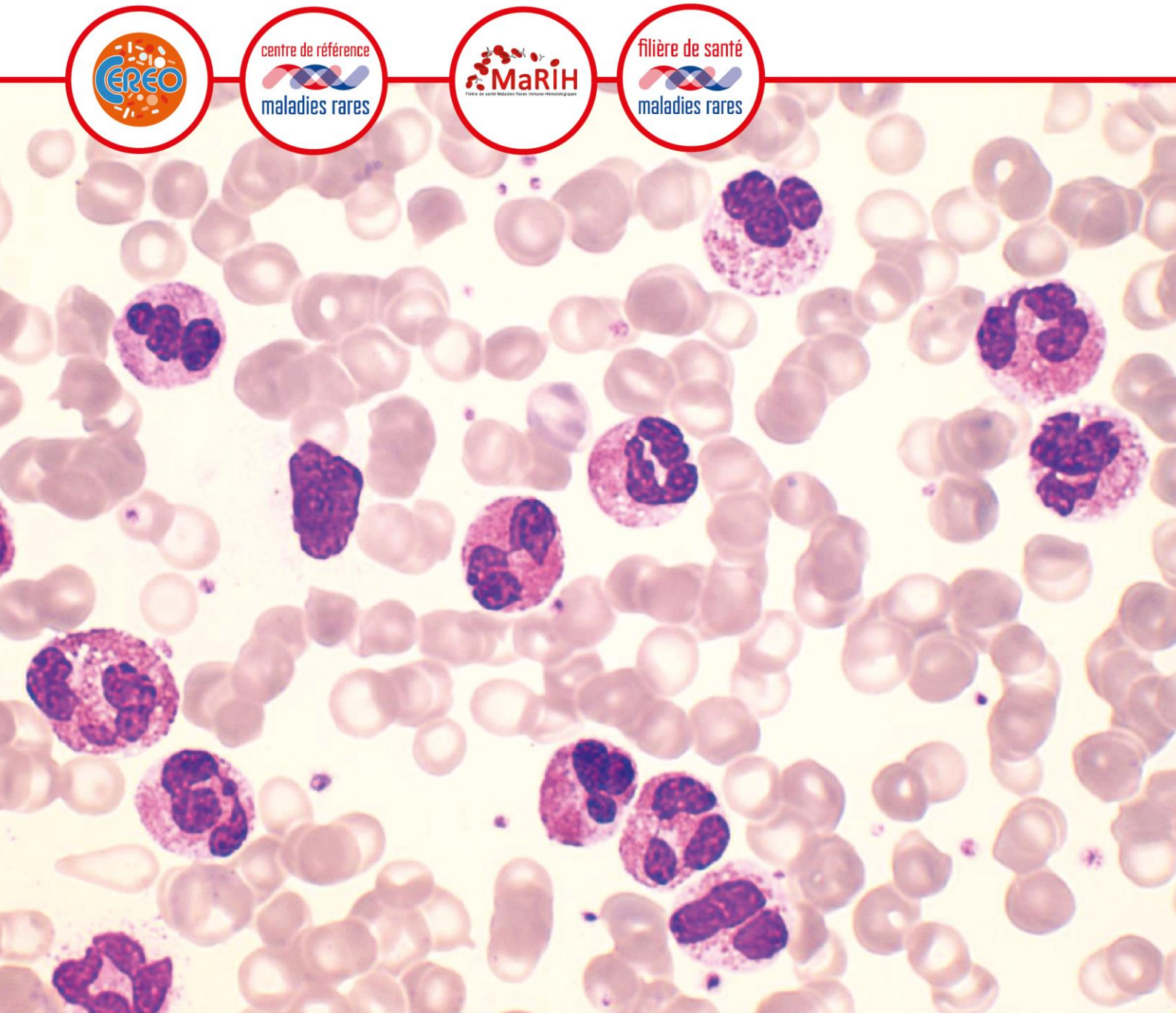


HYPERÉOSINOPHILIES ET SYNDROMES HYPERÉOSINOPHILIQUES

PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

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



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

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

Groupe rédactionnel

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

Groupe multidisciplinaire de relecture

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

Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients

Informations destinées aux professionnels de santé

CEREO – Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques, www.cereo.fr
MARIH – Filière de santé des maladies rares immuno-hématologiques, www.marih.fr
Orphanet, www.orpha.net
IES – International Eosinophil Society, www.eosinophil-society.org
CEREMAST – Centre de référence des mastocytoses, <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/ceremast/>
CRAT – Centre de Référence sur les agents Tératogènes, www.lecrat.fr
Centre de Référence des maladies pulmonaires rares, www.maladies-pulmonaires-rares.fr
FIM – France Intergroupe Syndromes Myéloprolifératifs, www.fim-asso.fr
GBMHM – Groupe des Biologistes Moléculaires des Hémopathies Malignes, www.gbmhm.fr
GFCH – Groupe Français de Cytogénétique Hématologique, http://atlasgeneticsoncology.org/Associations/GFCH_fr
GFEV – Groupe Français d'Etude des Vascularites, <https://www.vascularites.org/>
GFGHNP – Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques, <https://www.gfghnp.org/>
SHIP – Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique, www.sitedelaship.fr/

Informations destinées aux patients

CEREO – Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques, www.cereo.fr
APIMEO – Association Pour Information sur les Maladies à EOsinophiles, www.apimeo.org
MARIH – Filière de santé des maladies rares immuno-hématologiques, www.marih.fr
Alliance maladies rares, www.alliance-maladies-rares.org
EURORDIS – Fédération d'associations de malades et d'individus actifs dans le domaine des maladies rares
Maladies Rares Info Services, www.maladiesraresinfo.org
Annuaire ETP (Education Thérapeutique du Patient) <https://etpmaladiesrares.com>

Sommaire

Liste des liens utiles pour les professionnels de santé et pour les patients	3
Informations destinées aux professionnels de santé	3
Informations destinées aux patients	3
Sommaire	4
Liste des abréviations	6
Synthèse à destination du médecin traitant	7
1. Objectifs	12
2. Méthodologie	12
3. Généralités	13
3.1. Définitions.....	13
3.1.1. Eosinophilie, HE et SHE.....	13
3.1.2. Les différentes formes d'HE	14
3.1.3. Définition d'une atteinte d'organe au cours des SHE	15
3.2. Epidémiologie.....	16
3.3. Facteurs étiologiques.....	17
3.3.1. Différenciation et homéostasie des éosinophiles	17
3.3.2. Facteurs génétiques	17
3.3.3. Facteurs environnementaux	18
3.4. Évolution et pronostic à long terme	18
3.5. Traitements.....	18
4. Évaluation initiale	19
4.1. Objectifs.....	19
4.2. Professionnels impliqués	20
4.3. Démarche diagnostique initiale face à une HE	20
4.3.1. Principes généraux	20
4.3.2. Principales étiologies à évoquer devant la présence d'une éosinophilie entre 500 et 1500/mm ³	21
4.3.3. Principales étiologies à évoquer de manière systématique devant la présence d'une HE > 1500/mm ³	21
4.3.4. Autres examens à réaliser devant la présence d'une HE > 1500/mm ³ et d'un contexte évocateur.....	24
4.4. Définition du type d'HE/SHE	28
4.4.1. HE/SHE clonaux	28
4.4.2. HE/SHE d'origine lymphoïde	32
4.4.3. Autres HE/SHE réactionnels	35
4.4.4. Formes de chevauchement	36
4.4.4. HE/SHE familiaux	40
4.4.5. SHE idiopathiques.....	40
4.4.6. HE de signification indéterminée	41
4.5. Dépistage des complications d'un SHE.....	41
4.5.1. Principes généraux	41
4.5.2. Particularités en fonction des différents types d'HE ou du terrain.....	41
4.6. Importance de la confirmation histologique	42

5. Prise en charge thérapeutique.....	42
5.1. Objectifs.....	42
5.1.1. Objectifs généraux.....	42
5.1.2. Autres objectifs spécifiques en fonction du type de SHE.....	42
5.2. Professionnels impliqués	43
5.3. Traitements pharmacologiques.....	43
5.3.1. Place du traitement antiparasitaire	43
5.3.2. Indications, modalités et mesures associées à la corticothérapie systémique.....	45
5.3.3. Prise en charge de la leucémie chronique à éosinophiles liée à F/P.....	46
5.3.4. Prise en charge des SHE clonaux non liés à F/P	50
5.3.5. Prise en charge des SHE idiopathiques.....	52
5.3.6. Prise en charge thérapeutique des SHE lymphoïdes.....	56
5.3.7. Prise en charge thérapeutique des SHE réactionnels (autres que lymphoïdes)	57
5.3.8. Prise en charge des HE de signification indéterminée	57
5.4. Formes particulières	58
5.4.1. Urgences hyperéosinophiliques	58
5.4.2. Pathologies vasculaires et HE	60
5.4.3. Grossesse.....	61
5.4.4. Enfants.....	62
5.5. Autres traitements médicamenteux pouvant être proposés.....	63
5.6. Traitements chirurgicaux	63
5.6.1. Place de la chirurgie cardiaque	63
5.6.2. Place de la chirurgie ORL	64
5.7. Prise en charge paramédicale.....	64
5.7.1. Critères d'éligibilité à l'Affection Longue Durée 31.....	64
5.7.2. Association de patients	64
5.7.3. Education thérapeutique du patient.....	65
5.7.4. Autres	66
6. Suivi	67
6.1. Objectifs.....	67
6.2. Professionnels impliqués	67
6.3. Rythme et contenu des consultations.....	67
6.4. Particularités en fonction des sous-types d'HE/SHE	68
6.4.1. Suivi des HE/SHE liées à F/P+	68
6.4.2. Suivi des HE/SHE non liées à F/P	69
6.4.3. Suivi des HE/SHE lymphoïdes	70
ANNEXE 1 – LISTE DES CENTRES DU CERE0.....	71
ANNEXE 2 – SCORE REGISCAR DE PROBABILITE DE DRESS	73
ANNEXE 3 – PRINCIPALES PARASITOSE COSMOPOLITES	74
ANNEXE 4 – PRINCIPALES ANOMALIES CYTOGENETIQUES POUVANT ENGENDRER UNE HYPEREOSINOPHILIE CLONALE *	75
ANNEXE 5 – STRATEGIE DE DEPISTAGE DES ATTEINTES D'ORGANE EN CAS D'HYPEREOSINOPHILIE > 1500/MM³.....	76
BIBLIOGRAPHIE	78

Liste des abréviations

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

Synthèse à destination du médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée à partir du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) – Hyperéosinophilies et Syndromes Hyperéosinophiliques disponible sur les sites www.has-sante.fr et www.cereo.fr.

Les syndromes hyperéosinophiliques (SHE) sont définis par une hyperéosinophilie (HE) sanguine $\geq 1500/\text{mm}^3$ et/ou tissulaire d'évolution prolongée (>1 mois) associée à des dommages tissulaires (quels qu'ils soient) en rapport avec la toxicité des éosinophiles.

Il s'agit d'une entité hétérogène qui comprend notamment :

- **Les SHE clonaux** (ou néoplasiques), dont la leucémie chronique à éosinophiles liée à la délétion 4q12 responsable de la fusion *FIP1L1-PDGFR* (*F/P*).
- **Les SHE réactionnels** (secondaires) causés par une infection parasitaire, une prise médicamenteuse, une maladie inflammatoire ou néoplasique. Parmi les SHE réactionnels, on distingue également les **SHE lymphoïdes**, secondaires à la présence d'une lympho-prolifération T de bas grade et de phénotype aberrant (généralement CD3-CD4+).
- **Les SHE idiopathiques**. En effet, malgré un bilan étiologique exhaustif large, près de 3/4 des SHE restent d'origine indéterminée.

Les situations concernées par ce PNDS sont les SHE, tous types confondus, incluant les maladies à éosinophiles localisées à un organe (à l'exception de l'œsophagite à éosinophiles et de l'asthme hyperéosinophilique).

Evaluation initiale

Le spectre des SHE regroupe des pathologies hétérogènes dont la prise en charge nécessite une évaluation multidisciplinaire adaptée à chaque patient. En fonction de la complexité du cas, celle-ci est réalisée par :

- Le médecin généraliste ou le pédiatre.
- Les médecins spécialistes impliqués dans la prise en charge des différentes manifestations cliniques.
- Les centres de référence et/ou les centres de compétences et/ou les centres partenaires impliqués dans le Centre de Référence des SHE (CEREO) (**Annexe 1**).

Les objectifs du bilan d'évaluation initial sont de :

- Chercher les principales causes « classiques » (parasitoses, médicaments...) pouvant engendrer une HE/SHE, à l'aide d'une démarche diagnostique individuelle circonstanciée, puis réaliser les explorations spécialisées en cas d'HE inexpliquée (consultation spécialisée).

- Dépister les principales atteintes d'organes pouvant compliquer une HE et en préciser le cas échéant la gravité.
- Ecarter les diagnostics différentiels (toute dysfonction d'organe associée à une HE n'est pas forcément la conséquence de l'HE elle-même).
- Poser les indications thérapeutiques, en tenant compte des comorbidités susceptibles d'influencer le pronostic ou la tolérance des traitements et du consentement éclairé du patient.

De manière générale :

- Le diagnostic de SHE doit être évoqué devant toute HE sanguine $\geq 1500/\text{mm}^3$ et/ou tissulaire associée à une dysfonction d'organe. Les manifestations cliniques sont diverses mais les atteintes dermatologiques, respiratoires et digestives sont les plus fréquentes ; les atteintes cardiaques et thrombotiques sont plus rares mais plus graves.
- Tout patient présentant une HE $>1500/\text{mm}^3$ doit bénéficier d'un bilan étiologique et du retentissement de l'HE minimal tel que détaillé dans l'**Encadré 4**. Les autres investigations (synthétisées dans l'**Encadré 9**) sont guidées par les données de l'examen clinique ainsi que par le type de SHE (telles que détaillées dans le paragraphe 4.5.2).
- Bien qu'il existe quelques symptômes préférentiels (exemples : atteinte cardiaque au cours des SHE clonaux, angioedèmes et manifestations articulaires au cours des SHE lymphoïdes), toutes les manifestations cliniques d'un SHE sont possibles et ce quel que soit le mécanisme physiopathologique sous-jacent à l'HE.
- L'infiltrat tissulaire à éosinophiles faisant partie intégrante de la définition d'un SHE, une preuve histologique ou cytologique (lavage broncho-alvéolaire par exemple) est toujours souhaitable. Néanmoins, si un infiltrat tissulaire à éosinophiles n'est pas objectivable (biopsie trop invasive, corticothérapie déjà instaurée...), le diagnostic de SHE peut également être retenu par défaut quand tous les critères suivants sont présents : HE sanguine, atteinte d'organe compatible avec un SHE (avec notamment l'absence de diagnostic différentiel) et parallélisme d'évolution entre l'atteinte d'organe et l'HE sanguine.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est généralement multidisciplinaire, éventuellement en lien avec un centre de référence et/ou de compétence du CERE0 (**Annexe 1**).

Les types de traitements, leurs modalités (traitements courts versus prolongés) et leurs objectifs (normalisation de la NFS versus contrôle des symptômes tout en tolérant un certain niveau d'éosinophilie persistante) est fonction du type de SHE, de la sévérité de la maladie, du

risque de rechute, ainsi que du terrain (âge, comorbidités éventuelles). Un algorithme général de prise en charge des SHE est proposé en **Figure 1**.

Le traitement des SHE repose essentiellement :

- Pour les SHE clonaux : le plus souvent sur les inhibiteurs de tyrosine kinase (notamment l'imatinib) et l'hydroxycarbamide.
- Pour les SHE réactionnels et idiopathiques : sur la corticothérapie (topique et/ou systémique), l'interféron alfa-2a et l'hydroxycarbamide.

A la suite de deux essais thérapeutiques ayant démontré la supériorité du mepolizumab (anticorps monoclonal humanisé IgG1 kappa ciblant l'IL-5) par rapport au placebo (à la fois en termes de réduction du nombre de rechutes cliniques, mais aussi d'épargne cortisonique), cette molécule dispose d'une AMM européenne depuis novembre 2021. Une demande d'étude des conditions de remboursement auprès de la HAS est en cours.

En cas d'échec des traitements habituels et/ou en cas de recours à une biothérapie, l'avis de la RCP nationale du CEREO peut être pris pour orienter la prise en charge et la prescription de traitements de 2^{ème} ligne.

D'autres traitements sont associés en fonction des atteintes observées et de l'évolution. Il peut s'agir :

- D'une anticoagulation curative en cas de manifestation thrombotique consécutive à l'HE ou de cardiopathie à risque emboligène, ou préventive en cas d'HE massive, par exemple.
- De traitements préventifs de certaines complications iatrogènes (notamment les infections, l'ostéoporose cortico-induite, les maladies cardio-vasculaires).
- D'interventions chirurgicales (en cas de fibrose endomyocardique évoluée par exemple).

Certaines manifestations cliniques graves notamment cardiaques (myocardite, thromboses intra-cavitaires avec manifestations emboliques périphériques ou cérébrales, spasme coronarien), détresse respiratoire aigüe (asthme aigu grave, pneumopathie hypoxémiante), ou thrombotiques (veineuses ou artérielles) requièrent la mise en place d'un traitement urgent combinant différentes classes de traitement à visée anti-éosinophilique utilisées de manière séquentielle (détaillé dans la Figure 3), sans attendre les résultats du bilan étiologique de l'HE.

En outre, l'information et l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage font partie intégrante de la prise en charge.

Enfin, tous les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients.

Grossesse

Des HE et SHE sont parfois diagnostiqués au cours de la grossesse et le post-partum, voire se répètent d'une grossesse à l'autre sans que les mécanismes ne soient compris aujourd'hui. La démarche diagnostique initiale doit être celle de toute HE ou de tout SHE et doit être associée à la recherche de complications d'organes (cardiaque, notamment). De manière générale, un avis doit être pris au moindre doute auprès d'un centre expert en cas d'HE inexpliquée ou de complication d'organe survenant au cours de la grossesse.

Par ailleurs, une attention particulière sera portée aux médicaments du SHE potentiellement fœtotoxiques ou tératogènes, comme l'hydroxycarbamide et l'imatinib. Chez l'homme avec un projet de paternité, une exposition paternelle à certains médicaments peut aussi contre-indiquer provisoirement le projet de grossesse.

Enfants

Des HE et SHE sont parfois diagnostiqués chez l'enfant. La démarche diagnostique initiale doit être celle de toute HE ou tout SHE et être associée à la recherche de complications d'organes (notamment cardiaque). Devant une HE inexpliquée, une hémopathie maligne (leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloïde, lymphome de Hodgkin) devra être écartée en cas de grande HE (ex : $> 10\,000/\text{mm}^3$) et/ou en cas d'anomalie(s) associée(s) de l'hémogramme, de splénomégalie, de cortico-résistance initiale. De manière exceptionnelle, certaines causes génétiques peuvent être responsables d'HE ou SHE de l'enfant en bas âge, en particulier certains déficits immunitaires congénitaux. Un arbre généalogique doit être réalisé à ce dessein. Enfin, compte tenu du terrain et du caractère chronique des SHE, une attention particulière devra être portée sur les conséquences potentielles de la maladie ou des traitements sur le développement, la nutrition et la croissance/puberté de l'enfant.

Suivi

Les objectifs du suivi sont multiples :

- Surveiller l'efficacité des traitements du SHE, dont l'appréciation est guidée par l'évolution des symptômes et le taux d'éosinophiles circulants.
- Dépister les autres atteintes d'organe potentielles en lien avec une HE persistante.
- Dépister et traiter précocement les rechutes, qu'elles touchent un organe préalablement atteint ou un nouveau.
- Evaluer les facteurs éventuels de mauvaise observance thérapeutique et tenter de les corriger.
- Limiter, dépister, puis le cas échéant prendre en charge précocement les complications potentielles liées au traitement et en particulier le retentissement staturo-pondéral chez l'enfant.
- Limiter, dépister, puis le cas échéant prendre en charge précocement les séquelles liées à la maladie.

- Evaluer le retentissement psychologique, familial, scolaire et socioprofessionnel de la maladie et en limiter les conséquences.

Le rythme de surveillance est adapté à l'ancienneté du diagnostic et à la gravité de la maladie. Un rythme de 2 consultations spécialisées par an est généralement suffisant lorsque la maladie est bien contrôlée.

Le socle du suivi consiste en un examen clinique complet, associé au suivi trimestriel de la NFS (voire plus, si indiqué). Le cas échéant, cette surveillance clinique et biologique pourra être complétée par la réalisation d'autres examens complémentaires (radiologiques, endoscopiques...) ciblés en fonction des manifestations cliniques en lien avec le SHE ou du type de SHE (avec notamment une surveillance régulière moléculaire et/ou cytogénétique selon l'existence et le type de réarrangement en cas de SHE clonal).

Le taux d'éosinophiles sanguins étant un marqueur relativement fiable de l'évolution de la maladie, il n'est pas recommandé de renouveler les examens invasifs ou de majorer le traitement de fond en l'absence d'HE sanguine.

En cas de persistance d'une HE sanguine $> 1500/\text{mm}^3$ (contexte d'abstention thérapeutique ou rémission partielle sous traitement), des explorations cardiaques (dosage de troponine, BNP et réalisation d'une échographie cardiaque trans-thoracique) annuelles sont recommandées, même en l'absence de tout symptôme, en raison du risque d'atteinte paucisymptomatique. La réalisation d'une IRM cardiaque n'est pas systématique mais sera discutée au cas par cas sur point d'appel (clinique, biologiques et/ou échocardiographique) ainsi que chez les patients présentant une HE/SHE clonale (en raison du risque plus élevé de fibrose endomyocardique).

1. Objectifs

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

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

Ce document est le fruit d'un travail multidisciplinaire impliquant à la fois des médecins (de médecine adulte et de pédiatrie) de spécialités variées (Biologie Médicale, Gastro-Entérologie, Hématologie, Médecine Générale, Maladies Infectieuses, Médecine Interne, ORL, Pédiatrie, Pharmacie, Pneumologie) et des représentants d'associations de patients.

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

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

2. Méthodologie

Ce PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la HAS (2012). Après une analyse critique et une synthèse des données existantes de la littérature internationale, le groupe d'écriture a procédé à l'écriture d'une première version du PNDS selon la trame dédiée, qui a ensuite été soumise à un groupe de relecture multidisciplinaire. Le document corrigé a été discuté et validé par le groupe multidisciplinaire d'experts.

3. Généralités

3.1. Définitions

3.1.1. Eosinophilie, HE et SHE

La classification actuelle des maladies à éosinophiles utilisée pour la prise en charge des patients et la recherche est celle proposée en 2011 par le Groupe de travail coopératif international sur les maladies à éosinophiles (ICOG-Eo). Cette classification distingue en premier lieu une éosinophilie sanguine (entre 500 et 1500/mm³), une HE (>1500/mm³ et/ou tissulaire) et un SHE. Les critères détaillés de chaque entité sont présentés dans **l'Encadré 1**.

Encadré 1 – Définitions d'une éosinophilie, d'une HE, et du SHE (adapté de Valent *et al.* J Allergy Clin Immunol, 2012)

Entité	Définition
Éosinophilie sanguine	PNE entre 500 et 1500/mm ³
Hyperéosinophilie (HE)	PNE> 1500/mm ³ à deux reprises à un mois d'intervalle et/ou éosinophilie tissulaire (telle que définie dans 2.1.3)
Syndrome hyperéosinophilique (SHE)	- HE sanguine, ET - Atteinte ou dysfonction d'organe attribuable aux éosinophiles tissulaires (telle que définie dans 2.1.3), ET - Exclusion des autres causes pouvant mener à l'atteinte d'organe.
SHE / maladie à éosinophiles spécifique d'organe	- HE sanguine et/ou tissulaire ET - Atteinte d'un seul organe

Les 2 notions importantes de cette classification sont :

- d'une part, la nécessité d'exclure une autre cause de la dysfonction d'organe que l'infiltrat à éosinophiles;
- d'autre part, la distinction entre HE asymptomatique et SHE, qui par définition implique qu'une atteinte clinique d'organe soit la conséquence de la toxicité suspectée des éosinophiles.

Cette distinction a des conséquences directes sur la prise en charge des patients : ainsi, dès qu'une HE sanguine et/ou tissulaire est jugée comme étant responsable d'une atteinte clinique d'organe, le diagnostic de SHE est posé (quel que soit le mécanisme/étiologie à l'origine de l'HE). Cette définition, bien que très large, a le mérite de rappeler que la dysfonction d'organe en lien avec l'excès et la toxicité des éosinophiles peut intervenir quelle que soit la cause de l'HE (ex : y compris dans une HE d'origine parasitaire). Il faut donc s'astreindre au bilan étiologique systématique, et se poser sans tarder la question du traitement de l'HE, en plus du traitement de l'éventuelle cause sous-jacente. Mais elle

rappelle aussi que toute HE sanguine inexpliquée ne signifie pas SHE, et que le traitement (et surtout l'abstention thérapeutique) doit tenir compte de cette distinction.

Enfin, il est important de noter que la mise en place en urgence d'un traitement (en cas de retentissement fonctionnel voire de menace du pronostic vital) permet de s'affranchir du critère temporel sans attendre la durée minimale de 1 mois.

3.1.2. Les différentes formes d'HE

On classe habituellement les différentes HE/SHE selon leur mécanisme physiopathologique sous-jacent. On distingue ainsi habituellement quatre grands cadres nosologiques distincts :

► Les HE clonales (anciennement variant myéloïde d'HE/SHE)

Il s'agit d'une atteinte tumorale de l'hématopoïèse responsable d'une prolifération anormale de la lignée éosinophile. Les éosinophiles en excès portent alors la même anomalie cytogénétique ou moléculaire. C'est par exemple le cas dans la leucémie chronique à éosinophiles associée à la délétion 4q12 (entraînant la perte du gène *CHIC2*) responsable de la fusion des gènes *FIP1L1* et *PDGFRA* (leucémie chronique à éosinophiles F/P+, ou néoplasie myéloïde avec HE liée à F/P d'après la nomenclature OMS la plus récente datant de 2016). L'absence de détection du gène de fusion *FIP1L1-PDGFRA* n'élimine pas le diagnostic d'HE clonale, d'autres anomalies moléculaires ayant pu être identifiées dans ces formes rares d'HE.

► Les HE réactionnelles

On parle d'HE réactionnelle en cas de production anormale d'éosinophilopoïétines (en premier lieu l'interleukine-5 [IL-5]) dans un contexte inflammatoire (allergies, pathologies dysimmunitaires...), infectieux (helminthoses...), néoplasique (lymphomes, leucémies aiguës, néoplasies solides). Les éosinophiles sont alors polyclonaux et le contrôle de la maladie sous-jacente ou l'éviction du facteur incriminé (notamment iatrogène) permet le plus souvent de contrôler ce type d'éosinophilie réactionnelle. A noter que **le variant lymphoïde d'HE/SHE** – un syndrome lymphoprolifératif T indolent où des cellules lymphocytaires clonales de phénotype anormal sécrètent de l'interleukine (IL)-5 en excès – est classé parmi les HE réactionnelles.

► Les HE de signification indéterminée

Il s'agit d'une HE dont le bilan étiologique ainsi que celui du retentissement d'organe sont négatifs. Par essence, le diagnostic est provisoire, pouvant évoluer si une atteinte clinique liée aux éosinophiles survient au cours du suivi. Cependant, une HE de signification indéterminée peut persister à des chiffres élevés, parfois $> 10\,000/\text{mm}^3$, sans aucun retentissement clinique.

► Les HE familiales

Plusieurs cas d'HE inexplicables sont retrouvés dans la même famille. La rareté des cas rapportés ne permet pas aujourd'hui de proposer une explication uniciste aux formes familiales, mais des données ciblent la région 5q31-5q33 (gènes de l'IL-3, IL-5, GM-CSF) et il existe des mutations à rechercher dans le cadre d'une démarche de consultation de génétique en lien avec le centre de référence.

3.1.3. Définition d'une atteinte d'organe au cours des SHE

Dans la classification actuellement en vigueur, les lésions d'organes liées à l'HE sont définies respectivement par :

- **Au moins un des critères cliniques suivants :**
 - Fibrose (cardiaque, tube digestif, peau...).
 - Thrombose veineuse ou artérielle.
 - Atteinte cutanée ou muqueuse (prurit, eczéma, prurigo, urticaire, angioedème, ulcération, purpura).
 - Atteinte neurologique centrale ou périphérique.
 - Autre(s) atteinte(s) clinique(s) (hépatique, rénale, pancréatique...) possibles mais plus rares, et sous réserve d'arguments en faveur d'une atteinte en rapport avec l'éosinophilie.
- **Des critères histologiques ou cytologiques :**
 - Infiltrat médullaire par des PNE >20%, et/ou
 - Infiltrat tissulaire à PNE jugé excessif par le pathologiste, et/ou
 - Présence en immunohistochimie de dépôts extracellulaires de protéines cationiques de l'éosinophile telles que la protéine cationique de l'éosinophile (ECP), la protéine basique majeure (MBP) et l'éosinophile peroxydase (EPX).

Par extension, si un infiltrat tissulaire à éosinophiles n'est pas objectivable (biopsie jugée trop invasive, corticothérapie déjà instaurée...), **une atteinte d'organe peut également être retenue quand tous les critères suivants sont retenus : 1- HE sanguine ; 2- atteinte d'organe compatible ; 3- parallélisme d'évolution entre l'atteinte d'organe et l'HE sanguine.**

Les principales manifestations cliniques des SHE sont mentionnées dans l'Encadré 2. Dans une série internationale de 188 patients présentant un SHE tous types confondus, les symptômes les plus fréquemment observés étaient cutanés (69%), respiratoires (44%), digestifs (38%) et cardiaques (20%).

Encadré 2 – Principales manifestations cliniques des SHE

- **Cutanées** : prurit, eczéma, urticaire, angioedème, bulles, ulcérations des membres ou des muqueuses, hémorragies sous-unguéales en flammèches, fasciite, livedo, purpura.
- **Pulmonaires** : asthme, bronchiolite, bronchiectasies, pneumopathie.
- **Cardiaques** : myocardite, péricardite, valvulopathie, fibrose endomyocardique, cardiomyopathie dilatée, thrombus intra-cavitaire, spasme coronarien.
- **Neurologiques** : accidents vasculaires cérébraux ischémiques (volontiers bilatéraux et jonctionnels), neuropathie périphérique, myélite.
- **Digestives** : œsophagite à éosinophiles, gastroentérite et colite à éosinophiles, ascite à éosinophiles, cholangite à éosinophiles.
- **Thromboses artérielles et/ou veineuses.**
- **Rhumatologiques** : arthrite, ténosynovite, myosite.
- **Vasculopathies « Buerger-like » ou vascularites à éosinophiles** (hors GEPA ou PAN).

NB : l'asthme hyperéosinophilique associé à une polypose naso-sinusienne est une même maladie des voies aériennes, mais qui peut également s'intégrer dans le cadre du terrain associé à un SHE.

3.2. Epidémiologie

Les SHE sont des maladies rares, pour lesquelles il n'existe que peu de données épidémiologiques publiées. De plus, il est difficile d'obtenir un aperçu précis de l'incidence et de la prévalence des SHE et des pathologies à éosinophiles associées en raison de la diversité des pathologies englobées dans le spectre des SHE. Grâce au registre nord-américain de surveillance du cancer « Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) », et en utilisant le codage oncologique de la classification internationale des maladies (CIM), l'incidence annuelle moyenne de survenue d'un SHE entre 2001 et 2005 a été estimée à 0,36 nouveau cas par an et par million d'habitants. Néanmoins, il s'agissait dans cette étude uniquement de données de registre, sans précisions quant aux sous-types de SHE représentés.

A contrario, dans une autre étude rétrospective nationale portant sur la leucémie chronique à éosinophiles liée à F/P et menée en collaboration avec l'ensemble des structures publiques ou privées effectuant la recherche de F/P en France, le nombre de patients F/P+ identifiés entre 2003 et 2018 fut de 195, correspondant à une incidence moyenne de 0,18 nouveau cas par an par million d'habitants.

Enfin, de manière plus générale, les principales séries de SHE publiées à ce jour retrouvent – parmi l'ensemble des patients ayant un SHE – des taux relativement similaires de patients ayant une leucémie chronique à éosinophiles F/P+ ou un SHE lymphoïde, de l'ordre de 5 à 10 % chacun. Le nombre de patients présentant un réarrangement F/P en France étant de l'ordre de 200 patients, on peut ainsi estimer le nombre de patients présentant un SHE (tous types confondus) en France entre 2000 et 4000 patients.

3.3. Facteurs étiologiques

3.3.1. Différenciation et homéostasie des éosinophiles

Les polynucléaires éosinophiles (PNE) sont issus de la différenciation de cellules souches hématopoïétiques médullaires myéloïdes. Leur différenciation, maturation et migration extra-médullaire est orchestrée par une combinaison spécifique de facteurs de transcription et de croissance parmi lesquels les plus importants sont l'Interleukine (IL)-5, l'IL-3 et le GM-CSF. Ces cytokines peuvent être produites à la fois par les lymphocytes T CD4+ activés de polarisation Th2, les lymphocytes innés de type 2 (ILC2), les mastocytes, les cellules mésenchymateuses ainsi que par les éosinophiles eux-mêmes.

En conditions physiologiques, un infiltrat modéré à éosinophiles peut principalement être observé dans le tube digestif (en dehors de l'œsophage), généralement inférieur à 30 – 60 éosinophiles par champ à fort grossissement selon l'étage. A l'état physiologique, le recrutement des éosinophiles sanguins vers ces tissus est sous la dépendance des éotaxines et d'autres médiateurs chimiotactiques.

En conditions pathologiques, on peut retrouver un infiltrat tissulaire à éosinophiles excessif dans ces mêmes organes, ou dans d'autres organes (peau, bronches, myocarde...). A l'état inflammatoire, l'augmentation des facteurs chimiotactiques dans l'organe lésé explique le recrutement tissulaire des éosinophiles.

Les éosinophiles stockent dans leurs granules de nombreuses protéines cationiques telles que MBP, l'ECP, l'EPX et la neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN), de même que des cytokines (notamment les IL-3, 5, 6 et 13 ; TNF-alpha ; TGF-béta) et des médiateurs lipidiques aux effets notamment cytotoxiques ou pro-coagulants. En fonction des récepteurs présents à leur surface et des signaux micro-environnementaux perçus, les PNE peuvent sécréter de manière plus ou moins sélective le contenu de leurs granules et/ou produire des médiateurs néoformés qui pourront être toxiques pour le tissu infiltré, mais aussi amplifier (ou *a contrario*, réguler) la réponse immunitaire locale. Les éosinophiles sont aussi impliqués dans le remodelage tissulaire expliquant en partie les lésions fibrosantes observées au cours des SHE.

3.3.2. Facteurs génétiques

Les données sur les facteurs génétiques prédisposant ou responsables de SHE sont rares et aucune étude d'association génomique n'a été réalisée à ce jour. Récemment, une mutation constitutionnelle gain de fonction de *JAK1* a été mise en évidence chez une mère et ses deux fils qui présentaient un tableau de SHE systémique multi-réfractaire, et qui ont tous répondu à un traitement ciblé par ruxolitinib, un inhibiteur de JAK. Enfin, dans une famille dont les individus présentent une HE/SHE familiale sur cinq générations, des taux élevés d'IL-5 ont été retrouvés, mais le gène impliqué n'a pas été identifié à ce jour.

3.3.3. Facteurs environnementaux

Des facteurs déclenchant des poussées de SHE sont suspectés chez les patients dont la maladie évolue sous forme de poussées-rémissions. Par exemple, des facteurs déclenchants alimentaires dans les atteintes gastroduodénales ou coliques. Mais il n'existe à l'heure actuelle pas de données permettant d'affirmer le rôle de ces facteurs environnementaux dans la survenue de la maladie ou des poussées de la maladie.

3.4. Évolution et pronostic à long terme

Aujourd'hui, en l'état actuel des connaissances et des traitements disponibles, le pronostic vital est surtout une préoccupation dans les formes clonales et les atteintes cardiaques graves.

De manière générale, l'amélioration spectaculaire de la survie au cours des SHE clonaux est liée à l'imatinib (molécule remarquablement efficace dans les SHE liés aux réarrangements de *PDGFRA* et *PDGFRB*, autrefois considérées comme étant les formes les plus graves) avec, dans la série française portant sur 151 patients présentant une leucémie chronique à éosinophiles F/P+, des taux de survie à 1, 5 et 10 ans de 100%, 98% et 89% sous traitement par imatinib.

Dans les leucémies chroniques à éosinophiles non liées à *PDGFRA* ou *PDGFRB*, le pronostic est grevé par le risque d'évolution en leucémie aigüe myéloïde (qui semble élevé, mais pour lequel aucun facteur prédictif n'a été identifié à ce jour). De même, les SHE liés à des réarrangements de *FGFR1* ou de *FLT3* se présentent sous la forme d'hémopathies agressives, dont le pronostic est sombre en l'absence d'allogreffe de moelle osseuse.

A contrario, le principal risque évolutif du SHE lymphoïde semble être le risque d'évolution vers un lymphome T périphérique de haut grade, estimé sur des petites séries à environ 5-10% des patients.

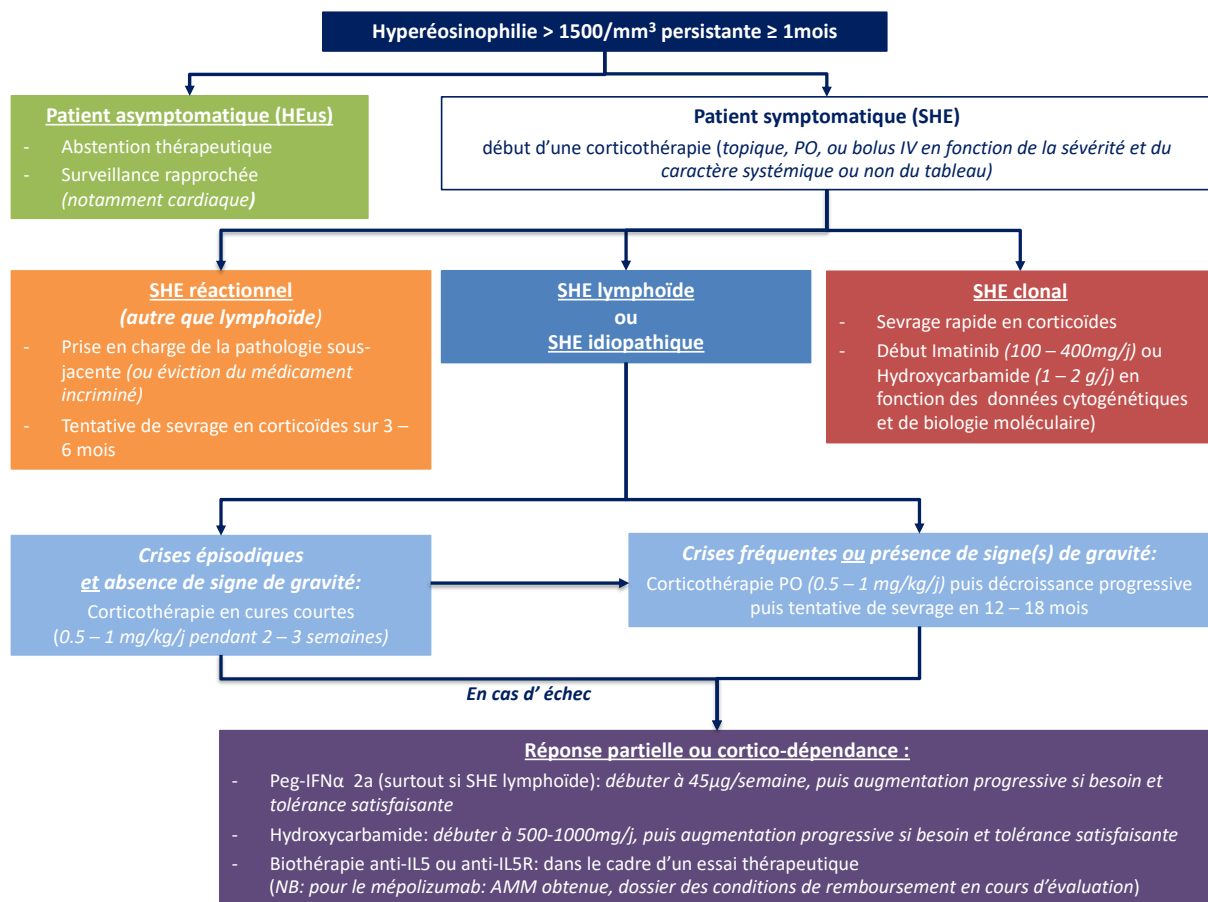
Enfin, le pronostic des SHE idiopathiques est surtout lié aux complications graves inaugurales. Dans les autres cas, il est probablement proche de celui de la population générale, avec une efficacité remarquable des corticoïdes sur les complications graves et le recours aux traitements d'épargne, incluant les nouvelles biothérapies qui sont susceptibles de bouleverser la prise en charge des SHE non clonaux.

3.5. Traitements

De manière générale, le traitement dépend du type de SHE, de sa sévérité (atteinte cardiaque, neurologique centrale ou thrombotique notamment), de son mode évolutif (évolution continue ou bien sous la forme de poussées / rémissions) et du terrain propre à chaque patient (âge, comorbidités éventuelles). Sa durée est variable. Il peut s'agir soit de traitements ponctuels (en cas de poussées non sévères espacées) ou bien d'un traitement prolongé (en cas de poussées rapprochées ou bien en cas de présence d'emblée de signes de gravité). De

manière générale, l'objectif est le contrôle de la symptomatologie clinique et la normalisation de l'HE. Toutefois, dans certains cas, une HE peut être tolérée sous réserve qu'une surveillance clinique et paraclinique régulière des complications potentielles (notamment cardiaque) soit effectuée. Un algorithme général de prise en charge des SHE est proposé en **Figure 1**. L'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase a radicalement transformé le pronostic des patients présentant un SHE clonal, alors que les biothérapies ciblant l'IL-5 pourraient diminuer la morbidité liée à la corticothérapie prolongée.

Figure 1. Proposition d'algorithme de prise en charge thérapeutique des patients suivis pour une HE ou un SHE



4. Évaluation initiale

4.1. Objectifs

Les objectifs initiaux lors de la prise en charge d'une HE sont de :

- Chercher les principales causes pouvant engendrer une HE/SHE, à l'aide d'une démarche diagnostique individuelle circonstanciée.
- Dépister les principales atteintes d'organes potentielles pouvant compliquer une HE, et le cas échéant en préciser la gravité.

- Écarter les diagnostics différentiels (toute dysfonction d'organe associée à une HE n'est pas forcément la conséquence de l'HE).
- Poser les indications thérapeutiques en prenant en compte les comorbidités susceptibles d'influencer le pronostic ou la tolérance des traitements.
- Organiser le suivi conjointement avec le médecin traitant et les spécialistes concernés.

4.2. Professionnels impliqués

En raison de l'extrême polymorphisme des HE/SHE, tout médecin est susceptible d'être confronté à une HE, à l'occasion d'un bilan biologique (découverte fortuite d'une HE) ou en raison d'une atteinte d'organe dominant le tableau clinique (SHE).

La prise en charge initiale d'une HE/SHE doit donc être assurée par :

- **Un médecin généraliste ou un pédiatre** qui pourra, par un interrogatoire, un examen clinique complet (éventuellement complété par des examens complémentaires simples de première intention) rechercher les causes les plus fréquentes d'HE (médicamenteuses, parasitaires, tel que détaillé dans le paragraphe 4.3) et dépister les complications potentielles en lien avec l'HE. Néanmoins, ce bilan initial ne doit pas retarder une prise en charge spécialisée en cas de symptôme inhabituel ou de suspicion d'atteinte grave (cardiaque, respiratoire, thrombotique, neurologique) qui imposera, au moindre doute, une prise en charge urgente en milieu hospitalier.
- Du fait de la multiplicité des atteintes, les spécialistes (de l'enfant ou adulte) impliqués dans la prise en charge sont nombreux : interniste, hématologue, pneumologue, dermatologue, gastroentérologue, cardiologue, ORL et urologue notamment.

De manière générale, le médecin référent du patient peut donc, quelle que soit sa spécialité, assurer la coordination du suivi d'un patient avec HE/SHE. Néanmoins, dans tous les cas, celui-ci doit veiller au dépistage régulier des différentes complications d'organes possibles (par un interrogatoire et un examen clinique systématique complet, ainsi que par des examens complémentaires orientés) qui, au cours du suivi, peuvent parfois toucher des organes différents que ceux atteints initialement.

En cas de besoin, un avis peut être pris auprès des centres de compétences ou de référence du CERE0 (dont la liste est détaillée en **Annexe 1** et disponible sur le site www.cereo.fr).

4.3. Démarche diagnostique initiale face à une HE

4.3.1. Principes généraux

Les premiers éléments anamnestiques simples permettant d'orienter la démarche étiologique sont l'ancienneté de l'HE, le taux de PNE sanguins ($<$ ou $>$ $1500/\text{mm}^3$) et les symptômes potentiellement en rapport. **De manière générale, il n'y a pas de corrélation entre**

l'importance de l'HE sanguine et la sévérité des manifestations cliniques (qui dépend plutôt de l'importance de l'infiltrat tissulaire et du degré d'activation des PNE au sein des tissus).

4.3.2. Principales étiologies à évoquer devant la présence d'une éosinophilie entre 500 et 1500/mm³

Il s'agit principalement de l'atopie et des parasitoses sans cycle tissulaire. Les parasitoses métropolitaines sont essentiellement l'oxyurose (que l'on pourra diagnostiquer simplement à l'interrogatoire par l'existence d'un prurit anal ou la notion d'un contage familial), le tœnia et la gale. Les autres étiologies plus rares comportent notamment la maladie d'Addison ou l'infection par le VIH. En pratique, devant un contexte atopique évident (asthme, rhinoconjonctivite allergique, dermatite atopique), il est licite de ne pas réaliser d'investigations complémentaires en l'absence d'élément anamnestique ou clinique évoquant un retentissement de l'éosinophilie ou une étiologie autre que l'atopie.

4.3.3. Principales étiologies à évoquer de manière systématique devant la présence d'une HE > 1500/mm³

► **Devant une HE > 1500/mm³ d'apparition récente : les enquêtes médicamenteuse et parasitaire sont à mener en priorité**

Le plus souvent, l'enquête médicamenteuse est délicate et l'imputabilité d'un médicament est difficile à établir. L'ancienneté de l'HE (et le lien temporel entre son apparition et l'introduction d'un médicament, classiquement de 2 à 8 semaines) est un élément important. Il est impératif d'obtenir un historique des formules leucocytaires antérieures. Les classes pharmacologiques les plus fréquemment pourvoyeuses d'HE sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-épileptiques, les antibiotiques, les sulfamides et l'allopurinol, mais tous les médicaments sont potentiellement à incriminer incluant les produits de contraste iodés, les traitements de types « phytothérapie », compléments alimentaires voire exceptionnellement certaines membranes de dialyse (**Encadré 3**). Les éosinophilies iatrogènes se présentent classiquement sous la forme d'une éruption cutanée, mais de nombreux autres tableaux cliniques sont possibles (atteintes pulmonaire, cardiaque, digestive...) ainsi qu'une HE isolée asymptomatique. Il est également important de préciser qu'au cours du syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), les manifestations dermatologiques peuvent manquer, alors que des signes d'activation lymphocytaire (syndrome mononucléosique) sont possibles. On pourra également s'aider du score RegiSCAR (**Annexe 2**) ainsi que de la réalisation de PCR virales (EBV, CMV, et HHV6), la mise en évidence d'une répllication virale n'étant ni nécessaire ni suffisante pour porter un diagnostic de DRESS mais à intégrer parmi un ensemble de faisceaux d'arguments clinico-biologiques. En cas de doute (et dans la mesure du possible), une tentative d'éviction du médicament / produit doit être proposée. Après éviction du médicament causal (et éventuellement de l'initiation d'une corticothérapie), l'évolution est le plus souvent favorable, bien qu'il faille parfois être patient

avant que l'hémogramme ne se normalise (jusqu'à 6 mois dans les cas les plus longs), et que des rechutes soient possibles à la décroissance de la corticothérapie locale ou systémique (quand celle-ci a été initiée).

Si l'enquête médicamenteuse est négative, une cause infectieuse (et notamment parasitaire) à l'origine de l'HE doit être recherchée. Ainsi, les phases de primo-invasion des helminthiases peuvent être associées à des HE et des taux d'IgE totales souvent élevés du fait d'une migration tissulaire à l'origine d'une réponse Th2 induisant l'HE. Durant cette phase, la mise en évidence du parasite est plus rare et le diagnostic repose avant tout sur les sérologies. L'HE peut ensuite devenir fluctuante ou se normaliser en phase d'état. Les étiologies sont variées et nécessitent de connaître l'historique des séjours effectués par le patient en zones d'endémies parasitaires tout au long de sa vie. En effet, certaines parasitoses peuvent être responsables d'infections chroniques du fait soit de la durée de vie très prolongée des parasites à l'état adulte (ex : certaines filarioses), de phénomènes d'auto-infestations (ex : anguillulose) ou de recontaminations itératives (ex : oxyurose). Afin de guider au mieux l'enquête étiologique à visée infectieuse, il convient de préciser avec le patient ses habitudes alimentaires, ses loisirs, ses contacts éventuels avec des animaux et bien sûr l'historique de ses voyages en zone d'endémie parasitaire.

En France métropolitaine, la principale parasitose à rechercher est la toxocarose dont la présentation clinique va de formes asymptomatiques à des formes sévères. La sérologie toxocarose doit donc être systématique dans l'exploration d'une HE $> 1500/\text{mm}^3$ (symptomatique ou non), bien qu'en cas de positivité cette dernière ne permette pas de distinguer une infection active d'une infection ancienne (cicatrice sérologique). En complément, l'examen parasitologique des selles peut permettre le diagnostic de parasitoses digestives pauci ou asymptomatiques (principalement l'ascaridiose en métropole) et la confirmation du diagnostic par visualisation directe du parasite ou de ses œufs.

Les autres recherches seront ciblées en fonction du risque d'exposition parasitaire et des anomalies cliniques et paracliniques constatées. En cas de séjour en zone tropicale (y compris ancien), un avis infectiologique est souhaitable, mais l'on évoquera en premier lieu l'anguillulose, les filarioses et les bilharzioses. Les principales étiologies de parasitoses cosmopolites (ainsi que les modes de contamination, les particularités de l'HE rencontrées dans ce type de situations et les moyens diagnostiques correspondants) sont détaillées en **Annexe 3**.

A noter également qu'il existe des causes infectieuses non parasitaires pouvant être responsables d'une HE. Parmi celles-ci, on signalera en particulier l'infection par le VIH (qui doit être recherchée systématiquement) ainsi que l'infection par HTLV1, dont la sérologie devra être proposée aux patients originaires et/ou ayant séjourné en zone d'endémie (Japon, Caraïbes et Afrique sub-saharienne). Enfin, rappelons que certaines protozooses acquises sous les tropiques (telles que le paludisme, la leishmaniose, l'amibiase ou encore les

trypanosomoses) ne donnent pas d'HE. Au terme du bilan infectieux et en l'absence de contre-indication, il est licite de proposer un traitement antiparasitaire qui sera :

- soit ciblé en cas de parasitose identifiée.
- soit probabiliste en présence d'un faisceau d'argument (clinique, exposition, sérologie, etc)
- ou d'épreuve étant donné la possible mise en défaut de certaines analyses, tel que proposé dans le paragraphe 5.3.1.

Encadré 3 – Liste non exhaustive des médicaments inducteurs d'HE

- **Antibiotiques:** pénicillines, céphalosporines, cyclines (principalement minocycline), sulfamides, nitrofurantoïne, isoniazide, rifampicine, vancomycine.
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens.**
- **Hypo-uricémiants:** allopurinol.
- **Anti-épileptiques:** phénytoïnes, carbamazépine, phénobarbital, lamotrigine, gabapentine, acide valproïque.
- **Sulfamides:** dapsone, sulfasalazine, sulfamides antibactériens et anti-diabétiques.
- **Antiviraux:** abacavir, nevirapine, efavirenz.
- **Anticoagulants:** héparine, fluindione.
- **Immunothérapie anti tumorale:** ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, IL-2 ...
- **Divers:** dupilumab, antithyroïdiens de synthèse, thalidomide, diltiazem, membranes de dialyse, produits de contraste iodé, phytothérapie.

- Devant une HE persistante > 1500/mm³ avec négativité des enquêtes parasitaire et médicamenteuse, un bilan d'orientation doit être réalisé.

Tout patient présentant une HE >1500/mm³ doit bénéficier d'un bilan étiologique minimal tel que détaillé dans l'**Encadré 4**. Celui-ci inclura un dosage de protéine C-réactive, dont l'élévation oriente vers une néoplasie solide, un lymphome (en particulier lymphome de Hodgkin et lymphomes T), une vascularite, ou certaines manifestations du SHE (myocardite, thrombose). Le bilan inclura également un dosage de tryptase basale (évocateur de mastocytose ou d'HE/SHE clonale), de vitamine B12 (l'élévation de la B12 et de la tryptase orientent vers une éosinophilie clonale), une électrophorèse des protéines plasmatiques (une hypergammaglobulinémie polyclonale oriente vers une maladie à IgG4, un lymphome angio-immunoblastique ou une infection parasitaire chronique) et d'IgE totales (bien que de spécificité imparfaite, un taux élevé suggère le caractère réactionnel de l'éosinophilie). La réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien est recommandée chez tout patient

présentant une HE $>1500/\text{mm}^3$ persistante, tant pour rechercher une origine paranéoplasique de l'HE (néoplasies solides, adénopathies de métastases ganglionnaires ou de lymphome, mais aussi splénomégalie des hémopathies myéloïdes) que pour évaluer le retentissement de l'HE (cf paragraphe 4.5). En revanche, le phénotypage lymphocytaire T à la recherche de populations anormales (notamment CD3-CD4+), la recherche de clonalité T ainsi que celle du transcrit de fusion *FIP1L1-PDGRA* ne sont pas des examens de première intention.

Encadré 4 – Principaux examens complémentaires à réaliser devant une HE $> 1500/\text{mm}^3$ persistante sans point d'appel clinique

- Contrôle de la NFS
 - Ionogramme sanguin, créatinine
 - Bilan hépatique complet
 - LDH, CPK
 - Calcémie, phosphorémie
 - Troponine, BNP
 - Electrophorèse des protéines plasmatiques
 - Tryptase sérique
 - Vitamine B12
 - IgE totales
 - CRP
 - Sérologie VIH
 - Sérologie toxocarose
 - Autres sérologies parasitaires et sérologie HTLV1 en fonction du contexte
 - Examen parasitologique des selles (avec méthode de Baermann, en cas de suspicion d'anguillulose)
 - Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- NB : en l'absence de cause et en cas de persistance de l'HE, un ECG et une échocardiographie transthoracique seront également réalisés.

4.3.4. Autres examens à réaliser devant la présence d'une HE $> 1500/\text{mm}^3$ et d'un contexte évocateur

Les autres examens (y compris morphologiques, endoscopiques et biopsiques) seront orientés par le contexte.

 En cas d'atteinte bronchique ou bronchiolaire

Une consultation de pneumologie est indispensable.

En cas d'asthme avec symptômes typiques (dyspnée, oppression thoracique, toux, sifflements paroxystiques et variables, exacerbations corticosensibles) associés à une obstruction

réversible et variable des voies aériennes) avec HE, les diagnostics différentiels à évoquer sont :

- une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement syndrome de Churg-Strauss) qui fera effectuer une recherche d'ANCA (présents chez 30-40% des patients).
- une aspergillose bronchopulmonaire allergique (en particulier en cas de dosage d'IgE totales > 500 KUI/L et/ou de bronchiectasies proximales sur le scanner thoracique) qui fera réaliser un dosage d'IgG et d'IgE anti- aspergillaires.
- Un asthme hyperéosinophilique isolé ou associé à une rhinosinusite chronique (avec ou sans polypose) sans manifestations systémiques reste épidémiologiquement beaucoup plus fréquent que les 2 précédentes entités.
- Une bronchiolite hyperéosinophilique, isolée ou associée à une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou une aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Des explorations fonctionnelles respiratoires doivent être systématiquement réalisées pour conforter le diagnostic d'asthme si celui-ci n'a pas été préalablement établi et pour évaluer la sévérité d'une bronchopathie ou d'une bronchiolite.

En cas d'atteinte pulmonaire parenchymateuse

L'atteinte pulmonaire parenchymateuse se manifeste cliniquement par une toux chronique +/- associée à des expectorations et une dyspnée persistante initialement d'effort puis également au repos. La radiographie thoracique peut mettre en évidence des opacités alvéolaires le plus souvent bilatérales mais cet examen est peu sensible.

Le scanner thoracique en coupes fines met en évidence des opacités en verre dépoli et des condensations alvéolaires multifocales de distribution le plus souvent aléatoire et plus rarement périphérique comme cela est observé dans la pneumopathie chronique à éosinophiles (anciennement maladie de Carrington dans sa forme idiopathique). Exceptionnellement, il peut montrer des nodules. Le scanner thoracique peut être anormal en l'absence de symptômes respiratoires et doit donc être systématique (idéalement avant introduction de la corticothérapie).

L'éosinophilie pulmonaire doit être confirmée le plus souvent par un lavage bronchoalvéolaire réalisé au cours d'une fibroscopie bronchique qui montre une alvéolite éosinophilique avec plus de 25% d'éosinophiles et de façon exceptionnelle par une biopsie pulmonaire chirurgicale, dont l'indication est discutée en RCP maladies pulmonaires rares. La répercussion fonctionnelle respiratoire doit être évaluée à l'aide d'explorations fonctionnelles respiratoires comportant au minimum une spirométrie et une pléthysmographie à la recherche d'un trouble ventilatoire restrictif, une mesure de la diffusion du CO et une gazométrie artérielle en air ambiant.

On restera vigilant également quant à la possibilité d'un poumon éosinophile iatrogène (médicamenteux), d'un poumon éosinophile tropical (témoignant d'une hypersensibilité aux filaires et dont le diagnostic est sérologique) et d'une maladie à IgG4 (notamment en présence d'épaississements péribronchovasculaires, d'adénopathies médiastinales et/ou d'une hypergammaglobulinémie polyclonale).

► En cas de manifestations dermatologiques

La biopsie cutanée est souvent indispensable. De plus, en fonction de l'anamnèse et de la sémiologie des lésions dermatologiques, on pourra également réaliser un frottis sanguin (cellules de Sézary), un phénotypage lymphocytaire et une clonalité T sanguine et cutanée pour rechercher un lymphome cutané T ; la présence d'anticorps anti-membrane basale en immunofluorescence indirecte (sang) ou directe (biopsie cutanée) dans l'hypothèse d'une pemphigoïde bulleuse débutante. En cas d'urticaire pigmentaire fixe avec signe de Darier (évocatrice de mastocytose), une mutation du gène *KIT* pourra également être recherchée sur le myélogramme et la peau ainsi que le dosage de tryptase. Il faudra évoquer le diagnostic de fasciite de Shulman en cas d'épaississement cutané avec œdème notamment au niveau des avant-bras, le diagnostic étant alors conforté par une IRM du membre atteint, éventuellement complété par une biopsie du fascia. Enfin, la présence d'angioœdèmes épisodiques à éosinophiles et/ou de lésions eczématiformes sont plutôt évocateurs de variant lymphoïde de SHE (mais également de loase et d'onchocercose, en cas d'antécédent de voyage en zone à risque), alors que les ulcérations muqueuses ou les hémorragies en flammèches sont plus classiques dans les SHE clonaux.

► En cas de manifestations articulaires inflammatoires

En cas de polyarthrite et/ou de ténosynovites, on recherchera la présence d'ANCA (polyangéite microscopique, granulomatose avec polyangéite éosinophilique ou non), d'anticorps anti-CCP (la polyarthrite rhumatoïde peut dans certains cas s'accompagner d'HE), et l'on réalisera un phénotypage lymphocytaire sanguin à la recherche de variant lymphoïde de SHE (qui est fréquemment responsable de tableaux articulaires, la population T incriminée ayant déjà été documentée sur le liquide synovial).

► En cas d'atteinte ganglionnaire

En cas de syndrome inflammatoire biologique, on recherchera la présence d'un lymphome de haut grade (Hodgkin, lymphome angio-immunoblastique, autre lymphome T périphérique). A contrario, un tableau plus chronique et des adénopathies de petite taille fera évoquer le variant lymphoïde de SHE (dont le diagnostic peut être confirmé par un phénotypage lymphocytaire sur sang périphérique), une forme de chevauchement avec une maladie à IgG4 ou une maladie de Kimura. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien secondairement complété par une tomographie par émission de positons (TEP), voire une TEP d'emblée en cas

d'adénopathies suspectes, doit être réalisé dans ces situations. Ces examens permettront de guider la biopsie ganglionnaire apportant le diagnostic de certitude.

► En cas de symptomatologie digestive

Outre les parasitoses, il ne faudra pas méconnaître une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, une maladie cœliaque ou une mastocytose systémique (intérêt dans ce dernier cas d'une expertise anatomo-pathologique, avec marquages CD117, CD2 et CD25).

► En cas de lésions ischémiques artérielles

En fonction du contexte, on pourra réaliser un bilan d'imagerie vasculaire) et/ou un fond d'œil en cas de suspicion de syndrome des embolies de cholestérol. A noter néanmoins que la présence de lésions mimant la thromboangéite oblitérante voire d'authentiques vascularites à éosinophiles ont été rapportées au cours de SHE.

► En cas de rhabdomyolyse et/ou de myalgies

Il faut compléter le bilan parasitaire par la réalisation (en cas d'antécédent de voyage et/ou de facteur d'exposition) de sérologies trichinellose, cysticercose, la réalisation d'un bilan d'imagerie (IRM musculaire), voire d'une biopsie musculaire à la recherche essentiellement d'une vascularite musculaire. A noter enfin que la mutation du gène *CAPN3* (codant pour la calpaïne) est responsable d'un tableau de dystrophie musculaire des ceintures qui s'accompagne d'éosinophilie musculaire, et parfois d'une HE sanguine modérée (habituellement < 1500/mm³).

► En cas de syndrome inflammatoire

Il faut être exhaustif dans la recherche d'une néoplasie solide ou hématologique (notamment lymphome de Hodgkin ou lymphome T périphérique de haut grade) sous-jacente ou une vascularite. En effet, les principaux SHE (notamment la leucémie chronique à éosinophiles F/P+ et le SHE lymphoïde) ne sont pas associés à une inflammation biologique (hormis les cas de thrombose veineuse ou artérielle, ainsi que les myocardites florides en lien avec le SHE). Enfin, dans l'éventualité d'une vascularite se manifestant initialement par une altération de l'état général avec syndrome inflammatoire, la présence d'ANCA pourra également être recherchée.

► Particularités pédiatriques

Chez l'enfant, des HE parfois importantes et d'évolution parallèle à la clinique peuvent accompagner une maladie allergique (dermatite atopique, asthme, ...). Une vigilance sera apportée au reste de l'hémogramme (cytopénie, macrocytose...), à la recherche d'une splénomégalie ou d'adénopathies qui alerteraient sur une hémopathie maligne. Un arbre généalogique est indispensable. En cas d'antécédent de rash néonatal, d'infections cutanées et pulmonaires (staphylococciques ou candidosiques) récidivantes, de morphotype évocateur

(dysmorphie faciale, palais « cathédrale ») de fractures pathologiques récidivantes, de pneumatocèles ou de rétention des dents primaires, on pourra évoquer le syndrome « hyper IgE » (avec généralement, des taux d'IgE > 1000 UI/ml) lié à des mutations de *STAT3* (autosomique dominant), *DOCK8* (autosomique récessif), *IL6ST* (autosomique dominant). De manière générale, une atteinte digestive et/ou un retentissement sur la croissance staturo-pondérale doivent faire évoquer un déficit immunitaire congénital et un dosage pondéral des immunoglobulines G, A, M et E. Une consultation spécialisée de pédiatrie est souhaitable.

4.4. Définition du type d'HE/SHE

4.4.1. HE/SHE clonaux



Quand l'envisager ?

Certaines hémopathies peuvent s'accompagner d'une HE (symptomatique ou non). Schématiquement, outre certaines leucémies aiguës (notamment la leucémie aiguë myéloïde de type 4 et la leucémie aiguë lymphoblastique B avec t(5 ;14)(q31 ;q32);*IgH-IL3*), on distingue trois types de situations pouvant être responsables d'HE clonale :

- **Les néoplasies myéloïdes / lymphoïdes associées à certains réarrangements de gènes codant pour des récepteurs à activité « tyrosine kinase »** (notamment *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* et *PCM1-JAK2*) sont constamment pourvoyeuses d'HE.
- **Certaines néoplasies myéloïdes chroniques** (leucémie chronique myéloïde, polyglobulie de Vaquez, thrombocythémie essentielle) sont inconstamment responsables d'HE.
- Enfin, **la leucémie chronique à éosinophiles NOS (« Not Otherwise Specified »)** est un diagnostic d'élimination fait en l'absence d'autre hémopathie définie pouvant être associés à une éosinophilie (incluant les entités évoquées précédemment, mais également la mastocytose systémique et les syndromes myélodysplasiques). Ce diagnostic peut être porté chez les patients présentant un SHE en présence d'une blastose (sanguine >2% ou médullaire >5%), ou d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires laissant présager d'une origine clonale des éosinophiles.

De manière générale, certaines caractéristiques cliniques (hépatomégalie, splénomégalie), biologiques (cytopénie, thrombocytose, polyglobulie, monocytose, basophilie, élévation de la vitamine B12 sérique et/ou de la tryptase) et/ou l'absence de normalisation des PNE sous corticoïdes sont évocatrices d'une origine clonale de l'HE, mais ne préjugent pas du type d'anomalie moléculaire sous-jacente. De plus, certaines manifestations cliniques (fibrose endomyocardique, AVC bilatéraux jonctionnels, papulose lymphomatoïde, ulcérations muqueuses) sont très évocatrices de leucémie chronique à éosinophiles F/P+, qui a une très nette prédominance masculine (sexe ratio H/F : 18/1). Ainsi, l'un ou l'association de plusieurs

de ces éléments justifiera une enquête exhaustive (mais séquentielle en l'absence d'urgence thérapeutique) à la recherche d'une origine clonale à l'HE.

► Quels examens réaliser en première intention et/ou en cas de point d'appel clinique et/ou biologique ?

- **En première intention, la recherche du transcrit de fusion *FIP1L1-PDGFR* (F/P)** par RT-PCR nichée ou RQ-PCR sur sang périphérique, dont la sensibilité est supérieure à celle de recherche de la délétion 4q12 *CHIC2* par fluorescence par hybridation *in situ* (FISH). Dans de très rares situations (translocation atypiques), les PCR peuvent être prise en défaut justifiant alors la recherche en FISH, dans le sang périphérique ou sur frottis de moelle.
- **En cas de polyglobulie et/ou de thrombocytose associée à l'HE, recherche de la mutation *JAK2 V617F*** sur sang périphérique.
- **En cas de polynucléose, de basophilie ou de myélémie associée à l'HE, recherche de *BCR-ABL1*** sur sang périphérique.

► Quel bilan réaliser en cas de négativité du bilan de première intention ?

Si le bilan moléculaire sur sang périphérique est négatif, un myélogramme avec caryotype conventionnel (permettant de détecter les translocations impliquant *ABL1*, *PDGFRB*, *PDGFRA* et *FGFR1* ou un autre marqueur de clonalité) et FISH est recommandé. En effet, ces examens peuvent mettre en évidence des remaniements chromosomiques autres que *FIP1L1-PDGFR* parmi lesquels il faut signaler ceux impliquant : (i) le récepteur β au PDGFR (dont le réarrangement *ETV6-PDGFRB*, avec une translocation chromosomique t(5;12)(q32;p13) visible sur le caryotype, (ii) *JAK2*, dont le réarrangement *PCM1-JAK2* associé à la t(8;9)(p22;p24); (iii) *FLT3*, dont le réarrangement *ETV6-FLT3* avec la t(12;13)(p13;q12) qui est associé à un phénotype clinique myéloïde ou lymphoïde, (iv) *FGFR1* (syndrome 8p11). Les principales anomalies cytogénétiques pouvant être responsables d'HE/SHE clonales sont listées en **Annexe 4**. La cytogénétique peut aussi mettre en évidence des anomalies non spécifiques (+8, del(20q), caryotype complexe, ...) apportant un élément diagnostique de leucémie chronique à éosinophiles « *Not Otherwise Specified* » (NOS), et constituant un marqueur de suivi de la maladie. En revanche, l'impact pronostique d'une anomalie NGS n'est pas encore établi dans les SHE.

En outre, en cas d'élévation de la tryptase sérique (> 20 ng/ml) et de la négativité du transcrit F/P, on préconise la recherche de mutation *KIT* D816V sur moelle et une recherche de mastocytes anormaux (CD117+, CD2+ et/ou CD25+) sur un prélèvement médullaire. Enfin, comme détaillé en 4.4.3, il est important de préciser que des stigmates biologiques et/ou histologiques d'activation mastocytaire (telles l'augmentation parfois majeure de la tryptase sérique ou la présence de mastocytes dysplasiques « en fuseau » sur la biopsie ostéo-médullaire) peuvent être présents au cours des leucémies chroniques à éosinophiles F/P+.

► Place du séquençage par NGS dans l'exploration d'une HE

La recherche d'une clonalité par réalisation d'un séquençage haut débit (Next Generation Sequencing, NGS) d'un panel de gènes fréquemment mutés dans les hémopathies myéloïdes pourra être envisagée lorsque l'origine clonale de l'HE est fortement suspectée, en gardant en mémoire les limites détaillées ci-dessous. Des études récentes ont rapporté la présence de mutations décrites dans les pathologies myéloïdes (*ASXL1*, *TET2*, *SETBP1*, *CSFR3* et *SF3B1*) chez une proportion significative (jusqu'à 30%) des patients suivis pour une HE inexpliquée. Dans certaines études, la présence d'une anomalie moléculaire chez ces patients était associée à un pronostic péjoratif. D'autres études ne retrouvent aucune différence de survie entre les patients avec anomalies NGS comparativement à ceux dont le NGS n'a pas montré de mutation.

Ces données illustrent les limites méthodologiques manifestes des approches par NGS dans les SHE :

- (i) la présence de ces mutations (*a fortiori* avec une faible fréquence allélique) n'affirme pas systématiquement l'existence d'une maladie hématologique, certaines d'entre elles étant retrouvées à une fréquence significative dans la population générale (hématopoïèse clonale de signification indéterminée, hématopoïèse clonale liée à l'âge) ;
- (ii) le caractère clonal de l'éosinophilie n'est pas démontré, l'éosinophilie pouvant être secondaire à la production de cytokines pro-éosinophiles comme l'interleukine-5 par une (ou plusieurs) cellule(s) clonale(s) autre(s) que les éosinophiles ;
- (iii) l'impact thérapeutique et pronostique de la mise en évidence de ces mutations chez des patients SHE d'allure idiopathique reste à confirmer.

De manière pragmatique (afin de ne pas refaire ultérieurement un myélogramme uniquement pour cette analyse), l'ADN médullaire peut être conservé et le NGS sur moelle pourra être réalisé dans un 2^e temps, selon l'algorithme détaillé dans la **Figure 2**. En outre, un panel NGS dédié à l'exploration des HE/SHE inexpliqués (incluant la recherche de mutations sur des gènes non présents dans les panels NGS myéloïdes « conventionnels ») est en cours d'évaluation au CERE0 et sa réalisation pourra être discutée au cas par cas.

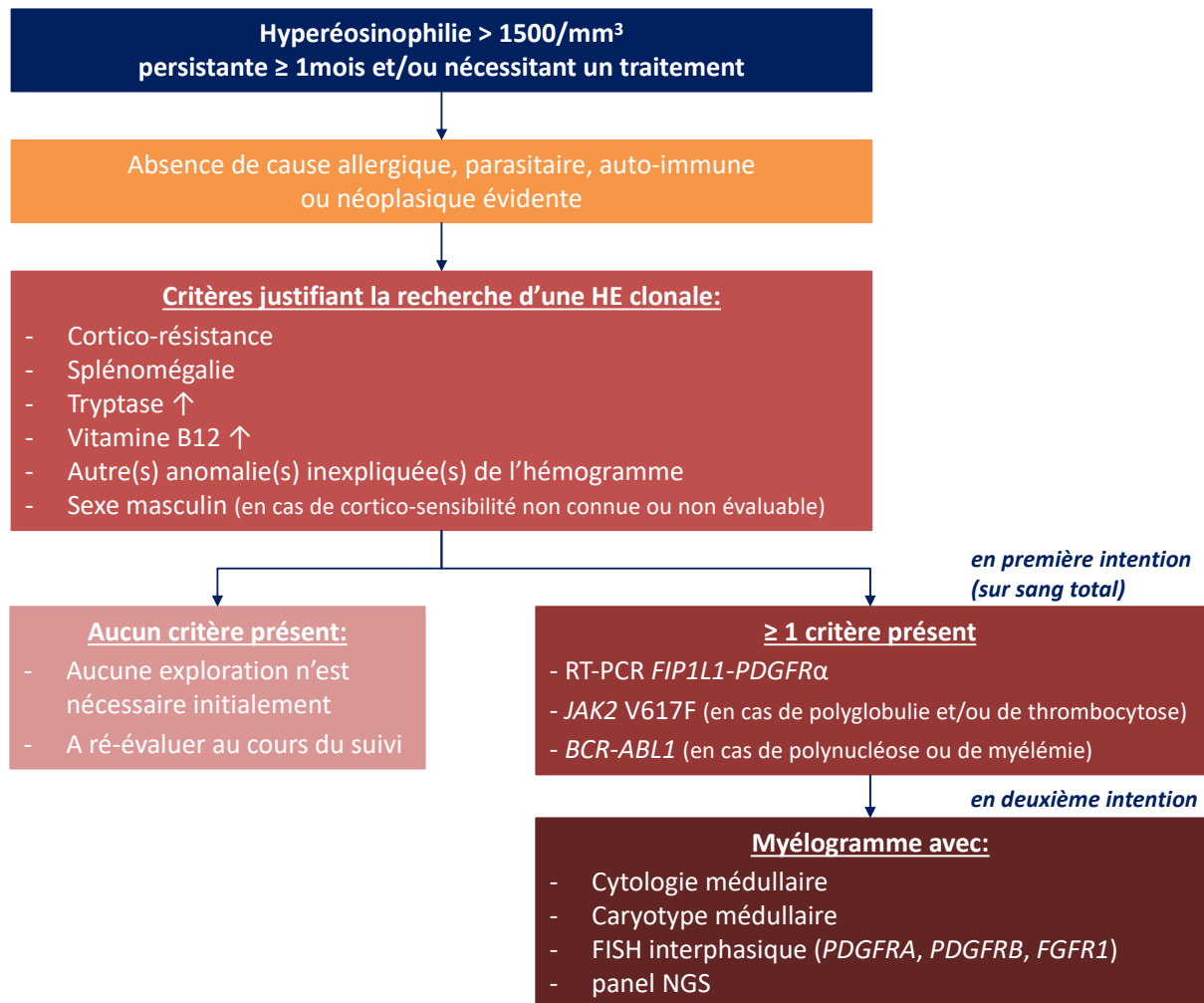
► Examens non systématiques

- **En l'absence d'élément clinique ou biologique d'orientation, la rentabilité de la recherche de F/P est médiocre** (moins de 2% de positivité sur une enquête portant sur près de 6700 demandes en CHU). Ainsi, une rationalisation des prescriptions est impérative, et cet examen n'a pas lieu d'être dans le bilan de première intention de toute HE inexpliquée ne présentant aucune des caractéristiques mentionnées ci-dessus. A titre d'exemple, dans une série de 44 patients présentant une leucémie chronique à éosinophiles F/P+ pour qui les paramètres clinico-biologiques suivants

(sexe masculin, splénomégalie, élévation de la tryptase > 15ng/mL et élévation de la vitamine B12 >700 pg/mL) étaient disponibles, les pourcentages respectifs de patients qui présentaient 0, 1, 2, 3 ou 4 de ces paramètres étaient respectivement de 0%, 2%, 11%, 50% et 36%. Il ne paraît donc pas licite de proposer en première intention la recherche de F/P chez les patients n'ayant qu'un seul des paramètres mentionnés précédemment. De même, la recherche de F/P et les explorations médullaires n'ont aucun intérêt quand l'éosinophilie s'est normalisée sous corticoïdes seuls.

- **Les indications de la biopsie ostéo-médullaire** à visée diagnostique dans les HE sont limitées aux patients suspects de lymphome T agressif (en l'absence de documentation histologique autre, notamment ganglionnaire), de mastocytose systémique (mais, dans ce dernier cas, le phénotypage mastocytaire médullaire et la recherche de mutation de *KIT* par prélèvement médullaire peuvent suffire au diagnostic) ou de présentation clinique / biologique évocatrice de néoplasie myéloïde chronique ou de syndrome myélodysplasique pour lesquelles le myélogramme ne serait pas concluant. Au contraire d'autres néoplasies myéloïdes, la biopsie ostéo-médullaire n'a pas d'impact pronostique dans la leucémie chronique à éosinophiles F/P+.

Figure 2. Synthèse des explorations à la recherche d'une éosinophilie clonale



4.4.2. HE/SHE d'origine lymphoïde

► Quand l'envisager ?

Le variant lymphoïde de SHE doit être envisagé devant toute HE inexpliquée. Néanmoins, les SHE lymphoïdes se caractérisent par la fréquence des atteintes cutanées (>80% des patients), ganglionnaires (60%), articulaires (30%, typiquement polyarthrite bilatérale symétrique non destructrice, avec parfois des ténosynovites associées) et plus rarement des atteintes digestives ou pulmonaires. A contrario, les atteintes cardiaques sont exceptionnelles.

► Quels examens réaliser ?

Le diagnostic de SHE lymphoïde repose sur la mise en évidence d'une population lymphocytaire circulante de phénotype « aberrant », responsable de la sécrétion en excès d'IL-5 et donc d'HE/SHE réactionnelle.

En pratique, le dépistage se fait grâce à un phénotypage lymphocytaire par cytométrie en flux sur sang total, réalisé **par un « cytométriste » sensibilisé à la question posée**. En particulier,

sans dialogue préalable avec l'héματο-biologiste, un phénotypage lymphocytaire de routine ne permettra pas de détecter cette population d'intérêt. **Les populations lymphocytaires d'intérêt (et les seuils correspondants à considérer comme pathologiques) sont :**

- Les lymphocytes CD3-CD4+ : > 0.5% des lymphocytes totaux.
- Les lymphocytes CD3+CD4+CD7- : > 6-8% des lymphocytes totaux avant 60 ans, et >10% après 60 ans.
- Les lymphocytes CD3+CD4-CD8-TCR $\alpha\beta$ + (T double-négatifs): > 1.5% des lymphocytes totaux.

A noter que ***la corticothérapie n'empêche pas l'interprétation du phénotypage lymphocytaire***, notamment s'agissant des HE/SHE lymphoïde CD3-CD4+.

La confirmation d'un SHE lymphoïde repose en outre sur :

- La présence de caractéristiques membranaires d'une population Th2 (CCR4+CCR6- en cytométrie de flux). La place d'autres marqueurs définissant des sous-populations fonctionnelles Th2 (CXCR3, CCR2...) reste à définir.
- La détection d'un réarrangement clonal du TCR dans le sang. Néanmoins la sensibilité des techniques disponibles peut être insuffisante pour les populations <10% des lymphocytes totaux, et l'absence de détection ne doit pas faire remettre en cause le diagnostic dans ce cas. A contrario, la détection seule (c'est-à-dire sans anomalie du phénotypage lymphocytaire) d'un réarrangement clonal du TCR dans le sang ne permet pas de poser le diagnostic de SHE lymphoïde.

Quels examens réaliser ?

- **Le scanner thoraco-abdomino-pelvien** réalisé dans le cadre de l'HE peut montrer une des poly-adénopathies. Une **TEP de référence** est alors souhaitable, sachant que les adénopathies peuvent être hypermétaboliques sans qu'il n'y ait de transformation en lymphome T de haut grade.
- **Les IgE sériques totales** sont augmentées dans 50 à 70% des cas.
- **Les IgM sériques peuvent être augmentées de manière polyclonales**, notamment en cas d'angioedème épisodique à éosinophiles (syndrome de Gleich).
- **La recherche de cryoglobulinémie** peut être positive (néanmoins généralement à faible taux, et sans manifestations cliniques en rapport).
- **Les biopsies d'organes atteints** (peau, tube digestif, ...) peuvent retrouver, outre la présence d'éosinophiles en excès, un infiltrat lymphocytaire monotypique CD3+CD4+ (du fait du marquage du CD3 intracytoplasmique en immunohistochimie) ainsi qu'un réarrangement clonal du TCR qui sera détecté si l'infiltrat lymphocytaire est important.

L'interprétation des anomalies histopathologiques doit tenir compte du fait que le SHE lymphoïde est un syndrome lymphoprolifératif T indolent CD4+ (pouvant entraîner un envahissement ganglionnaire ou extra-ganglionnaire sans pour autant que cela ne signe l'existence d'un lymphome de plus haut grade). Par ailleurs, la présence d'une population lymphocytaire T anormale de phénotype CD3-CD4+CD7- ou CD3+CD4+CD7- n'est pas pathognomonique de SHE lymphoïde et peut se rencontrer au cours des lymphomes T épidermotropes (syndrome de Sézary, où l'infiltrat lymphocytaire est de localisation épidermique, alors qu'il est habituellement dermique au cours des SHE lymphoïdes) ou du lymphome angio-immunoblastique. Dans ce dernier cas, la détection de CD10 et/ou de marqueurs TFH (CXCL13, PD1) doivent être considérées comme en faveur d'un lymphome de type angio-immunoblastique. Enfin, les leucémies/lymphomes T de l'adulte liées au HTLV1 ainsi que certains lymphomes T périphériques NOS peuvent également comporter une HE avec une population circulante CD3-CD4+ et représentent à ce titre aussi des diagnostics différentiels.

De manière générale, le diagnostic différentiel entre SHE lymphoïde et lymphome T de haut grade notamment de type angio-immunoblastique est parfois délicat. En cas de doute, l'avis d'un pathologiste sensibilisé est souhaitable. Quelques éléments discriminants sont proposés dans l'**Encadré 5**.

► Examens d'intérêt limité ou discutable pour le diagnostic

- Les dosages sériques d'IL-5 manquent de spécificité (les éosinophiles peuvent en produire eux-mêmes), et les méthodes de dosage standard peuvent être mises en défaut même en cas de SHE lymphoïde. En outre, le taux d'IL-5 sérique est rapidement effondré sous corticoïdes.
- Le dosage de TARC/CCL17 sérique, bien que plus élevé dans le SHE lymphoïde (et semblant avoir une bonne valeur prédictive négative en cas de taux <3000 pg/mL), n'apporte pas de spécificité suffisante pour le diagnostic différentiel (vis-à-vis d'autres hémopathies lymphoïdes, notamment) et n'est que peu ou pas disponible en soins courants.
- La biopsie ganglionnaire ou la biopsie ostéo-médullaire n'ont d'intérêt qu'en cas de doute sur un lymphome agressif mais devront être discutées selon le contexte clinique, la taille de l'adénopathie, et l'intensité de fixation à la TEP.

Encadré 5 – Principaux éléments discriminant entre SHE lymphoïde et lymphome angio-immunoblastique T

	SHE-L	LAI-T
Signes généraux	absents	présents (ou parfois fluctuants initialement)
Syndrome tumoral	modéré	au premier plan
Hypergammaglobulinémie polyclonale	≈ 50%	50 à 80%
CRP	normale	augmentée
Auto-immunité biologique	absente	possible
Hypermétabolisme au PET-TDM	possible	présent
Données histologiques • CD10 • CXCL13 • PD1	négatif négatif négatif	positif positif positif

4.4.3. Autres HE/SHE réactionnels

Outre le variant lymphoïde d'HE/SHE, d'autres situations cliniques d'origines variées (notamment infectieuses, dysimmunitaires ou néoplasiques) sont susceptibles d'induire la production excessive d'éosinophilopoïétines (dont l'IL-5) et de conduire à une HE réactionnelle polyclonale. En cas de manifestations cliniques résultant directement de la toxicité de l'HE et non de la pathologie sous-jacente, on parle alors de SHE réactionnel. Parmi ces causes d'HE/SHE réactionnel, la survenue récente d'une HE/SHE fait ainsi évoquer en priorité la possibilité d'une helminthose ou d'une hypersensibilité médicamenteuse, tel que détaillé en 4.3.3. En cas d'altération de l'état général, de syndrome inflammatoire biologique (inhabituel au cours des SHE, en dehors des cas de thrombose vasculaire ou de myocardite floride en lien avec le SHE) le bilan étiologique initial clinique et paraclinique doit comporter la recherche d'un syndrome tumoral superficiel ou profond, de polyadénopathies ou d'une splénomégalie dans l'hypothèse d'une néoplasie solide (adénocarcinomes notamment) ou hématologique (en particulier lymphome de Hodgkin ou lymphome T périphérique) sous-jacente.

4.4.4. Formes de chevauchement

► SHE mono-organe / maladies à éosinophilies localisées à un organe

Les classifications actuelles distinguent, sans les opposer, les SHE définis par une éosinophilie sanguine et/ou tissulaire avec des lésions d'organes en rapport et les maladies dites « spécifiques d'organes » (listées dans l'**Encadré 6**).

Cette distinction est discutable pour plusieurs raisons :

- Le bilan initial d'une atteinte d'organe apparemment isolée (ex : pneumopathie à éosinophiles) ne doit pas faire négliger l'existence d'autres atteintes d'organe (ex : atteinte cutanée, atteinte cardiaque...) potentiellement liées à la toxicité des éosinophiles.
- Le suivi d'une atteinte d'organe apparemment isolée ne doit pas occulter le fait que d'autres atteintes d'organes sont susceptibles d'apparaître secondairement. Seul un suivi prolongé permet de faire le distinguo entre une authentique maladie à éosinophiles définitivement « spécifique d'organe » et un SHE systémique initialement de présentation « mono-organe ».
- La présence d'une HE sanguine (et non seulement tissulaire) au moment des poussées est probablement le principal facteur de risque de développer d'autres atteintes d'organes. En pratique clinique, cette observation n'est à ce jour pas confortée par des données de cohorte, mais le suivi doit être prudent en cas de maladie persistante et/ou en rechute.

A l'exception de tableaux bien spécifiques (par ex : œsophagite à éosinophiles survenant chez des sujets jeunes présentant des allergies alimentaires, le plus souvent sans HE sanguine; cystite à éosinophiles, asthme éosinophilique « isolé ») nous recommandons que les patients présentant une maladie à éosinophiles présumée « localisée à un organe » et une HE > 1500/mm³ puissent bénéficier d'un bilan initial (à visée étiologique, mais aussi du retentissement général de l'HE) tel que détaillé en 4.3.

Encadré 6 – Liste (non exhaustive) des maladies à éosinophiles localisées à un organe (adapté de Valent *et al*, JACI 2012)

- Atteintes digestives à éosinophiles
 - Œsophagite à éosinophiles
 - Gastroentérite à éosinophiles
 - Colite à éosinophiles
 - Hépatite à éosinophiles
 - Cholangite à éosinophiles
 - Pancréatite à éosinophiles
 - Ascite à éosinophiles
- Atteintes broncho-pulmonaires à éosinophiles
 - Asthme hyperéosinophilique
 - Bronchite et bronchiolite à éosinophiles
 - Pneumopathies à éosinophiles
 - Pleurésie à éosinophiles
- Néphrite à éosinophiles
- Cystite à éosinophiles
- Myocardite à éosinophiles
- Cellulite à éosinophiles (syndrome de Wells)
- Fasciite à éosinophiles (syndrome de Shulman)
- Folliculite à éosinophiles (d'Ofuji)
- Synovite à éosinophiles
- Vascularite à éosinophiles (localisée ou systémique)
- Autres : otite à éosinophiles, mastite à éosinophiles, endométrite (et myométrie) à éosinophiles...

► **Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement syndrome de Churg-Strauss)**

Bien que la granulomatose éosinophilique avec polyangéite soit classée parmi les vascularites à ANCA, la présence d'ANCA (généralement de spécificité anti-myéloperoxydase) n'est retrouvée que chez 30% des patients environ, et semble corrélée au phénotype clinique :

- Les patients avec ANCA ont un phénotype clinique « vascularitique » (avec plus fréquemment des hémorragies alvéolaires, des glomérulonéphrites, des multinévrites et des rechutes).
- Les patients qui n'ont pas d'ANCA ont un phénotype qui se rapproche de celui retrouvé au cours des SHE (avec notamment une atteinte cardiaque à éosinophiles susceptible de grever le pronostic à long terme).

De plus, des données fondamentales récentes montrent que :

- Les prédispositions génétiques sont différentes en fonction du statut ANCA (*HLA DQ* étant associé aux formes avec ANCA – ainsi qu'à la polyangéite microscopique, alors que d'autres gènes notamment associés à la voie de l'IL-5 sont associés aux formes sans ANCA ; enfin, d'autres gènes tel TSLP sont associés aux formes avec ou sans ANCA).
- La physiopathologie de l'atteinte neurologique périphérique semble différente en fonction du statut ANCA, la nécrose fibrinoïde étant plus fréquente chez les patients avec ANCA (dont la présentation clinique est le plus souvent une multinévrite, comme pour les autres vascularites des petits vaisseaux), alors que les thrombi intra-luminaux des vaisseaux de l'épinèvre (suggérant une toxicité plutôt médiée par les éosinophiles) sont au premier plan chez les patients sans ANCA (et dont la présentation clinique est plutôt celle d'une polyneuropathie sensitivo-motrice).

Il est important de rappeler que l'asthme ne permet pas de distinguer formellement un tableau de GEPA d'un tableau de SHE :

- L'association asthme/rhinosinusite chronique avec ou sans polypose nasosinusienne est fréquente et constitue une même maladie appelée « maladie des voies aériennes unifiées » liée à une inflammation chronique des voies aériennes à la fois supérieures (rhinosinusite chronique avec ou sans polypose nasosinusienne) et inférieures (asthme).
- Les données à notre disposition suggèrent qu'environ un quart des patients avec SHE idiopathiques peuvent présenter un asthme, y compris de diagnostic récent.
- Chez les patients présentant un asthme hyperéosinophilique et des manifestations systémiques, un taux bas de CRP (à titre indicatif, <40 mg/L) est évocateur de SHE plutôt que de GEPA.

Les difficultés nosologiques sont également entretenues par le fait que :

- La confirmation histologique de vascularite n'est pas systématiquement obtenue chez les patients rapportées dans les séries GEPA.
- A contrario, la survenue de vascularite à éosinophiles (localisée ou systémique) est possible au cours du SHE.

En pratique, il est parfois difficile de faire la différence entre une GEPA sans ANCA et un SHE idiopathique. Certains auteurs ont proposé de restreindre la terminologie de « GEPA » aux patients présentant des ANCA et/ou des manifestations cliniques pathognomoniques de vascularite (glomérulonéphrite extra-membraneuse, hémorragie intra-alvéolaire, multinévrite, sclérite, purpura), mais les critères d'inclusion dans les essais thérapeutiques et les registres en cours restent assez souples. En pratique, les difficultés nosologiques sont dorénavant susceptibles de s'estomper devant l'avènement des anti-IL5 qui peuvent maintenant être proposés (plutôt que les immunosuppresseurs conventionnels) chez les

patients corticodépendants présentant un asthme hyperéosinophilique et des manifestations systémiques en lien avec cette HE, et ce quel que soit le cadre retenu.

Encadré 7 – Principaux éléments discriminant entre SHE et GEPA chez les patients présentant un asthme hyperéosinophilique et des manifestations systémiques.

	GEPA ANCA-positive	GEPA ANCA-négative	SHE
ANCA	Positifs (quasi exclusivement de spécificité anti-MPO)	absents	absents
Asthme	présent	présent	possible
Atteinte cardiaque	rare	fréquente	possible
Glomérulonéphrite extra-capillaire	possible	absente	absente
Hémorragie intra-alvéolaire	possible	absente	absente
Présentation neurologique périphérique	préférentiellement mononeuropathie unique ou multiple	préférentiellement polyneuropathie	préférentiellement polyneuropathie
Sclérite	possible	absente	absente
Vascularite	présente	présente	possible
CRP	augmentée	variable	basse (sauf thrombose vasculaire ou myocardite sévère à éosinophiles)

► Maladie associée aux IgG4

La maladie associée aux IgG4 s’associe dans 10 à 30% des cas à une HE, possiblement favorisée par la polarisation de type T2 du système immunitaire rencontrée au cours de cette entité. Le plus souvent, cette HE est modérée, et une HE > 3000/mm³ est considérée comme un critère d’exclusion d’après les derniers critères de classification établis par l’EULAR/ACR. Néanmoins, il est important de préciser que ces critères de classification ont été établis à des fins épidémiologiques ainsi que pour homogénéiser le recrutement dans les essais thérapeutiques, mais qu’ils n’ont pas vocation à être utilisés au quotidien à des fins diagnostiques. De plus, certains patients souffrant de maladie à IgG4 peuvent présenter une HE majeure, parfois symptomatique (des cas de cellulite à éosinophiles, thromboses, pneumopathie à éosinophiles documentées par LBA ont été rapportés), et rebelle aux traitements ciblant la voie de l’IL-5, source de retard diagnostique potentiel. Ainsi, le diagnostic de maladie à IgG4 doit être évoqué chez les patients présentant une HE, en cas de

manifestations cliniques ou d'éléments d'imagerie évocateurs (pancréatite inexpliquée, cholangite, sialadénite, fibrose rétropéritonéale...), rares dans le SHE et/ou d'hypergammaglobulinémie polyclonale.

► Mastocytose systémique

Les mastocytes et les éosinophiles sont deux cellules capables d'interagir fortement. En particulier, les mastocytes peuvent sécréter de l'IL-5, de la prostaglandine D2, du VEGF et du PAF qui sont susceptibles d'activer les éosinophiles. Réciproquement, les protéines cationiques des éosinophiles (telles la MBP ou l'ECP) et la production de Stem Cell Factor par les éosinophiles peuvent aussi moduler l'activité mastocytaire.

La présence de mastocytes dysplasiques (en fuseau) et une élévation modérée de la tryptase (le plus souvent < 50 µg/l) sont volontiers retrouvés au cours de la leucémie chronique à éosinophiles F/P+.

En outre, la présence de mastocytes en excès sur les biopsies tissulaires n'est pas exceptionnelle au cours des autres SHE et, au moindre doute quant à la possibilité d'une mastocytose systémique indolente, la réalisation d'immunomarquages spécifiques (CD2, CD25) à la recherche de mastocytes activés pourra être proposée.

A contrario, la présence d'une éosinophilie (voire d'une HE) est possible au cours d'authentiques mastocytoses systémiques, et semble être un facteur de risque péjoratif.

4.4.4. HE/SHE familiaux

D'exceptionnelles formes familiales de SHE et/ou de formes de chevauchement GEPA/SHE ont été rapportées (5 familles), de transmission autosomique dominante. Des données suggèrent une dysrégulation de la production d'IL-5 dans ces formes corticosensibles mais rarement symptomatiques. Une mutation gain de fonction de *JAK1* de transmission autosomique récidivante a également été rapportée. En cas d'identification d'une telle famille, un contact avec le CEREIO est souhaitable afin d'organiser les explorations génétiques.

4.4.5. SHE idiopathiques

Après élimination des causes parasitaires, médicamenteuses, paranéoplasiques, environ 3/4 des HE/SHE restent inexpliqués : on parle alors de SHE idiopathique. Ce diagnostic d'élimination ne requiert pour autant qu'exceptionnellement la réalisation d'explorations cytologiques médullaires, cytogénétiques ou moléculaires. Celles-ci doivent être réalisées essentiellement en cas de suspicion d'HE clonale ou de lymphome (quand une documentation histologique – notamment ganglionnaire – n'a pu être obtenue par ailleurs).

4.4.6. HE de signification indéterminée

Par essence, les HE de signification indéterminée (HE_{SI}) correspondent aux situations où l'HE est à fois asymptomatique et de nature idiopathique. Il n'y a pas de définition consensuelle dans la littérature mais l'expérience de terrain suggère que ce diagnostic soit conditionné à la réalisation du bilan détaillé dans l'**Encadré 4** (avec, en outre, la réalisation d'un phénotypage lymphocytaire à la recherche des populations cellulaires d'intérêt en cas d'HE/ SHE lymphoïde, et la recherche de transcrit F/P uniquement en cas d'éléments cliniques ou biologiques évocateurs). A contrario, en l'absence d'élément clinique ou biologique orientant vers une origine clonale de l'HE, la réalisation d'un myélogramme et/ou d'une biopsie ostéo-médullaire n'est pas requise pour poser le diagnostic d'HE_{SI}).

4.5. Dépistage des complications d'un SHE

4.5.1. Principes généraux

De manière générale, bien qu'il existe quelques associations préférentielles (exemples : atteinte cardiaque et SHE clonaux, angioœdèmes et SHE lymphoïde), toutes les manifestations cliniques d'un SHE peuvent se voir quel que soit le mécanisme physiopathologique sous-jacent.

L'essentiel de ce bilan d'extension repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique et des examens complémentaires simples orientés de première ligne. Seule l'atteinte cardiaque doit faire l'objet d'un dépistage systématique, rapide et approfondi (y compris chez l'enfant) en raison de son caractère parfois asymptomatique à la phase initiale, du pronostic défavorable en cas de retard diagnostique, et de la possibilité de complications emboliques. En cas de doute, des examens appropriés doivent être réalisés afin de confirmer ou d'infirmer le cas échéant l'atteinte suspectée cliniquement. A contrario, l'absence d'atteinte de chaque appareil peut être vérifiée à l'aide de la check-list détaillée dans l'**Annexe 5**.

4.5.2. Particularités en fonction des différents types d'HE ou du terrain

► Leucémie chronique à éosinophiles F/P+

Du fait de la fréquence des atteintes liées à la toxicité micro-vasculaire des éosinophiles, il paraît licite de proposer en première intention (même chez un patient asymptomatique, et/ou en cas de normalité des examens de première ligne notamment dosages de troponine/BNP et ETT) la réalisation d'IRM cardiaque et cérébrale de référence.

► SHE lymphoïde

Compte tenu du risque de transformation en lymphome T périphérique de haut grade (notamment lymphome angio-immunoblastique T), il paraît licite de réaliser au diagnostic de SHE lymphoïde une TEP de référence en cas d'adénopathies au scanner. Au moindre doute

quant à une transformation en hémopathie de haut grade (cf **Encadré 5**), une biopsie ganglionnaire guidée par les données de la TEP pourra être proposée.

4.6. Importance de la confirmation histologique

L'infiltrat tissulaire à éosinophiles faisant partie intégrante de la définition de SHE, une preuve histologique est toujours souhaitable. Ainsi, la réalisation d'une biopsie d'organe(s) possiblement atteint(s) a un double objectif : d'une part d'étayer le diagnostic positif de SHE, et d'autre part d'écarter les diagnostics différentiels. **Il n'existe actuellement pas de critères histologiques standardisés définissant dans chacun des organes cibles une densité en éosinophiles considérée comme pathologique.** Le caractère prédominant ou anormalement important (selon l'estimation du pathologiste) est pris en compte.

5. Prise en charge thérapeutique

5.1. Objectifs

5.1.1. Objectifs généraux

L'objectif de la prise en charge des SHE est la rémission des manifestations cliniques attribuables au SHE. En cas d'atteinte d'organe sévère (atteinte cardiaque, neurologique centrale, thrombose...), un objectif complémentaire sera l'obtention d'une rémission hématologique ($PNE < 500/mm^3$) afin de minimiser les risques de récurrence et surtout de séquelles irréversibles. Dans le cas contraire (manifestations dermatologiques ou digestives non menaçantes...), la normalisation du taux d'éosinophiles n'est pas obligatoirement un objectif thérapeutique : l'objectif sera alors avant tout de contrôler les symptômes, tout en restant vigilant quant à l'apparition éventuelle d'autres manifestations cliniques en lien avec l'HE.

5.1.2. Autres objectifs spécifiques en fonction du type de SHE

► SHE clonaux

L'objectif du traitement des SHE clonaux est l'obtention d'une rémission clinique, hématologique (c'est-à-dire la normalisation de la NFS) mais aussi cytogénétique et/ou moléculaire (selon l'anomalie sous-jacente identifiée) prolongée, afin de prévenir l'apparition d'une atteinte d'organe en lien avec les éosinophiles et l'évolution vers une transformation en leucémie aigüe.

► SHE lymphoïdes

Il n'y a pour l'instant pas de stratégie codifiée visant à éradiquer la population lymphocytaire d'intérêt, même si la corticothérapie, les traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs peuvent faire diminuer le nombre de cellules lymphocytaires d'intérêt.

5.2. Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est généralement multidisciplinaire, coordonnée par un médecin formé aux pathologies à éosinophiles, si besoin en lien avec un centre de référence et/ou de compétence du CEREO (**Annexe 1**).

Elle est réalisée par les mêmes professionnels que ceux impliqués lors de l'évaluation initiale, auxquels s'ajoutent si besoin d'autres professions paramédicales (diététiciens, kinésithérapeutes, psychologues, pédo-psychologues, pédo-psychiatres) et d'aide sociale (travailleurs sociaux, auxiliaires de vie).

5.3. Traitements pharmacologiques

5.3.1. Place du traitement antiparasitaire

En l'absence d'étude disponible, l'intérêt d'un traitement antiparasitaire d'épreuve au cours d'une HE chronique inexpliquée reste débattu. Nous pensons néanmoins qu'un tel traitement, dans des situations bien définies, est pertinent, sur les arguments suivants :

- Sensibilité variable des sérologies parasitaires et des examens parasitologiques des selles.
- Risque d'anguillulose maligne sous corticoïdes.
- Excellent profil de tolérance des traitements antiparasitaires (effets secondaires exceptionnels).
- Expérience clinique de situations où un traitement antiparasitaire d'épreuve a permis une normalisation complète et durable d'une HE par ailleurs inexpliquée (malgré notamment une enquête parasitaire bien conduite négative).
- Coût faible.
- En cas d'efficacité, permet d'éviter la réalisation d'examens complémentaires de 2^{ème} ligne souvent invasifs et coûteux.

L'initiation d'un traitement antiparasitaire peut être contre indiquée ou à risque de complications dans certaines situations, notamment : de bilharziose aiguë (exposition < 3 mois), de filariose, de neuro-cysticercose ou de toxocarose avec atteinte ophtalmologique et/ou cardiaque. En cas de doute, il est préférable de reporter l'introduction des traitements et de demander un avis spécialisé.

► Traitement antiparasitaire d'épreuve en l'absence d'antécédent de voyage en zone d'endémie parasitaire spécifique

Devant une éosinophilie modérée (500 à 1500/mm³), l'interrogatoire à la recherche d'émission de parasites (y compris sous forme d'anneaux : *Taenia*) ou d'un prurit anal à prédominance vespéral (oxyure) est indispensable. **Un traitement antiparasitaire d'épreuve**

par flubendazole (100 mg pendant 3 jours, complété par une monoprise de 100 mg 15 jours plus tard) ou albendazole (400mg/j au cours du repas pendant 1 à 3 jours puis 400mg/j à J15) est proposé devant toute éosinophilie < 1500/mm³ sans cause évidente, en l'absence de contre-indication. Principales cibles : *Oxyurose*, *Ascaris*.

Le praziquantel (15 mg/kg en 1 prise au cours du repas) est proposé devant une éosinophilie avec émission d'anneaux parasite spontanée par l'anus ou dans les selles (à envoyer si possible en parasitologie) y compris si l'examen parasitologique des selles est négatif. Principales cibles : *Taenia*, *Botriocéphale*, *Hyménolépiases*.

L'albendazole (10 à 15 mg/kg/j sans dépasser 800 mg/j en 2 prises par jour au cours des repas, pendant 10 à 15 jours) est proposé devant une HE > 1500/mm³ inexplicée. Principales cibles : *Toxocarose*, *Trichinellose*, *Ascaridiose*, *Oxyurose* (ne pas prescrire de flubendazole dans ce cas).

► **Traitement antiparasitaire d'épreuve en cas d'antécédent de voyage en zone d'endémie parasitaire (continent africain y compris Maghreb et Moyen-Orient, Asie du Sud-Est, Amérique Centrale et du Sud, zone Caraïbes, Océans Indien et Pacifique)**

Cette proposition s'applique y compris pour des séjours très anciens (> 20 ans), et uniquement après enquête et discussion avec un parasitologue. On pourra proposer, en fonction du terrain et des zones d'endémie parasitaires où a séjourné le patient, un traitement antiparasitaire basé sur tout ou partie des molécules suivantes :

- **J1 Ivermectine : 200 µg/kg à jeun (éventuellement complété par une 2^{ème} dose à J2 ou à J15 en cas de confirmation diagnostique d'une anguillulose).**

Principales cibles : *Anguillulose* (présente aussi en Espagne, Portugal, Italie et Europe de l'Est, Etats Unis d'Amérique), *Filariose*.

- **J2 Praziquantel : 40 mg/kg dose unique après le repas du soir.**

Cibles supplémentaires : *Bilharzioses*, certaines *Distomatoses*.

- **J3 à J18 Albendazole : 10 à 15 mg/kg/j sans dépasser 800 mg/j en 2 prises par jour au cours des repas pendant 5-15 jours.**

Principales cibles : *Toxocarose*, *Ankylostomiase*, *Oxyurose*, *Ascaridiose*, *Trichocéphalose*.

NB : les modalités de traitement de la toxocarose ne sont pas codifiées (qu'il s'agisse de la dose ou de la durée), mais un traitement par albendazole (10-15 mg/kg/j, sans dépasser 800 mg/j) pendant 10 jours paraît adapté. En cas de forte suspicion de toxocarose et d'échec de traitement de première intention par albendazole, un traitement de deuxième ligne par diéthylcarbamazine pourra être discuté au cas par cas après avis infectiologique /parasitologique.

5.3.2. Indications, modalités et mesures associées à la corticothérapie systémique



Indications et modalités

La corticothérapie générale est indiquée dans les situations suivantes :

- Les situations d'urgence menaçant le pronostic vital.
- En traitement de 1ère ligne d'un SHE lymphoïde ou idiopathique.
- Lors d'un test thérapeutique ponctuel pour évaluer la sensibilité d'une HE aux corticoïdes.

Dans un contexte d'urgence (myocardite, détresse respiratoire aiguë, atteinte neurologique centrale ou périphérique, thrombose veineuse ou artérielle...), qu'elle que soit la cause du SHE (y compris parasitaire, à l'exclusion de l'anguillulose maligne), la prise en charge initiale d'une atteinte viscérale sévère liée à la toxicité des éosinophiles repose avant tout sur la corticothérapie : prednisone 1 mg/kg/j, éventuellement précédé par des bolus intraveineux de méthylprednisolone (5 à 15 mg/kg/j, sans dépasser 1000 mg, pendant 3 jours), dans l'attente du bilan diagnostique initial qui permettra ensuite de proposer le cas échéant une prise en charge ciblée.

Test thérapeutique aux corticoïdes. Dans le bilan diagnostique d'une HE inexpliquée, en l'absence de caractérisation manifeste de l'origine de l'HE malgré un bilan de première ligne bien conduit (tel que détaillé dans l'**Encadré 4**), et en cas de persistance de l'HE malgré un traitement antiparasitaire, l'évaluation de la cortico-sensibilité d'une HE (NFS à J3 et J7) après une corticothérapie d'épreuve courte (par exemple 0.5 – 1 mg/kg/j pendant 7 jours) peut être utile (même en l'absence d'indication à une corticothérapie au long cours par ailleurs).

Ce test thérapeutique aura 2 objectifs :

- Guider l'indication d'explorations hématologique moléculaires : en cas de parfaite cortico-sensibilité de l'éosinophilie, on pourra raisonnablement surseoir aux investigations visant à rechercher une HE/SHE clonale, habituellement cortico-résistante.
- S'assurer de l'efficacité des corticoïdes en cas de poussée aigue ultérieure du SHE nécessitant un traitement systémique



Mesures associées à la corticothérapie

Un traitement présomptif par Ivermectine (200µg/kg à jeun) est recommandé (en l'absence de contre-indication), en prophylaxie des formes d'anguilluloses maligne pouvant survenir sous corticothérapie.

Si la corticothérapie est prolongée, les mesures habituelles associées à la prescription d'une corticothérapie doivent être appliquées, avec notamment :

- L'application de règles hygiéno-diététiques (apports suffisant en calcium et en vitamine D, limiter les apports caloriques globaux pour prévenir la prise de poids, régime pauvre en glucides à index glycémique élevé pour prévenir le diabète cortico-induit, régime pauvre en sel uniquement en cas d'hypertension artérielle difficilement contrôlée et/ou d'insuffisance cardiaque, rénale et/ou d'hypertension portale, activité physique pour limiter la myopathie cortisonique et prévenir les effets secondaires métaboliques potentiels des corticoïdes.
- La prévention de l'ostéoporose cortico-induite selon les recommandations en vigueur (incluant la prescription, en l'absence de contre-indication, de biphosphonates le cas échéant quand indiqué).
- La prévention des complications infectieuses, au cas par cas (existence ou non d'une pathologie pulmonaire sous-jacente, d'une immunodépression sous-jacente, de la dose et de la durée de la corticothérapie...). On peut citer notamment la mise à jour du calendrier vaccinal, la vaccination antigrippale annuelle, la vaccination anti-pneumococcique selon le schéma « prime-boost » (vaccin conjugué 13-valent suivi au moins 8 semaines plus tard par un vaccin polysaccharidique 23-valent), la vaccination contre le SARS-CoV-2 (alors que les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de corticothérapie en cas de dose ≥ 10 mg/j d'équivalent prednisone pendant ≥ 15 jours), la prévention d'une réactivation du VHB, la prévention d'une réactivation tuberculeuse et l'initiation éventuelle d'un traitement préventif de la pneumocystose pulmonaire.
- Le dépistage et la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires.

5.3.3. Prise en charge de la leucémie chronique à éosinophiles liée à F/P

► Indications

Compte tenu des risques de survenue à la fois de dommages tissulaires irréversibles (et notamment cardiaques) en cas d'HE persistante, et de transformation en leucémie aiguë, il est recommandé d'initier un traitement chez tout patient présentant une leucémie chronique à éosinophiles F/P+, symptomatique ou non. De plus, le délai d'initiation du traitement semblant corrélé au risque de rechute ultérieure en cas de tentative d'arrêt de traitement, il est recommandé d'initier celui-ci rapidement une fois le diagnostic posé de leucémie chronique à éosinophiles F/P+

► Traitement de 1^{ère} intention

Celui-ci repose en première intention sur l'imatinib (AMM), inhibiteur de tyrosine kinase actif sur PDGFRA, qui permet l'obtention d'une rémission biologique et moléculaire dans 100% des cas dans notre expérience. La dose de 100 mg par jour est suffisante pour obtenir une réponse complète, tout en améliorant la tolérance du traitement. L'introduction d'imatinib est parfois

proposée avant même le résultat de la recherche de *FIP1L1-PDGFR*A, lorsque la situation est sévère et le contexte clinico-biologique évocateur.

Il est important de noter que le traitement par imatinib impose l'utilisation d'une contraception tant masculine que féminine. Les modalités pratiques de prescription de l'imatinib sont détaillées dans l'**Encadré 10**.

En cas d'atteinte cardiaque spécifique au SHE, il existe un risque théorique d'aggravation initiale lors de l'introduction du traitement par imatinib (toxicité induite par la lyse des éosinophiles sous traitement), qui justifie la surveillance biologique de la troponine à 48 heures de l'initiation du traitement (qui devra se faire en milieu hospitalier en cas de cardiopathie sévère à éosinophiles), et à la prescription d'une cure courte de corticothérapie le cas échéant en cas d'augmentation de la troponine sous imatinib (par exemple 1 mg/kg/j de corticoïdes pendant 5-7 jours).

Quand une leucémie F/P+ est diagnostiquée en phase aiguë (leucémie aiguë), ou sous la forme d'autres présentations hématologiques agressives (lymphome lymphoblastique), le traitement doit être discuté en RCP d'hématologie. En effet, bien que la mise en rémission moléculaire par une monothérapie par imatinib ait déjà été rapportée chez quelques patients, l'ajout d'une polychimiothérapie basée sur la cytarabine et la daunorubicine à la phase initiale du traitement doit être discuté en fonction du terrain. Une fois la rémission moléculaire obtenue, le traitement d'entretien par monothérapie d'imatinib permet généralement de surseoir à la réalisation d'une allogreffe de moelle osseuse en première ligne.

Encadré 8 – Modalités de prescription de l’imatinib

L’imatinib est administré à la dose de 100 à 400 mg/j (à adapter chez l’enfant) en fonction du type d’anomalie moléculaire mis en évidence (100 mg/j en cas de réarrangement impliquant *PDGFRA*, 400 mg/j en cas de réarrangement impliquant *PDGFRB*), par voie orale en une prise par jour au cours d'un repas (pour améliorer la tolérance digestive).

En cas d’atteinte cardiaque spécifique liée à une cardiopathie à éosinophiles, une corticothérapie orale courte (par exemple 1 mg/kg/j pendant 5 à 7 jours) peut être proposée, car certains cas d’aggravation paradoxale à la phase initiale du traitement (syndrome de lyse) ont été rapportés. En outre, une contraception (qu’elle soit féminine ou masculine) est impérative chez tout sujet en âge de procréer sous traitement par imatinib (du fait de ses effets tératogènes potentiels), ainsi qu’une photoprotection (risque de photosensibilité).

De manière générale (probablement du fait des posologies utilisées moindres que celles utilisées pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique), le traitement est bien toléré. Les principaux effets secondaires potentiels sont des douleurs musculo-squelettiques, des troubles digestifs, des phénomènes de photosensibilité, des cytopénies, la survenue d’œdèmes ou d’anomalies du bilan hépatique et un ralentissement de la croissance staturale chez l’enfant. Ces effets secondaires doivent être dépistés à chaque consultation de suivi, et justifient également d’un suivi biologique régulier (par exemple tous les 15 jours pendant 2 mois à l’introduction, puis tous les 3 mois par la suite). En cas d’anomalie biologique imputable (par exemple neutropénie profonde $< 1000/\text{mm}^3$, thrombopénie $< 50\,000/\text{mm}^3$, cytolyse $> 5\text{N}$, ...) un arrêt provisoire du traitement est recommandé. Enfin, des cas de réactivation virale (avec parfois la survenue d’hépatite fulminante) ayant été rapportés chez des patients porteurs du VHB et traités par imatinib, une surveillance de la charge virale VHB est recommandée à l’introduction du traitement, puis de manière semestrielle par la suite.

Lorsque l’imatinib est co-administré avec d’autres médicaments, des interactions médicamenteuses sont possibles. En particulier, l’imatinib est substrat de la glycoprotéine P et est métabolisé par le cytochrome 3A4 (CYP3A4) et la vigilance est de mise quand le médicament est prescrit en association avec des inducteurs du CYP3A4 (notamment : rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne... risque de diminution d’efficacité de l’imatinib), des inhibiteurs du CYP3A4 (inhibiteurs de protéases, azolés, macrolides, amiodarone, diltiazem, vérapamil... risque accru d’effets secondaires liés à l’imatinib) ou bien avec d’autres substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple : anticalcineurines, sirolimus, warfarine et autres dérivés coumariniques, ainsi que la digoxine).



Conduite à tenir en cas de non-réponse / échappement secondaire après à une 1^{ère} ligne de traitement par imatinib

En cas d’inefficacité du traitement par imatinib, deux situations plus fréquentes doivent être évoquées en priorité :

- Une inobservance ou un problème pharmacocinétique lié à une malabsorption de l'imatinib. Bien que les objectifs de concentrations résiduelles ne soient pas définis dans le cadre de la leucémie chronique à éosinophiles F/P+, un résultat « indosable » permettra d'orienter le diagnostic et d'éviter la réalisation de séquençages inutiles de *PDGFRA*.
- Une autre cause d'HE qui doit justifier d'une nouvelle enquête minimale (telle que détaillé en 4.3).

En outre, des mutations au niveau de *PDGFRA* (notamment la mutation T674I, analogue à la mutation T315I de *BCR-ABL1*) conférant une résistance à l'imatinib ont été rapportées de façon exceptionnelle dans la littérature (< 10 patients). Des inhibiteurs de tyrosine kinase de 2^{ème} génération (ITK2) comme le dasatinib et le nilotinib ont montré une efficacité *in vitro* sur la tyrosine kinase sauvage et mutée et des succès thérapeutiques ont été décrits dans cette situation avec ces deux molécules. A ce stade, compte tenu de la rareté de cette situation, il n'existe pas d'argument robuste pour privilégier l'une ou l'autre de ces deux molécules et le choix doit avant tout reposer sur le profil de tolérance et l'habitude de prescription du clinicien.

Durée de traitement

Des cas de rémissions prolongées après arrêt du traitement par imatinib (pouvant correspondre à une guérison définitive ?) ont été rapportés. Notre expérience (concordante avec d'autres données de la littérature) suggère que 50 à 60% des patients restent en rémission moléculaire prolongée après un premier arrêt de traitement.

Dans la plus grande série clinique rapportée portant sur 151 patients avec leucémie chronique à éosinophiles F/P+ (dont 46 ont arrêté l'imatinib), les facteurs corrélés au risque de rechute à l'arrêt du traitement par imatinib étaient un délai prolongé entre l'apparition d'une HE et l'initiation du traitement par imatinib, ainsi qu'une durée courte de traitement. Le traitement par imatinib 100 mg/j peut être poursuivi au long cours, mais une tentative d'arrêt peut également être proposée au cas par cas après une durée minimale de 5 ans de traitement chez les patients en rémission moléculaire, et sous réserve d'une surveillance moléculaire régulière au décours (et ce, même en l'absence de récurrence de l'éosinophilie). Contrairement à la LMC, la rémission moléculaire dans la leucémie chronique à éosinophiles F/P+ n'a jamais fait l'objet d'une définition consensuelle. Elle est pour l'instant basée sur la négativation d'une recherche en PCR sur le sang périphérique en technique quantitative (Q-PCR) ou qualitative (RT-PCR nichée).

En cas de rechute clinique / hématologique / moléculaire après une 1^{ère} tentative d'arrêt de l'imatinib, la reprise du traitement par imatinib permet généralement l'obtention d'une nouvelle rémission moléculaire (même si de rares cas de résistance secondaire ont été

rapportés). A l'heure actuelle, les données concernant les 2^{èmes} tentatives d'arrêt de traitement sont très parcellaires.

5.3.4. Prise en charge des SHE clonaux non liés à F/P

La prise en charge des SHE clonaux non liés à F/P n'est pas codifiée, et les données de la littérature sont encore plus parcellaires que celles concernant la leucémie chronique à éosinophiles F/P+. De manière générale, les modalités de traitement dépendent du type d'anomalie moléculaire / cytogénétique rencontrée, et une discussion en RCP doit être privilégiée. Néanmoins, quelques tendances se dégagent.

► Réarrangements impliquant *PDGFRA* (autres que *FIP1L1-PDGFRA*)

Des SHE clonaux impliquant *PDGFRA* et un gène partenaire (tels *BCR*, *ETV6*, *KIF5B*, ...) autre que *FIP1L1* sont possibles. Bien qu'excessivement rares, et par analogie avec la leucémie chronique à éosinophiles F/P+, ceux-ci sont également particulièrement sensibles à l'imatinib, leur pronostic au long cours paraissant excellent.

► Réarrangements impliquant *PDGFRB*

Des réarrangements impliquant *PDGFRB* et d'autres partenaires (une trentaine à ce jour) ont été rapportés, dont *ETV6-PDGFRB* – qui peut également être responsable d'un phénotype de leucémie myélomonocytaire chronique avec HE – lié à t(5;12)(q32;p13). Ces cas sont généralement sensibles au traitement par imatinib (AMM), mais initialement à des doses supérieures – soit 400 mg par jour – que celles utilisées pour le traitement de la leucémie chronique à éosinophiles F/P+. Ces posologies permettent généralement l'obtention d'une rémission moléculaire prolongée sous traitement. Une fois la rémission moléculaire obtenue, un allègement prudent des doses jusqu'à 100 mg par d'imatinib pourra être proposé, sous réserve d'une surveillance régulière.

► Réarrangements impliquant *JAK2*

Les réarrangements impliquant *JAK2* (notamment *PCM1-JAK2* lié à la t(8;9)(p22;p24); et *BCR-JAK2* lié à t(9;22)(p24;q11)) sont sensibles aux inhibiteurs de *JAK2*, notamment le ruxolitinib (hors AMM). Néanmoins, les réponses peuvent n'être que transitoires et ce type de traitement est le plus souvent une solution d'attente avant la réalisation d'une allogreffe de moelle qui doit être envisagée d'emblée.

► Réarrangements impliquant *FGFR1*

Les réarrangements impliquant *FGFR1*, notamment *FGFR1-ZMYM2* lié à la t(8;13)(p11;q12), sont responsables de phénotypes cliniques agressifs avec, en l'absence de traitement, une évolution constante et rapide (en un à deux ans) vers une hémopathie de haut grade (leucémie aiguë myéloïde, lymphome lymphoblastique) résistante aux inhibiteurs de tyrosine kinase

usuels (incluant le ponatinib). Des données préliminaires concernant le pemigatinib (un inhibiteur spécifique de *FGFR1*, *FGFR2* et *FGFR3*) laissent penser que cette molécule pourrait avoir un certain degré d'efficacité, mais il n'y a à ce jour pas de données publiées. Ainsi, il paraît souhaitable de privilégier l'inclusion dans des essais thérapeutiques évaluant des inhibiteurs de tyrosine kinase actifs *in vitro* contre *FGFR1* (pemigatinib ou midostaurine) seuls (en cas de diagnostic à une phase chronique) ou en association avec une polychimiothérapie intensive, suivie d'une allogreffe de moelle précoce (quand réalisable).

► Réarrangements impliquant *FLT3*

Bien que n'étant pas mentionné parmi les « néoplasies myéloïdes/lymphoïdes avec éosinophilie » dans la classification OMS 2016, les patients présentant des réarrangements de *FLT3* ont généralement un phénotype agressif et résistant aux principaux inhibiteurs de tyrosine kinase. Ainsi, comme les réarrangements impliquant *FGFR1*, il paraît souhaitable de privilégier l'inclusion dans des essais thérapeutiques évaluant des inhibiteurs de tyrosine kinase actifs *in vitro* contre *FLT3* (sorafenib, sunitinib, gilteritinib) seuls (en cas de diagnostic à une phase chronique) ou en association avec une polychimiothérapie intensive, suivie d'une allogreffe de moelle précoce (quand réalisable).

► Leucémie chronique à éosinophiles NOS (« *Not Otherwise Specified* »)

Bien qu'il s'agisse d'une entité probablement hétérogène (notamment quand la clonalité présumée des éosinophiles ne repose « que » sur la présence d'anomalies moléculaires au NGS myéloïde), celle-ci semble de pronostic défavorable avec dans les principales séries rapportées des taux rapportés élevés d'acutisation en leucémie aigüe myéloïde au cours du suivi). Aussi, une évaluation au cas par cas tenant compte des données cytogénétiques et moléculaires de chaque patient est souhaitable. Des cas cliniques (ainsi que l'expérience du CERE0) ont rapporté que les inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, mais aussi inhibiteurs de tyrosine kinase de 2^{ème} génération, ou inhibiteurs de JAK) pouvaient entraîner une réponse hématologique complète dans cette situation, même avec un bilan mutationnel conventionnel négatif. Aussi, l'utilisation empirique (voire séquentielle, en cas d'échec de la première ligne de traitement par imatinib) de ce type de traitements peut être proposée. Chez les sujets jeunes, en cas d'échec de cette stratégie (et/ou en cas d'éléments cytogénétiques de pronostic péjoratif), une allogreffe de moelle est également une option à envisager. Un traitement cytoréducteur par hydroxycarbamide (hors AMM) est souvent proposé pour réduire l'HE sanguine (et limiter la toxicité des éosinophiles ?) même si son efficacité sur l'histoire naturelle de l'hémopathie (et le risque d'acutisation) n'est pas démontrée. Enfin, en cas d'anomalies moléculaires multiples documentées avec une fréquence allélique conséquente ($\geq 5\%$) et/ou de forme frontière avec un syndrome myélodysplasique, un traitement par agent hypométhylant (azacytidine, hors AMM) pourra également être discuté au cas par cas.

5.3.5. Prise en charge des SHE idiopathiques

► Indications

En cas de manifestations paroxystiques transitoires récurrentes mais ne présentant pas de signe de gravité (telles que la plupart des manifestations cutanées ou gastro-entérologiques), des cures courtes de corticoïdes (topique ou systémique) peuvent parfois être préférées à un traitement au long cours.

A contrario, un traitement d'emblée au long cours peut être proposé en cas de manifestations cliniques sévères et/ou invalidantes, ou bien en cas de manifestations paroxystiques récidivantes.

► Traitement de 1^{ère} ligne : corticothérapie topique et/ou systémique

De manière générale, la corticothérapie est le traitement de première intention des SHE idiopathiques, et la cortico-sensibilité rapide (complète ou partielle) est la norme.

En fonction du type de manifestations cliniques, l'utilisation de topiques locaux (dermocorticoïdes, budésonide orodispersible en cas d'œsophagite, budésonide gastrorésistant en cas de manifestations digestives basses; corticothérapie inhalée ou en spray intranasal) est encouragée afin de diminuer le recours à la corticothérapie générale.

En cas de manifestation d'organe non accessible (ou résistante) à un traitement par corticoïdes topiques, la corticothérapie générale est le traitement de première ligne des SHE idiopathiques. La dose d'attaque (0,5-1 mg/kg/j de prednisone (hors AMM)), éventuellement précédée de bolus de 15 mg/kg/j de méthylprednisolone (hors AMM) en cas d'atteinte d'organe menaçante, doit être adaptée à la gravité des symptômes en rapport avec l'éosinophilie, avant une décroissance progressive. De manière générale, la dose minimale efficace doit être recherchée, et une tentative de sevrage devra toujours être discutée : dans les formes aiguës, un arrêt des corticoïdes pourra être proposé après quelques semaines de traitement ; en cas d'évolution chronique, une durée de traitement d'environ 12 mois paraît souhaitable avant d'envisager un arrêt.

► Traitements de 2^{ème} ligne

Pour minimiser les potentiels effets secondaires induits par la corticothérapie systémique, un traitement d'épargne cortisonique peut être envisagé chez les patients présentant une cortico-dépendance à une dose ≥ 5 à 7.5 mg/j (en tenant compte également des comorbidités propres à chaque patient).

Seul le mépolizumab a fait l'objet d'études prospectives randomisées contrôlées, avec pour les autres molécules essentiellement des données rétrospectives disponibles sur lesquelles s'appuyer pour la prescription (toutes hors AMM).

Le choix du traitement d'épargne cortisonnée de première intention s'effectue généralement entre :

- **L'interféron-alfa-2a**, un traitement immuno-modulateur, agissant à la fois sur l'éosinophilie et sur les cellules T polarisées T2. Actuellement, seule la forme pegylée est disponible (Pegasys®). Bien que les taux d'efficacité rapportés soient relativement élevés, son profil de tolérance en limite parfois l'utilisation et le maintien au long cours. Aussi, l'usage est de débiter aux posologies les plus basses (par exemple 45 µg d'interféron pegylé alfa-2a en injection sous-cutanée hebdomadaire), en augmentant si besoin progressivement de manière mensuelle les posologies et selon la tolérance. Les modalités pratiques de prescription de l'Interféron pegylé alfa-2a sont détaillées dans l'**Encadré 11**.
- **L'hydroxycarbamide**, une molécule myélotoxique non spécifique qui comprend une action anti-éosinophilique. En pratique, on débute généralement à dose faible (1g/j en une prise) avant d'augmenter si besoin les posologies (jusqu'à 2g/j en une prise) en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Les modalités pratiques de prescription de l'hydroxycarbamide sont détaillées dans l'**Encadré 12**.
- Bien que son indication première soit les SHE clonaux (et en particulier la leucémie chronique à éosinophiles F/P+), **l'imatinib** (à la posologie de 400 mg/j) peut également être proposé de manière empirique (et hors AMM) chez des patients présentant des caractéristiques clinico-biologiques évocatrices d'hémopathie myéloïde sous-jacente (mais par définition, s'agissant de SHE idiopathiques, sans anomalie cytogénétique ou moléculaire caractéristiques d'HE clonales) : splénomégalie, augmentation de la vitamine B12 ou de la tryptase, présence d'autres anomalies de la NFS, non-réponse (ou la cortico-dépendance à plus de 10 mg/j de prednisone) à la corticothérapie. En l'absence de réponse à 1 mois de la mise sous imatinib, celui-ci devra être arrêté et remplacé par une autre molécule d'épargne cortisonique.
- Immunosopresseurs conventionnels (ciclosporine, méthotrexate et mycophénolate mofétil): il existe peu de données ayant évalué leur intérêt dans les SHE. Leur place est pour l'instant restreinte dans cette indication.

En pratique, l'interféron pegylé alfa-2a est souvent privilégié chez le sujet jeune du fait du risque théorique leucémogène à long terme de l'hydroxycarbamide, et de la nécessité d'une contraception masculine et féminine pendant le traitement et jusqu'à 3 à 6 mois après l'arrêt. Néanmoins, les indications de traitement par interféron pegylé alfa-2a seront évaluées au cas par cas en cas et notamment en cas d'antécédent psychiatrique significatif, d'hépatopathie et/ou d'antécédent de maladie auto-immune surajoutée (notamment lupique) sous-jacente.

Encadré 9 – Modalités de prescription de l'interféron pegylé alfa-2a

L'interféron pegylé alfa-2a est administré par injections sous-cutanées hebdomadaires. Dans les SHE, l'usage est de commencer par des doses faibles (par exemple 45µg par semaine) – inférieures à celles utilisées dans les néoplasies myéloïdes ou dans les hépatites virales) – afin de favoriser la tolérance et l'adhésion au long cours. L'administration prophylactique de paracétamol (1g toutes les 8 heures pendant 24-48 heures) doit être proposée en association afin de réduire les syndromes pseudo-grippaux qui peuvent parfois être observés après les injections.

L'interféron pegylé alfa-2a est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 3 ans, en cas d'hypersensibilité documentée à l'alcool benzylique, d'insuffisance hépatique sévère décompensée, de thrombopénie $< 100\,000/\text{mm}^3$ ainsi qu'en cas de maladie auto-immune évolutive (en particulier lupus érythémateux systémique, dermatomyosite et autres maladies médiées par les voies de l'interféron, ainsi qu'en cas d'hépatite auto-immune). De manière générale, en cas d'antécédent de maladie auto-immune préexistante, le rapport bénéfice/risque du traitement par interféron pegylé alfa-2a sera pesé au cas par cas. En cas d'antécédent de troubles de l'humeur et/ou de la personnalité, un avis doit également être pris au moindre doute auprès d'un psychiatre au préalable à l'initiation du traitement (et le suivi être rapproché si besoin, le cas échéant), car ce médicament est susceptible d'induire des perturbations de l'état thymique.

En outre, une surveillance biologique (incluant notamment NFS, ionogramme sanguin, créatininémie, transaminases, TSH) régulière est souhaitable. En cas de cytopénie, les injections d'interféron pegylé alfa-2a peuvent être espacées et/ou les posologies peuvent être diminuées.

Encadré 10 – Modalités de prescription de l'hydroxycarbamide

L'hydroxycarbamide est administré par voie orale à la dose de 15 à 30 mg/kg par jour en une à deux prises par jour. En l'absence de contexte d'urgence (où les doses initiées sont généralement de 1500 à 2000 mg par jour), l'usage dans les SHE est de commencer à posologie faible (par exemple 1000 mg par jour), et d'augmenter secondairement si besoin en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Le traitement par hydroxycarbamide est contre-indiqué en cas de déficit en lactase, de grossesse, et de cytopénie profonde (neutropénie $<1000/\text{mm}^3$, thrombopénie $<100\,000/\text{mm}^3$ et/ou anémie $<10\text{g/dL}$).

Le risque d'insuffisance médullaire étant plus élevé chez les patients ayant reçu une radiothérapie ou une chimiothérapie antérieure, l'administration d'hydroxycarbamide sera prudente dans ce contexte. De même, en cas d'insuffisance rénale et/ou d'utilisation concomitante d'autres agents myélosuppresseurs, une réduction des posologies d'hydroxycarbamide et une surveillance accrue sont souhaitables.

En cas d'HE conséquente, de splénomégalie notable et/ou d'uricémie élevée, une hydratation est recommandée lors de l'initiation du traitement afin de prévenir un éventuel syndrome de lyse.

Au long cours, une surveillance clinique (avec notamment le dépistage de lésions buccales ou photo-induites, d'éventuels troubles cutanés trophiques, de néoplasies cutanées et/ou de pneumopathies fibrosantes pouvant être favorisées par le traitement), et biologique (incluant notamment NFS, ionogramme sanguin, urée, créatininémie, transaminases,) régulière (par exemple tous les 15 jours pendant 2 mois après l'initiation du traitement, puis tous les 3 mois par la suite) est indiquée. L'augmentation du VGM (parfois jusqu'à $120\,\mu\text{m}^3$) est un effet attendu sous traitement par hydroxycarbamide. Enfin, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cas de traitement concomitant par hydroxycarbamide.

► Place des biothérapies anti-IL5 et anti-IL5R

A la suite de deux essais thérapeutiques ayant démontré la supériorité du **mépolizumab** (Nucala®), un anticorps monoclonal humanisé IgG1 kappa ciblant l'IL-5, par rapport au placebo en terme de réduction du nombre de rechutes cliniques, mais aussi d'épargne cortisonique), cette molécule dispose d'une AMM européenne depuis Novembre 2021 à la dose de 300 mg en injection mensuelle sous-cutanée. Au début de l'année 2022, ce traitement n'est disponible que dans le cadre d'un protocole d'usage compassionnel pour les patients présentant un SHE non lié à *FIP1L1-PDGFR* engageant le pronostic vital et réfractaire à au moins 3 lignes thérapeutiques préalables (incluant la corticothérapie). Une demande d'étude des conditions de remboursement auprès de l'HAS est en cours. Enfin, il est important de signaler que l'efficacité du mépolizumab à la dose de 100 mg / mois (posologie utilisée dans l'asthme) sur les manifestations extra-respiratoire de SHE sont inconnues à ce jour.

Plus récemment, des données préliminaires suggèrent que le **benralizumab** (Fasenra®, anticorps monoclonal ciblant la sous-unité alpha du récepteur à l'IL-5) soit également un médicament très prometteur pour le traitement des SHE. De manière générale, il est probable qu'à terme les biothérapies ciblant l'IL-5 et/ou la sous-unité alpha de son récepteur soient

amenées à prendre une place croissante dans la prise en charge des SHE corticodépendants non liés à F/P.

5.3.6. Prise en charge thérapeutique des SHE lymphoïdes

► Indications

Sous réserve d'une surveillance clinique et biologique rapprochée, l'abstention thérapeutique est tout à fait acceptable chez un patient présentant une HE lymphoïde sans atteinte d'organe en rapport.

En cas de manifestations cliniques en rapport avec l'HE induite par la population lymphocytaire T anormale (SHE lymphoïde), les stratégies de traitement (privilégier les corticoïdes topiques, cures courtes versus traitement au long cours) rejoignent celles détaillées pour la prise en charge des SHE idiopathiques.

► Traitements de 1^{ère} ligne

De manière générale, le caractère « IL5-dépendant » de l'HE rend le SHE lymphoïde très sensible à la corticothérapie.

Les dermocorticoïdes peuvent être efficaces sur des lésions inflammatoires localisées, en tenant compte de la dose cumulée.

Les corticoïdes inhalés sont recommandés en cas de manifestations respiratoires modérées récurrentes et/ou persistantes.

La corticothérapie per os est le traitement de première ligne de choix du SHE lymphoïde. La dose d'attaque (0,5-1 mg/kg/j de prednisone) doit être adaptée à la gravité des symptômes en rapport avec l'éosinophilie, avant décroissance progressive. De manière générale, la dose minimale efficace et le sevrage doivent être recherchés.

► Traitements de 2^{ème} ligne

En miroir de l'excellente cortico-sensibilité, la cortico-dépendance à haut niveau des SHE lymphoïdes est également fréquente, possiblement du fait de taux sériques d'IL-5 conséquents et/ou du fait que la maladie lymphoproliférative T sous-jacente persiste. Pour minimiser les potentiels effets secondaires induits par la corticothérapie, un traitement d'épargne cortisonée doit être envisagé chez les patients présentant une cortico-dépendance à une dose ≥ 10 mg/j.

Les autres traitements pouvant être proposés à visée d'épargne cortisonique sont :

- **L'interféron alfa-2a** est un traitement immuno-modulateur, agissant à la fois sur l'éosinophilie et sur les cellules T polarisées Th2. C'est le traitement (hors AMM) dont

l'expérience clinique est la meilleure, même si sa tolérance en limite parfois l'utilisation et son maintien au long cours. L'usage est de débiter par une forme pégylée aux posologies les plus basses (par exemple 45µg d'interféron pégylé alfa-2a en injection sous-cutanée), en augmentant progressivement la posologie si nécessaire et selon la tolérance.

- Malgré un rationnel séduisant, il n'existe que des données limitées sur les immunosuppresseurs pouvant cibler le lymphocyte T telle la ciclosporine, le méthotrexate et le mycophénolate mofétil.
- **L'hydroxycarbamide** est une autre alternative à visée d'épargne cortisonique mais avec très peu de données disponibles.
- Les **biothérapies anti-IL5 et anti-IL5R** ne sont pour l'instant disponibles que dans le cadre d'essais cliniques.
- Quelques cas de traitement avec succès par romidepsine de SHE lymphoïdes réfractaires ont été rapportés. Néanmoins, le faible nombre de cas (n<5) et la courte durée de suivi ne permettent pas à ce stade de clairement définir la place de cette molécule dans l'arsenal thérapeutique contre le SHE lymphoïde, dont l'indication pourra être discutée en RCP.
- L'expression membranaire du CCR4 par les lymphocytes clonaux laisse présager un intérêt du mogamulizumab dont la place reste à préciser.
- À la suite de la mise en évidence d'anomalies acquises d'acteurs de la voie JAK-STAT (signature STAT3) dans les SHE lymphoïdes, des cas ponctuels d'efficacité du ruxolitinib et du tofacitinib ont été rapportés.

5.3.7. Prise en charge thérapeutique des SHE réactionnels (autres que lymphoïdes)

De manière générale, quand il existe un facteur sous-jacent identifié à l'origine de l'HE/SHE, la prise en charge reposera sur le traitement étiologique de la pathologie sous-jacente (arrêt du médicament incriminé, traitement antiparasitaire, chimiothérapie). En outre, en cas de retentissement viscéral en lien avec l'HE, une corticothérapie orale pourra être proposée à la phase aiguë dans l'attente de l'efficacité du traitement étiologique avec comme objectif un sevrage en moins de 3 mois dans la mesure du possible.

5.3.8. Prise en charge des HE de signification indéterminée

La prise en charge des HE_{SI} n'est pas codifiée. Certaines équipes ont rapporté des suivis prolongés (plusieurs années) de patients présentant une HE consécutive (parfois > 5000/mm³) en l'absence de tout traitement. A contrario, le délai entre l'apparition de l'HE et

la première manifestation clinique en rapport peut également être prolongé. Aussi, la démarche de soins doit être discutée au cas par cas avec le patient, en fonction de ses comorbidités éventuelles, de sa compréhension de la situation et l'assiduité de son suivi. Bien qu'il n'existe pas de corrélation stricte entre le niveau d'HE sanguine et celui de l'HE tissulaire, il paraît tout à fait concevable de ne pas débiter de traitement chez les patients présentant une HE asymptomatique $<5000/\text{mm}^3$ mais à contrario de poursuivre une surveillance au long cours telle que détaillée dans le paragraphe 6.0. Dans les HE clonales (ou supposées clonales) asymptomatiques, une discussion en RCP sur l'indication ou non d'un traitement devra être envisagée.

5.4. Formes particulières

5.4.1. Urgences hyperéosinophiliques

Certaines situations cliniques dans des contextes d'HE doivent être immédiatement repérées par le clinicien car pouvant justifier d'une thérapeutique urgente (telle que détaillée dans la **Figure 3**). Il s'agit principalement des atteintes cardiaques (myocardite, thromboses intra cavitaires avec manifestations emboliques périphériques ou cérébrales, spasme coronaire), respiratoires (asthme aigu grave ou pneumopathie hypoxémiante), des atteintes neurologiques centrales et des manifestations thrombotiques (de localisations parfois atypiques, voire se présentant sous la forme d'exceptionnelles microangiopathies thrombotiques). A contrario, en l'absence de manifestations cliniques, le chiffre d'éosinophiles, même très élevé ($> 10\,000/\text{mm}^3$ par exemple), n'est pas une indication à débiter un traitement en urgence.

Dans ces situations urgentes, le bilan étiologique est aussi une urgence mais ne doit jamais retarder le début du traitement. Ainsi, quel que soit le mécanisme sous-jacent à l'HE (réactionnel, idiopathique, clonal, mais le plus souvent non déterminé à ce stade), la prise en charge initiale d'une atteinte vasculaire, respiratoire, cardiaque ou neurologique sévère liée aux éosinophiles et menaçant le pronostic vital ou fonctionnel de manière irréversible repose sur la corticothérapie (prednisone: 1 mg/kg/j , voire bolus intraveineux de méthylprednisolone à 15 mg/kg/j sans dépasser 1g/j pendant 3 jours initialement selon la gravité), accompagnée d'un traitement antiparasitaire (tel que détaillé en 5.3.1).

Le plus souvent, les corticoïdes pourront diminuer ou normaliser rapidement l'éosinophilie sanguine et tissulaire. Dans les SHE réactionnels, le traitement doit également s'appuyer sur la prise en charge de la pathologie sous-jacente ou l'éviction du médicament incriminé. Dans les éosinophilies clonales, bien que les corticoïdes ne permettent généralement pas de normaliser le chiffre d'éosinophiles, ils pourront néanmoins réduire leur activation et leur potentiel cytotoxique en attendant un diagnostic moléculaire précis et un traitement ciblé.

En cas de SHE cortico-réfractaire (correspondant à l'absence de réponse clinico-biologique après 3 jours de corticothérapie), les principales étiologies à rechercher en priorité sont :

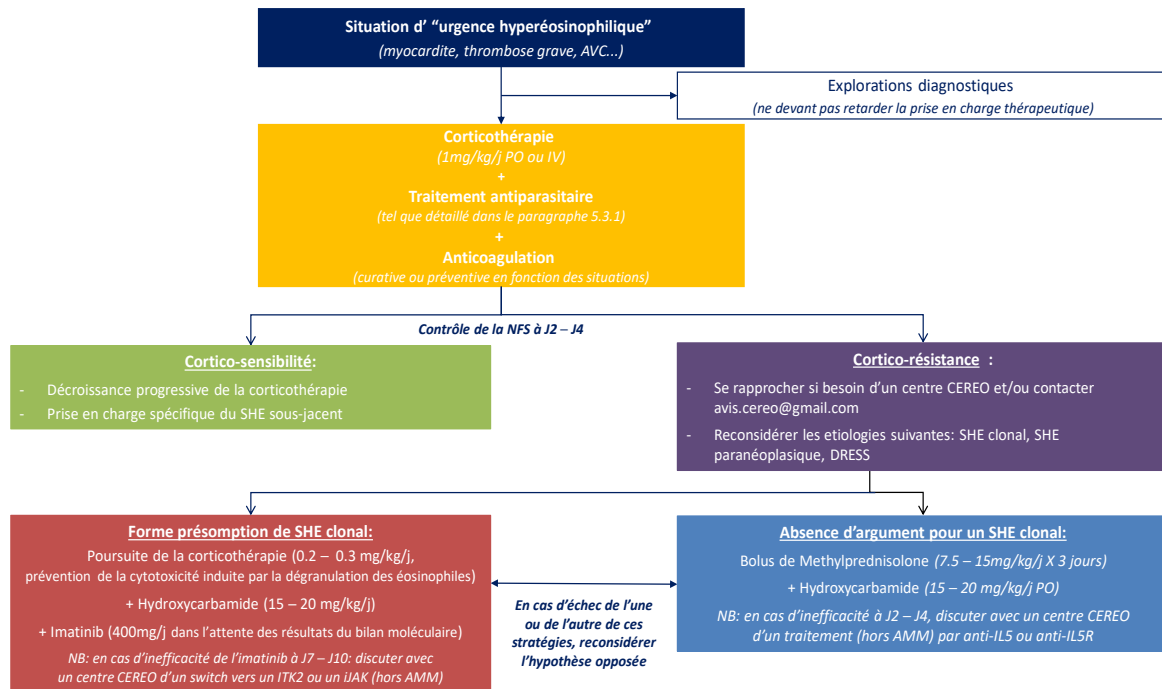
- Eosinophilies clonales (notamment leucémie chronique à éosinophiles F/P+)
- Eosinophilies paranéoplasiques
 - o Lymphome de Hodgkin ou lymphome T périphérique de haut grade (notamment lymphome angio-immunoblastique T).
 - o Néoplasies solides (en particulier carcinomes broncho-pulmonaires, adénocarcinomes colorectaux ou prostatiques).
- Les rares DRESS cortico-réfractaires.

Dans les rares situations de SHE cortico-réfractaires aux plans clinique et biologique menaçant le pronostic vital, il est conseillé de se rapprocher d'un centre de compétence / référence du CEREO (**Annexe 1**) pour discuter des modalités d'escalade thérapeutique graduée et rapide (dans l'attente du bilan étiologique), qui pourra comporter l'utilisation (parfois de manière séquentielle) notamment :

- Hydroxycarbamide (15-20 mg/kg/j).
- Imatinib (à la posologie de 400 mg/j dans l'attente d'une documentation moléculaire), justifié par la fréquence des anomalies impliquant *PDGFRA* ou *PDGFRB*.
- Inhibiteurs de JAK (notamment le ruxolitinib) en cas de forte suspicion de SHE clonal et d'échec de l'imatinib 400 mg/j.
- A noter que les biothérapies anti-IL5 (et anti-IL5 récepteurs) n'ont à ce jour pas fait la preuve de leur intérêt en situation d'urgence mais il n'est pas exclu que celles-ci puissent avoir un intérêt dans cette situation.
- En dernier recours, l'alemtuzumab (justifié par l'expression du CD52 à la surface des éosinophiles et à la potentielle rapidité d'action de ce traitement).
- En outre, s'il existe des publications anciennes rapportant l'utilisation des leucaphérèses dans cette situation, celles-ci ne sont plus guère utilisées depuis l'avènement des thérapies ciblées.

Enfin, en cas d'éosinophilie massive et/ou en cas de manifestations en lien avec une toxicité micro/macrovasculaire de l'HE, une anticoagulation curative pourra être proposée à la phase aiguë le temps que l'HE disparaisse.

Figure 3. Proposition d'algorithme de prise en charge en cas de situation d'urgence liée à un SHE



Abréviations : AMM, autorisation de mise sur le marché ; AVC, accident vasculaire cérébral ; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ; iJAK, inhibiteur de Janus activated kinase ; IL, interleukine ; ITK2, inhibiteur de tyrosine kinase de 2^{ème} génération ; IV, intraveineux ; PO, *per os* ; SHE, syndrome hyperéosinophilique.

5.4.2. Pathologies vasculaires et HE

Les PNE ont des propriétés pro-agrégantes et pro-coagulantes notables qui peuvent se traduire au cours des SHE par des thromboses (veineuses ou artérielles), des phénomènes de vasculopathie mimant la thromboangéite oblitérante, d'authentiques vascularites à éosinophiles (hors contexte de GEPA ou de périartérite noueuse) ou même de vasospasmes coronariens.

Au niveau thérapeutique, il n'existe à ce jour aucune recommandation d'expert de prise en charge des thromboses vasculaires consécutives à une HE. S'agissant du choix des anticoagulants, il n'y a pour l'instant en pratique clinique pas de signal d'inquiétude quant à l'utilisation des anticoagulants oraux directs dans cette situation, mais les données restent limitées.

► A la phase aiguë

En cas de thrombose grave, la prise en charge « étiologique » de l'HE rejoint celle détaillée en 5.4.1 s'agissant de la prise en charge des situations d'urgence de l'HE. En particulier, étant donné la capacité des corticoïdes à induire une normalisation rapide de la NFS dans la plupart des situations, l'initiation d'une corticothérapie systémique à la phase aiguë pourra être discutée au cas par cas. Le choix du traitement anticoagulant reste conventionnel, sans argument scientifique à ce jour pour préférer les antivitamines K ou les anticoagulants directs.



A long terme

La durée optimale du traitement anticoagulant est inconnue. Dans un travail rétrospectif portant sur 54 patients présentant une thrombose veineuse profonde rattachée à une HE (qu'elle que soit l'étiologie sous-jacente, mais en l'absence d'autre facteur de risque majeur de thrombophilie surajouté), la persistance de l'éosinophilie ($>500/\text{mm}^3$) était en analyse multivariée le seul facteur associé tant à la récurrence de thrombose veineuse qu'à la survenue d'une thrombose artérielle, suggérant ainsi que la normalisation au long cours de la NFS – grâce au bon contrôle de la maladie sous-jacente – semble primordial. En outre, le fait que dans cette étude les récurrences de thrombose veineuse n'aient concerné qu'un seul des 16 patients ayant arrêté les anticoagulants alors que la NFS s'était normalisée au long cours suggère également que les anticoagulants pourraient être arrêtés au cas par cas chez les patients chez qui le SHE est bien contrôlé (en tenant compte bien sûr des autres facteurs de risque sous-jacents de thrombophilie et du site anatomique où la thrombose a été constatée). Enfin, étant donné les taux élevés de thrombose artérielle rapportés chez des patients ayant présenté une thrombose veineuse, une prise en charge non spécifique des facteurs de risque cardio-vasculaires paraît également souhaitable dans cette situation.

5.4.3. Grossesse

Chez certaines patientes, la grossesse et le post-partum semblent être des périodes à risque de poussées inaugurales ou de rechutes d'HE/SHE. En revanche, il n'y a à ce jour pas de données convaincantes attestant de complications obstétricales spécifiques (notamment de pathologie vasculaire placentaire, thrombose...) ou fœtales provoquées par l'HE, en dehors de l'impact des poussées de SHE sur la conduite d'une grossesse normale et à terme.

En pratique, et dans l'attente de données supplémentaires :

- **Une HE ou un SHE ne sont en aucun cas des contre-indications à mener une grossesse.**
- **Les patientes présentant une HE/SHE doivent pouvoir bénéficier des modalités habituelles d'accouchement, d'anesthésie et d'allaitement.**
- **Le projet de grossesse doit idéalement être discuté en amont avec le médecin spécialiste du SHE** et tenir compte de la sévérité des atteintes d'organes, des antécédents éventuels de thrombose en lien avec un SHE et des médicaments (notamment inhibiteurs de tyrosine kinase, hydroxycarbamide et anti-IL5) potentiellement déconseillés ou contre-indiqués en cas de grossesse (et qui nécessitent parfois une période de wash-out préalable à la grossesse, y compris chez l'homme s'agissant de l'imatinib). En particulier, s'agissant des biothérapies anti-IL5 et anti-IL5 récepteur, en l'absence de données conséquentes démontrant l'innocuité ou la toxicité de ces molécules en contexte de grossesse, l'attitude peut être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire.

- **En l'absence d'antécédent d'HE ou de poussée de SHE pendant une grossesse (ou un post-partum) chez une patiente suivie pour un SHE**, la réalisation d'une NFS est souhaitable (1) en vue du projet de grossesse (une surveillance renforcée étant souhaitable en cas d'HE); (2) au diagnostic et mensuellement pendant la grossesse ; (3) dans le post-partum.
- **En cas d'antécédent de poussée(s) de SHE et/ou d'augmentation des éosinophiles à l'occasion d'une grossesse ou d'un post-partum, il est recommandé :**
 - D'effectuer un suivi collaboratif rapproché (incluant le gynécologue-obstétricien et le médecin référent du SHE).
 - De surveiller mensuellement la NFS pendant la grossesse et dans le post-partum et de sensibiliser la patiente aux symptômes qui doivent la faire consulter son médecin généraliste et faire une NFS en cas de doute.
 - De ne pas arrêter une corticothérapie en cours avant ou pendant une grossesse mais de maintenir une petite dose ou la dose minimale efficace connue chez la patiente, pendant la grossesse et le post-partum (3 mois) avant d'envisager une décroissance lente et sous surveillance biologique (NFS /mois).
 - De discuter en RCP d'une anticoagulation préventive (type HBPM à dose iso-coagulante) en cas d'HE élevée et/ou rapidement évolutive.

5.4.4. Enfants

Certaines spécificités doivent également être prises en compte. En particulier, on surveillera la croissance staturo-pondérale et le développement pubertaire, le retentissement psychologique de la maladie et du traitement, et l'on essaiera de réduire au maximum l'imprégnation cortisonique pour limiter les effets secondaires potentiels, en ne dépassant pas des doses maximales de 2 mg/kg/j de prednisone ou équivalent, ainsi qu'en essayant de diminuer les posologies à chaque fois que la situation clinique et les données biologiques le permettent ou en envisageant rapidement des traitements de seconde ligne à visée d'épargne cortisonique. En outre, l'interféron alpha n'a pas été évalué avant l'âge de 3 ans, le mépolizumab avant l'âge de 6 ans et le benralizumab avant 12 ans. S'agissant de l'imatinib, la posologie sera adaptée à la surface corporelle et une surveillance étroite de la croissance chez les enfants traités est recommandée (des cas de retard de croissance chez les enfants et pré-adolescents recevant de l'imatinib ayant été rapportés). Bien que non publiées, des données de vie réelle suggèrent que la ciclosporine ou les inhibiteurs de JAK (notamment le ruxolitinib) puissent également être utiles dans le contexte de SHE pédiatrique. A l'adolescence, une prise de contact précoce avec les équipes soignantes de médecine adulte ainsi et une prise en charge concertée est souhaitable afin de faciliter la transition vers l'âge adulte.

5.5. Autres traitements médicamenteux pouvant être proposés

Compte tenu de la variété des manifestations cliniques pouvant être rencontrées au cours des SHE, différents traitements symptomatiques d'appoint pourront être proposés le cas échéant. On peut citer notamment :

- Antiagrégants plaquettaires en cas de phénotype de SHE vasculaire impliquant une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires.
- Antidépresseur(s) en cas de retentissement thymique induit par la chronicité du SHE, et/ou de douleurs d'allure neurogène.
- Antidiabétiques oraux et/ou insulinothérapie en cas de diabète cortico-induit.
- Antihistaminiques pour le traitement de l'urticaire.
- Bisphosphonates (quand indiqués) pour la prévention de l'ostéoporose cortico-induite.
- Contraceptifs : notamment sous traitement par hydroxycarbamide, inhibiteurs de tyrosine kinase, et biothérapies anti-IL5.
- Diurétiques (signes congestifs en cas d'atteinte cardiaque).
- Traitements de l'asthme (incluant bêta-2-mimétiques à courte ou longue durée d'action, anticholinergiques et antileucotriènes).
- Vaccinations anti-grippale annuelle et anti-pneumococcique selon schéma « prime-boost » (vaccin conjugué 13-valent suivi au moins 8 semaines plus tard par un vaccin polysaccharidique 23-valent) chez les patients traités par corticoïdes et/ou immunomodulateurs. La vaccination anti-SARS-CoV-2 est également recommandée.

5.6. Traitements chirurgicaux

5.6.1. Place de la chirurgie cardiaque

A l'ère des thérapies ciblées (inhibiteurs de tyrosine kinase, biothérapies ciblant l'IL-5), les atteintes cardiaques terminales (fibrose endomyocardique, insuffisance valvulaire...) liées au retentissement d'une HE chronique mal contrôlée sont devenues exceptionnelles. Néanmoins, en cas d'atteinte diagnostiquée à un stade avancé et ne récupérant pas malgré la normalisation prolongée de la NFS et un traitement symptomatique à visée cardiaque bien conduit, la chirurgie cardiaque (remplacement valvulaire et/ou décortication endocardique, voire transplantation cardiaque en dernier recours) reste une option qui peut être discutée au cas par cas en cas d'insuffisance cardiaque réfractaire au traitement médical. En particulier, les SHE accessibles à un traitement ciblé (tel l'imatinib) permettant l'obtention d'une mise en rémission prolongée au long cours (notamment ceux impliquant les réarrangements de *PDGFRA* et *PDGFRB*) ne constituent pas une contre-indication à la transplantation cardiaque.

Dans ce cas, le traitement spécifique du SHE doit être poursuivi au long cours après la transplantation afin de prévenir la récurrence de la maladie sur le transplant.

5.6.2. Place de la chirurgie ORL

En cas de polypose naso-sinusienne en échec de la corticothérapie locale et systémique, un avis spécialisé est souhaitable, le cas échéant afin de discuter des indications / modalités de prise en charge chirurgicale (polypectomie voire ethmoïdectomie).

5.7. Prise en charge paramédicale

5.7.1. Critères d'éligibilité à l'Affection Longue Durée 31

Les SHE ne font pas partie de la liste des 30 affections mentionnées dans la liste « ALD 30 ». Néanmoins, en cas de SHE grave (évolutif et/ou invalidant) nécessitant un traitement prolongé d'une durée prévisible supérieure à six mois et des soins onéreux, une demande de prise en charge au titre de l'ALD 31 (affections « hors liste ») peut être envisagée au cas par cas.

5.7.2. Association de patients

L'Association Pour l'Information sur les Maladies à Eosinophiles (APIMEO) est composée de patients et de leurs proches ainsi que d'un comité scientifique, et a comme principaux rôles de:

- Sortir de l'isolement les patients et leurs proches.
- Contribuer à une meilleure prise en charge globale de la maladie.
- Partager les expériences et les informations entre patients lors d'événements dédiés.
- Promouvoir et participer aux activités d'éducation thérapeutique.
- Diffuser des informations validées par le comité scientifique.
- Contribuer à favoriser la recherche.
- Œuvrer auprès des pouvoirs publics afin d'améliorer la prise en charge des patients et de leur qualité de vie.
- Participer à des groupes de travail mixtes (médecins/patients) afin de partager les expériences et contribuer à une meilleure diffusion de l'information pour l'amélioration de la qualité de vie du patient.
- Représenter les patients dans les différentes institutions dédiées à la santé.
- Créer des événements locaux ou nationaux afin de communiquer sur les maladies à éosinophiles.

Le médecin traitant ou le médecin spécialiste pourront proposer au patient de se rapprocher de l'association de patients.

5.7.3. Education thérapeutique du patient



Définition

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est proposée à toutes les personnes atteintes de maladies chroniques qui en ressentent le besoin. Il s'agit d'une démarche centrée sur le patient et ses proches, intégrée aux soins, qui vise à renforcer les connaissances des patients dans un but de favoriser leur autonomie et leur qualité de vie.



Modalités pratiques pour le SHE

Le Centre de Référence National Maladies Rares des SHE (CEREO, filière de soins Maladies Rares Immuno-Hématologiques) met en œuvre un programme d'ETP centré sur les SHE et les maladies à éosinophiles localisées à un organe et leurs traitements, intitulé « les éosinos ... kézako ? ». Ce programme a été déposé aux Agences Régionales de Santé d'Ile-de-France et des Hauts- de-France.

Ce programme est destiné aux patients de plus de 16 ans (ainsi qu'à leur entourage) suivis dans un centre du CEREO.

Il est animé par une équipe multidisciplinaire formée spécifiquement à la démarche d'ETP, incluant des professionnels de santé médecins – interniste, pneumologue, gastroentérologue, dermatologue, infirmier(e), assistant(e) social(e), assistant(e) de recherche clinique, assistant(e) de direction, diététicien(ne) ainsi que par des patients experts en partenariat avec l'association de patient APIMEO.

Il se déroule sous la forme d'ateliers (de 1h30-2h chacun) mensuels, en présentiel (sur les sites de l'hôpital Foch à Suresnes et du CHRU de Lille) ainsi que sous un format e-ETP (en distanciel, par visioconférence).

Ce programme comporte différents temps :

1. Réalisation d'un bilan éducatif partagé (directement, ou bien par téléphone) afin de mieux appréhender les éventuels besoins – attentes – peurs – croyances – projets du patient.
2. A l'issue de celui-ci, un parcours personnalisé du patient (correspondant à la participation à certains – voire l'ensemble) des ateliers éducatifs proposés par le programme, comme détaillé en infra) est défini.
3. Mise en œuvre des séances d'ETP qui chacune font l'objet d'une structure et d'un contenu codifié.
4. Synthèse et évaluation individuelle des « compétences » acquises à l'issue du programme éducatif.

► Les différents ateliers proposés dans le cadre du programme d'ETP du CEREO

- **Atelier 1 : « Les éosinophiles, le SHE et moi »**

Objectif : mieux connaître les mécanismes à l'origine des maladies à éosinophiles.

- **Atelier 2 : « Mieux vivre avec le SHE, gérer mon traitement »**

Objectifs : mieux connaître les principaux de traitements des maladies à éosinophiles, gagner en autonomie.

- **Atelier 3 : « Prévenir les effets de la cortisone au long cours (thérapeutiques non médicamenteuses) »**

Objectif : mieux connaître les mesures de prévention associées à la corticothérapie (régime alimentaire, activité sportive, prévention de l'ostéoporose et des infections) bénéfiques à intégrer au quotidien.

- **Ateliers 4 et 5 : « Éosinophiles et respiration »**

Objectifs : mieux connaître les mécanismes de la respiration, mieux gérer son souffle, connaître les bons réflexes pour l'asthme et/ou la sinusite chronique.

- **Atelier 6 : « Eosinophiles et atteintes digestives »**

Objectifs : mieux connaître l'anatomie du tube digestif, les atteintes et les symptômes associés. Savoir reconnaître une poussée et adapter son traitement en conséquence.

- **Atelier 7 : « Les éosinophiles et ma peau »**

Objectifs : reconnaître les symptômes cutanés, savoir adapter son traitement en cas de crise, mieux appréhender le type de produits appliqués sur la peau.

- **Atelier 8 : « Le SHE, une maladie chronique : conséquences, droits et démarches administratives » ?**

Objectif : Mieux concilier sa maladie avec sa vie personnelle et professionnelle.

5.7.4. Autres

En fonction des situations individuelles, pourront être proposés au cas par cas (et de façon non exhaustive), dans des circonstances liées au SHE et/ou à son traitement :

- Kinésithérapie : en cas de symptomatologie motrice ou proprioceptive en lien avec le SHE.
- Prise en charge par un(e) diététicien(ne).
- Prise en charge par un(e) psychologue.
- Assistante sociale.

En outre, en cas d'évolution vers un polyhandicap (exceptionnel dans le cadre des SHE), il pourra être nécessaire de prévoir des aménagements de la vie quotidienne, de prescrire des dispositifs médicaux de support, et/ou d'effectuer les demandes d'aides sociales auprès des structures d'accompagnement pour personnes en situation de handicap.

6. Suivi

6.1. Objectifs

Les objectifs du suivi sont multiples :

- Surveiller l'efficacité des traitements sur les manifestations cliniques liées au SHE, dont l'appréciation est guidée par le taux d'éosinophiles circulants.
- Dépister les autres atteintes d'organe potentielles en lien avec une HE persistante.
- Dépister et traiter précocement les rechutes.
- Évaluer les facteurs éventuels de mauvaise observance thérapeutique et tenter de les corriger.
- Prévenir, dépister, puis le cas échéant prendre en charge précocement les complications potentielles liées au traitement.
- Limiter, dépister, puis le cas échéant prendre en charge précocement les séquelles liées à la maladie.
- Évaluer le retentissement psychologique, familial, scolaire et/ou socioprofessionnel de la maladie et en limiter les conséquences négatives.
- Assurer la transition de la pédiatrie vers la médecine adulte.

6.2. Professionnels impliqués

Les consultations nécessaires dans le parcours de soins sont fonction du bilan initial et de l'évolution. Le suivi est généralement multidisciplinaire, coordonné par un médecin hospitalier.

Elle est réalisée par les mêmes professionnels que ceux impliqués lors de l'évaluation initiale, auxquels s'ajoutent si besoin d'autres professions paramédicales et d'aide sociale.

6.3. Rythme et contenu des consultations

Le rythme de surveillance est adapté selon l'ancienneté du diagnostic et la gravité de la maladie. Un rythme de 2 consultations spécialisées par an est généralement suffisant lorsque la pathologie est bien équilibrée.

Le socle du suivi consiste en un examen clinique complet, associé au suivi trimestriel (voire plus, si indiqué) de la NFS. Le cas échéant, cette surveillance clinique et biologique pourra être complétée par la réalisation d'autres examens complémentaires ciblés en fonction des

manifestations cliniques en lien avec le SHE (ex : consultation de pneumologie avec explorations fonctionnelles respiratoires en cas d'asthme, scanner thoracique en cas de pneumopathie à éosinophiles, échographie cardiaque transthoracique en cas de cardiopathie à éosinophiles...) ou du traitement (suivi dermatologique en cas de traitement par hydroxycarbamide).

Le taux d'éosinophiles sanguins étant un marqueur relativement fiable du degré d'éosinophilie tissulaire, il n'est pas recommandé de renouveler les examens invasifs et/ou coûteux en cas de bon contrôle de la NFS. De la même façon, si un infiltrat à éosinophiles a été documenté au moins une fois sur l'organe atteint et que les diagnostics différentiels ont été écartés, la bonne corrélation entre le taux d'éosinophiles et les symptômes cliniques chez la très grande majorité des patients, justifie de ne pas renouveler des examens invasifs (ex : endoscopies digestives), même si la dernière poussée est ancienne.

A contrario, en cas de persistance d'une HE sanguine $> 1500/\text{mm}^3$ en abstention thérapeutique ou en rémission partielle sous traitement, des explorations cardiaques (dosage de troponine, BNP et réalisation d'une ETT) régulières (rapprochées durant les premiers mois suivant l'apparition d'une HE car représentant une période à risque de complication d'organe, puis plus espacées par la suite par exemple de manière annuelle) sont recommandées, même en l'absence de tout symptôme, en raison du risque d'atteinte pauci-symptomatique.

A ce jour, il n'existe pas de score de qualité de vie validé dans les SHE mais des scores dédiés à l'évaluation de symptômes spécifiques (tel le Test de Contrôle de l'Asthme, ACT) pourront être utilisés le cas échéant.

6.4. Particularités en fonction des sous-types d'HE/SHE

6.4.1. Suivi des HE/SHE liées à F/P+

► Après mise sous traitement par imatinib,

Le suivi initial est rapproché avec :

- une NFS par semaine jusqu'à normalisation de la numération (qui survient le plus souvent le premier mois), puis tous les 3 mois, ainsi que le ionogramme sanguin et le bilan hépatique complet)
- la recherche du transcrit F/P en biologie moléculaire : à 3 mois de la mise sous traitement par Imatinib, puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis de manière annuelle par la suite).
- En outre, toute tentative d'arrêt de l'imatinib doit s'accompagner d'une surveillance hématologique et moléculaire accrue (tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois par la suite) afin de ne pas méconnaître une rechute moléculaire (qui peut précéder la rechute hématologique).

► En cas d'arrêt du traitement par imatinib,

En cas d'arrêt de traitement par imatinib (idéalement après au moins 5 ans de traitement), et par analogie avec l'arrêt de l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique, une surveillance moléculaire rapprochée (tous les 3 mois pendant un an puis tous les 6 mois) au long cours doit également être mise en place (même en l'absence d'HE biologique, afin de ne pas méconnaître une rechute moléculaire).

► Autres considérations diverses

La tolérance de l'imatinib est le plus souvent bonne avec moins de 5% d'effets indésirables de grade 3 ou 4 dans la série française de leucémie chronique à éosinophiles F/P+. Les principales toxicités sont hépatiques, musculaires et hématologiques. En outre, des œdèmes superficiels (en particulier palpébraux), des troubles (non spécifiques) du transit, des phénomènes d'hypopigmentation et de photosensibilisation peuvent également survenir.

6.4.2. Suivi des HE/SHE non liées à F/P

► SHE clonal lié à un réarrangement impliquant une tyrosine kinase (autre que F/P)

Du fait de la rareté des cas, les modalités de suivi cliniques/moléculaires de ce type de SHE clonaux ne sont pas codifiées. De façon pragmatique, on pourra se calquer sur les modalités proposées pour la leucémie chronique à éosinophiles F/P+. Un suivi cytogénétique régulier, notamment en l'absence de test moléculaire ciblée, est alors nécessaire.

► Leucémie chronique à éosinophiles NOS

Du fait de la rareté des leucémies chronique à éosinophiles NOS, les modalités de suivi ne sont pas codifiées. Du fait du potentiel d'acutisation en leucémie aiguë myéloblastique, une surveillance régulière (au minimum annuelle, et/ou plus régulièrement en cas d'apparition de cytopénie / blastose faisant suspecter une évolutivité) cytogénétique et moléculaire (incluant suivi de NGS myéloïde) est préconisée.

► Autres considérations

L'hydroxycarbamide peut s'accompagner d'effets secondaires hématologiques (cytopénies), dermatologiques (ulcérations buccales, tumeurs non-mélanocytaires de la peau, hyperpigmentation, chute de cheveux), et hépatiques (cytolyse) qui imposent une surveillance régulière clinique et biologique (par ex tous les 15 jours pendant 2 mois après l'initiation du traitement, puis une fois par mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois au long cours).

La tolérance des autres inhibiteurs de tyrosine kinase que l'imatinib est généralement bonne, mais certains points méritent d'être soulignés. En effet, outre les toxicités (non spécifiques) hépatiques, musculaires et hématologiques des inhibiteurs de tyrosine kinase :

- **Le nilotinib** peut être pourvoyeur d'effets secondaires dermatologiques (éruption cutanée, xérose, prurit), hépatiques (cytolyse généralement modérée, mais aussi hyperlipasémie et/ou hyperbilirubinémie libre) et cardiovasculaires (occlusions artérielles).
- **Le ponatinib** peut engendrer des effets indésirables cardiovasculaires fréquents (notamment l'hypertension artérielle et les occlusions artérielles) et ce traitement est à utiliser avec précaution chez les patients aux antécédents cardiovasculaires. De même, une évaluation du risque cardiovasculaire (et la mise en place de mesures de prévention) préalablement à la mise sous traitement est souhaitable.
- **Le traitement par dasatinib** peut s'accompagner d'hémorragies gastro-intestinales (s'il ne s'agit pas d'une contre-indication formelle, la vigilance doit être de mise chez les patients aux antécédents de gastrite, d'ulcère, et/ou chez les patients thrombocytopéniques ou sous antiagrégants plaquettaires/anticoagulants) ainsi que des exsudats pleuraux (qui contre-indiquent alors la poursuite du traitement).

6.4.3. Suivi des HE/SHE lymphoïdes

Bien que rare (5-10% des patients environ), le dépistage d'une transformation en lymphome T de haut grade doit être fait à chaque consultation. Les éléments suspects sont avant tout cliniques (apparition d'une nouvelle adénopathie, de signes généraux) et biologiques (apparition d'un syndrome inflammatoire, de cytopénie, ...). En cas de doute, la TEP doit être renouvelée, permettant de guider la réalisation d'une biopsie ganglionnaire (en priorité pour son intérêt diagnostique). Dans les cas litigieux, une biopsie ostéo-médullaire pourra être réalisée. Quelques éléments discriminants sont proposés dans l'**Encadré 5** et, en cas de doute, l'avis d'un pathologiste sensibilisé est souhaitable.

Bien que les données restent parcellaires (du fait de la rareté du SHE lymphoïde), certains auteurs ont suggéré qu'il puisse exister un certain degré de corrélation entre le taux de lymphocytes de phénotype anormal (notamment CD3-CD4+) et l'évolution clinique (un pourcentage en augmentation de cellules T anormales étant associé à un moins bon contrôle des manifestations cliniques). En revanche, il n'existe à ce jour pas de données suggérant que l'augmentation des populations lymphocytaires T anormales puisse être un signe avant-coureur de transformation en lymphome T de haut grade. De manière générale, dans l'attente de données complémentaires, la surveillance annuelle du phénotypage lymphocytaire peut être proposée.

ANNEXE 1 – LISTE DES CENTRES DU CEREO

CENTRE	FONCTION	INVESTIGATEUR PRINCIPAL
Foch	Centre coordinateur	Dr Matthieu GROH ; Pr Jean-Emmanuel KAHN
CHU de Lille	Centre constitutif	Dr Guillaume LEFEVRE
CHU d'Annecy	Centre de compétence	Dr Chafika MORATI-HAFSAOUI
CHU de Bordeaux - Hôpital Haut-Lévêque	Centre de compétence	Pr Jean-François VIALARD
APHM - Hôpital de la Timone Marseille	Centre de compétence	Pr Nicolas SCHLEINITZ
CHU de Nantes - Hôtel Dieu	Centre de compétence	Pr Mohamed HAMIDOU
CHRU de Strasbourg - Hôpital Civil	Centre de compétence	Dr Aurélien GUFFROY ; Pr Thierry MARTIN
APHP – Ambroise Paré	Participant à la cohorte COHESION*	Pr Jean-Emmanuel KAHN
APHP - Avicenne	Participant à la cohorte COHESION*	Pr Sébastien ABAD
APHP - Bichat	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Antoine DOSSIER
APHP – Jean Verdier	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Laurent GILARDIN
APHP - Lariboisière	Participant à la cohorte COHESION*	Pr Damien SENE
APHP - Mondor	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Nicolas LIMAL
APHP - Necker	Participant à la cohorte COHESION*	Pr Felipe SUAREZ
APHP - St Antoine	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Noémie ABISRROR
APHP - St Louis	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Adèle DE MASSON
APHP - Tenon	Participant à la cohorte COHESION*	Pr Sophie GEORGIN-LAVIALLE
CH d'Amiens	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Clément GOURGUECHON
CHU d'Angers	Participant à la cohorte COHESION*	Pr Mathilde HUNAUT
CH d'Arras	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Mathieu JOUVRAY
CH d'Avignon	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Borhane SLAMA
CH de BAYONNE	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Irène MACHELART
CHRU de Besançon	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Sébastien HUMBERT
CH de Blois	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Abderrazak EL YAMANI
CHU de Bordeaux (Unicancer)	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Gabriel ETIENNE
CHU de Caen	Participant à la cohorte COHESION*	Pr Achille AOUBA
CHU de Clermont-Ferrand	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Ludovic TREFOND
CH de Dax	Participant à la cohorte COHESION*	Dr François LIFERMANN
GH Diaconesses Croix St-Simon	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Benjamin SUBRAN
CHU de Dijon	Participant à la cohorte COHESION*	Pr Bernard BONNOTTE
CH de Dunkerque	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Amélie LEURS
CHU de Grenoble	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Maxime LUGOSI
CHU de La Réunion	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Catherine MOHR
CH Le Mans	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Pierre LOZACH
CHU de Limoges	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Holy BEZANAHARY
CHU de Lyon - HCL	Participant à la cohorte COHESION*	Pr Vincent COTTIN
CH de Melun	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Nabil BELFEKI
CH Mont de Marsan	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Arnaud Saint LEZER
CHU de Montpellier	Participant à la cohorte COHESION*	Pr Eric JESIORSKI

CHU de Nancy	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Thomas MOULINET
CHU de Nice	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Viviane QUEYREL
CH de Perpignan	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Rodéau OUTH
CHU de Poitiers	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Mathieu PUYADE
CHI de Poissy-St-Germain-en-Laye	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Azzedine BOUDERBALA
CHU de Rouen	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Maximilien GRALL
CHU de Saint Etienne	Participant à la cohorte COHESION*	Pr Pascal CATHEBRAS
CH de St Quentin	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Sara MELBOUCY-BELKHIR
CH de Toulon (Ste Anne)	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Jean-Sébastien BLADE
CHU de Toulouse (Purpan)	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Guillaume MOULIS
CHU de Toulouse (Oncopôle)	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Suzanne TAVITIAN
CH de Valenciennes	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Thomas QUEMENEUR
CH de Vannes	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Yoann CRABOL
CH de Versailles	Participant à la cohorte COHESION*	Pr Philippe ROUSSELOT
CH de Vesoul	Participant à la cohorte COHESION*	Dr Cécile GOLDEN

* Cohorte nationale de patients présentant une HE ou un SHE, plus d'informations sur http://www.cereo.fr/website/cohorte_cohesion_&400&39.html

ANNEXE 2 – SCORE REGISCAR DE PROBABILITE DE DRESS

Item	Présent	Absent
Fièvre $\geq 38,5$	0	-1
Eosinophilie ❖ 500 – 1490/mm ³ (ou 19.9%) ❖ > 1000/mm ³ (ou $\geq 20\%$)	1 2	0 0
Rash ❖ Evocateur (œdème facial, pustules...) ❖ > 50% du tégument ❖ Biopsie évocatrice DRESS	0 1 0	-1 0 -1
Autre(s) atteinte(s) d'organe(s)	1 par organe (max +2)	0
Adénopathies	1	0
Lymphocytes atypiques	1	0
Absence de Diagnostic différentiel	1	0
Guérison en ≥ 15j	0	-1

<2 : DRESS exclu ; 2-3 : DRESS possible ; 4-5 : DRESS probable ; >5 : DRESS certain

Adapté de Kardaun *et al*, Br J Dermatol 2007

ANNEXE 3 – PRINCIPALES PARASITOSE COSMOPOLITES

Parasites	Mode de contamination	Hyperéosinophilie (HE)	Méthode de confirmation diagnostique
Anisakiase (<i>Anisakis sp</i>)	Ingestion de poissons crus (harengs) contaminés	HE inconstante, parfois massive	FOGD
Ascaridiose (<i>Ascaris lumbricoides</i>)	Ingestion d'aliments souillés	HE élevée en phase d'invasion, possiblement normale en phase d'état	Sérologie (primo-infection) EPS (phase d'état)
Bothriocéphalose (<i>Diphyllobothrium latum</i>)	Ingestion de poissons d'eau douce crus	HE modérée	EPS
Distomatose hépatique (<i>Fasciola hepatica</i>)	Ingestion de végétaux contaminants (cresson)	HE élevée	Sérologie EPS
Échinococcose alvéolaire (<i>Echinococcus multilocularis</i>)	Ingestion de végétaux souillés (est de la France)	HE < 1500/mm ³	Sérologie
Hydatidose (<i>Echinococcus granulosus</i> , impasse parasitaire)	Notion de contact avec chiens infestés ou ingestion d'aliments souillés	HE < 1500/mm ³ (sauf en cas de rupture de kyste)	Sérologie
Oxyurose (<i>Enterobius vermicularis</i>)	Ingestion d'œufs (auto-infestation)	HE < 1500/mm ³	EPS Scotch test anal
Taeniasis (<i>Taenia saginata</i> ou <i>T. solium</i>)	Consommation de viande (bœuf ou porc) peu cuite	HE < 1500/mm ³	EPS Sérologie
Toxocarose (<i>Toxocara canis</i> ou <i>T. cati</i>)	Ingestion d'aliments souillés	HE élevée persistante	Sérologie ELISA + WB
Trichinose (<i>Trichinella spiralis</i>)	Consommation de gibier (sanglier), de viande peu cuite (porc, cheval)	HE élevée persistante	Sérologie

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay ; EPS : examen parasitologique des selles ; FOGD : fibroscopie œsogastroduodénale ; HE : hyperéosinophilie ; WB : Western Blot

ANNEXE 4 – PRINCIPALES ANOMALIES CYTOGENETIQUES POUVANT ENGENDRER UNE HYPEREOSINOPHILIE CLONALE *

Tyrosine kinase impliquée	Mécanisme d'activation	Gène partenaire
PDGFRA 4q12	Délétion Del(4)(q12) cryptique Translocation/ insertion t(4;22)(q12;q11) t(2;4)(p24;q12) Complexe ins(9;4)(q33;q12q25) t(4;12)(q12;p13)	<i>FIP1L1</i> 4q12 <i>BCR</i> 22q11 <i>STRN</i> 2p22 <i>KIF5B</i> 10p11 <i>CDK5RAP2</i> 9q33 <i>ETV6 (TEL)</i> 12p13
PDGFRB 5q32	Translocation t(5;12)(q32;p13) t(5;15)(q32;q15) t(5;14)(q32;q22) t(5;17)(q32;p11) t(1;5)(q21;q32) t(5;10)(q32;q21) t(5;7)(q32;q11) t(5;17)(q32;p13) t(5;14)(q32;q32)	<i>ETV6 (TEL)</i> 12p13 <i>TP53BP1</i> 15q15 <i>NIN</i> 14q22 <i>SPECC1-1</i> 17p11 <i>PDE4DIP</i> 1q21 <i>CCDC6</i> 10q21 <i>HIP1</i> 7q11 <i>RABEP1-5</i> 17p13 <i>TRIP11</i> 14q32
FGFR1 8p11	Translocation/insertion t(8;17)(p11;q11) t(7;8)(q34;p11) ins(12;8)(p11;p11-p22) t(8;19)(p11;q13) t(8;9)(p11;q33) t(8;22)(p11;q11) t(6;8)(q27;p11) t(8;13)(p11;q12)	<i>MYO18A</i> 17q11 <i>TRIM24</i> q34 <i>FGFR1OP2</i> 12p11 <i>HERVK</i> 19q13 <i>CNTRL</i> 9q33 <i>BCR</i> 22q11 <i>FGFR1OP</i> 6q27 <i>ZMYM2</i> 13q12
JAK2 9p24	Translocation t(8;9)(p22;p24) Mutation V617F	<i>PCM1</i> 8p22
FLT3 13q12	Translocation t(12;13)(p13;q12)	<i>ETV6 (TEL)</i> 12p13

* liste non exhaustive

ANNEXE 5 – STRATEGIE DE DEPISTAGE DES ATTEINTES D'ORGANE EN CAS D'HYPEREOSINOPHILIE > 1500/MM³

Organe	Tableaux cliniques possibles au cours d'un SHE	Éléments cliniques et paracliniques nécessaires pour écarter une atteinte d'organe	Explorations permettant de confirmer le diagnostic / évaluer le retentissement
Cœur	Péricardite, myocardite, fibrose endomyocardique, valvulopathies, cardiopathie dilatée, thrombus intraventriculaire, troubles du rythme ou de la conduction...	Examen clinique, ECG, troponine, BNP ou NT-pro-BNP, ETT normaux	IRM, coronarographie ou coronaroscanner (*) Biopsie endomyocardique (**)
Peau	Urticaire, lésions eczématiformes, angioedème, purpura, prurit, lésions maculopapuleuses	Absence de prurit, de lésion cutanée et d'angioedème	Biopsie
Poumon	Pneumopathie à éosinophiles, pleurésie, asthme hyperéosinophilique, bronchiolite à éosinophiles...	Examen clinique et scanner thoracique normaux	Scanner thoracique EFR LBA Biopsie bronchique (**)
Foie, tube digestif	Œsophagite à éosinophiles, gastroentérite à éosinophiles, colite à éosinophiles, pancréatite récidivante, cholécystite ou cholangite à éosinophiles, ascite à éosinophiles, hépatite à éosinophiles...	Examen clinique, bilan hépatique complet et scanner abdomino-pelvien normaux	Scanner AP FOGD - Coloscopie (Entéro, Bili) - IRM Echographie abdominopelvienne. Cytologie ascite Biopsie digestive Biopsie hépatique (**)
ORL	Rhinite chronique, rhinosinusite chronique oedémateuse, polypose naso-sinusienne	Examen clinique comportant une nasofibroskopie normal	Scanner des sinus
Organes hématopoïétiques	Adénopathie, splénomégalie...	Examen clinique et scanner TAP normaux	Scanner thoraco-abdomino-pelvien, TEP, BOM, biopsie ganglionnaire
SN périphérique	Multinévrite, polyneuropathie sensitivo-motrice, atteinte isolée d'un nerf crânien...	Examen clinique normal	EMG Biopsie neuromusculaire (**)
SN central	AVC ischémique (voire emboligène), vascularite cérébrale, atteinte médullaire (inflammatoire, ischémique..), méningite ou méningoencéphalite...	Examen clinique normal	IRM cérébrale IRM médullaire Ponction lombaire
Rein	Glomérulopathie, atteinte tubulo-interstitielle...	Bandelette urinaire et fonction rénale normales	ECBU, protéinurie Biopsie rénale
Voies urinaires	Cystite à éosinophiles, urétérite à éosinophiles...	Examen clinique normal, bandelette urinaire normale	(Uro)Scanner Echographie IRM pelvienne

			Cytologie urinaire Cystoscopie et biopsie (**)
Articulations	Arthralgies inflammatoires, synovites...	Examen clinique normal	Echographie IRM Ponction articulaire ou biopsie synoviale
Vaisseaux	Anévrysmes artériels, thromboses artérielles ou veineuses dont maladie thromboembolique...	Examen clinique normal	Doppler Angio-scanner Angio-IRM
Autres	Endométrite, mastite, atteinte ophtalmologique...	Examen clinique normal	A adapter en fonction du contexte
* l'IRM cardiaque n'est justifiée qu'en cas d'anomalie sur ECG, troponine, NT-pro BNP et/ou ETT. Elle peut être discutée en 1^{ère} intention dans les SHE clonaux en raison de la fréquence accrue des atteintes cardiaques, notamment en cas de FIP1L1-PDGFRA. L'exploration des coronaires, voire le test de provocation du spasme coronaire est adaptée au contexte clinique. ** Certains gestes invasifs sont nécessaires pour confirmer l'atteinte d'organe et éliminer les diagnostics différentiels, mais les indications sont à adapter au contexte, au type d'atteinte et surtout à une discussion avec le spécialiste d'organe correspondant.			

BIBLIOGRAPHIE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(13):1201-14.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Groh M, Kahn J-E, Ackermann F, Etienne N, Lefèvre G. Orphanet urgences: Syndromes Hyperéosinophiliques [Internet]. [cité 5 juin 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeHypereosinophilique_FR_fr_EMG_ORPHA168956.pdf

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

