



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Syndromes Hyperéosinophiliques de l'enfant.

**Données épidémiologiques des patients du Nord Pas de Calais
issus de la cohorte du Centre de référence des syndromes
hyperéosinophiliques.**

Présentée et soutenue publiquement le 19/09/2018 à 16 heures
au Pôle Recherche
Par M. Maxime Meurin

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Alain Martinot

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean Emmanuel Kahn

Monsieur le Docteur Guillaume Lefevre

Monsieur le Docteur Wadih Abou Chahla

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Wadih Abou Chahla

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

<i>Liste des abréviations</i>	7
I. INTRODUCTION	8
II. GENERALITES (20)	9
A. Connaissances actuelles en biologie et impact immunologique des polynucléaires éosinophiles (21).....	9
1) Cytologie	9
2) Ontogenèse, survie et répartition	10
3) Granules et dégranulations	11
4) Activation et migration des polynucléaires éosinophiles (figure 3)	16
A) Rôles des PNE dans la physiologie (figure 4) (43,44)	19
1. Rôle des PNE dans les infections	19
2. Rôle des PNE dans l'homéostasie et la réparation tissulaire	20
3. Rôle des PNE dans le remodelage tissulaire (58)	22
4. Rôle des PNE dans la réaction immunitaire	22
B) Rôles des éosinophiles dans la pathologie (59,60).....	23
1) Polymorphisme et pathologie	24
2) PNE et peau	24
3) PNE et poumon (66)	25
4) PNE et système nerveux central	26
5) PNE et système cardiovasculaire (81)	27
6) PNE et tractus digestif	28
7) PNE et muscles	32
8) PNE et greffe.....	32
9) PNE et cancer	33
a) <i>Les mécanismes anti tumoraux</i>	33
b) <i>Les proliférations clonales</i>	33
10) PNE et déficit immunitaire	34
C) Les syndromes hyperéosinophiliques (HES)	35
1) Les hyperéosinophilies familiales (OMIM 131400).....	37
2) Les hyperéosinophilies de signification indéterminée	38
3) Les hyperéosinophilies lymphoïdes	38
4) Les hyperéosinophilies myéloïdes	38
5) Les hyperéosinophilies de chevauchement.....	39
6) Les syndromes hyperéosinophiliques idiopathiques	39
7) Les syndromes hyperéosinophiliques associés.....	40
D) Le centre de Référence National des Syndromes Hyperéosinophiliques (CEREO).....	40
III. ETUDE DESCRIPTIVE DES HYPEREOSINOPHILIES MODEREES A SEVERE DANS LE NORD PAS DE CALAIS CHEZ LES PATIENTS DE MOIS DE 18 ANS	42
1) Matériel et méthode.....	42
2) Résultats	44
a) Description de la population (tableaux 6 et 7)	44
b) Atteintes cliniques au diagnostic (figure 8)	46
c) Caractéristiques biologiques (tableau 7 et 8)	49
d) Traitements proposés (tableau 9)	52
e) Suivi des patients (tableau 10)	53
3) Discussion	54

IV. EVALUATION D'UNE HYPEREOSINOPHILIE SANGUINE EN PEDIATRIE, PROPOSITION D'UN ALGORITHME DIAGNOSTIC ET THERAPEUTIQUE	56
V. CONCLUSION.....	58
VI. BIBLIOGRAPHIE	59

Table des illustrations

Tableau 1 Principaux récepteurs cellulaires	14
Tableau 2 Principales causes d'eosinophilies cérébro-méningées	27
Tableau 3 Principales causes d'éosinophilies digestives	30
Tableau 4 Critères diagnostiques et sous-types associés des hyperéosinophilies sanguines et tissulaires	36
Tableau 5 Manifestations cliniques des syndromes hyperéosinophiliques	37
Tableau 6 Description de la population et antécédents	45
Tableau 7 Caractéristiques cliniques des patients	47
Tableau 8 Principales caractéristiques biologiques des patients au diagnostic	50
Tableau 9 Résultats des analyses hématologique et génétiques.	50
Tableau 10 Caractéristiques biologiques des patients.	
Tableau 11 Traitements proposés.	53
Tableau 12 Suivi et évolution clinique et biologique des patients	54
Figure 1 Evolution des publications sur les éosinophiles sur la base de données MedLine	9
Figure 2: Régulation des PNE	11
Figure 3 Migration, roulement et fixation des PNE en vue de leur diapédèse	18
Figure 4 Les effets multimodaux des polynucléaires éosinophiles.....	23
Figure 5 Relation PNE-poumons.....	25
Figure 6 La réponse inflammatoire dans l'EoE	31
Figure 7 Classification des syndromes hyperéosinophiliques	40
Figure 8 Principales atteintes au diagnostic.	46
Annexe 1 PRINCIPALES CAUSES D'EOSINOPHILIES SANGUINES (ISSU DE (58))	68
ANNEXE 2 PRINCIPAUX DEFICIT IMMUNITAIRES ASSOCIES A UNE HYPEREOSINOPHILIE, (105).....	69

Liste des abréviations

ABPA : Aspergillose broncho pulmonaire allergique

APRIL : A proliferation-inducing ligand

ATP: Adenosine-tri-phosphate

C5a : Fraction activée de la protéine C5 du complément

C/EBP: CCAAT / enhancer binding protein

CEAM8: Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 8

CLR :C-lectin like receptor

ECP: Eosinophil cationic protein

EPO : Eosinophil peroxidase

EDN: Eosinophil-derived- neurotoxin

fMLP : Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

GM-CSFR α et GM-CSFR β : Sous-unités alpha et bêta du récepteur du GM-CSF

IL-3 : Interleukine 3

IL-3R α : Sous-unité α du récepteur de l'IL-3

IL-5 : Interleukine 5

IL-25 : Interleukine 25

IL-33 : interleukine 33

LTB4 : Leucotriènes B4

MIP-1- α /CCL3: Macrophage inflammatory protein 1-alpha

MBP: Major Binding Protein

NGS: Next-Generation Sequencing

NLR :Nucleotide Oligomerization Domain-Like Receptor

NSF : N-ethylamine sensitive protein

PECAM-1: Platelet endothelial cell adhesion molecule

PAF: Platelet activating factor

PNE : Polynucléaires éosinophiles

PNN : polynucléaires neutrophiles

PSGL-1 : P-selectin glycoprotein ligand 1

RANTES/CCL5: Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted

RLR : Rig-like receptor

ROS: Reactive oxygen species

SAFS: Severe asthma by fungi sensibility

Siglecs : Sialic acid-binding Ig-like lectins

SNAP: Soluble NSF associated protein

SNARE: SNAP receptor

TGF- β :Transforming Growth Factor β

TLR: Toll-like receptor

VAMP: Vesicle associated membranous protein

VRS : Virus respiratoire syncitial

I. INTRODUCTION

Décrits pour la première fois en 1879, les polynucléaires éosinophiles (PNE) ont longtemps été considérés comme des cellules de soutien, ayant une implication dans l'allergie et la pathologie parasitaire (1). Grâce à une littérature de plus en plus fournie (figure 1), il est aujourd'hui établi qu'une hyperéosinophilie peut être causée en réponse à un stimuli externe (parasites, médicaments, allergie) ou interne (pathologie auto-immune, tumorale) mais aussi être due à une prolifération inadaptée, clonale ou non. L'hyperéosinophilie est définie par un taux de polynucléaires éosinophiles de plus de 500/mm³ dans le sang et est catégorisée arbitrairement en trois groupes : légère (500 à 1500/mm³), modérée (1500 à 5000/mm³) et sévère (plus de 5000/mm³)(2).

Un taux chronique de plus de 1500/mm³ peut être responsable, quelle qu'en soit la cause, de lésions tissulaires diffuses (peau, poumon, système digestif) et irréversibles (cardiaques, cérébrales). Peu de données épidémiologiques sont à ce jour établies pour évaluer ce risque en population générale (3), et plus particulièrement en population pédiatrique. Une étude amène à penser que des spécificités pédiatriques existent (4), alors qu'une autre étude (5) ne mettait pas en évidence de différence selon l'âge. De nombreux case-report ont permis de mieux définir les différentes entités nosologiques responsables d'une hyperéosinophilie et leurs complications associées notamment cardiaques (6–16). La corticothérapie reste la thérapeutique de première intention mais des essais prometteurs sur le mepolizumab (anti interleukine-5)(17), l'imatinib (18) ou le dexpramopexole (19) permettront à l'avenir d'envisager des alternative ciblées. Une centaine d'essais thérapeutiques pour les syndromes hyperéosinophiliques était en cours sur www.clinicaltrial.gov en décembre 2017.

L'objectif de ce travail était de présenter une synthèse des implications physiologiques et physiopathologiques des PNE, notamment l'ontogenèse et les relations avec les lymphocytes, puis de procéder à une description des cas de syndromes hyperéosinophiliques pédiatriques à partir de la cohorte constituée par le réseau éosinophile (CEREO). La troisième partie de ce travail était de proposer un

algorithme diagnostique et thérapeutique pour une hyperéosinophilie modérée à sévère en population pédiatrique.

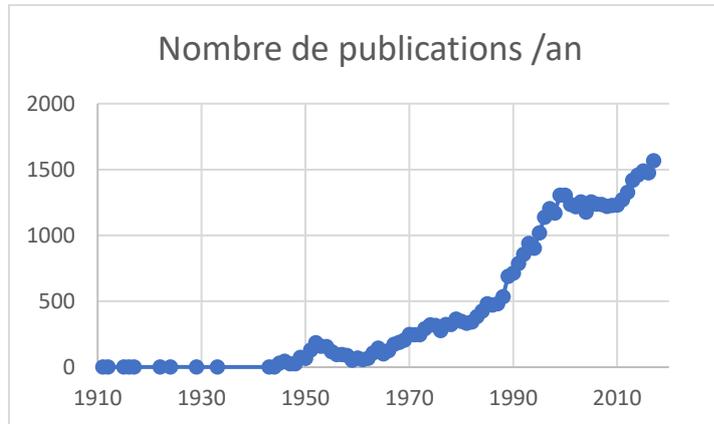


Figure 1 Evolution des publications sur les éosinophiles sur la base de données MedLine

II. GENERALITES (20)

A. Connaissances actuelles en biologie et impact immunologique des polynucléaires éosinophiles (21)

1) Cytologie

Les polynucléaires éosinophiles ont probablement été décrit pour la première fois par Gottlieb (Théophile) Gluge puis repris par Julius Vogel et ses pairs. Ce fut Paul Ehrlich qui publia une méthode d'isolement en 1879 (22) grâce à la découverte en 1854 du procédé de fabrication de l'éosine (pigment rouge ayant la faculté de se lier aux protéines basiques, appelé selon la déesse grecque de l'aurore) par Heinrich Caro en faisant réagir du bromure avec de la fluorescéine.

P. Ehrlich décrit les polynucléaires éosinophiles en tant que « *cellules caractérisées par une granulation grossière et ronde, qui se colore en profondeur avec des colorants acides, et similaires à d'autres égards aux neutrophiles polynucléaires. Avec une faible coloration, on voit une couche périphérique mince du granule éosinophile plus profondément colorée que l'intérieur. En règle générale, le noyau*

n'est pas aussi profondément tâché que dans le neutrophile polynucléaire, mais sinon, sa forme générale est complètement similaire. Les deux formes ont en commun une contractilité considérable, qui rend possible leur émigration des vaisseaux, et leur apparition dans les exsudations et dans le pus. La taille des éosinophiles dépasse fréquemment celle des neutrophiles (10-12 µm). Leur nombre est normalement d'environ 2-4% des globules blancs. »(1).

2) Ontogenèse, survie et répartition

Les PNE sont issus des cellules multipotentes ayant la particularité de se dissocier rapidement des autres lignées (précurseurs lymphoïdes et myéloïdes) par l'expression exclusive du cluster de différenciation 34 (CD-34) puis de la sous-unité α du récepteur de l'interleukine 5 (IL-5R α) et par l'expression de CD-38 et de la sous-unité α du récepteur de l'interleukine 3 (IL-3R α). L'expression secondaire de la sous-unité α du récepteur du granulocyte-macrophage colony-stimulating Factor (GM-CSF R α) permet, avec l'expression de GM-CSF R β , la formation des récepteurs de haute affinité pour l'IL-5, l'IL-3 et le GM-CSF (23). Au regard des autres lignées, les PNE expriment peu les protéines GATA-1 et GATA-2, mais de façon concomitante avec le facteur de transcription PU.1 (habituellement spécifique des précurseurs des polynucléaires neutrophiles et des macrophages pour PU.1 et des érythrocytes et des mégacaryocytes pour GATA-1). Ces cellules expriment aussi les protéines de la famille des CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) dont C/EBP alpha (C/EBP α) et epsilon (C/EBP ϵ).

Leur survie (24) est régulée par (figure 2) :

- Des facteurs internes : deux études ont montré, sur modèles murins, la place prépondérante de XBP1(25) et de la cystatine C(26) dans la survie des PNE par la régulation de la synthèse des granules.
- Des facteurs externes :
 - Circulants : l'IL-3, l'IL-5 et le GM-CSF (cf. infra) mais aussi la voie nF- κ B et les alarmines (IL-25 et IL-33)

- Liés aux cellules : l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ a montré un rôle inducteur par la synthèse par les PNE de GM-CSF dès l'association avec son ligand, alors que CD-22 et Siglec-8 permettraient l'apoptose des PNE.

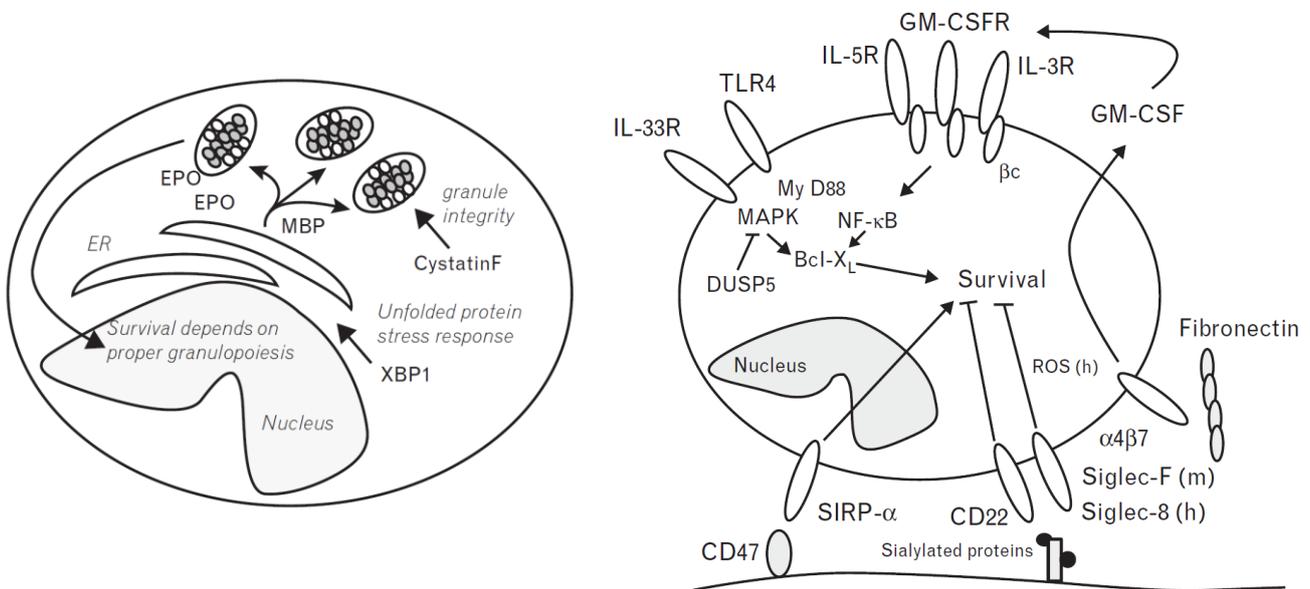


Figure 2: Régulation des PNE (issu de (24))

Les PNE immatures ont une répartition essentiellement intramédullaire. Une fois dans le flux sanguin circulant, milieu transitionnel (demi-vie d'environ 18 heures)(27), ils se répartissent dans les tissus, dans la lamina propria du tractus digestif (caecum essentiellement), dans les poumons, le thymus, l'utérus, les glandes mammaires, les tissus adipeux et la rate. (28)

3) Granules et dégranulations

Le PNE est caractérisé par de nombreuses granulations spécifiques ou non, dont seule une quantité basale est présente au sein des cellules et synthétisée en grande quantité après leur activation (20,28–31).

Cinq de ces granulations ont été bien identifiées :

1. Les granulations cristalloïdes contenant quatre protéines cationiques : la major binding protéine (MBP), la protéine cationique éosinophile (ECP), la peroxydase éosinophile (EPO), et la neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN). Ces protéines basiques ont un effet cytotoxique pour les bronches, le cœur et le tissu cérébral (20,32–35). Elles s'organisent en un noyau constitué de MBP 1 et MBP 2 et entouré d'une matrice contenant l'EPO, l'ECP et l'EDN ainsi que des cytokines, des chimiokines et des facteurs de croissance. Une membrane bilipidique entoure le tout. Ces protéines sont retrouvées dans les PNE matures.
2. Les granulations primaires, sans noyau, denses en cristaux de Charcot-Leyden, présentes essentiellement dans les PNE immatures et relarguées en cas d'hyperéosinophilie majeure.
3. De petits granules contenant des phosphatases acides, de l'arylsulfatase B, des catalases et du cytochrome b₅₅₈.
4. Des corps lipidiques, en moyenne cinq par cellule, riches en acide arachidonique estérifié en glycérophospholipides.
5. Des vésicules de sécrétion très cytotoxiques, riches en PAF et en espèces réactives de l'oxygène (ROS).

Les protéines présentes à plus de 90 % dans les PNE sont l'ECP, l'EDN, l'EPO (ou EPX), la MBP et les cristaux de Charcot Leyden/galectine 10 et (36).

L'ECP est une protéine contenant une activité cytotoxique régulée par une glycosylation et une activité non cytotoxique de type RNase ou activatrice des fibroblastes.

L'EDN est une protéine de la superfamille des RNase. Cette molécule est présente dans les PNE, mais aussi dans le placenta, le foie et les urines. Elle comporte 70% d'homologie avec l'ECP. L'EDN est à l'origine du phénomène de Gordon (induction d'une ataxie, d'une paralysie, et d'une raideur musculaire par nécrose des cellules de Purkinje suite à des injections intrathécales d'EDN chez des lapins) (37). Cette neurotoxine possède une activité cytotoxique mais aussi une activité de type alarmine (recrutement de cellules immunitaires) et antivirale.

Spécifique des PNE, l'EPX a 70% d'homologie avec la myéloperoxydase. Elle utilise le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) pour synthétiser des espèces réactives de l'oxygène intervenant dans les défenses antimicrobiennes (notamment l'acide hypobromique, le thiocyanate oxydé et la Tyrosine nitrée). Les molécules synthétisées sont responsables des effets pro-thrombogènes retrouvés dans les syndromes hyperéosinophiles et les myocardopathies éosinophiles (cf infra).

Le complexe MBP est constitué de MBP-1 et de MBP-2. MBP-1 est très basique (pHi : 11.7) et est inactivée par un « pro-domaine » acide. Il exerce une activité principalement cytotoxique évaluée *in vitro* et peut endommager les helminthes, les bactéries et les cellules de mammifères. La MBP-1 endommage les cellules en perturbant la membrane bi-lipidique ou en altérant l'activité des enzymes dans les tissus. Elle stimule la libération de médiateurs des basophiles et des mastocytes (principalement l'histamine), active les neutrophiles et les plaquettes et augmente la production de superoxydes par les macrophages alvéolaires. MBP-2 a une homologie de 65% avec MBP-1 et n'est exprimée que dans les PNE. Elle est moins basique (pHi : 8.7) et possède les mêmes propriétés que MBP-1 avec une efficacité moindre. Son rôle précis n'est pas connu à ce jour.

Les cristaux de Charcot-Leyden, de forme hexagonale et bi-pyramidale, ont été les premiers marqueurs identifiés de la présence des PNE. Ces protéines ont été classées dans la superfamille des galectines 10 et auraient une fonction de protéines d'adressage de l'EDN et de l'ECP dans les vésicules, permettant un relargage efficace dans le milieu extérieur lors de la dégranulation.

La dégranulation peut se réaliser selon différents modes :

- 1) par exocytose classique (libération sélective des granules cristalloïdes) ;
- 2) par exocytose massive (abouchement d'un grand nombre de granules à la membrane cellulaire) ;
- 3) par dégranulation « en flux » (segmentation des granules puis exocytose) ;
- 4) par nécrose avec relargage massif.

La dégranulation est permise par le contact membranaire entre protéines de micro-organismes exogènes, immunoglobulines (fractions constantes FcαR et FcγRII plus exprimées chez les asthmatiques), cytokines (interleukine 5, GM-CSF, CCL3/MIP et CCL5/RANTES), granules éosinophiles (MBP, EPO), et autres substrats tels que les fractions C3a et C5a du complément, le Platelet Activating Factor (PAF), la substance P, l'adénosine-tri-phosphate (ATP), l'acide urique issu de nécrose cellulaire et la melittine (venin d'abeille). La dégranulation est médiée par les Récepteurs (SNARE) aux Protéines Solubles (SNAP) d'Attachement aux Protéines de Fusion Sensible au N-ethylmaleimide (NSF) et par les Protéines de Membranes Associées aux Vésicules (VAMP) de type 1.

Tableau 1 Principaux récepteurs cellulaires (issu de (28,31))

Récepteurs aux membres de la superfamille des immunoglobulines			
CD4	CD47	CD58	CD101
CD16	CD48	CD66	HLA classe I
CD32	CD50	CD89	HLA-DR
CD33	CD54	CD100	FcεR1
Récepteurs aux cytokines			
CD25	CD120	CD131	TGFβR
CD116	CD123	CD213	
CD117	CD124	IL-9R	
CD119	CD125	IL-13Rα1	
Molécules d'adhésion			
CD11a	CD18	CD49f	CD174
CD11b	CD29	CD32L	αd intégrine
CD11c	CD44	CD156	β7 intégrine
CD15	CD49d	CD162	
Chimiokines, complément et autre facteurs chimiotactique			
CD35	CD191	PAFR	CystLT2R

CD88	CD192	LTB4R	fMLPR	
CD182	CD193	C3aR	CRTH2	
CD183	CD196	CystLT1R	histamine 4R	
Enzymes				
CD13	CD46	PAR-2		
CD45	CD55			
CD45RB	CD59			
CD45RO	CD87			
Apoptose, signalement et autres				
CD9	CD52	CD82	CD139	Siglec 10
CD17	CD53	CD86	CD148	LIR1
CD24	CD63	CD92	CD149	LIR2
CD28	CD65	CD95	CD151	LIR3
CD37	CD69	CD97	CD153	LIR7
CD39	CD71	CD98	CD161	TLR7
CD43	CD76	CD99	CD165	TLR8
CD48	CD81	CD137	Siglec-8	

Tableau 1b Principales cytokines et chimiokines synthétisées

Interleukines				
IL-1 α	IL-5	IL-11	IL-17	
			Leukemia factor	inhibitory
IL-2	IL-6	IL-12		
IL-3	IL-9	IL-13		
IL-4	IL-10	IL-16		
Interférons et autres				
IFN- γ				
TNF- α				
GM-CSF				
Chimiokines				
ENA-78/CXCL-5	IP-10/CXCL10	MIG/CXCL9		
CCL11	I-TAC/CXCL11	MCP-3 (CCL7)		
GR0 α /CXCL1	MIP-1 α /CCL3	MCP-4 (CC13)		
CXCL8	MCP-1/CCL3	RANTES (CCL5)		
Facteurs de croissance				
HB-EGF-LBP				
Nerve growth factor				
PDGF- β	TGF- α			
Stem cell factor	TGF- β 1			

Les PNE contiennent par ailleurs de nombreuses cytokines et chimiokines synthétisées et de nombreux récepteurs (tableau 1) leur permettant de prendre une place médiatrice dans les réponses inflammatoires et de permettre l'homéostasie tissulaire (figure 2).

Les principaux récepteurs (tableau 1) sont :

- L'IL-3R, l'IL-5R, le GM-CSFR, mais aussi l'IL-4R, l'IL-13R, l'IL33R et le TGF- β R.
- Le CCR3, récepteur pour les éotaxines mais aussi pour MCP-3 et MCP-4.
- Des récepteurs aux prostaglandines, aux leucotriènes et au PAF.
- Des pattern recognition factors (PRR) dont les Toll-like-receptors (TLR) ou les NOD-like receptors.
- Les récepteurs des fractions constantes (Fc) des immunoglobulines A, E, D, G et M, dont Fc ϵ R1 exprimé en trimère et permettant une activation Ig-E médiée.
- Des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (MHC-II), ayant un rôle de présentatrices d'antigène.

[4\) Activation et migration des polynucléaires éosinophiles \(figure 3\)](#)

Les PNE sont activés par :

- L'interleukine 5 (IL-5), cytokine essentielle intervenant dans l'éosinophilie, l'activation des PNE et l'amplification de réponse. Elle est synthétisée par les lymphocytes cytotoxiques de type II en polarisation Th 2, les mastocytes, les lymphocytes $\gamma\delta$ et les éosinophiles (activité autocrine). Elle se retrouve surtout dans le parenchyme pulmonaire, la rate et le tractus digestif.
- Le GM-CSF.
- L'interleukine 25 (IL-25/IL-17e) et l'interleukine 33 (IL-33), co-facteur de l'IL-5 ;
- Les éotaxines 1, 2 et 3, fortement exprimées dans le tube digestif (en dehors de l'estomac), mais aussi exprimées par les cellules épithéliales et endothéliales, les lymphocytes T, les macrophages et les PNE eux-mêmes, ce qui permet de majorer l'amplitude de la réponse précoce (éotaxines 1 et 2)(38) et tardive, voire dans certains cas (asthme) de pérenniser leur recrutement (éotaxine 3)(39) après stimulation antigénique.

- CCL5/RANTES (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted) et CCL3/ MIP-1- α (macrophage inflammatory protein 1-alpha), qui interviennent dans la migration des PNE et la dégranulation spécifique d'ECP (40).
- L'interleukine 8 (IL-8/CXCL-8), protéine activant les polynucléaires neutrophiles (PNN). Elle a montré in vivo un effet de recrutement des PNE, surtout chez les sujet asthmatiques, probablement sous l'effet de l'interleukine 5 (IL-5)(41).
- Le platelet-activating factor (PAF), la fraction C5a du complément, les leucotriènes B4 (LTB4), et le formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine (fMLP).

Le mode d'inhibition des PNE est moins connu. Des récepteurs (CD300a, CD85, siglec 1, 2, 3, 7, 8 et 10) intervenant dans l'inactivation d'autres types de cellules sont exprimés mais leurs effets n'ont pas été prouvés à ce jour pour les PNE. La voie de la GTPase RhoH paraît être une voie de régulation impliquée dans les syndromes hyperéosinophiliques(42)

La migration des PNE est sous-tendue par l'effet de deux grands groupes de protéines. D'une part, les sélectines, par l'expression de CD62L (L-selectine) et de CD162L (P-selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1) permettent aux PNE de « rouler » sur la paroi vasculaire. D'autre part, les intégrines (dont sept formes ont été découvertes à ce jour) fixent les PNE sur les parois vasculaires pour réaliser leur diapédèse. Par ailleurs, les PNE expriment d'autres ligands tels que les E-selectines, les « Sialic-acid-binding Ig-like lectins » (Siglecs), le CD44, la galectine B, le CD66c, le carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 8 (CEAM8), le CD31 et le platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1) dont les implications ne sont, à ce jour, pas totalement connues.

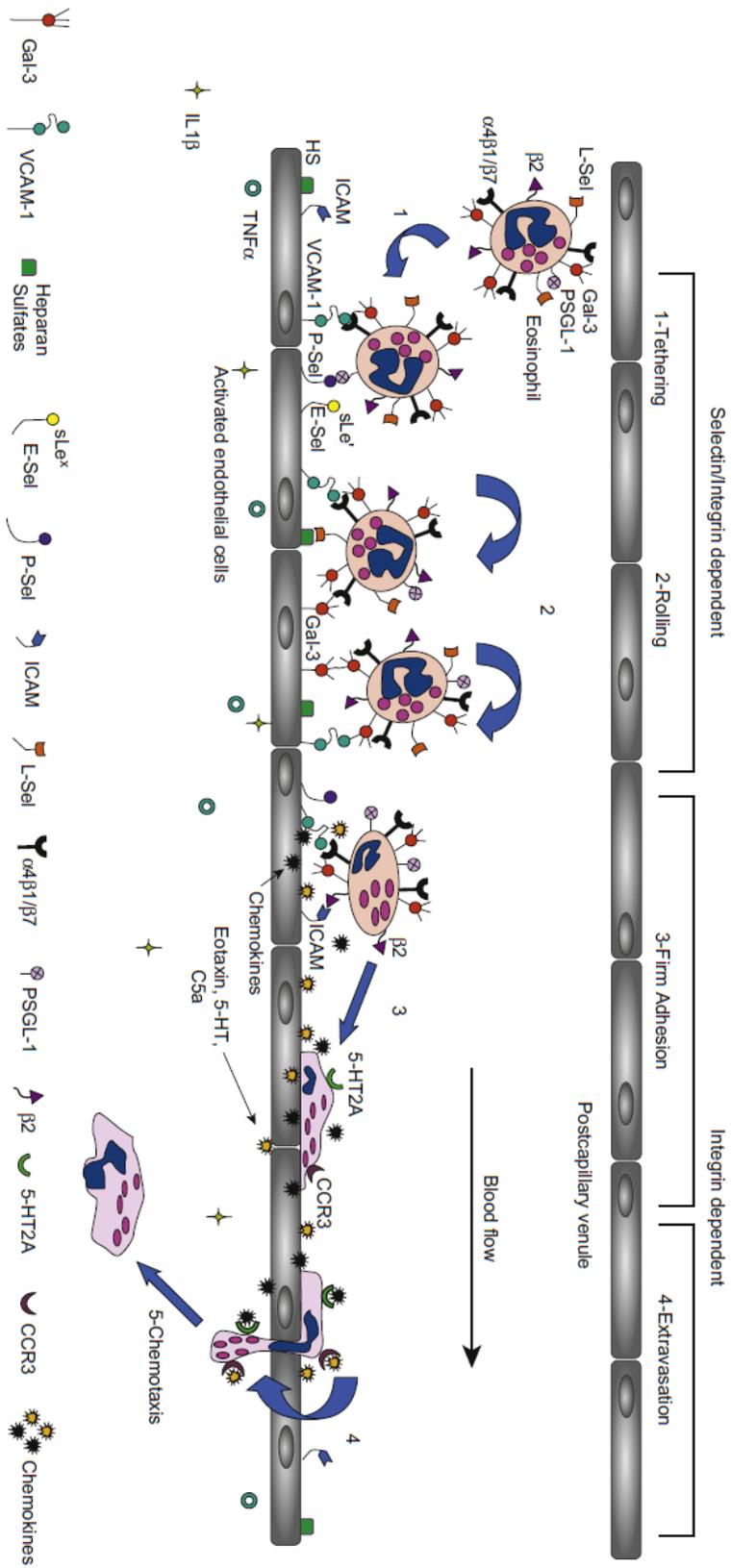


Figure 3 Migration, roulement et fixation des PNE en vue de leur diapédèse (issu de (30))

A) Rôles des PNE dans la physiologie (figure 4) (43,44)

Si les PNE ont initialement été décrites dans l'anaphylaxie et les infections parasitaires, l'étendue de leurs fonctions s'est ensuite accrue. Ces fonctions sont l'homéostasie et la réparation tissulaire, les phénomènes allergiques, l'immunité antimicrobienne et antitumorale (hypothèse LIAR pour **Local Immunity And/or Remodeling/Repair in both health and disease**). Cela a permis de les classer comme des cellules voisines des polynucléaires neutrophiles, avec un effet « à double tranchant » (45).

1. Rôle des PNE dans les infections

Comme en attestent les descriptions par Charcot et Robin en 1853, les PNE sont historiquement associés à l'asthme et aux leucémies. Des travaux plus récents réalisés en 1896, ((46) ont mis en évidence une grande quantité de cristaux de Charcot-Leyden chez des patients atteints de parasitose digestive. Depuis, leurs effets antiparasitaires ont été de mieux en mieux connus. Les PNE interviennent dans une défense efficace contre certains pathogènes (notamment les schistosomias) et pourraient entraîner une surréactivité de la réponse immunitaire responsable d'une destruction tissulaire associée. Paradoxalement, les PNE permettent une maturation plus rapide de certains parasites et facilitent leur expansion comme dans les infections à filaires ou *Trichinella spiralis* (47).

Par ailleurs, ces cellules interviennent aussi dans les infections bactériennes par plusieurs moyens :

- 1) en tant que cellules présentatrices d'antigène ;
- 2) en modulant la réponse immunitaire adaptative ;
- 3) de façon directe par phagocytose, par dégranulation ou par « catapultage » de piège à ADN mitochondrial (phénomène de "nettose") (48).

Une implication a été mise en évidence dans la réaction contre le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (en 1960 lors de la réalisation du vaccin du VRS), le rhinovirus et le coronavirus.

Leur rôle dans la réponse aux infections fongiques est plus discuté. Une relation entre le recrutement de polynucléaires éosinophiles et la présence de chitine (élément essentiel de la paroi des fungi) ou de protéases a été observée, ainsi qu'une corrélation entre la gravité d'une aspergillose broncho-pulmonaire invasive (ABPA) et les formes d'asthme sévère par hypersensibilité aux fungi (SAFS). Toutefois, le comportement *in vitro* des PNE ne permet pas de démontrer une réaction spécifique antifongique.

2. Rôle des PNE dans l'homéostasie et la réparation tissulaire

- Dans la moelle osseuse, le développement des lignées sanguines (sur modèle murin) serait médié par les PNE via la synthèse de cytokines tel APRIL (A proliferation-inducing ligand ,TNFSF13) et d'interleukine 6 (IL-6)(49).
- Dans le thymus, un sous-type de PNE spécifique (CD11c+CD11b+CD44^{hi}MHC-II^{lo}SSChi) intervient dans la régulation négative des lymphocytes T naïfs par la production de radicaux libres et de cytokines induisant un équilibre de polarisation Th1/Th2.
- Dans les tissus adipeux, la présence de PNE (sous-tendue par les cellules lymphoïdes innées de type 2, ILC2) permettrait la régulation des macrophages en favorisant une polarisation M2, avec pour effet de diminuer le risque d'obésité, de limiter l'intolérance au glucose et la résistance à l'insuline (50).
- Dans les glandes mammaires, la présence des PNE permet la régulation de la croissance des canaux galactophores en raison des rapports étroits avec les macrophages et en partie grâce à la synthèse de Transforming Growth Factor β (TGF- β) et d'interleukine 6 (IL-6)(51).

- Par l'expression d'éotaxine 1 induite par les œstrogènes, les PNE agiraient sur les modifications tissulaires et cervicales de l'utérus durant les cycles menstruels et sur les réparations tissulaires en per et postpartum (52).
- Dans le système digestif hors estomac, les PNE interviennent dans la synthèse et la commutation isotypique des immunoglobulines A, dans la synthèse du mucus, dans les rapports avec le microbiote intestinal et dans le développement des plaques de Peyer (53,54).
- Dans les tissus lésés, les cellules résidentes sécrètent de l'éotaxine 1, ce qui entraîne le recrutement des PNE, principales cellules synthétisant l'interleukine 4 (IL-4) et agissant sur la réparation des tissus (constaté dans les tissus musculaires et hépatiques murins) (55,56).
- L'association de la sécrétion d'IL-4 et de la régulation des macrophages engendrerait une stimulation des mitochondries de la graisse brune et aurait un impact dans la thermorégulation (57).
- Par ailleurs, un recrutement des PNE par les cellules neuronales est possible *via* des neuropeptides (les tachykinines, la substance P, la neurokinine A, la calcitonin gene-related peptide (CGRP), le vasoactive intestinal peptide (VIP), les sécrétines et sécreto-neurines) dans différentes situations :
 - a) Dans la régénération axonale : plusieurs études de lésions nerveuses ont permis d'observer un recrutement important de PNE autour de la lésion axonale ;
 - b) Dans la pathologie (asthme, rhinite, MICI, dermatite atopique, conjonctivite, myélite et névrite optique) par modulation du système nerveux en cause, soit par activation (effet activateur des récepteurs muscariniques M2 via la MBP) ou croissance neuronale, soit par destruction ou inhibition (responsabilité des PNE dans l'aggravation de la pathologie de façon possiblement irréversible).

3. Rôle des PNE dans le remodelage tissulaire (58)

La régénération tissulaire est soumise à une modulation fine des fibroblastes. Celle-ci peut être impactée dans l'inflammation chronique par les PNE, comme démontré dans de multiples pathologies telles que l'asthme, la réaction cutanée allergique, la fibrose pulmonaire idiopathique, la maladie de Crohn, la fibrose rétropéritonéale, la cholangite sclérosante, l'œsophagite à éosinophiles et la myocardite. Cela se produit par la voie du tissue growth factor β (TGF- β), par celle du tumor necrosis factor alpha (TNF α) et par le biais de l'interleukine 13 (IL-13). La libération massive de granules comme l'EBP et la MBP est par ailleurs responsable d'une destruction tissulaire majorant le remodelage du tissu vers la fibrose.

4. Rôle des PNE dans la réaction immunitaire

Les PNE expriment de nombreux récepteurs aux pathogènes, bien que ces derniers soient en concentration moindre que dans les PNN. Ces récepteurs sont les TLR (Toll-like receptor), les NLR (Nucleotide Oligomerization Domain-Like Receptor), les RLR (Rig-like receptor) et les CLR (C-lectin like receptor).

En présentant le CMH-II, les PNE ont un rôle de cellules présentatrices d'antigène non professionnelles. Ce rôle a initialement été démontré dans l'asthme et la conjonctivite allergique. Les PNE peuvent réguler la polarisation des lymphocytes activés soit en Th 1 (par la synthèse de cytokines pro Th1), soit en Th2 (par la synthèse de cytokines pro Th2 et la suppression de polarisation Th 1 par expression d'indoleamine 2,3 dioxygénase (IDO)).

Les PNE interviennent dans le recrutement des lymphocytes T naïfs (découverte faite sur des modèles murins d'asthme), dans le maintien de l'activation des Lymphocytes T CD4+ mais aussi des lymphocytes T mémoires (modèles murins par Ko). Ils interviennent aussi en tant que cellule communiquant avec les mastocytes de façon spécifique par des régulations paracrines (leucotriènes, CXCL9, CXCL10, CCL17 et CCL22) mais aussi par contact direct permettant la synthèse mutuelle de

signaux de survie (in vitro) et les Lymphocytes B (activation via l'IL-4, rôles des PNE dans la maturation et le recrutement des lymphocytes B intra médullaire).

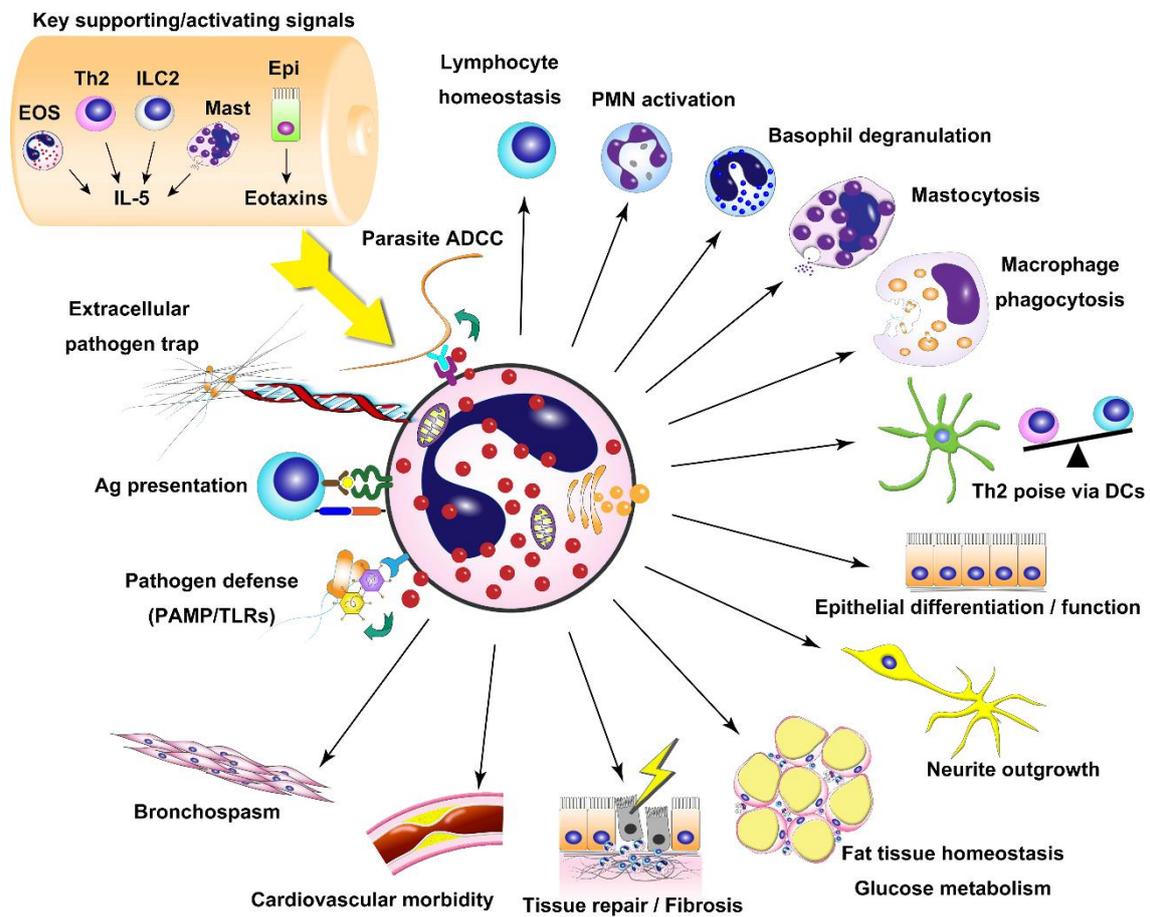


Figure 4 Les effets multimodaux des polynucléaires éosinophiles (issu de (41))

B) Rôles des éosinophiles dans la pathologie (59,60)

L'implication des PNE dans la pathologie a été rapidement montrée, tout d'abord en tant qu'agents de défense (infections parasitaires et tumeurs), puis en tant qu'agents médiateurs (vascularites, dermatoses à éosinophiles), et enfin en tant qu'agents aggravants (entéropathies, asthme, myocardites). Les principales causes d'éosinophilies sanguines sont résumées dans l'annexe 1.

1) Polymorphisme et pathologie

Le polymorphisme génétique de l'ECP est plus volontiers associé à des manifestations asthmatiques allergiques et non allergiques (61,62), mais également à une moindre cytotoxicité envers *Schistosoma mansoni* responsable d'une plus grande incidence de fibrose hépatique. La responsabilité du polymorphisme des autres protéines majeures est encore inconnue, bien qu'une responsabilité dans la rhinite allergique ait été évoquée.

2) PNE et peau

Les PNE sont très impliqués dans diverses pathologies cutanées et sont de fait un élément de diagnostic histologique essentiel par leur type, leur localisation (zone périvasculaire dans l'eczéma, entre les fibres de collagènes dans la cellulite à éosinophiles ou dans le syndrome de Wells, au niveau de l'épiderme dans le pemphigus foliacé ou au niveau du follicule pileux dans la folliculite pustuleuse éosinophile) et la présence ou non de granules ou de pièges à ADN.

Les manifestations cliniques sont protéiformes, allant de la macule, la papule, et l'urticaire jusqu'à l'érythrodermie. Le prurit est quasi constant. L'implication de l'IL-5 est prépondérante dans l'infiltration éosinophile de nombreuses pathologies. C'est également le cas dans une moindre mesure pour l'IL-3 et le GM-CSF(63,64).

Les PNE ont un rôle important dans la physiopathologie des dermatoses auto immunes, des toxidermies et des réactions allergiques (eczéma, dermatite atopique, urticaire), mais aussi dans des pathologies rares fibrosantes telles que la sclérodermie systémique, la morphee, la sclérodermie liée à la bléomycine, le syndrome myalgie-éosinophilie et le syndrome de l'huile toxique. La fascite de Schulman est une autre entité de cause inconnue marquée par la présence de plaques sclérodermiformes symétriques associé à une raideur articulaire et une hyperéosinophilie. La biopsie permet le diagnostic de certitude. Cette forme répond habituellement à une corticothérapie (65).

3) PNE et poumon (66)

Les observations des patients asthmatiques à la fin du XX^{ème} siècle mettaient en évidence une corrélation entre l'infiltration éosinophilique alvéolaire (67) puis sanguine (68) et la gravité des manifestations. Néanmoins, lors d'études effectuées sur Ko murins concernant l'IL-5 et les anti-IL-5 (le mepolizumab), l'infiltration éosinophiles diminuait de façon modérée et la clinique ne s'améliorait que dans quelques sous-groupes de patients asthmatiques. Ceci contraste avec l'effet des corticoïdes inhalés ou systémiques qui ne modifient pas le nombre de PNE mais influent sur la concentration des protéines spécifiques avec un retentissement clinique significatif (69,70).

Les mécanismes physiopathologiques font intervenir les PNE en tant que sécréteurs de granules cytotoxiques (EPO, EDN, MBP et ECP), de cytokines pro-inflammatoires, de cytokines régulatrices responsables du remodelage tissulaire, nerveux et de fibroses (cf supra). Les PNE sont aussi responsables d'un recrutement de cellules immunitaires favorisant une polarisation Th2 (figure 5).

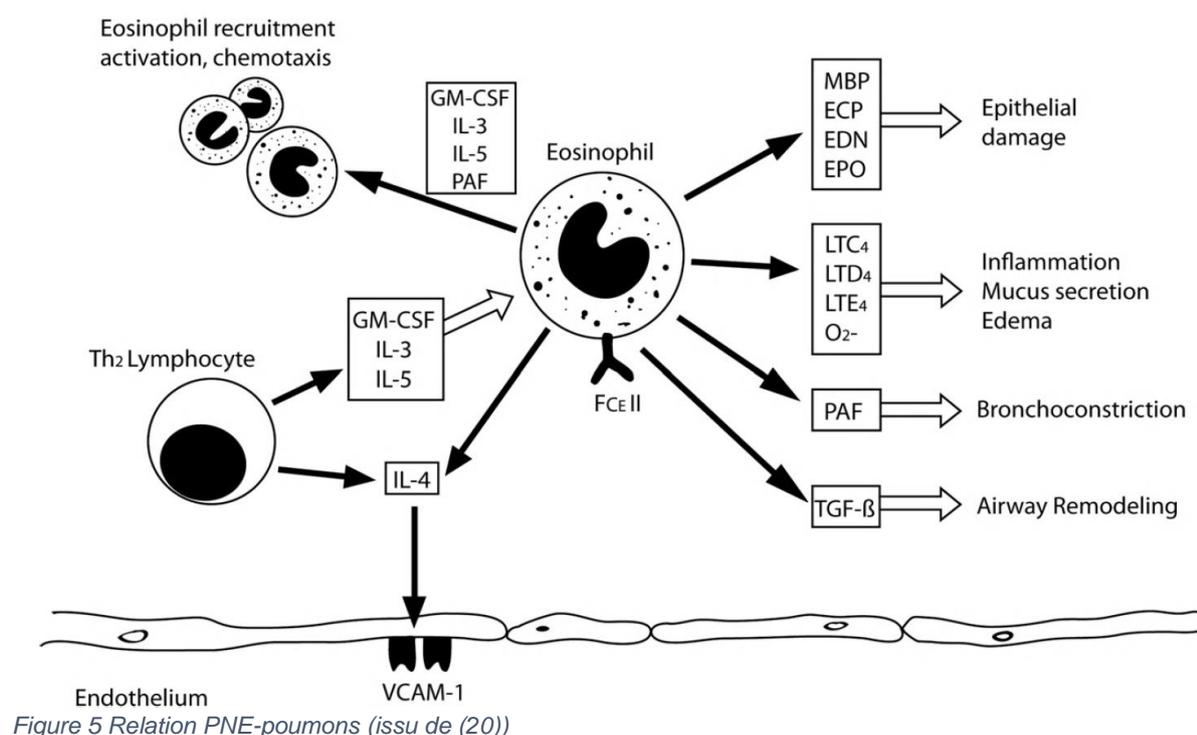


Figure 5 Relation PNE-poumons (issu de (20))

4) PNE et système nerveux central

Décrites pour la première fois en 1907 sur un patient atteint de neurosyphilis, les méningites éosinophiles regroupent un large panel de pathologies dominé par les infections neuroméningées parasitaires tropicales, *Angiostrongylus cantonensis* essentiellement, les causes médicamenteuses et néoplasiques et les syndromes hyperéosinophiliques (tableau 5)(71).

La physiopathologie est explorée sur modèle murin infecté à *A.cantonensis* et met en évidence un recrutement non spécifique de cellules inflammatoires dont celui des PNE. Ceux-ci sont responsables d'une apoptose ou d'une nécrose des astrocytes, des neurones et de la microglie parenchymateuse, avec une atteinte associée hippocampique (72,73). Une part non négligeable des manifestations cérébrales est causée par les accidents vasculaires, principalement ischémiques (cf. infra).

La clinique est peu spécifique, pouvant donner une encéphalopathie, un syndrome méningé avec ou sans fièvre, des signes de focalisation, des atteintes du système nerveux périphérique avec de véritables neuropathies mais aussi des atteintes psychiatriques (74). Les complications sont centrées sur le risque thrombo-embolique inhérent au relargage des cytokines inflammatoires et des protéines spécifiques des PNE (ECP et MBP majoritairement) (75–78).

Les possibilités thérapeutiques sont le traitement étiologique et la corticothérapie (79), ainsi que les interférons alpha ou l'hydroxyurée (80).

Tableau 2 Principales causes d'eosinophilies cérébro-méningées (issu de (71))

Parasites	Fungi
Angiostrongyliase	Coccidioidomycose
Gnathostomiase	Cryptococcose
Schistosomiase	Candidiose
Neurocysticercose	Aspergillose
Toxocarose	Histoplasmose
Bayliascaridiose	Blastomycose
Paragonomiase	Mucormycose
Trichiellose	Bactéries et virus
Hydatidose	Infection néonatale à <i>S.agalactiae</i>
Coenurose	Virus à chorioméningite lymphocytaire
Strongyloïdose	Rickettsioses
Filariose	Syphilis
Myases	Tuberculose
Maladie systémiques	Néoplasie
Polyarthrite rhumatoïde	Leucémies
maladie de Behçet	disordres myeloprolifératifs
sarcoidose	
AVC	Syndrome hypereosinophile
Médicaments	Materiel neurochirurgical
Ibuprofène	
ciprofloxacine	
gentamycine et vancomycine intrathécale	

5) PNE et système cardiovasculaire (81)

Décrite par Löeffler en 1936 puis par Davies, l'atteinte cardiaque est un facteur pronostique indépendant et important des hyperéosinophilies modérées et sévères quelle qu'en soit l'étiologie (82).

Gottdiener et al. ont décrit les trois phases clinico-histologiques de cette pathologie :

- 1) La phase nécrotique est caractérisée par l'infiltration des PNE et le relargage des protéines cytotoxiques responsables de lésions tissulaires et par l'activation secondaire des mastocytes intramyocardiques en cinq semaines. Cette phase est asymptomatique le plus souvent,
- 2) La phase thrombotique s'étend sur dix mois et se caractérise par une activation de facteurs procoagulants endothéliaux (probablement la thrombomoduline, le facteur XII

et les plaquettes) qui peuvent être responsables de formations de thrombi sur les parois ventriculaires ou de végétations.

3) La phase fibrotique, terminale et irréversible, se manifeste par une cardiomyopathie dilatée ou restrictive avec apparition d'une pathologie valvulaire associée par défaut de coaptation.

Les manifestations cliniques sont aspécifiques. Celles-ci sont, par ordre décroissant de fréquence : une dyspnée, une douleur thoracique, une toux, des palpitations et/ou des manifestations thrombo-emboliques ou coronariennes. Le diagnostic nécessite une approche multimodale, alliant l'expertise clinique et échographique à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou à la tomographie à émission de positron, et ultimement à la biopsie. Dans ce cadre, Kleinfeld et ses pairs ont proposé des critères radiologiques d'évaluation pronostique des atteintes myocardiques (83).

Des thérapeutiques spécifiques ne sont pas connues à ce jour. La prise en charge reste étiologique, associée à une corticothérapie et à une approche palliative.

Par ailleurs, les PNE peuvent être responsables d'une atteinte vasculaire par différents mécanismes (84). En premier lieu, la dégranulation en milieu endoluminal est responsable d'une souffrance endothéliale (par contact direct des protéines cationiques ou par synthèse secondaire d'espèces réactives à l'oxygène via l'EPO), ce qui entraîne une inflammation locale puis une activation de la cascade de la coagulation. Les PNE ont aussi un effet pro-coagulant par modulation de la thrombomoduline, par activation des plaquettes et par l'expression du CD40L.

Ces différents mécanismes expliquent l'association entre des hyperéosinophilies et des manifestations thromboemboliques artérielles ou veineuses de tout calibre, soit par thrombose soit par embolies d'origine cardiaque.

6) PNE et tractus digestif

Les PNE sont naturellement présents dans la lamina propria du colon et de l'intestin grêle mais ils sont absents de l'estomac, de l'épithélium et des plaques de Peyer (cf. supra).

Une multitude de pathologies faisant intervenir une infiltration de PNE dans les tissus du tube digestif a été décrite. Ces pathologies ont été classées en trois catégories. La première, appelée EGID (eosinophilic gastrointestinal disease) regroupe la colite à éosinophiles, l'entérite éosinophile, l'œsophagite éosinophile (EoE), la gastrite éosinophile et la gastroentérite à éosinophiles. Ces pathologies sont des atteintes primitives sans cause retrouvée. La deuxième catégorie correspond aux atteintes digestives secondaires aux syndromes hypereosinophiles (cf. infra).

La troisième catégorie regroupe toutes les autres causes secondaires (85). Ces pathologies ont une symptomatologie commune à type de douleurs abdominales, de dysphagie, de vomissements, de retard de croissance, de gastroparésie, d'une irritabilité voire d'une dénutrition (dont une hypoalbuminémie et/ou une anémie microcytaire). Une ascite peut être associée (86,87). Le diagnostic peut s'avérer difficile du fait de la faible spécificité des symptômes et de l'exigence d'une équipe entraînée pour effectuer l'analyse histologique (88). Les principales causes sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 Principales causes d'éosinophilies digestives

primitives	génétiques environnement allergiques
secondaires	maladies coeliaque Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin infection parasitaires ou non médicaments colites collagène et lymphocytaire syndrome hypereosinohiles reaction du greffon contre l'hôte colites auto immunes lésions néoplasiques (polype inflammatoire, tumeur myofibroblastique, carcinome, lymphome cellule T, leucémie eosinophile) atteinte radique connectivites déficience en magnésium et selenium syndrome de l'huile toxique dialyse péritonéale syndrome hyper IgE

La physiopathologie des atteintes primitives serait liée à une hypersensibilité Ig-E médiée et à médiation cellulaire comme dans la maladie cœliaque. Ces atteintes sont marquées par une hyperéosinophilie légère et sont rarement responsables d'atteintes cardiaques ou cutanées comme dans les syndromes hyperéosinophiliques. L'utilisation des corticoïdes est efficace. *A contrario*, les antis IL-5 diminuent l'infiltration éosinophilique mais n'améliorent pas la symptomatologie (figure 6).

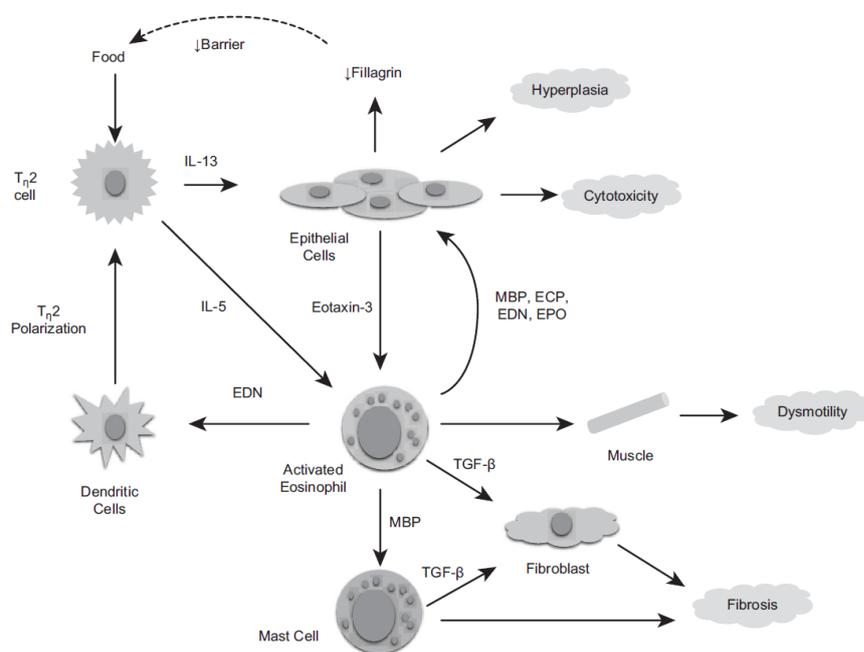


Figure 6 La réponse inflammatoire dans l'EoE (issu de 20)

En se basant sur le modèle de l'EoE, quelques travaux ont montré des modifications du transcriptome faisant intervenir jusqu'à 1% du génome humain avec une surexpression spécifique de l'éotaxine-3 et de cytokines de type Th2 (IL-3 et IL-5)(89,90).

Les caractéristiques cliniques des EGID et leurs possibilités thérapeutiques ont été détaillées dans des articles récents (91–94).

Parmi les autres pathologies digestives, on retrouve notamment la cystite éosinophile, très rare, qui évolue dans le cadre d'un syndrome hyperéosinophilique et qui se manifeste par une tuméfaction douloureuse, une hématurie et parfois une rétention chronique d'urine (95, 96). Une étiologie n'est pas connue à ce jour, mais des mutations de BRAF semblent être associées (97). Des hépatites éosinophiliques ont également été décrites (98, 99).

7) PNE et muscles

La myosite à éosinophiles comporte trois entités : la myosite focale avec fasciite à éosinophiles, la polymyosite à éosinophiles et la périmyosite à éosinophiles (100).

- La myosite focale, considérée bénigne, atteint principalement les membres inférieurs et peut mimer une thrombose veineuse profonde ou une tumeur.
- La polymyosite à éosinophiles est responsable d'une atteinte plutôt proximale des groupes musculaires, notamment ceux du cou. Elle est cliniquement indiscernable de la polymyosite idiopathique : seule la biopsie permet un diagnostic de certitude. Elle peut être associée à une atteinte organique pulmonaire ou cardiaque. Les principaux diagnostics différentiels sont les infections parasitaires, les vascularites, les syndromes hyperéosinophiliques et certaines myopathies (notamment les calpainopathies).
- La périmyosite à éosinophiles se différencie des deux précédentes atteintes par l'absence de faiblesse musculaire. En revanche, elle est souvent associée à des angioedèmes ou à des indurations sous-cutanées. Le diagnostic différentiel comprend le syndrome de l'huile toxique découvert en 1980 en Espagne (101) et le syndrome myalgie-éosinophilie causé par l'ingestion de L-tryptophane et découvert en 1981 au Mexique (102).

8) PNE et greffe

Une infiltration de PNE a été régulièrement observée dans tous les types de greffe. Elle est associée à un surrisque de rejet aigu ou chronique pour les greffes d'organe. Leur rôle est moins compris dans les greffes de cellules souches où une implication serait possible dans le rejet de greffe et la réaction du greffon contre l'hôte.

9) PNE et cancer

a) *Les mécanismes anti tumoraux*

Si la prolifération des PNE a rapidement été décrite dans les pathologies tumorales, leur rôle restait controversé. Il est apparu un aspect pronostique selon le type de tumeur. Ainsi, cette prolifération serait protectrice dans le mélanome et les cancers oraux, gastriques, colorectaux et prostatiques, mais elle serait de mauvais pronostic dans les lymphomes hodgkiniens et les tumeurs cervicales. L'étude du micro-environnement tumoral montre une infiltration des PNE différente selon la pathologie tumorale (103,104). Cette infiltration est médiée par :

- Les cytokines telles l'éotaxin-1/CCL11, l'éotaxin-2/CCL24, et RANTES/CCL5 et l'IL-5. Elles peuvent être sécrétées localement par des processus néoplasiques ou être responsables de syndromes para-néoplasiques retrouvés notamment dans les carcinomes à petites cellules du poumon ;
- Le recrutement *via* les damage-associated-molecules-pattern (DAMPs) tels que la high mobility group box 1 (HMGB1), l'IL-1 α ou l'IL-33 ;
- Par la synthèse de facteurs angiogéniques tels que le vascular endothelial growth factor (VEGF) et l'angiopoiétine 1 (ang1) ;
- Par le relargage secondaire par les mastocytes activés d'histamine et de prostaglandines 2 (PGD₂).

b) *Les proliférations clonales*

Les PNE peuvent faire partie d'une hémopathie en tant qu'agents clonaux responsables de la pathologie.

La nouvelle classification OMS des pathologies néoplasiques associées aux éosinophiles (2) comporte :

- 1) Les leucémies myéloïdes ou lymphoïdes avec éosinophilie et réarrangement de PDGFR α (FIP1L1- PDGFR α), PDGR β (ETV6- PDGR β), FGFR1 ou présence du transcrit PCM1-JAK2 ;
- 2) La leucémie éosinophile chronique autres ou non spécifiée (CEL-NOS) ;
- 3) Les syndromes hyperéosinophiliques.

10) PNE et déficit immunitaire

Une hyperéosinophilie peut être observée dans différents déficits immunitaires à des taux importants ou modestes. Une revue de littérature (105) proposait une classification de ces déficits immunitaires primitifs. Un tableau récapitulatif est proposé en annexe 2. Les déficits immunitaires comportant une hyperéosinophilie majeure sont :

- Le syndrome d'Omenn (OS), par mutation de RAG(1) ou RAG(2), est responsable d'une atteinte cutanée sévère, d'une hépatosplénomégalie et d'infections répétées à staphylocoque.
- Le déficit en ZAP70, autre déficit immun combiné sévère, de forme similaire au OS, est responsable dans la petite enfance d'infections opportunistes à *Pneumocystis jirovecii*, à CMV et à *Candida*.
- Le syndrome de Wiskott-Aldrich
- Le déficit en STAT1
- Le syndrome hyper IgE, caractérisé par une prédisposition aux infections virales, aux infections des sinus et des poumons, à une atopie sévère, à une auto immunité et à des pathologies malignes dans sa forme dominante (déficit en STAT3) ou récessive (déficit en DOCK 8).
- Le déficit en PGM3
- Le syndrome de dérégulation immunitaire avec poly-endocrinopathie et entéropathie liée à l'X (IPEX).
- Le déficit en HLA de classe II.
- Le syndrome de Netherton associant une ichtyose, un trichorrexis et une atopie sévère.

C) Les syndromes hyperéosinophiliques (HES)

Ils ont été décrits pour la première fois en 1968 par Hardy et Anderson (106), mais ce fut Chusid et ses pairs (107) qui proposèrent en 1975 des critères cliniques et biologiques pour le diagnostic.

Ces critères étaient :

- 1) Une hyperéosinophilie persistante supérieure à $1500/\text{mm}^3$
- 2) Durant au moins 6 mois (sauf décès avant)
- 3) Sans étiologie retrouvée
- 4) Avec la preuve de l'infiltration d'un organe par les PNE associée à une atteinte fonctionnelle terminale.

Ces critères ont été revus de façon collégiale en 2011 après plusieurs essais dans différentes spécialités (tableau 1) (108,109). En raison de la grande hétérogénéité de ces patients, différents sous-types ont été identifiés (figure 7) :

- 1) Les hyperéosinophilies familiales
- 2) Les hyperéosinophilies de signification indéterminée
- 3) Les hyperéosinophilies néoplasiques (clonales)
- 4) Les hyperéosinophilies réactionnelles (secondaires) d'origine cytokinique, comprenant le syndrome hyperéosinophilique lymphoïde et les hyperéosinophilies de chevauchement
- 5) Les hyperéosinophilies idiopathiques

Tableau 4 Critères diagnostiques et sous-types associés des hyperéosinophilies sanguines et tissulaires

PNE: polynucléaire éosinophile ; HE_{FA} : hyperéosinophilie familiale ; HE_{US} : hyperéosinophilie de signification indéterminée ; HE_N : hyperéosinophilie néoplasique (clonale) ; HE_R : hyperéosinophilie réactionnelle (secondaire) ; HE_I : hyperéosinophilie idiopathique . Adapté de Kahn et al.(109)

Terme	Définitions et critères	Sous-type
Eosinophilie	PNE > 0,5x10 ⁹ G/L dans le sang	HE _{FA}
Hyperéosinophilie	PNE > 1,5x10 ⁹ G/L dans le sang à deux reprises dans un intervalle de 1 mois	HE _{US}
	ou	
	Hyperéosinophilie tissulaire dont: 1) le pourcentage de PNE dans la moelle osseuse est supérieur à 20 % 2) l'histologie est en faveur d'une infiltration importante de PNE 3) des protéines spécifiques de granules de PNE sont présentes	HE _N HE _R
Syndrome hyperéosinophilique	1) PNE > 1,5 G/L dans le sang et	HES _I
	2) atteinte d'organe et/ou dysfonction attribuable à une infiltration de PNE et	HES _N
	3) exclusion d'autres causes	HES _R
Pathologie d'organe associée à une hyperéosinophilie	1) PNE > 1,5 G/L dans le sang et 2) atteinte d'un seul organe	

L'évaluation du taux de PNE sanguin et tissulaire, les granules, le développement des outils permettant de mettre en évidence l'expression des récepteurs cellulaires ou solubles et l'approche génomique ou protéomique permettent aujourd'hui d'affirmer et d'affiner le diagnostic (110). Les manifestations cliniques sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 Manifestations cliniques des syndromes hyperéosinophiliques (111)

General characteristic clinical features of hypereosinophilic syndrome	
Organ system (% frequency)	Potential specific findings
Hematologic (100%)	Eosinophilia (100%) Anemia Thrombocytosis Thrombocytopenia
Cardiovascular (58%)	Lymphadenopathy Endomyocardial damage/necrosis Intramural thrombi Endomyocardial fibrosis Congestive heart failure
Cutaneous (56%)	Urticaria/angioedema Erythematous pruritic papules and nodules
Neurologic (54%)	Primary generalized central nervous system dysfunction Peripheral neuropathy Thromboembolic neurologic phenomena
Pulmonary (49%)	Nonproductive cough Nonspecific infiltrates Pulmonary fibrosis
Spleen (43%)	Splenomegaly Hypersplenism
Liver (30%)	Chronic active hepatitis Hepatic vein obstruction/Budd-Chiari syndrome
Gastrointestinal (23%)	Esophagitis Gastroenteritis Colitis
Ocular (23%)	Choroidal abnormalities Blurry vision

La thérapeutique repose essentiellement sur la corticothérapie. Néanmoins, une réponse variable peut être attendue selon le sous-type identifié (112).

1) [Les hyperéosinophilies familiales \(OMIM 131400\)](#)

Identifiées en 1950 par plusieurs case-report, ces atteintes sont caractérisées par une hyperéosinophilie modérée à sévère paucisymptomatique (113), probablement par dérèglement cytokinique (essentiellement l'IL-5). Les études génétiques ont ciblé la région en cause en 5q31-33 mais aucune anomalie n'a pu être mise en évidence à ce jour (114). Quelques formes génétiques à déclaration en âge pédiatrique ont pu être mises en évidence par gain de fonction de STAT5b (115) ou de JAK1 (116).

2) Les hyperéosinophilies de signification indéterminée

Cette entité regroupe les patients ayant une hyperéosinophilie non symptomatique et d'évolution imprévisible ne répondant pas aux autres catégories.

3) Les hyperéosinophilies lymphoïdes

Ce groupe est caractérisé par la prolifération clonale et/ou aberrante de lymphocytes T responsables d'une sécrétion inappropriée de cytokines stimulant l'éosinopoïèse et le recrutement des PNE, telles que l'IL-5, l'IL-2, l'IFN- γ , l'IL-4 et l'IL-13.

Les populations lymphocytaires clonales peuvent être identifiées par cytométrie de flux. A ce jour, trois phénotypes sont classiquement admis :

- L_T CD3⁻CD4⁺
- L_T CD3⁺CD4⁻CD8⁻TCR α/β
- L_T CD3⁺CD4⁺CD7^{dim/-}

Il est possible de conforter le diagnostic en recherchant des marqueurs de clonalité T. Une anomalie de type FIP1L1-PDGFR α et des autres caractéristiques d'une éosinophilie clonale doivent être systématiquement écartées.

4) Les hyperéosinophilies myéloïdes

Il s'agit d'une prolifération néoplasique de précurseurs d'éléments figurés du sang où les PNE peuvent être mis en cause de façon primitive ou réactionnelle.

La première anomalie génétique identifiée était la délétion en 4q12 associant FIP1L1 à la tyrosine kinase PDGFR α responsable d'une différenciation des érythrocytes et des polynucléaires neutrophiles en polynucléaires éosinophiles (OMIM 607685). Depuis, de nombreuses autres anomalies ont été identifiées telles que la mutation de ETV6- PDGR β , de JAK2, de D816V kit ou encore le syndrome 5q-. La

recherche d'une atteinte clonale peut être étayée par le dosage de la vitamine B12 ou de la tryptase sérique.

Cette forme clinique est souvent la plus sévère et est toujours corticorésistante. L'utilisation de l'imatinib (un inhibiteur des tyrosines kinases) dans cette pathologie a permis d'améliorer le pronostic permettant de surcroît la découverte du transcrite de fusion FIP1L1-PDGFR α . Il existe une résistance attendue aux corticoïdes. Des alternatives par l'imatinib, l'hydroxyurée, l'interféron α , les anti-IL-5 ou la vincristine ont été essayées mais n'ont pas donné lieu à des recommandations précises d'utilisation. Dans les formes très sévère, une allogreffe de moelle osseuse non myélo-ablative peut être envisagée mais sans données actuelles solides (117).

5) Les hyperéosinophilies de chevauchement

Il s'agit des formes avec atteinte unique d'organe associée à une hyperéosinophilie circulante. Elles correspondent aux entités décrites dans la 2ème partie.

6) Les syndromes hyperéosinophiliques idiopathiques

Cette entité regroupe l'ensemble des formes ne correspondant pas aux autres catégories. Ce groupe reste hétérogène avec un phénotype clinique étendu. Les principales manifestations sont, par ordre décroissant de fréquence : cutanées, pulmonaires, digestives, neurologiques, cardiaques et lymphoïdes.

La thérapeutique de première intention est la corticothérapie avec une efficacité inégale selon les patients. L'imatinib peut être utilisé dans les formes corticorésistantes mais son utilisation est beaucoup moins efficace que dans les formes FIP1L1-PDGFR α . De nombreuses autres thérapeutiques ont été essayées.

7) Les syndromes hyperéosinophiliques associés

Il s'agit des formes dans lesquelles l'hyperéosinophilie s'intègre dans un autre cadre pathologique. Ce sont : le syndrome de Churg et Strauss, le syndrome de Gleich, la mastocytose systémique ou les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin.

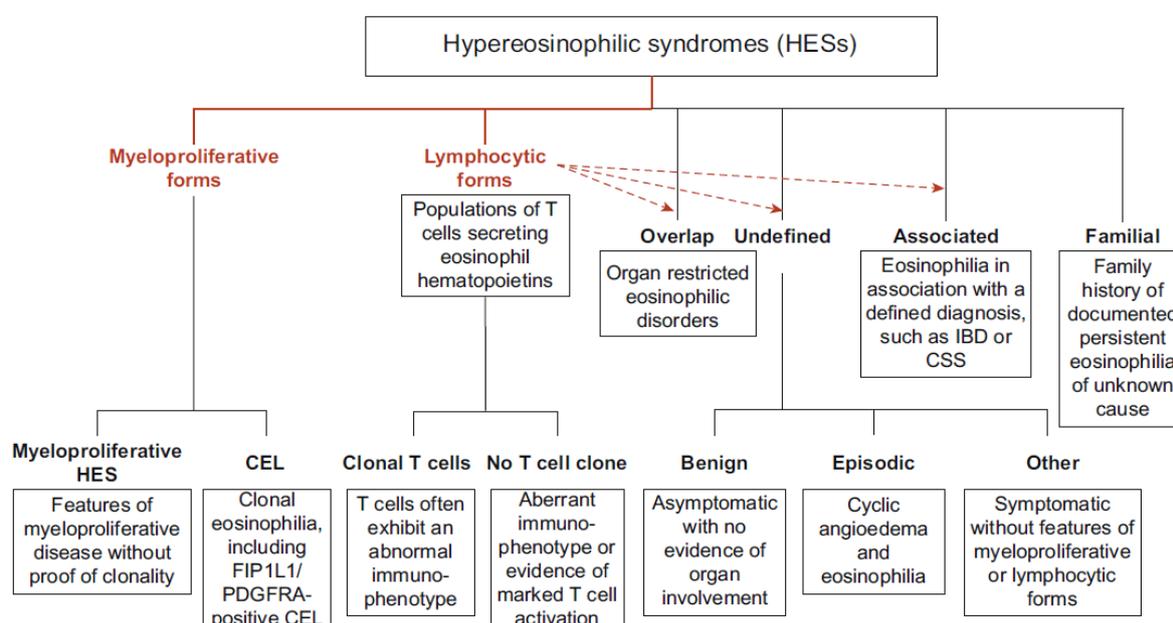


Figure 7 Classification des syndromes hyperéosinophiliques (issu de (20))

D) Le centre de Référence National des Syndromes Hyperéosinophiliques (CEREO)

Le Réseau Eosinophile (118) est un réseau national de spécialistes impliqués dans le diagnostic et la prise en charge des Syndromes Hyperéosinophiliques ou « SHE ».

Depuis sa labellisation en 2017, le CEREO (centre de référence maladies rares pour les Syndromes Hyperéosinophiliques) devient le cœur du Réseau Eosinophile. Il est constitué :

- D'un centre coordonnateur dans le service de médecine interne de l'Hôpital Foch à Suresnes, sous la responsabilité du Professeur Jean-Emmanuel Kahn et du docteur Mathieu Gros.
- D'un centre constitutif au sein du service de médecine interne et d'immunologie clinique du CHU de Lille, sous la responsabilité du docteur Guillaume Lefèvre et du docteur Nicolas Etienne. Le centre de Lille est le centre référent pour la pédiatrie sous la responsabilité du docteur Abou Chahla.
- De cinq centres de compétences situés dans les services de médecine interne – immunologie clinique des CHU de Strasbourg (Pr Martin), Bordeaux (Pr Viallard), Marseille La Timone (Pr Schleinitz), Nantes (Pr Hamidou) et du CH d'Annecy (Dr Morati-Hafsaoui).

Les laboratoires experts dans les explorations des SHE sont le laboratoire d'immunologie (Dr Guillaume Lefèvre), le laboratoire d'hématologie (Pr Claude Preudhomme) et le laboratoire de pathologie (Pr Marie-Christine Copin) du CHRU de Lille.

Dans le cadre du centre de référence, tous les patients évalués pour une hyperéosinophilie sont inclus dans une base de données consultative, permettant la constitution d'une cohorte française.

III. ETUDE DESCRIPTIVE DES HYPEREOSINOPHILIES MODEREES A SEVERE DANS LE NORD PAS DE CALAIS CHEZ LES PATIENTS DE MOIS DE 18 ANS

L'objectif de ce travail était d'étudier et de décrire les caractéristiques des hyperéosinophilies chez l'enfant à partir de la cohorte créée par le CEREO. *In fine*, ont été retenus tous les patients en âge pédiatrique du Nord-Pas-de-Calais pour lesquels une exploration était demandée. Ces données étaient ensuite comparées aux données de la littérature pédiatrique et adulte tant en termes de clinique que de réponse au traitement et d'évolution.

1) Matériel et méthode

Critères d'inclusion :

- Tous les patients inclus dans la base de données du CEREO entre 2004 et 2018
- Ayant une hyperéosinophilie sanguine modérée à sévère
- Découverte en âge pédiatrique (moins de 18 ans)
- Suivie dans un centre hospitalier du Nord-Pas-de-Calais.

Ces données ont été colligées en utilisant les logiciels de gestion de courrier des établissements et en vérifiant les données dans les dossiers quand cela était possible.

Les données colligées étaient :

a) Avant le diagnostic :

- Antécédents personnels dont greffe, mucoviscidose, mastocytose, infections parasitaires ou non, atopie, voyages, médicaments pris au long cours (sur une période supérieure à un mois et référencés dans les courriers)
- Antécédents familiaux

b) Au diagnostic :

- Données cliniques : principal symptôme, état général évalué à postériori selon le score de Lansky, caractéristiques de l'examen clinique par appareil.
- Résultats des examens complémentaires spécifiques avec présence d'un infiltrat tissulaire documenté à PNE, caractéristiques des échographies ou des IRM cardiaques.
- Données biologiques : taux de PNE maximal atteint et cinétique du taux de PNE. A cela s'ajoute : la présence ou non d'autres anomalies à la numération formule sanguine, la présence ou non de stigmates d'auto-immunité, le dosage de la vitamine B12 et de la tryptase sérique, les anomalies du dosage pondéral des immunoglobulines, la valeur maximale des IgE, les caractéristiques de l'immunophénotypage lymphocytaire avec recherche d'argument pour une clonalité lymphocytaire T, les caractéristiques du myélogramme.
- Données génétiques acquises : caryotype sanguin ou médullaire, recherche du transcrit FIP1L1-PDGFR α et de JAK2-V617F, résultats d'un éventuel panel NGS (Next-Generation Sequencing).

c) Lors de la prise en charge :

- Le diagnostic retenu
- Les différentes lignes de traitements spécifiques réalisés
- La présence ou non d'un traitement antiparasitaire et son identification
- L'évolution et son délai
- Le taux résiduel de PNE

Les données étaient exprimées en pourcentage pour les variables qualitatives, binaires ou nominales. Pour les variables continues, les résultats étaient exprimés en moyennes avec leurs écart-types ou en médianes avec les extrêmes selon les effectifs.

2) Résultats

a) Description de la population (tableaux 6 et 7)

Au total, de l'année 2004 à l'année 2018, 36 patients étaient inclus, dont 72,2% de garçons. La moyenne d'âge était de 9.3 ans, avec un écart type de 6.4 ans. La médiane était de 8.8 ans (0.5/17.9 ans).

L'analyse des données concernant les antécédents montrait :

- La présence d'une pathologie digestive préalable dans 8 cas sur 36 (22,2%), avec 4 patients suivis pour un reflux gastro-œsophagien, 2 pour des diarrhées chroniques et un pour des troubles alimentaires et un retard de croissance staturopondéral.
- La présence d'une pathologie respiratoire dans 16,6% des cas avec 5 patients asthmatiques. Le dernier cas était celui d'une dyskinésie ciliaire.
- Les antécédents dermatologiques comportaient : des patients suivis pour une dermatite atopique ou de l'eczéma (2 patients) ou des manifestations urticariennes (un patient).
- Les maladies génétiques recensées étaient : une mucoviscidose, un syndrome de Di George, une maladie de Willebrandt de type II, ainsi qu'un syndrome de TATTON-BROWN-RAHMAN sur mutation DNMT3A pour une patiente.
- Les antécédents urologiques regroupaient une cryptorchidie et une dysplasie rénale.
- Une patiente était suivie pour un lupus érythémateux disséminé.

L'analyse des données pharmacologiques retrouvait les notions suivantes :

14 patients (38%) recevaient un traitement au moment du diagnostic ou dans les 6 mois précédant ce diagnostic. Quatre de ces patients recevaient un traitement potentiellement pourvoyeur d'éosinophilie dont des céphalosporines (effet indésirable annoncé fréquent), des antagonistes de l'angiotensine II (peu fréquent) et des

antituberculeux (fréquence indéterminée). Aucune déclaration de pharmacovigilance n'était retrouvée dans les dossiers.

Parmi les antécédents familiaux étaient notés : 12 apparentés atteints d'atopie (asthme, eczéma ou dermatite atopique), 2 apparentés suivis pour un cancer de découverte en âge adulte (cancers du foie et du sein) et 6 suivis pour une pathologie autoimmune (diabète de type 1, thyroïdite autoimmune, maladie cœliaque, maladie de Crohn et hépatite autoimmune).

Un patient avait voyagé en Russie, un en Algérie et un était originaire de Guinée.

Aucun cas de consanguinité n'était recensé dans ce recueil.

Tableau 6 Description de la population et antécédents

	n (%)
Nombre de patients	36 (100,0)
Âge (année)	
< 2 ans	9 (25,0)
2-15 ans	19 (55,5)
> 15 ans	7 (19,4)
Prématurité	3 (8,3)
Sexe	
Masculin ?	
Féminin	10 (27,7)
Antécédents	
Génétiques	4 (11,1)
Manifestation respiratoire seule	4 (11,1)
Manifestation dermatologique seule	2 (5,6)
Manifestations respiratoires et dermatologiques	1 (2,7)
Manifestation cardiaque	1 (2,7)
Manifestation digestive	8 (22,2)
Manifestation rhumatologique	2 (5,6)
Manifestation urologique	2 (5,6)
Infections documentées avant l'apparition de l'hyperéosinophilie	
Bactérienne	7 (19,4)
Virale	8 (22,2)
Parasitaire	7 (19,4)
Traitement	
Connu à risque d'hyperéosinophilie	4 (11,1)
Autres:	10 (27,7)

b) Atteintes cliniques au diagnostic (figure 8)

Le mode de découverte des hyperéosinophilies était :

- Fortuit chez 9 patients
- Dans le cadre d'un suivi d'asthme sévère chez 7 patients
- Sur un bilan de douleurs abdominales aiguës ou chroniques chez 9 patients
- Devant une manifestation cutanée chez 4 patients (dont 3 ayant des manifestations de type dermatite atopique, un cas ayant présenté des pétéchies).

Le score de Lansky évaluant l'état général des patients était de :

- 100 pour vingt-huit patients
- 90 pour un patient
- 80 pour deux patients
- 70 pour trois patients
- 50 pour deux patients

Les différentes atteintes cliniques associées à l'hyperéosinophilie et présentes au moment du diagnostic sont résumées dans la figure 8.

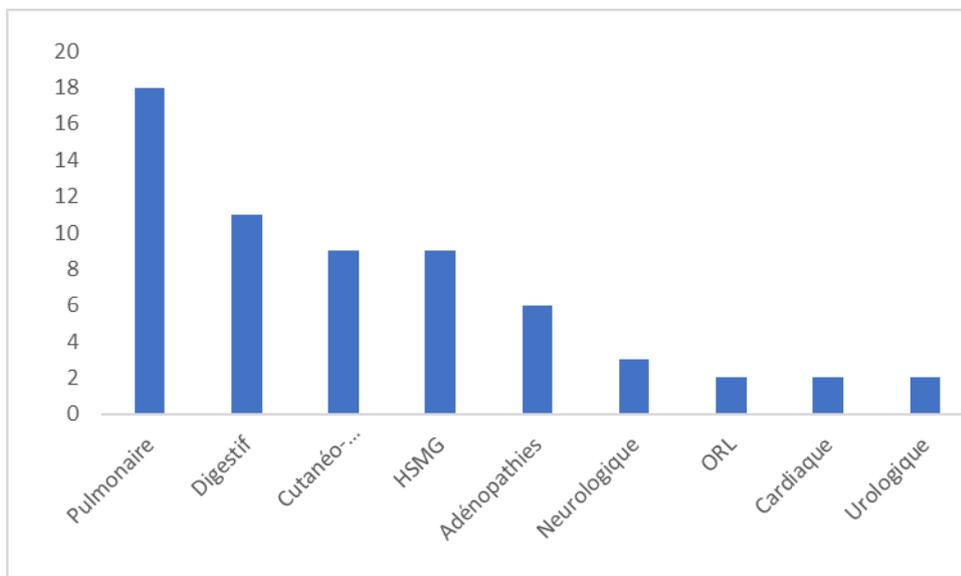


Figure 8 Principales atteintes au diagnostic. HSMG : hépatosplénomégalie, ORL : atteintes oto-rhino-laryngologiques.

Tableau 7 Caractéristiques cliniques des patients

ID	sexe	âge diagnostique	Antécédents	circonstance de découverte	Manifestation cliniques associées	Infiltration tissulaire	traitement	Diagnostic retenu
1	M	17,5	scarbut, tuberculose, bilharziose	tuberculose	Hépatomégalie, diarrhées, gastrite, vomissements, eczéma	NR	corticostéroïde + ivermectine et bithridole x2	iatrogène
2	M	7,4	non	adénopathie	non	NR	flubendazole	Parasitose
3	M	7,6	urticaire récidivante, oesophagite, giardiose	douleurs abdominales	urticaire	NR	albendazole puis ivermectine	Aucun
4	F	10,0	Lupus érythémateux aigu disséminé	fortuite	astrie, œdème palpébral récidivant, eczéma adénopathie, asthme	NR	corticostéroïde	Lupus
5	M	2,0	non	douleurs abdominales	Cystite, uropathie obstructive	vessie : très nombreux PNE	corticostéroïde + ivermectine	Cystite éosinophile
6	M	9,0	non	douleurs abdominales	diarrhées, ballonnements	NR	non	Aucun
7	F	15,0	asthme	asthme	asthme sévère	22% de PNE dans le LBA	Corticostéroïde, trailikimab, omalizumab, mepolizumab	Aucun
8	M	1,0	non	fortuite	hépatosplénomégalie	NR	Corticostéroïde IFN α	SHE idiopathique
9	M	1,0	eczéma, asthme	adénopathie, dermatite atopique	hépatomégalie, asthme allergique	NR	corticostéroïde	dermatite atopique sévère
10	M	2,6	diarrhée chronique	Diarrhée, eczéma	non	NR	fluvernal et stromectol	allergie
11	M	14,0	asthme	fortuite	asthme sévère	NR	albendazole	Asthme hypereosinophile
12	M	2,0	prématurité 35SA, Langotrachéomalacie, dyskinésie bronchique, hydronéphrose droite, RGO, splénomégalie	fièvre, hépatosplénomégalie	asthme sévère	NR	flubendazole	Aucun
13	F	0,5	prématurité 28,5 SA, HIV III, dérivation sous-galéale	dermatite atopique	non	NR	ivermectine	dermatite atopique sévère
14	M	17,0	Asthme, eczéma	fièvre	tox	NR	albendazole	asthme
15	M	7,9	prématurité 35 SA, Asthme	adénopathie biliaire compressive	asthme	Infiltration poumon droit de PNE	albendazole	Aucun
16	F	1,2	reflux gastro oesophagien, maux de gorge, bronchite	Bronchite adénopathies, hépatosplénomégalie	modification du comportement	Mélogramme : 58% PNE	corticostéroïde, interféron	SHE idiopathique
17	M	1,0	RCU 38 SA, hyperinsulinisme, asthme	fortuite	xérose cutanée, asthme	NR	albendazole et flubendazole	Aucun
18	F	15,0	retard staturo pondéral, trouble du comportement alimentaire, eczéma, asthme, oxyurose	douleurs abdominales	urticaire, livedo, purit, tox, diarrhées	NR	flubendazole/ivermectine	SHE idiopathique
19	M	8,8	non	douleurs abdominales	diarrhées, flush et urticaire	oesophage : plus de 250 PNE/ champ	metronidazole	gastro entérie éosinophile
20	M	18,0	syndrome de Stilling Duane, testicule unique, oxyurose	fortuite	non	Infiltration de PNE dans le lobe moyen	albendazole et flubendazole	oxyurose
21	F	12,0	oxyurose	asthme	asthme sévère	NR	flubendazole	asthme
22	F	14,0	kyste ter arc branchial	asthme et polyposse nasale	asthme sévère	13% de PNE dans le LBA	non	asthme et polyposse hyperéosinophile
23	M	17,0	non	polyposse, asthme	asthme sévère	NR	corticostéroïde	Asthme hyperéosinophile / Chung Strauss
24	M	15,9	non	Asthme	non	NR	corticostéroïde et albendazole	SHE idiopathique
25	F	6,5	Maladie de Willebrand type II, asthme	asthme	non	1% de PNE dans le LBA	albendazole	asthme
26	F	2,9	Hémie inguinale, retard des acquisitions, toxoplasmose	pétéchies	hépatomégalie et cytolysé à 10 N, fibrose endomyocardique	NR	corticostéroïde, rituximab, coumadine et ivermectine	Syndrome RALD
27	M	4,0	Micoviscidose, reflux gastro oesophagien	fortuite	diarrhées, vomissements, hépatomégalie	LBA négatif	corticostéroïde et albendazole	ABPA
28	M	4,0	Syndrôme de Di Georges, dysplasie rénale droite, VDDI, sténose pulmonaire	fortuite	hépatomégalie	NR	albendazole et flubendazole	Aucun
29	M	12,0	non	PTAI	Splénomégalie, adénopathie cervicale, xérose cutanée, lésion hyperkératosique, nodule du siège	3% de PNE dans le LBA	immunoglobuline, albendazole et flubendazole	DCV / granulomatoses, HE réactionnelle
30	M	4,0	RGO, oesophagite grade I, constipation	fortuite	non	NR	albendazole	oesophagite éosinophile
31	M	17,4	Douleur abdominales, céphalées, fièvre, diarrhées moitrées, douleurs rachidiennes	douleur abdominales, ascite	non	Infiltration colique et duodénale importante, ascite	flubendazole et metronidazole	Parasitose
32	M	16,0	appendicite	fortuite	non	NR	albendazole	Aucun
33	M	2,0	végétations	asthme	non	NR	albendazole et flubendazole	Aucun
34	M	3,8	non	œdème périmée et polyadénopathie	non	non	albendazole	Aucun
35	F	1,1	poly allergie alimentaire,	douleurs abdominales, diarrhées	eczéma	Infiltration tissulaire oesophagienne, gastrique coecale et colique	corticostéroïde, mepolizumab et flubendazole	gastro entérie éosinophile
36	M	5,0	non	brulures mictionnelles, eczéma	douleurs abdominales	11% PNE dans les urines	corticostéroïde séquentielle	cystite éosinophile

Voici le détail des manifestations cliniques présentes au moment du diagnostic d'hyperéosinophilie et retrouvées dans le dossier des patients.

Parmi les atteintes pulmonaires (n=18), étaient notées des manifestations de type asthmatiques chez 13 patients, des pleurésies récidivantes chez un patient, une bronchopathie non déterminée chez un patient et des manifestations respiratoires aspécifiques à type de toux ou de dyspnée chez 3 patients.

Les atteintes cutanées (n= 9) comprenaient des atteintes à type de dermatite atopique, d'eczéma chez 5 patients, de manifestations urticariennes chez 3 patients et de kératose pilaire chez un patient.

Les atteintes digestives (n=11) étaient marquées par des douleurs abdominales (8 patients), des diarrhées (6 patients), des vomissements (2 patients) et de l'ascite (2 patients). Les diagnostics finaux étaient : un syndrome hyperéosinophilique, une gastroentérite à éosinophiles, une parasitose non documentée, une aspergillose bronchopulmonaire allergique et une allergie alimentaire. Les autres cas n'avaient pas de diagnostic posé au terme du suivi.

Une hépatomégalie associée à une splénomégalie était notée chez 3 patients parmi lesquels deux présentaient un syndrome myéloprolifératif avec des adénopathies multiples survenant à un jeune âge (1 et 1,2 ans). Une hépatomégalie seule étaient notée chez quatre patients et une hépatomégalie associée à d'autres manifestations digestives était remarquée chez 2 patients. Aucun patient n'avait de splénomégalie isolée.

Six patients avaient au moins une adénopathie au diagnostic, laquelle était majoritairement cervicale.

Deux patients présentaient un tableau d'insuffisance rénale obstructive faisant découvrir une vessie pseudo-tumorale conduisant au diagnostic de cystite éosinophile.

Les atteintes cardiaques se manifestaient par la découverte de thrombi endocavitaires avec fibrose responsable d'une insuffisance cardiaque globale typique des atteintes liées aux hyperéosinophilies chez une patiente dans un contexte syndromique (syndrome de TATTON-BROWN-RAHMAN) et par des péricardites à répétition chez une patiente dans un contexte de lupus.

Les manifestations neurologiques regroupaient des céphalées non étiquetées pour un patient, une ataxie avec retard psychomoteur dans un contexte syndromique chez une patiente et une modification du comportement chez un troisième patient.

Aucune atteinte rénale primitive ou vasculaire n'était rapportée au diagnostic et durant le suivi de ces patients.

c) Caractéristiques biologiques (tableau 7 et 8)

○ *Anomalies hématologiques*

Parmi les patients inclus, tous avaient un taux élevé de PNE (de plus de 0,5 G/L). Quatre patients (11,7%) avaient une atteinte d'une autre lignée sanguine (une thrombocytose probablement sur carence martiale, une hyperlymphocytose, une thrombopénie légère). Trois Patients avaient une thrombopénie autoimmune dont un dans le cadre d'un syndrome d'EVANS. Six patients (33,3%) avaient des stigmates d'autoimmunité non spécifique (anticorps antinucléaires et présence d'anticorps anti-cytoplasme des PNN à taux significatifs).

○ *Autres anomalies biologiques recherchées dans le cadre d'un SHE*

Le taux d'IgE était supérieur à 150 UI/L dans 47% des cas (médiane : 309 UI/L ; valeur minimale 2/ valeur maximale : 7200 UI/L). La tryptase était dosée dans 66,7% des cas (3,65 ; 1,30/22,6) avec deux cas de valeurs supérieures à 11,4 µg/mL (12.1 et 22.6). L'immunophénotypage lymphocytaire ne montrait pas de population anormale chez l'ensemble des patient étudiés mais 11,7 % des patients avaient des anomalies non spécifiques (population double négative, CD3-, CD4-, CD8+ exprimant le TCR gamma delta, lymphopénies B et T). Un patient avait des marqueurs de clonalité T en biologie moléculaire.

Tableau 8 Principales caractéristiques biologiques des patients au diagnostic

	Anormaux (%)	n réalisés
Hyperéosinophilie	36 (100,0)	36
Autres lignées atteintes	4 (11,7)	36
Auto immunité	6 (31,5)	19
Tryptase	2 (7,7)	26
IgE totales	18 (58,1)	31
Autres Immunoglobulines	6 (27,3)	22
Immunophénotypage lymphocytaire	0 (0,0)	35
Clonalité T	1 (3,1)	32

Parmi les analyses secondaires effectuées, le dosage de la vitamine B12 était réalisé dans 29% des cas et donnait 30% de résultats anormaux (0,33 ; 0,20/1,17). Un myélogramme était réalisé chez 10 patients (29.4%), montrant dans 30% des cas une augmentation non clonale de polynucléaires éosinophiles matures sans autres anomalies cytologiques. La recherche des marqueurs génétiques FIP1L1-PDGFR et JAK2-V617F était réalisée dans 79% et 9 % des cas respectivement. Aucun des patients évalués pour ces tests ne présentait ces marqueurs génétiques. Une NGS était réalisée chez un patient, ne montrant pas d'anomalie spécifique.

Tableau 9 Résultats des analyses hématologique et génétiques. NGS : next generation sequencing

	Réalisé (%)	Anormaux (%)
Myélogramme	10 (29,4)	3 (33,3)
JAK2V617F	3 (8,8)	0 (0,0)
FIP1L1-PDGFR	30 (83,3)	0 (0,0)
Caryotype médullaire	3 (8,8)	0 (0,0)
NGS	1 (2,9)	0 (0,0)
Dosage de la vitamine B12	12 (33,3)	5 (50,0)

Tableau 10 Caractéristiques biologiques des patients. M : masculin, F : féminin, NR : non réalisé.

ID	sexe	âge diagnostique	PNE au diagnostique	PNE max	B12	tryptase	IgE totale
1	M	17.50	1160	1900	NR	3.5	NR
2	M	7.36	1700	2500	NR	3.7	NR
3	M	7.56	1637	5000	NR	2.1	1275
4	F	10.00	400	1400	NR	NR	NR
5	M	2.00	2800	2800	NR	6.6	35.5
6	M	9.00	1500	1500	NR	NR	NR
7	F	15.00	200	900	NR	1.3	NR
8	M	1.00	175130	180 000	NR	NR	4.7
9	M	1.00	7000	7000	NR	NR	7200
10	M	2.59	2550	2500	NR	NR	NR
11	M	14.00	1000	4000	0.3	4.7	4306
12	M	2.00	2000	5000	NR	3.6	236
13	F	0.51	1500	5 000	0.7	22.6	6.32
14	M	17.00	800	1100	normal	3.1	329
15	M	7.87	0	2000	NR	NR	32
16	F	1.20	52300	52 300	NR	2.5	79
17	M	1.00	3114	3114	NR	4.1	512
18	F	15.00	800	2800	NR	4	298
19	M	8.83	200	1700	normal	2.3	54
20	M	18.00	380	1000	0.3	3.3	475
21	F	12.00	1700	1800	NR	NR	5000
22	F	13.99	2500	2300	NR	3.2	38.8
23	M	17.00	2300	2500	NR	3.5	106
24	M	15.90	3800	4000	0.2	6.1	NR
25	F	6.54	2200	2500	NR	NR	2102
26	F	2.85	2800	2000	NR	NR	74
27	M	4.00	4500	4500	0.8	4.2	762
28	M	4.00	1100	2500	NR	NR	321
29	M	12.00	2200	1700	0.7	12.1	2
30	M	4.00	1200	8200	1.17	3.1	285
31	M	17.39	1112	8080	NR	NR	449
32	M	16.00	2548	7080	NR	4,2	1577
33	M	2.00	1910	1770	NR	5.5	NR
34	M	3.82	430	26000	0.8	4.8	1005
35	F	1.00	1200	8700	0.10	4,7	1267.00
36	M	5.00	200	1300	NR	NR	83.00

d) Traitements proposés (tableau 9)

36% des patients recevaient un traitement spécifique du SHE et une majorité d'entre eux (80%) était traité par corticothérapie seule ou en association. Les doses étaient de 0,5 à 1 mg/kg/j. Parmi ces patients, un traitement par interféron alpha était associé chez deux patients, une patiente était incluse dans un protocole thérapeutique par tralikinumab (anti IL-13) et une patiente recevait des injections de rituximab (anti CD-20) dans le cadre d'un traitement pour un syndrome d'EVANS. Deux patients recevaient des injections de mepolizumab dans le cadre d'un protocole de recherche sur les SHE. Trois patients recevaient un traitement par Omalizumab (anti IgE) dans le cas de protocoles thérapeutiques pour asthme sévère. Un patient recevait des injections d'immunoglobulines intraveineuses pour traitement de l'hyperéosinophilie.

72,2% des patients recevaient un traitement anti parasitaire, principalement de l'ALBENDAZOLE (58%), puis du FLUBENDAZOLE (42%), de l'IVERMECTINE (27%), du METRONIDAZOLE (8%), ou du PRAZIQUANTEL (4%). 10 patients (28%) étaient traités par deux antiparasitaires de prise séquentielle ou simultanée. L'association la plus fréquente était celle du FLUBENDAZOLE et de l'ALBENDAZOLE (5 patients, 14.7%).

Tableau 11 Traitements proposés. SHE : syndrome hyperéosinophilie, CTC : corticothérapie.

	n (% total)	% des patients traités (n= 34)
Traitement SHE		
Aucun	19 (55,8)	55,8
Corticothérapie (CTC)	8 (35,2)	23,5
CTC et tralikinumab	1 (2,9)	2,9
CTC et IFN α	2 (5,6)	5,8
Omalizumab	2 (5,6)	8,8
CTC et rituximab	1 (2,7)	2,9
Immunoglobuline	1 (2,7)	2,9
CTC et mepolizumab	1 (2,7)	2,9
CTC, Tralikinumab, mepolizumab et Omalizumab	1 (2,7)	2,9
Traitement antiparasitaire		
Aucun	8 (22,2)	23,5
Unique	15 (41,6)	44,1
Flubendazole	4 (11,1)	11,7
Ivermectine	3 (8,3)	8,8
Albendazole	9 (25,0)	26,4
Séquentiel		
Albendazole puis ivermectine	1 (2,9)	2,9
Flubendazole et praziquantel renouvelé	1 (2,9)	2,9
Simultané		
Flubendazole et ivermectine	2 (5,6)	5,8
Flubendazole et albendazole	5 (14,7)	14,7
Flubendazole et metronidazole	1 (2,9)	2,9
Traitement SHE et traitement anti parasitaire	9 (25,0)	26,4

e) Suivi des patients (tableau 10)

Des données de suivi étaient disponibles chez 28 patients (82%). La durée de suivi médiane était de 20,5 mois (minimum : 0,6 ; maximum : 116). L'évolution était favorable de façon durable cliniquement dans 85 % des cas. 9 patients (32,1%) avaient reçu un traitement pour le SHE. 15 patients (53,5%) avaient reçu un traitement anti parasitaire. 5 patients (17,8%) avaient reçu les deux types de traitements. 15 patients avaient un taux de PNE normal au terme du suivi (41,6%).

33,3% des patients avait un taux de PNE stable ou fluctuant avec une stabilité clinique (650 ; 650/ 4500 PNE/mm³). Une patiente décédait d'une hépatite fulminante.

Tableau 12 Suivi et évolution clinique et biologique des patients

	n (%)
Évolution	28 (82,3)
Amélioration	20 (71,4)
Stabilité	8 (28,6)
Décès	1 (3,6)

3) Discussion

Au regard des données de ce travail, nous pouvons observer une grande hétérogénéité des formes cliniques associées aux hyperéosinophilies. Cela corrobore les données de la littérature. Néanmoins, nous pouvons noter la faible prévalence des formes sévères ou léthales (3 patients sur les 36) et la réponse thérapeutique spectaculaire de la quasi-totalité des patients avec une disparition rapide des symptômes. Nous pouvons aussi remarquer une durée de suivi courte en conséquence (tableau 10).

Deux patients ayant moins de 2 ans de vie inclus dans ce recueil avaient un tableau similaire de polynucléose éosinophile majeure associée à un syndrome tumoral faisant initialement craindre une hémopathie maligne. Leur évolution était similaire. En effet, il existait une corticorésistance et une évolution favorable en quelques années sous traitement par interféron alpha. Un de ces patients avait déjà fait l'objet d'une publication (119). Bien que ces tableaux se rapprochent des SHE de type myéloïde, l'âge et la présentation pourraient évoquer un tableau spécifiquement pédiatrique. Cette présentation était retrouvée dans différents articles (120,121).

Les formes neurologiques apparaissaient moins présentes que dans les cohortes adultes. Les manifestations neurologiques observées (3 patients) étaient protéiformes et non spécifiques mais décrites dans les manifestations liées aux SHE, de même que les formes cardiovasculaires. Deux patientes avaient une atteinte cardiaque dont une typique des SHE. Si cette patiente présentait une mutation DNMT3A connue pour les hémopathies malignes, le lien avec les PNE n'est pas établi ce jour.

Alors que, chez l'adulte, une anomalie des cellules T est présente chez un tiers des cas (122, 123), nous pouvons observer qu'aucun patient de notre étude n'avait

d'anomalie de l'immunophénotypage lymphocytaire pouvant faire évoquer un SHE lymphoïde. De même, aucun patient n'avait de mutation de FIP1L1-PDGFRA.

Ce recueil comportait plusieurs limites.

Tout d'abord, le faible nombre de patients inclus. Cela s'explique par la faible prévalence des hyperéosinophilies modérées à sévères qui est un reflet de la mise en place progressive et du rayonnement restreint du centre de référence dans la région Hauts de France. Les données des patients inclus étaient très hétérogènes du fait de leurs caractéristiques cliniques et biologiques, mais aussi de leurs prises en charge qui ont mis en lumière le spectre phénotypique large de ces atteintes et l'absence de recommandations précises à ce jour pour ces pathologies.

Il s'agissait ensuite d'un travail rétrospectif impliquant un biais d'information. En effet, les données cliniques ne suivaient pas une évaluation clinique standardisée en regard des atteintes spécifiques potentielles liées à l'hyperéosinophilie.

Nous pouvons par ailleurs observer une grande représentation des atteintes liées aux manifestations pulmonaires, ce qui s'explique probablement par un recrutement plus important par la filière de pneumologie pédiatrique, sensibilisée à ces atteintes.

Enfin, nous pouvons constater que les valeurs moyennes des polynucléaires éosinophiles dans la population étudiée apparaissent élevées en regard des données chez l'adulte et de la faible prévalence des syndromes hyperéosinophiliques idiopathique dans ce recueil. On peut supposer que la réactivité et la prolifération des PNE chez les patients en âge pédiatrique sont plus importantes même en cas de cause réactionnelle (parasitose ou allergie principalement).

IV. EVALUATION D'UNE HYPEREOSINOPHILIE SANGUINE EN PEDIATRIE, PROPOSITION D'UN ALGORITHME DIAGNOSTIC ET THERAPEUTIQUE

Au regard des données actuelles de la littérature et de l'expérience établie du centre de référence, nous proposons dans le cadre de ce travail une démarche de prise en charge des patients en âge pédiatrique présentant une hyperéosinophilie.

1) Lors de l'évaluation clinique initiale, il convient de rechercher l'ensemble des manifestations cliniques pouvant être associées à l'hyperéosinophilie. Cela comprend : les atteintes cardiaques et neurologiques, les voyages, la consanguinité.

2) Puis, on pourra confirmer l'hyperéosinophilie persistante sur un deuxième prélèvement, le délai entre les deux prélèvements devant être corrélé aux circonstances de découverte et à l'état clinique du patient.

3) Devant une hyperéosinophilie persistante, il faudra éliminer les causes classiques que sont l'asthme, les atteintes dermatologiques sévères, les thérapeutiques inductrices d'hyperéosinophilie et les infections parasitaires. En cas de nécessité, il faudra proposer une prise en charge étiologique.

4) En l'absence de diagnostic évident, on pourra réaliser un examen parasitologique des selles et effectuer un traitement d'épreuve antiparasitaire selon le protocole proposé par le CEREO.

En première intention :

ALBENDAZOLE 15mg/kg en 2 prises par jour pendant 15 jours de préférence au moment des repas

+/- PRAZIQUANTEL 40mg/kg en dose unique au cours du repas si persistance de l'hyperéosinophilie.

En cas de notion de voyage sur le continent africain (y compris Maghreb), asiatique (Sud-est), américain (Amérique centrale et Amérique du Sud), dans les Caraïbes, l'Océan indien ou l'Océan pacifique, et même en cas de séjours très anciens (> 20 ans) :

- A J1 : IVERMECTINE 200µg/kg dose unique à jeun + PRAZIQUANTEL 40mg/kg dose unique au cours du repas

- A J10 : ALBENDAZOLE 15mg/kg en 2 prises par jour pendant 15 jours.

5) Si l'hyperéosinophilie persiste à 3 semaines, il apparaît pertinent de réaliser un bilan de première intention comprenant : une numération formule sanguine complète, un dosage pondéral des immunoglobulines ainsi qu'un immunophénotypage lymphocytaire, dans un laboratoire sensibilisé aux syndromes hyperéosinophiliques ou auprès du CEREO. On peut y associer d'autres examens en regard des atteintes cliniques.

6) Avec l'ensemble des résultats, le clinicien peut demander avis auprès du CEREO pour la poursuite de la prise en charge.

7) Si l'éosinophilie reste sévère et persistante à un mois, il est recommandé de réaliser de façon systématique une imagerie cardiaque associée à un électrocardiogramme et un dosage des enzymes cardiaques (troponine et taux des créatine-phosphokinase (CPK)).

8) En cas de persistance de l'hyperéosinophilie à 2 mois et selon les recommandations du CEREO, il est possible de compléter le bilan avec un dosage de la tryptase sanguine, de la vitamine B12, des immunoglobulines E ainsi qu'avec une recherche de clonalité T.

9) Il sera possible de discuter d'une évaluation génétique en cas d'errance diagnostique.

10) Selon la corticosensibilité, il sera nécessaire de discuter de la suite de la prise en charge avec les membres du CEREO.

V. CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons repris les données de biologie et d'immunologie fondamentales, ce qui a permis d'exposer un grand nombre de propriétés et d'implications pathophysiologiques des polynucléaires éosinophiles. Ces données étaient confirmées par la diversité clinique observée dans la série de patients en âge pédiatrique issue de la cohorte du CEREO. Cette série exposait plusieurs particularités en regard des données annoncées en population adulte. En effet, les atteintes cliniques, la bonne réponse aux thérapeutiques utilisées (corticothérapie notamment) et le suivi court par rapport aux prises en charge en population adulte étaient autant de points caractéristiques. Nous pouvons de même signaler les formes hématologiques sévères qui apparaissent précocement et répondent très progressivement aux interférons : cela peut faire avancer l'hypothèse de SHE génétiques.

Malheureusement, des données de suivi au long terme ainsi que des données d'une cohorte plus conséquente manquent pour préciser les atteintes et leur évolution à court et long termes. A l'avenir, la création d'un formulaire de rapport de cas ou case report form (CRF) dans le cadre du CEREO permettra un enregistrement prospectif des patients et des données précises de suivi.

Cela pourrait faire l'objet de nouveaux travaux à l'échelle nationale pour mieux connaître le devenir de ces patients.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Erhlich P. the eosinophil cells in histology of the blood. 1900.,p76.
2. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017;92(11):1243-59.
3. Sánchez-Morillas L, Pérez-Ezquerro PR, Reaño-Martos M, Laguna-Martínez JJ, Sanz ML, Martínez LM. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):177–179.
4. Katz HT, Haque SJ, Hsieh FH. Pediatric hypereosinophilic syndrome (HES) differs from adult HES. *J Pediatr.* 2005;146(1):134-6.
5. Williams KW, Ware J, Abiodun A, Holland-Thomas NC, Khoury P, Klion AD. Hypereosinophilia in children and adults: a retrospective comparison. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(5):941-947.
6. Massin MM, Jacquemart C, Damry N. Paediatric presentation of cardiac involvement in hypereosinophilic syndrome. *Cardiol Young.* 2017;27(1):186-8.
7. Pollock AJ, Hitt SL, Stier MA, Houser LM. Eosinophilic endomyocarditis: a rare case of neonatal mortality. *AJP Rep.* 2015;5(2):50-152.
8. Cooper LT. Eosinophilic myocarditis as a cause of acute cardiac syndromes: The importance of awareness. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2376-7.
9. Coughlan JJ, Fitzgerald GP, Gul F, Liston R. Eosinophilic myocarditis: an often subtle and potentially under-recognised phenomenon. *BMJ Case Rep.* 2017;2017.
10. Karpova OY, Monovtsov RY, Dvoretzky LI, Cherepantsev GR, Magnitskiy AV. Eosinophilic necrotizing myocarditis complicated by myocardial rupture]. *Kardiologiia.* 2017;57(5):91-6.
11. Liu VY, Quintana-Quezada RA, Buja LM. Eosinophilic endomyocardial disease. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol.* avr 2017;27:54-6.
12. Butto A, Nandi D, O'Connor MJ. Clinical characteristics of children with eosinophilic cardiac disease. *Circ Heart Fail.* 2016;9(6):e003172.
13. Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, Lindegaard H, Vestergaard H, Felding P, et al. Eosinophilia in routine blood samples and the subsequent risk of hematological malignancies and death. *Am J Hematol.* 2013;88(10):843-7.

14. Callan PD, Baltabaeva A, Kamal M, Wong J, Lane R, Robertus JL, et al. Acute fulminant necrotizing eosinophilic myocarditis: early diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail.* 2017;4(4):660-4.
15. Katre RS, Sunnapwar A, Restrepo CS, Katabathina VS, Mumbower A, Baxi A, et al. Cardiopulmonary and gastrointestinal manifestations of eosinophil-associated diseases and idiopathic hypereosinophilic syndromes: multimodality imaging approach. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2016;36(2):433-51.
16. Wang TKM, Watson T, Pemberton J, Pemberton L, Lowe B, Ellis C, et al. Eosinophilic myocarditis: characteristics, diagnostics and outcomes of a rare condition. *Intern Med J.* 2016;46(9):1104-7.
17. Mulvey JJ, Magro C, Chadburn A. Resolution of a steroid-resistant, hypereosinophilic immune diathesis with mepolizumab and concomitant amelioration of a mixed thrombotic microangiopathy. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;
18. García-Martínez P, Sitjas D, Llistosella E, Espinet B, Rodríguez-Rivera M, Hernandez-Muñoz M, et al. Imatinib treatment of lymphomatoid papulosis associated with myeloproliferative hypereosinophilic syndrome presenting the FIP1L1-PDGFR α fusion gene. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(7):855-7.
19. Dworetzky SI, Hebrank GT, Archibald DG, Reynolds IJ, Farwell W, Bozik ME. The targeted eosinophil-lowering effects of dexpramipexole in clinical studies. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;63:62-5.
20. James Lee Helene Rosenberg. *Eosinophil in Health and Disease.* Elsevier; 2013.
21. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(12):746-60.
22. Kay AB. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):575-82.
23. Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, Yoshimoto G, Kikushige Y, Okeda A, et al. Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *J Exp Med.* 2009;206(1):183-93.
24. Willebrand R, Voehringer D. Regulation of eosinophil development and survival: *Curr Opin Hematol.* 2017;24(1):9-15.
25. Bettigole SE, Lis R, Adoro S, Lee A-H, Spencer LA, Weller PF, et al. The transcription factor XBP1 is selectively required for eosinophil differentiation. *Nat Immunol.* 2015;16(8):829-37.
26. Matthews SP, McMillan SJ, Colbert JD, Lawrence RA, Watts C. Cystatin F ensures eosinophil survival by regulating granule biogenesis. *Immunity.* 2016;44(4):795-806.
27. Steinbach KH, Schick P, Trepel F, Raffler H, Döhrmann J, Heilgeist G, et al. Estimation of kinetic parameters of neutrophilic, eosinophilic, and basophilic granulocytes in human blood. *Blut.* 1979;39(1):27-38.
28. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol.* 2006;24.

29. Hein W. Eosinophils in Encyclopedia of immunobiology. Amsterdam: Elsevier; 2016.p.334 Vol I
30. Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P, et al. Eosinophils: Biological Properties and Role in Health and Disease. Clin Exp Allergy. 2008;38(5):709-50.
31. Paige Lacy, Darryl J. Adamko, Redwan Moqbel. The Human Eosinophil in Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition. p. 160
32. Frigas E, Loegering DA, Gleich GJ. Cytotoxic effects of the guinea pig eosinophil major basic protein on tracheal epithelium. Lab Investig J Tech Methods Pathol. 1980;42(1):35-43.
33. Gleich GJ, Frigas E, Loegering DA, Wassom DL, Steinmuller D. Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein. J Immunol Baltim Md 1950. 1979;123(6):2925-7.
34. Tai PC, Hayes DJ, Clark JB, Spry CJ. Toxic effects of human eosinophil products on isolated rat heart cells in vitro. Biochem J. 1982;204(1):75-80.
35. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. Adv Immunol. 1986;39:177-253.
36. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. J Biol Chem. 2014;289(25):17406-15.
37. Fredens K, Dahl R, Venge P. The Gordon phenomenon induced by the eosinophil cationic protein and eosinophil protein X. J Allergy Clin Immunol. 1982;70(5):361-6.
38. Rothenberg ME, MacLean JA, Pearlman E, Luster AD, Leder P. Targeted disruption of the chemokine eotaxin partially reduces antigen-induced tissue eosinophilia. J Exp Med. 1997;185(4):785-790.
39. Berkman N, Ohnona S., Chung FK, Breuer R. Eotaxin-3 but not eotaxin gene expression is upregulated in asthmatics 24 hours after allergen challenge Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2001. Vol. 24, 682-687.
40. Rot A, Krieger M, Brunner T, Bischoff SC, Schall TJ, Dahinden CA. RANTES and macrophage inflammatory protein 1 alpha induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes. J Exp Med.1992;176(6):1489-95.
41. Heath H, Qin S, Rao P, Wu L, LaRosa G, Kassam N, Ponath PD, Mackay. Chemokine receptor usage by human eosinophils. The importance of CCR3 demonstrated using an antagonistic monoclonal antibody. J. Clin. Invest. Volume 99, (2), 1997, 178-184
42. Stoeckle C, Geering B, Yousefi S, Rožman S, Andina N, Benarafa C, et al. RhoH is a negative regulator of eosinophilopoiesis. Cell Death Differ. 2016;
43. Wen T, Rothenberg ME. 2016. The regulatory function of eosinophils. Microbiol Spectrum 4(5):MCHD-0020-2015

44. Prin L, Lepers S, Roumier A., Dubucquoi S. Suivi d'une hyperéosinophilie persistante. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2002;42(3):219-30.
45. Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP, Schleimer RP, Lee NA. Eosinophils In Health and Disease: The LIAR hypothesis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2010;40(4):563-75.
46. Simmonot H. Cristaux de Charcot-Robin dans les fèces de malades porteurs de parasites intestinaux thèse d'exercice de médecine 1896 . 44 p.
47. Klion AD, Nutman TB. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):30-7.
48. Yousefi S, Gold JA, Andina N, Lee JJ, Kelly AM, Kozlowski E, et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med.* 2008;14(9):949-53.
49. Chu VT, Fröhlich A, Steinhauser G, Scheel T, Roch T, Fillatreau S, et al. Eosinophils are required for the maintenance of plasma cells in the bone marrow. *Nat Immunol.* 2011;12(2):151-9.
50. Wu D, Molofsky AB, Liang H-E, Ricardo-Gonzalez RR, Jouihan HA, Bando JK, et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science.* 2011;332(6026):243-7.
51. Gouon-Evans V, Rothenberg ME, Pollard JW. Postnatal mammary gland development requires macrophages and eosinophils. *Development.* 2000;127(11):2269–2282.
52. Gouon-Evans V, Pollard JW. Eotaxin is required for eosinophil homing into the stroma of the pubertal and cycling uterus. *Endocrinology.* 2001;142(10):4515–4521.
53. Chu VT, Beller A, Rausch S, Strandmark J, Zänker M, Arbach O, et al. Eosinophils promote generation and maintenance of immunoglobulin-a-expressing plasma cells and contribute to gut immune homeostasis. *Immunity.* 2014;40(4):582-93.
54. Rosenberg HF, Masterson JC, Furuta GT. Eosinophils, probiotics, and the microbiome. *J Leukoc Biol.* 2016;100(5):881-8.
55. Goh YS, Henderson NC, Heredia JE, Eagle AR, Odegaard JI, Lehwald N, et al. Eosinophils secrete IL-4 to facilitate liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(24):9914–9919.
56. Heredia JE, Mukundan L, Chen FM, Mueller AA, Deo RC, Locksley RM, et al. Type 2 Innate Signals Stimulate Fibro/Adipogenic Progenitors to Facilitate Muscle Regeneration. *Cell.* 2013;153(2):376-88.
57. Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI, Cui X, Tian X, Locksley RM, et al. Eosinophils and Type 2 Cytokine Signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell.* 2014;157(6):1292-308.
58. Gieseck RL, Wilson MS, Wynn TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Immunol.* 2017; 1-12

59. Kahn J.-E., Legrand F., Capron M., Prin L. Hypereosinophilie et syndromes hypereosinophiles. EMC, Hématologie, 13-009-A-10, 2011.
60. Orientations diagnostiques face à une hyperéosinophilie. MaRIH FILIERE SANTE. Disponible sur: http://www.reseau-eosinophile.fr/website/orientations_diag_&400&8.html
61. Jönsson U-B, Byström J, Stålenheim G, Venge P. Polymorphism of the eosinophil cationic protein-gene is related to the expression of allergic symptoms. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(7):1092-5.
62. Jönsson U-B, Håkansson LD, Jögi R, Janson C, Venge P. Associations of ECP (eosinophil cationic protein)-gene polymorphisms to allergy, asthma, smoke habits and lung function in two Estonian and Swedish sub cohorts of the ECRHS II study. *BMC Pulm Med*. 9 juin 2010;10:36.
63. Simon D, Wardlaw A, Rothenberg ME. Organ-specific eosinophilic disorders of the skin, lung and gastrointestinal tract. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):3-13.
64. Plötz SG, Hüttig B, Aigner B, Merkel C, Brockow K, Akdis C, et al. Clinical overview of cutaneous features in hypereosinophilic syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(2):85-98.
65. Jinnin M, Yamamoto T, Asano Y, Ishikawa O, Sato S, Takehara K, et al. Guideline for Diagnostic Criteria, Severity Classification, and Treatment of Eosinophilic Fasciitis . *Jap J of Dermatolo* 126: 2241–2250, 2016.
66. McBrien CN and Menzies-Gow A (2017) The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Front. Med*. 4:93.
67. Gibson PG, Girgis-Gabardo A, Morris MM, Mattoli S, KAY JM, Dolovich J, Denburg J, Hargreave FE. Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1989;44:693-699
68. Horn BR, Robin ED, Theodore J, Van Kessel A. Total Eosinophil Counts in the Management of Bronchial Asthma. *N Engl J Med*.1975;292(22):1152-5.
69. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O’connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *The Lancet*. 2000;356(9248):2144–2148.
70. Bentley AM, Hamid Q, Robinson DS, Schotman E, Meng Q, Assoufi B, et al. Prednisolone treatment in asthma. Reduction in the numbers of eosinophils, T cells, tryptase-only positive mast cells, and modulation of IL-4, IL-5, and interferon-gamma cytokine gene expression within the bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):551-6.
71. Graeff-Teixeira C, da Silva ACA, Yoshimura K. Update on Eosinophilic Meningoencephalitis and Its Clinical Relevance. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):322-48.

72. Li S, Yang F, Ji P, Zeng X, Wu X, Wei J, et al. Eosinophil chemotactic chemokine profilings of the brain from permissive and non-permissive hosts infected with *Angiostrongylus cantonensis*. *Parasitol Res.* 2014;113(2):517-25.
73. Mengying Z, Yiyue X, Tong P, Yue H, Limpanont Y, Ping H, et al. Apoptosis and necroptosis of mouse hippocampal and parenchymal astrocytes, microglia and neurons caused by *Angiostrongylus cantonensis* infection. *Parasit Vectors* (2017) 10:611
74. Hong DS, Bernstein M, Smith C, Gans H, Shaw RJ. Eosinophilic meningoencephalitis: psychiatric presentation and treatment. *Int J Psychiatry Med.* 2008;38(3):287-95.
75. Hirano K, Fukae J, Hieda S, Fujimaki M, Ishii H, Tsuboi Y, et al. Eosinophilic meningitis caused by primary angiitis of the central nervous system. *Intern Med.* 2013;52(12):1393–1396.
76. Weingarten JS, O’Sheal SF, Margolis WS. Eosinophilic meningitis and the hypereosinophilic syndrome. Case report and review of the literature. *Am J Med.* 1985;78(4):674–676.
77. Lee D, Lee S-H, Yoon SS, Ahn T-B. Eosinophilic meningitis without peripheral eosinophilia. *Eur Neurol.* 2012;67(4):217-9.
78. Garcia HH, Tanowitz HB, Del Brutto OH. Eosinophilic meningitis. *Neuroparasitology Trop Neurol.* 2013;114:207.
79. Thanaviratananich S, Thanaviratananich S, Ngamjarus C. Corticosteroids for parasitic eosinophilic meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 2. Art. No.: CD009088.
80. Butterfield JH. Interferon treatment for hypereosinophilic syndromes and systemic mastocytosis. *Acta Haematol.* 2005;114(1):26-40.
81. Filippetti L, Huttin O, Selton-Suty C, Voilliot D. Hypereosinophilic cardiac disease. *Acta Cardiol.* 2017;72(1):9-18.
82. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, Klingel K, Camici PG, Ammirati E. Eosinophilic myocarditis: characteristics, treatment, and outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2363-75.
83. Kleinfeldt T, Nienaber CA, Kische S, Akin I, Turan RG, Körber T, et al. Cardiac manifestation of the hypereosinophilic syndrome: new insights. *Clin Res Cardiol.* 2010;99(7):419-27.
84. Roufosse F. L4. Eosinophils: How they contribute to endothelial damage and dysfunction. *Presse Médicale.* 2013;42(4, Part 2):503-7.
85. Zuo L, Rothenberg ME. Gastrointestinal Eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007;27(3):443-55.
86. Agrawal S, Vohra S, Rawat S, Kashyap V. Eosinophilic ascites: A diagnostic and therapeutic challenge. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(9):656.

87. Alsulaiman RM. Eosinophilic ascites: A case report and literature review. *J Fam Community Med.* 2015;22(3):183.
88. McCarthy AJ, Sheahan K. Classification of eosinophilic disorders of the small and large intestine. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2017;
89. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* 2006;116(2):536-47.
90. Blanchard C, Stucke EM, Rodriguez-Jimenez B, Burwinkel K, Collins MH, Ahrens A, et al. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):208-217.e7.
91. Cianferoni A, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. *Curr Allergy Asthma Rep* (2015) 15:58
92. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J.* 2017;5(3):335-58.
93. Pineton de Chambrun G, Desreumaux P, Cortot A. Eosinophilic Enteritis. *Dig Dis.* 2015;33(2):183-9.
94. Hua S, Cook D, Walker MM, Talley NJ. Pharmacological treatment of eosinophilic gastrointestinal disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(9):1195-209.
95. Sparks S, Kaplan A, DeCambre M, Kaplan G, Holmes N. Eosinophilic cystitis in the pediatric population: A case series and review of the literature. *J Pediatr Urol.* 2013;9(6):738-44.
96. Zhou AG, Amin A, Yates JK, Diamond DA, Tyminski MM, Badway JA, et al. Mass Forming Eosinophilic Cystitis in Pediatric Patients. *Urology.* 2017;101:139-41.
97. Choi MY, Tsigelny IF, Boichard A, Skjerveik ÅA, Shabaik A, Kurzrock R. *BRAF* mutation as a novel driver of eosinophilic cystitis. *Cancer Biol Ther.* 2017;18(9):655-9.
98. Van Overbeke L, Van Dijck H. Idiopathic acute eosinophilic hepatitis: does it exist? *Acta Gastroenterol Belg.* 2015 Jan-Mar;78(1):65-8.
99. Kawamura T et al. A Possible Case of Hepatitis due to Hypereosinophilic Syndrome. *Intern Med* 55: 1453-1458, 2016
100. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Grau JM. Eosinophilic myositis: An updated review. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):375-8.
101. Terracini B, Weltgesundheitsorganisation, Joint WHO/FIS Scientific Committee for the Toxic Oil Syndrome, éditeurs. Toxic oil syndrome: ten years of progress. Copenhagen: WHO, Regional Office for Europe; 2004. 191 p.

102. C.E. Lindgren, Larry A. Walker, Penni Bolton. L-tryptophan Induced Eosinophilia-Myalgia Syndrome. *J R Soc Health*. 1991;111(1):29-30.
103. Reichman H, Karo-Atar D, Munitz A. Emerging Roles for Eosinophils in the tumor microenvironment. *Trends Cancer*. 2016;2(11):664-75.
104. Varricchi G, Galdiero MR, Loffredo S, Lucarini V, Marone G, Mattei F, et al. Eosinophils: the unsung heroes in cancer? *OncoImmunology*. 2018;7(2):e1393134.
105. Navabi B, Upton JEM. Primary immunodeficiencies associated with eosinophilia. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2016) 12:27
106. Hardy WR. The Hypereosinophilic Syndromes. *Ann Intern Med*. 1968;68(6):1220.
107. 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.
108. 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.
109. Kahn JE, Groh M and Lefèvre G (A Critical Appraisal of) Classification of Hypereosinophilic Disorders. *Front. Med*. 2017. 4:216.
110. Khoury P, Makiya M and Klion AD. Clinical and biological markers in hypereosinophilic syndromes. *Front. Med*. 2017 4:240.
111. Sheikh J, Weller PF. Clinical Overview of Hypereosinophilic Syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(3):333-55.
112. Khoury P, Abiodun AO, Holland-Thomas N, Fay MP, Klion AD. Hypereosinophilic Syndrome Subtype Predicts Responsiveness to Glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):190-5.
113. Klion AD, Law MA, Riemenschneider W, McMaster ML, Brown MR, Horne McD, Karp B, Robinson M, Sachdev V, Tucker E, Turner M, Nutman TB. Familial eosinophilia: a benign disorder? *Blood*. vol. 103 no. 11 4050-4055
114. 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*. 2017;72(9):1338-45.
115. 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*. 2017;129(5):650-3.
116. 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.

117. Cooper MA, Akard LP, Thompson JM, Dugan MJ, Jansen J. Hypereosinophilic syndrome: long-term remission following allogeneic stem cell transplant in spite of transient eosinophilia post-transplant. *Am J Hematol.* 2005;78(1):33-6.
118. CEREO-Centre de référence des syndromes hyperéosinophiliques . MaRIH FILIERE SANTE.
http://www.marih.fr/website/cereo_centre_de_reference_des_syndromes_hypereosinophiliques_&710&1732720681092952015.html
119. Leblond P, Lepers S, Thebaud E, Mazingue F, Lambilliotte A, Fournier M, et al. Le syndrome d'hyperéosinophilie essentielle : à propos d'un cas chez un nourrisson. *Arch Pédiatrie.* 2004;11(3):219-22.
120. Tavit B, Aytaç S, Unal S, Kuskonmaz B, Gumruk F, Cetin M. Hypereosinophilic Syndrome: Hacettepe Experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(7):539-43.
121. Kanthila J, Bhaskaranand N. Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome in Children: 3 Cases with Review of Literature. *Indian J Pediatr.* 2013;80(2):124-7.

Annexe 1 PRINCIPALES CAUSES D'EOSINOPHILIES SANGUINES (ISSU DE (58))

Agents infectieux			
Parasitose:			
Cosmopolites:	Toxocarose Ascariidiose distomatose trichinose Myiase Oxyurose Taeniasis hydatidose echinococcose alvéolaire trichocéphalose anisakiase Bothriocéphalose hyménoépiase	Tropicales filariose Biliharziose Anguillulose Ankylostomose Distomatoses Cysticercose Pentastomose Fungi	Loase Wucheriose onchocercose Dracunculose <i>Schistosoma mansoni</i> <i>S. Haematobium</i> <i>S. Japonicum</i> <i>S. Intercalatum</i> <i>F. buski, M. yokogawai</i> Paragonimus sp Opisthorchiase
Virus	VHC VIH		
Médicaments			
Hypo uricémiants	allopurinol	Antiviraux	abacavir Zalcitabine névirapine efavirenz
Antiépileptique	phénytoïne Carbamazépine phénobarbital lamotrigine gabapentine acide valproïque	Anti-inflammatoires non stéroïdien Anti coagulants	héparine fluidione
Antibiotiques	pnécillines céphalosporines, cyclines sulfamides	Anti thyroïdien de synthèse thalidomide ranélate de strontium diltiazem	
Pathologies de la moelle et oncologiques			
hémopathie	LMC LAM4Eo myélodysplasie Lymphome de Hodgkin Lymphome non Hodgkinien Lymphome de Sezary Mycosis fungoïde lymphadénopathie angio immunoblastique avec dysglobulinémie Leucémie à HTLV-1	Déficit immunitaires Syndrome hyperéosinophiles Tumeurs	Syndrome hyper IgE syndrome d'Omenn Myeloprolifératifs lymphoprolifératifs
Grefe	réactions du greffon contre l'hôte		
Atteintes systémiques et spécifiques d'organes			
Maladie systémiques	granulomatose avec polyangéite syndrome de Churg-Strauss périartérite noueuse maladie des embols de cristaux de cholestérol Polyarthrite rhumatoïde syndrome de Schulman connectivites sarcoïdose Syndrome hyper IgG4	Atteinte respiratoire Atteintes cutanées Atteinte digestives	rhinite allergique avec hypereosinophilie ABPA syndrome de vidal maladie de Carrington Pemphigoïde bulleuse mastocytose systémique Syndrome de Gleich maladie de Crohn rectocolite ulcéro hémorragique maladie coeliaque maladie de Whipple gastroentérite à eosinophiles Maladie d'addison
Atteinte musculaire	Myalgie -eosinophiles dystrophie musculaire des ceintures de type IIa	Pathologie Endocrinienne	

DIP	Atteinte génétique	Atteinte fonctionnelle	transmission	valeurs des PNE (G/L)
<i>Combiné</i>				
Déficit en ADA	ADA	augmentation des métabolites lymphotoxiques	AR	0,8-4,7
Déficit en ZAP70	ZAP70	anomalies de signal intracellulaire	AR	9,5
Déficit en CD3γ	CD3G	défaut d'expression des TCR	AR	0,2-0,7
Déficit en HLA-II	RFXANK	défaut de présentation des antigènes par les CPA	AR	3,0-10,0
Déficit en TCRα	TRAC	défaut de synthèse des TCR	AR	0,08-2,5
Déficit en MALT1	MALT1	défaut d'activation de NF-κB	AR	non connu
Syndrome d'Omen	RAG 1/2	défaut de synthèse des TCR	AR	0,1-21,8
	IL-7RA	déficit en chaîne α du récepteur de l'IL-7	AR	6,5
	IL-2RG	anomalie de signalement des récepteurs des cytokines	AR	15,5
	22q11.2	syndrome de Di-George	AR	1,36->15,0
	CHD7	défaut d'organisation de la chromatine	AR	1,3-4,1
	LIG4	anomalie de réparation de l'ADN	AR	2,12
	ADA	augmentation des métabolites lymphotoxiques	AR	0,85-1,73
	RMBP	anomalie de l'ARN mitochondrial	AR	non connu
		défaut d'activation de NF-κB par les TCR/BCR	AR	non connu
	CARD11	TCR/BCR	AR	non connu
	ARTEMIS	anomalie de réparation de l'ADN	AR	non connu
<i>Combiné et/ou associé à des atteintes syndromiques</i>				
Ataxie-télangectasie	ATIM	anomalie de réparation de l'ADN	AR	non connu
Syndrome de Wiskott-Aldrich	WAS	anomalies du cytosquelette	AR	0-8,3
Syndrome de Netherton	SPINK5	décollement de la couche cornée et induction Th2	AR	non connu
Syndrome hyperIgE	STAT3	anomalies de signal intracellulaire	AD	0-54,8
	Tyk2	anomalie de signalement des cytokines	AR	0,3-0,8
	DOCK8	défaut d'organisation du cytosquelette	AR	0,25-37,8
<i>Atteinte humorale prédominante</i>				
DICV	non connu	non connu	variable	0,4-1,6
Déficit en CD40L	CD40L	Anomalie de commutation isotypique	lié à l'X	0,5-1,5
Déficit en CD40	CD40	Anomalie de commutation isotypique	AR	0,8-13,5
Déficit en IgA		non connu		0,7
<i>Dysimmunité</i>				
IPEX	FOXP3	anomalies de régulation des Lt régulateurs	XL	0,2-8,4
ALPS	TNFRSF6	défaut d'apoptose	AD	1,3-35,4
	autres	défaut d'apoptose		non connu
<i>Anomalie ou défaut de phagocytose</i>				
Maladie de Kostmann	HAX1	contrôle de l'apoptose	AR	0,1-1,3
Neutropénie cyclique	ELANE	gain de fonction des granules neutrophiles	AD	non connu
Déficit en STAT1	STAT1	défaut de signalisation de IFN-γ	AD	11,1
Syndrome de Papillon Lefebvre	FPR1	défaut de chimiotactisme des neutrophiles	AR	0,9-2,1
Granulomatose septique chronique	CYBB	défaut de transport des radicaux libres	lié à l'X	0,7
<i>Déficit en immunité innée</i>				
Dysplasie ectodermale anhydrotique - déficit immunitaire	NEMO	défaut d'activation de la voie NF-κB par NEMO	lié à l'X	1,0-4,5
Déficit en CARD9	CARD9	déficit sélectif contre les infections à fungi	AR	non connu
<i>Syndrome auto-inflammatoire</i>				
NOMID-CINCA	CIAS1	défaut de régulation de l'apoptose et de l'inflammatoire	AD	0,7-3,44
syndrome de Blau	NOD2	excès d'activation de NF-κB	AD	non connu
<i>non classés</i>				
déficit en PGM3	PGM3	défaut de signalement	AR	0,0-3,6
syndrome de Roffman	RNU4ATAC	défaut de lecture d'un intron	AR	non connu
Syndrome de Tatton-Brown-Rahman	DNMT3A	défaut de méthylation	de novo	non connu

AUTEUR : Nom : MEURIN

Prénom : Maxime

Date de Soutenance : 19 septembre 2018

Titre de la Thèse : Syndromes Hyperéosinophiliques de l'enfant.

Données épidémiologiques des patients du Nord-Pas-de-Calais issus de la cohorte du Centre de référence des syndromes hyperéosinophiliques.

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : Polynucléaires éosinophiles, SHE, pédiatrie, CEREO

Résumé : Introduction : Les polynucléaires éosinophiles sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Des atteintes sévères notamment cardiaques et neurologiques peuvent y être associées. Les données en populations pédiatriques restant balbutiantes, l'objectif de notre travail était de décrire une série de cas en âge pédiatrique suivis pour une hyperéosinophilie sanguine dans le cadre du Centre de référence des pathologies liées aux éosinophiles (CEREO).

Matériel et méthode : Nous avons interrogé la base de données du CEREO de 2004 à 2018 pour extraire les données démographiques, cliniques et biologiques des patients de moins de 18 ans, suivis dans un hôpital de la région Nord-Pas-de-Calais.

Résultats : 36 patients ont pu être inclus dans ce travail. La médiane d'âge était de 8.8 ans. Les symptômes liés à l'hyperéosinophilie étaient associés à une atteinte pulmonaire dans 50,0% des cas, à une atteinte gastro-intestinale dans 30,5% des cas, à un syndrome tumoral dans 41,6% des cas, à un syndrome neurologique chez 3 patients et cardiaque chez 2 patientes. 72,2% des patients recevaient une thérapeutique à visée antiparasitaire, 38,8 % recevaient une corticothérapie seule ou associée et 3 patients recevaient un autre type de thérapeutique (interférons alpha, rituximab, omalizumab, etc.).

La durée médiane de suivi était de 20,9 mois. On notait une évolution favorable dans 70 % des patients non perdus de vue.

Conclusion : Nous avons pu observer que les patients présentant une hyperéosinophilie en âge pédiatrique ont une bonne réponse aux thérapeutiques et une bonne évolution permettant un suivi court.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Alain Martinot

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jean Emmanuel Kahn

Monsieur le Docteur Guillaume Lefebvre

Monsieur le Docteur Wadih Abou Chahla