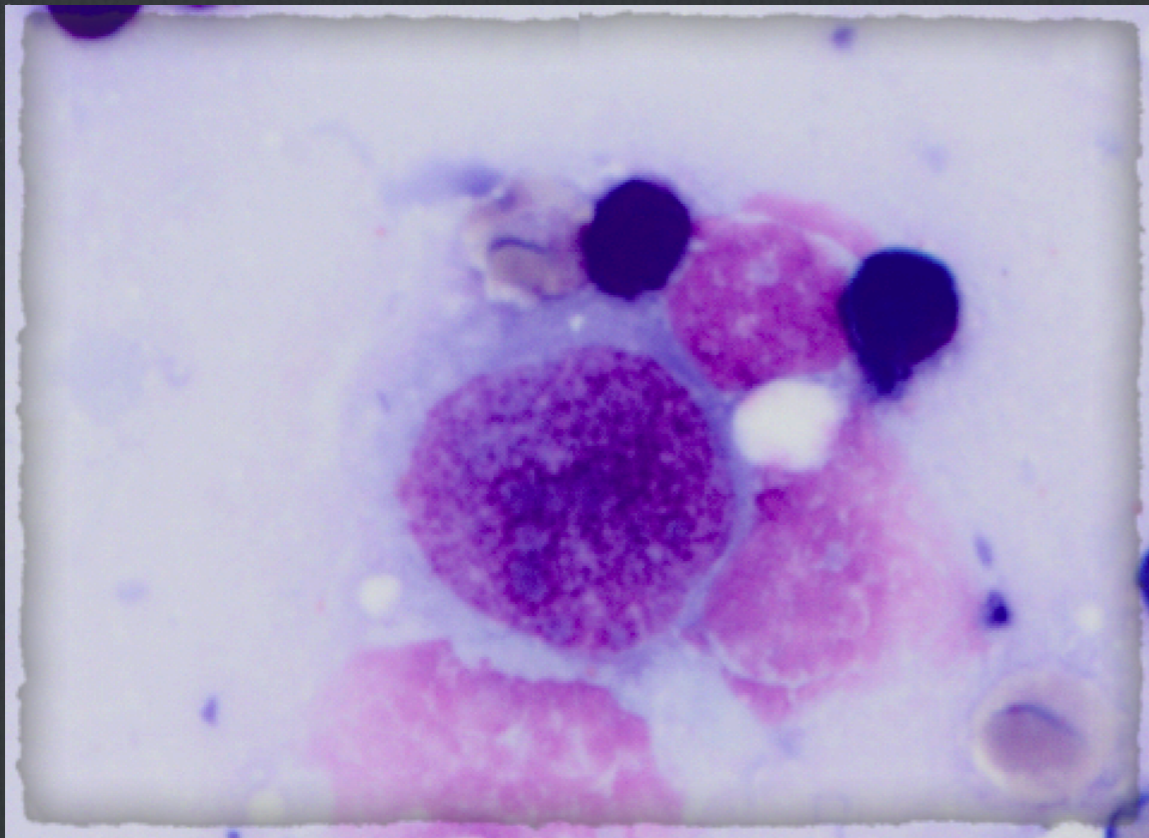




HODGKIN ??

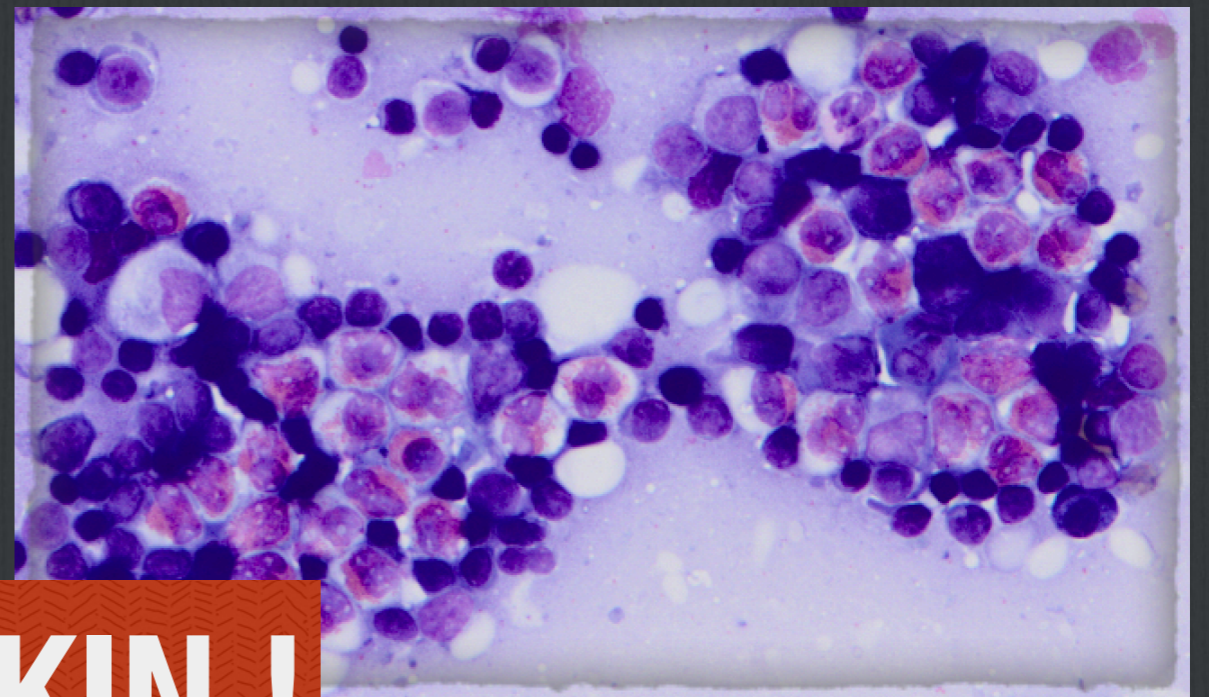
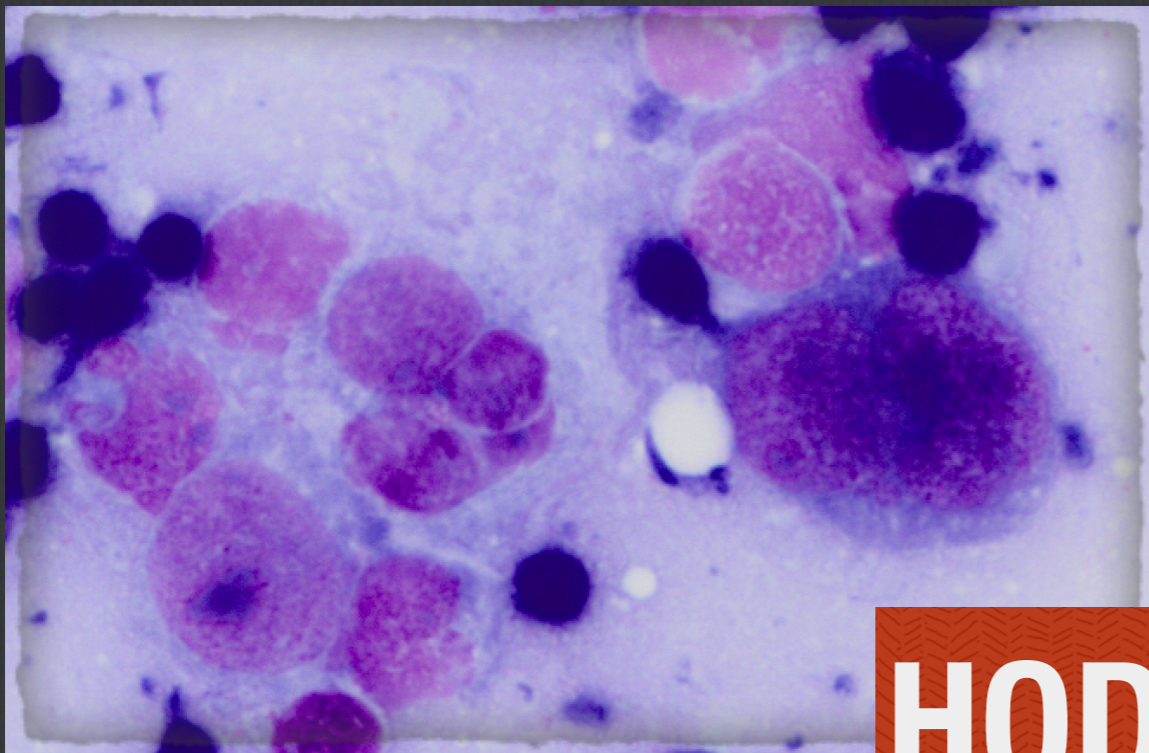
RTCD4/CD8 = 2





Biopsie ganglionnaire

RTCD4/CD8 = 6



HODGKIN !

Lymphome de Hodgkin



- Diagnostic sur biopsie ganglionnaire (ou moelle)
- Cellules de Hodgkin et cellules de Reed-Sternberg
- Rapport TCD4/CD8 élevé !
- Souvent tissu de granulation présent (éosinophiles, neutrophiles, ...)
- CD15, CD30 (anapath), CD40, CD71, CD95
- Augmentation des CD57+ dans les formes riches en lymphocytes

Forme classique

Sclérose nodulaire

Cellularité mixte

Déplétion lymphocytaire

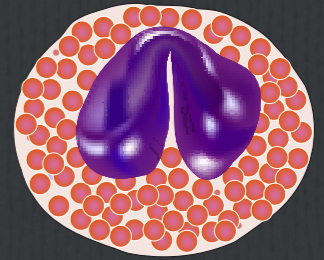
Prédominance lymphocytaire

Nodulaire à
prédominance
lymphocytaire

Pas d'éosinophilie, popcorn

Monsieur G

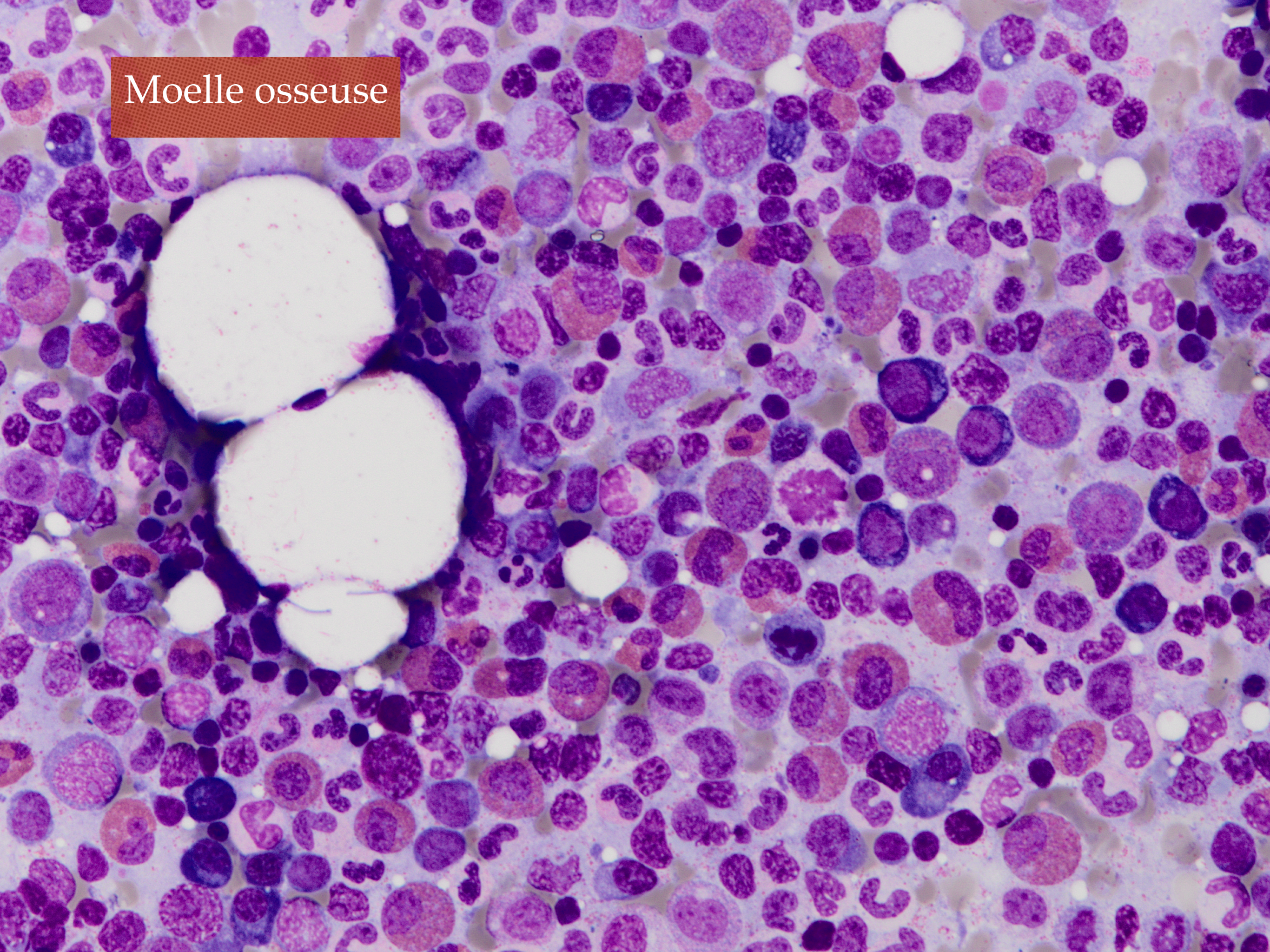
Homme, 39 ans

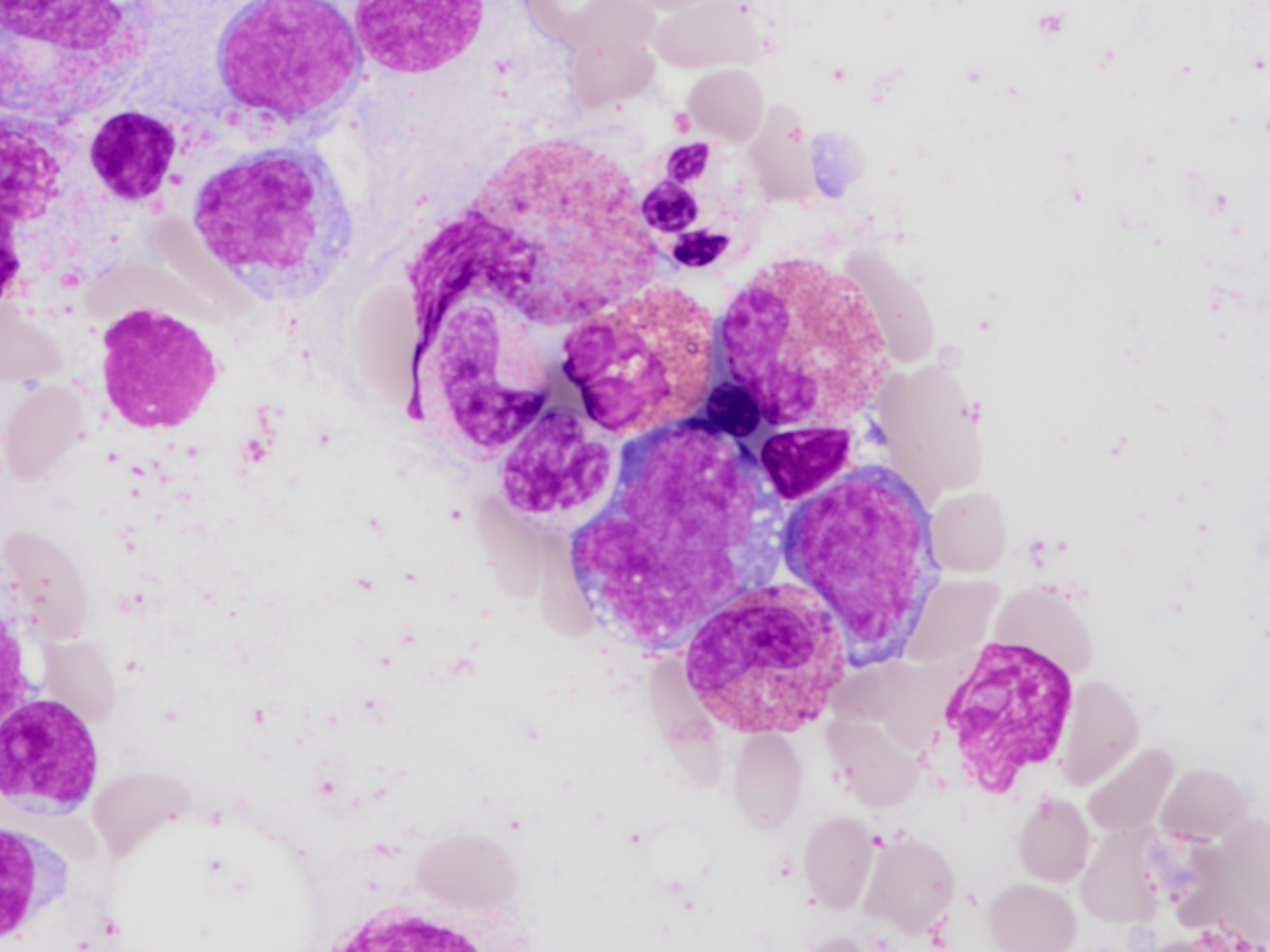


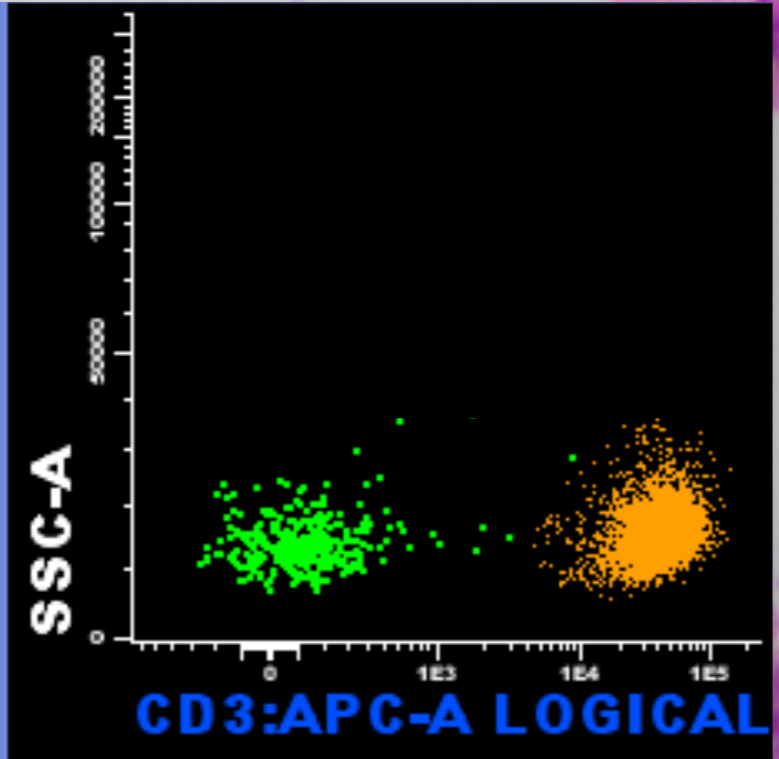
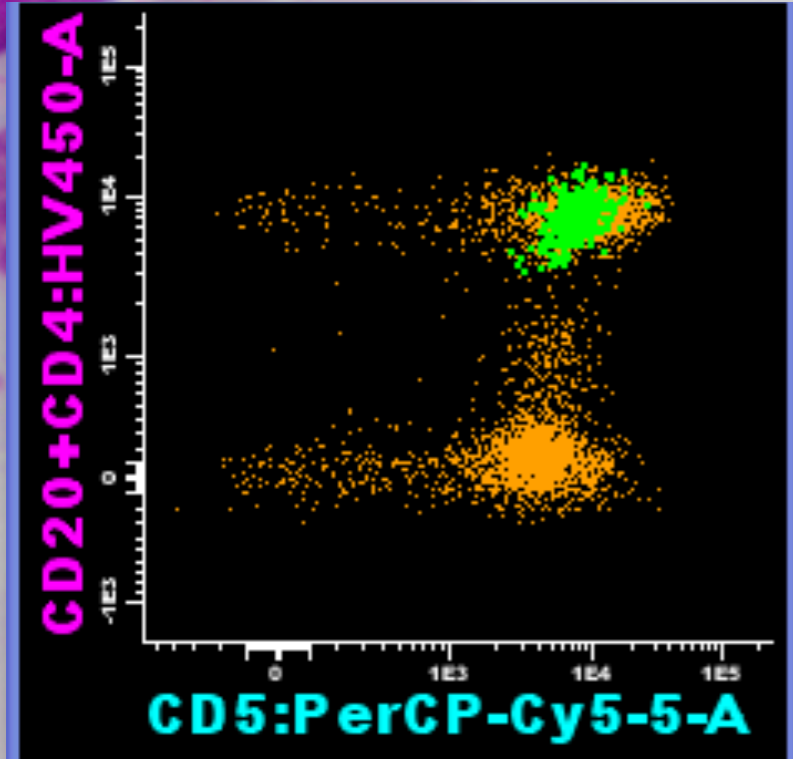
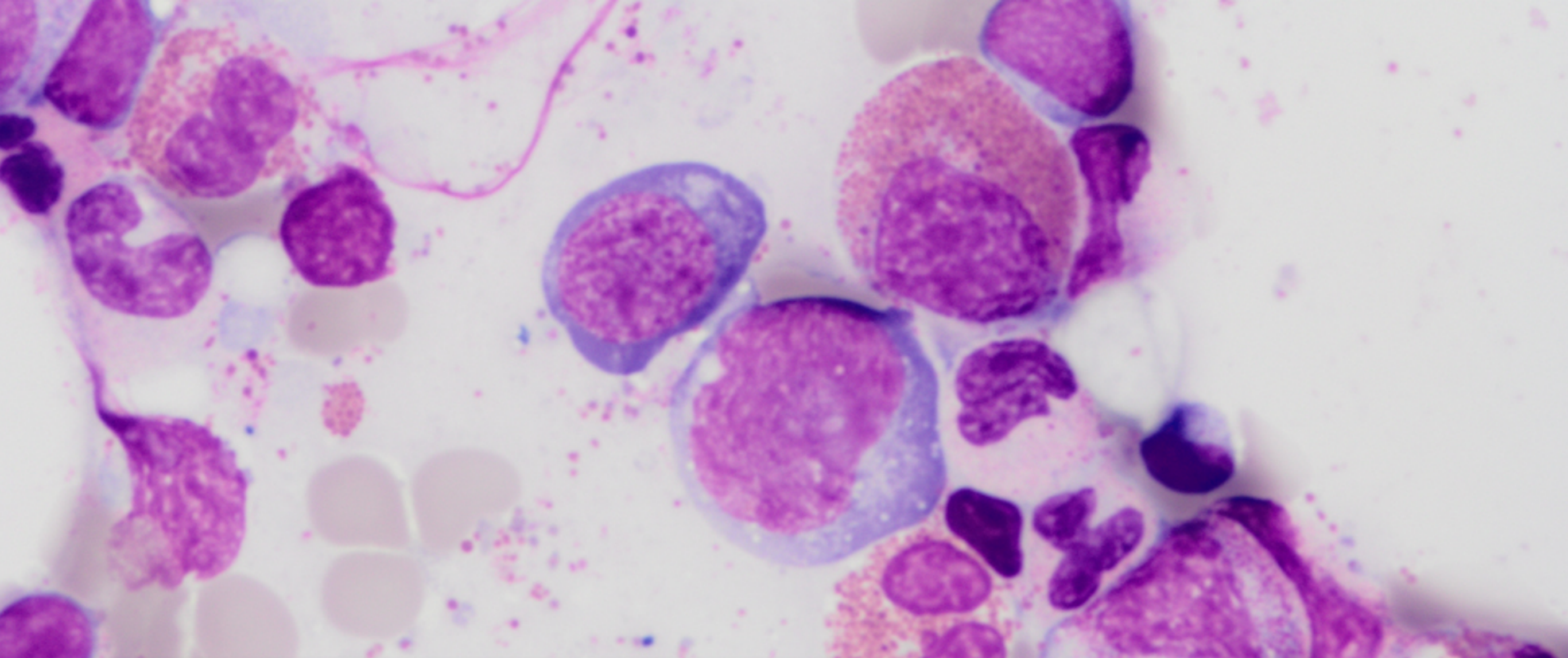
1800/ μ L

- Asthénie, sensation fébrile depuis 1 mois
- Angine, traitée par bêtalactamines
- Sueurs nocturnes
- Depuis 24 heures, rash cutané
- Lymphopénie

Moelle osseuse



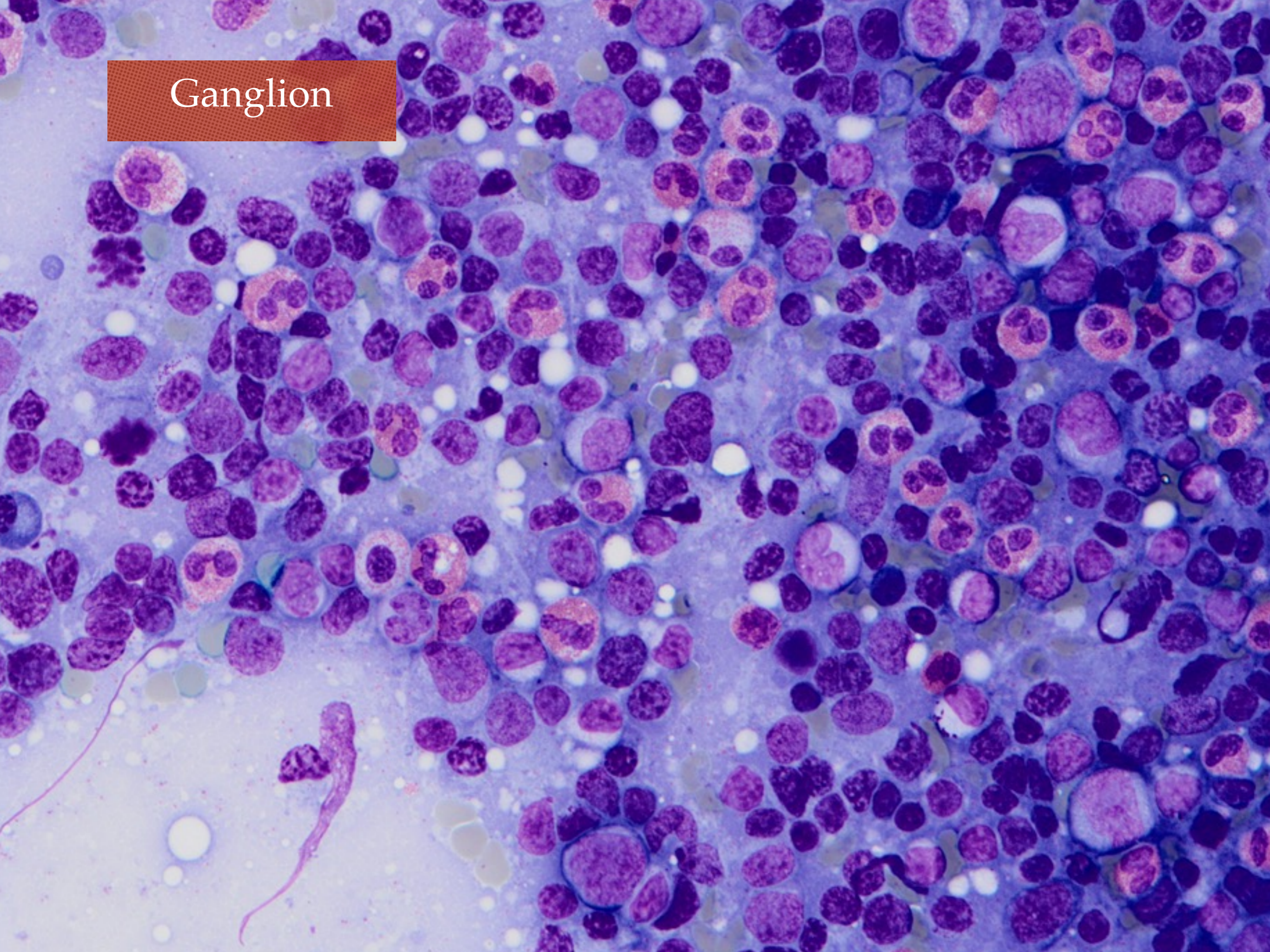


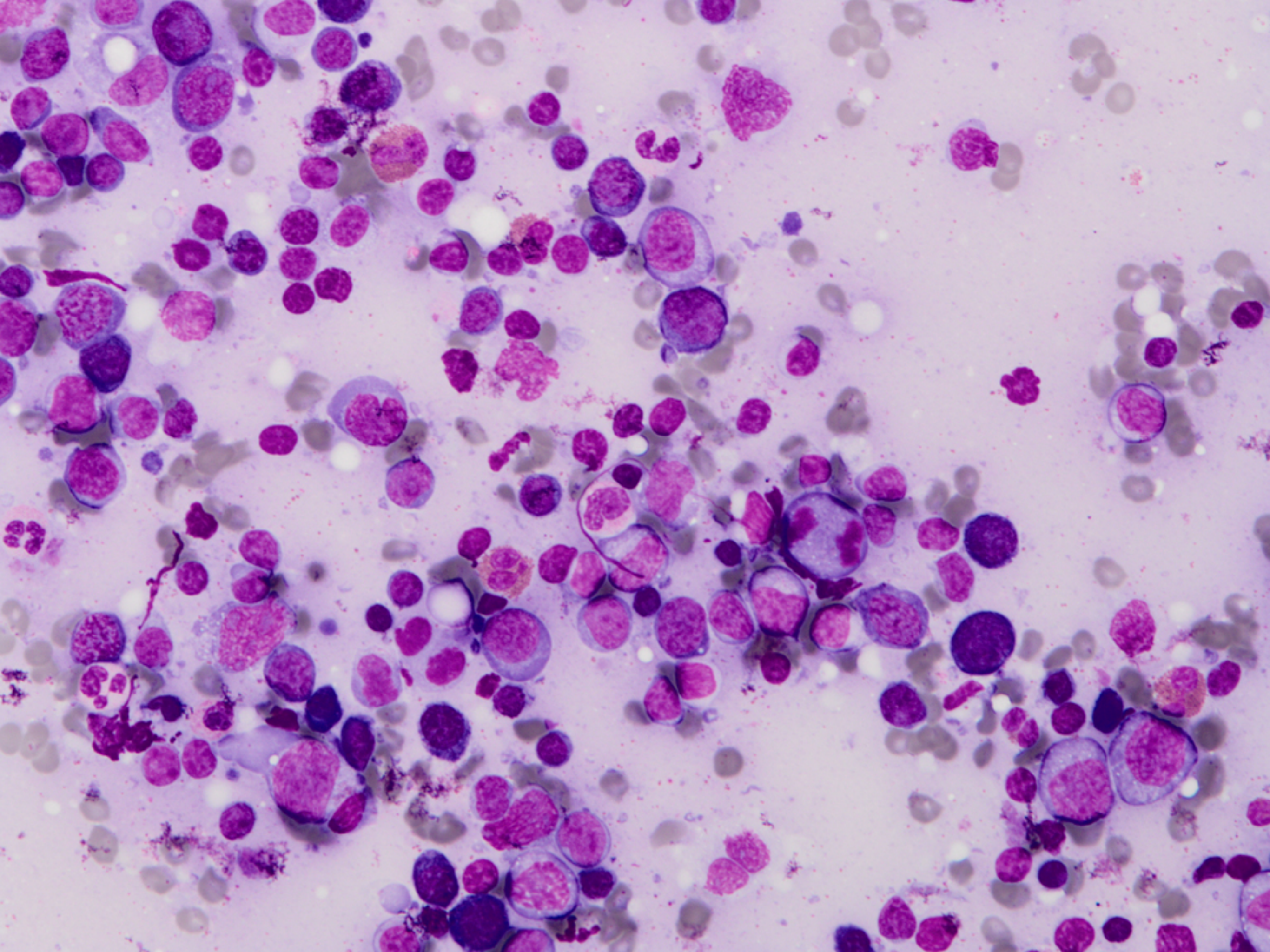


CD3-, CD4+, CD5+ !

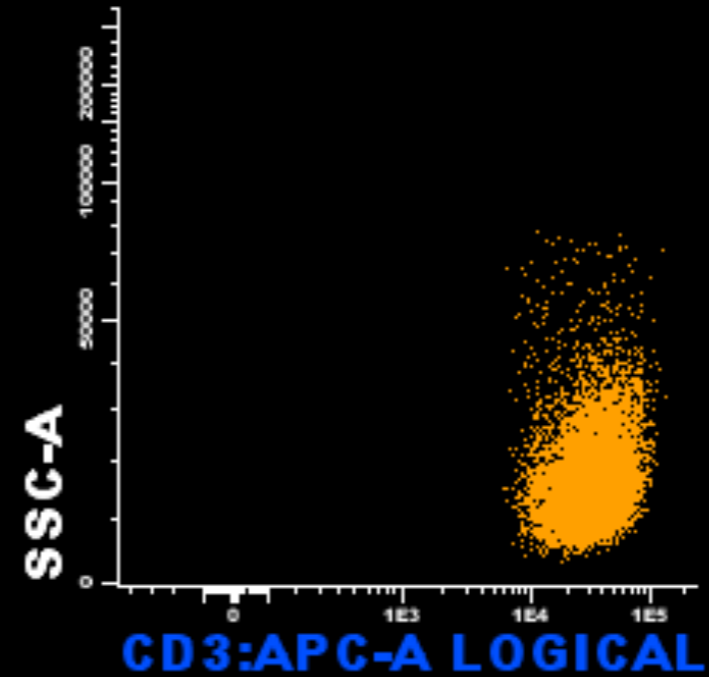
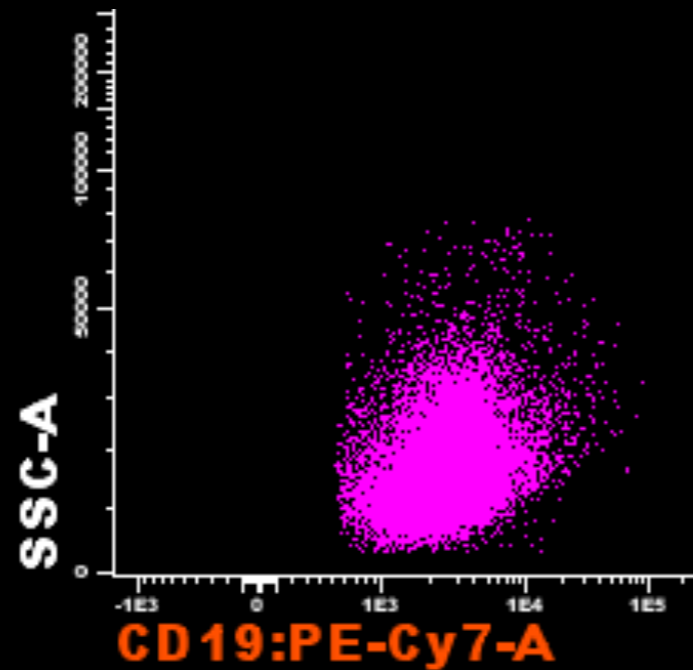
PATHOLOGIE T ?
TCR ET GANGLION

Ganglion

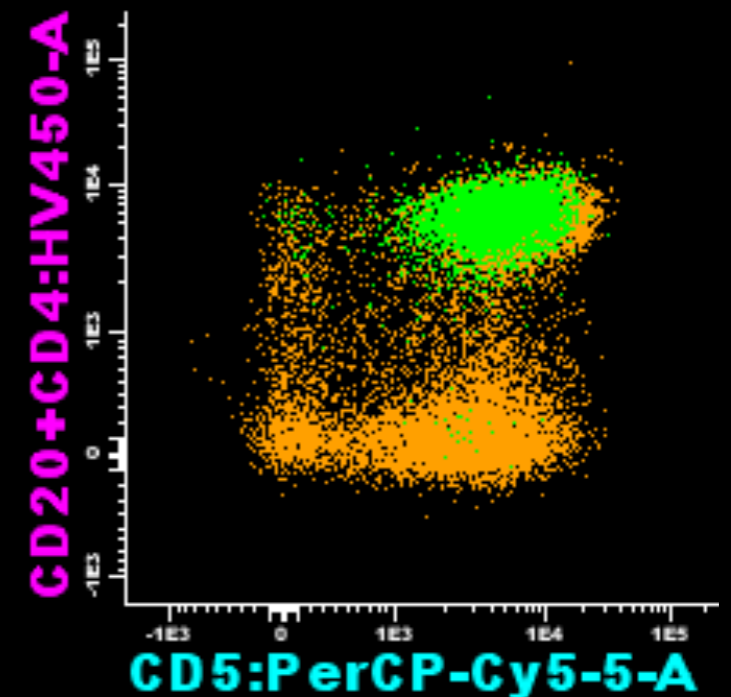
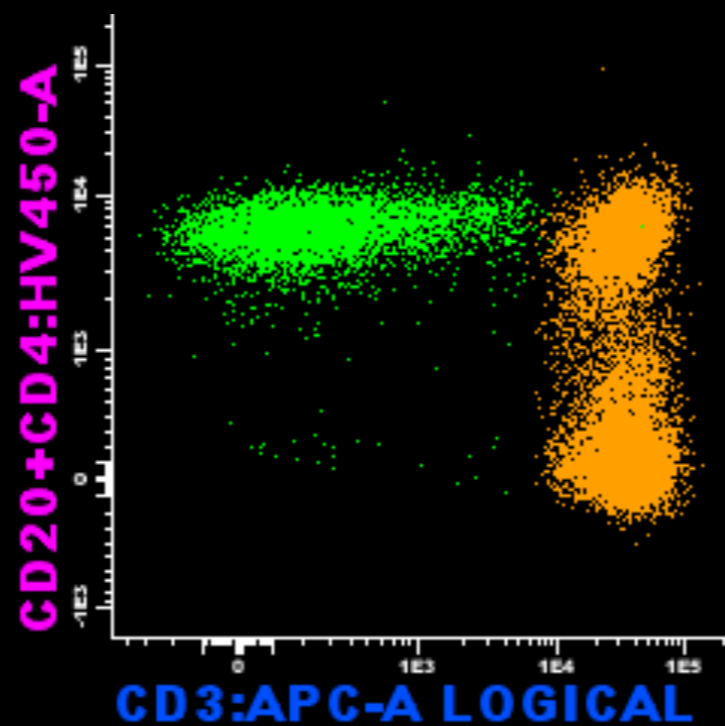
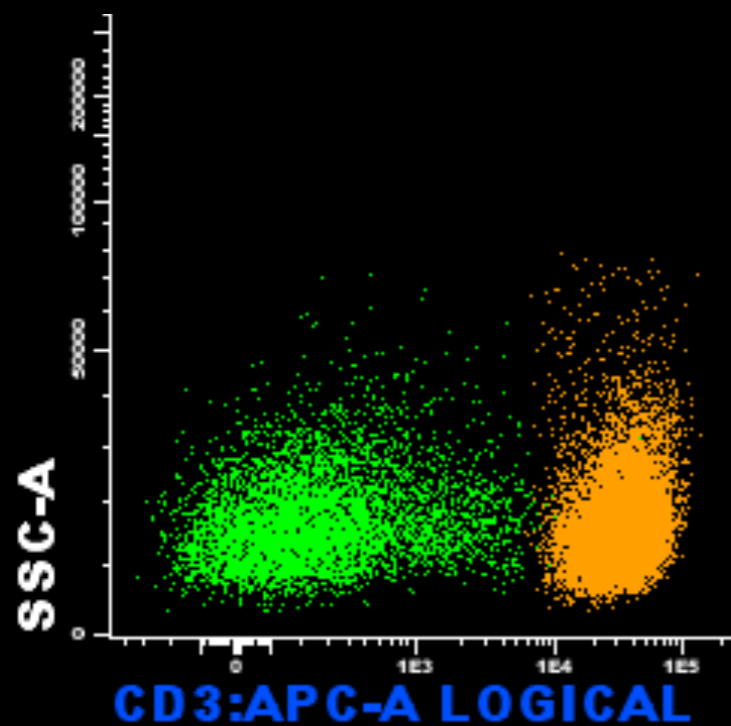




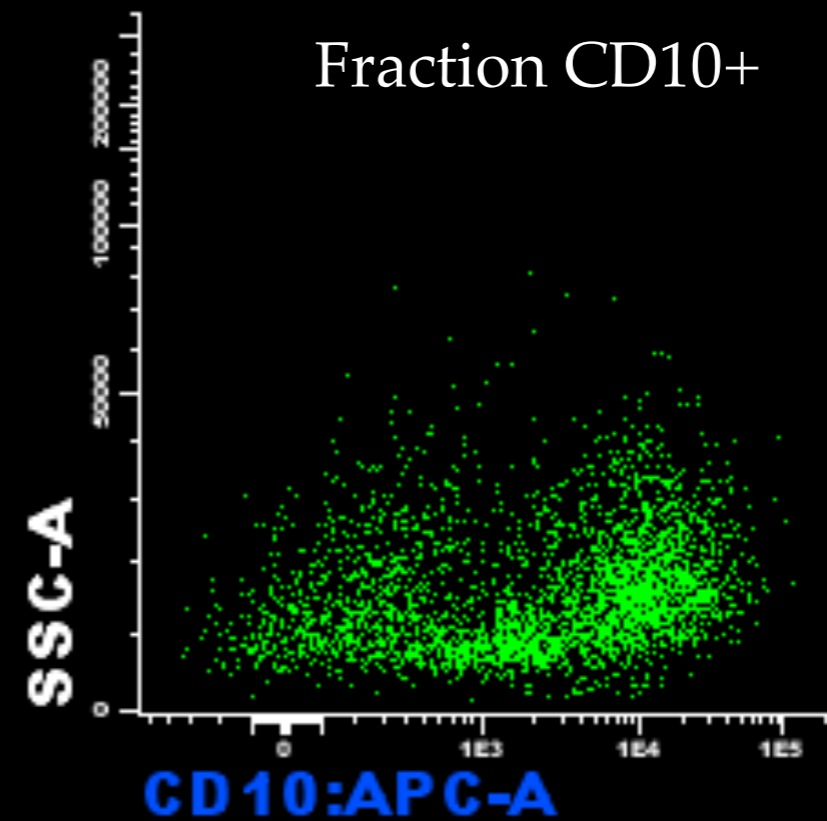
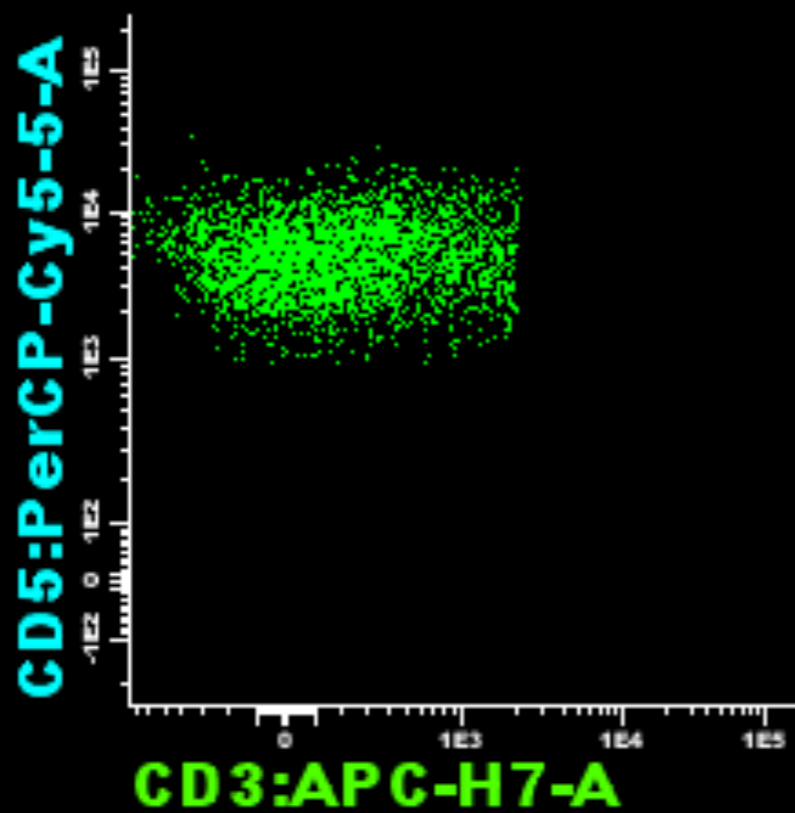
GATING B CD19+ ET T CD3+



POPULATION CD3-, CD19-, CD56-, CD4+, CD5+
PARMI LES LYMPHOCYTES



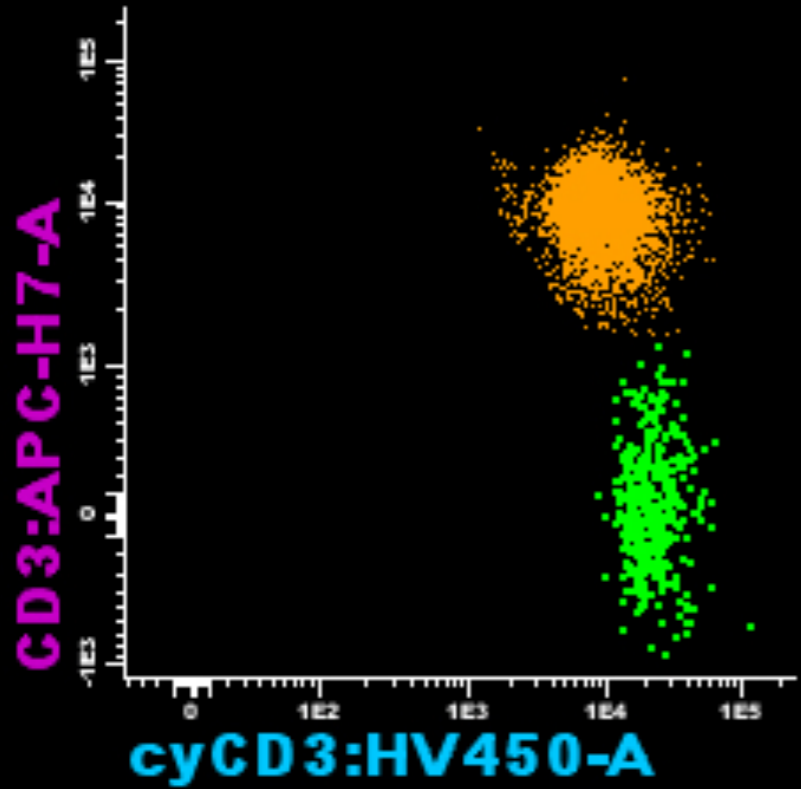
- ❖ SLPT (CD4, CD45, CD8, CD1a, CD2, CD19, CD10, CD3)



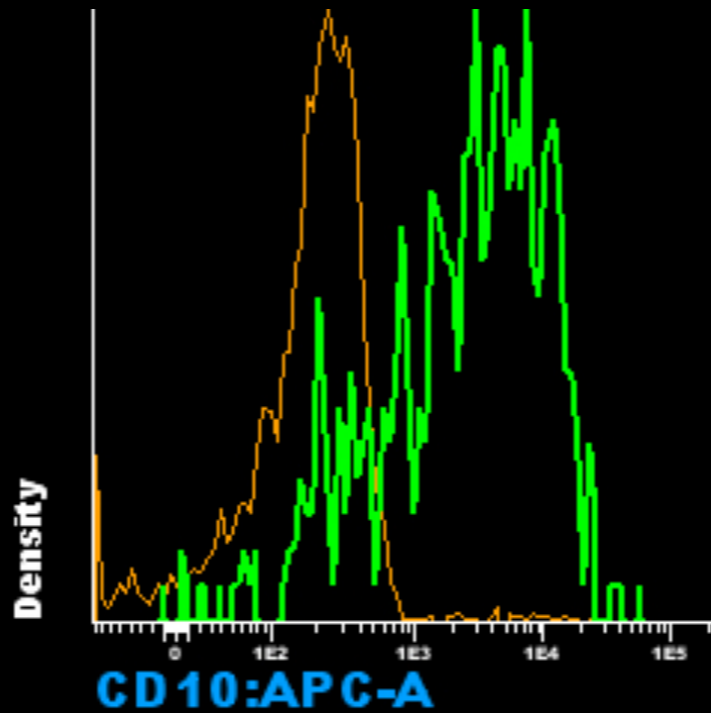
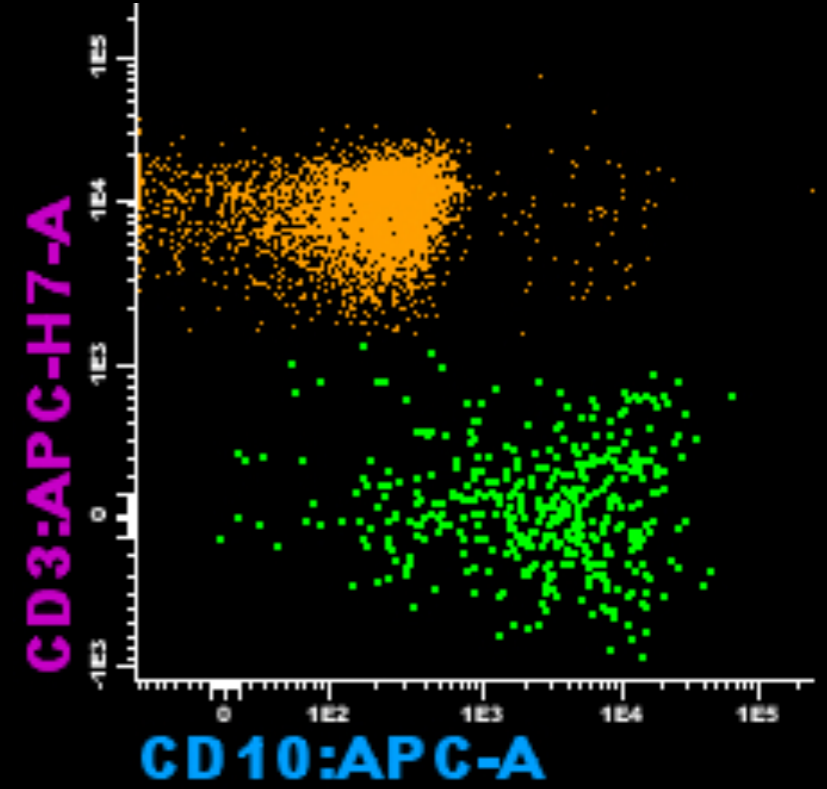
TCR MOLECULAR BIOLOGY : NEGATIVE
(IDENTICLONE)

Lymphome T angio-immunoblastique !

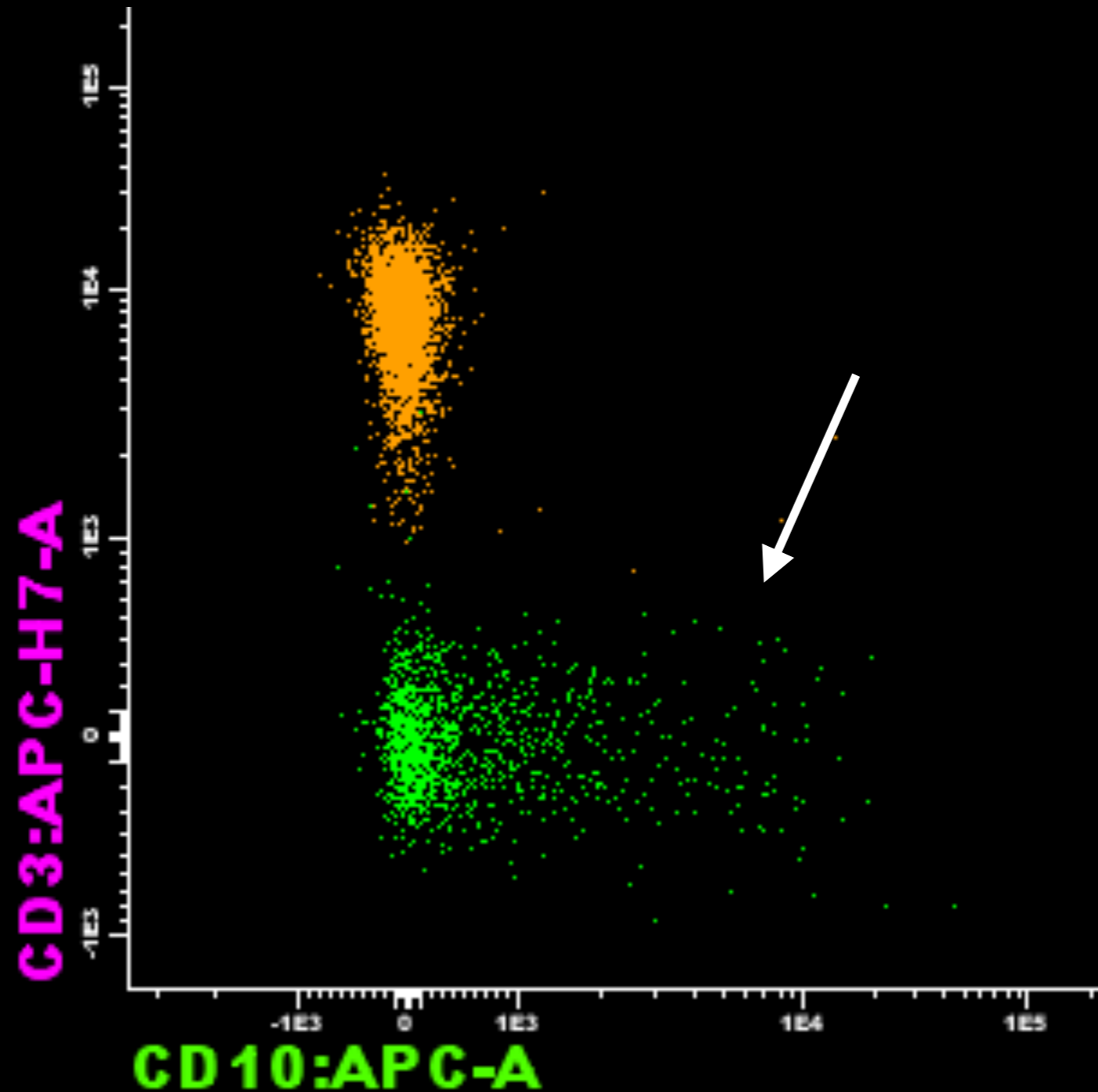
SANG PÉRIPHÉRIQUE



CD3-
cCD3+
CD4+
CD5+
CD8-
CD56-
CD19-



RECHUTE ET LCR...



+ MÉNINGITE À CRYPTOCOQUE !

Eosinophilie et Lymphomes T

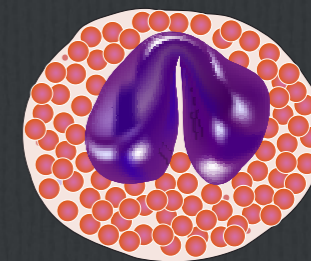
- Lymphome T angio-immunoblastique, LNH-T NOS et Sézary >> ...
- Exploration lignée T fait partie du bilan éosinophilie
 - CD3-CD4+ dès 0,5%
 - CD3+CD4+CD7- dès 10% (5%?) selon l'âge
 - CD3+CD4-CD8- si TCR $\alpha\beta$
 - Biopsies si « nécessaire ou disponible »

Madame F



C.H.U. de Charleroi

Femme, 67 ans

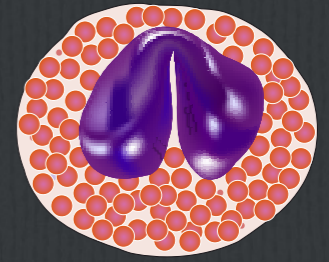


1350/ μ L

- Splénomégalie**
- Douleurs ++**
- Pas de voyage récent ni ancien**
- Eosinophilie à 1350/ μ L**
- Moelle hypercellulaire avec des éosinophiles à différents stades de maturation**
- Petit clone B « CLL-like » et petit MGUS**

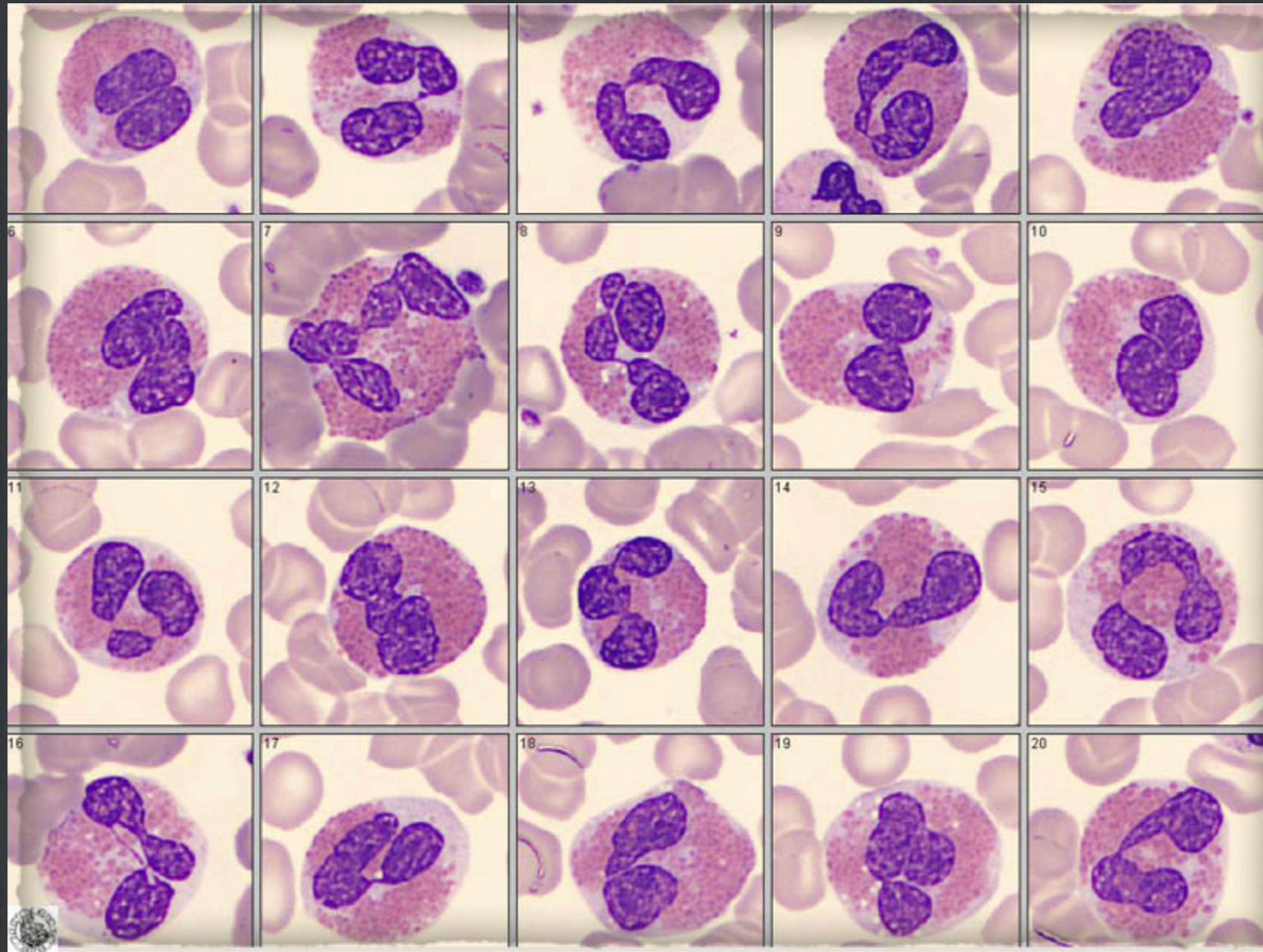
Cytogénétique

- Pas de BCR-ABL ou de réarrangement clonal T
- Translocation t(5;12) impliquant le gène PDGFRB en 5q32-q33



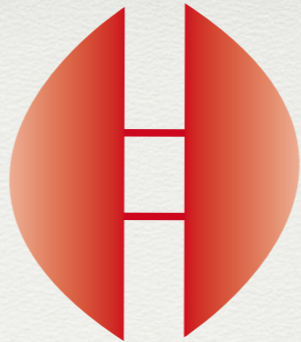
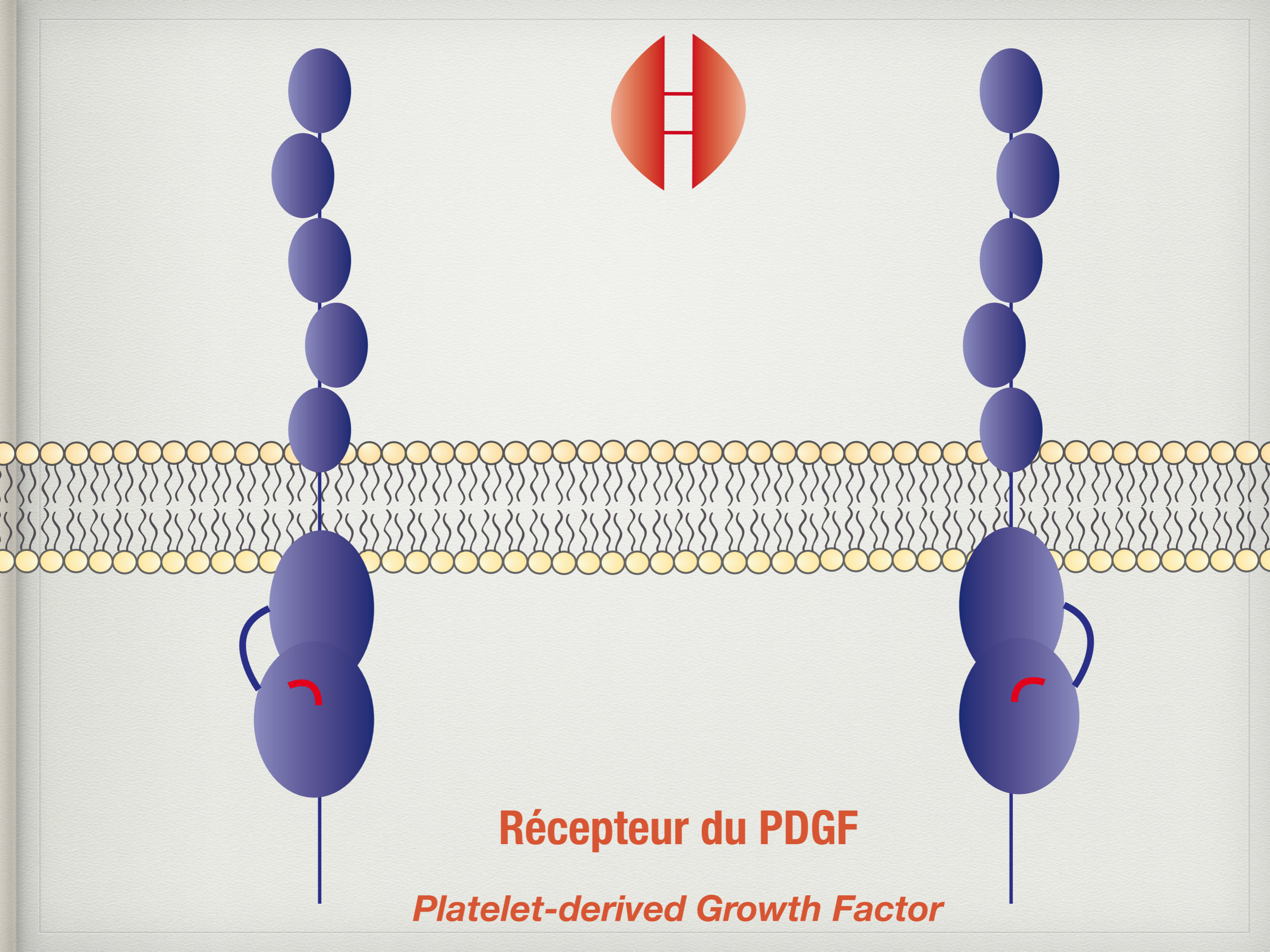
+++/ μ L

Leucémie ?



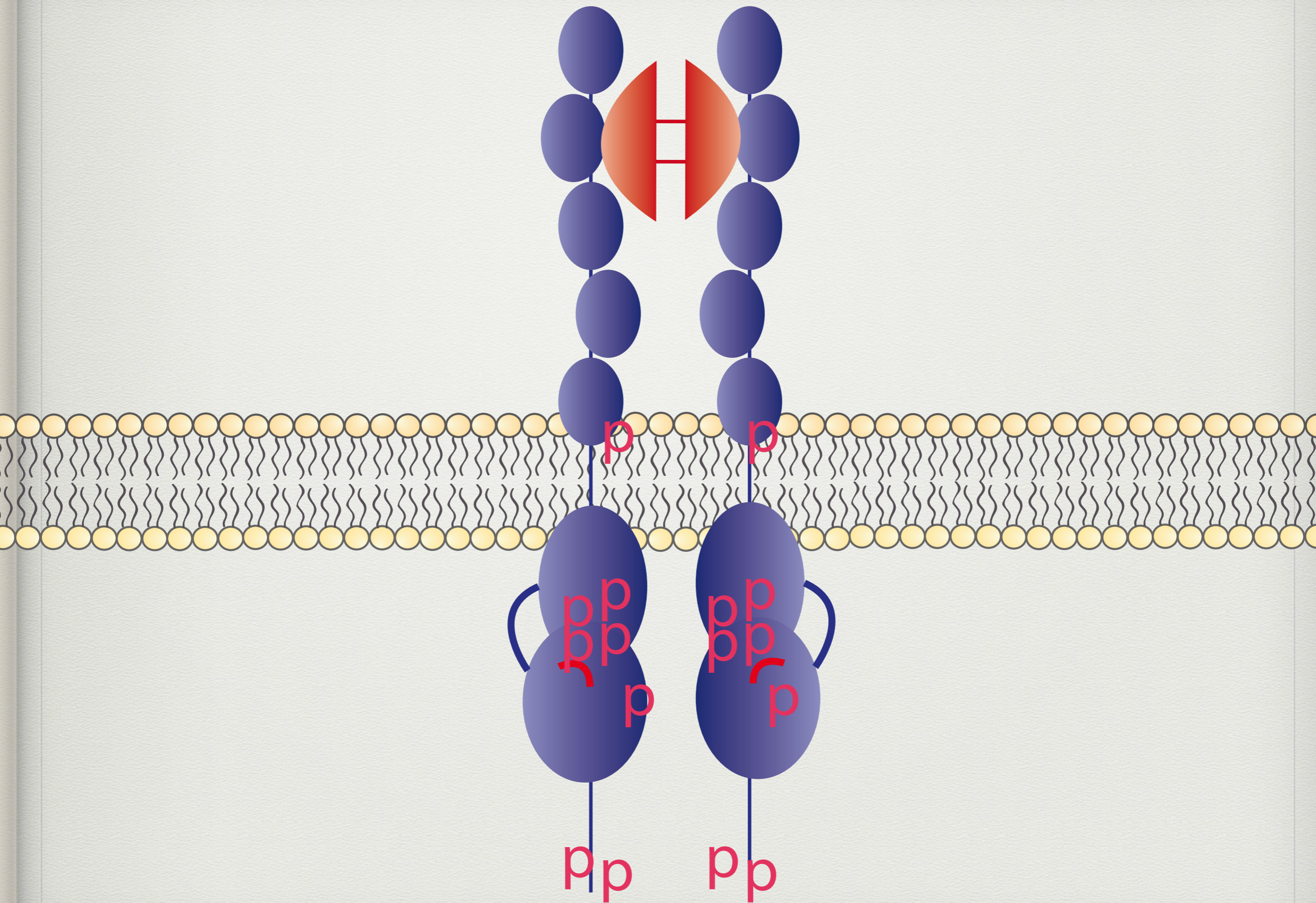
Caryotype pas toujours « positif », intérêt de la RT-PCR pour le transcrit de fusion

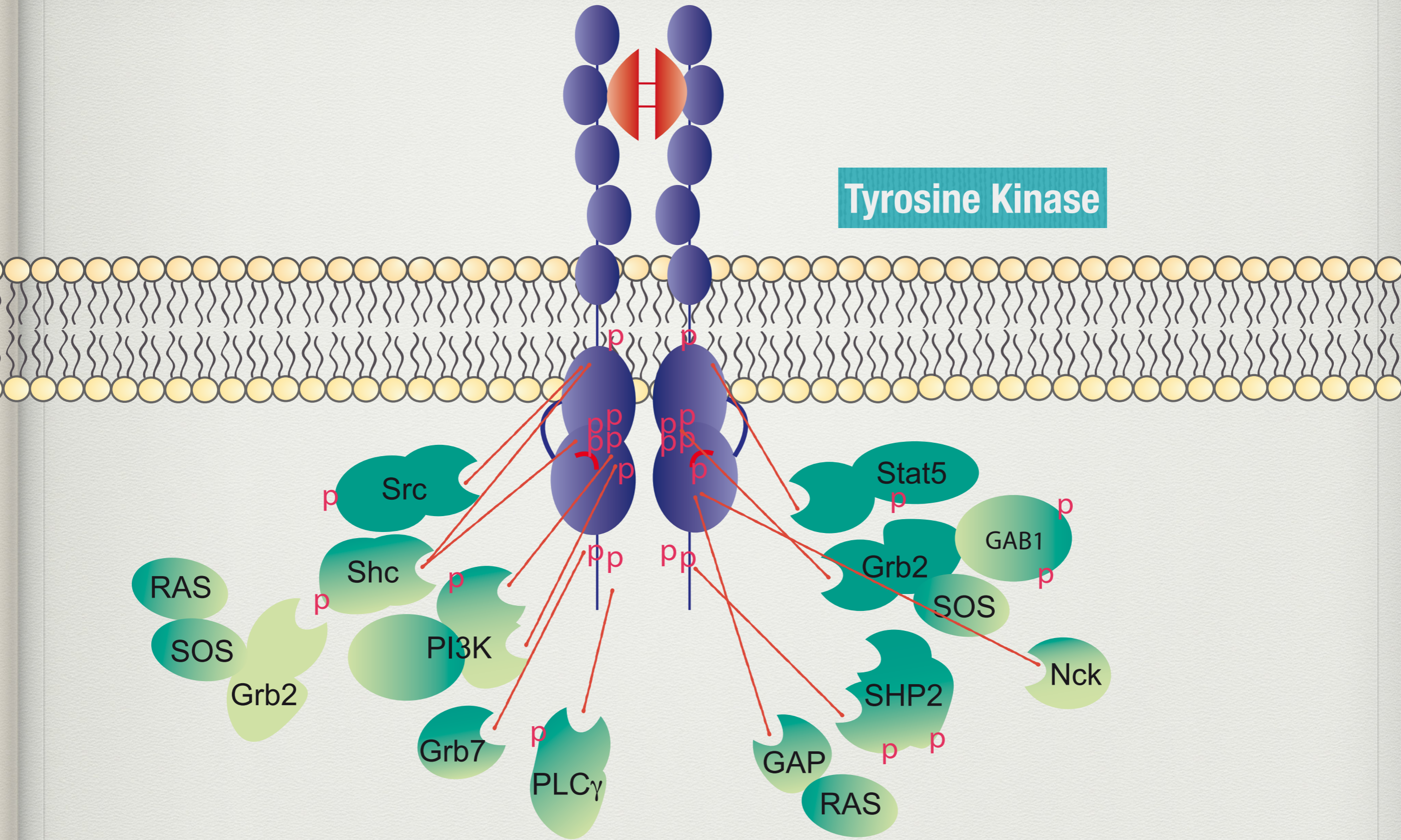
**Fatigue, fièvre, rash, angioedèmes, myalgies, perte de poids et diarrhée
Risque de thrombose augmenté**



Récepteur du PDGF

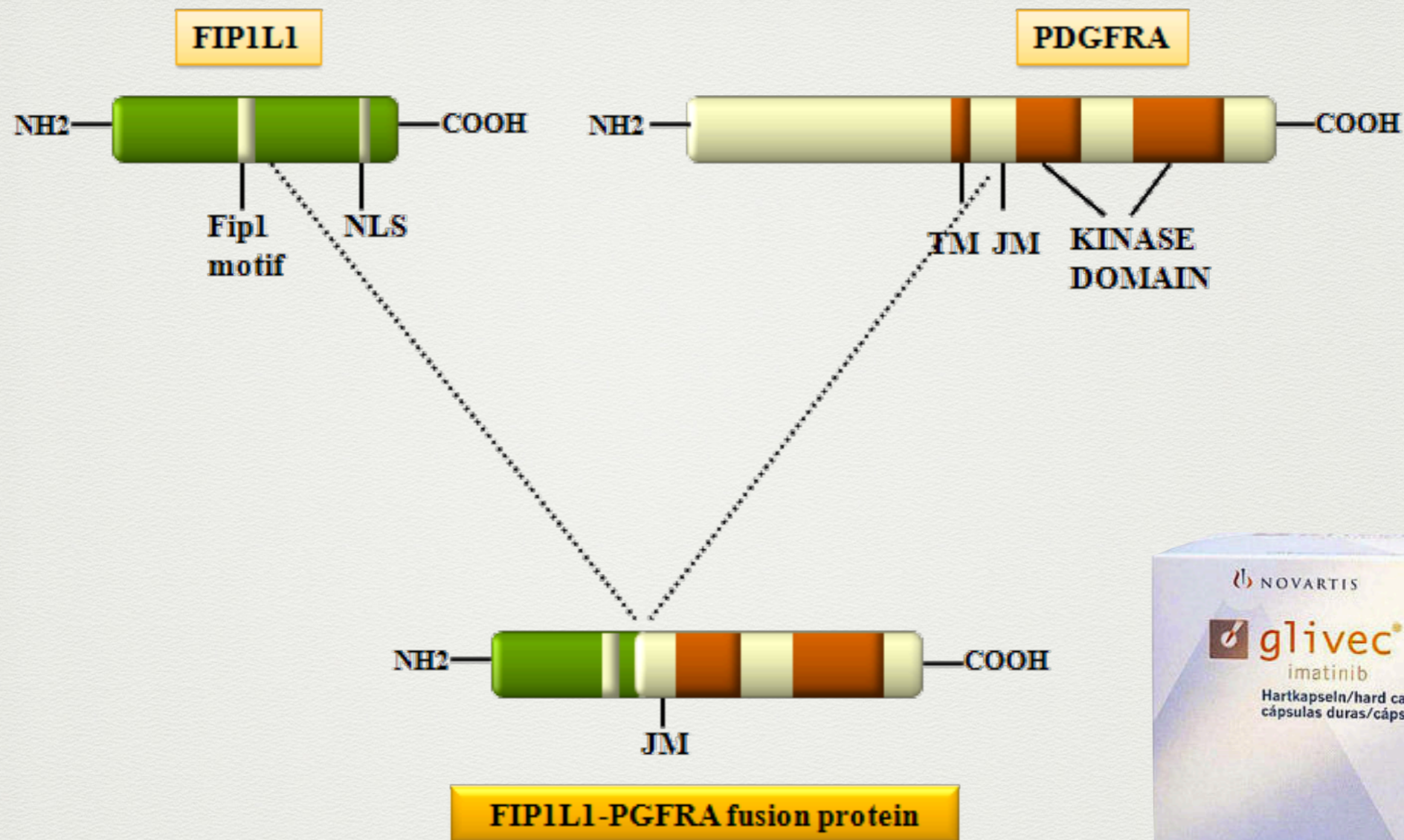
Platelet-derived Growth Factor





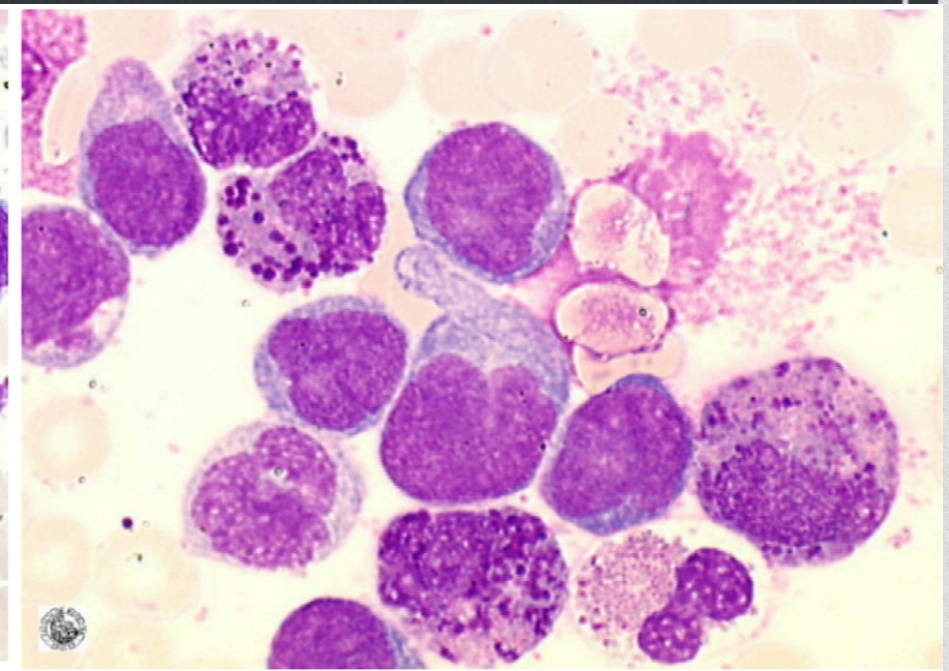
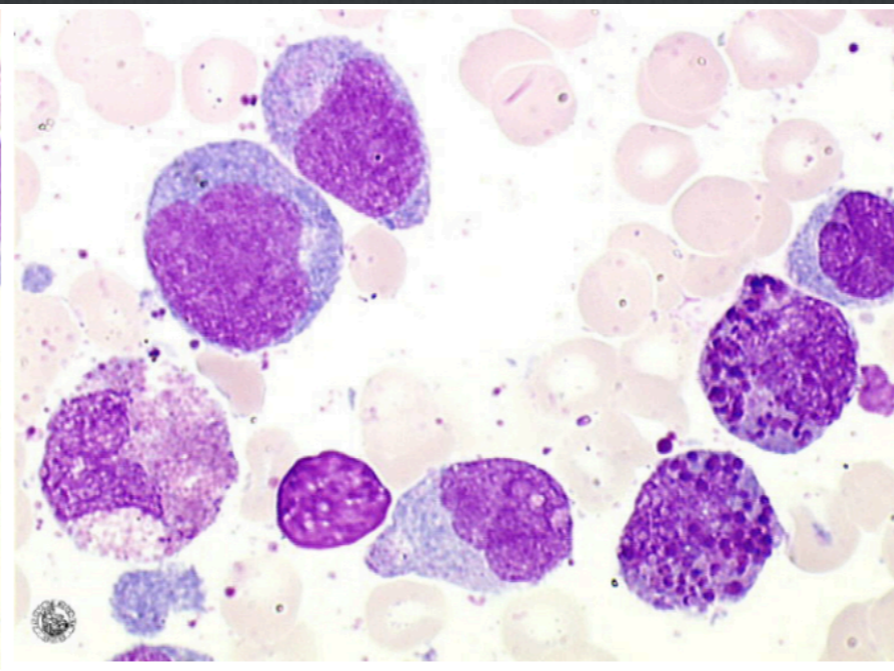
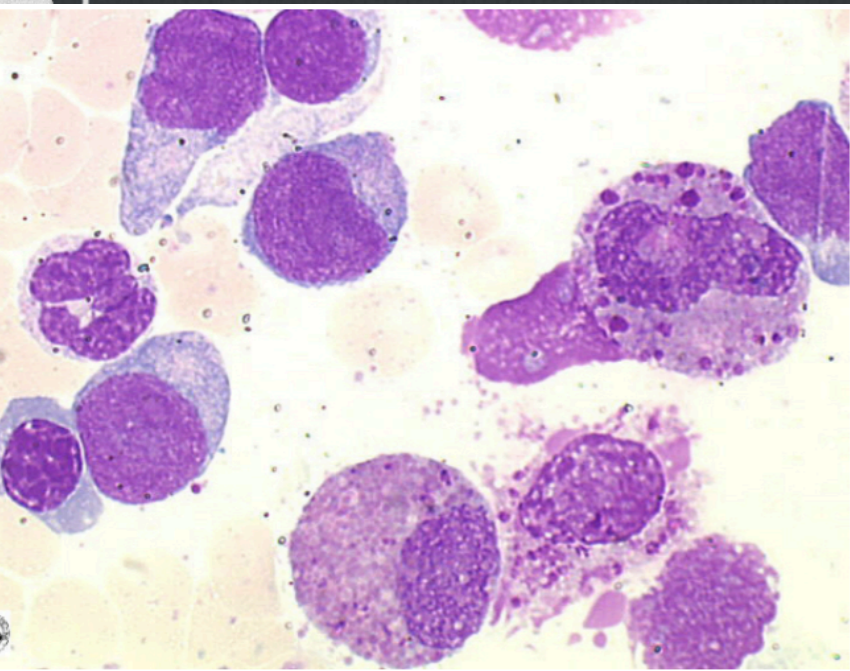
Tyrosine Kinase

Cascade signalétique



Activation constitutive du PDGFR-A

LMA « M4eo » : inv(16)





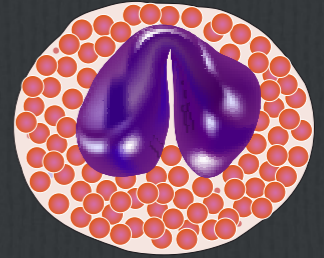
Hématologie



- Lymphome de Hodgkin, (lymphomes B)
- Lymphomes T (Sézary, LAIT, HTLV-1, NOS, ...)
- LMA inv(16)
- FIP1L1-PDGFR
- LMC, néoplasies myéloprolifératives
- Eosinophilic syndrome (SHE) : voir ci-dessous

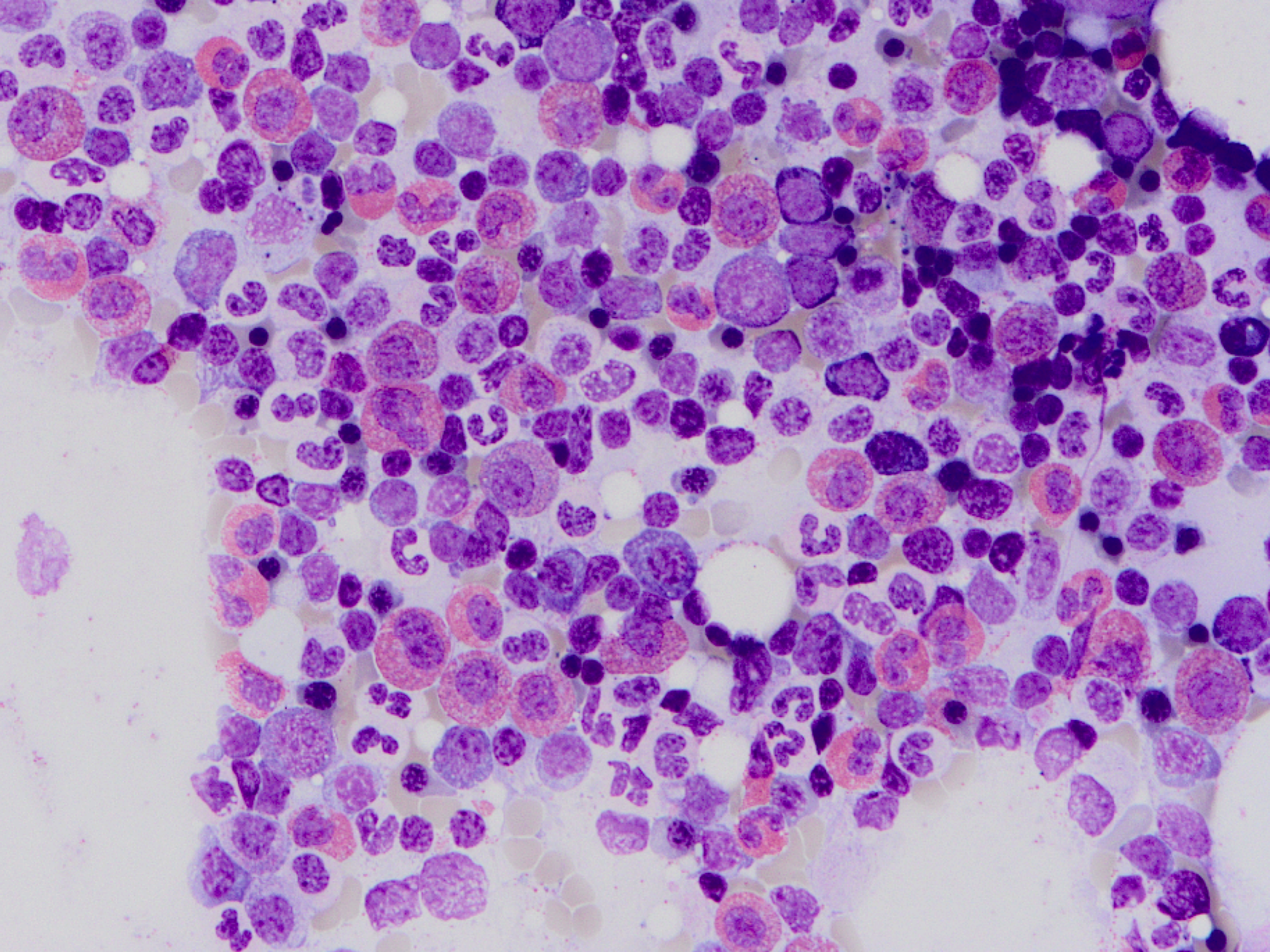
Madame D

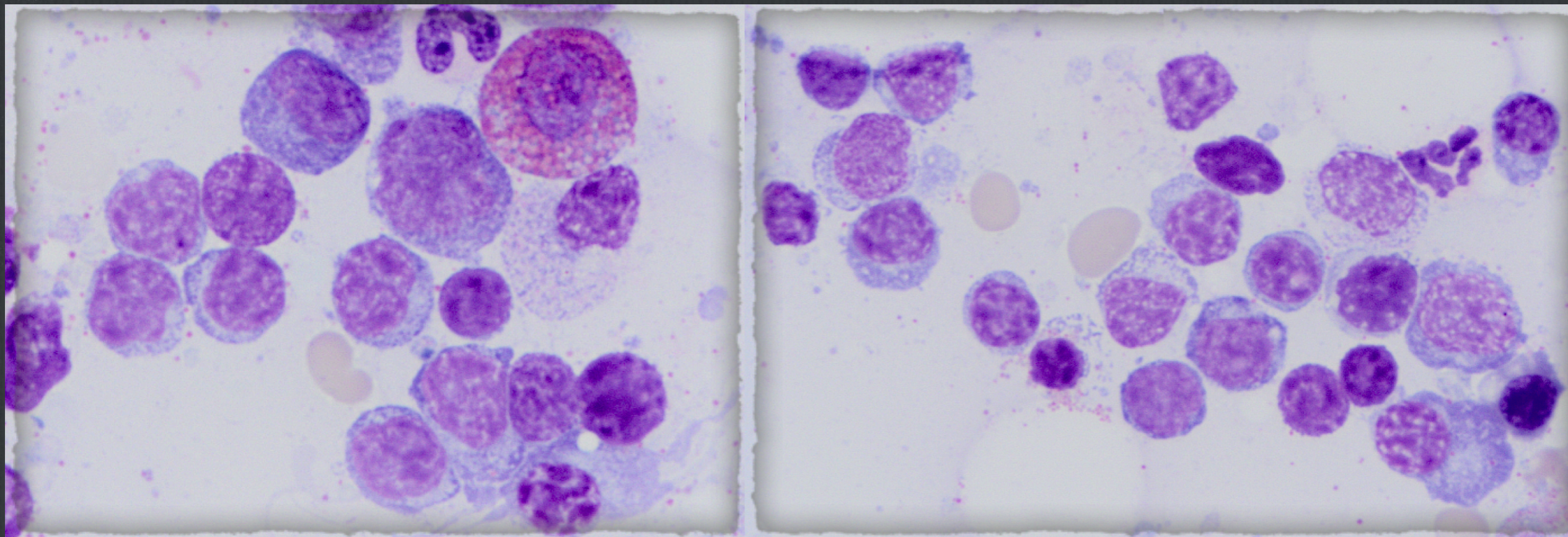
Femme, 68 ans



3500/ μ L

- Malaises, fatigue anormale
- Légère anémie et plaquettes un peu $<150.000/\mu\text{L}$
- Pic IgM
- Bouge moins bien son côté droit, Maux de tête et nuque
- Progressivement difficile d'articuler le mot « pâteux »
- Impression fluctuante endormissement membre supérieur gauche
- Dysarthrie





Lymphocytes B monoclonaux Kappa

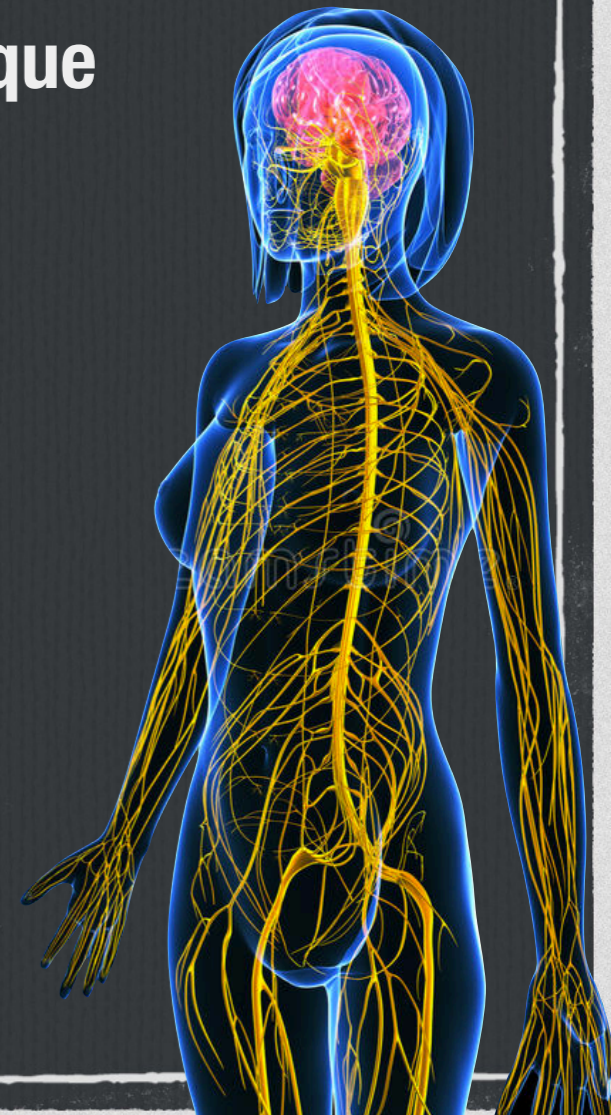
Déséquilibre cK/L dans les plasmocytes

MYD88 L265P pas encore disponible à l'époque

IgM monoclonale

Neurologie

- Manifestations neurologiques
- Suspicion syndrome de **Bing Neel** (complication neurologique de la maladie de Waldenström)
- Polyneuropathie auto-immune médiée par les IgM
- PL —> recherche infiltration lymphomateuse : négatif
- IRM cérébrale —> tableau de vascularite
- ANCA et FAN : négatifs.



Quid ?

- Biopsie stéréotaxique : nécrose subaiguë secondaire à une vascularite avec thrombose
- Suspicion de **vasculite Churg Strauss** : + quand 4 critères/6
 - Asthme** +
 - Eosinophilie** +
 - mono/poly-neuropathie**+
 - Infiltrats pulmonaires labiles
 - Sinusites** +
 - Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie

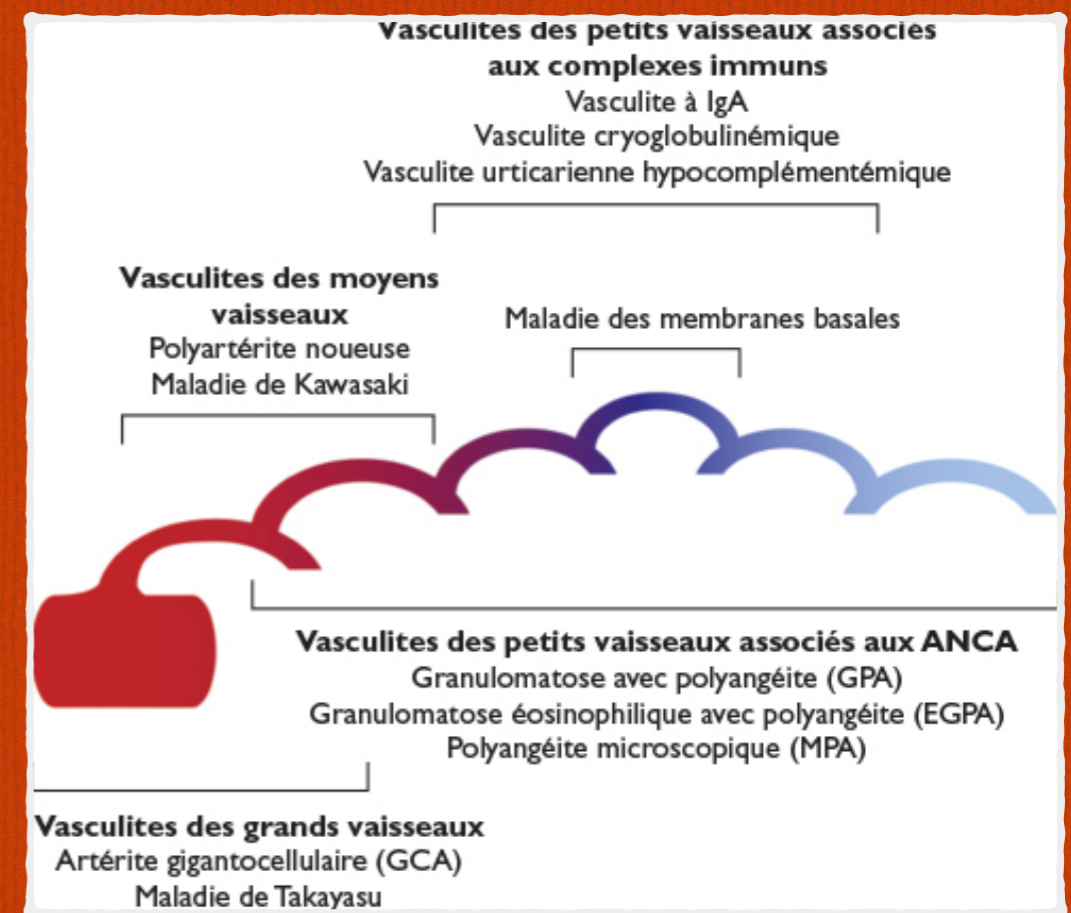
Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg Strauss)

- Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre. Asthme et hyperéosinophilie.**
- Attention atteinte cardiaque**
- Atteinte neurologique chez environ la moitié des patients**
- Diagnostic non aisé. Asthme + troubles neuro, cutané, digestif ou cardiaque. Et éosinophiles...**
- p-ANCA, MPO+ : environ 40% des cas (dépend des sources)**

Maladies systémiques

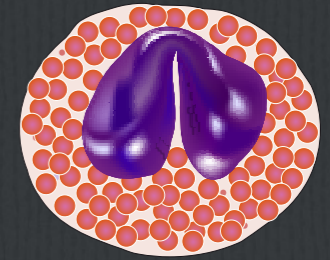


- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg Strauss)
- Granulomatose de Wegener
- Péri-artérite noueuse
- Connectivites
- Oesophagite à éosinophiles, ...



Mademoiselle P

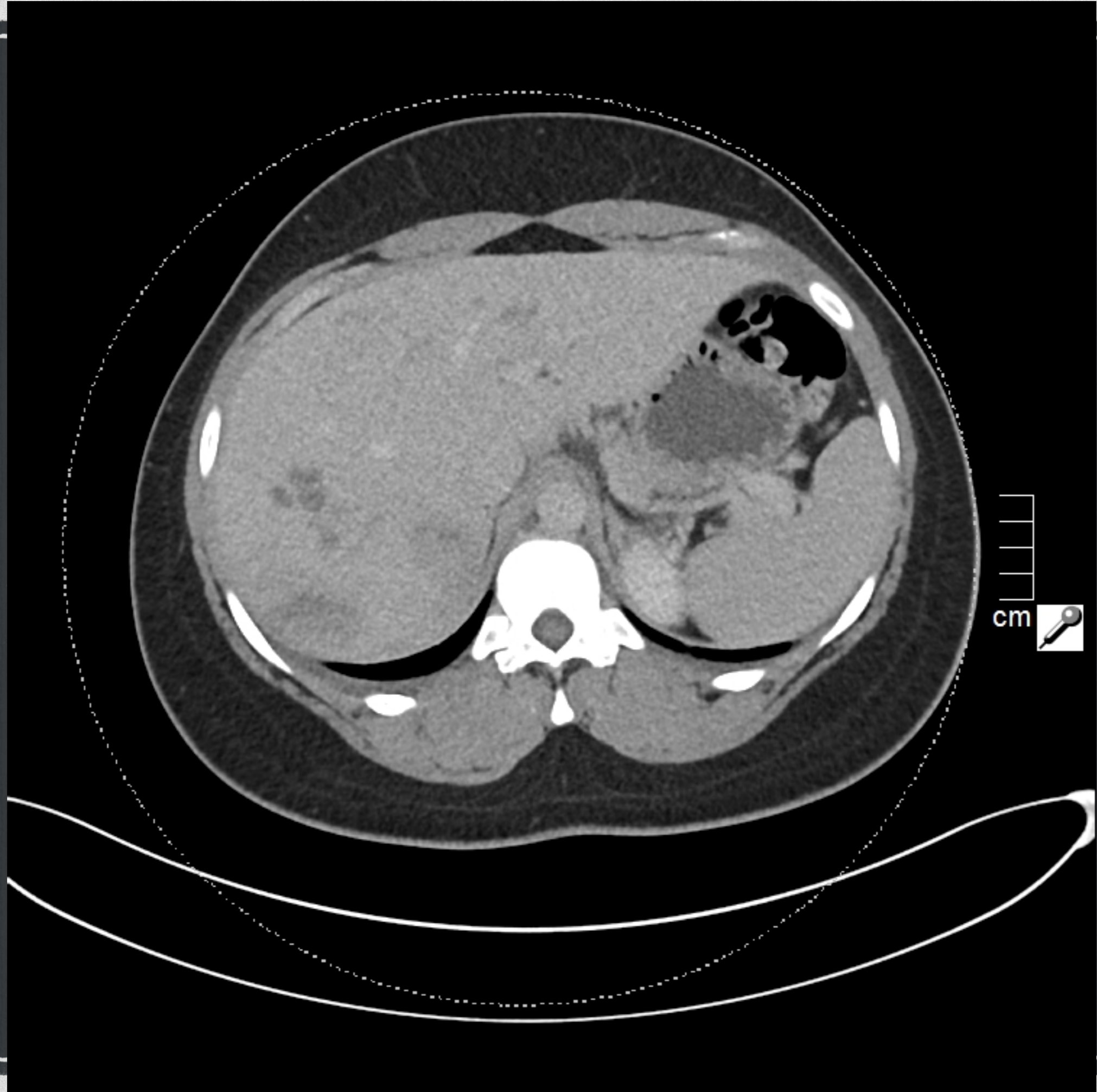
Fille 16 ans



8000/ μ L

- Fatigue**
- Hyperéosinophilie à 8000/ μ L**
- Clinique sans grand intérêt si ce n'est l'apparition de « griffures sur les bras et le dos » avec prurit, disparaissent après quelques heures**
- Voyage en Martinique 1 an auparavant**
- Cytométrie : OK pour CD2, CD3, CD4, CD5, CD7. Pas de CD10 ni CD1a. Le CD25 est négatif (pas de lymphoïde « HTLV-1 »)**





Examens complémentaire

- Ecchinococcose hépatique**
- Sérologie echinococcus granulosus positive.**
- Sérologie filaire faiblement + —> réaction croisée ?
Absence de microfilaires.**

Echinococcose



Echinococcus granulosus

- 2 formes principales : cystique (hydatidose) et alvéolaire
- Ingestion d'oeufs présents dans les aliments, eau, terre, ou contact direct
- Chien, moutons, renard, ...
- Diagnostic par échographie, CT scan (et IRM)
- Traitement chirurgical, albendazole

COMMENT LE PARASITE SE TRANSMET À L'HOMME

Chez les chiens et les chats (hôtes définitifs), la larve se transforme en ver adulte. On le retrouve dans les villosités de l'intestin.



Ver adulte petit tænia (2 à 3 mm).



Des animaux porteurs libèrent dans la nature le parasite sous la forme d'œufs via leurs excréments.



Les œufs très résistants peuvent rester actifs plusieurs mois dans l'environnement.



Ingestion d'œufs présents sur les végétaux ou dans la terre.



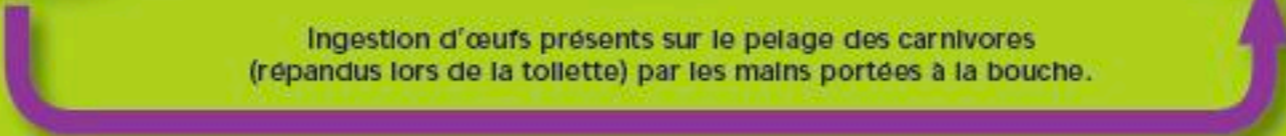
Chez l'homme (hôte accidentel), l'échinococcose alvéolaire est une maladie du foie rare mais mortelle en l'absence de traitement.

Les rongeurs sont des hôtes intermédiaires, le parasite s'y développe sous sa forme larvaire dans le foie.



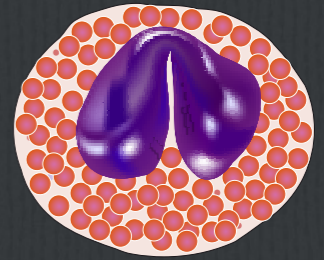
RELATION PROIE-PREDATEUR

Ingestion d'œufs présents sur le pelage des carnivores (répandus lors de la toilette) par les mains portées à la bouche.



Monsieur L

Homme 18 ans



5000/ μ L

- Hyperéosinophilie à 5000/ μ L
- Voyage récent au Togo
- Rajout bilan parasitaire



Schistosoma



?



Au labo ?

Recherche d'oeufs



S. mansoni



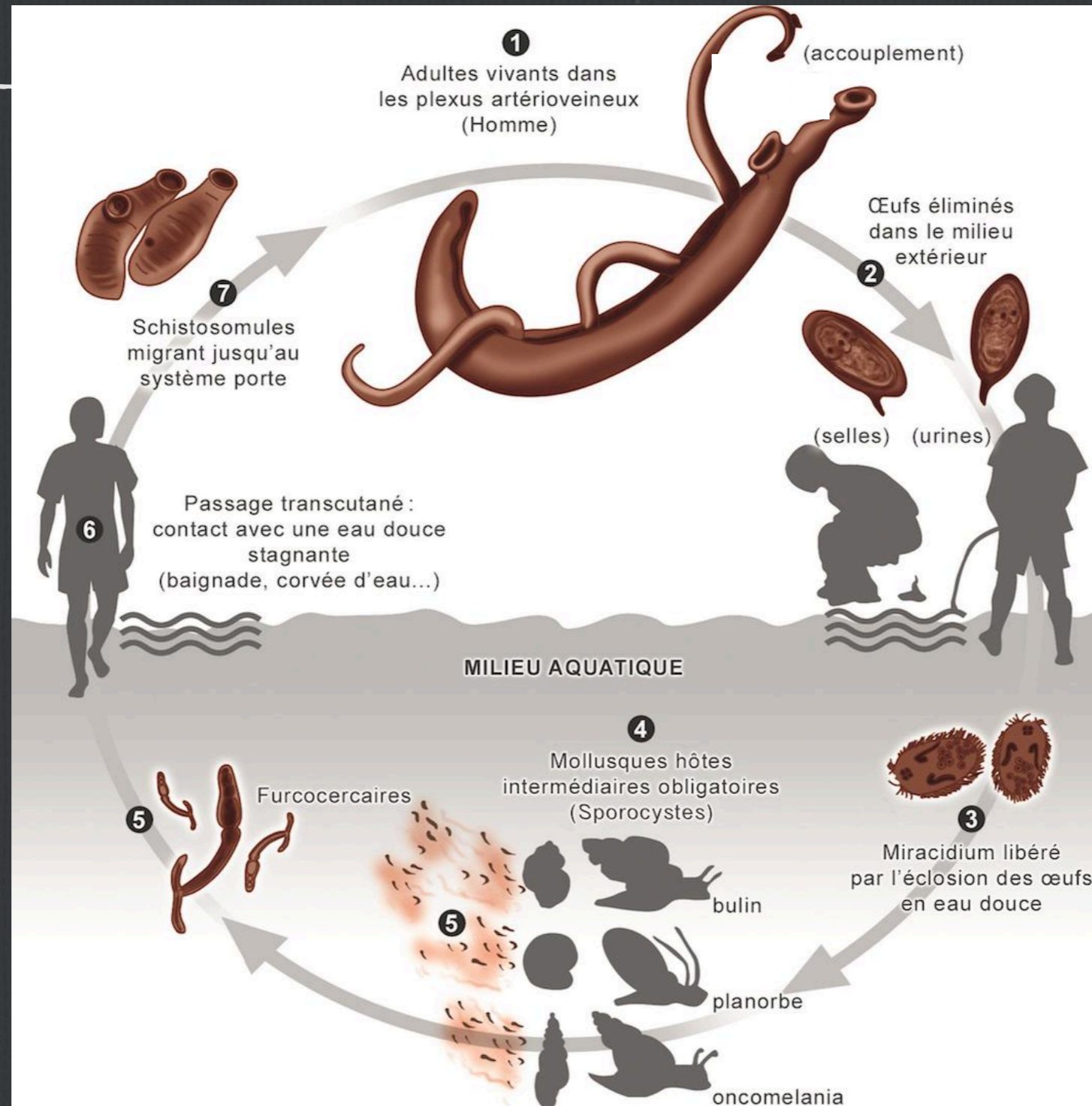
S. haematobium



S. mansoni, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalum*, *S. guineensis*, (*S. haematobium*)

Bilharzioses

- 1851, découverte en Egypte (« Bilharz »)
- Hôte intermédiaire : mollusques d'eau douce, spécifique d'espèce
- Diagnostic : notion de baignades d'eau douce, hyperéosinophilie, urines, selles, biopsie rectale
- Praziquantel (biltricide)
- Lutte mollusques, éducation sanitaire, vaccin ?



Monsieur CM

Homme, 30 ans



- Douleurs abdominales depuis 1 mois
- Voyage en Thaïlande récemment, Eruption cutanée
- « Malaise avec chute suite à de fortes douleurs abdominales épigastriques, type brûlures, qu'il a ressenti en buvant un Gin-Tonic ! »

Traveling is dangerous





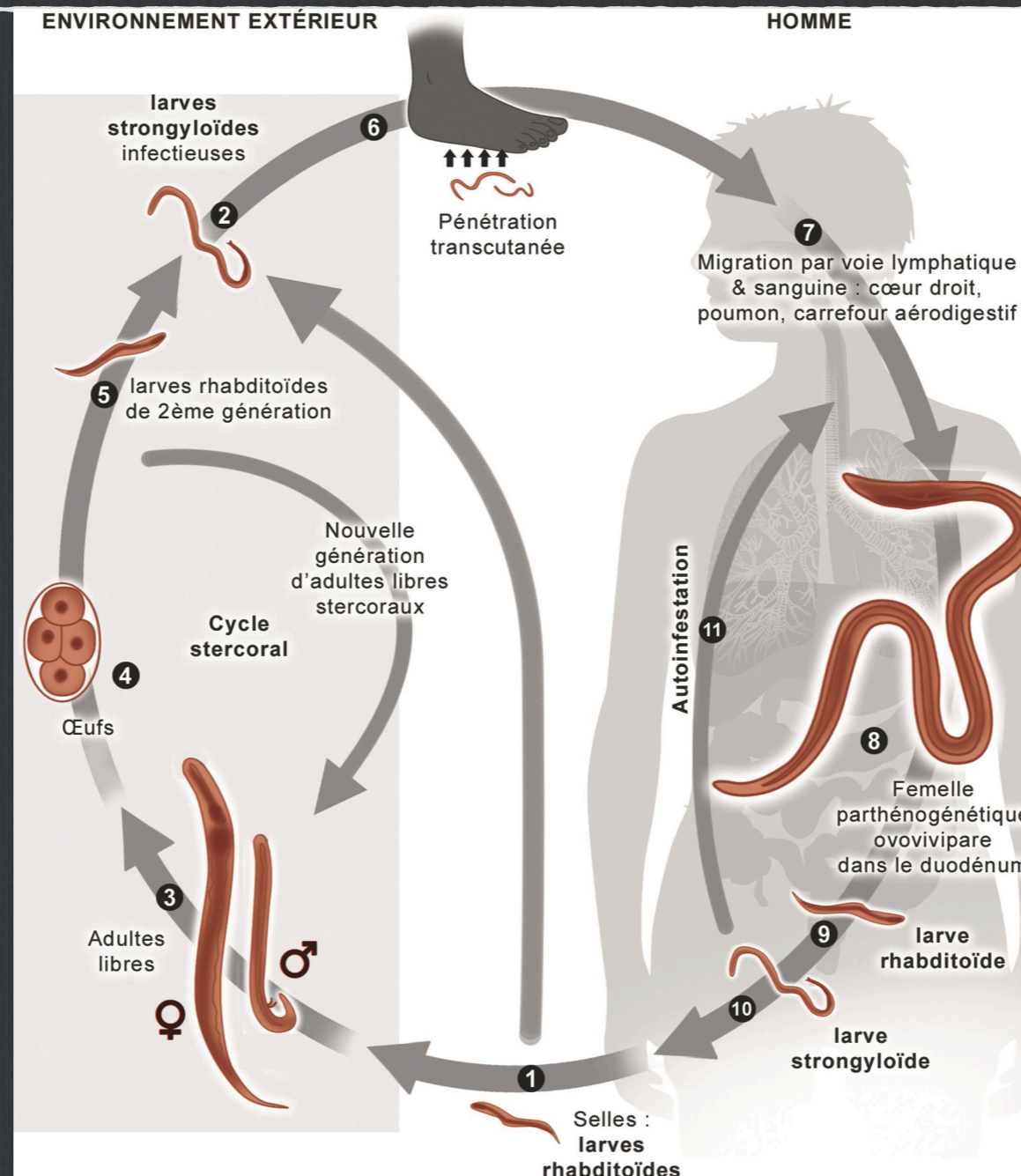
STRONGYLOIDES

S. stercoralis

Strongyloïdes (anguillulose)

- Muqueuse duodénojunale, douleurs épigastriques, diarrhées, allergie cutanée (migration)
- Attention réactivation en cas d'immunosuppression (corticoïdes, HIV, HTLV-1, chimio, ...) ! **Syndrome d'hyperinfestation**, peut être mortel...
- Syndrome de Löffler** (infiltrats pulmonaires, liés aux phénomènes mécaniques et allergiques secondaire à la présence de larves de parasites, éosinophilie)
- Examen parasitologie des selles (larves)**
- Sérodiagnostic hasardeux (réactions croisées ++)**
- Ivermectine**

Strongyloïdes (anguillulose)



Parasites en général ? —> Helminthiases...

« Helminthes »

Courbe de Lavier

- En général, helminthiases (large famille)
- Localisation intra-tissulaire (filaires, schistosomes, toxocarose) ou des cycles tissulaire/intra-luminal (ascaris, ankylostomes, douves)
- Phase tissulaire : hyperéosinophilie majeure
- Courbe de Lavier : latence, croissance et décroissance

« Autochtones »

Parasite	Contamination	Clinique	Hyperéosinophilie	Diagnostic	
Toxocarose	<i>Toxocara canis</i>	Ingestion aliments souillés par des déjections canines	Syndrome de larva migrans viscéral	> 1,5 G/L	Sérologie
Distomatose	<i>Fasciola hepatica</i>	Ingestion végétaux contaminants (cresson)	Signes digestifs, hépatite	> 1,5 G/L	Sérologie
Trichinose	<i>Trichinella spiralis</i>	Consommation gibier (sanglier), viande de porc ou cheval peu cuite	Myalgies et oedèmes	> 1,5 G/L	Sérologie
Myiase	<i>Hypoderma bovis</i>	Ingestions œufs (contact ovidés, bovidés)		> 1,5 G/L	
Ascaridiose	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Crudités, eau, terre souillés (Exceptionnel en France)	Sd de Loeffler, signes digestifs	> 1,5 G/L	Ex. des selles
Oxyurose	<i>Enterobius vermicularis</i>	Ingestion d'œufs (auto-infestation)	Prurit anal (vespéral)	< 1,5 G/L	Scotch-test
Taeniasis	<i>Taenia saginata, solium</i>	Ingestion viande bœuf ou porc peu cuite	Rares signes digestifs	< 1,5 G/L	Ex. des selles
Hydatidose	<i>Echinococcus granulosus</i>	Contact avec chiens infestés ou ingestions aliments souillés		< 1,5 G/L	Sérologie
Echinococcose alvéolaire	<i>Echinococcus multilocularis</i>	Ingestion végétaux souillés	Kyste hydatique hépatique	< 1,5 G/L	Sérologie
Anisakiase	<i>Anisakis sp</i>	Ingestion poissons crus (hareng, merlan, maquereau)	Signes digestifs, granulome éosinophile intestinal	< 1,5 G/L	Sérologie, biopsie

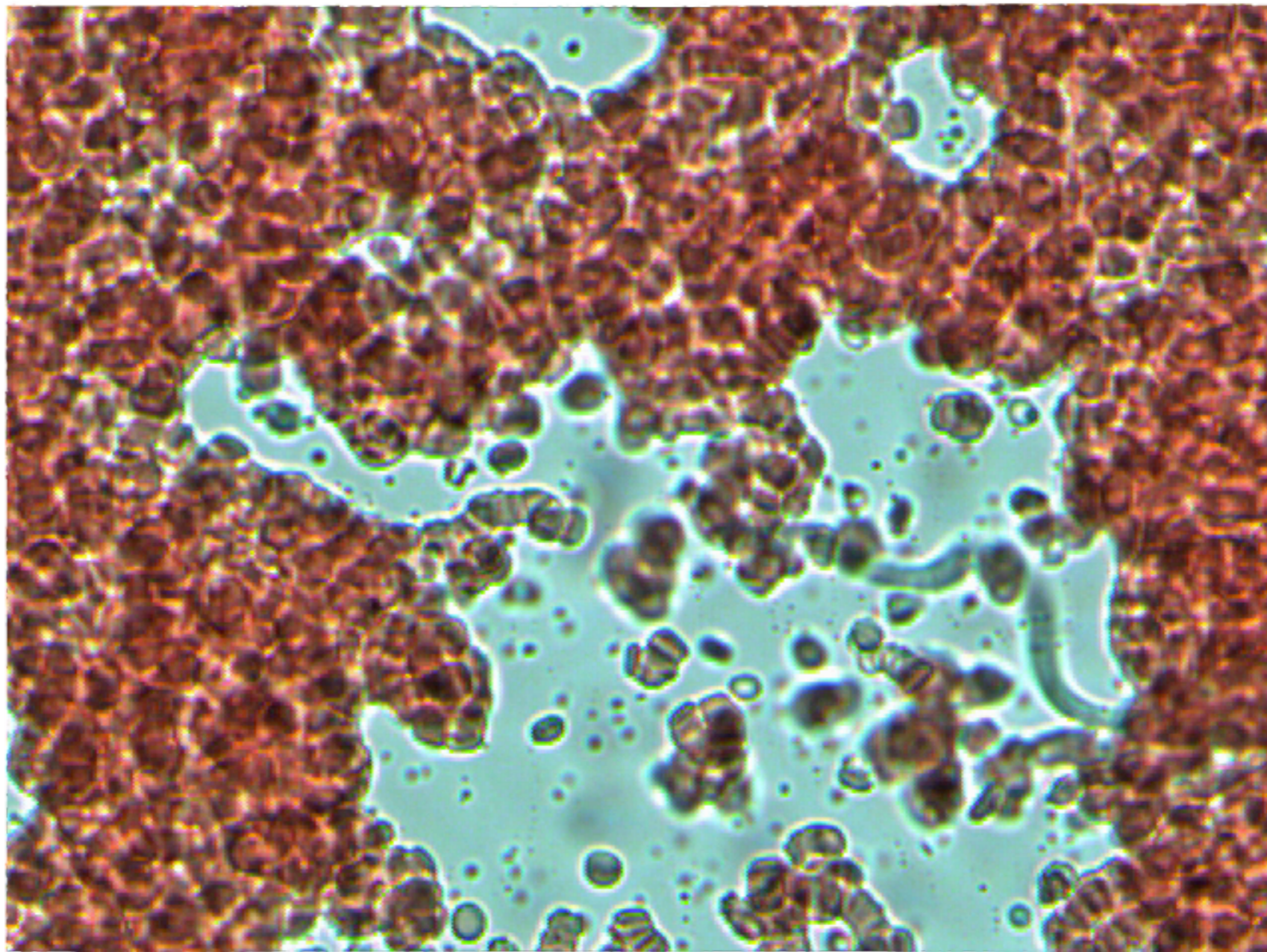
« Tropical »

Parasite	Contamination	Clinique	Hyperéosinophilie	Diagnostic	
Filarioses					
Filariose cutanée	<i>Loa loa</i>	piqûre du chrysops	Oedèmes fugaces	> 1,5 G/L	Sérologie, recherche microfilaires 11-15h
Filariose lymphatique	<i>Wuchereria bancroft, Brugia malayi</i>	moustiques femelles	Elephantiasis	> 1,5 G/L	Sérologie, recherche microfilaires après 22h
Onchocercose	<i>Onchocerca volvulus</i>	simulie femelle	Nodules sous-cutanés, prurit	> 1,5 G/L	Biopsie cutané exsangue
Bilharzioses					
Intestinales	<i>Schistosoma mansoni</i>	bains en eaux douces (Afrique noire, Antilles, Brésil...)	Diarrhée, hépato-splénomégalie	> 1,5 G/L	Ex. des selles
Urogénitale	<i>Schistosoma haematobium</i>	bains en eaux douces (Afrique, Madagascar...)	Hématurie	> 1,5 G/L	Ex. des urines
Génitale ou rectale	<i>Schistosoma intercalum</i>	bains en eaux douces	Signes locaux	> 1,5 G/L	Biopsies
Anguillulose	<i>Strongyloides stercoralis</i>	passage transcutané de larves (toutes les régions tropicales)	Larva migrans cutanée, signes digestifs	> 1,5 G/L	Ex. des selles
Ankylostomose	<i>Ancylostoma duodenale, Necator americanus</i>	passage transcutané de larves (toutes les régions tropicales)	Signes respiratoires ou digestifs	> 1,5 G/L	Ex. des selles
Distomatoses					
Intestinale	<i>Fasciolopsis buski, Metagonium yokogawai</i>	Châtaignes d'eau (FB), poisson cru (MY) (Sud-Est asiatique)	Signes digestifs	HE < 1,5 G/L	Ex. des selles
Pulmonaire	<i>Paragonimus sp</i>	Crustacés (Sud-Est asiatique, Afrique noire, Amérique latine)	Signes respiratoires	HE < 1,5 G/L	Ex. des crachats
Hépatobiliaire	<i>Opisthorchis sp</i>	Poissons crus (Sud-Est asiatique)	Douleurs abdominales, ictère	HE < 1,5 G/L	Ex. des selles, biopsie
Cysticercose	Larves cysticerques de <i>Taenia Solium</i>	Ingestions aliments souillés			

Que faire ?

- Sérologies (Institut de Médecine Tropical à Anvers)**
- Examen parasitologique des selles (ou urines)**
- PCR ? Pas pour tout...**
- Tx anti-parasitaire d'épreuve (albendazole, ivermectine, ...)**

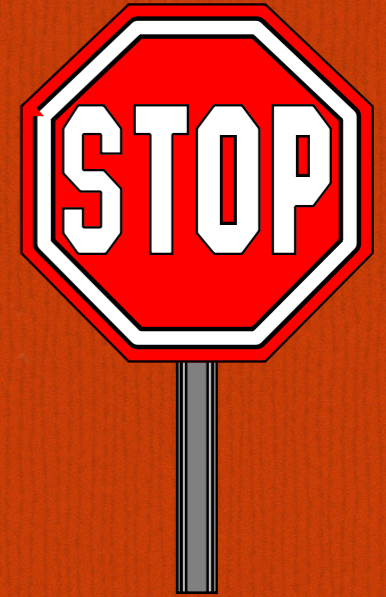
LOA-LOA



Loa-loa, Wuchereria bancrofti, mansonella,....



Parasitologie



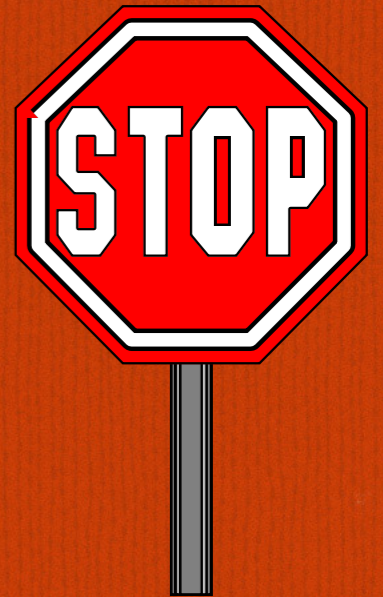
- Helminthiases
- Tropic or not Tropic ?
- Parfois pas évident de mettre en évidence le parasite incriminé —> Traitement anti-parasitaire d'épreuve (albendazole, flubendazole + ivermectine)
- En général, IgE augmentées





Allergies/atopies

Médicaments



- Asthme
- Atopies (eczéma, ...)
- Allergies, Rhinites, bigorneau
- Médicaments
Allopurinol, carbamazépine,
sulfamidés, phénobarbital, ...

Souvent, éosinophilie légère (<1500/ μ L)

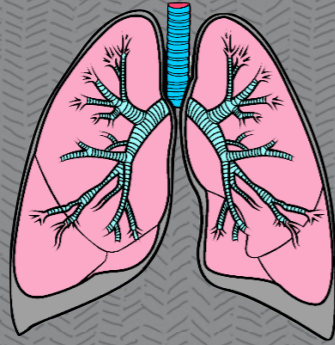
Remettons un peu d'ordre dans tout ça...





Médicaments

**Atopies
Allergies**

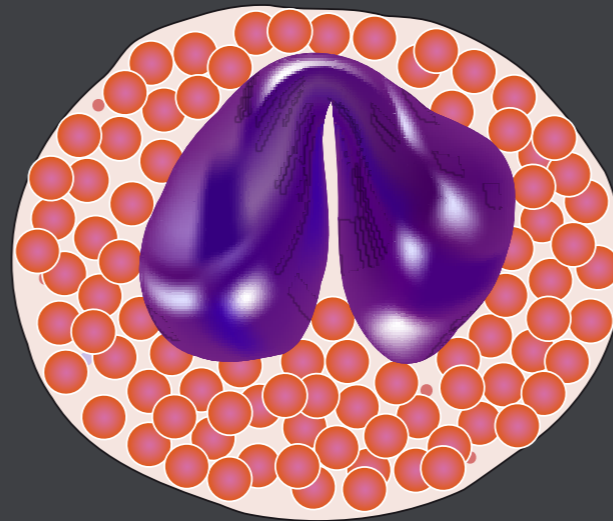


Helminthes

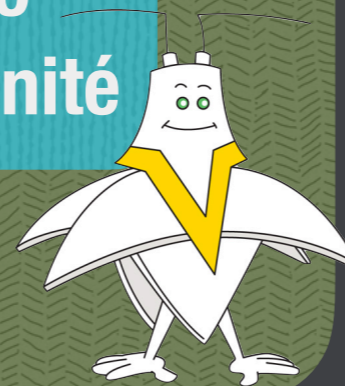


Autres

**Syndrome
Hyperéosinophilique**



**Auto-
immunité**



Hodgkin



**Lymphomes T
LAIT? Sézary?**

**LMA inv(16)
LMC, SMP**

FIP1L1-PGDFR

SHE

Syndrome Hyper Eosinophilique

Entité à part

Nouvelle classification par Eosinophilologues

- Eosinophilie sanguine** > 0,5 G/L
- Hyperéosinophilie (HE)**
 - > 1,5 G/L dans le sang à au moins 2 reprises
 - et/ou HE tissulaire définie par au moins 1 des critères
 - > 20% éosinophiles à la BOM (ANC)
 - Infiltrat étendu
 - Dépôts extra cellulaires significatifs de protéines cationiques d'éosinophile
- Syndrome hyperéosinophilique (SHE)**
 - HE sanguine et/ou tissulaire
 - Lésion ou dysfonction d'organe attribuable à l'HE tissulaire
 - Absence d'autre cause

**SHE Secondaires
Lymphoïdes**

Th2 anormaux sécrétant IL-5

SHE clonaux

- 1) Leucémie Eo dont PDGFR
- 2) Autres

**SHE idiopathiques
(50 à 70%)**

Eosinophilie
familiale

Syndromes de
chevauchement et
maladies à PNE
restreintes à un
organe

Prédominance masculine !

SHE clonaux

- 1) Leucémie Eo dont PDGFR
- 2) Autres

- Anomalies hémogramme
- Splénomégalie
- B12 augmentée, tryptase augmentée
- Corticorésistance des éosinophiles
- Ulcération des muqueuses



SHE clonaux



- Leucémie chronique à éosinophiles, le plus souvent avec réarrangement FIP1L1-PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, ...

Si corticorésistance...

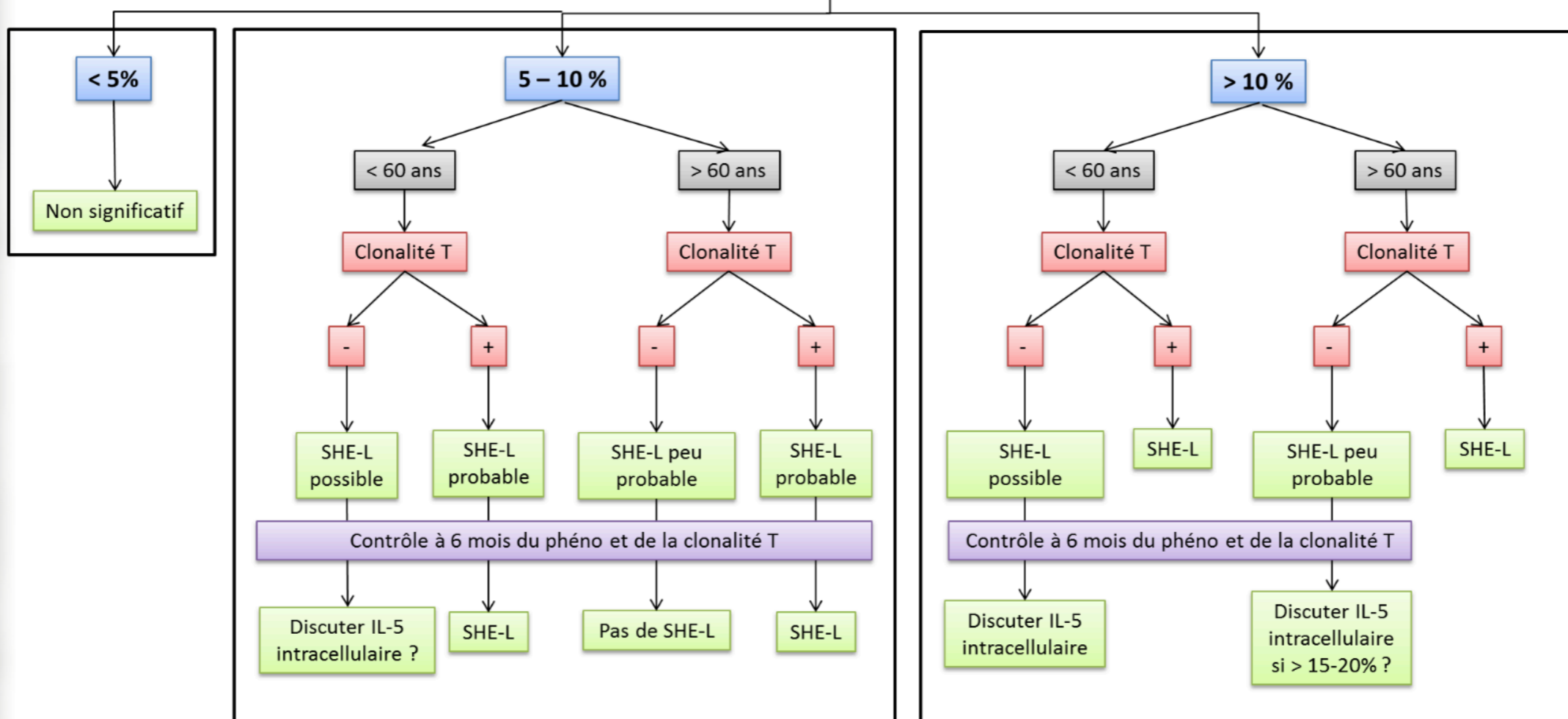
- JAK2 et BCR-ABL
- Recherche transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR α , RT-PCR
- Cytogénétique : 4q12 (PDGFR α), 5q33 (PDGFR β), 8q11 (FGFR1) ou 9p24 (JAK2)
- NGS ?

SHE Secondaires Lymphoïdes

Corticothérapie OK sur manifestations cliniques Eo

- Recherche Hodgkin, LNH-T épidermotropes, LAIT, ...**
- SHE « lymphoïdes » : éosinophilie secondaire à sécrétion d'IL-5 par un clone lymphocytaire T**
 - CD3-, CD4+**
 - CD3+, CD4+, CD7-**
 - CD3+, CD4-, CD8-, TCR $\alpha\beta$**

Atteintes cutanées, adénopathies, digestive, ...



Recherche clonalité T (10% en CMF CD3+CD4+CD7-)

Commentaires

des 3+4+7- sont présents chez le sujets sains (Reinhord, 94: n total =85 n par groupe non connu)	0- 14 ans	1,6 ±1,1% (0-5)
	19-59 ans	3,7 ±2,3 (0,5-9)
	60-90 ans	8,4 ±4,1 (3-19)

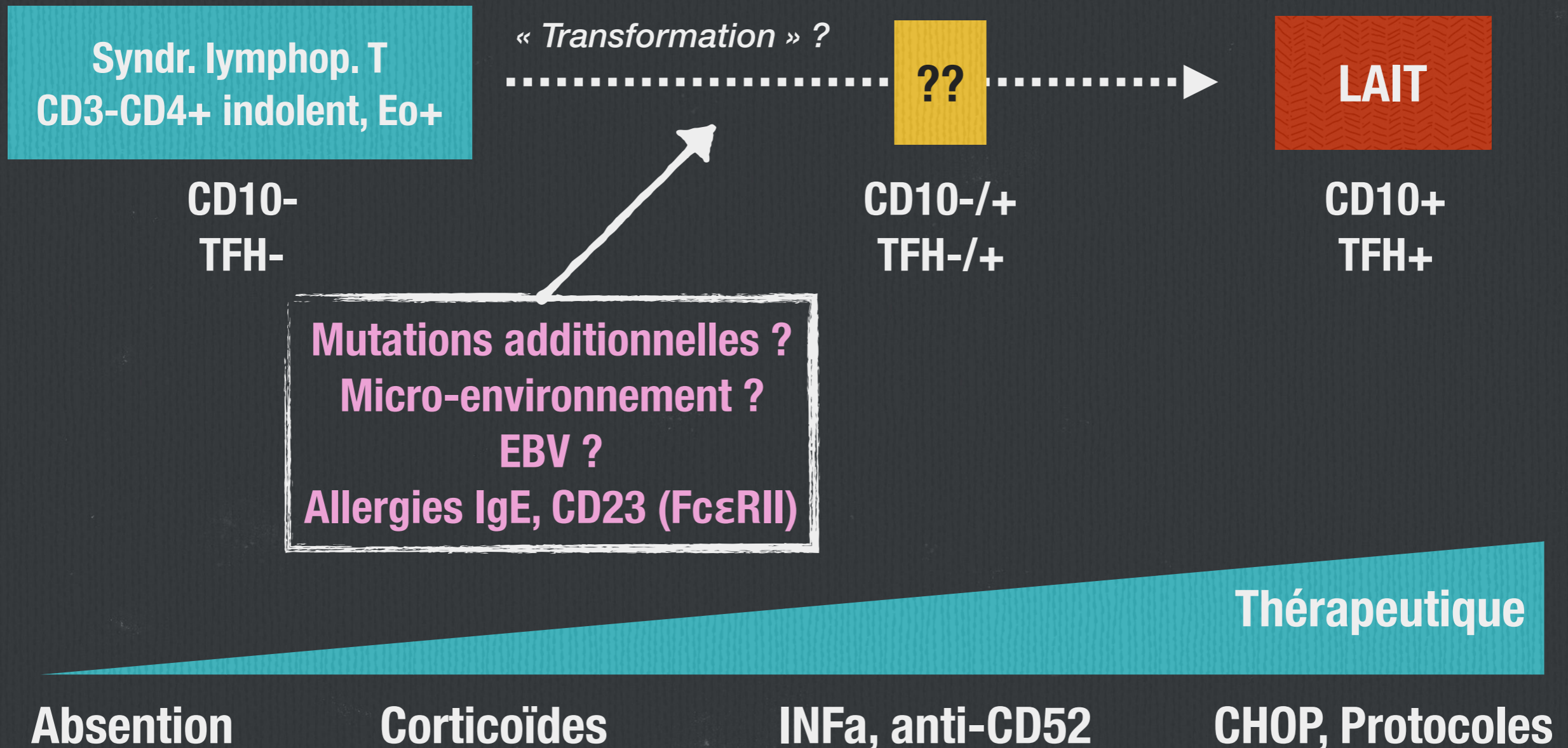
Pour les CD3-CD4+, la clonalité T est constamment positive si > 10%, variable pour < 10%. Donc une clonalité T négative pour un % > 10% => pas de population 3+4+7- clonale ?
Le contrôle de clonalité T doit retrouvé le même réarrangement pour être considéré comme significatif

Le diagnostic de SHE-L possible / probable doit tenir compte du tableau clinique (atteinte cutanée, hyperlgE, terrain atopique, corticodépendance, ...)
Le dosage intracellulaire d'IL-5 doit tenir compte du traitement en cours (corticoïdes => diminution ++ d'IL-5)

SHE-lymphoïde VS T angio-immunoblastique

D'après G Lefevre, CHRU Lille, CEREO

- CD10-, PD1-, CXCL13-
- Plus chronique, « indolent »



**SHE Secondaires
Lymphoïdes**

Th2 anormaux sécrétant IL-5

SHE clonaux

- 1) Leucémie Eo dont PDGFR
- 2) Autres

**SHE idiopathiques
(50 à 70%)**

Eosinophilie
familiale

Syndromes de
chevauchement et
maladies à PNE
restreintes à un
organe

Prédominance masculine !

Syndromes de chevauchement et maladies à PNE restreintes à 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

Et puis sinon

« Idiopathique »

WHO2016

- Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1 or with PCM1-JAK2.**
- Chronic eosinophilic leukemia not otherwise specified (NOS)**
- Lymphocyte-variant hypereosinophilia is an aberrant T-cell clone-driven reactive eosinophilia**
- SHE idiopathique, diagnostic d'exclusion**



Bon, on fait quoi ?

Approche pratique...

Causes les plus fréquentes

- Allergies, atopies, médicaments
- Parasitoses
- (Néoplasies)

Approche pratique

www.revmed.ch 2013

- **Recherche de l'étiologie**
- **Causes primaires (« clonales ») VS secondaires (stimulation cytokinique)**
- **Taux d'éosinophiles**

Tableau 1. Causes principales d'éosinophilie sanguine dans les pays occidentaux
(Adapté de réf.¹⁵).

Degrés d'éosinophilie sanguine	Causes principales	Causes rares
Léger (éosinophiles 0,6-1,5 G/l)	<ul style="list-style-type: none">• Rhinite allergique• Asthme• Dermatite atopique• Hypersensibilité médicamenteuse	<ul style="list-style-type: none">• Maladies inflammatoires systémiques• Néoplasies• Pneumopathies professionnelles• Helminthes
Modéré (éosinophiles 1,5-5 G/l)	<ul style="list-style-type: none">• Asthme• Hypersensibilité médicamenteuse• Helminthes• Syndrome pulmonaire éosinophilique	<ul style="list-style-type: none">• Maladies inflammatoires systémiques• Syndrome hyperéosinophilique idiopathique• Néoplasies
Sévère (éosinophiles >5 G/l)	<ul style="list-style-type: none">• Syndrome hyperéosinophilique idiopathique• Helminthes	<ul style="list-style-type: none">• Hypersensibilité médicamenteuse• Néoplasies

Hyperéosinophilie

<1500/ μ L

>1500/ μ L

Parasitoses

Cancers, hémopathies

Iatrogène

Autres

Atopies
Insuffisance surrénalienne
Parasitoses
(oxyure, Taenia, hydatidose)
Tuberculose
HCV
Connectivites

Cf tableaux

Hodgkin
Lymphomes T
Néoplasies myéloprolifératives
Leucémies aiguës
Néoplasies solides

Antibiotiques
Carbamazépine
Héparines
Allopurinol
AINS
Sulfamidés

HIV, HCV, HTLV1
Vascularites
Déficits immunitaires
Sarcoidose
Syndromes hyperéo

Principales causes d'hyperéosinophilie secondaire

Atopie

- Asthme
- Allergies diverses

Médicaments, y compris DRESS

- Bêtalactamines
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Allopurinol
- Sulfamides hypoglycémiants

Toxiques

- Huile toxique (Espagne)
- L-tryptophane

Parasitoses

- Helminthiases
- Téniasis
- Hydatidose
- Bilharzioses
- Filarioses

Dermatoses non allergiques

- Pemphigoïde bulleuse
- Mastocytose

Affections digestives

- Maladie de Whipple
- Maladie de Crohn

Affections pulmonaires

- Aspergillose bronchopulmonaire allergique
- Maladie de Carrington

Déficits immunitaires

- Syndrome de Wiskott-Aldrich
- Syndrome de Job-Buckley

Maladies systémiques

- Polyarthrite rhumatoïde
- Lupus érythémateux disséminé
- Polymyosite

- Fasciite à éosinophiles (Shulman)

- Angéite de Churg-Strauss
- Périartérite noueuse
- Maladie de Wegener
- Emboles de cristaux de cholestérol
- Syndrome de Wells
- Brûlures étendues
- Radiothérapie
- Insuffisance surrénale
- Splénectomie ou asplénie fonctionnelle
- GVH post-allogreffe médullaire
- Syndrome hyper-IgG4

Affections tumorales hématologiques ou solides

- Lymphome de Hodgkin
- Lymphomes T
- Cancers :
 - bronchopulmonaire,
 - utérin,
 - gastrique,
 - colique...

DRESS : *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* ; GVH : réaction du greffon contre l'hôte.



Urgences

Si risque d'aggravation systémique

- DRESS** (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndrome ») : hypersensibilité médicamenteuse (t°, éruptions, oedèmes, adénopathies, atteintes viscérales). Mortalité 10% ! —> Arrêt médicament, corticothérapie
- Invasion helminthique massive** (formes larvaires) : fièvre, dyspnée asthmatiforme avec infiltrat pulmonaire (syndrome de Loeffler) et signes cutanés (prurit, urticaire). Confirmation biologique difficile (séro négative ? recherche parasite neg).
- Vascularites systémiques** : Churg Strauss. ! Si asthme sévère, polypes nasaux, purpura vasculaire, néphropathie glomérulaire, neuropathie, ... —> protéinurie, IR, cardiomyopathie, manifestations GI sévères, atteinte SNC.
- Hémopathies d'évolution rapide**

Approche diagnostique

Un exemple parmi d'autres...

Refaire formule sanguine

Eosinophilie confirmée ? Quel est le taux absolu ?

Compléter anamnèse

- A. Anamnèse par système
- B. Médicaments et toxiques : traitements prescrits, sans prescription, médecine parallèle et compléments, stupéfiants
- C. Allergies
- D. Voyages
- E. Régimes particuliers
- F. Entourage

- A. Symptômes généraux (fièvre, perte pondérale), signes respiratoires, digestifs, cutanés.
- B. Identifier ceux potentiellement responsables d'une éosinophilie
Insister sur les médicaments pris de manière régulière (AINS, IPP, ...), vitamines, oligoéléments, phytothérapies, tisanes,...
- C. Rhino-conjonctivites, asthme, eczéma, ATCD réac médic, ...
- D. Voyages récents ou anciens : contact eaux douces, séjour forêt, aliments contaminés
- E. Consommation de viande ou de poisson cru ou mal cuit, cresson sauvage, ...
- F. Exposition à des animaux

Examen physique

Examiner la peau, muqueuses, tissus mous, recherche adénopathies, ...

Examens para-cliniques de base

- A. Exclure une dysfonction d'organes
- B. Recherche un syndrome inflammatoire
- C. Recherche de parasites
- D. Radiographie du thorax

- A. Tests hépatiques, fct rénale, sédiment, troponine
- B. CRP, IgE
- C. Sérologie helminthes (strongyloïdes, ... + tropiques si voyage en provenance d'une zone endémique)
- D. En cas de symptômes respiratoires

Examens complémentaire

Selon anamnèse et bilan de base
Recherche parasites dans les selles, urines, LBA, expecto
Biopsie tissulaire
CT ou IRM
Ponction-biopsie de moelle
Autres : ANCA, FAN, tryptase, FIP1L1-PDGFR

Thérapeutique

- Dépend de la cause (parasite ? ...)
- Corticostéroïdes (éosinophiles et lymphocytes T)
- Hydroxyurée
- Anti-IL-5

REVIEW ARTICLE

The consequences of not having eosinophils

G. J. Gleich¹, A. D. Klion², J. J. Lee³ & P. F. Weller⁴

¹University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT; ²National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD; ³Department of Biochemistry and Molecular Biology, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, AZ; ⁴Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

To cite this article: Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ, Weller PF. The consequences of not having eosinophils. *Allergy* 2013; **68**: 829–835.

« Et si on n'en avait pas ? »



« Ce ne serait pas trop grave... »

ated. Thus, data to the present suggest that reduction of eosinophils appears to have no characteristic ill effects on normal health, and monoclonal antibodies that deplete eosinophils have the potential to be widely employed in the treatment of eosinophil-associated diseases.

**Pas trop d'influence sur les personnes en bonne santé
PNE participent probablement de manière redondante à de nombreux phénomènes
d'homéostasie tissulaire.**

La simple abolition des PNE ne serait pas suffisante à induire une pathologie...

**—> Utilisation d'un thérapeutique ciblée :-)
Anti-IL-5 : très bien toléré**

CONCLUSION

- On est bien en Belgique :-) Profitez de la mer du Nord !**
- Cela part dans tous les sens**
- Recherche de la cause, anamnèse minutieuse. On ne traite pas une NFS !**
- Procéder par étapes si pas d'urgence, surveiller si atteinte cardiaque**
- Il reste énormément de questions sur le rôle précis des éosinophiles !**
- Bon courage ! :-)**