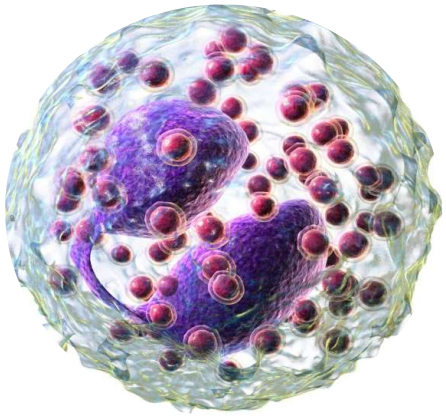
« TOUT SAVOIR » SUR LES HYPERÉOSINOPHILIES



Jean Emmanuel KAHN

Médecine Interne, Hôpital Ambroise Paré
Université Paris Saclay, France

CEREO, Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques
Hôpital Foch

CONFLITS D'INTERETS

- Investigateur dans 4 études mepolizumab (4 dans le SHE, 2 dans la GEPA, GSK) , 1 étude Benralizumab (SHE, AZ)
- Expert pour GSK, AZ
- Frais de Congres GSK
- Subventions recherches pour le CEREO: Novartis, GSK, ASTRA ZENACA

QUELQUES DEFINITIONS

Éosinophilie sanguine	**0,5 G/L < PNE < 1,5 G/L**
Hyperéosinophilie (HE)	**PNE> 1,5 G/L à deux reprises à un mois d'intervalle OU Eosinophilie tissulaire** définie par: - Infiltrat médullaire >20% - Infiltrat médullaire jugé extensif par le pathologiste - Dépôts de granules des éosinophiles
Atteinte d'organe attribuable aux éosinophiles	**Dysfonction d'organe imputable à la toxicité des éosinophiles** = Documentation histologique OU - Fibrose - Thrombose - Atteinte cutanée associée - Atteinte neurologique associée - Autre
Syndrome hyperéosinophilique (SHE)	**Hyperéosinophilie sanguine** ET **Atteinte ou dysfonction d'organe attribuable aux éosinophiles** ET **Exclusion des autres causes pouvant mener à l'atteinte d'organe**

Valent, *J Allergy Clin Immunol* 2012

CAS PARTICULIERS DES « EOSINOPHILIES »

= éosinophiles entre 500 et 1500/mm^3

- Interrogatoire et examen clinique complet normaux
- Quels traitements ?
- « Est-ce que vous vous grattez les fesses » ? « Et vos enfants » ?
- Antécédent de rhinite, asthme, eczéma ?

Atopie → On s'arrête la

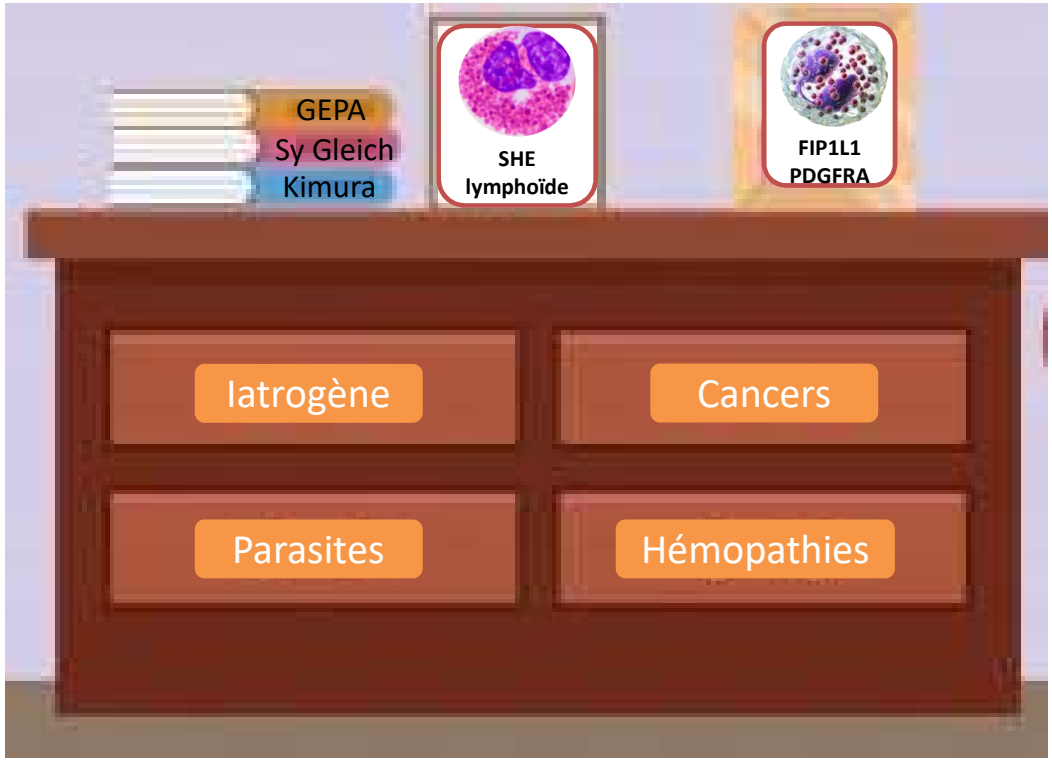
Les fesses → Flubendazole

Aucun point d'appel → On surveille

Caractère récent de l'éosinophilie
1000 à 1500/mm3
Sujets âgés
Le moindre symptôme

EN FAIT, QUELS DIAGNOSTICS A NE PAS LOUPER DEVANT UNE HE ?

= éosinophiles > 1500/mm³



EN FAIT, QUELS DIAGNOSTICS A NE PAS LOUPER DEVANT UNE HE ?

= éosinophiles > 1500/mm³

Iatrogène	Parasites	Hémopathies	Cancers solides
Médicaments PDCI HBPM, AVK AINS DIalyse	Toxocarose Distomatose Trichinose Anisakiase Ascaridiose	Hodgkin LAI-T et LNH-T Sézary/MF Déficits imm.	Poumons Digestifs Tous les cancers Et Inh PCI…

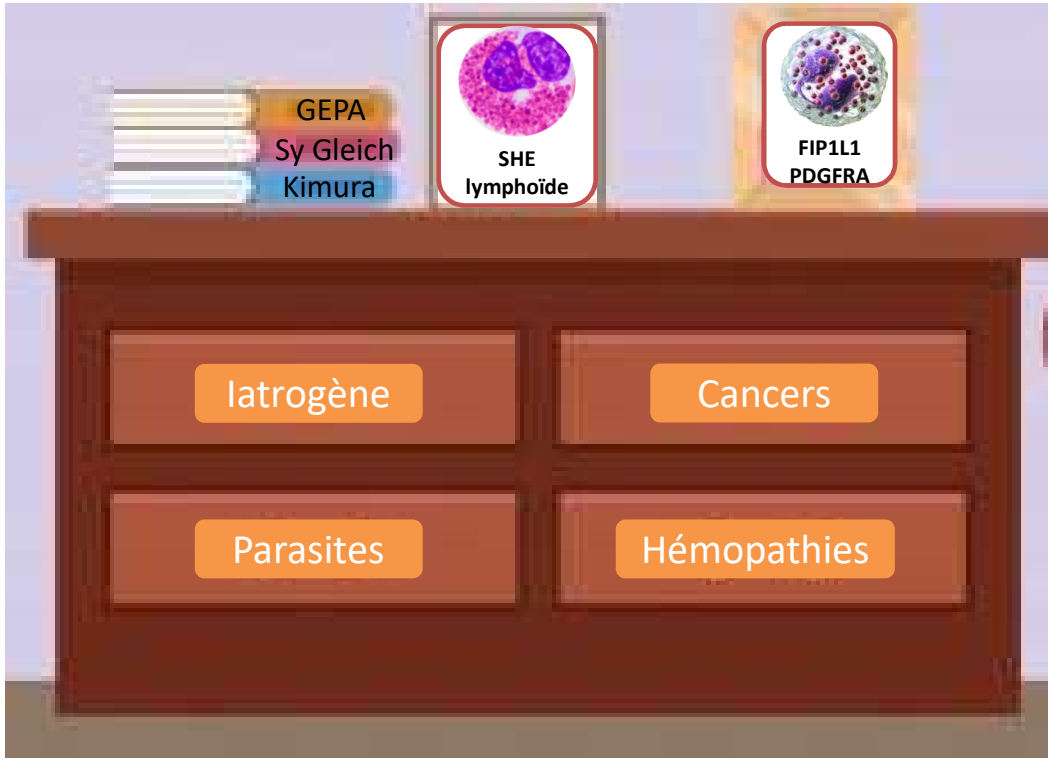
L'atopie est un diagnostic d'exclusion quand les éosinophiles sont > 1500/mm³

Evoquer les diagnostics « graves », les diagnostics simples et qui évitent les explorations chères et inutiles

Ne pas rechercher d'emblée les diagnostics rares, qui remplissent d'orgueil le médecin et pour lesquels un retard diagnostic n'est pas préjudiciable

EN FAIT, QUELS DIAGNOSTICS A NE PAS LOUPER DEVANT UNE HE ?

= éosinophiles > 1500/mm³



Et après seulement, les maladies rares

- GEPA
- SHE et maladies à éosinophiles « mono-organes »
- PR
- Mastocytose
- Maladie associée aux IgG4
- Maladie cœliaque
- Kimura, HALE, Gleich, Shulman et Ofuji
- MICI
- Et encore plein d'autres….

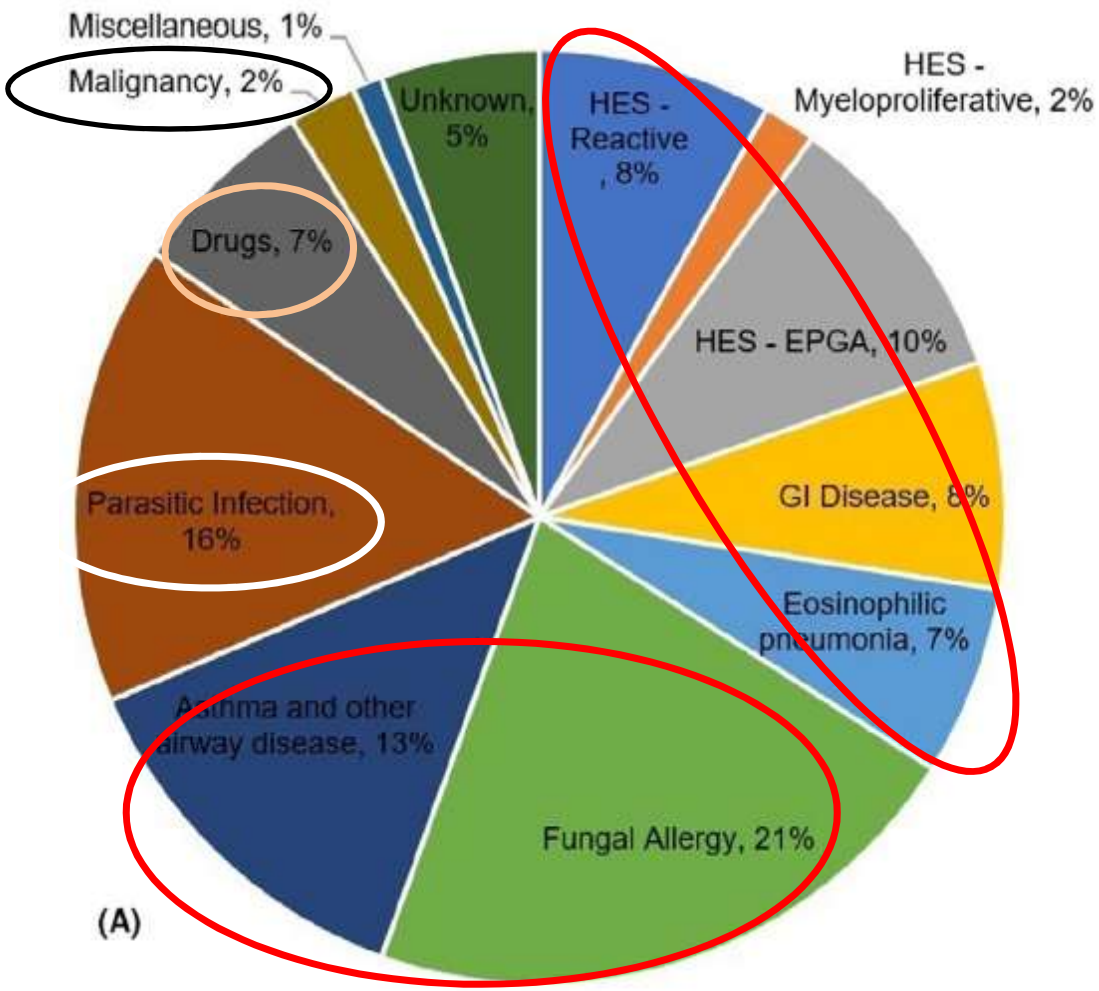
ETIOLOGIES DES HYPEREOSINOPHILIES > 1,5 G/L

ORIGINAL ARTICLE
Clinical Allergy
WILEY

The causes of a peripheral blood eosinophilia in a secondary care setting

Andrew John Wardlaw[1] | Sarah Wharin[2] | Hnin Aung[1] | Shireen Shaffu[3] | Salman Siddiqui[1]

- Leicester (GB) 2003-19
- Centre Eosino « pulm »
- 382 patients PNE > 1 G/L
- 94% de diagnostic !!!



Wardlaw AJ. Clin Allergy. 2021

ETIOLOGIES DES HYPEREOSINOPHILIES > 5 G/L

A Retrospective Review of 193 Cases of Severe Eosinophilia in the Northeast United States

Barbara D. Lam, MD,[a] Andrew J. Hale, MD,[b] Sean M. Bullis, MD,[b] YuTing He, MD,[c] Sundas Khan, MD,[c] Jason A. Freed, MD[a,d]

[a]Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Mass; [b]Division of Infectious Disease, University of Vermont Medical Center, Burlington; [c]Department of Medicine, University of Vermont Medical Center, Burlington; [d]Division of Hematology and Hematologic Malignancies, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Mass.

- Boston + Vermont
- 2015-20
- 193 patients
- PNE > 5 G/L

Etiology of Severe Eosinophilia	All Cases (n = 193)*	Range of Peak AEC and Mean Peak AEC, Cells/μL
Hematology/oncology	76 (39%)	(5060-56,360/μL) 11,698/μL
Hematologic malignancy	45 (23%)	(5160-43,220/μL) 11,402/μL
Solid malignancy	17 (9%)	(5060-56,360/μL) 11,042/μL
HES	14 (7%)	(5360-35,450/μL) 13,444/μL
Drug reaction†	39 (20%)	(5050-19,920/μL) 8122/μL
Antibiotics	22 (11%)	(5090-14,190/μL) 7559/μL
Interleukin-2 therapy	7 (4%)	(5340-19,920/μL) 10,631/μL
Other	10 (5%)	(5050-12,650/μL) 7385/μL
Pulmonary	15 (8%)	(5120-20,610/μL) 10,233/μL
Asthma	5 (3%)	(5120-19,530/μL) 8748/μL
Gastroenterology	12 (7%)	(5100-9620/μL) 6655/μL
Infection	11 (5%)	(5170-17,340/μL) 8940/μL
Parasitic	5 (3%)	(5170-14,660/μL) 7756/μL
Viral	2 (1%)	(5590-17,340/μL) 11,465/μL
Unknown	4 (2%)	(7760-10,710/μL) 9158/μL
Dermatology	4 (2%)	(5020-5920/μL) 5418/μL
Rheumatology	2 (1%)	(5140-8290/μL) 6715/μL
Other‡	5 (3%)	(5050-10,875/μL) 7231/μL
Unknown	32 (17%)	(5000-19,910/μL) 7737/μL

LAM BD. Am J Med. 2021

LES HE SURVENUES A L'HOPITAL: c'est iatrogène!!!

British Journal of Clinical Pharmacology

Br J Clin Pharmacol (2017) **83** 400–415 400

DRUG SAFETY

Eosinophilic drug reactions detected by a prospective pharmacovigilance programme in a tertiary hospital

- 274 cas d'éosinophilies médicamenteuses (EDR)
- EDR asymptomatiques: n=154 (56.2%)
- EDR symptomatiques: n=120 (43.8%)
  - Atteinte cutanée: n=36 (13.1%)
  - Atteinte viscérale (sans la peau): n=19 (7.0%)
  - DRESS (peau + atteinte viscérale) : n=65 (23.7%)

- Antibiotiques
- Produits de contraste
- HBPM
- AINS
- Dialyse
- .....

LIEN ENTRE TAUX de PNE et ETIOLOGIES: OUI

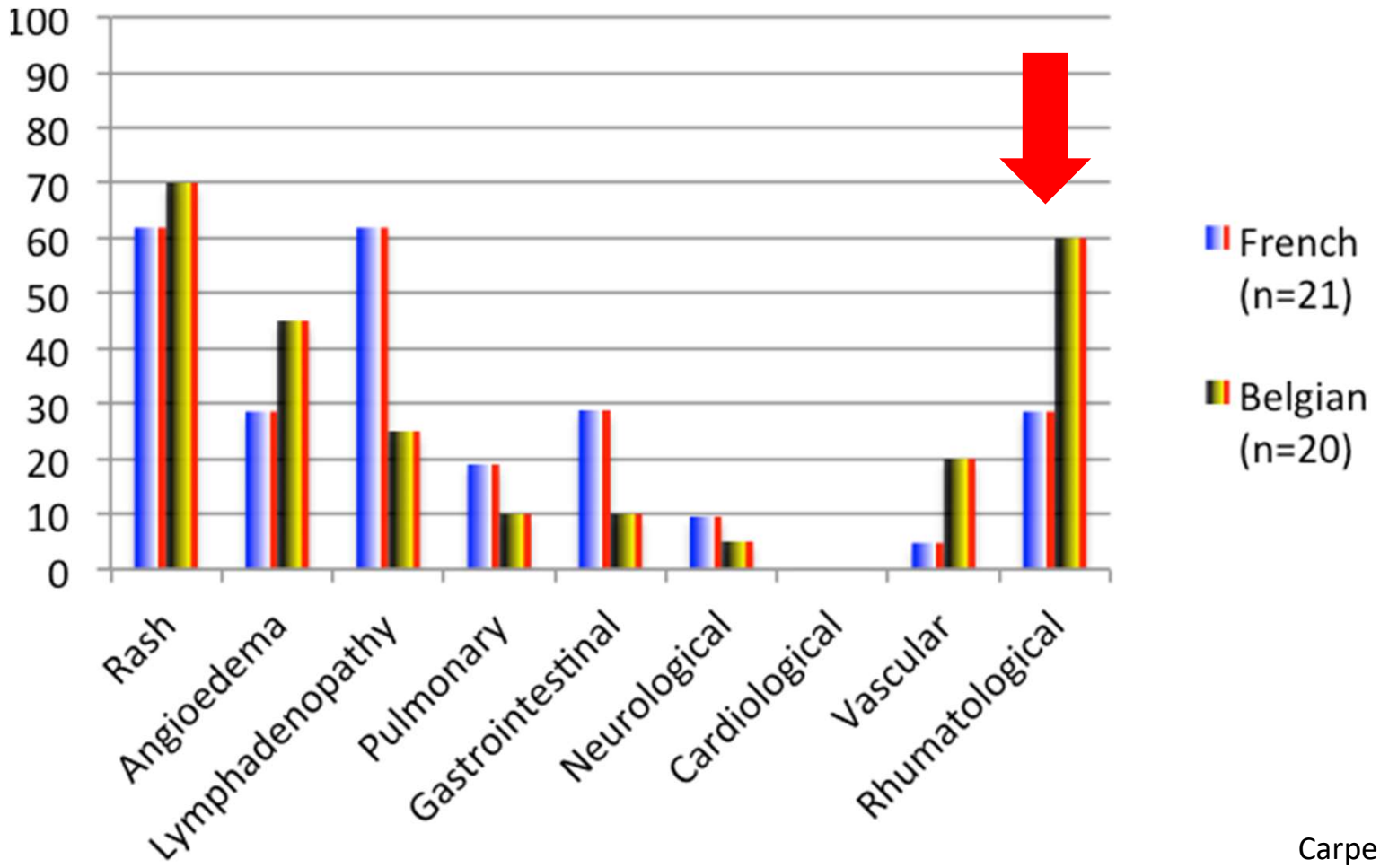
0,5 to 1,5 G/L	1,5 to 5 G/L	>5 G/L
Ins Surrénale Atopie (rhinite, asthme, DA) Oxyure, taenia Allergie alimentaires Oesophagite a PNE	ABPA MAG4 MICI GPA	Helminthes GEPA Cancer et hémopathies Hypersensibilité Med SHE mono/multi organes

Mais pas toujours de lien entre Nbre de PNE et retentissement

POLYARTHRITE ET HYPEREOSINOPHILIES

- **Hyperéosinophilie médicamenteuse au cours d'une PR ++++**
  - Sulfalazine +++
  - AINS +++
  - Biothérapie ?
- **PR et maladies à éosinophilies d'organes**
  - Pneumopathie à PNE au cours d'une PR
  - Pneumopathie ou pleurésie rhumatoïde avec HE sanguine
- **Vascularite rhumatoïde** (mais surtout GEPA)
- **NERDS:** nodules, eosinophilia, rheumatism, dermatitis and swelling
- **Syndrome hyperéosinophilique lymphoïdes**

MANIFESTATIONS RHUMATO. DANS LES SHE LYMPHOIDES



Carpentier, Front Immunol 2020
Lefèvre et al, Medicine 2014

QUEL BILAN ETIOLOGIQUE ?

La solution est dans le bon sens clinique plus que dans la débauche d'examens

Il ne peut pas (et ne doit pas) y avoir un bilan systématique d'une HE

Plus que des recommandation d'examen à faire, il y a des choses à ne pas faire systématiquement

- Examens pour une éosinophilie (<1500/mm3)
- 15 sérologies parasitaires
- 6 examens parasitologiques des selles
- Myélogramme ou une BOM
- Examens moléculaires hématologiques
- IRM cardiaques
- ANCA en dehors de tout contexte respiratoire

Exploration raisonnée et par étapes (si on a le temps)

EPIDEMIOLOGIE DES SHE

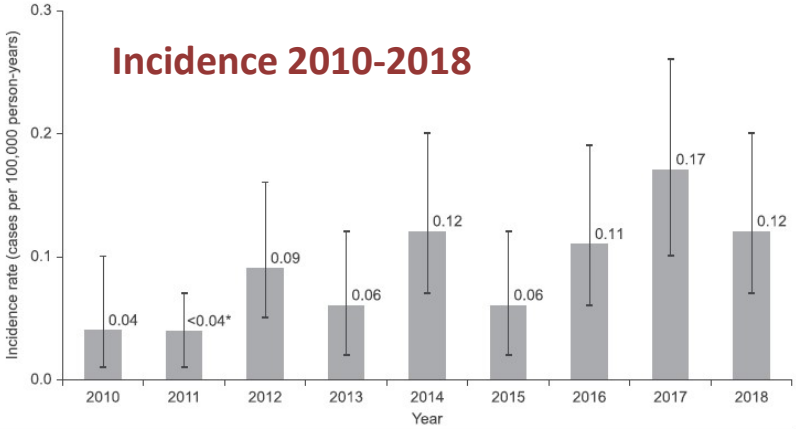
ORIGINAL ARTICLE

Immunity, Inflammation and Disease — Open Access — WILEY

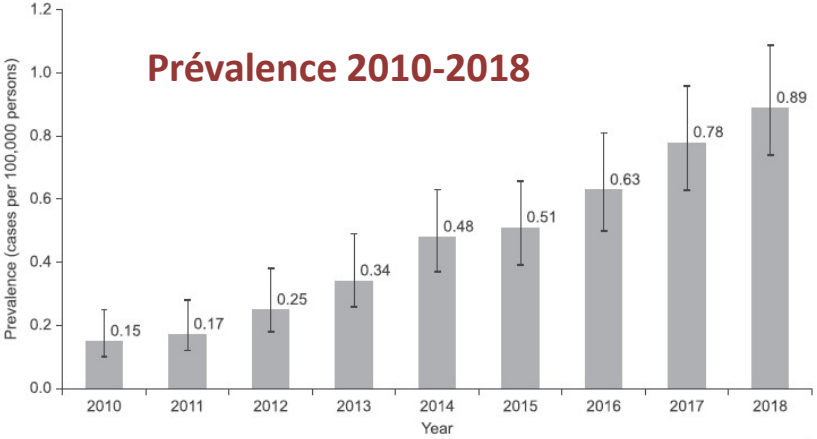
The increasing incidence and prevalence of hypereosinophilic syndrome in the United Kingdom

Gema Requena[1] | John Logie[2] | Daniel C. Gibbons[2] | Jonathan Steinfeld[3] | Melissa K. Van Dyke[4]

- Etude GSK
- Issus des soins primaires (CPRD)
- Codage « HES » ou « CEL » : 93 patients…/22M
- Incidence 0,12/100 000 pers.
  - Soit 72 nouveaux cas pour 60M d'habitant ?
- Prévalence 0,89/100 000 pers.
  - **Soit 516 cas pour 60M d'habitant ?**



Year	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Lower CI	0.01	0.01	0.05	0.02	0.07	0.02	0.06	0.10	0.07
Upper CI	0.10	0.07	0.16	0.12	0.20	0.12	0.19	0.26	0.20



Year	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Lower CI	0.10	0.12	0.18	0.26	0.37	0.39	0.50	0.63	0.74
Upper CI	0.25	0.28	0.38	0.49	0.63	0.66	0.81	0.96	1.09

Requena G. Immunity Infl Dis 2021

L'EXPLORATION INITIALE D'UNE HE

- Récupérer des NFS anciennes
- Voyages
- Interroger sur les médicaments ET tous les autres produits; Arrêter un médicament
- Recherche de SF, antécédents et anomalies suspects de néoplasie
- Examiner les ganglions
- Scanner thoraco abdomino pelvien
- Sérologie toxocarose +/- Ex parasitologique des selles
- En fonction des point d'appel: tryptase, Ac anti transglutaminases, ANCA, IgG4, Ac anti JDE, vitamine B12, tryptase ….
- **Surement pas les explorations hématologiques**

PNDS SHE 2022

« Je l'ai déparasité…. »

- **A quels parasites est exposé votre patient ?**
- **Quelle helminthe voulez vous traiter ?**

- Oxyure: traitement monodose de Flubendazole (albendazole efficace)
- Ascaris: Flubendazol 200 mg/j pdt 3 jours (albendazole efficace)
- Anguillule : Ivermectine (albendazole efficace)
- Oxyure: Albendazole (10-15 MKJ soit ~ 800 mg/j) pendant 7 à 15 jours

- Ivermectine +Albendazole ?

- Parfois, banco : Ivermectine + Praziquantel + Albendazole !!!!!!!

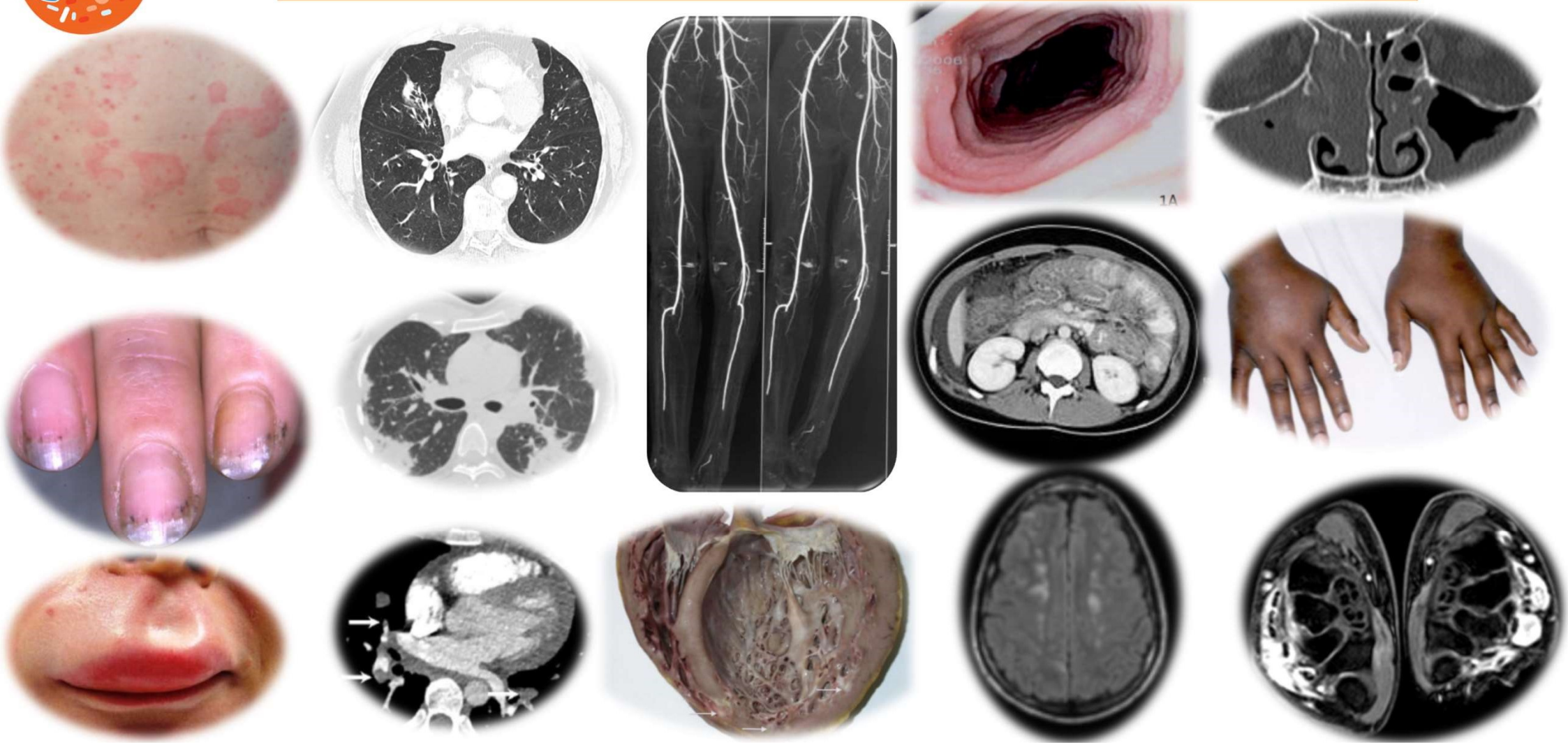
HE PARASITAIRES

- **C'est relativement rare, à Strasbourg comme à Neuilly**

Eo < 500-1500 en métropole	Eo > 1500 en métropole	Eo > 1500 en zone endémique
Oxyure	Toxocarose	Filariose
Taenia	Distomatose	Anguillulose
Gale	Trichinose	Bilharziose
Kyste hydatique	Anisakiase	Ankylostomiose
Echinococcose	Ascaridiose	Ascaridiose

Ex Parasito des selles ?
Pour quel parasite ?

Y A-T-IL UN RETENTISSEMENT TISSULAIRE DES EO ?

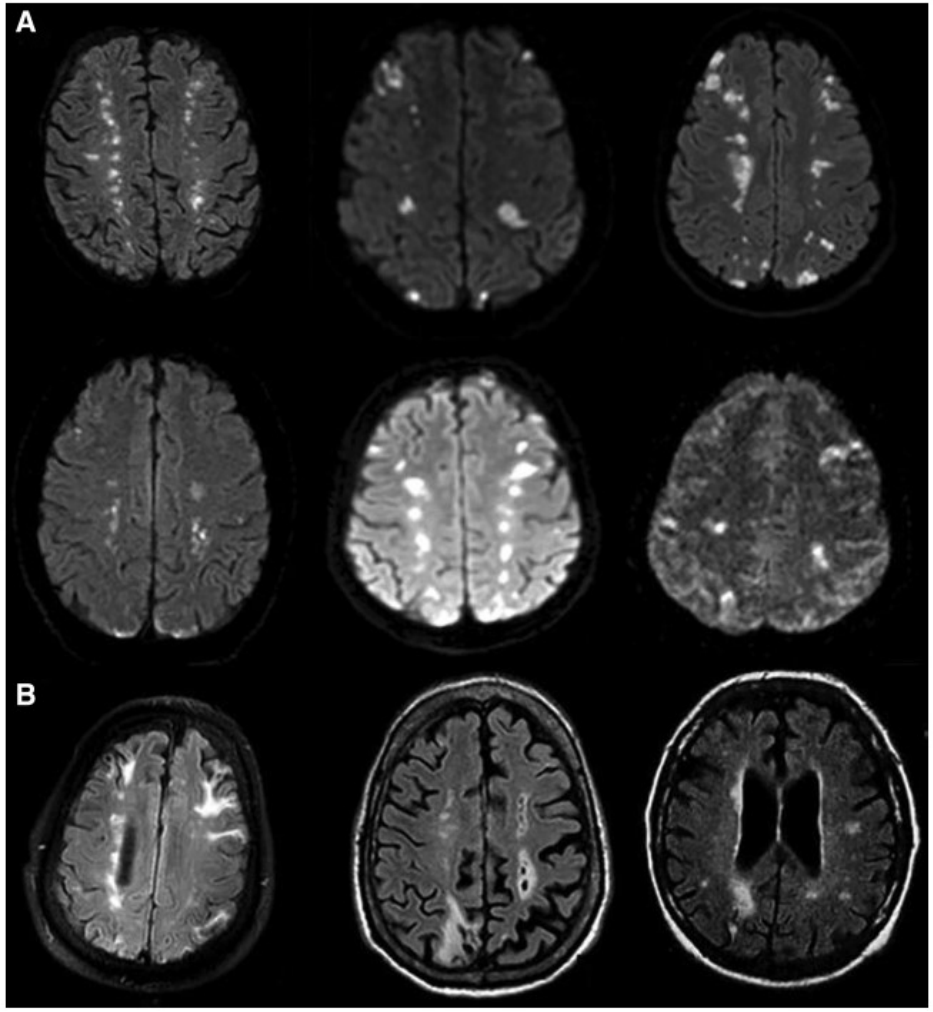


AVC ET SHE FIP1L1-PDGFRA

FIP1L1-PDGFRA-Associated Hypereosinophilic Syndrome as a Treatable Cause of Watershed Infarction

Juliette Tennenbaum, MD; Matthieu Groh, MD; Laura Venditti, MD; France Campos-Gazeau, MD; Emilie Chalayer, MD; Thomas De Broucker, MD; Mohamed Hamidou, MD, PhD; Mathilde Hunault, MD, PhD; Aicha Lyoubi, MD; Raphaëlle Meunier, MD; Thierry Muron, MD; Damien Sène, MD, PhD; Borhane Slama, MD; Céline Guidoux, MD; Guillaume Lefèvre, MD, PhD; Jean-Emmanuel Kahn, MD, PhD; Christian Denier, MD, PhD; Julien Rohmer, MD

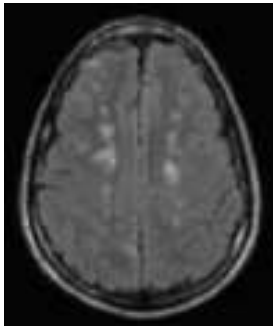
- <u>16 patients / 151 FP+</u>
- Inaugural dans 13/16 cas (81%)

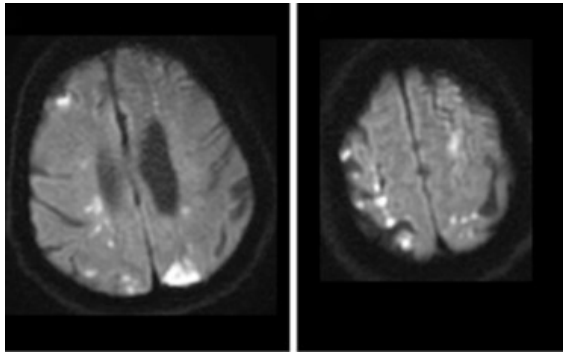


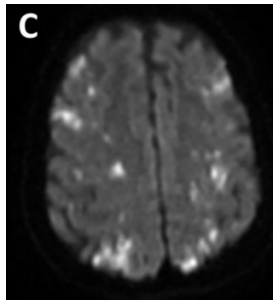
Reau V. Stroke. 2021

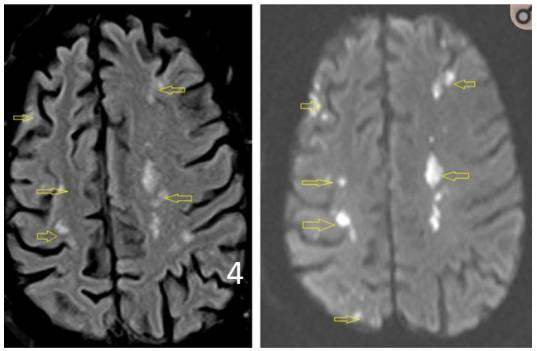
AVC ET HYPEREOSINOPHILIES

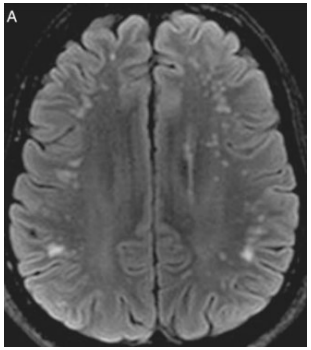
- **Bilharziose aigue** *Grandière-Pérez L. CID. 2013*
  - ✓ 19 ans, IRM cardiaque normale, Eo 12G/l
- **Prise de Famotidine** *Wu CS. J Neurol. 2012*
  - ✓ 60 ans, ETT normale, Eo 8 G/l
- **GEPA** *André R, Autoimmun Rev. 2017*
  - ✓ Moins d'ANCA
  - ✓ Moins d'atteinte vascularitique
  - ✓ Plus d'atteinte cardiaque
- **Variant Lymphoïde** *Lefèvre, Medicine 2014*
  - ✓ 36 ans
- **Cancer** *Minupuri A. Cureus. 2020*
  - ✓ SCA concomitant, Eo 18G/l











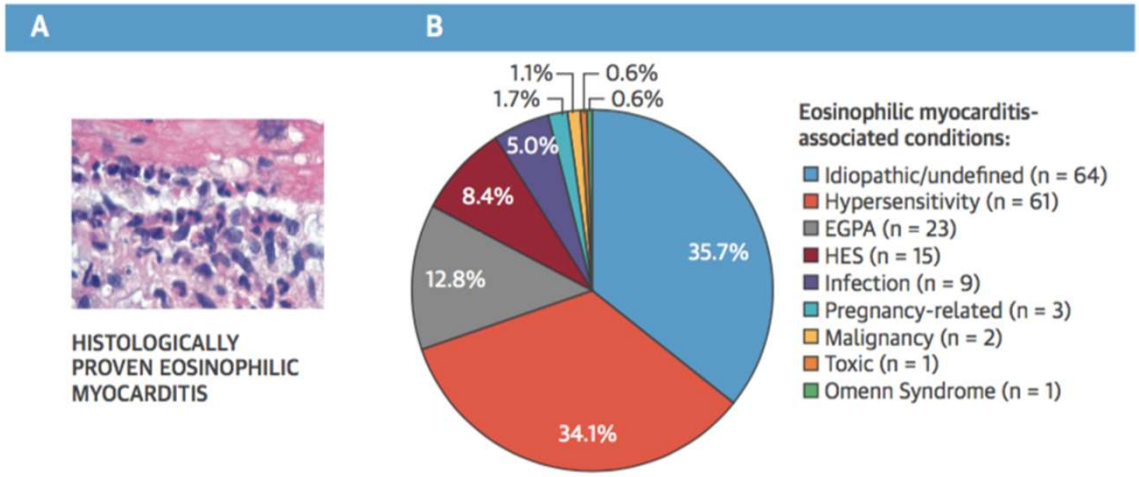
MYOCARDITES A EOSINOPHILES

Eosinophilic Myocarditis

Characteristics, Treatment, and Outcomes

Michela Brambatti, MD,[a] Maria Vittoria Matassini, MD,[b] Eric D. Adler, MD,[a] Karin Klingel, MD,[c] Paolo G. Camici, MD,[d,e] Enrico Ammirati, MD, PhD[e,f]

Revue littérature: 179 myocardites à éosinophiles prouvées histologiquement



JACC 2017

Eosinophilic Endocarditis and *Strongyloides stercoralis*

Jeremy Thaden, MD*, Andrew Cassar, MD, Brianna Vaa, MD, Sabrina Phillips, MD, Harold Burkhart, MD, Marie Aubry, MD, and Rick Nishimura, MD

A 40-year-old woman from El Salvador presented with 3 months of abdominal pain and diarrhea followed by 2 weeks of atypical chest pain and exertional dyspnea and was diagnosed with eosinophilic endocarditis secondary to *Strongyloides stercoralis* infection. Transthoracic echocardiogram revealed apical masses in the left and right ventricles and a thickened posterior mitral valve leaflet and cardiac magnetic resonance imaging confirmed the presence of a left ventricular apical mass with diffuse subendocardial delayed enhancement consistent with endocardial fibrosis. In conclusion, eosinophilic endocarditis is a rare cause of restrictive cardiomyopathy characterized by endomyocardial fibrosis and apical thrombosis and fibrosis with frequent involvement of the posterior mitral valve leaflet. © 2013 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2013;112:461–462)

CASE REPORT

Circ J 2009; **73:** 1344–1348

Fulminant Eosinophilic Myocarditis Associated With Visceral Larva Migrans Caused by *Toxocara Canis* Infection

Kenki Enko, MD; Takeshi Tada, MD; Keiko O. Ohgo, MD; Satoshi Nagase, MD; Kazufumi Nakamura, MD; Kei Ohta, MD*; Shingo Ichiba, MD*; Yoshihito Ujike, MD*; Yukifumi Nawa, MD**; Haruhiko Maruyama, MD**; Tohru Ohe, MD; Kengo F. Kusano, MD

A 19-year-old man was transferred to hospital because of myocarditis with cardiogenic shock. Echocardiography showed a left ventricular ejection fraction of 23.8% and an intermediate amount of pericardial effusion. The patient immediately received an intra-aortic balloon pump and percutaneous cardiopulmonary support. Right ventricular endomyocardial biopsy was performed in the acute phase and showed extensive eosinophilic inflammatory cell infiltration, severe interstitial edema and moderate myocardial necrosis. High-dose corticosteroids were administered. Because the patient's antibody titer against *Toxocara canis* was high and his symptoms had appeared after eating raw deer meat, the diagnosis was fulminant eosinophilic myocarditis caused by a hypersensitivity reaction to visceral larval migrans. After starting high-dose corticosteroids, the ejectionfraction dramatically improved, the eosinophilia decreased and the patient made a full recovery. (*Circ J* 2009; **73:** 1344–1348)

Key Words: Corticosteroids; Eosinophilia; Myocarditis; Toxocara canis; Visceral larva migrans

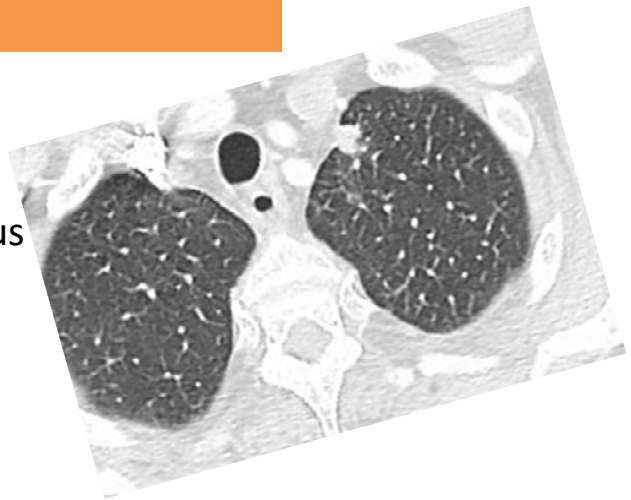
MANIFESTATIONS SYSTEMIQUES DES HE

- Les éosinophiles peuvent **infiltrer « TOUS » les organes**
  - Peau/poumons/tube digestif/cœur/SNC-SNP/**thromboses**
- Le risque n'est pas toujours corrélé à l'importance de l'HE sanguine
- **Ces manifestations peuvent survenir quelque soit l'étiologie** sous jacente à l'HE: médicaments, parasites, cancers, idiopathique: c'est **le concept de SHE réactionnel**
- Il faut donc « toujours » dépister ces manifestions

LES SHE REACTIONNELS

Femme de 50 ans
PNE 188 G/L
Asympto
Hemorragie sous unguéales
Bilan etiologique négatif
SHE Idiopathique

Homme de 75 ans
Troubles de l'équilibre
IRM: AVC multiples sus/sous
PNE 15 G/L
Bilan étiologique négatif
SHE Idiopathique



SHE : UN DIAGNOSTIC D'EXCLUSION

Femme 55 ans
Eczéma depuis 2 ans, PNE = 2 G/
Myocardite + encéphal
PNE 55 G/L
Lympho
C
SH ide

HTLV-I AND MALIGNANT HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME

Femme de 42 ans
Amaurose + troubles de l'équilibre
PNE = 11 G/L
Troponine
Myocardite en IRM, FEVG Nl
Bilan étiologique négatif
SHE Idiopathique

QUEL BILAN DU RETENTISSEMENT ?

- Le cœur: **Troponine, échocardiographie, ECG**
  - IRM si FIP1L1-PDGFRA ou anomalie
  - Fréquence du suivi à adapter au contexte, à l'ancienneté

- **Le scanner TAP**, souvent: étiologique + retentissement

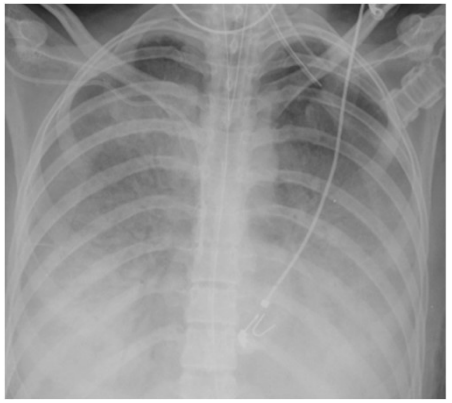
- **La biopsie**, guidée par les SF: elle permet de différencier une **maladie à éosinophiles** (=« SHE ») *vs* une **maladie *avec hyperéosinophilie***

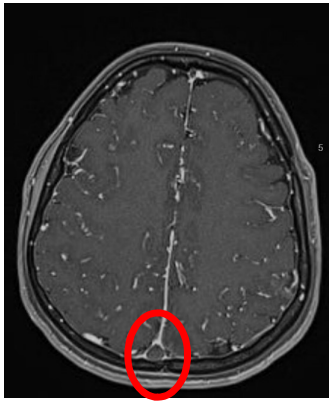
- Les examens spécifiques d'organes: LBA, EFR, FOGD/COLO, IRM crane, Cystoscopie…

PNDS SHE 2022

LES URGENCES HYPEREOSINOPHILIQUES

- Atteinte cardiaque (myocardites)
- Les atteintes vasculaires (thromboses et vascularites Eo non GEPA)
- Les AVC
- Les atteintes pulmonaires
- Les angioedèmes





Rohmer, Automun Rev 2019

LES URGENCES HYPEREOSINOHILIQUES

- Maladie à éosinophiles + défaillance grave: PREDNISONE : 1 mg/kg…

- quelle que soit l'atteinte d'organe
- quelle que soit la maladie sous jacente
- à maintenir même si inefficace sur le nbre d'éosino ?

- Y a t-il une CI aux corticoïdes devant une éosinophilie « maligne »?

- Anguillulose maligne
- Les corticoïdes sont les traitements de référence des SHE parasitaires

- Traitement étiologique

PNDS SHE 2022
Klion AD. **Blood** 2015 How I treat HES
BJH 2017, Guideline for the investigation and management of eosinophilia

TKH: REGARDER LA FORMULE…..

- ♀ 22 ans
- Urticaire + HE à 8200/mm^3
- CRP à 50 mg/l

- Reprise de la NFS de Jan 2021:
  PNE = 2500/mm^3

- Et le TDM montre…..

Toute éosinophilie/hyperéosinophilie justifie une « exploration »

Du bon sens, du bon sens….

- ♀ 18 ans
- Prurit depuis 4 mois sans lésions cutanée
- PNE = 1750/mm^3
- Traitement anti-histaminique

pas assez

- ♀ 35 ans
- HE asymptomatique connu depuis 9 ans entre 1200 et 1850/mm^3
- 5 sérologies parasitaires, BOM, caryotype FIP1L1-PDGFRA, JAK2, BCR-ABL, NGS, ANCA, AAN, TDM, Pet-TDM, echo cœur, IRM cardiaque

beaucoup trop

SYNTHESE

- Désolé…..
- Maladie avec HE ne signifie pas toujours maladie liée aux Eo
- Les parasites, oui mais
- Médicaments et cancers à toujours éliminer
- Une exploration raisonnée et raisonnable
- Retentissement cardiaque
- A une prochaine pour les SHE…..

REMERCIEMENTS

- Guillaume Lefèvre
- Matthieu Groh
- Kewin Panel, Cyrielle Gesquière, Emmanuelle Faure, Fabienne Juster, Sylvie FIEVET, Japhète ELENGA-KOANGA
- N Schleinitz, M Ebbo, A Neel, M Hamidou, C Morati, A Berezne, T Martin, JF Viallard, I Machelard
- L Terriou, F Ackermann, W Abou Chahla, J Rohmer, C Chenivesse, C Tcherakian, D Staumont-Salle, M Roumier, P De Groot, R Paule, C Preudhomme, I Marroun,
- Tous les collaborateurs du CEREO
- La filière MARIH, A Marouane
- Iréna Clisson-Rusek; APIMEO
- Les patients

www.cereo.fr

avis.cereo@gmail.com