MaRIH

Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

Syndromes Hyperéosinophiliques

Guillaume LEFEVRE

Institut d'Immunologie et Immunologie Clinique – Médecine Interne

CEREO, Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques

Toulouse, 12 octobre 2018

Conflits d'Intérêts

-Investigateur principal (Lille) essais mepolizumab dans les SHE (GSK)

- Subventions recherches: GSK

- Soutien CEREO: Novartis, GSK

Journée MaRIH Occitanie

Hyperéosinophilie tissulaire et sanguine

PNE circulants (1%)

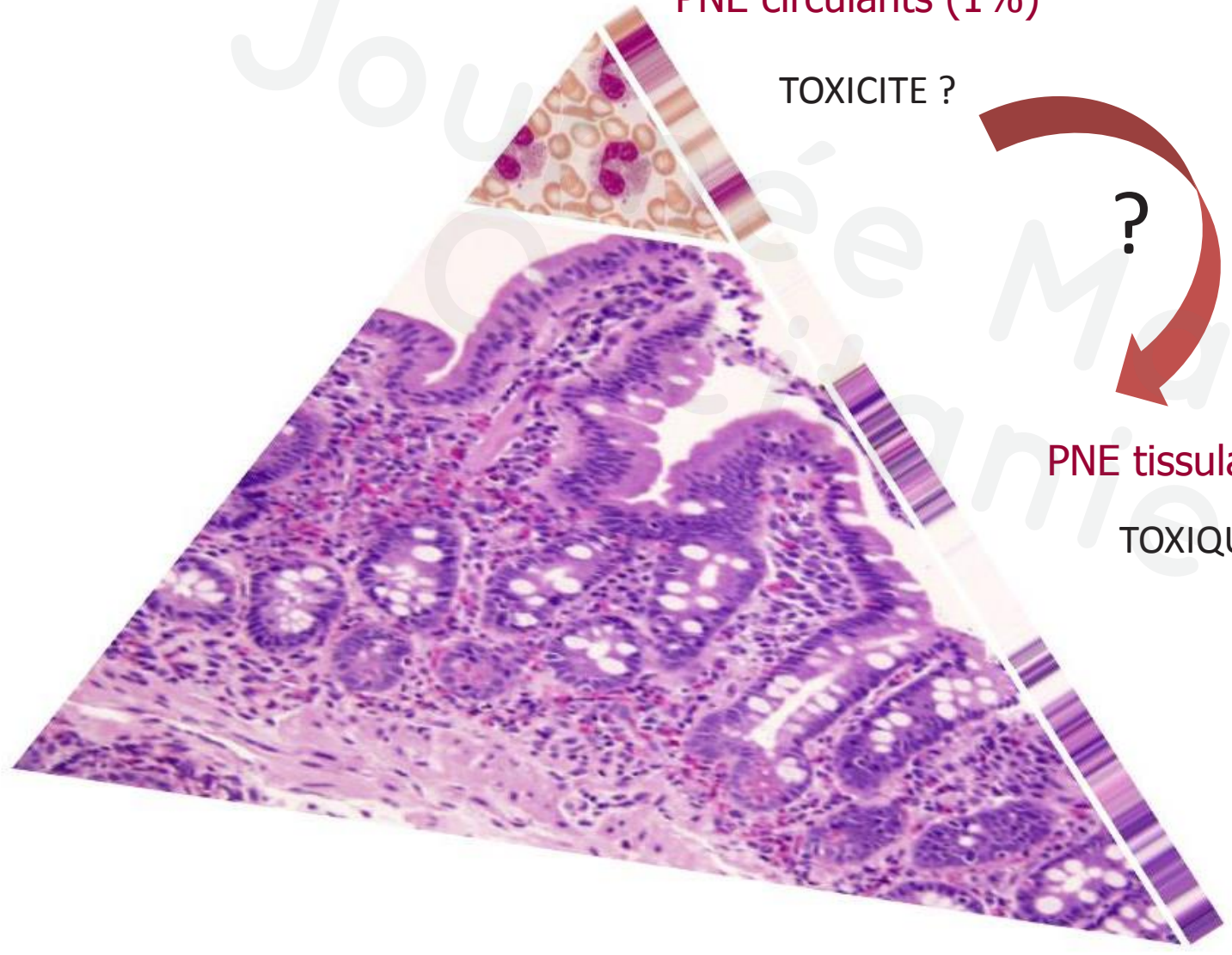
TOXICITE ?

?

PNE tissulaires 99%

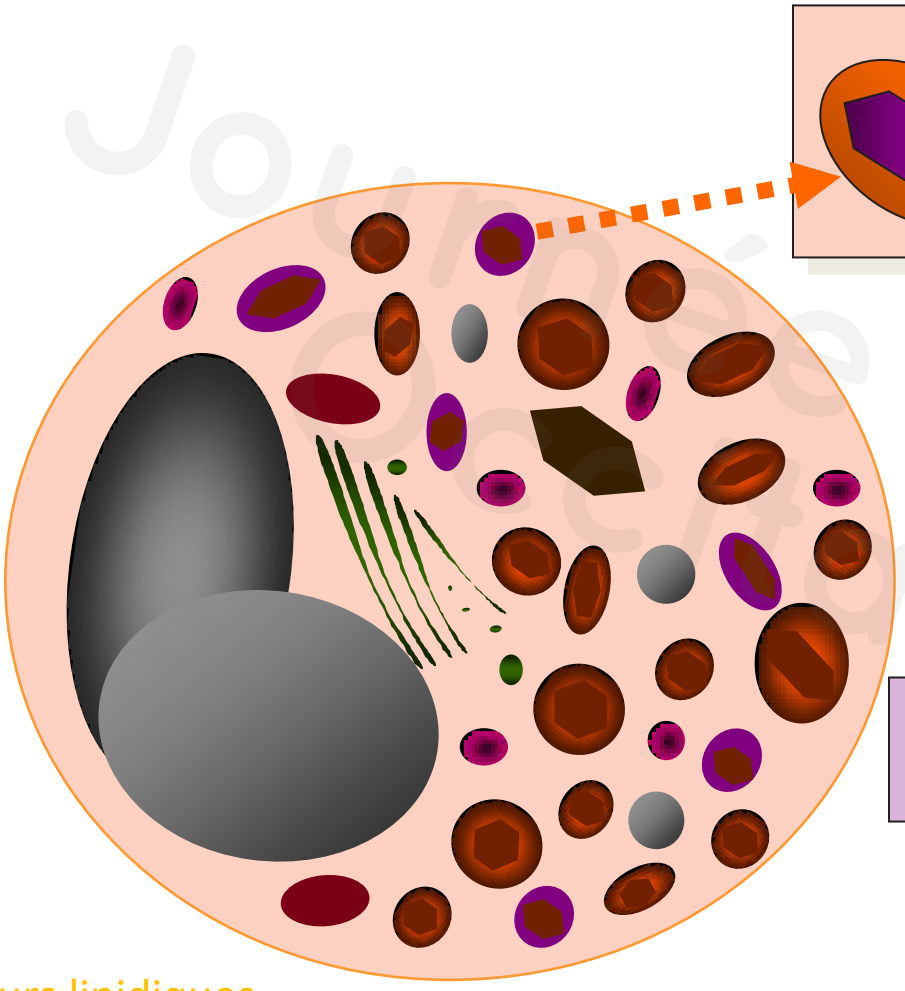
TOXIQUES

- Nombre
- Marqueurs de surface
- Protéines cationiques
- Chimiokines



Toxicité potentielle et non spécifique des PNE

Granules spécifiques



ECP
Eosinophil Cationic Protein

EDN
Eosinophil Derived Neurotoxin

EPO
Eosinophil Peroxydase

ENZYMES
Collagenase, βglycuronidase

MBP
Major Basic Protein

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

Métabolisme oxydatif
O2-; H2O2 ; O2.-

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

HE et SHE: DEFINITIONS

ENTITES	DEFINITIONS
Eosinophilie sanguine	**PNE > 0,5 G/L**
Hyperéosinophilie	**PNE > 1,5 G/L** X 2 a 1 mois d'intervalle **OU** **Eosinophilie tissulaire** - Eosinophilie jugée anormale par un pathologiste - Eosinophilie médullaire > 20% - Dépôts de protéines cationiques en IHC
Syndrome hyperéosinophilique	**Hyperéosinophilie** **ET** **Atteinte d'organe(s) liée aux éosinophiles** Exclusion d'autres maladies responsables de l'atteinte d'organe
Maladies à éosinophiles restreintes à un organe	Hyperéosinophilie ET Atteinte mono-organe liée aux éosinophiles

Valent, JACI 2012

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE HYPEREOSINOPHILIE

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Ne jamais négliger une HE > 1000/mm^3, même asymptomatique

ETIOLOGIQUE

Causes fréquentes

Médicaments

Parasites, virus

Cancers et hémopathies malignes

Causes plus rares

Maladies systémiques inflammatoires

Maladies spécifiques d'organes

Syndromes hyperéosinophiliques

RETENTISSEMENT

Rechercher une infiltration tissulaire de PNE

Journée MaRIH Occitanie

HYPEREOSINOPHILIE et MEDICAMENTS

- **Y penser devant toute HE:**
  - même ancienne, même élevée, même asymptomatique (50%)
  - HE survenant en cours d'hospitalisation (ATB +++)

- **Cause fréquente:** étude systématique de 3233 cas d'HyperEo >0.7 G/L => **8.5% d'HE iatrogènes** *Ramirez, Br J Clin Pharm 2017*

- **Parfois grave: DRESS** (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms): Fièvre (J11), HyperEo (J21), exanthème (J23) *Ramirez, Br J Clin Pharm 2017*

Qq ex:

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

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

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

MaRIH
Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

HYPEREOSINOPHILIE et PARASITOSES

- **Helminthiases seulement:**
  - **Autochtones:** toxocarose, Taenia, oxyurose, distomatose, trichinose
  - **Endémiques:** anguillulose, bilharziose, filarioses

- **Sérologies** toxocarose +++, distomatose, trichinose selon contexte

- **Interrogatoire** (animaux, extériorisation ?)**, examen parasitologique des selles**

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

HYPEREOSINOPHILIE et CANCER

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

- **Hémopathies myéloïdes:**
  - LMC, Vaquez, TE, Myelofibrose, Myélodysplasies

- **Néoplasies solides**
  - Carcinomes bronchiques ou digestifs +++
  - Sein, prostate, … tous ?

Journée MaRIH Occitanie

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

Insuffisance Surrénale
Atopie (rhinite, asthme, DA)
Oxyure, Tænia
Maladie cœliaque
Allergie alimentaires
Œsophagite à PNE

Helminthes (toxocarose)
GEPA (Churg-Strauss)
Hypersensibilité Med
SHE

ABPA, Polypose NS
Maladies inflammatoires systémiques (Schulman, GPA, IgG4)
Cancers, hémopathies
Maladies restreintes à 1 organe

MaRIH
Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

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

- **Interrogatoire:** médicaments, voyages
- **Parasitoses:**
  - Bilan parasitaire orienté et sérologies parasitoses autochtones
  - **Traitement anti-parasitaire d'épreuve +++** (albendazole 800 mg/j x14j + ivermectine + praziquantel 40 mg/kg)
- **Sérologie HTLV1** si originaire zone endémique
- **Hémopathie / Cancer:**
  - **Bien regarder le reste de la NFS (!)**
  - **Scanner TAP**
  - **Autres explorations** selon clinique et FDR perso / familiaux

Enquête négative: syndrome hyperéosinophilique

Journée MaRIH Occitanie

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE HYPEREOSINOPHILIE

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

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

ETIOLOGIQUE

Causes fréquentes

Médicaments

Parasites, virus

Cancers et hémopathies malignes

Causes plus rares

Maladies systémiques inflammatoires

Maladies spécifiques d'organes

Syndromes hyperéosinophiliques

RETENTISSEMENT

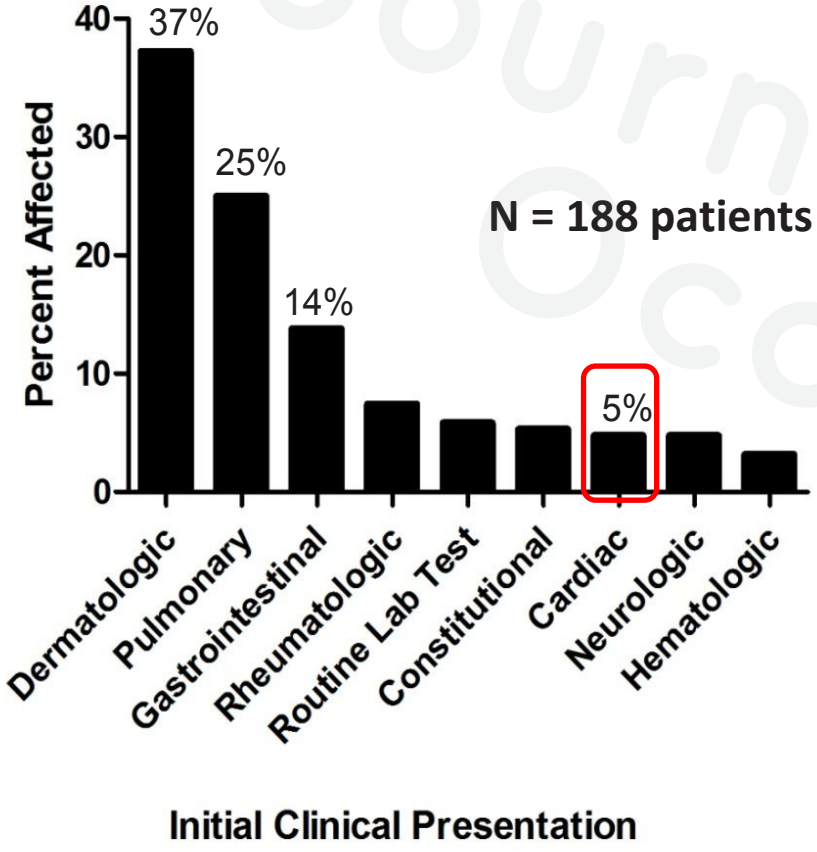
Rechercher une infiltration tissulaire de PNE

- Cœur
- Poumons
- Peau
- Tube digestif
- Système nerveux central et/ou périphérique

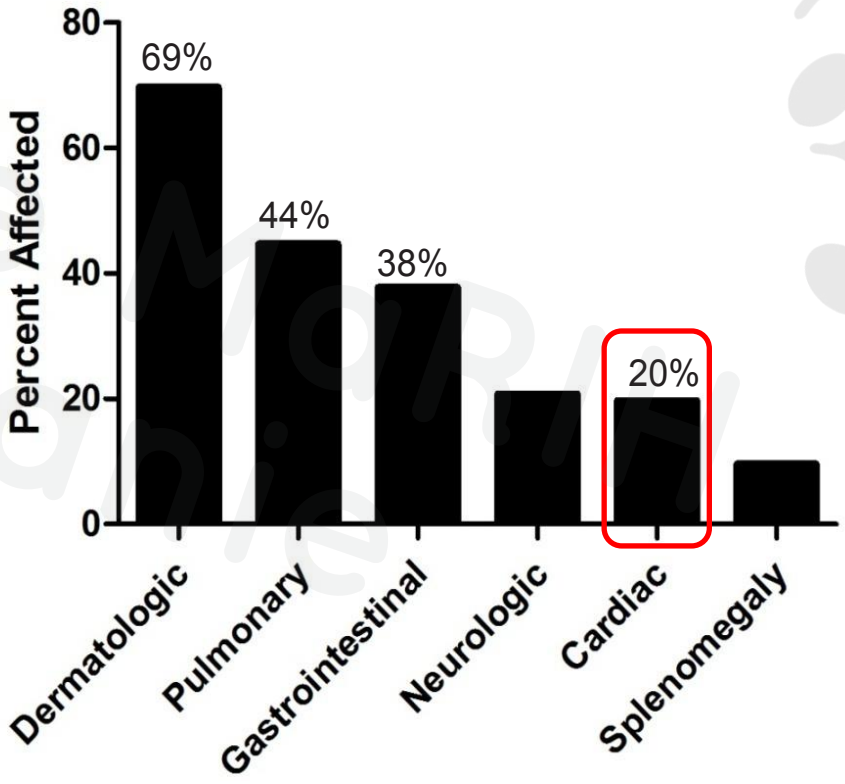
Journée Occitanie MaRIH

LES SYNDROMES HYPEREOSINOPHILIQUES: MANIFESTATIONS CLINIQUES

Sex-Ratio 1♀ / 1♂



Initial Clinical Presentation



Subsequent Clinical Manifestation

Ogbogu et al, J Allergy Clin Immunol 2009 ;124 :1319-25

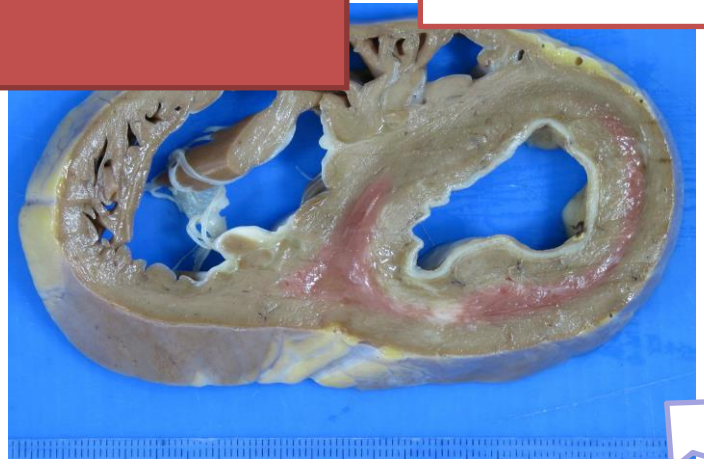
LES SYNDROMES HYPEREOSINOPHILIQUES: MANIFESTATIONS CARDIAQUES ET VASCULAIRES

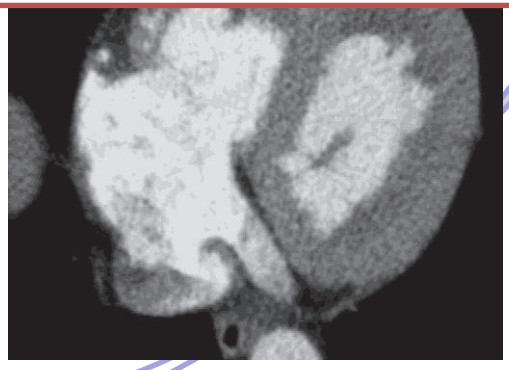
- Valvulopathies (IM)
- Myocardite à Eo
- Coronarospasme

Dépistage des atteintes cardiaques EN PRATIQUE

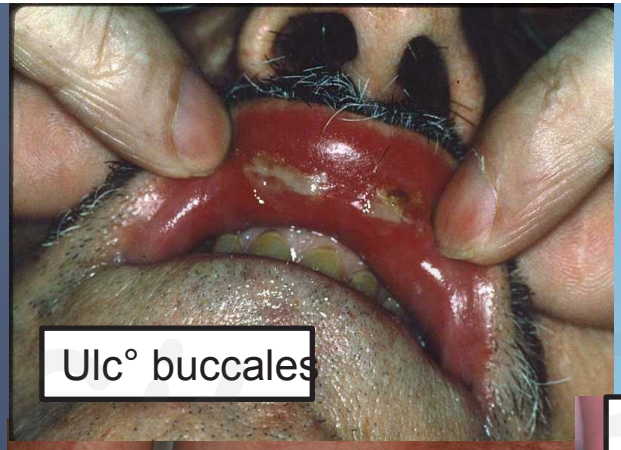
Au diagnostic: ECG, tropo, ETT
+ IRM si moindre doute

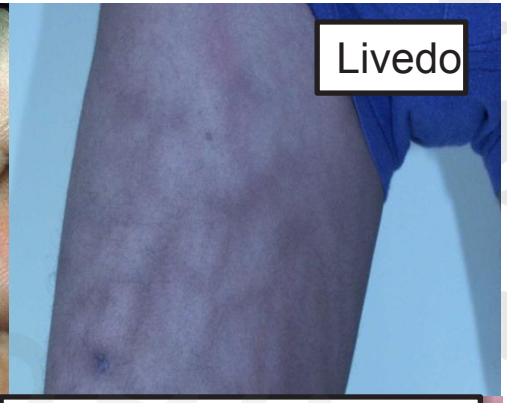
Suivi annuel si hyperEo persistante
ECG, tropo, ETT





LES SYNDROMES HYPEREOSINOPHILIQUES: MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES





LES SYNDROMES HYPEREOSINOPHILIQUES: MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

Angioedèmes épisodiques,
+ hyperIgM = sd de Gleich

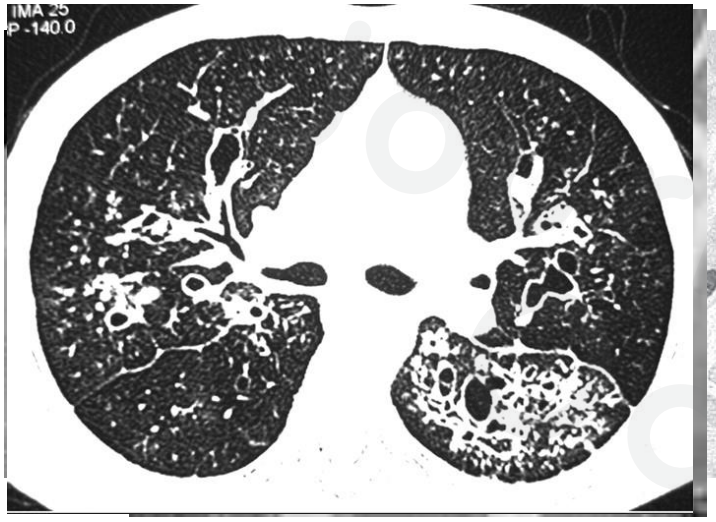
Angioedèmes fixes .

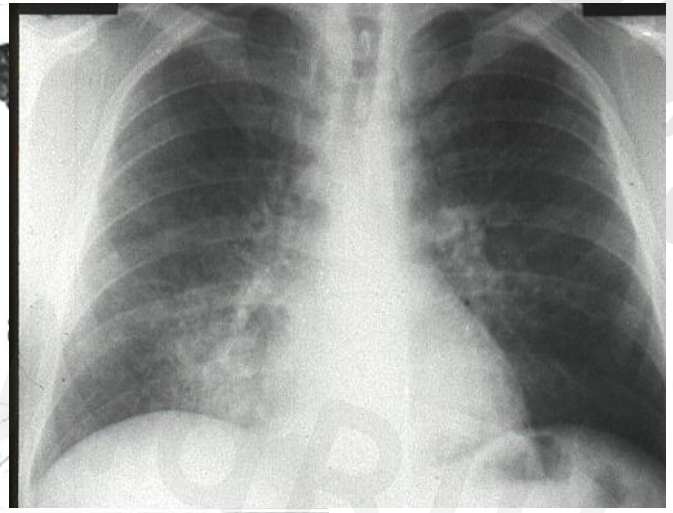
Visages, extrêmités
Douleurs abdominales
Diarrhées
Corticosensibles

LES SYNDROMES HYPEREOSINOPHILIQUES: MANIFESTATIONS CLINIQUES

- Oesophagite à éosino
- Gastro-entérite à éosino ++
  - Muqueuse: douleur abdo, diarrhées
  - Musculeuse: sd sub-occlusif
  - Séreuse: ascite à éosinophiles
- DI abdo et diarrhée aiguë: angioedème ?

LES SYNDROMES HYPEREOSINOPHILIQUES: MANIFESTATIONS PULMONAIRES





ASTHME EOSINOPHILE

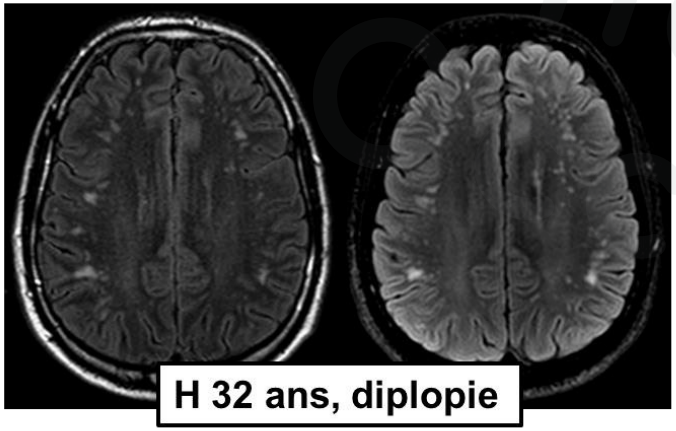
- EGPA / Churg et Strauss ?
- ABPA ?
- Triade de Widal ?
- « Bronchite à éosinophiles »

POUMON EOSINOPHILE

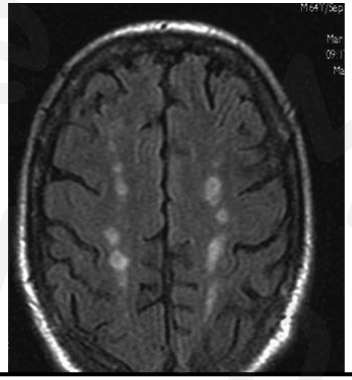
- Pneumopathie d'HS ?
- Parasitoses ?
- EGPA / Churg et Strauss ?
- Pneumopathie chronique à Eo

LES SYNDROMES HYPEREOSINOPHILIQUES: MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES

- Encéphalopathie, vascularite cérébrale, méningite…
- Nerfs crâniens
- AVC : ! thrombus intracardiaque ! Anévrysmes TSA



H 32 ans, diplopie



H 65 ans, SHE-M, sd confusionnel

F 52ans, 0 symptôme (SHE L)

F 46 ans (SHE-I, atteinte III, V, VI G (*Battinetti 07*)

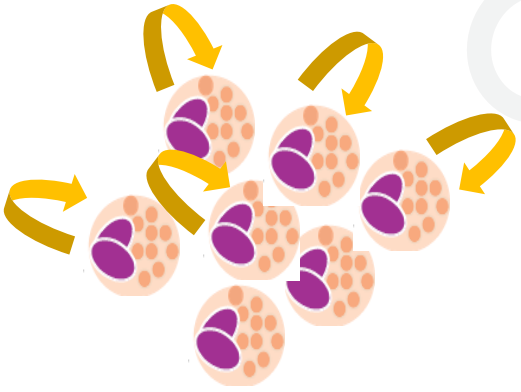
LES SYNDROMES HYPEREOSINOPHILIQUES: MANIFESTATIONS CLINIQUES

- Mais encore...
  - **Vascularite à éosinophiles**
  - **Thromboses veineuses**
  - **Atteinte système nerveux périphérique** (polyneuropathie distale, multinévrite)
  - **Cystite à éosinophiles**
  - **Mastite à éosinophiles**

Journée MaRIH Occitanie

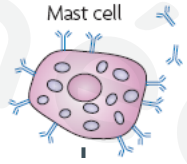
MECANISMES DES HYPEREOSINOPHILIES

EOSINOPHILIES « CLONALES » (<10%)



- Leucémies chroniques à PNE
- SMP
- SMD

EOSINOPHILIES « REACTIONELLES » (<10%)



- Cel epith.
- CMN

TARC
TSLP

IL4-13
↗ IL-33, IL-25

IL-5

Th2 physio

IL-5

IL-5

IL-5

Eotaxine

ICL2

Cellules tumorales

Th2 CD3-CD4+

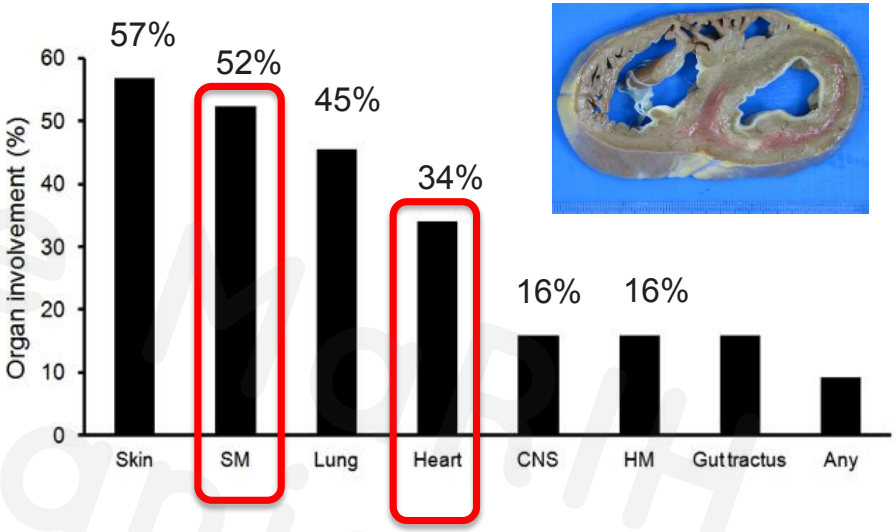
EOSINOPHILIES IDIOPATHIQUES (80%)

CARACTERISATION PHENOTYPIQUE DES LCE FP+

Epidémio:

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

Clinique: fibrose endomyocardique, SM, muqueuses



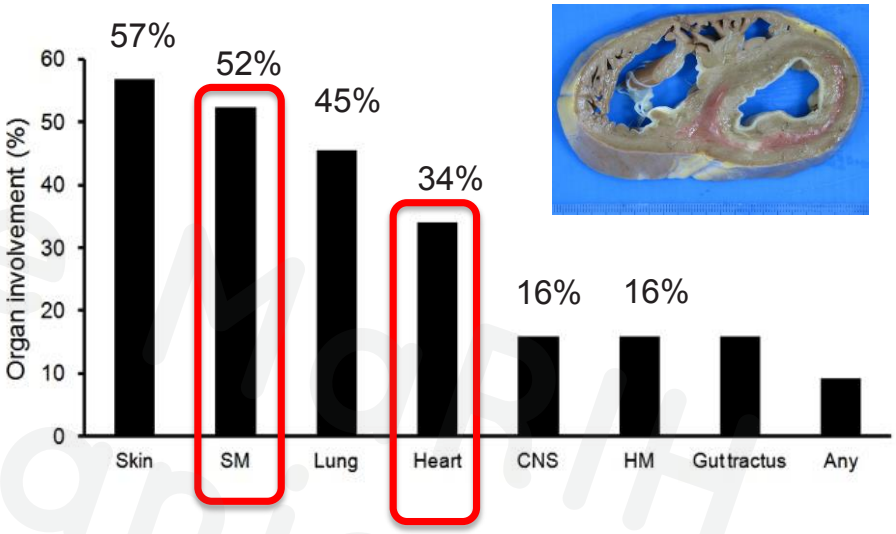
Legrand F, Réseau Eosino, Medicine 2013
Couteau-Chardon A (DES 2016)

CARACTERISATION PHENOTYPIQUE DES LCE FP+

Epidémio:

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

Clinique: fibrose endomyocardique, SM, muqueuses



Biologie:

- B12 et/ou tryptase ↑
- Cytopénies

Traitement:

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

Legrand F, Réseau Eosino, Medicine 2013
Couteau-Chardon A (DES 2016)

CLASSIFICATION MOLECULAIRE DES EOSINOPHILIES CLONALES

P. Valent, JACI, 2012

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

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

Néoplasie myéloïde définies OMS avec HE

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

Néoplasie myéloïde sans anomalie génétique récurrente

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

Eosinophilies clonales
EN PRATIQUE

HyperEo > 1.5 G/L confirmée et Autres causes éliminées

Sujet masculin
et corticorésistance, ou corticosensibilité NC → **F/P (RT-PCR)**

Journée MaRIH Occitanie

Eosinophilies clonales
EN PRATIQUE

HyperEo > 1.5 G/L confirmée et Autres causes éliminées

Sujet masculin
et corticorésistance, ou corticosensibilité NC

→ **F/P (RT-PCR)**

Autres éléments d'orientation

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

→ **F/P (RT-PCR)**

(-)

JAK 2
+/- Calréticuline si thrombocytose

(-)

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

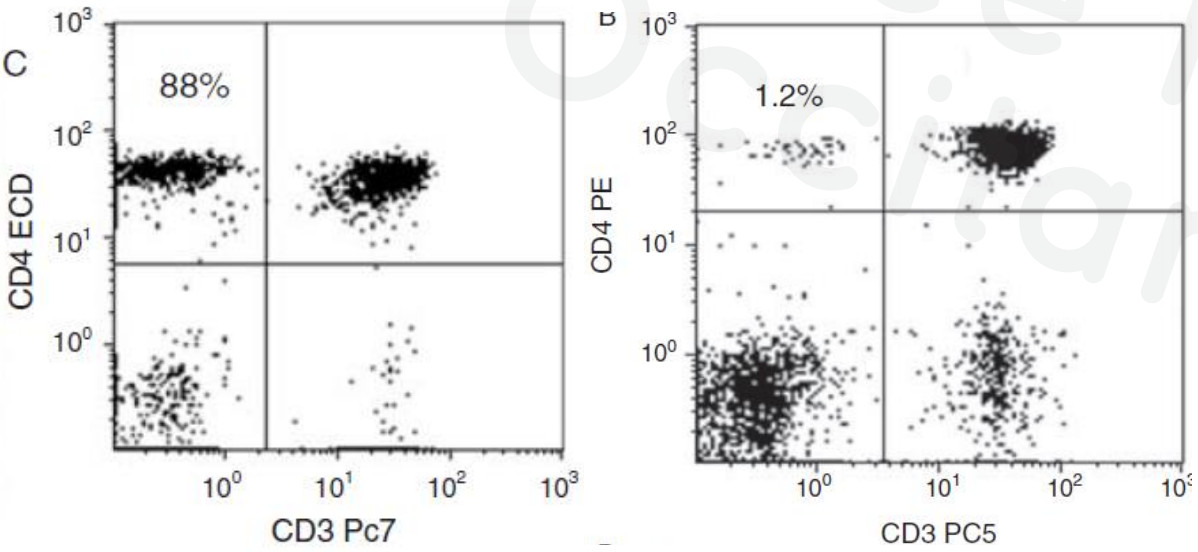
(-)

Bilan mutationnel NGS

Journée MaRIH Occitanie

SHE LYMPHOIDES

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



Diagnostic = CMF
(et non le TCR en BM)

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

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

Cogan, NEJM, 1994 ; Roufosse Immunol Allergy Clin North Am 2007 ; Lefèvre Medicine 2014 ; Lefèvre Haematologica 2015

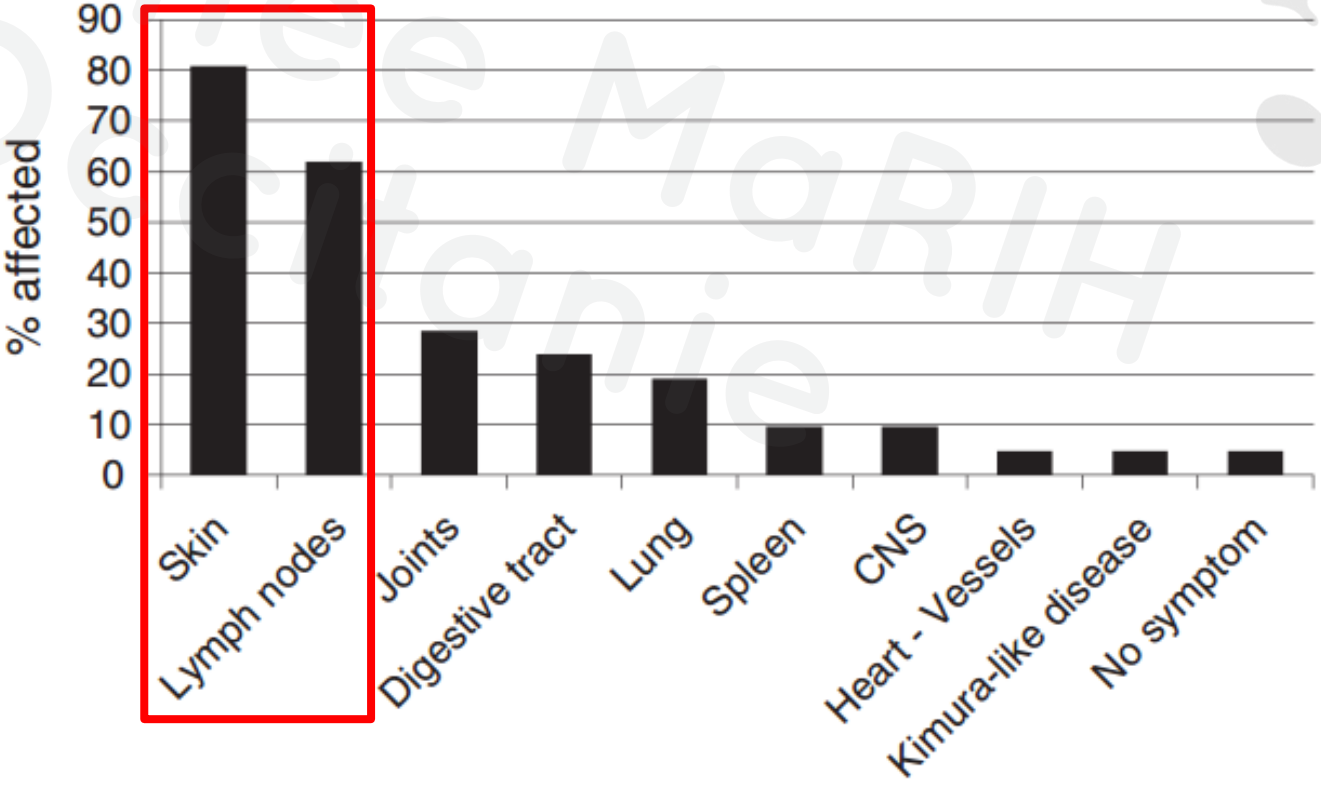
LE SHE LYMPHOIDE CD3-CD4+

The Lymphoid Variant of Hypereosinophilic Syndrome

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

(*Medicine* 2014;93: 255–266)

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



LE SHE LYMPHOIDE CD3-CD4+

- **Le « SHE-L CD3-CD4+ » remplit les critères d'un syndrome lymphoprolifératif T périphérique indolent, avec hyperéosinophilie secondaire**
  - **Clone lymphocytaire circulant et tissulaire**
  - **Critères histopathologiques et immunophénotypiques homogènes,** « LAI-like », mais TFH-
  - **Chronique, indolent > 20 ans**
  - **Risque d'évolution vers un lymphome agressif de type LAI**

- **Mécanismes transformation en LAI :**
  - Mutation et/ou activation STAT3?
  - EBV ?
  - Autre mutation ?

Lefevre, Haematologica, 2014

SHE d'origine lymphoïde
EN PRATIQUE

- **Diagnostic de SHE: à chercher systématiquement**
  - Phénotypage lymphocytaire (gold-standard) « sensibilisé »
  - Clonalité T pour conforter et connaître le clone
  - IL-5 intracellulaire si doute sur petite population

- **Bilan d'extension:**
  - TDM TAP, +/- TEP
  - Biopsies cutanées ou ganglionnaires: diagnostic différentiel avec lymphome T (attention clonalité T positive dans les 2 cas)

- **Suivi:**
  - Phéno / 6 mois
  - Biopsie et phéno au moindre doute sur évolution

Journée MaRIH Occitanie

Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations

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

JACI 2015

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

ON NE TRAITE PAS UNE NFS

LES SHE EN 2018: QUELS TRAITEMENTS?

HE inexpliquées, non clonales

- Abstention
- Surveillance cardiaque annuelle

HE et HES clonaux

FIP1L1-PDGFRA+
Autres PDGFRA+
PDGFRB+

Imatinib 100 mg/j
(200 à 400mg si réponse partielle)
Tentative d'arrêt?

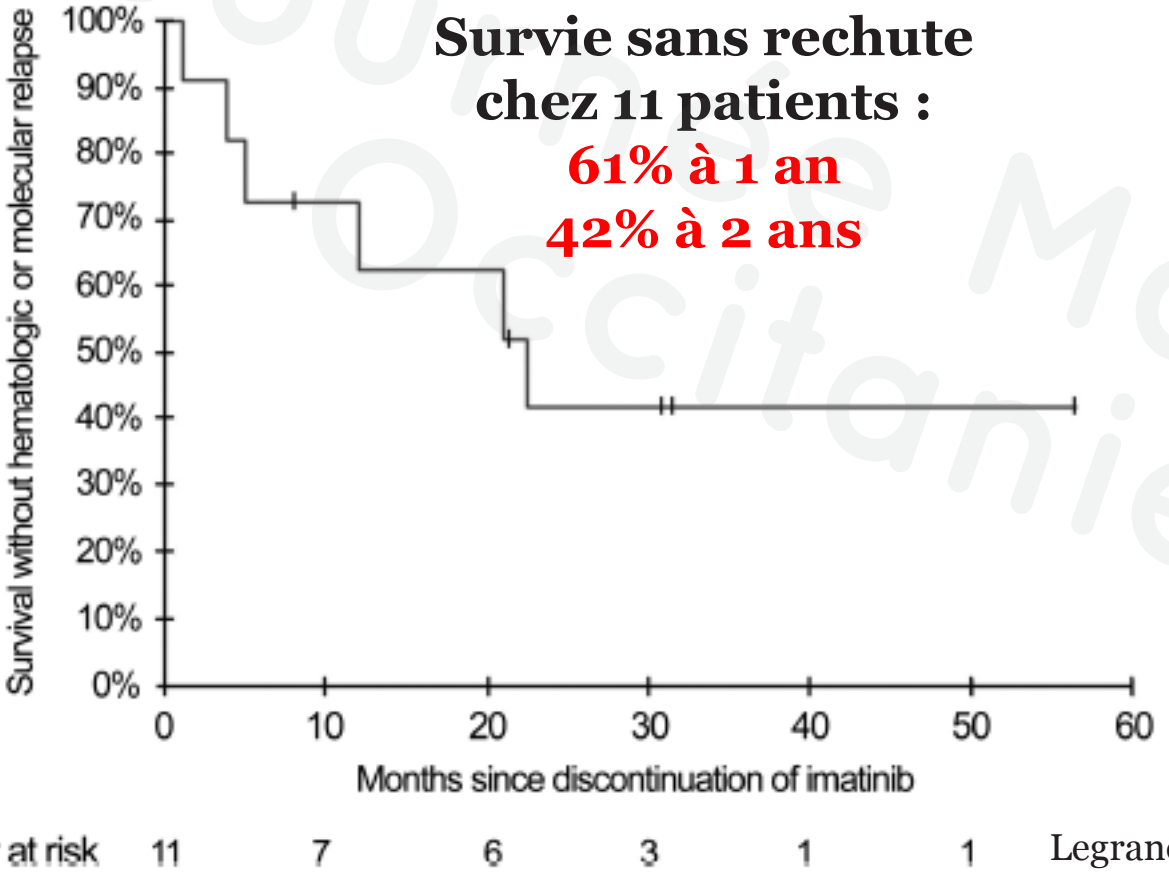
PCM1-JAK2 t(8;9)

Ruxolitinib

LCE-NOS

NON CODIFIÉ
1. Corticoïdes (échec)
2. **Imatinib et/ou Hydrea** +/- IFN α

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



Survie sans rechute chez 11 patients :

61% à 1 an

42% à 2 ans

Legrand, Réseau Eosino, Medicine 2013

Klion Blood 2007

Metzregoth EHA 2015

LES SHE EN 2018: QUELS TRAITEMENTS?

HE inexpliquées, non clonales

- Abstention
- Surveillance cardiaque annuelle

HE et HES clonaux

FIP1L1-PDGFRA+
Autres PDGFRA+
PDGFRB+

Imatinib 100 mg/j
(200 à 400mg si réponse partielle)
Tentative d'arrêt?

PCM1-JAK2 t(8;9)

Ruxolitinib

LCE-NOS

NON CODIFIÉ
1. Corticoïdes (échec)
2. **Imatinib et/ou Hydrea**
   +/- IFN α, ou nvx ITK

HES lymphoïdes

1ère ligne: Corticoïdes si symptomatique
2ème ligne : peg-INF α, Ciclosporine
3ème ligne: Anti IL-5/IL-5R (protocole, ATU)

LES SHE EN 2018: QUELS TRAITEMENTS?

SHE idiopathiques

Selon le profil évolutif

Corticothérapie, décroissance progressive, pas de rechute

Corticothérapie en cures courtes, Corticothérapie au long cours si crises trop fréquentes. Voir « C » si besoin d'épargne

Corticothérapie au long cours
Epargne cortisonique, « au choix »:

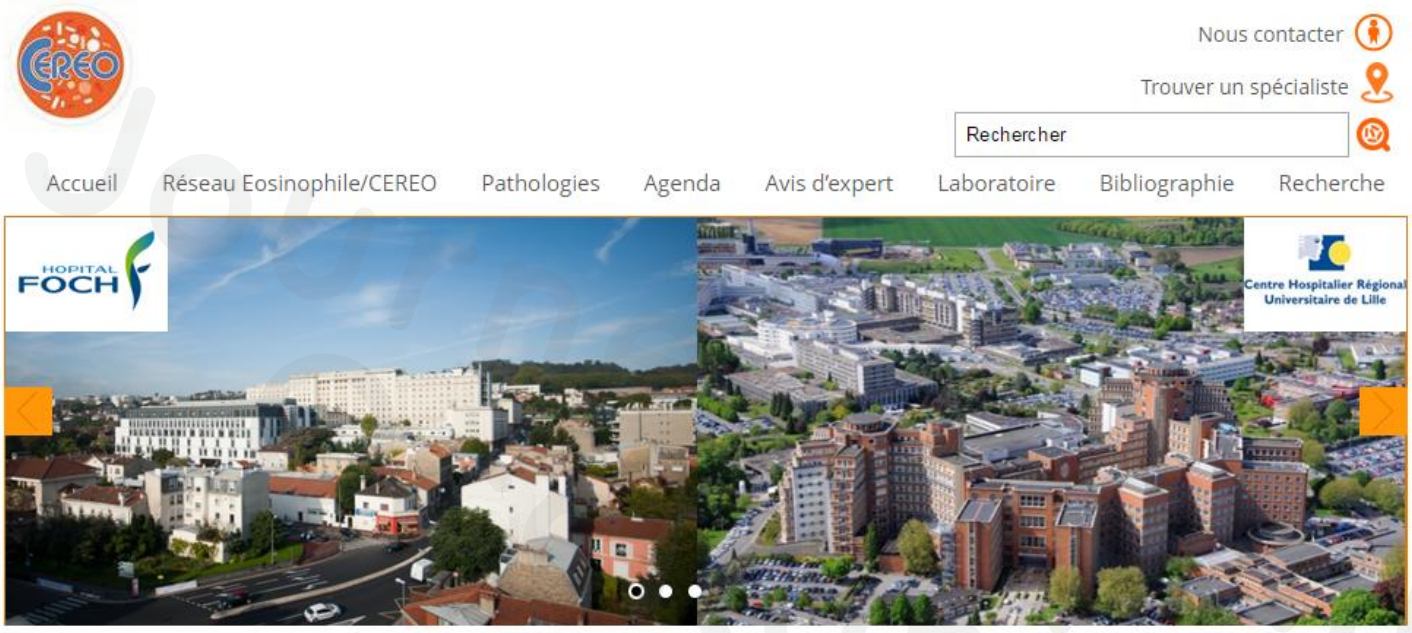
- Peg IFNα
- Hydrea
- Ciclosporine
- Anti-IL5 (ATU, protocole)

Journée Occitanie Mars

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

- ✓ NPO les causes classiques +++
- ✓ Progrès majeurs dans la compréhension des pathologies à éosinophiles
  - × Formes clonales
  - × Formes réactionnelles-lymphoïdes
- ✓ Avancées thérapeutiques majeures: imatinib dans les formes clonales
- ✓ Identification de profils évolutifs différents – stratégies thérapeutiques différentes: projet de cohorte nationale COHESion
- ✓ Nouvelles thérapies ciblées anti PNE: Eotaxine, CCR3, TSLP, IL4-IL-13, IL5, IL5-R….

www.cereo.fr



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

Demande d'avis, agenda et inscription RCP nationale

Envoi prélévements au CHRU Lille

Projets recherche

Remerciements

MARIH +++

Centres CEREO de Foch et Lille
Centres de compétence Annecy (Dr Morati), Bordeaux (Pr Viallard), Strasbourg (Pr Martin), Nantes (Pr Hamidou), Marseille (Pr Schleinitz)
Tous les médecins correspondants du CEREO – Réseau Eosinophile

Merci pour votre attention !

Centres de référence maladies rares

APLASIE MEDULLAIRE centre de référence

cnr-mat

CEREVANCE cytopénies auto-immunes de l'enfant

HISTIOCYTOSES Centre de Référence Maladies Rares

CEREO

Centre national de référence Amylose AL & autres maladies par dépôts d'immunoglobulines monoclonales

CEREMAST

CEREDIH

CeReCAI Centre de Référence Cytopénies Auto-immunes de l'Adulte

centre de référence maladies rares CASTLEMAN

Créak

CNR Neutropénies chroniques

MaRIH

Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques

Associations de patients

AFMBD

Association Française contre l'Amylose

AMAPTI Tous unis pour avancer

Sociétés savantes

Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie cellulaire

aviesan alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé

SNFMI société nationale française de médecine interne

SHIP

sfh Société Française d'Hématologie

SFI

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

filière de santé maladies rares

Reconnue par le Ministère de la Santé

O-CYTO.ORG

ASSOCIATION DE PATIENTS DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

AFMF Association Française de la Maladie de Fanconi

AMSAO

www.marih.fr - contact@marih.fr