

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNEE 2021

2021 TOU3 1651

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Marie GUILLE

Le 08-10-2021

**Étude d'une cohorte de patients porteurs de Syndromes Hyperéosinophiliques
Lymphoïdes et Idiopathiques : recherche de facteurs
associés à la corticodépendance**

Directeur de thèse : Professeur Laurent ALRIC

JURY

Monsieur le Professeur	Grégory PUGNET	Président
Monsieur le Professeur	Laurent SAILLER	Assesseur
Monsieur le Professeur	Laurent ALRIC	Assesseur
Monsieur le Docteur	Guillaume MOULIS	Assesseur
Monsieur le Docteur	Pierre COUGOUL	Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHEs Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHEs Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHEs Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

Remerciements

Aux membres du jury,

Au Professeur Grégory PUGNET, Président du Jury

Je suis honorée que tu aies accepté de présider ce jury. Tes connaissances et la justesse de tes relations avec tes patients, tes équipes et tes collègues sont pour moi des exemples. Je te remercie de la bienveillance dont tu fais preuve. J'ai hâte de continuer à apprendre à tes côtés.

Au Professeur Laurent ALRIC, Directeur de thèse

Vous m'avez guidée du premier semestre de mon internat à l'achèvement de cette thèse, avec patience, disponibilité et pédagogie. J'espère que ce travail est à la hauteur de vos attentes et digne de votre enseignement. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je vous remercie également de la confiance que vous me faites en m'accueillant prochainement une nouvelle fois dans votre service.

Au Professeur Laurent SAILLER,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Soyez assuré de ma reconnaissance pour l'enseignement que vous continuez de me prodiguer. Votre expertise clinique fait référence et votre regard sur ce travail sera pour moi d'importance.

Au Docteur Guillaume MOULIS,

Le mystère autour de l'étendue de ta générosité restant à ce jour entier, il ne me reste qu'à te remercier pour tout le reste. Merci d'avoir représenté un tel exemple auprès des malades, du soutien bienveillant durant ce semestre d'internat, et d'avoir répondu présent pour l'élaboration de cette thèse. Merci du grand professeur que tu as été pour moi depuis l'externat, et pour l'ensemble de ce que tu continueras à m'apprendre. Sois assuré de mon profond respect.

Au Docteur Pierre COUGOUL,

Je suis très heureuse que tu aies accepté d'évaluer ce travail, en souvenir d'un semestre qui fut pour moi chargé d'émotions. J'ai eu la chance d'apprendre à tes côtés durant ces six mois qui resteront parmi les plus intenses et les plus riches d'enseignement de mon internat. Je garde en mémoire ton grand sens clinique et l'étendue de tes connaissances. J'espère que tu ne décideras jamais de me rendre ce fameux regard noir ! Sois assuré de ma profonde reconnaissance.

A l'ensemble des personnes ayant rendu cette thèse possible,

Mlles **Emmanuelle FAURE**, **Cyrielle GESQUIERE**, et le Docteur **Guillaume LEFEVRE**, de l'équipe lilloise du CEREO, ont été d'un soutien tout particulier. Je tiens à vous remercier de votre accessibilité et de votre disponibilité. J'ai beaucoup de respect pour votre expertise. Un immense merci à Emmanuelle pour ces quelques heures au téléphone ! J'espère pouvoir travailler à nouveau avec vous dans le futur.

Je remercie le **Pr Eric DELABESSE** et le **Dr François VERGEZ** de leur réactivité, et de m'avoir permis d'identifier les patients visés par ce travail.

À l'ensemble des médecins prenant en charge ces patients au CHU de Toulouse, et notamment les **Professeurs Stanislas FAGUER**, **Olivier LAIREZ** et **Grégoire PRÉVOT**, un grand merci.

A l'ensemble des soignants exceptionnels que j'ai eu la chance de côtoyer.

À l'équipe de **Médecine Interne de Rangueil**. À **Delphine**, merci de ta patience pour mes débuts et de ton soutien, j'ai beaucoup apprécié travailler avec toi. À **Morgane**, la première de mes « mamans » de l'hôpital. Ton grand sourire et ton cœur immense furent salutaires en cette première année d'internat. J'espère faire perdurer la tradition de Pâques. À **Colleen**, merci de m'avoir fait découvrir l'hôpital, avec la douceur qui te caractérise.

À **Odile**, **Karen**, **Thibault** et à toute l'équipe paramédicale de l'**Oncopôle**. Ces 6 mois furent parmi les plus intenses de mon internat. Je reste emplie d'admiration pour votre engagement auprès des malades, et pour votre gentillesse à toute épreuve. Merci pour l'ensemble de ce que vous m'avez apporté. À **Xavier**, merci d'avoir été un tel pilier, cela n'aurait pas été possible sans toi.

À toute l'équipe de **Maladies Infectieuses**, **Pierre**, **Alexa**, **Lucie**, **Camille**, **Sarah**, **Gaspard**. Merci de m'avoir accueillie dans votre service et initiée, avec patience et la bonne humeur qui vous caractérise, à votre belle et difficile spécialité. Un bisou à **Benjamin**, quel dommage que tu sois reparti triturer la mèche à Montpellier... Mes remerciements vont aussi aux équipes, notamment des soins et à **Marie**, merci pour ces nuits où j'ai dormi sur mes deux oreilles en te sachant présente.

Un merci tout particulier à **Guillaume**. Les moments échangés aux soins furent un temps fort de mon internat. Merci de m'avoir passionnée par ton enseignement, et par la suite encouragée. J'espère que nous serons amenés à travailler de nouveau ensemble.

À **Anaïs**, **Axelle**, **Damien**, **Giridesh**, **Joseph**, **Laure** et **Marion**.

À l'équipe de médecine de l'**Hôpital Ducuing. Francis**, ta réputation te précède de loin, mais quel exemple ! Ton immense générosité, ta simplicité malgré l'étendue de ton savoir, sont inspirants. Je n'oublierai jamais les mots de conclusion que tu m'as offerts en fin de stage, merci. À **Martin**, un grand merci pour ce micro, qui a bien servi depuis ! Merci de m'avoir sortie de ma zone de confort... À **Florian, Marie Jo, Corinne, Sunniva, Sophie et Stéphanie**, quelle équipe. À **Judith**, toujours de bonne humeur. À **Mélanie**, pour ces 6 mois partagés dans ce petit bureau et surtout pour ces dix années de médecine à avancer en parallèle. Je reste admirative de ton implication sans fond auprès des malades (tu leur offres toujours ton téléphone ?). À **Thomas**, l'ours râleur au grand cœur.

À la super team de **Médecine Interne de Le Tallec**. Quel plaisir d'avoir passé ces 7 mois avec vous, en jouant les prolongations. Merci à **Léonardo**, tu m'as beaucoup appris. Notamment à accomplir plusieurs choses à la fois, faire la visite en regardant la Reine des Neiges avec ta fille fut challengeant ! À **Marie-Léa**, le rayon de soleil de la médecine interne toulousaine, merci pour ta douceur et ton soutien. Tu es une médecin exceptionnelle, et une grande source d'inspiration. À **Léa, Klynne et Paul**, merci pour ce semestre de rires, vous rendez très bien sur puzzle ! À la meilleure équipe, avec un bisou pour **Marina, Marine G et Marine L**, il me tarde de vous retrouver.

À toute l'**équipe de réanimation d'Albi**, merci de m'avoir acceptée naturellement parmi vous, et initiée à votre difficile métier. Ces 5 mois furent intenses et très enrichissants, et même si j'évite toujours un respi qui sonne, les gazométries sont devenues mes amies. À **Christophe**, la force tranquille et rassurante, à **Hélène, Julianne** et à **Juliette**, les super nanas qui savent tout faire, et à bip-bip l'unique, **Marie Françoise**. Si je n'aimais pas tant la médecine interne, je me serais laissée tenter !

À l'équipe d'**Oncogériatrie**, quelle chance d'avoir partagé ces 6 mois avec vous. À **Laurent, Clément et Delphine** : vos patients ont beaucoup de chance de vous avoir pour médecins, et vos internes encore plus. **Laurent**, merci d'avoir toujours pris soin de nous. Je suis reconnaissante de la confiance que tu m'as témoignée, et sois assuré de mon profond respect. À **Marie**, sur tous les fronts ! Merci d'avoir été si présente, si prévenante, et si efficace à la fois. Travailler avec toi fut un bonheur, dans une confiance complète. Que les années à venir soient belles et pleines de vélo. À **Anais et Mathilde**, je vous souhaite le meilleur.

Last but not least, thanks to all the **Neurology Team of Albi. Christophe, Elisabeth, Florian and Virginie**, thank you for introducing me to your specialty, which seemed so nebulous until now, and which is proving to be so fascinating. Working with you is a pleasure, and not just for the morning coffee briefing, or the snack. I will enjoy the remaining two months I have left with you.

Virginie, I am happy with the bond that unites us. La boucle est bouclée.

À mes proches.

À **mes parents**, les deux meilleurs médecins que je connaisse. Si je parviens un jour à égaler votre écoute, votre sensibilité, et à apporter autant aux patients que ce que vous accomplissez au quotidien, j'aurai tout gagné. Merci du cocon d'amour, d'humour et de soutien dont vous nous avez enveloppés depuis toujours. Merci de m'avoir portée jusqu'ici, je vous dois tout.

À **Maxime**, le meilleur kiné que je connaisse. Je suis fière de toi, petit frère. Merci de toujours me ramener les pieds sur terre, avec beaucoup de chaussures mais sans prendre trop de gants !

Une tendre pensée pour mes **grands-parents**, Papy et Mamie, Papou et Manou.

À **Muriel**, merci d'avoir pris tant soin de Maxime et moi pendant toutes ces années.

À mes amies : à **Pauline**, faite de kimonos et de générosité; à **Mathilde**, de Guyane et de sourires; à **Chloé**, de baskets et de douceur; et à **Marion**, de translocations et de câlins (et la plus redoutable des relectrices de thèse : merci). Au-delà des mots, à vos côtés pour toujours. À **Guillaume, Matthieu, Julien et Olivier**.

À **Camille**, mon acolyte de la maternelle. Des bancs de la deuxième année de médecine à cette thèse, en passant par les soirées d'intégration, le Portugal, les Açores et la République Dominicaine, je suis heureuse d'avoir pu partager ces dix ans de vie avec toi. À quand la prochaine escapade ?

À mes deux infectiologues préférées. À **Rébecca**, co-interne de la première heure, star de la Via Ferrata et détentrice du curcuma. Je m'impatiente de nos futurs week-ends en montagne. Merci de ton soutien depuis le début, et au cours de ces derniers mois de rédaction. À **Aurélië**, merci d'avoir continué à me faire rire depuis le SMIT. Le petit être à venir a choisi une bien jolie famille.

À **Camille**, merci de m'avoir pris sous ton aile à Albi. On va pouvoir commencer à organiser ces randos vélo !

¡ A **Kylynne**, felicidades por este año pasado conmigo, sin perder tu legenderia calma ! Gracias por tu sonrisa infalible, eres un rayo de sol.

À **Paul**. Ce travail n'aurait pu être sans toi. Merci de croire en moi lorsque je n'y arrive plus, et de me pousser au meilleur. Je mesure la chance de t'avoir à mes côtés. Aux bons moments passés, et au meilleur, qui reste à venir.

Abréviations

AITL	Angio-immunoblastic T cell Lymphoma
ANCA	Anticorps anti Cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles
CEREO	Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques
CRP	C Reactive Protein
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
ECG	Electrocardiogramme
ETT	Echocardiographie trans-thoracique
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
GEPA	Granulomatose Eosinophilique avec Polyangéite
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
HEUS	Hyperéosinophilie de signification indéterminée
IgE	Immunoglobulines E
IgM	Immunoglobulines M
IL-4	Interleukine 4
IL-5	Interleukine 5
IL-13	Interleukine 13
INR	International Normalized Ratio
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MBP	Major Basic Protein
MICI	Maladie inflammatoire Chronique de l'Intestin
MPO	Myéloperoxydase
NGS	Next Generation Sequencing
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PNE	Polynucléaires Eosinophiles
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
RT-PCR	Reverse transcriptase – Polymerase chain reaction
SHE	Syndrome Hyperéosinophilique
SHE-L	Syndrome Hyperéosinophilique Lymphoïde
TCR	T-cell Receptor

Table des matières

1. Introduction	13
2. Les syndromes hyperéosinophiliques dans la littérature.....	14
2.1. Éosinophiles : rappels cellulaires et moléculaires	14
2.2. Hyperéosinophilie et syndromes hyperéosinophiliques : définitions.....	16
2.3. Tableau clinique général.....	18
2.4. Classification des SHE	22
2.4.1. SHE primaires, dits « clonaux » ou « myéloïdes »	22
2.4.2. SHE réactionnels	24
2.4.3. Pathologies associées à une hyperéosinophilie	27
2.4.4. Hyperéosinophilies familiales	30
2.4.5. SHE idiopathiques.....	30
2.4.6. Hyperéosinophilies de signification indéterminée	31
2.5. Thérapeutique des SHE	31
2.5.1. Corticothérapie	32
2.5.2. Interféron alfa.....	34
2.5.3. Ciclosporine	34
2.5.4. Hydroxyurée.....	34
2.5.5. Imatinib	35
2.5.6. Anticorps monoclonaux ciblant la voie de l'IL-5	36
2.5.7. Spécificités de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)	38
2.6. Stratégie diagnostique globale.....	39
2.7. Description du CEREO	41
3. Description d'une série de patients pris en charge sur le CHU de Toulouse pour un syndrome hyperéosinophilique	42
3.1. Critères d'inclusion	42
3.2. Recueil de données	42
3.3. Description clinico-biologique de la population	43
3.3.1. Description clinique	46
3.3.2. Description biologique	49
3.3.3. Description étiologique	50
3.4. Définitions de la réponse et de la corticodépendance.....	51

3.5. Analyse de la réponse thérapeutique	53
3.5.1. Traitements de première intention.....	53
3.5.2. Traitements de deuxième intention	55
4. Recherche de facteurs associés à la corticodépendance chez les patients porteurs de syndromes hyperéosinophiliques idiopathiques et lymphoïdes	61
4.1. Objectif de l'étude	61
4.2. Design de l'étude.....	61
4.3. Critère de jugement	62
4.4. Analyses statistiques.....	63
4.5. Résultats	63
5. Discussion	68
6. Conclusion.....	74
7. Annexes	76
8. Bibliographie.....	80

1. Introduction

Les **syndromes hyperéosinophiliques** (dits « SHE ») sont des pathologies rares, où une hyperéosinophilie est responsable de dysfonctions d'organes, par accumulation tissulaire à l'origine de phénomènes toxiques et pro-inflammatoires. Les atteintes cliniques cutanées et pulmonaires sont souvent au premier plan, mais c'est classiquement l'atteinte cardiaque qui en fait le pronostic péjoratif.

Le terme « syndrome hyperéosinophilique » regroupe des patients atteints de pathologies **très hétérogènes**, tant par leur mécanisme physiopathologique que dans leur présentation clinique. Cette variabilité importante rend la conduite d'études sur le sujet difficile. Le premier **objectif** de ce travail de thèse a donc été **d'identifier et de décrire les patients porteurs de SHE suivis sur le Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse.**

Les SHE posent également le problème de la **thérapeutique**, qui dépend de l'étiologie et du **mécanisme physiopathologique impliqué**. Si certains ont une prise en charge très codifiée utilisant notamment un inhibiteur de tyrosine kinase, la plupart nécessitent le recours initial à une **corticothérapie** systémique, dont le sevrage sera souvent difficile, pouvant mener à des effets indésirables non négligeables sur le long terme.

Le **deuxième objectif** de ce travail de thèse fut donc **d'identifier d'éventuels facteurs associés à la survenue d'une cortico-dépendance chez les patients porteurs de SHE.**

2. Les syndromes hyperéosinophiliques dans la littérature

2.1. Éosinophiles : rappels cellulaires et moléculaires

Les polynucléaires éosinophiles (PNE) sont des leucocytes, dérivant comme les polynucléaires neutrophiles et basophiles d'un progéniteur médullaire myéloïde pluripotent. L'orientation de la différenciation en éosinophile est influencée par certaines cytokines, notamment les **interleukines 5 (IL-5)** et 3 (IL-3), et le GM-CSF. Celles-ci sont produites principalement par l'intermédiaire de **lymphocytes T activés, de polarisation TH2** [1]. Le récepteur de l'IL-5 est situé presque exclusivement sur les éosinophiles. La fixation de la cytokine son récepteur induit, via des voies de signalisation intracellulaires incluant le couple **JAK-STAT**, la différenciation vers l'éosinophile mature [2].

Les éosinophiles sont des cellules de 10 à 15 µmètres de diamètre, avec un ratio nucléo cytoplasmique de 1:3, et un noyau au minimum bilobé. Leur principale caractéristique est la présence dans le cytoplasme de granulations, orangées après coloration de May-Grünwald-Giemsa [3].

La maturation intra-médullaire s'étend sur 3 à 5 jours. Les éosinophiles sont ensuite relargués dans la circulation pour 18 à 24 heures avant de gagner les **organes lymphoïdes, la muqueuse gastro-intestinale** (à l'exception de l'œsophage) **et l'utérus**. L'IL-5 précitée joue également un rôle primordial dans la libération des éosinophiles dans la circulation [4].

Ils sont **hors contexte pathologique absents des autres tissus périphériques**, mais peuvent migrer vers les tissus inflammatoires en réponse à certains médiateurs (exemple : fixation de l'éotaxine 3 sur leur récepteur CCR3). L'adhésion à l'endothélium vasculaire des tissus concernés est ensuite gérée par certaines intégrines (exemple : VLA4) [4].

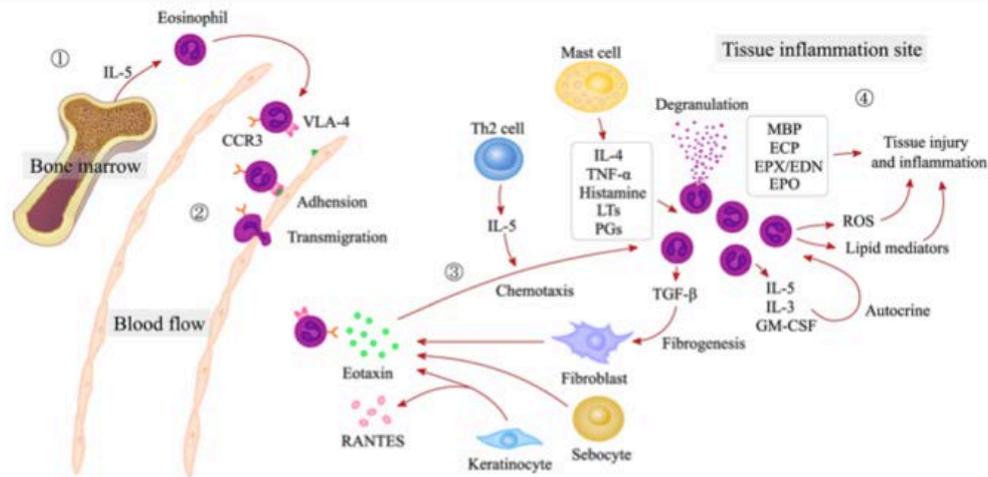


Fig. 1 An illustration of the mechanisms in which eosinophils transmigrate from blood flow into the tissue and participate in the pathogenic processes associated with tissue eosinophilia. *VLA-4* very late activation antigen-4; *CCR3* C-C chemokine receptor type 3; *RANTES* regulated on activation, normal T cell expressed and secreted;

LTs leukotrienes; *PGs* prostaglandins; *MBP* major basic protein; *EPO* eosinophil peroxidase; *EPX/EDN* eosinophil protein X/eosinophil-derived neurotoxin; *ECP* eosinophil cationic protein; *ROS* reactive oxygen species; *Lipid mediators* including leukotrienes, platelet-activating factor (PAF), prostaglandin E1/E2 and other mediators

Extrait de Long H et al, 2015, *Clinic Rev Allerg Immunol*

Une fois recrutés dans les tissus inflammatoires, les éosinophiles peuvent y survivre plusieurs semaines, selon les cytokines présentes dans le microenvironnement. In vitro, il a été montré que l'IL-3, l'IL-5 et le GM-CSF inhibent l'apoptose de ces cellules durant 14 jours, tandis que leur survie est de moins de 48 heures en leur absence [5].

Il existe une part de régulation autocrine, les éosinophiles produisant eux-mêmes les cytokines assurant leur survie, et notamment l'IL-5.

Une fois activés, les éosinophiles effectuent une « **dégranulation** », en libérant le contenu de leurs granulations cytoplasmiques. En dehors de nombreuses chémokines et notamment du TGF- β , celles-ci contiennent quatre protéines cationiques spécifiques : **MBP** (major basic protein), **EDN** (eosinophil derived neurotoxine), **EPO** (eosinophil peroxydase) et **ECP** (eosinophil cationic protein), qui présentent un fort potentiel toxique et pro-inflammatoire [6]. En cas d'activation massive et persistante des éosinophiles, l'environnement tissulaire se modifie sous l'effet des molécules libérées avec **apparition de fibrose et de microthrombi**. Ces dommages tissulaires peuvent être à terme responsables de dysfonctions d'organes [7].

Classiquement, les éosinophiles sont **considérés impliqués dans la défense anti parasitaire et dans l'allergie**.

Le rôle des PNE apparaît aujourd'hui de plus en plus large, notamment en **contribuant à la réponse immunitaire**, en tant que cellule immunorégulatrice et effectrice cytotoxique. Au sein de l'immunité innée, le PNE peut être stimulé par une cellule présentatrice d'antigène, par des pathogènes, des facteurs endogènes sécrétés par les cellules en voie d'apoptose ou par les facteurs du complément. Au sein de l'immunité adaptative, les PNE peuvent être stimulés par les anticorps en se liant aux récepteurs spécifiques présents à leur surface ou sur les récepteurs du complexe majeur d'histocompatibilité. La libération des médiateurs cellulaires issus du PNE permet une activation en retour des populations lymphocytaires T et B, des PNN, des macrophages et des mastocytes, faisant du PNE une cellule immunorégulatrice [7] [8].

Toutefois, plusieurs études réalisées sur des souris ou singes ne possédant pas d'éosinophiles circulants (soit ayant reçu des anticorps anti IL-5, soit génétiquement modifiées) ont montré après un suivi de plusieurs mois l'absence de majoration d'infections helminthiques [9], de cancers, ou de manifestations allergiques [10]. Il existe également certains déficits immunitaires rares chez l'homme qui s'accompagnent d'une éosinophilopénie, sans conséquences évidentes [11]. L'une des hypothèses avancées est celle d'une redondance des voies, où les éosinophiles seraient suppléés par d'autres acteurs de l'immunité en cas de déficit [11].

2.2. Hyperéosinophilie et syndromes hyperéosinophiliques : définitions

Le dosage sanguin des éosinophiles est habituellement compris entre 0.05 et 0.5 G/L, et ces cellules représentent 1 à 6% d'un prélèvement médullaire.

L'« *International Cooperative Working Group on Eosinophil Disorders* » (ICOG-EO), un regroupement international et multidisciplinaire d'experts, a établi en 2011 les définitions suivantes [12].

Doit être considérée comme une **éosinophilie** toute élévation du taux sanguin des éosinophiles à plus de 0.5 G/L.

Il en existe 3 stades :

- *Modérée* : éosinophiles entre 0.5 et 1.5 G/L

- *Marquée* : entre 1.5 et 5 G/L
- *Sévère* : supérieurs à 5 G/L

Cette gradation est cliniquement pertinente, car elle permet une première orientation étiologique. En effet, nombreuses sont les causes répertoriées d'éosinophilie, mais parmi elles peu sont responsables de dosages supérieurs à 1.5 et *a fortiori* 5 G/L. Dans les pays de l'hémisphère nord, l'étiologie la plus fréquente reste l'atopie, qui s'accompagne le plus souvent d'une éosinophilie modérée, inférieure à 1.5 G/L.

Une **hyperéosinophilie** désigne :

- une éosinophilie **sanguine** au minimum marquée (**plus d'1.5 G/L**) et **persistante** (présente **sur deux dosages à un mois d'intervalle**)
- **et/ou une atteinte tissulaire** :
 - lignée éosinophile représentant plus de **20 %** des cellules sur une biopsie ostéomédullaire
 - et/ou infiltrat éosinophile **tissulaire** jugé important par un anatomopathologiste
 - et/ou dépôts intra-tissulaires de **granules** éosinophiliques (y compris en l'absence d'un infiltrat cellulaire éosinophilique)

Les **critères définissant l'infiltrat éosinophile tissulaire restent pour l'instant subjectifs**, et laissés à l'appréciation de l'anatomopathologiste.

Seule l'atteinte digestive bénéficie de seuils chiffrés. Ainsi pour retenir le diagnostic d'**oesophagite à éosinophiles** a été proposé celui de **15 éosinophiles/champ à fort grossissement** (x400). Ce seuil reste toutefois controversé, notamment en raison de défauts de standardisation de la mesure entre les laboratoires [13] [14]. En dehors du nombre absolu d'éosinophiles intra tissulaires, d'autres éléments histologiques sont à rechercher. La présence de micro-abcès éosinophiles est par exemple un autre argument histologique important en faveur de ce diagnostic [14].

A été proposé le seuil de **50 éosinophiles/champ** pour le diagnostic de gastro-entérite à éosinophiles, avec les mêmes limites [15].

La définition de standards objectifs de référence anatomopathologiques représente l'une des priorités des groupes de travail internationaux [16].

L'hyperéosinophilie tissulaire est le plus souvent associée à une éosinophilie sanguine, mais ce n'est pas systématique.

Enfin, la notion de **syndrome hyperéosinophilique (SHE)** a été à plusieurs reprises revue depuis sa première évocation par Hardy and Anderson en 1968 [17].

Les premiers critères diagnostiques ont été proposés en 1975 par Chusid et al [18]. Le SHE était alors défini comme une hyperéosinophilie supérieure à 1.5 G/L, chronique (supérieure à 6 mois), sans cause identifiée, associée à la survenue de manifestations cliniques.

La révision de l'**ICOG EO de 2011** propose comme définition du SHE **l'association de critères définissant une hyperéosinophilie sanguine avec des dommages d'organes attribuables à l'éosinophilie tissulaire, en l'absence d'étiologie alternative à ces dommages.**

Cette définition implique un lien de causalité entre l'infiltration éosinophilique tissulaire et les atteintes d'organes.

La probabilité d'une telle relation est élevée en cas de lésions histologiques particulières, dont la constatation de lésions tissulaires de fibrose, de thromboses, d'une éosinophilie cutanée (responsable d'érythème, d'angioedème, de prurit, ou d'ulcérations sur le plan clinique), ou d'une atteinte neurologique périphérique ou centrale [12].

2.3. Tableau clinique général

Les syndromes hyperéosinophiliques sont des maladies rares, et il n'existe aucune analyse épidémiologique française sur la prévalence de cette affection. Une étude américaine a estimé son incidence entre 0.02 et 0.04 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an [19].

Les étiologies de syndromes hyperéosinophiliques étant nombreuses et variées, les profils des patients présentant des SHE sont globalement **hétérogènes**, rendant le recrutement pour d'éventuelles études difficile.

La **plus large étude descriptive disponible à ce jour**, conduite par Ogbogu *et al.*, a porté de façon rétrospective sur 188 patients porteurs de SHE, suivis entre 2001 et 2006 dans plusieurs centres hospitaliers américains et européens [20].

Les patients étaient pour 55 % des hommes, et l'âge médian au diagnostic était de 45 ans.

Les **atteintes cliniques au diagnostic** étaient :

- 37% **dermatologiques** : urticaire, prurit, éruptions maculo-papuleuses, nodules, angioedèmes, ulcérations muqueuses, hémorragies sous unguéales en flammèche
- 25% **pulmonaires** : asthme, toux, infiltrats radiologiques pulmonaires plus ou moins labiles, épanchements pleuraux
- 14% **gastro-intestinales** : douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, cholangites, ascite
- 7% **rhumatologiques** : arthralgies, arthrites
- 5% **cardiologiques** : insuffisances cardiaques aiguës, anomalies valvulaires, cardiomyopathies, épanchements péricardiques, myocardites
- 4% **neurologiques** : vertiges, paresthésies, troubles du comportement
- 2% **thromboemboliques** : thromboses veineuses profondes, thromboses superficielles

Ces atteintes viscérales sont la conséquence de l'infiltration tissulaire par les PNE.

Toutefois, la sévérité des manifestations n'est pas corrélée à l'importance de l'éosinophilie sanguine.

L'atteinte cardiaque grève le pronostic de la maladie. Dans cette cohorte, 20% des patients ont présenté des manifestations cardiaques au cours du suivi, contre 5% au diagnostic [20].

Différentes phases de cette atteinte ont été décrites [21].

La première correspond à une **endomyocardite** nécrosante avec infiltrat éosinophile et lymphocytaire, souvent asymptomatique. Rarement, le tableau peut être celui d'une myocardite aiguë, allant jusqu'au choc cardiogénique. Le troponine est alors élevée, l'ECG montre un sus-décalage du segment ST. L'ETT peut montrer un épaississement de la paroi du ventricule gauche en raison de l'œdème myocardique, au maximum une dysfonction ventriculaire avec anomalies de mobilité [21]. **L'IRM cardiaque** est l'examen le plus sensible pour préciser l'atteinte myocardique, montrant après injection de gadolinium en séquences tardives (10 à 15 minutes après injection) la présence d'un réhaussement pathologique du myocarde [22]. Une thèse ayant porté sur les anomalies IRM chez des patients porteurs de SHE avec atteinte cardiaque (toutes étiologies confondues, y compris GEPA) a montré la prédominance d'un pattern « vasculitis-like » avec réhaussement tardif

sous endocardique de distribution irrégulière, dit « patchy », avec défaut de perfusion, comparativement à un pattern « myocarditis-like » avec réhaussement sous épicaudique ou intra-myocardique, sans corrélation avec l'étiologie du SHE.

La deuxième phase est **thrombotique**, avec la constitution de thrombi intra muraux, principalement sur l'apex ventriculaire. Un thrombus macroscopique endocavitare peut également se former, justifiant alors d'une anticoagulation curative avec objectif d'INR élevé, autour de 3. En cas d'atteinte cardiaque sans thrombus intra-ventriculaire visible, il n'existe pas de recommandations, mais certaines équipes préconisent une anticoagulation efficace [23][24].

La dernière phase est **fibrosante**, irréversible, formant une cardiomyopathie restrictive autrement nommée « **fibrose endomyocardique** ». A ce stade, le traitement est médical - celui de l'insuffisance cardiaque - et éventuellement chirurgical, par endomyocardectomie ou transplantation [21].

Sont également fréquemment observées des **valvulopathies** en lien avec la fibrose : Gottdiener et al. ont décrit sur une série de SHE toutes causes confondues 43 % d'insuffisances mitrales sur des ETT systématiques [14].

De façon plus rare, ont été décrits des cas de **péri-artérites coronariennes à éosinophiles**, dénommées ECPA (Eosinophilic Coronary Periarteritis) ou syndrome de Kounis. Les patients atteints souffrent de douleurs angineuses, et peuvent parfois décéder de mort subite. Les dissections artérielles coronaires y sont fréquentes. L'anatomopathologie, souvent réalisée post *mortem*, révèle un infiltrat éosinophile de l'adventice et de l'espace péri-adventiciel coronaire [26].

Les patients porteurs d'un SHE doivent donc bénéficier au minimum d'une ETT au diagnostic, y compris en l'absence de signes cliniques évocateurs. Cet examen doit être répété au cours du suivi, l'atteinte cardiaque pouvant se manifester dans un second temps en cas de persistance de l'hyperéosinophilie. La place de l'IRM cardiaque en l'absence de point d'appel n'est pour l'instant pas codifiée.

Des **accidents thrombotiques veineux et artériels** ont été décrits dans les SHE. Le plus souvent il s'agit de thromboses veineuses profondes des membres inférieurs et d'embolies pulmonaires, mais des cas de thrombophlébites cérébrales, de syndromes de Budd-Chiari, de thromboses porte ont été recensés [27] [28]. Une revue française de la littérature a analysé une

trentaine de cas d'ischémies artérielles survenues dans le cadre de SHE, ayant pour certaines nécessité une amputation, et qui le plus souvent ont été améliorées par la corticothérapie [29]. Certains patients présentent des tableaux de thromboses multiples artérielles et veineuses menaçant le pronostic vital, pouvant mimer un syndrome catastrophique des anti-phospholipides.

Le traitement est le plus souvent basé sur une anticoagulation par héparine, anti-vitamine K ou anticoagulants oraux directs en fonction du tableau clinique, en association au traitement spécifique de la maladie, sans qu'il n'existe à l'heure actuelle de recommandations officielles sur la prise en charge.

Une analyse rétrospective de 54 cas de thromboses veineuses chez des patients porteurs de SHE a montré une récurrence chez 13% des patients (n=7), dont 86% présentaient une éosinophilie persistante. Ces patients ne prenaient plus d'anticoagulants [28].

15 des 16 patients ayant interrompu leur traitement anticoagulant en raison d'un SHE bien contrôlé n'ont pas présenté de récurrence thrombotique. En analyse multivariée, la persistance d'une éosinophilie paraît dans cette étude être le seul facteur associé à une rechute précoce [28].

Sur le plan physiopathologique, les PNE génèrent des phospholipides pro-coagulants et activent le facteur XII, majorant la thrombine produite via la voie intrinsèque. Les PNE sont également recrutés dans les thrombi et les plaques athéromateuses où ils sont activés par les plaquettes, et à leur tour favorisent la formation du thrombus en relarguant leurs granules. La MBP notamment va se lier à la thrombomoduline, limitant son activité anticoagulante [30] [31] [32] [33] [34].

Les **manifestations neurologiques** sont moins fréquentes. Il s'agit principalement d'infarctus cérébraux (par toxicité endothéliale vasculaire des éosinophiles), d'encéphalopathies de mécanisme indéterminé, ou de polyneuropathies axonales distales à prédominance sensitive [35].

2.4. Classification des SHE

L'ICOG-EO, au cours de la conférence de Vienne de 2011, a proposé la classification suivante [12].

2.4.1. SHE primaires, dits « clonaux » ou « myéloïdes »

L'hyperéosinophilie est en lien avec certains réarrangements génétiques, qui induisent une production clonale et excessive d'éosinophiles par la moelle osseuse. Cela représente en fonction des séries **10 à 20%** des cas d'hyperéosinophilie [20].

Le plus fréquent et spécifique de ces réarrangements, mis en évidence en 2003 (Cools et al), correspond à une **délétion interstitielle de la région 4q12** de 800 kb entre le **gène *FIP1L1*** (MIM*607686) et le **gène *PDGFR α*** (MIM*173490). Cette délétion est parfois nommée **CHIC2**. Elle génère un gène à l'origine d'un **transcrit de fusion nommé *FIP1L1-PDGFR α*** . Ce transcrit lorsque présent induit l'activation constitutionnelle et dérégulée d'une tyrosine kinase stimulée par le PDGFR α (Platelet-Derived Growth Factor Alpha), et en découle une production excessive de PNE [36].

Les examens permettant d'affirmer ce diagnostic sont la recherche de la délétion sur prélèvement médullaire par **FISH** (Fluorescent In Situ Hybridization) ou la recherche du transcrit de fusion *FIP1L1-PDGFR α* par **RT-PCR** (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) sur le sang ou la moelle [37].

Cette délétion est retrouvée **quasi exclusivement chez des hommes**, sans que le mécanisme à l'origine de ce sex-ratio ne soit connu.

Une étude rétrospective multicentrique française a porté sur 44 patients porteurs de cette délétion [38]. L'âge moyen au diagnostic était de 41 ans.

Les **symptômes** consistaient en 57% de manifestations cutanées (dont des **érosions muqueuses**), 52% de **splénomégalie**, 34% d'atteinte **cardiaque** (7 cas de fibrose endomyocardique, 6 régurgitations valvulaires, 3 thromboses intra cavitaires, 3 myocardites aiguës). Dans cette série, chaque patient, y compris asymptomatique, réalisait un ECG et une ETT au minimum, **révélant la fréquence importante de l'atteinte cardiaque dans cette pathologie**.

Sur le plan **biologique**, ces patients présentaient une élévation de la **vitamine B12** (taux supérieurs à 1000 pg/mL) et de la **tryptase** (> 12 ng/mL) plus fréquemment que les patients

non porteurs de la délétion. Les élévations majeures de la B12 (> 2000 pg/mL) n'ont été ici constatées que chez les patients porteurs de la délétion [38].

Il existe d'autres processus néoplasiques myéloïdes aboutissant à la production clonale de PNE, qui ont été décrits et classifiés par l'OMS en 2016 [39]. Sont concernés notamment **les gènes *PDGFRβ*** (MIM*173410), ***FGFR1*** (MIM*136350), ***PCMI*** (MIM*600299), ***JAK2*** (MIM*147796). Ces réarrangements chromosomiques sont visualisés par des techniques de cytogénétique (caryotype et FISH), et utilisés ultérieurement comme marqueurs de suivi de la réponse au traitement [39].

D'autres pathologies myéloïdes peuvent également être associées à des hyperéosinophilies, comme la leucémie myéloïde chronique, certaines leucémies aiguës myéloïdes, des syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques.

Le diagnostic différentiel est parfois difficile. Les présentations cliniques notamment peuvent être très semblables en cas de translocation impliquant le gène *PDGFRβ* et de leucémie myélo-monocytaire chronique [39].

En l'absence de mise en évidence d'une anomalie génétique définissant une pathologie déjà décrite, mais avec une présentation clinique évocatrice de pathologie myéloïde, peut être posé le diagnostic de « **CEL-NOS** » (**chronic eosinophilic leukemia, non otherwise specified**). Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, qui nécessite :

- Soit la présence de blastes à plus de 2% dans le sang, et de 5% dans la moelle osseuse
- Soit la présence d'une anomalie moléculaire non spécifique (*TET2*, *ASLX1*, *DNMT3A*,...) détectée par analyse en NGS (next generation sequencing) [40].

Il faut toutefois rester prudent sur l'interprétation de ces variations génétiques, car certaines sont présentes de façon physiologique chez certains sujets âgés [41].

Les éléments devant faire évoquer de façon générale une **pathologie néoplasique myéloïde** sous-jacente sont : la présence d'éosinophiles dysplasiques, d'une myélémie, d'une anémie, d'une thrombopénie, d'une hépato ou splénomégalie, d'une élévation de la B12 et/ou de la tryptase, la présence de mastocytes atypiques, d'une myélofibrose.

La stratégie diagnostique proposée par le centre de référence français (CEREO) est actuellement la suivante :

- Chez un sujet de sexe **masculin** présentant un SHE, il faut réaliser une recherche de FIP1L1-PDGFR α par RT-PCR au minimum, éventuellement par FISH
- S'il existe une **élévation de la tryptase et de la B12, des anomalies de l'hémogramme, une splénomégalie, une corticorésistance du SHE, une fibrose endomyocardique** : il faut rechercher le transcrit FIP1L1-PDGFR α , des réarrangements des gènes *JAK2-V617F*, *PCMI-JAK2*, *BCR-ABL*, *C-KIT*, calréticuline. Si ces recherches sont négatives, il faut réaliser un caryotype médullaire ou une FISH à la recherche des réarrangements *PDGFR α* , *PDGFR β* , *FGFR1*. Si ces recherches sont négatives, une analyse sera effectuée par NGS (next generation sequencing).
- En cas de syndrome hyperéosinophilique inexpliqué **sans arguments en faveur d'une pathologie myéloïde tels que listés ci-dessus**, il est recevable de proposer une recherche du **transcrit FIP1L1-PDGFR α chez les hommes** uniquement, puis une analyse de *JAK2*, et de **surveiller** régulièrement la clinique, les dosages de B12, tryptase et la numération formule sanguine sans effectuer la recherche des autres anomalies génétiques.

2.4.2. SHE réactionnels

Dans ce groupe, qui représente **10 à 20%** des SHE, les éosinophiles ne sont pas des cellules clonales. L'hyperéosinophilie est la conséquence d'une production de cytokines de la voie TH2 (dont l'IL-5) qui stimulent leur maturation, libération et survie, par une autre pathologie sous-jacente [42].

Parmi les HE réactionnelles, une forme est nettement identifiable : le **SHE « lymphoïde »** (SHE-L). Il s'agit d'un syndrome lymphoprolifératif périphérique T indolent, dans lequel un contingent T de phénotype aberrant et de polarisation TH2 entraîne la surproduction d'IL-5 et donc l'hyperéosinophilie [43]. Récemment, a été mise en évidence l'existence d'un variant somatique gain de fonction dans le gène *STAT3* dans des clones cellulaires T CD3⁻ CD4⁺ d'un patient porteur d'un SHE-L [44]. Des analyses fonctionnelles ont permis de prouver la surexpression des transcrits de *STAT3* chez ce patient, mais également chez deux autres individus SHE-L où aucun variant pathogène n'a pu être identifié malgré séquençage d'exome [44]. Ceci permet de suggérer un mécanisme d'activation de la voie STAT3 comme

responsable de SHE-L, induisant une différenciation TH2 et donc une surexpression des cytokines TH2 [44].

Les symptômes sont en lien avec les dégâts tissulaires causés par l'hyperéosinophilie, et non avec l'expansion lymphocytaire qui est, le plus souvent, asymptomatique [43] [45].

La prolifération clonale lymphocytaire peut être mise en évidence par la cytométrie de flux. Le phénotype le plus fréquemment retrouvé est **CD3- CD4+**, dont la sécrétion d'IL-5 a été démontrée. Sont également retrouvées des populations CD3+ CD4+ CD7-, et CD3+ CD4- CD8- [46].

La recherche d'un **réarrangement clonal du TCR** (T-cell receptor) peut venir conforter le diagnostic, et doit être positive pour un clone lymphocytaire de taille importante (>10% des lymphocytes totaux), mais la découverte de cette anomalie seule ne suffit pas au diagnostic [46].

La surproduction d'IL-5 peut être documentée, mais le dosage n'est pas de pratique courante. Il n'existe pour l'instant **pas de définition consensuelle internationale du SHE lymphoïde**. En pratique, l'expansion est reconnue pour un immunophénotypage CD3- CD4+ supérieur à 0.5 % de l'ensemble des lymphocytes, et pour les CD3+ CD4+ CD7 – à partir de 5 à 10 % en fonction de l'âge. En effet, une population CD3+ CD4+ CD7 – peut être observée physiologiquement après 60 ans, et l'on pourra alors s'aider de la recherche d'une clonalité T ou surveiller l'évolution de façon rapprochée, par exemple à 6 mois [46].

Dans la série publiée par Ogbogu et al en 2009, **17%** des 188 patients étaient porteurs d'un SHE-L [20].

Une cohorte française publiée en 2014 a inclus 21 patients porteurs de SHE-L avec phénotype CD3- CD4 + [46]. On y retrouvait 62% de femmes, avec un âge médian au diagnostic de 42 ans. En comparaison aux patients porteurs de SHE myéloïdes, les patients présentaient plus fréquemment une atteinte cutanée (81%), des manifestations articulaires (29%) et des adénopathies périphériques (62%). L'atteinte cardiaque y était possible mais rare [46].

Sur le plan biologique, le taux sérique des **IgE totales** était majoré chez 86% des patients. Il n'y avait pas d'élévation de la tryptase et de la vitamine B12.

Une lymphocytose n'était présente dans cette cohorte que dans 29% des cas. Un réarrangement clonal du TCR était présent dans 76% des cas [46].

L'élévation du taux de « **TRAC** » (une chémokine impliquée dans la médiation Th2 via la liaison au récepteur CCR-4) est fréquente dans cette affection [20].

Le risque évolutif principal du SHE lymphoïde reste la transformation en **lymphome T, et notamment en lymphome T angio-immunoblastique** (AITL). Dans la cohorte française de Lefèvre et al 2014 [46], cela s'est produit chez 2 patients. Le diagnostic d'évolution d'un SHE-L en AITL est difficile, car la présence d'une polyadénopathie avec modification de l'architecture ganglionnaire et clonalité sanguine est attendue dans un SHE-L, et ne signe pas la transformation lymphomateuse [45].

La biopsie ganglionnaire d'un patient porteur d'un SHE-L va montrer la présence d'infiltrats lymphoïdes effaçant l'architecture ganglionnaire. L'infiltrat est fait de cellules monomorphes atypiques de petite taille avec un noyau irrégulier et peu de cytoplasme. Il n'y a pas d'expression des marqueurs TFH. S'il existe un réarrangement clonal du TCR dans le sang, il est également retrouvé sur les tissus [45].

Sur une biopsie d'un patient porteur d'un AITL, l'architecture ganglionnaire est modifiée par un infiltrat pléomorphe avec des cellules de grande taille et un large cytoplasme, qui expriment les marqueurs TFH. Cela s'inscrit alors souvent dans un contexte d'altération de l'état général marquée. Si un myélogramme est réalisé, le caryotype peut indiquer la présence de certaines anomalies chromosomiques (comme la délétion 6q) qui apparaissent précocement dans le développement du lymphome [45].

Dans une série de patients porteurs de SHE-L, les deux patients présentant les taux les plus élevés de TRAC ont présenté un AITL [47].

Une entité clinique particulière a été récemment rattachée au SHE-L : il s'agit du **syndrome de Gleich**, ou **syndrome d'Angioedèmes Épisodiques avec Éosinophilie (EAE)**. Décrit en 1984, il associe des **épisodes récurrents d'angioedème**, avec hyperéosinophilie sanguine, et majoration des taux sériques d'IgM [48]. Une cohorte de 30 patients porteurs de ce syndrome a été identifiée : la durée des crises y était le plus souvent de 5 jours, avec des angioedèmes touchant en priorité la face (80%) et les membres supérieurs (63%) [49]. Il existait fréquemment un prurit ou des papules urticariennes concomitantes. Les douleurs abdominales étaient présentes dans 33% des cas, et les patients présentaient des prises de poids rapides et massives en lien avec les angioedèmes dans 25% des cas [49].

Un phénotype T aberrant en faveur d'un SHE-L était retrouvé chez 40% des malades. La présence de ce phénotype était associée avec un délai avant la première rechute plus court [49].

D'autres pathologies peuvent s'associer à une hyperéosinophilie **réactionnelle**, provoquée par la surproduction d'éosinophilopoiétines, parmi lesquelles :

- **Parasitoses** dont les helminthiases
- Lymphomes T périphériques : syndrome de Sézary, mycosis fungoïde
- Lymphomes B, dont la maladie de Hodgkin
- Mastocytose
- Infection par le VIH, VHC, par la gale, maladie de Whipple
- Maladie associée aux IgG4
- Néoplasies solides
- Aspergillose broncho pulmonaire invasive
- Maladies auto immunes : MICI, maladie coeliaque, polyarthrite rhumatoïde
- Maladie des emboles de cristaux de cholestérol

Des **causes iatrogènes** sont également décrites. La plus sévère des manifestations médicamenteuses avec éosinophilie reste le DRESS syndrome (Drug Reaction with Hypereosinophilia and Systemic Symptoms).

2.4.3. Pathologies associées à une hyperéosinophilie

Il s'agit de pathologies dans lesquelles l'hyperéosinophilie vient s'ajouter à d'autres processus physiopathologiques.

2.4.3.1. Atteintes uni organes

Il existe un certain nombre de cas où l'infiltrat éosinophilique ne va toucher qu'un seul organe. La physiopathologie en reste incertaine, et l'implication des éosinophiles dans les dommages tissulaires n'est pas clairement établie.

La classification de ces atteintes varie, et **elles sont considérées par certains comme des SHE idiopathiques.**

Exemples :

- *Fasciite à éosinophiles* ou *fasciite de Shulman* : décrite en 1974, elle est responsable d'un œdème symétrique douloureux des membres avec induration et épaissement progressif de la peau et des tissus mous, jusqu'au typique « signe de la vallée » [50].

Elle est associée dans moins de 10 % des cas à une pathologie hématologique, le plus souvent une aplasie médullaire. L'IRM montre un hypersignal des fascias [51], la biopsie profonde révèle un épaississement des fascias avec infiltrat lymphocytaire [52].

- *Pneumopathie à éosinophiles* : la pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (PCIE), autrement appelée Maladie de Carrington, est une forme de pneumopathie interstitielle diffuse dont elle représente environ 2% des cas, qui se caractérise par des symptômes respiratoires subaigus, une éosinophilie alvéolaire et des infiltrats pulmonaires de topographie périphérique. Son origine n'est pas connue [53].
- *Cellulite éosinophilique de Wells* : atteinte rare, décrite en 1971, responsable de larges lésions cutanées prurigineuses douloureuses récidivantes [54].
- *Œsophagite à éosinophiles*
- *Cystite à éosinophiles*

2.4.3.2 Vascularite à ANCA de type granulomateuse à éosinophiles (GEPA)

La GEPA (Granulomatosse Éosinophilique avec Polyangéite), dans la classification révisée de Chapel-Hill, fait partie des vascularites touchant les petits vaisseaux, et est associée aux ANCA [55]. Son incidence annuelle est de 0.9 à 2.4/1 000 000.

Les critères ACR de 1990 définissent une GEPA si un malade présente 4 des 6 critères suivants : éosinophilie sanguine à plus de 10% des leucocytes, asthme, mono ou polyneuropathie, infiltrats pulmonaires radiologiques non fixés, anomalies sinusiennes, et présence d'éosinophiles extra vasculaires [56]. Il s'agit de critères conçus pour distinguer une GEPA d'une autre vascularite, et non de critères diagnostiques.

Les critères de Lanham de 1984 exigent les 3 items suivants : asthme, hyperéosinophilie périphérique à plus de 1.5 G/L, et présence d'une vascularite systémique incluant au moins deux organes extra-pulmonaires [57].

L'EULAR et l'ACR sont actuellement en voie de constitution d'une importante cohorte de patients, et de nouveaux critères de classification devraient être proposés prochainement.

Il existe différentes cohortes de suivi dans cette pathologie, avec un âge moyen au diagnostic compris entre 49 et 59 ans [58].

Les atteintes cliniques les plus fréquentes sont :

- L'**asthme** : il est présent dans plus de 90 % des cas, classiquement sévère, corticodépendant. Une analyse rétrospective française sur 157 patients a montré que l'asthme précédait l'apparition de la vascularite de 11.8 ans en moyenne, avec une tendance à l'aggravation dans les 3 mois la précédant [59].
- La **neuropathie périphérique** : multinévrite, polyneuropathie
- L'atteinte **sinusienne**
- L'atteinte **pulmonaire** avec des infiltrats migrateurs disséminés.
- L'atteinte **rénale** : dans 25% des cas uniquement

Sur le plan histologique, il s'agit d'une vascularite nécrosante avec infiltrat éosinophile et granulome extra vasculaire. La ponction biopsie rénale montre une glomérulonéphrite nécrosante pauci immune, sans infiltrat éosinophile.

Les **ANCA sont positifs dans 30 à 47% uniquement** des cas selon les études, de type anti-MPO [60][61][62][63][64][65].

Il a été constaté que les **patients selon la positivité ou non des ANCA présentaient des phénotypes cliniques différents** [58].

Il existe ainsi une association de la neuropathie périphérique, des hémorragies alvéolaires et de l'atteinte rénale avec la présence des ANCA. Ces formes se rapprochent donc davantage des autres vascularites associées aux ANCA, de la polyangéite microscopique notamment.

A l'inverse, les formes ANCA-négatives sont rarement associées à ces manifestations. L'atteinte cardiaque y est par contre plus fréquente, rapprochant ces formes des autres SHE [58].

Les séquelles sont fréquentes (40% des patients), notamment sur le plan neurologique périphérique.

Les ANCA ont une activité pathogène directe, en activant les polynucléaires neutrophiles qui entraînent des lésions de la paroi vasculaire par dégranulation [66]. Toutefois, le mécanisme du déclenchement de la maladie n'est pas précisément connu. L'hypothèse principale est celle d'une interaction entre des facteurs de prédisposition génétiques et des facteurs environnementaux. Récemment, une étude d'association pangénomique (GWAS) a permis de suggérer l'association de certains marqueurs HLA selon la présence (HLA-DQ) ou l'absence

(GPA-33) d'ANCA [67]. Cette découverte renforce l'hypothèse d'une influence génétique au développement de cette maladie, et accentue l'idée de deux formes distinctes en fonction ou non de la présence d'ANCA.

2.4.4. Hyperéosinophilies familiales

Il existe de très rares cas familiaux d'hyperéosinophilie ségrégeant *a priori* selon un mode de transmission autosomique dominant. La famille identifiée par Rioux et al 1998 présentait un tableau avec hyperéosinophilie constante, mais d'expressivité variable concernant l'atteinte d'organes [68]. Le gène responsable n'a pas pu être identifié, mais une cartographie de liaison a permis de montrer qu'il se situerait dans la région 5q31-q33, où se trouvent les gènes *IL3*, *IL5* et *CSF2* (sans variant pathogène identifié lors de leur séquençage) [68].

2.4.5. SHE idiopathiques

50 à 70% des SHE pris en charge dans les centres de références sont encore dits « idiopathiques », aucune étiologie n'étant identifiée.

Il est probable que ce terme regroupe différents processus physiopathologiques distincts, pour l'instant non mis en évidence. Les avancées constantes en génétique moléculaire permettent, par le biais notamment de séquençages dits de nouvelle génération (NGS), de découvrir de nombreuses variations dont l'interprétation reste cependant difficile, mais qui laissent supposer une ou des causes génétiques encore non identifiées. Une étude de 2017 par séquençage NGS sur un panel de 88 gènes d'intérêt réalisée sur 30 patients dits SHE idiopathiques a révélé chez 16 d'entre eux des variants potentiellement candidats, les reclassant donc SHE myéloïdes [69].

La clinique des SHE idiopathiques est d'autant plus difficile d'identification que dans la plupart des études ces patients ne sont pas analysés indépendamment des autres étiologies.

Une étude polonaise sur 33 patients présentant des SHE idiopathiques (n=33) ou des HE de signification indéterminée (n=2) a montré des proportions importantes de splénomégalie (48%) et d'atteinte cardiaque (48%) [70]. L'atteinte cardiaque était beaucoup moins fréquente dans la large série d'Ogbogu et al de 2009, mais l'ensemble des causes de SHE étaient alors mêlées [20].

2.4.6. Hyperéosinophilies de signification indéterminée

Il s'agit de patients porteurs d'hyperéosinophilies persistantes, marquées à sévères, sans symptôme clinique. Ce diagnostic ne doit être proposé qu'après une enquête clinique et paraclinique exhaustive, visant à éliminer toute atteinte d'organe et toute étiologie spécifique. Le pronostic de ces patients reste incertain. Il n'est pas recommandé de leur proposer de traitement, mais ils doivent être surveillés sur le long terme. En cas d'apparition d'une atteinte d'organe au cours du suivi, le diagnostic sera modifié pour un SHE « idiopathique ».

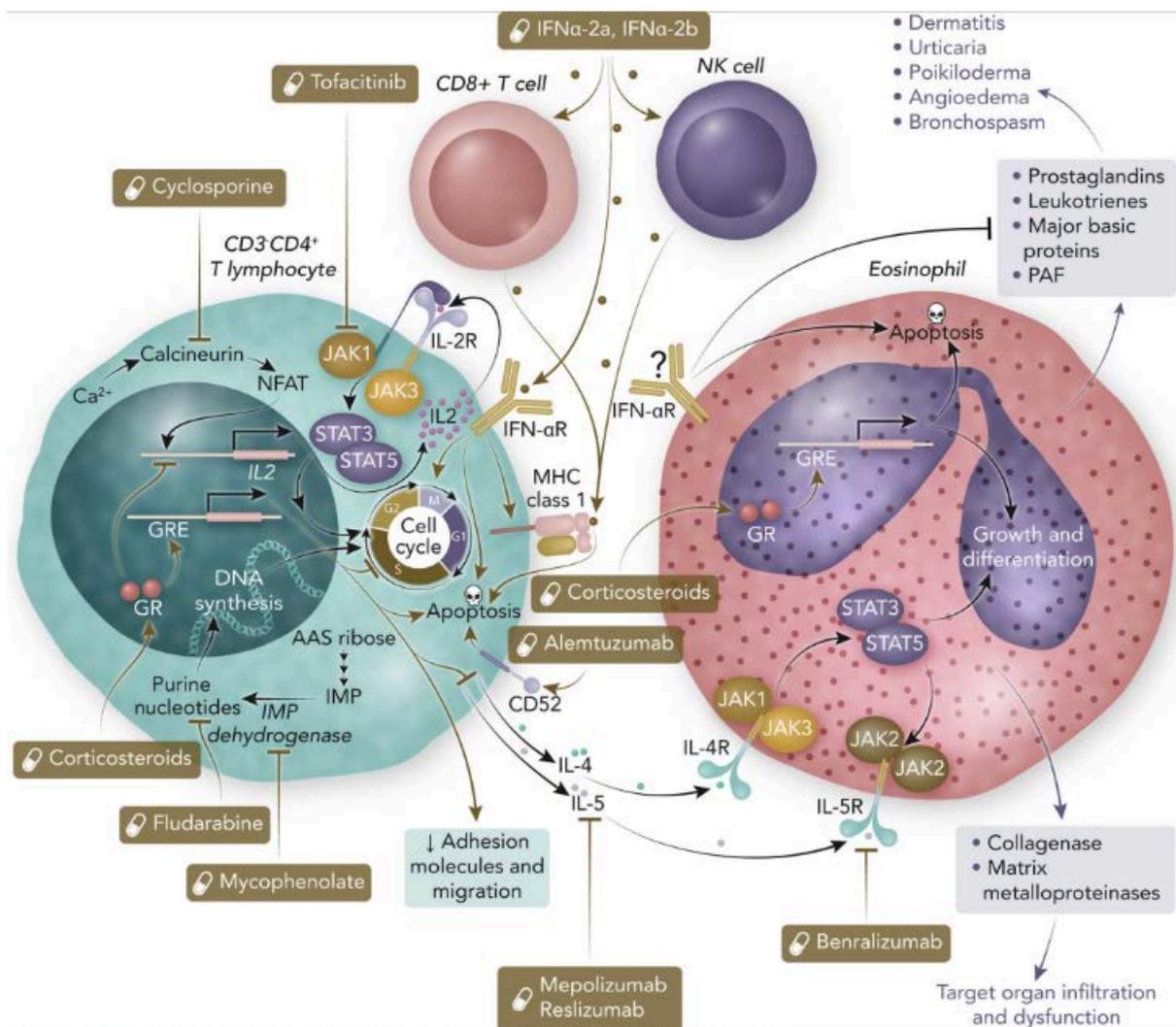
Dans une étude publiée en 2015, étaient suivis 8 patients porteurs d'une hyperéosinophilie (entre 1.8 et 7.8 G/L de moyenne) de signification indéterminée, durant 11 ans. Ils n'ont pas reçu de traitement, et aucun n'a développé d'atteinte d'organe [71].

2.5. Thérapeutique des SHE

Les objectifs du traitement sont la **diminution de l'infiltration tissulaire éosinophilique dans le but de prévenir un éventuel retentissement d'organe**, et également la prévention de l'acutisation en leucémie aigüe dans les formes clonales, **tout en minimisant la iatrogénie**.

Le **taux sanguin d'éosinophiles représente le principal marqueur d'évolution** disponible à l'heure actuelle dans la plupart des SHE.

En fonction de l'étiologie, les traitements suivants sont actuellement utilisés.



Extrait de William et al, « *Treatment of lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome (L-HES) : what to consider after confirming the elusive diagnosis* », 2021, British Journal of Haematology [72]

2.5.1. Corticothérapie

Les corticoïdes diminuent la production d'IL-5, majorent l'apoptose et la clairance des PNE, et diminuent leur activation/dégranulation [73].

L'importante et rapide **sensibilité à la corticothérapie de la plupart des SHE en fait le traitement de première intention**, à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg d'équivalent prednisone.

La mise en évidence du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR α est d'importance, car il s'agit de formes de SHE **cortico-résistantes**, qui disposent d'un traitement spécifique [36].

L'analyse de Khoury et al. publiée en 2018 avait pour objectif d'identifier des **facteurs prédictifs de réponse aux glucocorticoïdes** dans le SHE, après exclusion des causes

réactionnelles et des réarrangements FIP1L1-PDGFR α [74]. L'efficacité était définie comme un taux d'éosinophiles à moins de 1 G/L avec amélioration clinique concomitante.

Au total, 149 patients sur 164 ont répondu à la corticothérapie (**90%**), avec 43% nécessitant moins de 10 mg/jour, 38% entre 11 et 20 mg, 19% plus de 20 mg pour permettre le contrôle de la maladie [74].

Après analyse multivariée, **seul le sous-type de SHE était prédictif dans cette étude de la réponse à la corticothérapie**. Les patients porteurs de SHE lymphoïdes et myéloïdes montraient une moins bonne réponse, avec respectivement des odds ratio de 0.34 (0.15-0.81 p= 0.015) et 0.013 (0.0013-0.118 p= 0.0001) en comparaison aux patients porteurs de SHE idiopathiques [74].

Dans une autre étude, sur 33 patients porteurs de SHE idiopathiques, 64% des patients ont présenté une réponse rapide à la monothérapie par corticoïdes (moyenne 30 mg/jour), 15% ont présenté une réponse partielle et 18% ont été cortico-résistants à 1 mg/kg [70].

Il n'y avait **pas de différence** entre les patients répondeurs à la corticothérapie et ceux résistants vis à vis de l'éosinophilie maximale, du taux d'IgE totales sériques, du dosage de B12, taux d'IL-5 et de tryptase. Les phénotypes cliniques étaient également similaires [70].

Des études plus anciennes suggéraient l'association du taux d'IgE sériques et du taux de TARC avec la cortico sensibilité, ce qui n'a pas été retrouvé dans cette étude.

La cortico-dépendance des SHE non myéloïdes à posologies élevées, supérieures à 20 mg/jour, est fréquente.

Dans la cohorte de Lefèvre et al ayant porté sur 18 patients porteurs de SHE-L traités par corticothérapie orale en monothérapie, 16 ont présenté une réponse clinique complète et 14 une réponse hématologique complète (normalisation des éosinophiles < 0.5 G/L) [46]. Sur les 16 patients pour lesquels les données étaient disponibles, 16 ont rechuté sur le plan clinique ou biologique à la décroissance, avec un seuil de rechute le plus souvent **entre 10 et 25 mg/jour** [46].

2.5.2. Interféron alfa

Cette molécule inhibe la prolifération des progéniteurs hématopoïétiques, induit la synthèse de gènes pro-apoptotiques [75], inhibe la production des cytokines TH-2 [76], et inhibe la production d'IL-5, ECP et EDN par les PNE [77].

L'interféron peut être utilisé seul [78], mais est récemment principalement utilisé en adjonction à la corticothérapie **ou en traitement d'épargne cortisonique**.

Dans la série d'Ogbogu et al, il a été utilisé chez 46 patients/188. Il a permis 2 réponses complètes et 4 réponses partielles, et **a été arrêté chez 87% des patients** : dans 50% pour mauvaise tolérance, et dans 36% des cas pour perte d'efficacité [20].

2.5.3. Ciclosporine

La CICLOSPORINE inhibe la calcineurine, et bloque ainsi des facteurs de transcription de cytokines, dont particulièrement l'IL-2 qui participe à la survie lymphocytaire. Elle bloque également la transcription des cytokines comme l'IL-5 [79].

Dans cette même étude d'Ogbogu et al, elle a été prescrite chez 11 patients/188, à la dose de 200 mg par jour. Cela a permis 1 réponse complète et 2 partielles. 82% des patients ont interrompu ce traitement pour intolérance, y compris le patient en rémission complète [20].

2.5.4. Hydroxyurée

Il s'agit d'une molécule myélotoxique, qui inhibe spécifiquement la ribonucléoside diphosphate réductase et stoppe le cycle cellulaire [80]. Elle a été utilisée chez 64/188 patients dans Ogbogu et al. à la dose moyenne de 1000 mg/jour. 33% des patients ont ainsi atteint une réponse complète, 39% une réponse partielle [20].

Cette molécule est tératogène, induit des cytopénies, et présente un risque leucémogène à long terme chez le sujet jeune.

Elle est discutée en traitement de première intention ou en traitement d'épargne cortisonique.

2.5.5. Imatinib

Originellement développé en traitement de la LMC, l'**IMATINIB** a révolutionné la prise en charge des patients porteurs de la délétion responsable du transcrit de fusion *FIP1L1-PDGFR α* [81]. Il s'agit d'un inhibiteur de différentes tyrosines kinases, inhibant donc celle constitutivement activée par le transcrit. Sa tolérance clinique est excellente.

Dans une cohorte française de 44 patients porteurs de ce transcrit de fusion, l'**IMATINIB** a constitué le traitement de première ligne chez 26 patients, et de 2^{ème} ligne chez 18 patients [38]. La dose initiale était de 165 mg/jour en moyenne, permettant l'obtention d'une réponse hématologique complète (« RHC », normalisation du taux d'éosinophiles) chez **100%** des patients, le plus souvent dans les 15 premiers jours. La réponse moléculaire complète (« RMC », négativation du transcrit par RT-PCR) a été atteinte chez 18 patients sur 19 [38].

Un arrêt a été tenté chez 16 patients. 55% d'entre eux ont rechuté sur le plan hématologique ou moléculaire, entre 1 et 27 mois après l'arrêt. L'**IMATINIB** a été réintroduit alors chez 5 patients, permettant de nouveau d'obtenir RHC et RMC sans résistance au traitement. 5 patients ont pu arrêter le traitement sans récurrence, après avoir reçu en moyenne 30 mois de traitement. Il n'y avait pas de différence significative dans la durée de traitement avant arrêt entre les patients rechuteurs et les patients non rechuteurs [38].

Dans une étude italienne sur 27 patients, la RHC était atteinte en 1 mois chez tous les patients et la RMC en 3 mois en moyenne (entre 1 et 10 mois).

Les recommandations actuelles sont donc de prescrire à ces patients de l'**IMATINIB** à la dose de **100 mg/jour**, jusqu'à l'obtention d'une RHC et d'une RMC. La posologie d'**IMATINIB** peut être majorée jusqu'à 400 mg/jour en cas d'échec.

Une fois atteintes les RHC et RMC, le traitement peut être très progressivement diminué voire stoppé. Il faut alors surveiller la numération formule sanguine de façon mensuelle, et rechercher le transcrit par RT-PCR tous les 3 à 6 mois. En cas de rechute à l'arrêt, le traitement peut être repris.

De rares études ont décrit l'apparition de **résistances à l'IMATINIB** (variant T674I dans *FIP1L1-PDGFR α* notamment), avec alors le plus souvent sensibilité à un autre inhibiteur de tyrosine kinase, comme le **SORAFENIB** [82].

En cas d'atteinte cardiaque (troponine élevée, ETT anormale), l'introduction d'IMATINIB sera associée à une **cure courte de corticoïdes** (7 jours), car des cas de myocardites aiguës sévères ont été décrits à l'introduction du traitement [37].

En présence d'un réarrangement impliquant *PDGFR β* ou *FGFR1*, l'usage de l'IMATINIB est possible. Une étude portant sur 26 patients avec anomalies dans le gène *PDGFR β* a montré **96%** de réponse durable sous ce traitement [83].

Enfin, certains patients présentent des phénotypes évocateurs de SHE myéloïde, sans pour autant qu'une cause génétique ait pu être mise en évidence. Ces patients sont parfois corticosensibles. L'IMATINIB y est efficace dans **9 à 60 %** des cas en fonction des études [82]. Les patients nécessitent alors des posologies plus élevées, de 300 à 400 mg/jour, et la réponse est plus lente à obtenir [84].

2.5.6. Anticorps monoclonaux ciblant la voie de l'IL-5

Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique prometteuse, ayant obtenu l'AMM dans l'asthme réfractaire avec hyperéosinophilie.

Le **MEPOLIZUMAB** est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1, d'une demi-vie de 19 jours. Il se fixe sur l'IL-5 libre avec haute affinité et spécificité, et l'empêche de s'associer avec son récepteur α à la surface des éosinophiles. Cela permet de limiter la production et la libération des éosinophiles vers les tissus.

Le **BENRALIZUMAB** vient lui cibler directement le récepteur α de l'IL-5.

Il s'agit de thérapeutiques de seconde intention, qui sont récemment étudiées à visée d'épargne cortisonique.

L'essai clinique preuve de concept de l'utilisation du MEPOLIZUMAB dans le SHE date de 2008 [85]. Cette étude multicentrique a porté sur 85 patients SHE avec une recherche du réarrangement *FIP1L1-PDGFR α* négative en FISH, équilibrés par une corticothérapie entre 20 et 60 mg/jour. Les patients ont été randomisés pour recevoir 750 mg de MEPOLIZUMAB toutes les 4 semaines par voie intraveineuse ou un placebo, pendant 36 semaines. **84% des patients sous MEPOLIZUMAB versus 43% sous placebo** ont pu réduire la corticothérapie

à moins de 10 mg/jour pendant plus de 8 semaines. La différence était plus prononcée en cas de corticothérapie initiale supérieure à 30 mg/jour : 77% dans le groupe MEPOLIZUMAB versus 8% groupe placebo [85].

La tolérance du MEPOLIZUMAB au long cours a été évaluée dans une autre étude, avec un suivi sur 251 semaines de 77 patients [86]. Les effets indésirables étaient équivalents dans le groupe MEPOLIZUMAB et le groupe placebo, une fois ajustés sur l'exposition. Les plus fréquemment rencontrés étaient la toux, la fatigue, des céphalées, des infections respiratoires hautes. Un patient est décédé d'un lymphome angio-immunoblastique avec défaillance cardio respiratoire, un autre a présenté une myélite transverse. Une seule infection opportuniste a été recensée (pneumocystose chez un sujet devenu séropositif pour le VIH durant l'étude). 2 patients ont présenté une néoplasie de prostate durant le suivi, contre un nombre de 0,21 théoriquement attendues [86].

Les résultats de l'étude de phase III par Roufosse et al. ont été publiés en 2020, montrant une réduction du nombre de patients porteurs de SHE présentant au minimum une poussée de la maladie de 50% chez les patients sous MEPOLIZUMAB (à 300 mg/mois par voie sous cutanée), comparativement au placebo, de façon indépendante de la posologie de corticoïdes lors de son introduction [87].

L'efficacité du **MEPOLIZUMAB** a également été montrée chez les patients porteurs de SHE-L corticodépendants [47]. Une étude a porté sur 13 patients contrôlés sur le plan clinique et biologique par une corticothérapie entre 20 et 60 mg/jour : 7 patients ont reçu du MEPOLIZUMAB à la posologie de 750 mg par voie intraveineuse, 6 ont reçu un placebo. A la fin du suivi, la posologie moyenne de corticoïdes était inférieure chez les patients sous MEPOLIZUMAB par rapport aux patients recevant le placebo (4.64 mg versus 28.23 mg/jour). 4 patients sur 7 dans le groupe MEPOLIZUMAB ont pu arrêter la corticothérapie, aucun dans le groupe placebo [47].

Ont été analysés les **facteurs prédictifs de réponse au MEPOLIZUMAB** : sont retenus la **sensibilité aux corticoïdes**, la présence d'une **atteinte pulmonaire**, et un taux élevé de cytokines sériques dont l'IL-5 et l'IL-33 (précurseur de l'IL-5). Le taux d'éosinophiles maximal était négativement corrélé avec la réponse. Les patients présentant des phénotypes myéloïdes étaient moins sensibles au MEPOLIZUMAB [88].

Cette thérapeutique possède actuellement l'AMM dans l'asthme hyperéosinophilique réfractaire aux autres traitements à 100 mg par mois, et dans la GEPA à 300 mg par mois. **Le MEPOLIZUMAB est accessible à 300 mg/mois en usage compassionnel pour les patients porteurs de SHE menaçant le pronostic vital, en échec de 3 lignes thérapeutiques, mais ne possède pas encore l'AMM dans cette indication.**

Le **BENRALIZUMAB** possède également l'AMM dans la prise en charge de l'asthme sévère à éosinophiles. Dans une étude de phase II randomisée contre placebo chez 20 patients porteurs de SHE non porteurs du transcrit de fusion *FIP1LI-PDGFR α* , le BENRALIZUMAB a permis une réduction du taux d'éosinophiles d'au moins 50% chez 90% des patients à 12 semaines de traitement, contre 30% dans le groupe placebo. L'ensemble des patients améliorés sur le plan biologique ont décrit une amélioration clinique [89].

2.5.7. Spécificités de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)

En pratique, le traitement d'attaque comporte une **corticothérapie**. L'utilisation ou non d'un traitement immunosuppresseur dépend du « **FFS** » (Five Factor Score), prédictif de mortalité. Ce score comprend : l'atteinte cardiaque, du système nerveux central, du tube digestif, la présence d'une protéinurie, une créatininémie supérieure à 150 micromoles/L.

Jusqu'ici, en cas de FFS à 0 la corticothérapie était utilisée seule, et en cas de FFS supérieur ou égal à 1 le traitement conventionnel immunosuppresseur était le **CYCLOPHOSPHAMIDE**.

La problématique dans la GEPA est toutefois représentée par une **importante cortico-dépendance**, avec de fréquentes rechutes sur le plan respiratoire au fil de la décroissance. Les traitements d'entretien d'épargne cortisonique étaient historiquement l'**AZATHIOPRINE** ou le **METHOTREXATE**. Malgré ces traitements, la diminution de la corticothérapie restait difficile.

Récemment, ont été proposées de nouvelles options thérapeutiques. L'essai clinique « **MIRRA** » a étudié la place du **MEPOLIZUMAB** dans la GEPA en traitement d'épargne cortisonique chez des patients qui recevaient 7.5 mg/jour ou plus d'équivalent prednisone [90]. Les 136 patients étaient randomisés dans un groupe placebo ou un groupe **MEPOLIZUMAB** (une injection sous cutanée de 300 mg toutes les 4 semaines) pendant 52 semaines. Il est notable que peu de patients (19%) de cette série présentaient des ANCA [90].

L'objectif était la rémission, considérée comme une maladie cliniquement et biologiquement stabilisée à moins de 4 mg d'équivalent prednisone par jour, pendant plus de 24 semaines. L'objectif a été atteint **chez 28%** des patients du groupe MEPOLIZUMAB versus **3%** dans le groupe placebo. Ces résultats suggèrent l'intérêt de ce médicament en traitement d'épargne cortisonique des GEPA cortico-dépendantes ANCA négatifs [90].

Chez les patients rechuteurs, le MEPOLIZUMAB ne permettait pas de ré-induire une rémission.

Le traitement paraissait plus efficace chez les patients présentant plus de 150 PNE/mm³ [90].

Par ailleurs, par analogie aux autres vascularites à ANCA, s'est posée la question d'un traitement d'attaque par RITUXIMAB dans les formes de FFS supérieur ou égal à 1.

Un essai clinique est actuellement en cours (« REOVAS »), comparant l'utilisation du RITUXIMAB à celle du CYCLOPHOSPHAMIDE en traitement d'attaque d'une GEPA, au diagnostic ou lors d'une rechute.

Mohammad et al ont étudié 41 patients porteurs de GEPA traités par RITUXIMAB. 80% des patients ANCA positifs ont présenté une rémission clinique sous RITUXIMAB, versus seulement 38% des patients ANCA négatifs, ce qui soulève la question d'un traitement différent des patients en fonction de la positivité ou non des ANCA [91].

2.6. Stratégie diagnostique globale

Les recommandations du CEREO sont actuellement de **surveiller attentivement** toute éosinophilie inférieure à 1.5 G/L. **Toute élévation des PNE supérieure à 1.5 G/L persistante ou symptomatique doit par contre justifier une enquête étiologique exhaustive.**

En premier lieu, seront éliminées les causes :

- **Parasitaires** par l'interrogatoire, la réalisation de sérologies et l'introduction d'un traitement probabiliste, comprenant le plus souvent des associations d'ALBENDAZOLE, IVERMECTINE et PRAZIQUANTEL, choisies en fonction des parasitoses potentiellement rencontrées par le patient (tropicales ou autochtones).
- **Médicamenteuses**

- **Asthme**

Dans un second temps, seront réalisés :

- Un **bilan biologique** approfondi avec une sérologie HTLV-1 en cas de séjour en zone endémique, un dosage des ACAN, anti-ENA, ANCA, anti PR3 et anti MPO, une électrophorèse des protéines, un dosage de la vitamine B12 et de la tryptase, de la troponine et du Nt pro-BNP
- Un **immunophénotypage lymphocytaire** à la recherche d'un clone sécréteur d'IL-5
- Un électrocardiogramme, une **échocardiographie trans-thoracique**
- Un **scanner** thoraco-abdomino-pelvien injecté

Les autres examens (fibroscopie bronchique, endoscopies digestives, biopsies,...) seront guidés par les différentes atteintes d'organes.

En cas de **SHE toujours inexpliqué, chez un sujet de sexe masculin** sera recherché de façon systématique sur prélèvement sanguin ou médullaire le transcrite de fusion FIP1L1-PDGFR α .

En présence d'arguments pour un **SHE myéloïde**, que le sujet soit masculin ou féminin, sera recherché le transcrite FIP1L1-PDGFR α , et seront recherchés sur sang périphérique des **réarrangements des gènes** *JAK2 V617F*, *PCMI*, *JAK2*, *BCR ABL*, *C KIT*, *Calréticuline*. En cas de négativité de ces explorations, sera discutée une biopsie ostéomédullaire à la recherche d'un lymphome. Enfin, on pourra poursuivre par des analyses moléculaires de séquençage par techniques NGS, panels, exome, génome...

En l'absence d'étiologie suggérée par ces explorations, on retiendra le diagnostic de **SHE idiopathique**.

En cas **d'atteinte menaçant le pronostic vital et d'étiologie inconnue**, en urgence est introduite une corticothérapie à 1 mg/kg. Puis, en l'absence d'évolution favorable, le CERE0 propose d'introduire tous les 3 à 5 jours de façon séquentielle un nouveau traitement : HYDROXYUREE 2 grammes/jour, puis IMATINIB 400 mg/jour, puis INTERFERON alfa pégylé 180 mcg/semaine, puis CICLOSPORINE 2 à 5 mg/kg/jour, puis ALEMTUZUMAB ou ETOPOSIDE ou VINCRISTINE.

En cas de phénotype myéloïde, l'IMATINIB sera introduit d'emblée.

2.7. Description du CEREO

Le **CEREO (Centre de Références des Syndromes hyperéosinophiliques)** correspond au regroupement national de spécialistes dans le domaine de l'hyperéosinophilie. Il est composé d'un centre coordinateur (Hôpital Foch, Suresnes), d'un centre constitutif (CHU de Lille), et de cinq centres de compétence (Annecy, Marseille, Bordeaux, Nantes, Strasbourg). Il existe en sus un réseau national de correspondants, à Toulouse par exemple.

Les différentes missions de ce réseau sont l'aide à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des syndromes hyperéosinophiliques (sous forme de consultations spécialisées ou de réunions de concertations pluridisciplinaires dédiées), l'enseignement, la recherche clinique et translationnelle, la coordination des essais thérapeutiques et la conduite d'explorations spécialisées dans les laboratoires experts.

3. Description d'une série de patients pris en charge sur le CHU de Toulouse pour un syndrome hyperéosinophilique

3.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus pour description les patients :

- porteurs d'un **syndrome hyperéosinophilique, d'une hyperéosinophilie de signification indéterminée et de pathologies associées à une hyperéosinophilie**, tels que définis par l'ICOG-EO en 2011
- pris en charge sur le CHU de Toulouse et/ou l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse entre le **01/01/2010 et le 25/06/2020** pour ce motif

Ont été exclus les patients :

- porteurs de syndromes hyperéosinophiliques réactionnels d'origine **médicamenteuse, paranéoplasique ou parasitaire**
- les patients pour lesquels les données cliniques ou paracliniques disponibles ont été jugées insuffisantes pour analyse.

Il n'a pas été fixé de limite d'âge pour l'inclusion.

3.2. Recueil de données

L'identification des patients éligibles a été permise via les prescriptions effectuées auprès du laboratoire de Biologie Moléculaire du Pr DELABESSE pour recherche du transcrit FIP1L1-PDGFR α , et au laboratoire d'Hématologie Cellulaire du Dr VERGEZ pour réalisation d'un phénotypage lymphocytaire à la recherche d'une population productrice d'IL-5. Ont ensuite été analysés les dossiers médicaux informatisés de ces patients (logiciel ORBIS du CHU de Toulouse et logiciel TRAKCARE de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse).

Les données recueillies ont été :

- démographiques : âge, sexe, profession
- les différentes atteintes d'organes

- les données biologiques : taux maximal d'éosinophiles, valeurs de la numération formule sanguine, dosages vitaminiques, recherche d'un transcrit FIP1L1-PDGFR α , immunophénotypage lymphocytaire, ...
- les résultats d'examens complémentaires : examens anatomopathologiques, scanners, échographies cardiaques, ...
- le diagnostic étiologique retenu
- les différentes thérapeutiques proposées au patient, et leur efficacité
- la nécessité ou non d'un recours à une unité de soins continus/réanimation

3.3. Description clinico-biologique de la population

Les caractéristiques de la population sont décrites dans le Tableau 1 et Tableau 1 bis ci-dessous.

Un total de 128 patients a été inclus dans cette étude rétrospective.

Les patients ont été pris en charge dans des services de Médecine Interne (n=51), de Néphrologie (n=21), de Pneumologie (n=18), d'Hématologie (n=13), de Dermatologie (n=12), de Gastro-entérologie (n=7), de Maladies Infectieuses (n=5), et de Gériatrie (n=1).

Caractéristiques	Population globale n=128 (100%)
Sexe féminin, n (%)	55 (42.9)
Âge au diagnostic, années †	49.1 ± 22.4
Délai diagnostique, mois §	6.5 (1-36) (n=118)
Éosinophilie maximale, G/L §	6.1 (3.5-11.5)
Tryptase augmentée (>11.3 µg/L), n (%)	15 (18.5) (n=81)
Vitamine B12 augmentée (>771 pg/mL), n (%)	18 (18.6) (n=97)
IgE totales augmentées (>150 KUI/L), n (%)	64 (66.0) (n=97)
CRP maximale, mg/L †	40.3 ± 62.8 (n=114)
Atteinte d'organe, n (%)	
Cutanée	48 (37.5)
Articulaire	9 (7.0)
Pulmonaire	52 (40.6)
Digestive	36 (28.1)
ORL	28 (21.9)
Neurologique périphérique	17 (13.3)
Neurologique centrale	5 (3.9)
Cardiaque	23 (18.0)
Rénale	4 (3.1)
Urologique	1 (0.8)
Évènement thrombotique, n (%)	17 (13.3)
Séjour en soins intensifs ou réanimation, n (%)	20 (15.6)

Tableau 1- Description de la population globale à l'étude

† L'âge au diagnostic et la CRP maximale sont exprimés par leur valeur moyenne et leur écart-type.

§ Le délai diagnostique et l'éosinophilie maximale sont exprimés par leur médiane et leurs premier et troisième quartiles.

Diagnostic (n=128)	SHE idiopathiques		SHE Lymphoïdes (n=11)	SHE Myéloïdes (n=8)	GEPA (n=19)	HEUS (n=8)	SHE réactionnels ou syndromes associés (n=8)
	Uni-organe (n=40)	Multi-organe (n=34)					
Sexe féminin, n (%)	19 (47.5)	16 (47.1)	3 (27.3)	1 (12.5)	10 (52.6)	3 (37.5)	3 (37.5)
Âge au diagnostic, années ^f	49.8 ± 24.7	43.0 ± 20.9	53 ± 21.1	53.6 ± 21.3	53.7 ± 21.1	50.5 ± 22.2	48.7 ± 24.6
Délai diagnostique, mois [§]	7 (1-36)	5.5 (1-39)	24 (3.5-54)	18 (0-51)	1 (0.2-5)	24 (10.5-63)	4 (1.5-14.5)
Éosinophilie maximale, G/L [§]	4.3 (2.9-7.1)	7.9 (4.0-16.8)	8.0 (4.2-9.1)	6.9 (4.3-14.6)	10.0 (7.9-13.1)	5.7 (4.6-5.8)	8.1 (7.1-9.8)
Tryptase augmentée (>11.3 µg/L), n (%)	4/23 (17.4)	2/28 (7.1)	4/8 (50.0)	3/4 (75.0)	0/9 (0)	1/5 (20.0)	1/4 (25.0)
Vitamine B12 augmentée (>771 pg/mL), n (%)	3/33 (9.1)	4/28 (14.3)	2/9 (22.2)	4/5 (80.0)	3/14 (21.4)	1/4 (25.0)	1/4 (25.0)
IgE totales augmentées (>150 KUI/L), n (%)	16/30 (53.3)	25/32 (78.1)	6/8 (75.0)	0/5 (0)	7/8 (87.5)	4/7 (57.1)	6/7 (85.7)
CRP maximale, mg/L ^f	24.6 ± 34.6	65.3 ± 94.8	7.9 ± 9.4	30.8 ± 47.5	71.5 ± 57.5	2.8 ± 2.9	24.9 ± 32.3
Atteinte d'organe, n (%)							
Cutanée	15 (60.0)	15 (44.1)	7 (63.6)	0 (0)	6 (31.6)	0 (0)	5 (62.5)
Articulaire	1 (2.5)	5 (14.7)	0 (0)	0 (0)	3 (15.8)	0 (0)	0 (0)
Pulmonaire	9/39 (23.1)	24 (70.6)	2 (18.2)	1 (12.5)	15 (78.9)	0 (0)	1 (12.5)
Digestive	13 (32.5)	12 (35.3)	2 (18.2)	1 (12.5)	6 (31.6)	0 (0)	2 (25.0)
ORL	1 (2.5)	12 (35.3)	2 (18.2)	0 (0)	13 (68.4)	0 (0)	0 (0)
Neurologique périphérique	0 (0)	2 (5.9)	0 (0)	0 (0)	14 (73.7)	0 (0)	1 (12.5)
Neurologique centrale	0 (0)	3 (8.8)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	1 (12.5)
Cardiaque	1 (2.5)	13 (38.2)	0 (0)	2 (25.0)	7/18 (38.9)	0 (0)	0 (0)
Rénale	0 (0)	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	3 (15.8)	0 (0)	0 (0)
Urologique	0 (0)	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Évènement thrombotique, n (%)	1 (2.5)	8 (23.5)	1 (9.1)	0 (0)	6 (31.6)	0 (0)	1 (12.5)
Séjour en soins intensifs ou réanimation, n (%)	2 (5)	11 (32.3)	0 (0)	1 (12.5)	6 (31.6)	0 (0)	0 (0)

Tableau 1 bis - Description de la population à l'étude en fonction du diagnostic

^f L'âge au diagnostic et la CRP maximale sont exprimés par leur valeur moyenne et leur écart-type.

[§] Le délai diagnostique et l'éosinophilie maximale sont exprimés par leur médiane et leurs premier et troisième quartiles.

3.3.1. Description clinique

Sur l'ensemble de ces 128 patients, **les systèmes les plus fréquemment atteints étaient pulmonaire (40.6%), cutané (37.5%) puis digestif (28.1%).**

Les différentes atteintes cliniques sont décrites dans le Tableau 1 et le Tableau 1 bis.

L'**asthme** représentait l'atteinte du **système respiratoire** la plus fréquemment retrouvée dans cette population (n=43/128, 33.6%). Il a concerné 17.5% des patients porteurs de SHE idiopathiques uni-organe, 61.8% de SHE idiopathiques multi-organes, 9.1% de SHE lymphoïdes et 73.7% de GEPA.

Des infiltrats radiologiques parenchymateux (verre dépoli, nodules, pneumopathie interstitielle diffuse,...) ont été décrits chez 28 patients (21.9%). 4 patients (3.1%) ont présenté au minimum un épisode d'hémoptysie, 2 étant porteurs d'une GEPA et 2 d'un SHE idiopathique.

L'atteinte a été documentée chez 6 patients (4.7%) en montrant une alvéolite éosinophile sur le lavage broncho-alvéolaire, et chez 9 patients (7%) par des biopsies bronchiques montrant un infiltrat éosinophile intense.

Les atteintes **cutanées** étaient représentées en priorité par du **prurit** (n=24, 18.7%), des éruptions maculo-papuleuses (n=19, 14.8%), des lésions eczématiformes (n=15, 11.7%) ou urticariennes (n=13, 10.1%). Les angioedèmes (n=7, 5.5%) sont survenus chez des patients porteurs de SHE idiopathiques et lymphoïdes, tandis que 5 patients sur les 6 ayant présenté du purpura souffraient d'une GEPA. Des tableaux érythrodermiques ont été constatés chez 4 patients (3.1%), tous porteurs de SHE idiopathiques. Un seul patient a présenté une cellulite, localisée au niveau de la face, compliquée d'une surinfection bactérienne ayant causé un sepsis sévère, et dont la biopsie cutanée et la réponse à la corticothérapie ont permis le diagnostic de syndrome de Wells. Il n'existait pas d'atteinte extra-cutanée chez cet individu.

Sur le plan symptomatique, les **atteintes digestives** s'exprimaient principalement par des **douleurs abdominales** (n=26, 20.3%), de la diarrhée (n=24, 18.7%), des nausées/vomissements (n=16, 12.5%). Ont également été observés des rectorragies/du méléna (n=7, 5.5%), des dysphagies (n=6, 4.7%), du pyrosis (n=5, 3.9%). 10 patients (7.8%) ont

présenté une ascite clinique et/ou radiologique. 1 patient a présenté une cholangite, et 1 autre patient une pancréatite.

Une preuve histologique de l'atteinte digestive par biopsie de paroi a été obtenue chez 24 patients (18.7%), chez 3 patients (2.3%) par analyse cytologique du liquide d'ascite, chez 1 patient par biopsie hépatique.

Chez 5 patients (3.9%), l'atteinte a été retenue malgré l'absence de documentation histologique. Chez 4 patients (3.1%), tous porteurs de SHE idiopathiques uni organe, les biopsies digestives sont revenues normales.

Concernant l'**atteinte ORL**, elle était principalement représentée par une **rhinite chronique** (n=20, 15.6%), souvent associée à une **sinusite chronique** (n=19, 14.8%). 15 patients (11.7%) ont présenté une polypose nasale. Ont été notés 5 cas (3.9%) d'otite chronique rattachés à la maladie éosinophilique, et 4 cas (3.1%) de rhinite croûteuse.

5 patients (3.9%) ont bénéficié de biopsies des fosses nasales retrouvant un infiltrat éosinophilique jugé anormal par l'anatomopathologiste. Chez 5 autres patients (3.9%), les biopsies n'ont pas montré d'éosinophilie tissulaire mais les praticiens ont jugé l'atteinte probable du fait des symptômes cliniques. Il n'y a pas eu de documentation histologique pour les autres patients porteurs d'une atteinte ORL (n=18, 14.1%).

La sinusite a été confirmée par tomодensitométrie chez 16 patients (12.5%).

Sur le plan **cardiologique**, ont été observés **15 cas** (11.7%) de **myocardites éosinophiliques** (dont GEPA n=5 et SHE idiopathiques multi-organes n=8), 10 cas (7.8%) d'insuffisance mitrale, 8 cas (6.2%) de péricardites et 4 cas (3.1%) de fibroses endomyocardiques, dont une ayant nécessité une transplantation cardiaque chez un patient porteur d'un SHE idiopathique multi-organes. Un cas de BAV 3 et une thrombose coronaire ont été décrits.

13 patients sur les 23 (56.5%) porteurs d'une atteinte cardiaque étaient symptomatiques de celle-ci, sous la forme d'une dyspnée, d'une douleur thoracique ou d'une syncope. Aucun patient n'a présenté de choc cardiogénique. Pour 2 patients, la présence ou non de symptômes n'était pas connue.

92% (n=13/14) des patients pour lesquels a été posé le diagnostic de myocardite présentaient une élévation concomitante de la **troponine**.

Une **ETT** a été réalisée chez 105 patients (soit 82%), et une **IRM cardiaque** chez 47 (36.7%).

Sur l'ensemble des patients ayant reçu un diagnostic d'atteinte cardiaque de la maladie à éosinophiles (n=23), 5 (21.7%) ont bénéficié d'une IRM cardiaque interprétée pathologique alors que l'ETT était jugée normale. Parmi ces 5 patients, 4 (80%) présentaient une élévation de la troponine et a été posé un diagnostic de myocardite. 1 seul patient ne présentait pas d'élévation de la troponine, et l'IRM était chez lui en faveur d'une péricardite.

Chez les autres patients, l'IRM venait compléter une ETT pathologique.

2 patients uniquement ont bénéficié d'une biopsie myocardique, s'intégrant dans un premier cas dans une GEPA et montrant une myocardite nécrosante avec infiltrat éosinophilique et présence d'un granulome, et dans un deuxième cas, dans un contexte de SHE idiopathique une myocardite subaigüe avec infiltrat riche en PNE.

Sur le versant **neurologique périphérique**, les patients porteurs de GEPA ont présenté des **multinévrites** (n=12/19, 63.1%) ou des mononévrites (n=2/19, 10.5%). Parmi ces 14 patients, 3 ont bénéficié d'une biopsie neuromusculaire au niveau du sciatique poplité externe ayant confirmé une vascularite nécrosante des petits vaisseaux riche en PNE. 2 patients porteurs de SHE idiopathiques multi-organes ont présenté respectivement une polyradiculonévrite et une neuropathie des petites fibres.

3 patients porteurs de SHE idiopathiques multi organes ont présenté des **événements neurologiques centraux** : une méningite à éosinophiles, une vascularite cérébrale, et un AVC ischémique inexplicable par d'autres facteurs de risque. Parmi les GEPA, un patient a également présenté un AVC ischémique, un autre une vascularite cérébrale.

Les patients porteurs de SHE myéloïdes, lymphoïdes ou idiopathiques uni organe n'ont pas présenté de troubles neurologiques.

4 **atteintes rénales** ont été décrites parmi ces 128 patients (3.1%). 3 patients porteurs de GEPA ont présenté des tableaux de **glomérulonéphrite rapidement progressive**. Un patient porteur d'un SHE idiopathique avec atteinte cutanée (érythrodermie), digestive (pancréatite) et articulaire a présenté de façon concomitante un syndrome glomérulaire, avec une ponction biopsie rénale en faveur d'une hyalinose segmentaire et focale. Cette atteinte a été rattachée par son néphrologue au SHE.

Un seul patient (0.8%) a présenté une **atteinte urologique**, sous la forme d'une **cystite à éosinophiles**, confirmée par l'anatomopathologie, s'inscrivant dans un contexte de SHE idiopathique avec atteintes neurologique périphérique, pulmonaire et digestive associées.

Par ailleurs, 17 patients (13.3%) ont présenté des **évènements thrombotiques, artériels ou veineux**.

2 patients notamment, porteurs de SHE idiopathiques, ont nécessité une prise en charge en réanimation dans un contexte de thromboses multiples : un homme de 39 ans avec accident vasculaire cérébral ischémique étendu, ischémie artérielle de membre, thrombose porte, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde, avec infiltration digestive éosinophile associée ; et une femme de 23 ans avec une thrombose porte, syndrome de Budd-Chiari, embolie pulmonaire, thrombose splénique et des artères rénales, ischémie de membre, associées à une myopéricardite. Ces deux patients ont présenté une thrombopénie profonde concomitante des thromboses, de normalisation rapide sous corticoïdes. Chez la deuxième, l'implication de la modification récente de sa contraception oestroprogestative a été discutée. Un autre patient a présenté des accidents vasculaires cérébraux ischémiques multiples dans un contexte de GEPA, 2 des ischémies de membres dont 1 récidivantes post thrombectomie, et 2 patients ont présenté des thrombus coronaires.

Enfin, 20 patients (15.6%) ont nécessité une **hospitalisation en réanimation ou unité de soins continus** en lien avec une atteinte du SHE, par exemple pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë par bronchospasme ou atteinte parenchymateuse pulmonaire (n=6), une myocardite (n=5), un tableau de thromboses multiples artérielles et veineuses (n=2), ou la prise en charge post opératoire pour transplantation cardiaque ou chirurgie valvulaire (n=2).

3.3.2. Description biologique

La **tryptase** était élevée chez l'ensemble des patients porteurs de SHE myéloïdes, lorsque connue.

Sur les 4 patients (3.1%) présentant des élévations majeures de la **vitamine B12** (> 4000 ng/L), 3 étaient porteurs de SHE myéloïdes avec transcrit FIP1L1-PDGFR α .

L'immunophénotypage lymphocytaire a permis de diagnostiquer un SHE lymphoïde chez 11 patients (8.6%). 5 patients étaient concernés par une population CD3⁻ CD4⁺, représentant entre 0.12 et 4.1% des lymphocytes totaux. 5 présentaient une population CD19⁻ CD3⁻ CD2⁺

CD4+, évaluée entre 1.6 et 60% (pour une norme inférieure à 0.9%). 1 seul patient était concerné par une population CD3+ CD4+ CD7-, estimée à 14% (norme inférieure à 3.1%).

Parmi ces 11 patients, les 7 chez qui a été réalisée une recherche de réarrangement clonal du TCR dans le sang ont montré un résultat positif.

Sur l'ensemble des 128 patients à l'étude, 13/31 (41.9%) ont montré une clonalité T sanguine.

Parmi les 8 patients porteurs de SHE myéloïdes, la présence du transcrite **FIP1L1-PDGFR α** a été détectée par RT-PCR sanguine ou FISH médullaire chez 6, tous de sexe masculin.

63.3% des patients ont bénéficié d'un **myélogramme**, revenu normal dans 9 cas/81 (11.1%); avec une hyperplasie de la lignée éosinophile dans 63 cas/81 (77.8%); avec d'autres anomalies dans 9 cas (11.1%) (Infiltrat lymphocytaire, mastocytose médullaire, érythroblastopénie, blastose).

3.3.3. Description étiologique

La répartition entre les différentes étiologies de SHE, et leurs caractéristiques clinico-biologiques propres, est décrite dans le Tableau 1 bis.

Les patients présentant une **atteinte centrée sur un organe unique** ont été inclus dans le groupe des **SHE idiopathiques**. 13 patients (10.1%) ont ainsi souffert d'atteintes purement digestives (oesophagite, colite, gastro-entérite, ascite à éosinophiles), 12 (9.4%) d'atteintes cutanées, 9 (7%) pulmonaires (asthme, pneumopathie à éosinophiles), 1 (0.8%) d'une atteinte purement ORL et 1 (0.8%) d'une atteinte cardiaque. 3 patients (2.3%) se sont révélés porteurs d'une fasciite à éosinophiles (maladie de Shulman). Un patient a présenté un tableau de lésions osseuses multiples lytiques à l'emporte pièce, dont la biopsie a montré un infiltrat majeur à polynucléaires éosinophiles, sans arguments immuno-histologiques pour une histiocytose ou une mastocytose.

11 patients (8.6%) ont présenté un **SHE lymphoïde**. Parmi eux, 10 étaient symptomatiques. Aucun n'a présenté de transformation lymphomateuse sur la durée du suivi.

Les patients considérés porteurs de **SHE myéloïdes** (n=8, 6.2%) correspondaient pour 6 d'entre eux à des patients porteurs du transcrit FIP1L1-PDGFR α . Les deux patients restants portaient respectivement un syndrome myéloprolifératif inclassé et une leucémie aigüe myéloïde.

19 patients (14.8%) ont été considérés atteints de **GEPA par le praticien en charge**. Le phénotype clinique et anatomopathologique de ces patients est décrit dans le Tableau 5, en Annexe.

8 patients (6.2%) ont été considérés porteurs de **SHE réactionnels ou de pathologies associées à une hyperéosinophilie** : un patient porteur d'une forme frontière entre une maladie de Crohn et une gastroentérite à éosinophiles, une vascularite des petits vaisseaux inclassée non évocatrice de GEPA, une pathologie granulomateuse ganglionnaire d'allure sarcoïdique, une maladie de Kimura, une pemphigoïde bulleuse, une aspergillose broncho pulmonaire allergique, une mastocytose, et un syndrome de Job Buckley (hyper-IgE).

Enfin, 8 patients (6.2%) étaient porteurs d'une **hyperéosinophilie de signification indéterminée (HEUS)**. La durée moyenne de suivi chez ces patients a été de 49.9 mois, sans survenue d'atteinte d'organe.

3.4. Définitions de la réponse et de la corticodépendance

Pour chaque patient et chaque traitement employé, ont été définies **la réponse clinique et la réponse hématologique**.

Sur le plan clinique, du fait de l'hétérogénéité des situations rencontrées, de la variabilité des organes impliqués, et en l'absence de critère de jugement reconnu dans la littérature, la réponse a été évaluée de façon subjective par le praticien en charge du malade.

Ainsi, la **réponse clinique** a pu être :

- **Complète** : a alors été constatée la résolution complète des symptômes. Ont également été considérés en réponse complète les patients présentant des séquelles irréversibles de la maladie, si jugées non invalidantes (pour exemple, des séquelles de

neuropathie du nerf sciatique poplitée externe chez un patient porteur de GEPA, ne gênant pas la marche, ou la présence d'une induration cutanée non douloureuse et ne limitant pas les amplitudes articulaires chez un patient porteur d'une fasciite de Shulman).

- **Partielle** : l'amélioration était présente mais jugée incomplète. Ont également été considérés en réponse partielle les patients présentant des lésions séquellaires invalidantes.
- **Echec clinique** : il n'y avait alors pas d'amélioration significative rapportée.

La **réponse hématologique** a été définie comme :

- **Complète** : les éosinophiles étaient alors à un taux inférieur à 500 éléments/mm³.
- **Partielle** : le traitement a permis une décroissance de plus de 50% de l'éosinophilie, sans obtenir la normalisation.
- **Echec** : le taux d'éosinophiles sous traitement est resté stable, a diminué de moins de 50% ou s'est majoré.

L'évaluation de la réponse clinique et hématologique a été réalisée de façon synchrone. Toutefois, du fait du caractère rétrospectif de l'étude et de l'hétérogénéité dans les présentations cliniques, l'évaluation de la réponse n'a pas été réalisée pour chaque patient et chaque thérapeutique après la même durée de traitement.

Chez les patients ayant reçu une corticothérapie systémique, ont également été définies deux autres notions :

- **Corticorésistance** : situation d'échec initial clinique et/ou hématologique sous corticoïdes
- **Corticodépendance** : situation de récurrence clinique (réapparition de symptômes jusque là contrôlés) et/ou hématologique (réapparition d'une éosinophilie supérieure à 500 éléments/mm³) à la faveur de la décroissance de la corticothérapie, avec identification de la posologie en deçà de laquelle on observe la récurrence.

3.5. Analyse de la réponse thérapeutique

3.5.1. Traitements de première intention

Les thérapeutiques ayant été introduites en première intention sont décrites dans la Figure 1.

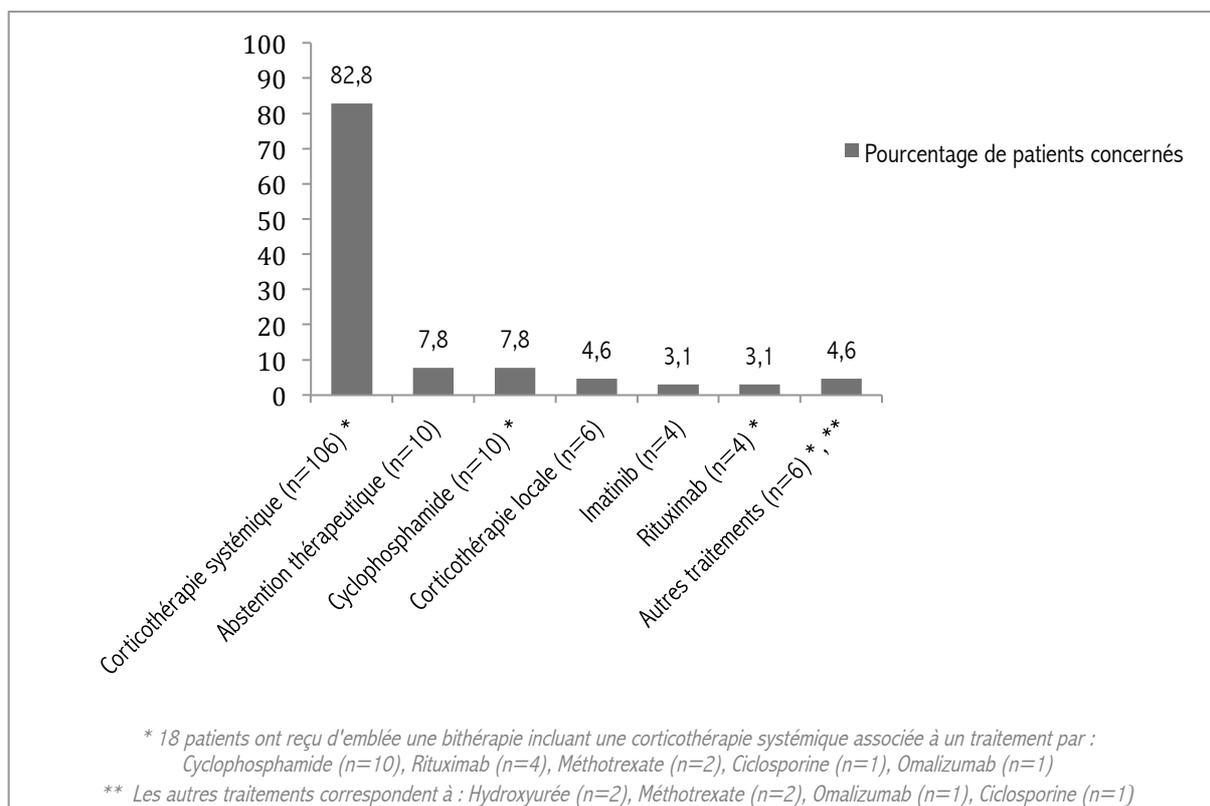
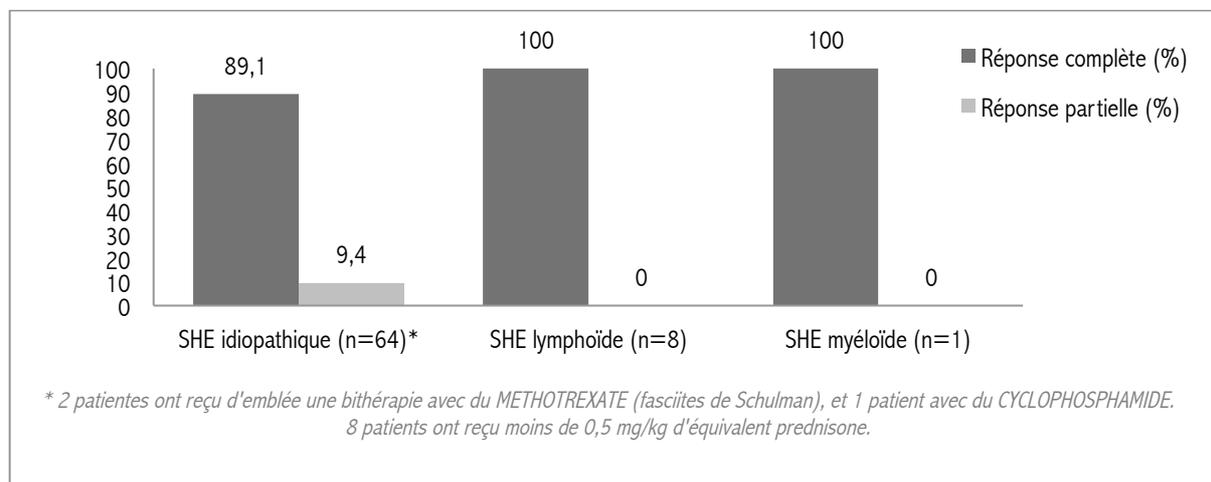


Figure 1 - Thérapeutiques utilisées en première intention sur l'ensemble de la population d'étude

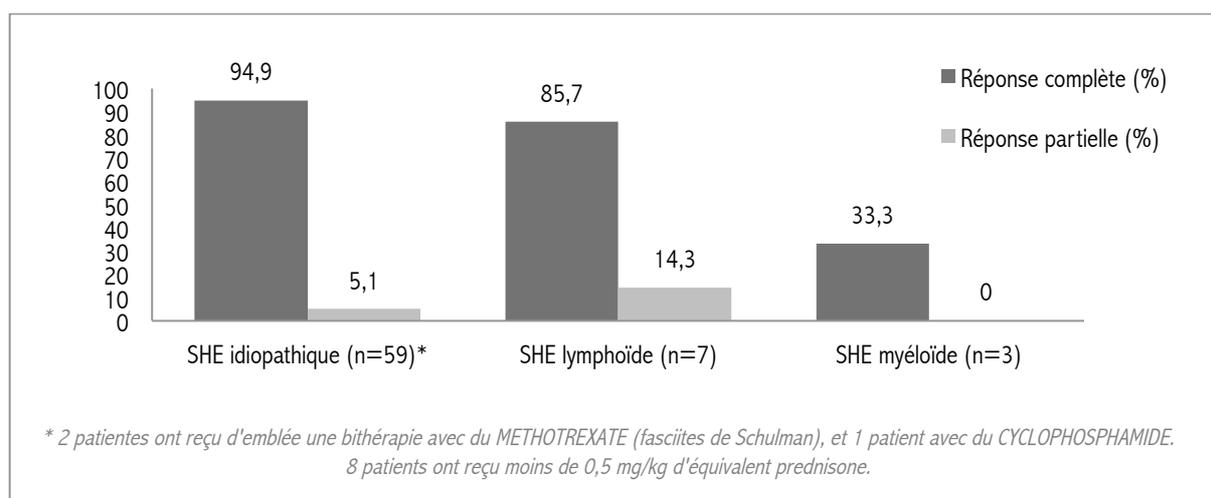
Parmi les 106 patients (82.8%) ayant reçu une **corticothérapie** systémique en première intention, **87 (82,1%)** ont reçu une posologie initiale d'équivalent prednisone **supérieure ou égale à 0,5 mg/kg**, 14 (13,2%) inférieure à 0,5 mg/kg, au choix du clinicien. La posologie n'était pas connue pour 5 patients.

Une **abstention thérapeutique** a été pratiquée chez 4 patients porteurs d'HEUS, chez 3 patients présentant des SHE idiopathiques (2 avec atteinte digestive évoluant par poussées, et 1 avec atteinte cutanée prurigineuse), chez 1 patient porteur d'un SHE lymphoïde asymptomatique, chez 1 patient porteur d'une mastocytose et chez 1 patient porteur d'un syndrome de Job Buckley.

L'efficacité clinique et biologique de la corticothérapie prescrite en première intention est décrite dans la Figure 2.



a- Réponse Clinique



b- Réponse Hématologique

Figure 2 – Réponse clinique et hématologique à une corticothérapie systémique utilisée en première intention, en fonction des étiologies

Le patient porteur d'un SHE myéloïde ayant montré de façon surprenante une réponse complète clinique et biologique à la corticothérapie présentait cliniquement une altération de l'état général, une hépatomégalie, de l'ascite et une atteinte pulmonaire parenchymateuse ; biologiquement une myélémie et une thrombopénie profonde. La tryptase était normale, la vitamine B12 non dosée, la biopsie ostéomédullaire montrait une hyperplasie de la lignée

éosinophile et une myélofibrose de grade II. La recherche des anomalies de *FIP1L1-PDGFR α* , de *BCR-ABL*, de *C-KIT* et des autres réarrangements de *PDGFR β* s'est révélée infructueuse. La corticothérapie a permis une nette amélioration clinico-biologique initiale.

L'unique patient porteur d'un SHE idiopathique ayant présenté un échec clinique de la corticothérapie employée en première intention était porteur d'un SHE uni-organe de localisation cutanée, s'exprimant par un prurit et des lésions cutanées eczématiformes. Les biopsies cutanées répétées ont montré des lésions de grattage peu spécifiques avec quelques éosinophiles. Il avait reçu une posologie inférieure à 1 mg/kg d'équivalent prednisone.

3.5.2. Traitements de deuxième intention

Chez les 6 patients (4.7%) porteurs de **SHE myéloïdes** avec transcrit *FIP1L1-PDGFR α* , tous ont présenté une réponse clinique et hématologique complète à un traitement par IMATINIB, utilisé en première intention ou après échec de la corticothérapie.

Les traitements de seconde intention employés chez les patients porteurs de **GEPA et de pathologies associées à une hyperéosinophilie** ne seront pas décrits ici, car ils font l'objet de recommandations spécifiques à chaque étiologie.

Sont décrites dans la Figure 3 les thérapeutiques employées en seconde intention après corticothérapie systémique, et leur efficacité, chez les patients porteurs de **SHE idiopathiques** (n=74) **et lymphoïdes** (n=11), dont la prise en charge est moins standardisée. Ces traitements ont été prescrits à visée d'épargne cortisonique, ou devant la constatation d'une corticodépendance afin de permettre la diminution de posologie, voire le sevrage, le plus souvent en débutant en bithérapie avec la corticothérapie.

La **corticodépendance** a concerné 47 patients porteurs de SHE idiopathiques ou lymphoïdes toulousains, sur 77 patients chez qui elle était évaluable, soit **61.0%** d'entre eux. 34 (44.1%) ont présenté une corticodépendance à fortes posologies (supérieures ou égales à 10 mg/jour), et 13 (16.9%) ont présenté une corticodépendance à moins de 10 mg/jour.

Le nombre de thérapeutiques de seconde intention utilisées était compris selon les patients entre 1 et 5 au maximum.

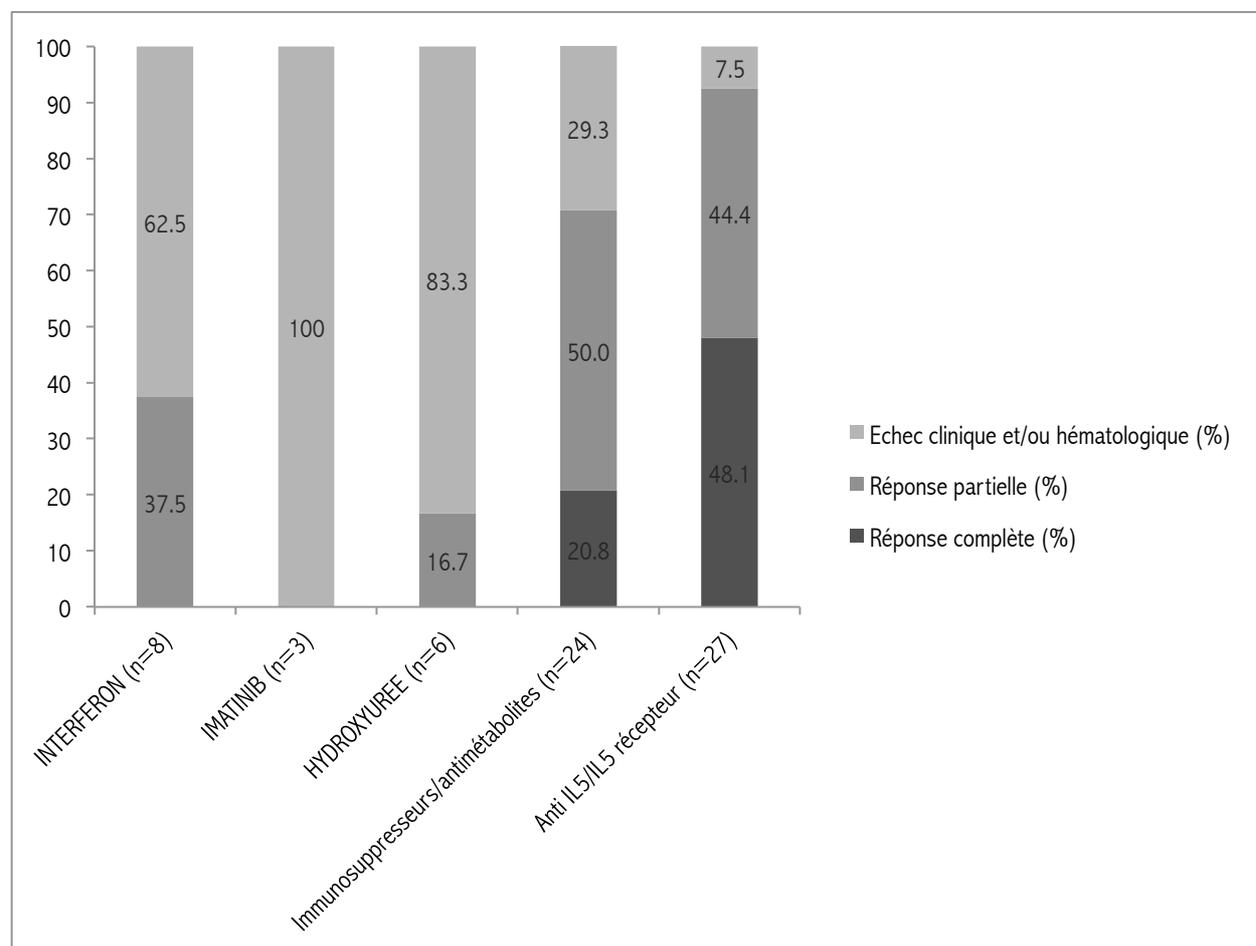


Figure 3 : Réponse globale clinico-hématologique aux traitements employés en 2^{ème} intention après corticothérapie systémique, chez les patients porteurs de SHE idiopathiques ou lymphoïdes

Parmi ces patients, 2 ont présenté un échec clinique et/ou hématologique au MEPOLIZUMAB, contrastant avec la réponse très satisfaisante observée chez la grande majorité des patients. Le premier était porteur d'un SHE idiopathique localisé à la peau, avec corticorésistance hématologique et échec de l'IMATINIB également. La deuxième présentait une forme néonatale de SHE de tropisme principalement cutané et digestif, corticodépendante à fortes posologies, ayant présenté une amélioration hématologique sous MEPOLIZUMAB sans amélioration clinique. Cette dernière a finalement été permise par le DUPILUMAB (anticorps monoclonal ciblant la voie IL-4/IL-13), en association au MEPOLIZUMAB.

A l'heure actuelle, le taux d'éosinophiles reste le témoin le plus accessible d'une évolutivité d'un SHE idiopathique ou lymphoïde, et de sa réponse au traitement. Toutefois, son évolution peut ainsi s'avérer décorrelée de l'infiltrat éosinophilique tissulaire et des symptômes cliniques.

L'introduction d'un anticorps monoclonal ciblant la voie de l'IL-5 a été suivie chez 15 patients (60%) du sevrage complet de la corticothérapie.

La réponse à ces traitements (MEPOLIZUMAB et BENRALIZUMAB) est détaillée dans le Tableau 2 ci-dessous.

Diagnostic	Réponse Hématologique			Réponse Clinique		
	Complète	Partielle	Echec	Complète	Partielle	Echec
SHE idiopathiques, n=25	22	0	1	15	8	2
SHE lymphoïdes, n=2	1	1	0	0	2	0

Tableau 2 - Réponse clinico-biologique à un traitement par anticorps monoclonal ciblant la voie de l'IL-5 dans les SHE idiopathiques et lymphoïdes

La réponse hématologique isolée aux traitements de deuxième intention est décrite dans la Figure 4.

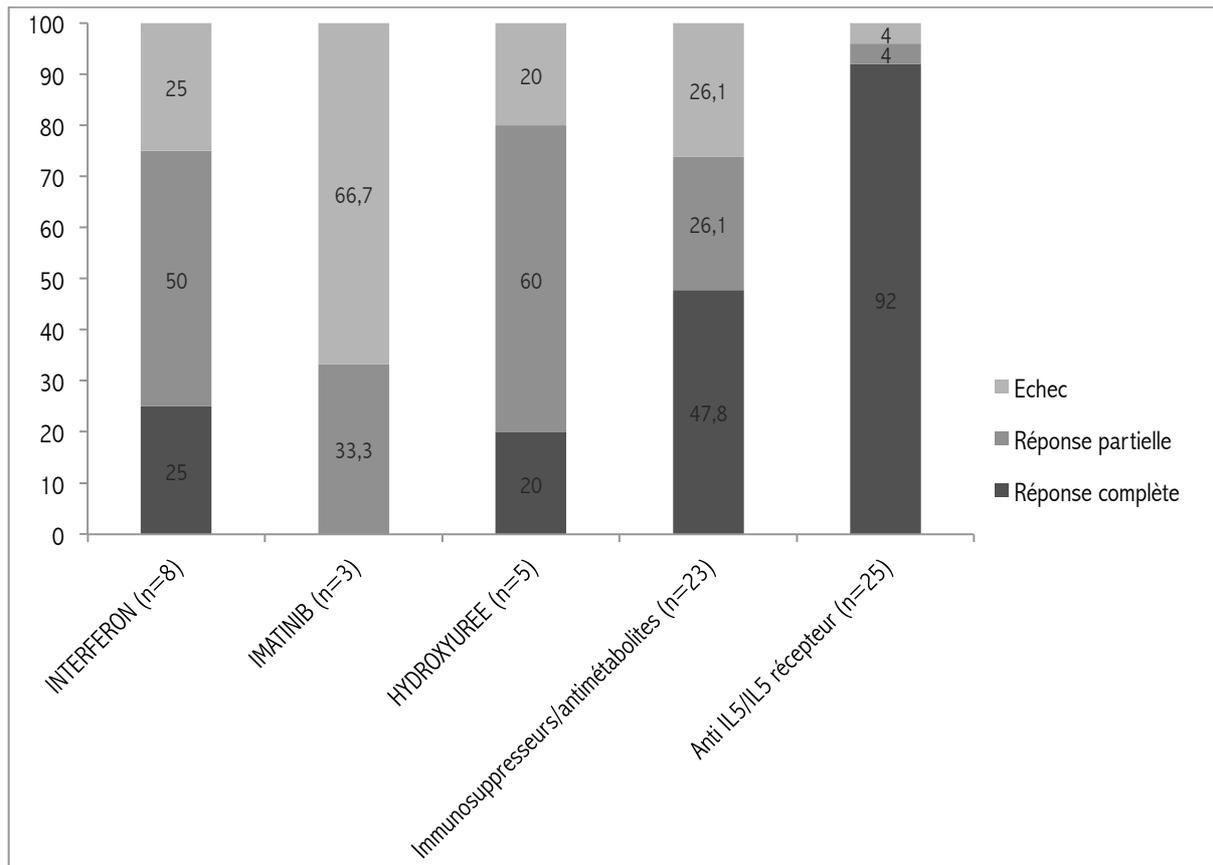


Figure 4 – Réponse hématologique aux thérapeutiques utilisées en seconde intention, après corticothérapie systémique, dans les SHE idiopathiques et lymphoïdes (%)

Sont décrites dans la Figure 5 les motivations ayant conduit à l'arrêt de certains traitements d'épargne cortisonique. L'INTERFERON notamment, de par ses effets indésirables déjà largement décrits dans d'autres indications (syndrome pseudo-grippal et troubles psychiatriques notamment), a le plus souvent été interrompu pour intolérance. A l'inverse, le MEPOLIZUMAB et le BENRALIZUMAB ont été très bien tolérés, et aucun patient de notre série n'a dû les interrompre pour des effets indésirables.

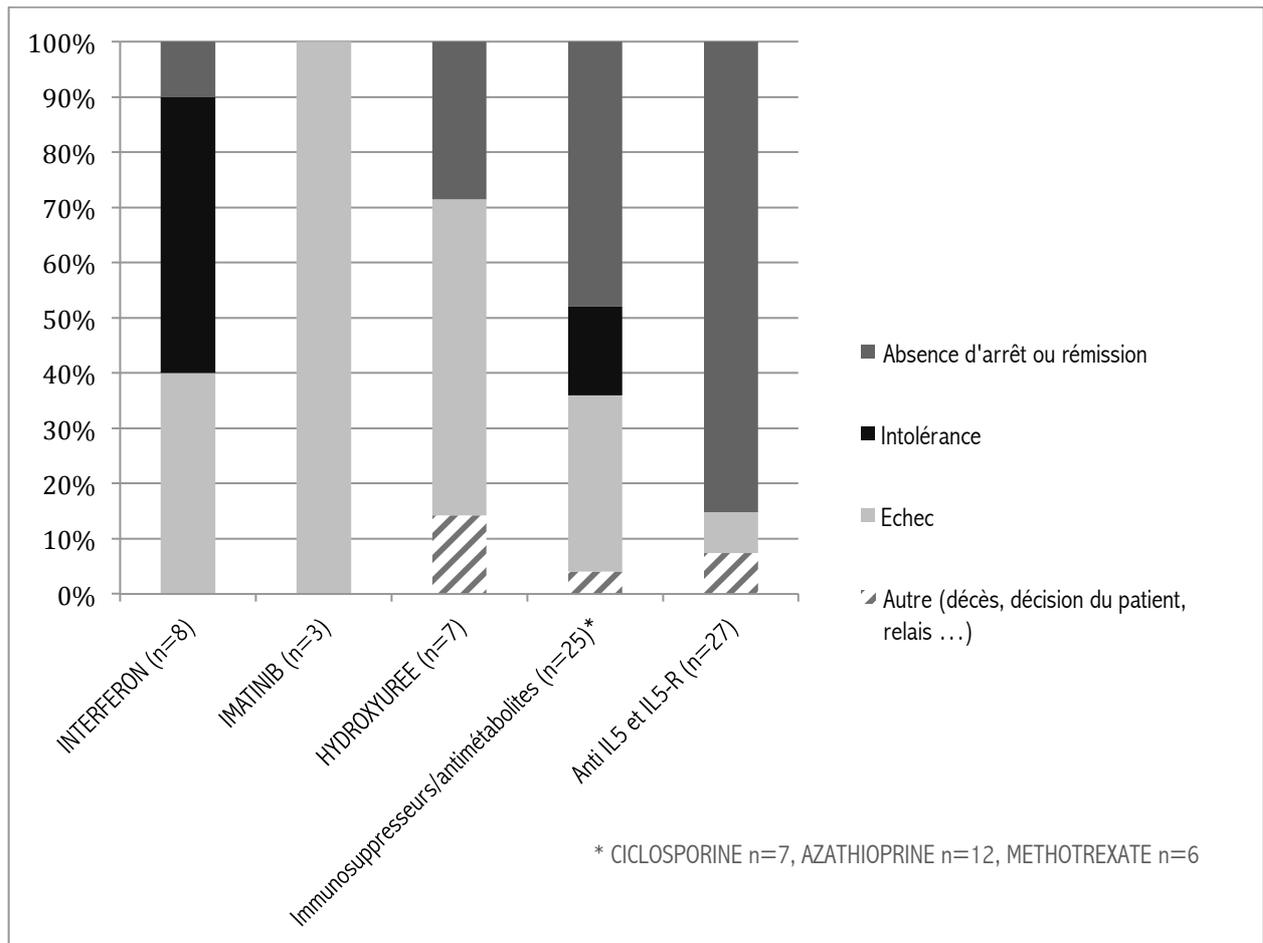


Figure 5 – Motifs d'arrêt des traitements d'épargne cortisonique chez les patients porteurs de SHE idiopathiques ou lymphoïdes

Sur la Figure 5, sont décrits également les patients pour lesquels le traitement de deuxième intention a été poursuivi car considéré efficace, ou interrompu après une réponse satisfaisante. Pour les spécialités ciblant la voie de l'IL-5, cela correspond à 22 patients avec une durée moyenne de traitement jusqu'à l'inclusion de 18.9 mois (écart type de 12.8 mois). Aucun de ces patients n'a été sevré du traitement.

Un arrêt du traitement chez un patient considéré en rémission de sa pathologie a été possible chez 4 patients, dont 1 sous CICLOSPORINE, 1 sous AZATHIOPRINE et 2 sous METHOTREXATE, avec un suivi post arrêt du traitement sans récurrence de 18.8, 6, 6 et 30.5 mois respectivement.

Au total, dans notre série, les patients porteurs de SHE idiopathiques et lymphoïdes ont présenté des réponses clinique et hématologique très satisfaisantes à la corticothérapie systémique, le plus souvent prescrite en première intention. L'introduction de traitements d'épargne cortisonique a souvent été nécessaire. Parmi ceux-ci, le MEPOLIZUMAB a présenté une efficacité clinico-biologique remarquable, avec une très bonne tolérance.

4. Recherche de facteurs associés à la corticodépendance chez les patients porteurs de syndromes hyperéosinophiliques idiopathiques et lymphoïdes

4.1. Objectif de l'étude

Comme décrit dans le chapitre précédent, et en accord avec la littérature, la survenue d'une corticodépendance après une bonne réponse à la corticothérapie systémique a été fréquemment observée chez les patients porteurs de SHE idiopathiques ou lymphoïdes.

Cette corticodépendance implique au long cours la survenue d'effets indésirables connus, tels qu'un diabète cortico-induit, une hypertension artérielle, une ostéoporose, une amyotrophie, une atrophie cutanée,... [92].

L'objectif de cette deuxième partie a donc été de tenter **d'identifier des facteurs associés à la survenue d'une corticodépendance**, dans le but d'introduire précocement un traitement d'épargne et ainsi limiter le temps d'imprégnation cortisonée chez ces patients.

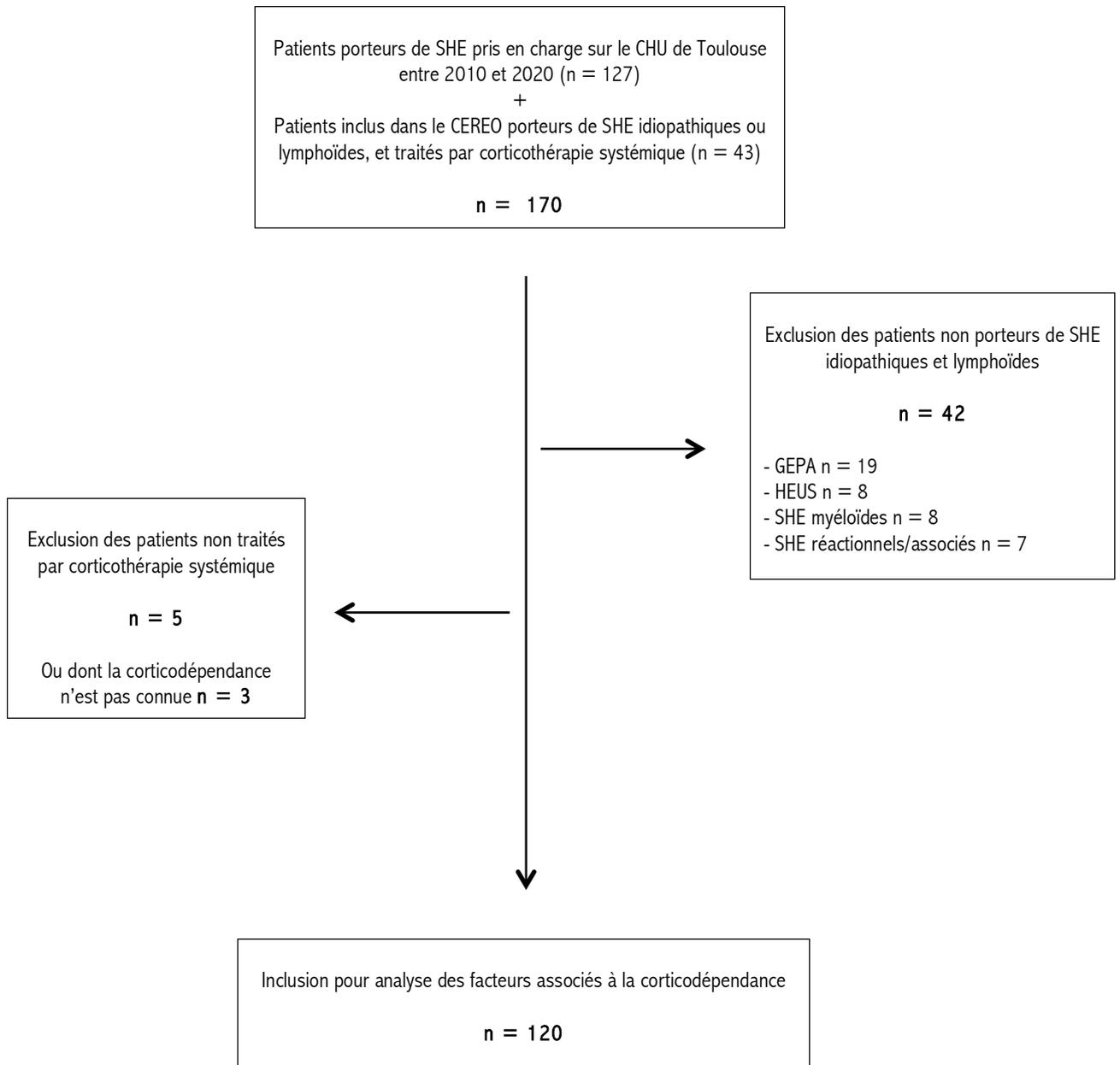
4.2. Design de l'étude

Il s'agit d'une analyse descriptive, rétrospective, multicentrique.

En effet, ont été inclus pour cette analyse les patients issus de notre cohorte toulousaine sus décrite, porteurs de SHE idiopathiques et lymphoïdes traités par corticothérapie systémique, et ont également été inclus des patients présentant les mêmes critères et pris en charge sur le CHU de Lille ou l'Hôpital Foch de Suresnes. L'accès à ces données a été possible via le CEREO.

Le flow chart de cette analyse est disponible ci-dessous.

FLOW CHART



4.3. Critère de jugement

Le critère de jugement principal correspondait à la survenue de la corticodépendance, définie par la récurrence clinique (réapparition des symptômes jusque-là contrôlés) et/ou hématologique (réapparition d'une éosinophilie supérieure à 500 éléments/mm³) à la faveur de la

décroissance de la corticothérapie, quelle que soit la posologie en deçà de laquelle était observée la récurrence.

4.4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été conduites avec le soutien du Dr Guillaume MOULIS.

Les variables qualitatives sont décrites par effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont exprimées via une médiane et la description des valeurs extrêmes.

Ces données ont été analysées dans la population totale et selon la survenue de l'événement corticodépendance.

Un T-test a été appliqué aux variables quantitatives, tandis que la méthode du χ^2 a été utilisée pour les variables qualitatives. Le test de Fisher a été employé pour les événements rares dont l'effectif était inférieur ou égal à $n=5$. Concernant l'éosinophilie maximale, a été appliqué un test de Wilcoxon-Mann-Whitney de comparaison des médianes.

Enfin, a été appliqué un modèle de régression logistique univariée. Les effectifs restreints n'ont pas permis de régression multivariée.

Les calculs ont été réalisés avec le logiciel SAS V10.4™ (*SAS Institute, Cary, North Carolina, USA*).

4.5. Résultats

Ont ainsi été inclus 120 patients pour cette analyse multicentrique.

La posologie de la corticothérapie prescrite en première intention était choisie par le clinicien en charge du malade. Ainsi, parmi les 77 patients pris en charge sur le CHU de Toulouse, 57 (74.0%) ont reçu plus de 0.5 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, tandis que 14 (18.2%) ont reçu moins de 0.5 mg/kg (6 valeurs manquantes).

Parmi les patients pris en charge au CHU de Lille ou à l'Hôpital Foch ($n=43$), 6 (13.9%) ont reçu plus de 0.5 mg/kg, 4 (9.3%) moins de 0.5 mg/kg, et pour 7 patients la posologie reste non connue ; pour les 26 patients restants le poids n'était pas connu et ils ont reçu en moyenne 42.9 mg/jour d'équivalent prednisone (± 27.7 mg/jour).

Les caractéristiques cliniques et biologiques de cette population sont décrites dans le Tableau 3 ci-dessous.

Variable	Population totale n= 120 (100%)
Age au diagnostic, années †	48.1 ± 21.6
Sexe féminin, n (%)	59 (49.2)
Diagnostic, n (%)	
SHE uni organe	54 (45.0)
SHE multi organe	51 (42.5)
SHE lymphoïde	15 (12.5)
SHE multi-organe ou lymphoïde	66 (55.0)
Atteinte cutanée, n (%)	59 (49.2)
Atteinte rhumatologique, n (%)	9/116 (7.8)
Atteinte pulmonaire, n (%)	44/118 (37.3)
Atteinte digestive, n (%)	41/118 (34.7)
Atteinte ORL, n (%)	15/117 (12.8)
Atteinte neurologique centrale, n (%)	6/117 (5.1)
Atteinte neurologique périphérique, n (%)	4/117 (3.4)
Atteinte cardiaque, n (%)	26/119 (21.8)
Thrombose, n (%)	17/117 (14.5)
Traitement concomitant n (%)	7/77 (9.1)
Éosinophilie maximale, G/L §	6.0 (3.1-12.1)
Éosinophilie ≥/ = 5 G/L, n (%)	71 (59.2)
Éosinophilie ≥/ = 10 G/L, n (%)	35 (29.2)
Tryptase, µg/L §	6.7 (4.1-9.5) (n=91)
IgE totales, KUI/L §	567.0 (134-1300) (n=98)
IgE totales augmentées (>150 KUI/L), n (%)	68 (69.4) (n =98)
Vitamine B12, pg/mL §	448.3 (326.0-623.7) (n=105)
Vitamine B12 augmentée (>771 pg/mL), n (%)	12 (11.4) (n=105)
CRP maximale, mg/L §	19.5 (7.0-59.5) (n=84)
Réanimation/soins intensifs, n (%)	18 (15.1) (n=119)

Tableau 3 – Description des patients porteurs de SHE idiopathiques et lymphoïdes traités par corticothérapie systémique pris en charge au CHU de Lille, à l’Hôpital Foch et au CHU de Toulouse

† L’âge au diagnostic est exprimé par sa valeur moyenne et l’écart-type.

§ L’éosinophilie maximale, la tryptase, les IgE totales, la vitamine B12 et la CRP sont exprimées par leur médiane et leurs premier et troisième quartiles.

Il a été noté une proportion importante d'atteintes pulmonaires chez les patients de l'Hôpital Foch (n=4 soit 44.4%) et du CHU de Toulouse (n=31 soit 40.3%), comparativement au CHU de Lille (n=9 soit 28.1%).

Les patients ont ensuite été catégorisés en fonction de la survenue ou non d'une corticodépendance.

Sont présentées dans le **Tableau 4** les caractéristiques des patients selon l'occurrence de l'événement corticodépendance.

Variable	Non corticodépendant n= 56 (46.7%)	Corticodépendant n=64 (53.3%)	P
Age au diagnostic, années [†]	46.7 ± 22.1	49.3 ± 21.1	0.7224
Sexe féminin, n (%)	26 (46.4)	33 (51.6)	0.5746
Diagnostic, n (%)			
SHE multi-organe ou lymphoïde	28 (50.0)	38 (59.4)	0.3031
Atteinte cutanée, n (%)	31 (55.4)	28 (43.7)	0.2045
Atteinte rhumatologique, n (%)	3/52 (5.8)	6/60 (9.4)	0.7292
Atteinte pulmonaire, n (%)	15/54 (27.8)	29/62 (45.3)	0.0497*
Atteinte digestive, n (%)	18/54(33.3)	23/62 (35.9)	0.7672
Atteinte ORL, n (%)	5/53 (9.4)	10/61 (15.6)	0.3187
Atteinte neurologique centrale, n (%)	4/53 (7.5)	2/61 (3.1)	0.4080
Atteinte neurologique périphérique, n (%)	1/53 (1.9)	3/61 (4.7)	0.6253
Atteinte cardiaque, n (%)	14/55 (25.4)	12/63 (18.7)	0.3775
Thrombose, n (%)	11/53 (20.7)	6/61 (9.4)	0.0821
Traitement concomitant n (%)	3/13 (10.0)	4/21 (8.5)	1.0000
Éosinophilie maximale, G/L [§]	5.2 (2.7-9.7)	6.4 (3.8-15.0)	0.3499
Éosinophilie >= 5 G/L, n (%)	29 (51.2)	42 (65.6)	0.1239
Éosinophilie >= 10 G/L, n (%)	13 (23.2)	22 (34.4)	0.1796
Tryptase, µg/L [§]	7.2 (3.5-9.4) (n=27)	6.1 (4.3-9.6) (n=35)	0.5952
IgE totales, KUI/L [§]	424.5 (69.5-744.0) (n=34)	633.0 (187.0-1843.0) (n=42)	0.2428
IgE augmentées (>150 KUI/L), n (%)	29 (67.4) (n=34)	39 (70.9) (n=42)	0.7117
Vitamine B12, pg/mL [§]	424.0 (341.0-574.0) (n=41)	458.0 (326.0-627.0) (n=49)	0.4539
Vitamine B12 augmentée (>771 pg/mL), n (%)	5 (11.1) (n=41)	7 (11.7) (n=49)	0.9294
CRP maximale, mg/L [§]	24.0 (6.6-88.0) (n=20)	16.9 (7.0-48.8) (n=28)	0.3807
Réanimation/soins intensifs, n (%)	8 (14.3) (n=55)	10 (15.9) (n=63)	0.8094

Tableau 4 – Description des caractéristiques des patients porteurs de SHE idiopathiques et lymphoïdes en fonction de la survenue ou non d’une corticodépendance

[†] L’âge au diagnostic est exprimé par sa valeur moyenne et l’écart-type.

[§] L’éosinophilie maximale, la tryptase, les IgE totales, la vitamine B12 et la CRP sont exprimées par leur médiane et leurs premier et troisième quartiles.

En régression logistique univariée, seule l'atteinte pulmonaire paraît associée à la survenue d'une corticodépendance. L'odds ratio est ainsi à 2.15, avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 1.00 et 4.66 ($p=0.0515$).

L'âge, le sexe, le diagnostic, les manifestations thrombotiques et ORL ne semblent pas statistiquement associés à l'apparition ou non d'une corticodépendance.

Il existe chez les patients porteurs d'hyperéosinophilies massives au diagnostic (> 10 G/L) une tendance non statistiquement significative à la corticodépendance (22 patients contre 13 dans le groupe non corticodépendant, $p=0.1796$). La valeur moyenne de l'hyperéosinophilie maximale est toutefois similaire dans les deux groupes.

Les patients ayant été admis dans un service de réanimation ou de soins continus pour une atteinte sévère en lien avec le syndrome hyperéosinophilique n'étaient pas plus fréquemment corticodépendants ($p=0.8094$). Il en va de même pour les patients ayant présenté des événements thrombotiques, avec a contrario en régression univariée un odds-ratio à 0.40 (IC 95% 0.13-1.15, $p=0.0892$). Pour illustration, 2 des 3 patients ayant présenté des tableaux de thromboses artérielles et veineuses multiples inauguraux n'ont pas nécessité de traitement d'épargne cortisonique. Un 3^{ème} a été placé d'emblée sous AZATHIOPRINE devant la sévérité de l'atteinte initiale, sans preuve de la corticodépendance.

5. Discussion

La description des 128 patients pris en charge sur le CHU de Toulouse met de nouveau en lumière la grande cortico-sensibilité des syndromes hyperéosinophiliques, origines myéloïdes mises à part, de façon concordante avec la littérature [74].

Il est toutefois souvent difficile par la suite d'interrompre ce traitement sans récurrence des symptômes ou de l'éosinophilie.

Chez les patients porteurs de SHE idiopathiques et lymphoïdes, la constatation d'une corticodépendance a ainsi été faite chez 61.0% des patients pris en charge à Toulouse, et chez 53.4% dans la cohorte enrichie des patients du CEREO.

Ce travail a montré, sur la population multicentrique, une association entre la présence d'une atteinte pulmonaire et la survenue de la corticodépendance. Cela concorde avec les études déjà publiées dans la littérature sur la fréquente nécessité de traitements d'épargne cortisonique chez les patients porteurs d'un asthme éosinophilique [93] [94].

Après ajustement sur le diagnostic de SHE idiopathique multi-organe ou lymphoïde versus uni-organe, sur notre population l'atteinte pulmonaire reste associée à la survenue de la corticodépendance.

Cette atteinte est plus fréquente dans notre population que dans la série de 188 patients décrite par Ogbogu et al en 2009, où elle représentait 25% des patients, contre 37.3% dans notre population multicentrique [20]. Toutefois, notre analyse s'est portée sur les patients porteurs de SHE idiopathiques et lymphoïdes uniquement, tandis que la série d'Ogbogu et al s'étendait à des patients porteurs de SHE toutes causes confondues. Dans l'analyse de Roufosse et al ayant porté sur des SHE FIP1L1-PDGFR négatifs, l'atteinte pulmonaire était retrouvée chez 56% des patients, et dans celle de Helbig et al chez 16% des patients [87] [70].

A notre connaissance, notre étude est la première à évaluer les facteurs prédictifs de corticodépendance dans les SHE idiopathiques. De plus larges séries seront nécessaires afin de confirmer cette association avec l'atteinte pulmonaire, qui si elle s'avérait reproductible permettrait l'introduction précoce ciblée de traitements d'épargne cortisonique. Il pourrait être intéressant avec des effectifs plus importants d'évaluer la corticodépendance de la manifestation asthmatique de façon distincte des autres atteintes pulmonaires.

L'introduction d'un traitement de seconde intention d'épargne cortisonique a été nécessaire chez plus de la moitié des patients dans notre série, dans le but de limiter la toxicité de la corticothérapie au long cours.

Parmi ces traitements, notre analyse de pratique en « vie réelle » confirme l'intérêt du MEPOLIZUMAB, de par son efficacité et son excellente tolérance.

Chez les patients pris en charge sur le CHU de Toulouse, il a été utilisé à la posologie de 100 mg/mois chez 10 patients, principalement en cas de corticodépendance liée à une atteinte pulmonaire du fait de l'AMM disponible à cette posologie pour l'asthme éosinophilique corticodépendant, et de 300 mg/mois chez 11 patients. Le taux de réponses complètes a été de 60% à 100 mg/mois, contre 45% à 300 mg, et de réponses partielles de 40% contre 36.37%. Chez les patients présentant une réponse jugée satisfaisante, a parfois été expérimenté un espacement progressif des injections, jusqu'à un intervalle de 12 semaines, mais aucun sevrage complet n'a été entrepris. Il est probable qu'il ne s'agisse que d'un traitement suspensif. De même, dans l'étude de Roufosse et al, l'intervalle entre chaque dose de MEPOLIZUMAB pouvait être espacé en fonction du contrôle de la maladie [86]. Une fois les patients stabilisés, les injections de MEPOLIZUMAB n'étaient effectuées qu'en cas de récurrence clinique ou d'élévation des éosinophiles à plus de 600/mm³. A la fin du suivi, l'intervalle moyen des injections était de 12.8 semaines (0.75-37 semaines), suggérant également un effet prolongé mais suspensif. De façon similaire, l'étude COMET a montré une nouvelle majoration des exacerbations et une perte du contrôle de l'asthme éosinophilique après arrêt du MEPOLIZUMAB [95].

Sur les 22 patients ayant reçu du MEPOLIZUMAB dans un contexte de SHE idiopathique ou lymphoïde sur le CHU de Toulouse, 2 ont présenté un échec thérapeutique. Parmi eux figure une patiente porteuse d'un SHE idiopathique multi-organe d'apparition néonatale, corticodépendant à 20 mg/jour sur les atteintes cutanées et digestives. Chez cette patiente le traitement par MEPOLIZUMAB s'est accompagné d'une normalisation complète et rapide de l'hyperéosinophilie, sans amélioration clinique concomitante. Sous ce traitement, persistait un infiltrat éosinophilique intense duodénal en anatomopathologie. L'adjonction d'un traitement par DUPILUMAB au MEPOLIZUMAB a permis d'obtenir une franche amélioration à la fois clinique et hématologique, toutefois sans normalisation anatomopathologique.

D'autres molécules que le MEPOLIZUMAB paraissent prometteuses, à visée d'épargne cortisonique.

Le BENRALIZUMAB, anticorps monoclonal ciblant la chaîne alpha du récepteur de l'IL-5, permet une réduction prolongée de l'éosinophilie, et a montré son efficacité dans l'asthme sévère et dans les SHE [89] [96].

Le DEXPRAMIPEXOLE, un aminobenzothiazole oral, a montré dans une étude non randomisée la réduction de l'éosinophilie tissulaire et sanguine, et a permis l'arrêt de la corticothérapie chez 3 patients porteurs de SHE non FIP1L1-PDGFR α corticodépendants sur 10 [97]. Son mécanisme d'action est inconnu, et son efficacité sur la réduction de l'éosinophilie a été constatée de façon fortuite dans un essai sur la sclérose latérale amyotrophique [98]. Un essai clinique est actuellement en cours.

L'ALEMTUZUMAB, un anticorps monoclonal anti-CD52, permet d'obtenir une déplétion profonde en lymphocytes B et T. Sur 12 patients porteurs de SHE idiopathiques ou de CEL-NOS en échec thérapeutique, 10 ont présenté une réponse hématologique complète et 2 partielle [99]. Cette efficacité reste à pondérer par la fréquence des effets indésirables (82% des patients) et leur gravité (infections virales sévères et lymphoproliférations malignes notamment), et à probablement réserver aux formes réfractaires aux autres traitements [99]. Son AMM dans la sclérose en plaques a fait l'objet de restrictions d'utilisation du fait du rapport bénéfice/risque défavorable chez certains patients.

Les inhibiteurs de la voie de JAK-STAT se développent également dans le SHE. En effet, il a été montré chez des patients porteurs d'un SHE lymphoïde une sur-activation des voies de transcription de *STAT3*, induisant une surexpression des cytokines TH2 et notamment de l'IL-5 [44]. L'inhibition des Janus Kinases (notamment JAK-1) limiterait la transcription des gènes modulant la voie JAK-STAT et donc la production de ces cytokines [100]. Une étude a ainsi porté sur 5 patients porteurs de SHE idiopathiques avec atteinte cutanée (n=3) ou lymphoïdes (n=2), non contrôlés par une corticothérapie de 10 mg/jour. L'usage du RUXOLITINIB ou du TOFACITINIB a permis la rémission avec sevrage de la corticothérapie chez 4 de ces 5 patients. Le 5^{ème} a pu réduire la corticothérapie à 5 mg/jour [101].

Enfin, il apparaît sur le plan théorique intéressant de développer des agonistes de SIGLEC 8, un récepteur inhibiteur situé à la surface des PNE. Sa stimulation induirait l'apoptose des éosinophiles, et permettrait donc de limiter la dégranulation tissulaire et donc la libération des médiateurs inflammatoires [102].

Ce travail reste à pondérer par certaines limites.

En premier lieu, certaines atteintes d'organe sont en pratique difficiles à formellement rattacher au syndrome hyperéosinophilique, et ont pu y être attribuées par excès ou à défaut dans notre analyse. L'atteinte digestive, par exemple, nécessitera à l'avenir une standardisation de la lecture des biopsies par les anatomopathologistes, et cette question fait l'objet d'une réflexion par un groupe d'experts internationaux [16].

L'atteinte ORL pose le même problème. Dans une étude coréenne portant sur des sujets atteints de polypose nasale dans la population générale, une hyperéosinophilie tissulaire a été retrouvée chez 51% des polypes nasaux étudiés, et dans une étude européenne 70% des échantillons tissulaires polypoïdes présentaient des niveaux élevés de cytokines TH2 médiées [103] [104]. La présence d'éosinophiles tissulaires dans une biopsie de polype ne rattache donc pas obligatoirement l'atteinte ORL au SHE, et certains patients ont pu dans notre analyse être décrits porteurs d'atteinte ORL par excès, par manque de critères anatomopathologiques spécifiques.

Une deuxième limite importante vient du chevauchement entre les définitions de la Granulomatose Eosinophilique avec Polyangéite et du Syndrome Hyperéosinophilique.

Dans notre analyse, les patients ont été classés en GEPA car ce diagnostic était retenu par le praticien en charge. Sur les 19 patients, 6 étaient porteurs d'anticorps de type MPO, soit 31.6%. 3 patients présentaient des ANCA sans spécificité, et 1 des anticorps anti PR3.

14 patients, soit 73.7%, ont présenté un asthme apparu tardivement ou exacerbé de façon concomitante au diagnostic de GEPA. 2 autres patients présentaient un asthme ancien.

6 patients ont bénéficié d'une biopsie tissulaire retrouvant de la vascularite éosinophilique, et 2 d'une biopsie rénale retrouvant une glomérulonéphrite nécrosante.

1 seule patiente ne présentait ni ANCA ni asthme.

En l'absence de critères diagnostiques validés de GEPA, le diagnostic différentiel avec un SHE peut être difficile, particulièrement chez les patients présentant un asthme, une hyperéosinophilie, des manifestations systémiques et en l'absence d'ANCA.

Cottin et al, après avoir analysé 157 dossiers de patients présentant un asthme et une hyperéosinophilie associés à des manifestations systémiques, ont proposé la distinction entre une GEPA et un « Asthme Hyperéosinophilique avec Manifestations Systémiques » en fonction de certains critères, décrits dans la figure ci dessous [105].

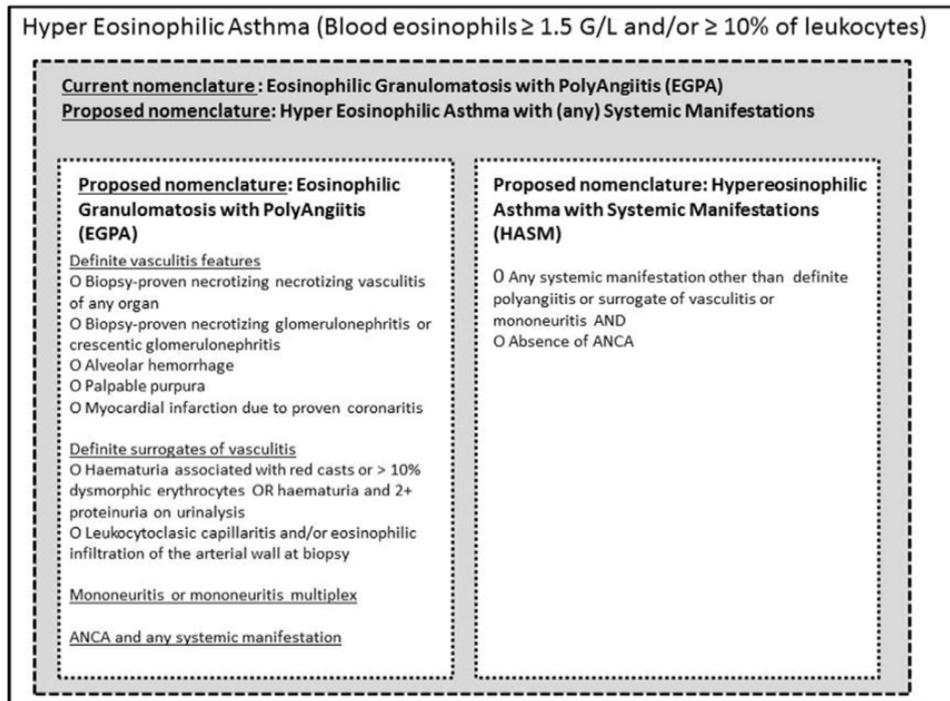


Figure 6 : Nomenclature proposée pour la Granulomatose éosinophilique avec Polyangéite et l’Asthme Hyperéosinophilique avec manifestations systémiques

Figure tirée de V. Cottin 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.*, janv. 2017.

Cette dernière entité, d’Asthme Hyperéosinophilique avec Manifestations Systémiques, paraît correspondre au phénotype de certains patients porteurs de SHE, et les critères de polyangéite certaine ou probable utilisés dans cette étude pourraient permettre de distinguer ces derniers des GEPA [106].

Par ailleurs, une étude rétrospective française a identifié le dosage de la CRP comme possiblement discriminant, et un niveau inférieur à 36 mg/L avant initiation de la corticothérapie permettrait avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 98% de retenir un SHE plutôt qu’une GEPA [107]. 5 patients sur 16 parmi les patients inclus dans notre groupe GEPA présentaient une CRP inférieure à ce seuil.

Au vu de l’ensemble de ces éléments, il est probable que certains patients considérés dans notre groupe GEPA présentaient en fait un SHE.

Enfin, cette analyse présente les défauts d’une analyse rétrospective et d’un effectif limité.

Toutefois, du fait de la rareté du syndrome et de la grande hétérogénéité d’étiologies qu’il recouvre, il existe peu d’études avec des effectifs plus conséquents que notre cohorte.

Le CEREO, Centre français de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques, est actuellement dans ce but en cours d'élaboration d'une cohorte nationale multicentrique de patients porteurs d'une Hyperéosinophilie ou d'un Syndrome Hyperéosinophilique, avec un suivi prospectif de 5 ans. L'objectif principal est de décrire la fréquence des manifestations cliniques et les profils évolutifs des patients, sur un large échantillon.

La notice d'information des patients se trouve en Annexe 2.

6. Conclusion

Le terme de Syndrome Hyperéosinophile regroupe un ensemble très hétérogène d'étiologies et de présentations cliniques, ce qui a longtemps rendu la conduite d'études sur le sujet difficile. Leur connaissance reste pourtant primordiale, du fait de la gravité potentielle de certaines infiltrations tissulaires par les éosinophiles, notamment au niveau cardiaque.

Notre description d'une cohorte de 128 patients porteurs de SHE pris en charge sur le CHU de Toulouse au cours des dix dernières années permet ainsi sur une série conséquente de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques propres à chaque étiologie. De façon générale, les atteintes les plus fréquemment retrouvées y sont pulmonaire (40.6% des patients), cutanée (37.5%), et digestive (28.1%). L'asthme y est fréquemment observé, particulièrement chez les patients porteurs de SHE idiopathiques atteignant plusieurs organes (61.8%).

Sur le plan thérapeutique, nous confirmons la grande sensibilité clinique et hématologique des patients porteurs de SHE non myéloïdes à la corticothérapie, prescrite en première intention chez 82.8% des patients. Ont par la suite été individualisés les patients présentant des SHE idiopathiques ou lymphoïdes, qui ont présenté pour 61.0% d'entre eux une dépendance à la corticothérapie au cours du suivi. Le recours à des traitements d'épargne cortisonique a été nécessaire chez ces patients. Dans cette indication, les anticorps monoclonaux ciblant la voie de l'IL-5 ont montré ici une très bonne efficacité, avec une excellente tolérance, et la corticothérapie a pu être sevrée chez 60% des patients concernés. Les molécules plus traditionnellement employées, comme l'INTERFERON, l'HYDROXYUREE ou la CICLOSPORINE ont été efficaces chez certains patients, au prix d'effets indésirables notables.

Dans l'objectif de distinguer des facteurs associés à la survenue d'une corticodépendance, a été identifiée une série multicentrique de patients porteurs de SHE idiopathiques et lymphoïdes pris en charge sur les CHU de Lille, de Toulouse et de l'Hôpital Foch. Cela a permis de mettre en évidence une association entre la présence d'une atteinte pulmonaire et l'apparition d'une dépendance à la corticothérapie. Cette association se maintient après ajustement sur le diagnostic de SHE lymphoïde ou SHE idiopathique avec atteinte multi-organe, versus uni-organe. Il n'a pas été retrouvé de corrélation statistiquement significative avec les autres éléments cliniques ou biologiques étudiés.

Nos résultats pourront inciter les praticiens à introduire précocement un traitement de seconde ligne chez les patients souffrant d'une localisation pulmonaire du SHE, mais restent à confirmer sur de plus larges séries.

Le CEREO est actuellement en cours de constitution d'une cohorte prospective multicentrique nationale de patients porteurs de SHE, nommée COHESION, qui permettra notamment de vérifier ces résultats.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

15.01.2021
E SERRANO



Pr Grégory PUGNET

Professeur Grégory PUGNET
Médecine Interne-Immunologie Clinique
Pôle Digestif
Bât H2-Hôpital Rangueil
31059 TOULOUSE CEDEX
RPPS : 10100163640
CHU de Toulouse: 26310012500016

7. Annexes

Patient	Atteinte clinique									CRP initiale	ANCA	Histologie
	Cardiaque	Neurologique	Rénale	ORL	Pulmonaire	Thrombose	Cutanée	Articulaire	Digestive			
1	Myocardite	-	-	-	-	-	-	-	-	62.0	-	Myocardite nécrosante granulomateuse à éosinophiles
2	<i>Douteuse</i>	<i>Douteuse</i>	GNRP	-	(Asthme ancien)	-	-	-	-	21.9	c-ANCA 200	Vascularite rénale nécrosante avec infiltration éosinophilique
3	-	Multinévrite	-	Polypose	Asthme	TVP	-	-	-	117.4	p-ANCA 400 MPO 2,6 AI	-
4	-	Multinévrite	-	Polypose Rhinosinusite chronique	Asthme Infiltrats	-	Purpura	-	-	138.0	c-ANCA 400 MPO 55,6 AI	Infiltrat périvasculaire lymphocytaire cutané sans éosinophilie
5	-	Mono-neuropathie	-	-	(Asthme ancien)	-	Urticaire Purpura	Arthralgies Arthrites	Colite	120.0	p et c-ANCA 1600 MPO > 80 AI	Infiltrat dermique riche en PNN avec vascularite; Infiltrat digestif à PNE
6	Myocardite Péricardite Valvulopathie Fibrose endomyocardique	Multinévrite	-	Rhinosinusite chronique	Asthme Infiltrats	AVC	-	-	-	6.6	-	Vascularite nécrosante des petits vaisseaux riche en PNE neuromusculaire
7	-	Multinévrite	-	Polypose	Asthme	-	-	-	-	64.2	-	-
8	-	Multinévrite	-	Polypose	Asthme Infiltrats	-	-	-	Diarrhées	?	p-ANCA 400 MPO > 80 AI	-
9	Péricardite Myocardite	Multinévrite Paralysie III	-	Rhinosinusite croûteuse	Asthme	-	Œdème hémiface	-	-	43.1	-	-
10	Péricardite Myocardite	-	-	-	Asthme Infiltrats (Fibrose pulmonaire idiopathique associée)	-	-	Arthralgies	Dysphagie Nausées	16.9	p-ANCA 200	Infiltrat digestif à PNE
11	-	Multinévrite	GNRP	-	(Fibrose pulmonaire idiopathique associée)	TVP	-	-	-	98.2	p et c-ANCA 3600 MPO > 80 AI	Glomérulo-néphrite nécrosante avec prolifération

12	-	Multinévrite	-	Rhinite croûteuse Polypose	Asthme Infiltrats	TVS	Urticaire Macules Papules Purpura	-	Douleurs abdominales Pyrosis	135.2	c-ANCA 400 MPO 1 AI	extra-capillaire et croissants cellulaires Alvéolite éosinophile; Vascularite cutanée nécrosante des vaisseaux de petit et moyen diamètre associée à un infiltrat riche en PNE
13	Myocardite	-	-	Polypose Rhinite chronique	Asthme Infiltrats	-	-	-	-	21.5	-	Alvéolite éosinophile
14	-	Multinévrite	-	Polypose Otite chronique Sinusite chronique	Asthme	-	Purpura	-	Diarrhées Douleurs abdominales	200.0	p-ANCA 800	Biopsies digestive, neuro- musculaire et cutanée : vascularite avec infiltrat éosinophilique
15	Péricardite Coronarite avec thrombus coronaire	-	-	Polypose Rhinosinusite chronique	Asthme Infiltrats	-	-	-	-	60.7	-	Infiltrat éosinophilique nasal sans vascularite
16	-	Mono- neuropathie	-	Rhinosinusite chronique	Asthme Dyspnée Hémoptysie	Coronaire	Purpura	-	-	10.7	-	-
17	Insuffisance mitrale sévère Cardiopathie dilatée	Multinévrite	-	Rhinite chronique	Asthme Infiltrats	-	-	-	-	?	-	Infiltrat lymphocytaire périvasculaire neuro-musculaire évoquant une vascularite sans nécrose fibrinoïde ni éosinophiles
18	-	Multinévrite	GNRP	-	Dyspnée Infiltrats Hémoptysies	-	-	Arthralgies	-	48.8	c-ANCA 800 PR3 80 AI	Glomérulo- néphrite nécrosante focale

											à éosinophiles	
19	-	Multinévrite	-	Polypose Sinusite chronique	Asthme	-	-	-	Diarrhées	?	-	-

Annexe 1 : Tableau 5 – Description phénotypique des patients porteurs de GEPA

Annexe 2 : Notice d'information des patients pour COHESION

Note d'information destinée aux patients adultes

**ETUDE DES PROFILS EVOLUTIFS DE PATIENTS PRESENTANT UNE
HYPEREOSINOPHILIE CHRONIQUE ET/OU UN SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE
PAR LA CREATION D'UNE COHORTE NATIONALE**

« COHESion »

Promoteur : CHU de Lille

Investigateur coordonnateur : Dr Guillaume LEFEVRE

Institut d'Immunologie - Centre de Biologie Pathologie CHU de Lille

Boulevard J. Leclercq

59037 Lille Cedex

Madame, Monsieur,

Le présent document décrit l'étude à laquelle il vous est proposé de participer. Il résume les informations actuellement disponibles en répondant aux différentes questions que vous pouvez vous poser dans le cadre de votre participation à cette étude.

1/ Buts et objectifs de l'étude

Le polynucléaire éosinophile est un globule blanc que l'on trouve dans le sang et les tissus humains. Ses fonctions et modes d'action sont multiples : l'éosinophile est un acteur à part entière de l'immunité. Les éosinophiles peuvent être bénéfiques (défense contre les parasites, bactéries ou cellules tumorales), ou néfastes en s'attaquant à nos propres organes.

Cette étude vous est proposée car vous présentez une hyperéosinophilie, un syndrome hyperéosinophilique et/ou une atteinte d'un organe liée à une augmentation des éosinophiles dans le sang ou cet organe.

Les fonctions et les mécanismes d'actions des éosinophiles sont encore très mal connus. Il n'existe aucune donnée sur une éventuelle prédisposition génétique ou sur le rôle de l'environnement (tabac, alimentation..) dans la survenue d'une maladie. De même, l'évolution de la maladie, les risques de complications liées à une hyperéosinophilie (augmentation des éosinophiles) et les traitements sont mal codifiés. C'est pour toutes ces raisons que des études doivent être menées sur les syndromes hyperéosinophiliques.

Cette étude de cohorte nationale a pour but de collecter un ensemble de données clinico-biologiques sur les caractéristiques initiales et évolutives des hyperéosinophilies et des syndromes hyperéosinophiliques, sur la description des spécificités des formes pédiatriques, l'analyse des facteurs génétiques potentiels de prédisposition et des marqueurs sanguins associés à certaines atteintes.

2/ Informations générales sur l'étude

Il s'agit d'une étude qui n'implique aucune modification de votre traitement ni de votre suivi actuel. Il ne s'agit en aucun cas d'un essai de médicament.

Cette étude à dimension nationale a pour vocation d'inclure, dans une base de données nationale informatisée, un grand nombre de patients présentant une hyperéosinophilie ou un syndrome hyperéosinophilique dans les différents centres hospitaliers français.

3/ Déroulement de l'étude

Dans le cadre de votre prise en charge thérapeutique habituelle, des données démographiques (âge, sexe...), des données concernant le diagnostic, les symptômes, les signes de la maladie et les éventuels effets secondaires des traitements seront collectées. Les résultats des examens (radiologies, ECG...) et analyses de sang spécifiques au suivi de la maladie seront également colligés. Si vous acceptez de participer à l'étude, ces différentes données seront collectées chaque année, pendant 5 ans. La participation à cette étude vous a été proposée car votre médecin référent juge qu'un suivi de 5 ans minimum sera nécessaire, en tenant compte de ce qu'il sait de votre maladie, et qu'il s'agit du suivi minimum face à toute hyperéosinophilie ou syndrome hyperéosinophilique. Votre participation n'implique donc pas de consultations médicales ni d'examen autres que ceux prévus dans le cadre de votre suivi habituel.

Parfois, des données pourraient manquer dans votre dossier médical, et nous aimerions vous contacter par mail ou téléphone pour plus de renseignements (par exemple, sur la date d'apparition des premiers symptômes) ; nous vous remercions de nous faire part de votre accord ou refus quant à la communication de ces informations manquantes, en cochant la case correspondante dans le formulaire de recueil de consentement ci-joint.

Une fois que vous aurez accepté de participer à cette étude et après avoir signé le consentement, vous aurez une prise de sang à effectuer dans le service (4 tubes de 4 millilitres) visant à réaliser un bilan sanguin complet lors de la première visite.

Les échantillons biologiques seront conservés congelés au Centre de Ressources Biologiques du CHU de Lille sous la responsabilité de Monsieur Patrick Gelé et du Docteur Guillaume Lefevre, afin de constituer une biothèque et ce jusqu'à la réalisation des analyses. Les échantillons ne seront pas conservés au-delà de 1 an à compter de la fin de l'étude.

De plus, des analyses génétiques pourront être effectuées pour plusieurs raisons :

- On pourra rechercher une anomalie sur un gène dont la mutation pourrait expliquer l'hyperéosinophilie (mutation acquise sur les éosinophiles). Certaines mutations sont déjà connues et sont recherchées dans le cadre de votre prise en charge habituelle. D'autres pourraient faire l'objet de projets de recherche.
- Nos gènes diffèrent d'un sujet à l'autre. Il peut s'agir de différences rares (qu'on appelle « variants ») qui ne modifient pas significativement la fonction du gène. L'association de plusieurs variants rares de différents gènes pourrait avoir des conséquences sur certaines fonctions de l'organisme. Enfin, des mutations d'un seul gène peuvent entraîner une altération de sa fonction. En fonction du type de maladie à éosinophiles, nous rechercherons aussi des variants ou des mutations de gènes dont la fonction est de réguler la production ou la survie des éosinophiles, pouvant alors contribuer à l'hyperéosinophilie. Ceci fera donc l'objet de travaux portant sur vos caractéristiques génétiques présentes dès la naissance. Elles permettront de mieux comprendre la maladie. En revanche, les formes familiales d'hyperéosinophilie et de syndromes hyperéosinophiliques sont exceptionnelles, il est donc peu vraisemblable, sauf contexte familial, qu'un seul gène puisse expliquer la maladie et qu'elle soit transmise aux enfants.
- Aucune analyse génétique ne sera réalisée en dehors de votre maladie à éosinophiles.

Nous vous remercions de nous faire part de votre accord ou refus quant à la réalisation de cette recherche génétique en cochant la case correspondante dans le formulaire de recueil de consentement ci-joint.

Il vous sera également transmis un questionnaire afin de connaître vos habitudes actuelles ou passées en termes de consommation de tabac et/ou de cannabis.

Enfin, sachez que vous n'aurez à supporter aucune charge financière supplémentaire du fait de votre participation à cette étude.

4/ Bénéfices pour les participants

Les syndromes hyperéosinophiliques sont un ensemble de pathologies complexes, d'étiologie inconnue dans la très grande majorité des cas, et dont les traitements sont le plus souvent mal codifiés.

Votre participation à cette étude peut permettre aux spécialistes d'avoir une vision plus précise de votre hyperéosinophilie et de ses caractéristiques évolutives. Elle devrait également permettre de mieux décrire l'histoire naturelle de la maladie, d'améliorer les connaissances des facteurs génétiques et environnementaux impliqués notamment dans certaines atteintes d'organes, mais aussi en terme de sévérité et d'activité de la maladie, et de prédiction de réponse à la prise en charge thérapeutique des patients.

5/ Risques et contraintes

Les seuls événements indésirables attendus sont les complications liées à la prise de sang (douleur au point de ponction, hématome superficiel).

6/ Conditions de participation

Afin de pouvoir participer à cette étude, vous devez être affilié(e) à un régime obligatoire d'Assurance Maladie ou ayant droit d'un assuré social.

7/ Vos droits en tant que participant à la recherche

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche sans avoir à vous justifier et sans que cela ne modifie la relation de soin existant avec l'équipe médicale vous prenant en charge. Vous n'êtes pas obligé de nous donner votre décision tout de suite ; vous disposez du temps que vous estimez nécessaire pour prendre votre décision.

En cas d'acceptation, vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision, sans nous en préciser la raison, et sans que cela n'altère la qualité des soins qui vous sont dispensés.

Par ailleurs, vous pourrez obtenir au cours ou à l'issue de la recherche, communication de vos données de santé détenues par votre médecin.

Dans le cadre de la recherche, un traitement de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'étude au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant ou tout autre type de données existantes pourront être transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou société agissant pour son compte, ou menant des projets de recherche conjoints, en France ou à l'étranger, y compris en dehors de l'Union Européenne à condition que le pays de destination soit reconnu par les autorités françaises comme assurant un niveau de protection des données suffisant et approprié. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés et au règlement européen sur la protection des données personnelles (2016/679), vous disposez des droits suivants :

Droit à l'information

Vous disposez d'un droit d'information sur les données personnelles vous concernant collectées, traitées ou, le cas échéant, transmises à des tiers (article 15 RGPD).

Droit à la rectification

Vous avez le droit de demander la correction des données personnelles incorrectes vous concernant (articles 16 et 19 RGPD).

Droit de supprimer

Vous avez le droit de demander la suppression des données personnelles vous concernant. Par exemple, si ces données ne sont plus nécessaires aux fins pour lesquelles elles ont été collectées (articles 17 et 19 de la RGPD).

Droit à la limitation du traitement

Sous certaines conditions, vous avez le droit de demander une limitation du traitement. Dans ce cas, vos données pourront uniquement être stockées mais pas utilisées dans le cadre du traitement, sauf avec votre consentement exprès (articles 18 et 19 RGPD).

Droit à la portabilité des données

Vous avez le droit de recevoir les données personnelles que vous avez fournies à la personne responsable de l'essai clinique. Vous pouvez ensuite demander que ces données vous soient transmises ou, si cela est techniquement possible, qu'elles soient transmises à un autre organisme de votre choix (Article 20 GDPR).

Vous avez le droit de vous opposer à tout moment au traitement de vos données personnelles (article 21 RGPD). Le traitement est alors arrêté par le promoteur, sauf motifs légitimes et impérieux, ou pour la constatation, l'exercice ou la défense de droits en justice.

Consentement au traitement des données personnelles et droit de révoquer ce consentement

Le traitement de vos données personnelles n'est autorisé qu'avec votre consentement (article 6 RGPD).

Vous avez le droit de révoquer votre consentement au traitement des données personnelles à tout moment (article 7, paragraphe 3 RGPD).

Si vous souhaitez exercer l'un de ces droits, vous pouvez contacter le médecin investigateur de l'étude ou le responsable de la protection des données du promoteur (DPO).

Vous avez également le droit de déposer une plainte auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) si vous estimez que le traitement de vos données personnelles est réalisé en violation de vos droits.

Contact DPO

CHU de Lille
Responsable de la protection des données (CIL/DPO)
2 avenue Oscar Lambret
59037 LILLE CEDEX

Contact CNIL

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
Adresse postale
3 Place de Fontenoy
TSA 80715
75334 PARIS CEDEX 07

Si vous le souhaitez, vous obtiendrez communication des résultats globaux de l'étude à la fin de celle-ci.

Vous n'aurez à supporter aucune charge financière supplémentaire du fait de votre participation à cette étude.

8/ Confidentialité des données

Les données vous concernant, recueillies dans le cadre de cette étude, vont être informatisées.

Elles seront saisies et stockées dans une base de données sécurisée.

Une partie de ces données pourra être transmise à la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR). L'enregistrement des noms, prénoms et dates de naissance dans le cahier de recueil de données électroniques a été prévu afin de pouvoir alimenter la BNDMR. La BNDMR est un outil national français de santé publique au service des maladies rares, créée dans le cadre du second Plan National Maladies Rares, et financé par le Ministère de la Santé. Les données renseignées dans cette banque à visée épidémiologique sont nominatives dans le seul but d'éviter la création de doublons.

Cependant, les données seront rendues confidentielles et anonymes par un codage sans mention des noms et prénoms (attribution d'un numéro de centre et d'un numéro d'identification généré automatiquement par le système) avant l'extraction des données dans un fichier d'exploitation, aussi bien dans notre base de données que dans la BNDMR.

De plus, en application de la loi, cette étude a reçu, le 27/03/2019 un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-mer III, organisme officiel et indépendant qui a vocation à protéger la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche. En outre, le CHU de Lille, en sa qualité de promoteur, a souscrit une assurance pour la réalisation de cette étude. (Police SHAM n°144893).

La base de données informatique utilisée a été déclarée et autorisée par la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés), qui définit les procédures garantissant l'anonymat, la confidentialité et le strict respect du secret médical. En application de la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'opposition, d'accès et de rectification de ces renseignements, droit qui pourra s'exercer à tout moment auprès des responsables de l'étude.

9/ Contact

Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez avant, pendant et après l'étude en vous adressant au Docteur
au numéro suivant :

Si vous êtes d'accord pour participer à cette étude, nous vous remercions de bien vouloir donner votre consentement écrit en signant le formulaire ci-après.

Recueil de consentement destiné aux patients adultes

**ETUDE DES PROFILS EVOLUTIFS DE PATIENTS PRESENTANT UNE
HYPEREOSINOPHILIE CHRONIQUE ET/OU UN SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE
PAR LA CREATION D'UNE COHORTE NATIONALE**

« COHESion »

Promoteur : CHU de Lille

Investigateur coordonnateur : Dr Guillaume LEFEVRE

Institut d'Immunologie - Centre de Biologie Pathologie CHU de Lille

Boulevard J. Leclercq

59037 Lille Cedex

Je soussigné(e) Mme, Mlle, M. (rayer les mentions inutiles)
**accepte librement et volontairement de participer à l'étude intitulée « Etude des profils évolutifs
de patients présentant une hyperéosinophilie ou un syndrome hyperéosinophilique par la
création d'une cohorte nationale »** dont le CHU de Lille est promoteur et qui m'a été proposée par le
Docteur/Professeur (nom, coordonnées)

Etant entendu que :

- Le médecin qui m'a informé(e) et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que ma décision est libre et que je suis libre de refuser cette participation sans que la relation de soins avec l'équipe médicale ne soit altérée.
- J'ai été clairement informé(e) des éléments suivants : But de la Recherche- Méthodologie- Durée de ma participation- Bénéfices attendus- Contraintes- Risques prévisibles.
- J'ai bien compris dans la note d'information qui m'a été remise que pour pouvoir participer à cette recherche, je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou ayant-droit d'un assuré social. Je confirme que c'est bien le cas,
- Il m'a été clairement précisé que je peux retirer à tout moment mon consentement sans me justifier et sans que cela ne porte atteinte à la qualité des soins qui me sont dispensés, en informant préalablement le médecin.
- Si je le souhaite, je serai informé par le médecin des résultats globaux de cette recherche selon les modalités figurant dans la note d'information qui m'a été remise,
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Ainsi :

J'accepte que mes prélèvements soient utilisés ultérieurement afin de procéder à l'examen de mes caractéristiques génétiques

J'accepte d'être contacté en cas de données médicales manquantes dans mon dossier :
numéro de téléphone
et/ou adresse mail

Fait à le
Signature du participant :

Fait à le
Signature du médecin :

Le présent formulaire est réalisé en trois exemplaires, dont un est remis à l'intéressé, ou à son représentant légal (pour les majeurs sous tutelle ou sous curatelle). Un exemplaire sera conservé par l'investigateur ; le dernier sera conservé par le promoteur en toute confidentialité, conformément à la loi.

Recueil de consentement destiné aux patients adultes

**ETUDE DES PROFILS EVOLUTIFS DE PATIENTS PRESENTANT UNE
HYPEREOSINOPHILIE CHRONIQUE ET/OU UN SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE
PAR LA CREATION D'UNE COHORTE NATIONALE**

« COHESion »

Promoteur : CHU de Lille

Investigateur coordonnateur : Dr Guillaume LEFEVRE

Institut d'Immunologie - Centre de Biologie Pathologie CHU de Lille

Boulevard J. Leclercq

59037 Lille Cedex

Je soussigné(e) Mme, Mlle, M. (rayer les mentions inutiles)
**accepte librement et volontairement de participer à l'étude intitulée « Etude des profils évolutifs
de patients présentant une hyperéosinophilie ou un syndrome hyperéosinophilique par la
création d'une cohorte nationale »** dont le CHU de Lille est promoteur et qui m'a été proposée par le
Docteur/Professeur (nom, coordonnées)

Etant entendu que :

- Le médecin qui m'a informé(e) et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que ma décision est libre et que je suis libre de refuser cette participation sans que la relation de soins avec l'équipe médicale ne soit altérée.
- J'ai été clairement informé(e) des éléments suivants : But de la Recherche- Méthodologie- Durée de ma participation- Bénéfices attendus- Contraintes- Risques prévisibles.
- J'ai bien compris dans la note d'information qui m'a été remise que pour pouvoir participer à cette recherche, je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou ayant-droit d'un assuré social. Je confirme que c'est bien le cas,
- Il m'a été clairement précisé que je peux retirer à tout moment mon consentement sans me justifier et sans que cela ne porte atteinte à la qualité des soins qui me sont dispensés, en informant préalablement le médecin.
- Si je le souhaite, je serai informé par le médecin des résultats globaux de cette recherche selon les modalités figurant dans la note d'information qui m'a été remise,
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Ainsi :

J'accepte que mes prélèvements soient utilisés ultérieurement afin de procéder à l'examen de mes caractéristiques génétiques

J'accepte d'être contacté en cas de données médicales manquantes dans mon dossier :
numéro de téléphone
et/ou adresse mail

Fait à le
Signature du participant :

Fait à le
Signature du médecin :

Le présent formulaire est réalisé en trois exemplaires, dont un est remis à l'intéressé, ou à son représentant légal (pour les majeurs sous tutelle ou sous curatelle). Un exemplaire sera conservé par l'investigateur ; le dernier sera conservé par le promoteur en toute confidentialité, conformément à la loi.

Recueil de consentement destiné aux patients adultes

**ETUDE DES PROFILS EVOLUTIFS DE PATIENTS PRESENTANT UNE
HYPEREOSINOPHILIE CHRONIQUE ET/OU UN SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE
PAR LA CREATION D'UNE COHORTE NATIONALE**

« COHESion »

Promoteur : CHU de Lille

Investigateur coordonnateur : Dr Guillaume LEFEVRE

Institut d'Immunologie - Centre de Biologie Pathologie CHU de Lille

Boulevard J. Leclercq

59037 Lille Cedex

Je soussigné(e) Mme, Mlle, M. (rayer les mentions inutiles)
**accepte librement et volontairement de participer à l'étude intitulée « Etude des profils évolutifs
de patients présentant une hyperéosinophilie ou un syndrome hyperéosinophilique par la
création d'une cohorte nationale »** dont le CHU de Lille est promoteur et qui m'a été proposée par le
Docteur/Professeur (nom, coordonnées)

Etant entendu que :

- Le médecin qui m'a informé(e) et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que ma décision est libre et que je suis libre de refuser cette participation sans que la relation de soins avec l'équipe médicale ne soit altérée.
- J'ai été clairement informé(e) des éléments suivants : But de la Recherche- Méthodologie- Durée de ma participation- Bénéfices attendus- Contraintes- Risques prévisibles.
- J'ai bien compris dans la note d'information qui m'a été remise que pour pouvoir participer à cette recherche, je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou ayant-droit d'un assuré social. Je confirme que c'est bien le cas,
- Il m'a été clairement précisé que je peux retirer à tout moment mon consentement sans me justifier et sans que cela ne porte atteinte à la qualité des soins qui me sont dispensés, en informant préalablement le médecin.
- Si je le souhaite, je serai informé par le médecin des résultats globaux de cette recherche selon les modalités figurant dans la note d'information qui m'a été remise,
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Ainsi :

J'accepte que mes prélèvements soient utilisés ultérieurement afin de procéder à l'examen de mes caractéristiques génétiques

J'accepte d'être contacté en cas de données médicales manquantes dans mon dossier :
numéro de téléphone
et/ou adresse mail

Fait à le

Signature du participant :

Fait à le

Signature du médecin :

Le présent formulaire est réalisé en trois exemplaires, dont un est remis à l'intéressé, ou à son représentant légal (pour les majeurs sous tutelle ou sous curatelle). Un exemplaire sera conservé par l'investigateur ; le dernier sera conservé par le promoteur en toute confidentialité, conformément à la loi.

ORDONNANCE BIOTHEQUE

Centre de Ressources Biologiques
CRB/CIC1403



ETUDE : COHESION

Prescripteur : _____ Contact : _____

VISA :

IDENTIFICATION PATIENT (Tout document incomplet entrainera le refus du prélèvement)

INITIALES : SEXE : H F

IDENTIFIANT :

NUMERO D'INCLUSION

POIDS DU SUJET : < 8kg ; ≥8kg-≤21kg ; > 21 kg

RECUEIL DU CONSENTEMENT : OUI NON

(Item obligatoire pour l'entrée du prélèvement dans la biothèque. Si la case « NON » est cochée, le prélèvement est refusé par le CRB/CIC1403)

Coller ici l'étiquette patient (Sigma)

PRELEVEMENT (A Remplir par le préleveur)

Nom et signature du Préleveur (capitales)

DATE :

HEURE :

JOUR	MOIS	ANNEE

HEURE	MINUTES

DETAIL DES PRELEVEMENTS

VISITE Cocher la case correspondante	TYPE	VOLUME	QUANTITE
<input type="checkbox"/> V1	Etude Principale EDTA (Violets) Si ≥8kg : SEC (Rouges)..... 4.0 ml..... 4.0 ml.....	Attendu 2 : oui non, sinon : __ Attendu 2 : oui non, sinon : __
<input type="checkbox"/> V1	Etude Ancillaire Si > 21 kg EDTA 4.0 ml.....	Attendu 7 : oui non, sinon : __
<input type="checkbox"/> V2 <input type="checkbox"/> V3 <input type="checkbox"/> V4 <input type="checkbox"/> V5	Etude Ancillaire Si > 21 kg EDTA : Si > 21 kg SEC: 4.0 ml..... 4.0 ml.....	Attendu 3 : oui non, sinon : __ Attendu 2 : oui non, sinon : __

COMMENTAIRES

**FICHE A JOINDRE AUX ECHANTILLONS TRANSMIS AU
CRB/CIC1403**

FAX D'INCLUSION

ETUDE COHORTE COHESION

« ETUDE DES PROFILS CLINIQUES DES PATIENTS SUIVIS POUR
HYPEREOSINOPHILIE CHRONIQUE ET/OU UN SYNDROME HYPEREOSINOPHILIQUE
PAR LA CREATION D'UNE COHORTE NATIONALE »

POUR TOUTE INCLUSION

A FAXER AU PPI AU **03 20 44 57 11**

NUMERO DU SUJET : /

(N° de centre d'inclusion + N° d'ordre d'inclusion)

Pour le numéro de centre : Se référer au tableau de numérotation présent dans le classeur investigateur

Pour le numéro d'ordre d'inclusion :

De 001 à 100 : médecine interne

De 101 à 200 : dermatologie

De 201 à 300 : pneumologie

De 301 à 400 : Hématologie

De 401 à 500 : pédiatrie

De 501 à 600 : gastro-entérologie

601 et plus : Autres services

INITIALES SUJET : /

Première lettre du nom et première lettre du prénom

MOIS ET ANNÉE DE NAISSANCE : /

SEXE : M F

DATE INCLUSION : / /

(= date de la signature du consentement)

ECHANTILLONS POUR ETUDE ULTERIEURE : OUI NON

(Voir case du consentement)

COMMENTAIRE :

.....

.....

.....

Je soussigné Dr/Pr avoir informé le patient N° et obtenu le
consentement éclairé à la date : / /

Signature :

**Pour tout renseignement, vous pouvez contacter l'Attaché de Recherche Clinique chargé de
la promotion : Mme Japhète ELENGA KOANGA au 03.20.44.41.45 ou par mail :**

japhete.ELENGAKOANGA@chru-lille.fr

8. Bibliographie

- [1] T. R. Mosmann et R. L. Coffman, « TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties », *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 7, p. 145-173, 1989.
- [2] C. J. Sanderson, « Interleukin-5, eosinophils, and disease », *Blood*, vol. 79, n° 12, p. 3101-3109, juin 1992.
- [3] P. Von Ehrlich, « Beiträge zur Kenntniss der granulirten Bindegewebszellen und der eosinophilen Leukocythen (pp.166-169. Autoreferat.*) + Ueber die specifischen Granulationen des Blutes (p.571-579), 1879
- [4] M. E. Rothenberg, « Eosinophilia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 338, n° 22, p. 1592-1600, mai 1998.
- [5] H. U. Simon, S. Yousefi, C. Schranz, A. Schapowal, C. Bachert, et K. Blaser, « Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 158, n° 8, p. 3902-3908, avr. 1997.
- [6] N. R. Slifman, D. A. Loegering, D. J. McKean, et G. J. Gleich, « Ribonuclease activity associated with human eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 137, n° 9, p. 2913-2917, nov. 1986.
- [7] H. Kita, « Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease », *Immunol. Rev.*, vol. 242, n° 1, p. 161-177, 2011.
- [8] A.-L. Stenfeldt et C. Wennerås, « Danger signals derived from stressed and necrotic epithelial cells activate human eosinophils », *Immunology*, vol. 112, n° 4, p. 605-614, août 2004.
- [9] J. M. Swartz *et al.*, « *Schistosoma mansoni* infection in eosinophil lineage-ablated mice », *Blood*, vol. 108, n° 7, p. 2420-2427, oct. 2006.
- [10] S. Greenfeder, S. P. Umland, F. M. Cuss, R. W. Chapman, et R. W. Egan, « Th2 cytokines and asthma — The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease », *Respir. Res.*, vol. 2, n° 2, p. 71-79, 2001.
- [11] G. J. Gleich, A. D. Klion, J. J. Lee, et P. F. Weller, « The consequences of not having eosinophils », *Allergy*, vol. 68, n° 7, p. 829-835, juill. 2013.
- [12] P. Valent *et al.*, « Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 130, n° 3, p. 607-612.e9, sept. 2012.

- [13] C. A. Liacouras *et al.*, « Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 128, n° 1, p. 3-20.e6, juill. 2011.
- [14] E. S. Dellon, A. Aderoju, J. T. Woosley, R. S. Sandler, et N. J. Shaheen, « Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 102, n° 10, p. 2300-2313, oct. 2007.
- [15] S. B. Ingle et C. R. Hinge (Ingle), « Eosinophilic gastroenteritis: An unusual type of gastroenteritis », *World J. Gastroenterol.*, vol. 19, n° 31, p. 5061-5066, août 2013.
- [16] P. Houry *et al.*, « Revisiting the NIH Taskforce on the Research needs of Eosinophil-Associated Diseases (RE-TREAD) », *J. Leukoc. Biol.*, vol. 104, n° 1, p. 69-83, juill. 2018.
- [17] R. E. Anderson et W. R. Hardy, « Hypereosinophilia », *Ann. Intern. Med.*, vol. 69, n° 6, p. 1331-1332, déc. 1968.
- [18] M. J. Chusid, D. C. Dale, B. C. West, et S. M. Wolff, « The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature », *Medicine (Baltimore)*, vol. 54, n° 1, p. 1-27, janv. 1975.
- [19] M. M. Crane, C. M. Chang, M. G. Kobayashi, et P. F. Weller, « Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 126, n° 1, p. 179-181, juill. 2010.
- [20] P. U. Ogbogu *et al.*, « Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 124, n° 6, p. 1319-1325.e3, déc. 2009.
- [21] P.-E. Séguéla, X. Iriart, P. Acar, M. Montaudon, R. Roudaut, et J.-B. Thambo, « Eosinophilic cardiac disease: Molecular, clinical and imaging aspects », *Arch. Cardiovasc. Dis.*, vol. 108, n° 4, p. 258-268, avr. 2015.
- [22] W. Chun, T. M. Grist, T. J. Kamp, T. F. Warner, et T. F. Christian, « Infiltrative Eosinophilic Myocarditis Diagnosed and Localized by Cardiac Magnetic Resonance Imaging », *Circulation*, vol. 110, n° 3, p. e19-e19, juill. 2004.
- [23] C. Lofiego *et al.*, « Ventricular remodeling in Loeffler endocarditis: implications for therapeutic decision making », *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 7, n° 6, p. 1023-1026, oct. 2005.
- [24] H. S. Sethi et J. W. Schmidley, « Cerebral infarcts in the setting of eosinophilia: three cases and a discussion », *Arch. Neurol.*, vol. 67, n° 10, p. 1275-1277, oct. 2010.
- [25] J. S. Gottdiener, B. J. Maron, R. T. Schooley, J. B. Harley, W. C. Roberts, et A. S. Fauci, « Two-dimensional echocardiographic assessment of the idiopathic hypereosinophilic

syndrome. Anatomic basis of mitral regurgitation and peripheral embolization », *Circulation*, vol. 67, n° 3, p. 572-578, mars 1983.

[26] N. G. Kounis, A. Mazarakis, et G. Tsigkas, « Eosinophilic coronary periarteritis presenting with vasospastic angina and sudden death: a new cause and manifestation of Kounis syndrome? », *Virchows Arch. Int. J. Pathol.*, vol. 462, n° 6, p. 687-688, juin 2013.

[27] P. U. Ogbogu, D. R. Rosing, et M. K. Horne, « Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes », *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, vol. 27, n° 3, p. 457-475, août 2007.

[28] V. Réau *et al.*, « Venous thrombosis and predictors of relapse in eosinophil-related diseases », *Sci. Rep.*, vol. 11, n° 1, Art. n° 1, mars 2021.

[29] J. Rohmer *et al.*, « Distal ischemia as the initial presentation of hypereosinophilic syndrome-related arterial involvement: A case study and literature review », *Autoimmun. Rev.*, vol. 18, n° 8, p. 828-830, août 2019.

[30] S. Uderhardt *et al.*, « Enzymatic lipid oxidation by eosinophils propagates coagulation, hemostasis, and thrombotic disease », *J. Exp. Med.*, vol. 214, n° 7, p. 2121-2138, juill. 2017.

[31] J. Riegger *et al.*, « Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium », *Eur. Heart J.*, vol. 37, n° 19, p. 1538-1549, mai 2016.

[32] M. S. Rohrbach, C. L. Wheatley, N. R. Slifman, et G. J. Gleich, « Activation of platelets by eosinophil granule proteins. », *J. Exp. Med.*, vol. 172, n° 4, p. 1271-1274, oct. 1990.

[33] A. Ojima-Uchiyama, Y. Masuzawa, T. Sugiura, K. Waku, T. Fukuda, et S. Makino, « Production of platelet-activating factor by human normodense and hypodense eosinophils », *Lipids*, vol. 26, n° 12, p. 1200-1203, déc. 1991.

[34] H. Y. Mukai, H. Ninomiya, K. Ohtani, T. Nagasawa, et T. Abe, « Major basic protein binding to thrombomodulin potentially contributes to the thrombosis in patients with eosinophilia », *Br. J. Haematol.*, vol. 90, n° 4, p. 892-899, août 1995.

[35] H. Chen, « Hypereosinophilic syndrome with central nervous system involvement: Two case reports and literature review », *Brain Injury*, sept. 2017.

[36] J. Cools *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.*, vol. 348, n° 13, p. 1201-1214, mars 2003.

[37] A. Pardnani *et al.*, « CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR α fusion,

occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy », *Blood*, vol. 102, n° 9, p. 3093-3096, nov. 2003.

[38] F. Legrand *et al.*, « The Spectrum of FIP1L1-PDGFR α -Associated Chronic Eosinophilic Leukemia: New Insights Based on a Survey of 44 Cases », *Medicine (Baltimore)*, vol. 92, n° 5, p. e1-e9, sept. 2013.

[39] A. Reiter et J. Gotlib, « Myeloid neoplasms with eosinophilia », *Blood*, vol. 129, n° 6, p. 704-714, févr. 2017.

[40] W. Shomali et J. Gotlib, « World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management », *Am. J. Hematol.*, vol. 94, n° 10, p. 1149-1167, oct. 2019.

[41] S. A. Wang *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. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc.*, vol. 29, n° 8, p. 854-864, août 2016.

[42] H. U. Simon, « Abnormal Clones of T Cells Producing Interleukin-5 in Idiopathic Eosinophilia », *New England Journal of Medicine*, oct. 1999.

[43] E. Cogan, L. Schandené, A. Crusiaux, P. Cochaux, T. Velu, et M. Goldman, « Brief report: clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 330, n° 8, p. 535-538, févr. 1994.

[44] S. Walker *et al.*, « Identification of a gain-of-function STAT3 mutation (p.Y640F) in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome », *Blood*, vol. 127, n° 7, p. 948, févr. 2016.

[45] G. Lefèvre *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*, vol. 100, n° 8, p. 1086-1095, août 2015.

[46] G. Lefèvre *et al.*, « The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4 $^{+}$ aberrant T-cell phenotype », *Medicine (Baltimore)*, vol. 93, n° 17, p. 255-266, oct. 2014.

[47] F. Roufousse *et al.*, « Mepolizumab as a corticosteroid-sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 126, n° 4, p. 828-835.e3, oct. 2010.

[48] G. J. Gleich, A. L. Schroeter, J. P. Marcoux, M. I. Sachs, E. J. O'Connell, et P. F. Kohler, « Episodic angioedema associated with eosinophilia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 310, n° 25, p. 1621-1626, juin 1984.

- [49] N. Abisror *et al.*, « Abnormal T-cell phenotype in episodic angioedema with hypereosinophilia (Gleich's syndrome): frequency, clinical implication and prognosis », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 0, n° 0, févr. 2019.
- [50] L. E. Shulman, « Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome? », *Trans. Assoc. Am. Physicians*, vol. 88, p. 70-86, 1975.
- [51] F. Dybowski, E. Neuen-Jacob, et J. Braun, « Eosinophilic fasciitis and myositis: use of imaging modalities for diagnosis and monitoring », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 67, n° 4, p. 572-574, avr. 2008.
- [52] I. Pinal-Fernandez, A. Selva-O' Callaghan, et J. M. Grau, « Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis », *Autoimmun. Rev.*, vol. 13, n° 4-5, p. 379-382, avr. 2014.
- [53] E. Marchand et J.-F. Cordier, « Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 1, n° 1, p. 11, avr. 2006.
- [54] G. C. Wells, « Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia », *Trans. St Johns Hosp. Dermatol. Soc.*, vol. 57, n° 1, p. 46-56, 1971.
- [55] J. C. Jennette *et al.*, « 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides », *Arthritis Rheum.*, vol. 65, n° 1, p. 1-11, 2013.
- [56] A. T. Masi *et al.*, « The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) », *Arthritis Rheum.*, vol. 33, n° 8, p. 1094-1100, août 1990.
- [57] J. G. Lanham, K. B. Elkon, C. D. Pusey, et G. R. Hughes, « Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome », *Medicine (Baltimore)*, vol. 63, n° 2, p. 65-81, mars 1984.
- [58] S. Furuta, « Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis », *Allergology International*, oct. 01, 2019.
- [59] V. Cottin *et al.*, « Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) », *Eur. Respir. J.*, vol. 48, n° 5, p. 1429-1441, nov. 2016.
- [60] A. Saku *et al.*, « Longterm Outcomes of 188 Japanese Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis », *J. Rheumatol.*, vol. 45, n° 8, p. 1159-1166, août 2018.
- [61] C.-A. Durel, J. Berthiller, S. Caboni, D. Jayne, J. Ninet, et A. Hot, « Long-Term Followup of a Multicenter Cohort of 101 Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss) », *Arthritis Care Res.*, vol. 68, n° 3, p. 374-387, mars 2016.
- [62] C. Comarmond *et al.*, « Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the

French Vasculitis Study Group cohort », *Arthritis Rheum.*, vol. 65, n° 1, p. 270-281, janv. 2013.

[63] R. A. Sinico *et al.*, « Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome », *Arthritis Rheum.*, vol. 52, n° 9, p. 2926-2935, sept. 2005.

[64] F. Moosig *et al.*, « A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 72, n° 6, p. 1011-1017, juin 2013.

[65] N. Tsurikisawa, C. Oshikata, A. Kinoshita, T. Tsuburai, et H. Saito, « Longterm Prognosis of 121 Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis in Japan », *J. Rheumatol.*, vol. 44, n° 8, p. 1206-1215, août 2017.

[66] S. Furuta et D. R. W. Jayne, « Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments », *Kidney Int.*, vol. 84, n° 2, p. 244-249, août 2013.

[67] P. A. Lyons *et al.*, « Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 367, n° 3, p. 214-223, juill. 2012.

[68] J. D. Rioux *et al.*, « Familial eosinophilia maps to the cytokine gene cluster on human chromosomal region 5q31-q33 », *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 63, n° 4, p. 1086-1094, oct. 1998.

[69] J.-S. Lee *et al.*, « Idiopathic hypereosinophilia is clonal disorder? Clonality identified by targeted sequencing », *PLOS ONE*, vol. 12, n° 10, p. e0185602, oct. 2017.

[70] G. Helbig, K. Wiśniewska-Piąty, T. Francuz, J. Dziaczkowska-Suszek, et S. Kyrzcz-Krzemień, « Diversity of clinical manifestations and response to corticosteroids for idiopathic hypereosinophilic syndrome: retrospective study in 33 patients », *Leuk. Lymphoma*, vol. 54, n° 4, p. 807-811, avr. 2013.

[71] Y.-Y. K. Chen *et al.*, « Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 133, n° 4, p. 1195-1202.e2, avr. 2014.

[72] A. K. Williams, C. Dou, et L. Y. C. Chen, « Treatment of lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome (L-HES): what to consider after confirming the elusive diagnosis », *Br. J. Haematol.*, vol. n/a, n° n/a, juin 2021.

[73] P. C. Fulkerson et M. E. Rothenberg, « Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond », *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 12, n° 2, p. 117-129, févr. 2013.

[74] P. Khoury, A. O. Abiodun, N. Holland-Thomas, M. P. Fay, et A. D. Klion, « Hypereosinophilic Syndrome Subtype Predicts Responsiveness to Glucocorticoids », *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 6, n° 1, p. 190-195, févr. 2018.

- [75] J.-J. Kiladjian, R. A. Mesa, et R. Hoffman, « The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies », *Blood*, vol. 117, n° 18, p. 4706-4715, mai 2011.
- [76] L. Schandené *et al.*, « Recombinant interferon-alpha selectively inhibits the production of interleukin-5 by human CD4+ T cells. », *Journal of Clinical Investigation*, American Society for Clinical Investigation, janv. 15, 1996.
- [77] D. Aldebert *et al.*, « Eosinophils express a functional receptor for interferon alpha: inhibitory role of interferon alpha on the release of mediators », *Blood*, vol. 87, n° 6, p. 2354-2360, mars 1996.
- [78] J. H. Butterfield et C. R. Weiler, « Use of pegylated interferon in hypereosinophilic syndrome », *Leuk. Res.*, vol. 36, n° 2, p. 192-197, févr. 2012.
- [79] Q. Meng *et al.*, « Effects of rapamycin, cyclosporin A, and dexamethasone on interleukin 5-induced eosinophil degranulation and prolonged survival », *Allergy*, vol. 52, n° 11, p. 1095-1101, nov. 1997.
- [80] P. R. Gwilt et W. G. Tracewell, « Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Hydroxyurea », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 34, n° 5, p. 347-358, mai 1998.
- [81] G. J. Gleich, K. M. Leiferman, A. Pardanani, A. Tefferi, et J. H. Butterfield, « Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 359, n° 9317, p. 1577-1578, mai 2002.
- [82] A. Klion, « How I treat hypereosinophilic syndromes | Blood | American Society of Hematology », *Blood*, août 2015.
- [83] C. Y. Cheah *et al.*, « Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib », *Blood*, vol. 123, n° 23, p. 3574-3577, juin 2014.
- [84] P. Khoury *et al.*, « Clinical features predict responsiveness to imatinib in platelet-derived growth factor receptor-alpha-negative hypereosinophilic syndrome », *Allergy*, vol. 71, n° 6, p. 803-810, juin 2016.
- [85] M. Rothenberg, « Treatment of Patients with the Hypereosinophilic Syndrome with Mepolizumab », *N. Engl. J. Med.*, mars 2008.
- [86] F. E. Roufousse *et al.*, « Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 131, n° 2, p. 461-467.e1-5, févr. 2013.
- [87] F. Roufousse *et al.*, « Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 146, n° 6, p. 1397-1405, déc. 2020.

- [88] F. L. Kuang *et al.*, « Long-Term Clinical Outcomes of High-Dose Mepolizumab Treatment for Hypereosinophilic Syndrome », *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 6, n° 5, p. 1518-1527.e5, oct. 2018.
- [89] F. L. Kuang *et al.*, « Benralizumab for PDGFRA-Negative Hypereosinophilic Syndrome », *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, n° 14, p. 1336-1346, avr. 2019.
- [90] M. E. Wechsler *et al.*, « Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, n° 20, p. 1921-1932, mai 2017.
- [91] A. J. Mohammad *et al.*, « Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 75, n° 2, p. 396-401, févr. 2016.
- [92] P. M. Doumeizel, « Effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours », *La Revue Du Praticien*, mars 2021.
- [93] P. Nair *et al.*, « Mepolizumab for Prednisone-Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia », *N. Engl. J. Med.*, déc. 03, 2009.
- [94] E. H. Bel *et al.*, « Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma », *N. Engl. J. Med.*, sept. 24, 2014.
- [95] W. C. Moore *et al.*, « Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study) », *Eur. Respir. J.*, janv. 2021.
- [96] E. Bel *et al.*, « Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma », *N. Engl. J. Med.*, sept. 2014.
- [97] S. R. Panch *et al.*, « Dexamipexole as an oral steroid-sparing agent in hypereosinophilic syndromes », *Blood*, vol. 132, n° 5, p. 501-509, août 2018.
- [98] S. I. Dworetzky, G. T. Hebrank, D. G. Archibald, I. J. Reynolds, W. Farwell, et M. E. Bozik, « The targeted eosinophil-lowering effects of dexamipexole in clinical studies », *Blood Cells. Mol. Dis.*, vol. 63, p. 62-65, mars 2017.
- [99] P. Strati, J. Cortes, S. Faderl, H. Kantarjian, et S. Verstovsek, « Long-term follow-up of patients with hypereosinophilic syndrome treated with Alemtuzumab, an anti-CD52 antibody », *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, vol. 13, n° 3, p. 287-291, juin 2013.
- [100] C. Keohane *et al.*, « JAK inhibition induces silencing of T Helper cytokine secretion and a profound reduction in T regulatory cells », *Br. J. Haematol.*, vol. 171, n° 1, p. 60-73, oct. 2015.
- [101] B. King, A. I. Lee, et J. Choi, « Treatment of Hypereosinophilic Syndrome with Cutaneous Involvement with the JAK Inhibitors Tofacitinib and Ruxolitinib », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 137, n° 4, p. 951-954, avr. 2017.
- [102] J. A. O'Sullivan, A. T. Chang, B. A. Youngblood, et B. S. Bochner, « Eosinophil and

mast cell Siglecs: From biology to drug target », *J. Leukoc. Biol.*, vol. 108, n° 1, p. 73-81, juill. 2020.

[103] X. Wang *et al.*, « Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 138, n° 5, p. 1344-1353, nov. 2016.

[104] R. P. Schleimer, « Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis », *Annu. Rev. Pathol.*, vol. 12, p. 331-357, janv. 2017.

[105] V. Cottin *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.*, vol. 16, n° 1, p. 1-9, janv. 2017.

[106] G. Lefèvre, F. Ackermann, et J.-E. Kahn, « Hypereosinophilia with asthma and systemic (non-vasculitic) manifestations: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis or hypereosinophilic syndrome? », *Autoimmun. Rev.*, vol. 16, n° 2, p. 208-209, févr. 2017.

[107] A. Leurs, « C-Reactive protein as a diagnostic tool in differential diagnosis of hypereosinophilic syndrome and antineutrophil cytoplasmic antibody–negative eosinophilic granulomatosis with polyangiitis », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, oct. 2018.

**FACTORS ASSOCIATED WITH CORTICOSTEROID DEPENDENCE,
IN A SERIES OF PATIENTS WITH LYMPHOID AND IDIOPATHIC
HYPEREOSINOPHILIC SYNDROMES**

ABSTRACT :

Background : The purpose of this retrospective study was firstly to describe clinico-biological characteristics and response to treatment in a series of patients with hypereosinophilic syndromes according to their aetiology ; and, secondly, to identify factors associated with corticoid dependence in lymphoid and idiopathic subtypes.

Methods : Patients with hypereosinophilic syndromes treated between January 2010 and June 2020 at the University Hospital and the University Cancer Institute of Toulouse were included. Patients with hypereosinophilia related to paraneoplastic, parasitic and drug-induced reactions were excluded.

For analysis of corticoid dependence, a French multicenter study was conducted in patients with a lymphoid or idiopathic form of the disease.

Results : 128 patients were included in the single-centre analysis. 57.8% were diagnosed with idiopathic hypereosinophilic syndrome, 8.6% with lymphoid and 6.2% with myeloid subtypes. Lung involvement was found in 40.6%, skin involvement in 37.5% and digestive involvement in 28.1%.

Corticosteroid therapy was used as first-line therapy in 82.8% of patients. Among idiopathic and lymphoid forms, 61.0% developed corticosteroid dependence.

The multicentre analysis studied 120 patients and found an association between lung involvement and occurrence of corticosteroid dependence (OR : 2.15 [IC 95% : 1.0-4.6]), regardless of whether the disease was systemic or lung-restricted.

Age, gender, diagnosis and other clinical manifestations did not show a significant association with corticosteroid dependence.

Conclusion : Idiopathic and lymphoid hypereosinophilic syndromes are frequently corticosteroid-dependent conditions, in which corticosteroid-sparing therapy may be discussed earlier in case of pulmonary involvement.

KEYWORDS : Hypereosinophilic Syndromes, Corticosteroid, Corticoid dependence

**ÉTUDE D'UNE COHORTE DE PATIENTS PORTEURS DE SYNDROMES
HYPEREOSINOPHILIQUES LYMPHOÏDES ET IDIOPATHIQUES :
RECHERCHE DE FACTEURS ASSOCIÉS À LA CORTICODÉPENDANCE**

RÉSUMÉ :

Introduction : Les objectifs de cette étude rétrospective étaient dans un premier temps de décrire les caractéristiques clinico-biologiques et la réponse au traitement d'une série de patients porteurs de syndromes hyperéosinophiliques, en fonction de leur étiologie; et dans un deuxième temps d'identifier des facteurs associés à la corticodépendance dans les formes lymphoïdes et idiopathiques.

Méthodes : Ont été inclus des patients porteurs de syndromes hyperéosinophiliques pris en charge entre janvier 2010 et juin 2020 sur le CHU et l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. Les patients présentant des formes réactionnelles médicamenteuses, paranéoplasiques ou parasitaires ont été exclus. Pour l'analyse de la corticodépendance, a été menée une étude multicentrique française chez des patients présentant une forme lymphoïde ou idiopathique de la maladie.

Résultats : 128 patients ont été inclus dans l'analyse unicentrique. 57.8% présentaient un syndrome hyperéosinophilique idiopathique, 8.6% lymphoïde et 6.2% myéloïde. Une atteinte pulmonaire était retrouvée chez 40.6% des patients, cutanée chez 37.5% et digestive chez 28.1%.

Une corticothérapie a été employée en première intention chez 82.8% des patients. Parmi les formes idiopathiques et lymphoïdes, 61.0% ont présenté une corticodépendance.

L'analyse multicentrique a permis l'étude de 120 patients, et a montré une association entre la présence d'une atteinte pulmonaire et la survenue de la corticodépendance (OR : 2.15 [IC 95% : 1.0-4.6]), de façon indépendante du caractère systémique ou restreint à cet organe de la maladie. L'âge, le sexe, le diagnostic, les autres manifestations cliniques n'ont pas montré d'association significative à la corticodépendance.

Conclusion : Les syndromes hyperéosinophiliques lymphoïdes et idiopathiques sont des affections fréquemment corticodépendantes, dans lesquelles l'introduction d'un traitement d'épargne cortisonique pourrait se discuter précocement en présence d'une atteinte pulmonaire.

TITRE EN ANGLAIS : « Hypereosinophilic syndromes: description of a series of patients treated at the Toulouse University Hospital, and search for factors associated with corticosteroid dependance in patients with lymphoid and idiopathic subtypes »

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine Interne

MOTS-CLÉS : Syndrome Hyperéosinophilique, Corticothérapie, Corticodépendance

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Laurent ALRIC