



Université
de Lille



FACULTÉ
DE MÉDECINE
Henri Warembourg

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Atteinte myocardique des maladies associées aux éosinophiles :
Apport de l'IRM cardiaque.**

Présentée et soutenue publiquement le 09 octobre 2020 à 16H00
au Pôle Recherche
par **Morgan DUBOIS**

JURY :

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François PONTANA

Monsieur le Docteur Guillaume LEFEVRE

Monsieur le Docteur Pascal DE GROOTE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Julien PAGNIEZ

**Travail au sein du service d'Imagerie cardiaque et vasculaire - CHU
de Lille**

Avertissement

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

Liste des abréviations :

PNE: PolyNucléaire Éosinophile

IL: InterLeukine

LT: Lymphocyte T

LB: Lymphocyte B

GM-CSF: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor

MGG: May-Grünwald Giemsa

CD: Cluster de Différenciation

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

HE: HyperEosinophilie

SHE: Syndrome HyperEosinophilique

ECG: ElectroCardioGramme

VG: Ventricule Gauche

VD: Ventricule Droit

LGE/RT: Late Gadolinium Enhancement / Rehaussement Tardif

LA: Long Axe

PA: Petit Axe

4CV: Quatre Cavités

b-SSFP: Balanced Steady-State Free Precession

GEPA: Granulomatose Eosinophilique avec PolyAngéïte

Table des matières :

Résumé	1
I. Introduction	2
A. Mise au point sur les polynucléaires éosinophiles	2
1. Histoire des éosinophiles	2
2. Ontogénie	3
3. Morphologie	3
4. Physiopathologie	5
5. Éosinophilie sanguine	7
6. Etiologies de l'hyperéosinophilie sanguine	7
<i>a) Les hyperéosinophilies secondaires</i>	7
<i>b) L'hyperéosinophilie isolée et le syndrome hyperéosinophilique</i>	10
B. Mise au point sur l'IRM cardiaque	11
1. Spécificités de l'IRM cardiaque	11
<i>a) Maîtrise des mouvements cardiaques</i>	12
<i>b) Maîtrise des mouvements respiratoires</i>	14
2. Les produits de contraste gadolinés	15
3. Séquences et acquisitions	16
<i>a) Construction des plans cardiaques</i>	16
<i>b) Séquences conventionnelles en IRM cardiaque</i>	16
II. Rationnel de l'étude scientifique	24
III. Article scientifique	28
IV. Conclusion	51
Références bibliographiques	54

Résumé:

Objectifs: Etudier la prévalence des anomalies cardiaques et les patterns de rehaussement tardif (RT) en IRM cardiaque, chez des patients adressés pour une hyperéosinophilie sanguine (HE), selon les étiologies sous-jacentes.

Introduction: L'IRM cardiaque est une technique utile pour le diagnostic de l'atteinte myocardique des maladies associées aux éosinophiles. La principale complication et l'une des plus sévères décrite à ce jour est la fibrose endomyocardique.

Méthodes: Des patients adressés pour une $HE > 1.5 \times 10^9/L$, ayant bénéficié d'une IRM cardiaque entre 2013 et 2018 au CHU de Lille, ont été inclus rétrospectivement. Les patients ont été classés en groupe « symptomatique » (n=21 ; 34%) lorsque les symptômes et/ou examens complémentaires suspectaient une possible maladie cardiaque associée à l'HE, et en groupe « dépistage » (n=41 ; 66%) lorsque l'IRM a été réalisée à titre systématique en l'absence d'autres anomalies. L'analyse IRM a compris des séquences ciné, une cartographie T1 et T2, une perfusion de premier passage et des séquences de rehaussement tardif.

Résultats: 62 patients consécutifs (52 ± 18 ans ; 56% d'hommes) ont été inclus. Trente-quatre patients (55%) ont rempli les critères d'une HE de signification indéterminée (n=4) ou d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) (n=30), 12 patients (19%) ceux d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPa) et 16 patients ont présenté une HE secondaire (comprenant l'allergie, la parasitose, les médicaments, le lymphome T, la sarcoïdose, la polyarthrite rhumatoïde, le VIH et la réaction greffon contre l'hôte). Au sein du groupe « dépistage », aucun rehaussement tardif n'a été observé alors que le RT était présent chez 17 patients du groupe « symptomatique » (81%), avec trois patterns différents : pattern #1 (« myocarditis-like », *i.e.* un RT sous-épicaire ou intramyocardique ; n=1/21, 5%), pattern #2 (« vasculitis-like », *i.e.* un RT sous-endocarde patchy ou transmural ± un défaut de perfusion ; n=12/21, 57%) et le pattern # 3 (fibrose endomyocardique *i.e.* un RT sous-endocarde diffus ; n=4/21, 19%). Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les patterns de RT et les étiologies.

Conclusions: La réalisation d'une IRM cardiaque à titre systématique n'a pas montré son utilité chez les patients présentant une HE sans suspicion de cardiopathie à éosinophiles sous-jacente. Néanmoins en cas de suspicion l'IRM cardiaque apparaît comme une technique fiable pour caractériser le type d'atteinte myocardique, en montrant une prévalence élevée de RT avec une nette prédominance du pattern #2 suggérant qu'un processus vasculitique est peut-être impliqué dans l'atteinte myocardique liée au SHE, la GEPa ou les HE secondaires.

I. Introduction

A. Mise au point sur les polynucléaires éosinophiles

1. Histoire des éosinophiles

L'éosine est un colorant acide rouge-orangé, découvert par Heinrich Caro en 1874 en additionnant deux molécules : la fluorescéine et la bromine ¹.

En 1879, Paul Ehrlich, un chimiste allemand découvre que l'utilisation de diverses teintures permet de colorer les composants cellulaires des cellules sanguines. Certaines de ces teintures basiques permettent de colorer le noyau cellulaire, d'autres teintures acides permettent de colorer les composants cytoplasmiques ².

Il permit ainsi de classer les cellules blanches de l'immunité en trois catégories : acidophiles, neutrophiles ou basophiles selon leur affinité tinctoriale pour les colorants spécifiques. C'est en utilisant cette coloration, qu'il permit de révéler l'affinité de certaines granules du polynucléaire éosinophile (PNE) pour l'éosine, dénommées à l'époque les alphas granules ¹.

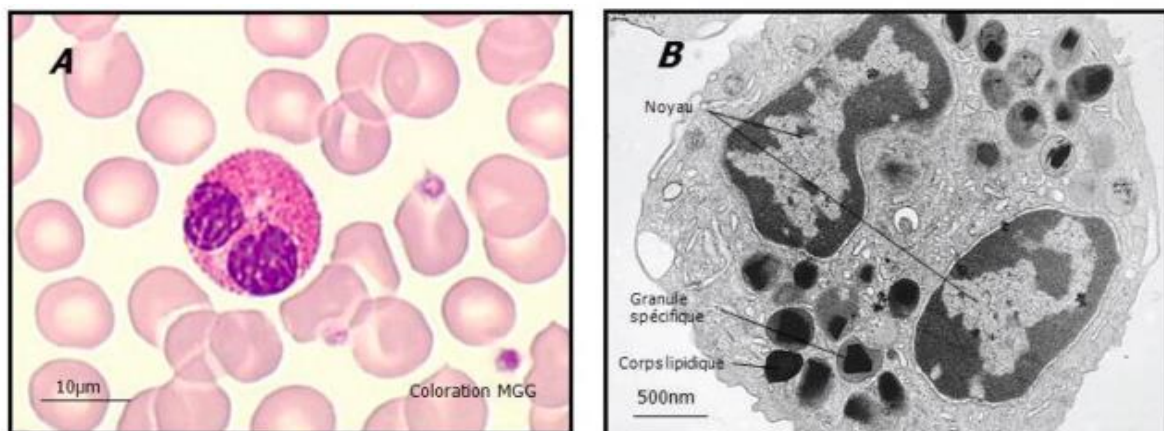


Figure 1 : Illustration en microscopie optique d'un PNE après coloration au MGG au milieu d'érythrocytes (A) en microscopie électronique avec son noyau cellulaire bilobé et ses multiples granules cytoplasmiques dont les granules spécifiques (B)³.

2. Ontogénie

Comme l'ensemble des cellules des lignées sanguines, les polynucléaires éosinophiles sont produits au niveau de la moelle osseuse, à partir des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes CD34+.

Ils y subissent un processus de différenciation et de maturation dans la moelle osseuse, dépendant de différents facteurs de transcription et de cytokines notamment l'IL 3, l'IL 5 et du GM-CSF ^{4, 5, 6}.

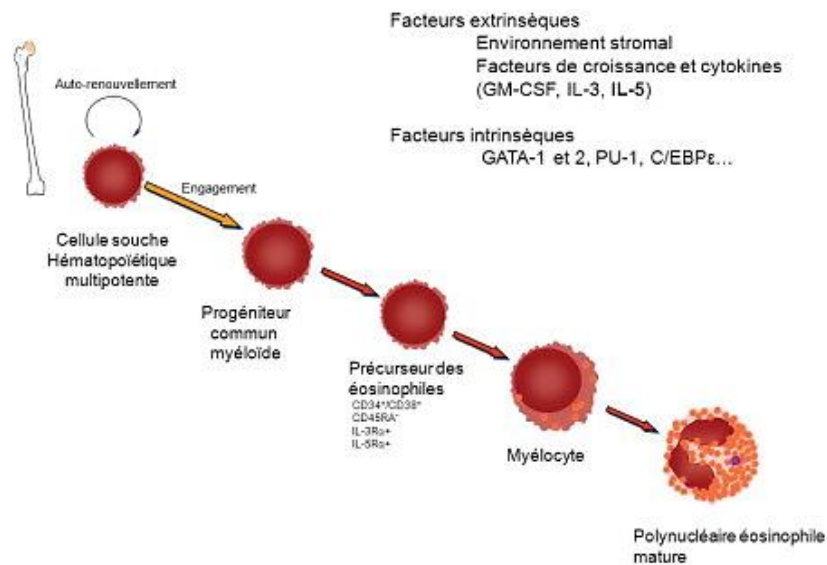


Figure 2 : Illustration du processus de différenciation et de maturation du PNE au sein de la moelle osseuse hématopoïétique ³.

3. Morphologie

Les PNE sont des cellules nucléées, mesurant entre 8 et 12 μm de diamètre. Le noyau cellulaire est segmenté, habituellement bilobé, contenant le matériel génétique de la cellule.

Le cytoplasme se compose de plusieurs types de granules:

- *Les granules secondaires ou alpha granules*, spécifiques du PNE. De couleur rose-orangée lors de l'utilisation de la coloration au MGG, ces granules se composent d'un large contenu en médiateurs cellulaires participant à l'induction de la réponse inflammatoire. Les protéines les plus notables sont la Major Basic Protein (MBP), l'Eosinophil Cationic Protein (ECP), l'Eosinophil PerOxidase (EPO) et l'Eosinophil-Derived Neurotoxin (EDN) ⁷.
- *Les granules primaires*, plus petites, contenant la lysophospholipase.
- *Les corps lipidiques* permettant la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes.
- *Les petites granules* dérivées de l'appareil de Golgi.

Comme la plupart des cellules humaines, leur cytoplasme est également composé d'appareils de Golgi, de réticulums endoplasmiques et de mitochondries.

La membrane cellulaire, présente à sa surface divers récepteurs aux cytokines, chimiokines, anticorps (récepteurs Fc), au CMH, et aux molécules d'adhésion cellulaire ⁸.

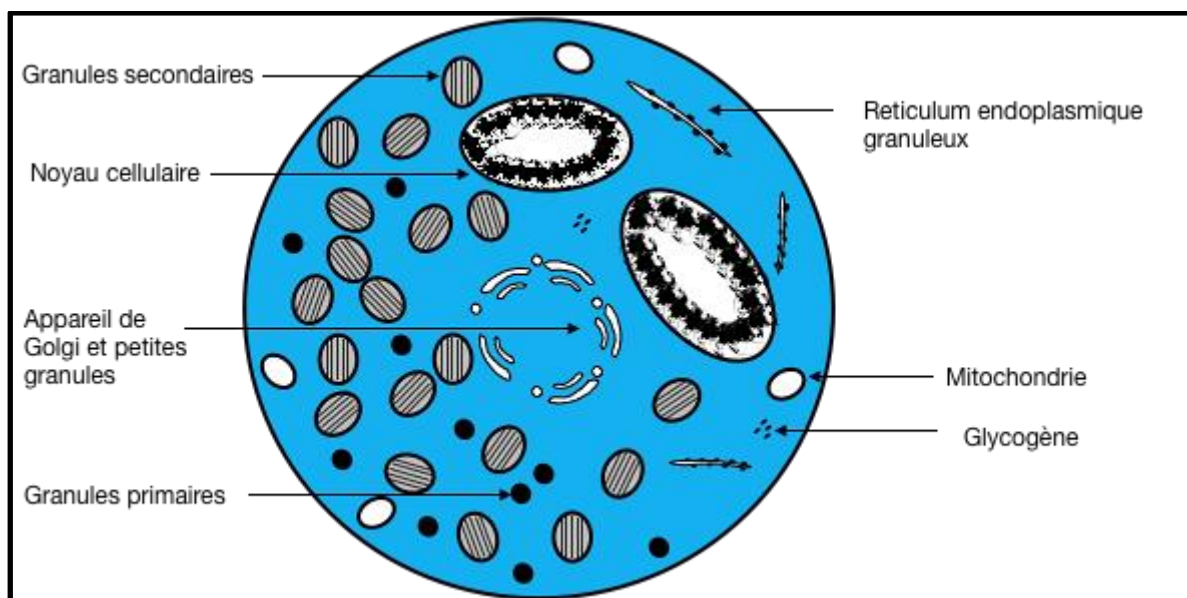


Figure 3 : Représentation schématique du polynucléaire éosinophile et de son contenu granulaire.

4. Physiopathologie

Après leur processus de maturation dans la moelle osseuse, les PNE migrent dans la circulation sanguine puis secondairement dans les tissus. Ils se localisent essentiellement dans les organes hématopoïétiques (thymus, rate et ganglions lymphatiques), au niveau du tractus gastro-intestinal à l'exception de l'œsophage, au sein de la filière respiratoire ou de la peau ⁷.

Lors de l'activation d'une réponse inflammatoire, en réponse aux chimiokines sécrétées, les PNE sont mobilisés des sites sus-décrits pour rejoindre le site de l'inflammation à partir de la circulation sanguine. Ils sont attirés grâce à leurs molécules d'adhésion cellulaire (sélectines et intégrines) sur la cellule endothéliale, puis transférés dans les tissus par diapédèse.

Bien que le PNE ait longtemps été défini comme simple marqueur de l'allergie ou d'une infection parasitaire, son rôle apparaît aujourd'hui plus large, contribuant à la réponse immunitaire, en tant que cellule immunorégulatrice et effectrice cytotoxique ⁹.

- *Au sein de l'immunité innée*, le PNE peut être stimulé de manière directe ou indirecte par une cellule présentatrice d'antigène, par des composés environnementaux (acariens, champignons...), des antigènes pathogènes (bactéries,...), des facteurs endogènes sécrétés par les cellules en voie d'apoptose ¹⁰ ou par les facteurs du complément ¹¹.
- *Au sein de l'immunité adaptative*, les PNE peuvent être stimulés par les anticorps en se liant aux récepteurs spécifiques présents à leur surface ¹² ou sur les récepteurs du CMH.

La libération des médiateurs cellulaires issus du PNE permet une activation en retour des populations lymphocytaires T et B, des PNN, des macrophages et des mastocytes, faisant du PNE une cellule immunorégulatrice.

La libération des protéines granulaires (MBO, ECP, EDN, EPO,...), permet une action directe sur les agents pathogènes (parasites, bactéries,...), occasionnant des dommages tissulaires et faisant du PNE une cellule effectrice cytotoxique.

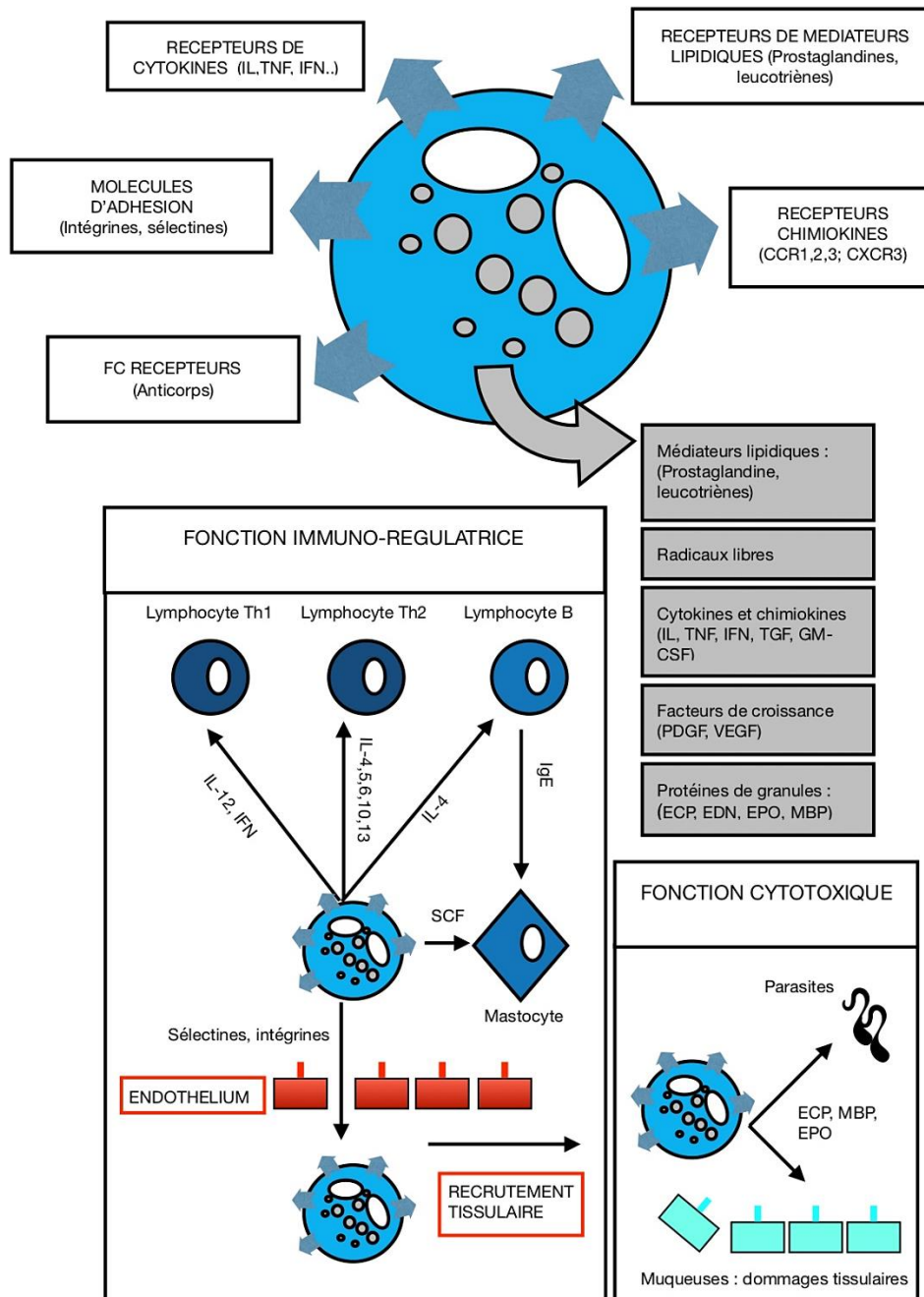


Figure 4 : Illustration des récepteurs membranaires et des médiateurs cytoplasmiques du PNE et des principales voies d'activations immunorégulatrices et cytotoxiques, (schéma adapté de ¹³).

5. Éosinophilie sanguine

De nombreuses études ont montré un taux de PNE chez des sujets sains compris entre $0,05 \cdot 10^9/L$ et $0,5 \cdot 10^9/L$ de sang. L'éosinophilie sanguine se définit ainsi par une augmentation du taux des PNE $> 0,5 \cdot 10^9/L$ de sang.

Elle se décrit selon son intensité : faible ($0,5 \cdot 10^9/L$ à $1,5 \cdot 10^9/L$), marquée ($1,5 \cdot 10^9/L$ à $5 \cdot 10^9/L$) ou massive ($>5 \cdot 10^9/L$) ainsi que selon son évolutivité (transitoire ou persistante).

L'hyperéosinophilie sanguine (HE) se définit par une éosinophilie $> 1,5 \cdot 10^9/L$ persistante, démontrée sur deux dosages successifs séparés d'un intervalle minimum de 4 semaines ¹⁴.

6. Etiologies de l'hyperéosinophilie sanguine

Il existe un grand nombre d'étiologies occasionnant une éosinophilie ou HE sanguine.

On peut schématiquement les classer en deux grandes classes étiologiques:

- Les hyperéosinophilies sanguines réactionnelles ou secondaires.
- L'hyperéosinophilie sanguine isolée et le syndrome hyperéosinophilique (SHE).

a) Les hyperéosinophilies secondaires

- **Infectieuses:** Concernant quasi-exclusivement les infections parasitaires à helminthes, le PNE présente une action antiparasitaire ¹⁵. La recherche parasitaire sera orientée en fonction de la zone géographique du patient voyageur et du caractère endémique de la destination.

Plus rarement une infection virale au VIH peut s'associer à une HE sanguine.

Parasitoses Autochtones	Parasitoses Tropicales
Toxocarose - <i>Toxocara canis</i>	Filariose cutanée - <i>Loa loa</i>
Distomatose - <i>Fasciola hepatica</i>	Filariose lymphatique - <i>Wuchereria bancroft</i>
Trichinellose - <i>Trichinella spiralis</i>	Onchocercose - <i>Onchocerca volvulus</i>
Myiase - <i>Hypoderma bovis</i>	Bilharziose - <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>haematobium</i>
Ascaridiose - <i>Ascaris lumbricoides</i>	Anguillulose - <i>Strongyloides stercoralis</i>
Oxyurose - <i>Enterobius vermicularis</i>	Ankylostomose - <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i>
Taeniasis - <i>Taenia saginata/solium</i>	Distomatose - <i>Fasciolopsis buski</i> , <i>paragonimus sp</i> , <i>opistorchis sp</i>
Hydatidose - <i>Echinococcus granulosus</i>	Cysticercose - <i>Larves Taenia solium</i>
Echinococcose Alvéolaire - <i>Echinococcus multilocularis</i>	
Anisakiase - <i>Anisakis sp</i>	

Tableau 1: Principales parasitoses tropicales et autochtones (liste non exhaustive) occasionnant une HE sanguine ¹⁶.

- **Allergie et atopie:** Les PNE interviennent comme médiateurs de l'inflammation tissulaire chez les patients asthmatiques ¹⁷. L'éosinophilie sanguine est en règle générale modérée < 1.5.10⁹/L ¹⁸. L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, la dermatite atopique ou le syndrome de Widal peuvent également s'associer à une éosinophilie sanguine.

- **Iatrogénie:** Les médicaments les plus couramment incriminés dans la survenue d'une éosinophilie sanguine sont les antibiotiques, anti-inflammatoires, anticoagulants

et les antiépileptiques. Dans sa forme la plus grave, la réaction allergique médicamenteuse conduit au DRESS syndrome, se caractérisant par une défaillance multi-viscérale ¹⁹. L'ensemble des thérapeutiques récentes ou anciennes du patient doit être systématiquement recherché dans le cadre de la démarche diagnostique.

- **Maladies systémiques:** Les maladies les plus fréquemment associées à une HE sanguine sont les vascularites. La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPa) ou syndrome de Churg et Strauss en est la plus fréquente. Elle se caractérise notamment par sa positivité aux p-ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles associant une fluorescence périnucléaire) ²⁰.

Nous pouvons également citer la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, la cirrhose biliaire primitive, la pemphigoïde bulleuse, la sarcoïdose, la fasciite de Shulman, l'angioedème cyclique avec éosinophilie (syndrome de Gleich) et la maladie de Kimura.

- **Néoplasie:** Les cancers solides tels que les adénocarcinomes bronchiques ou digestifs peuvent s'associer à une sécrétion aberrante d'IL-5, responsable d'une HE. Les hémopathies lymphoïdes, les syndromes myéloprolifératifs, la leucémie aiguë et les syndromes myélodysplasiques s'associent parfois également à une HE sanguine.

- **Déficit immunitaire:** Bien que plus rarement décrit, l'HE sanguine peut se rencontrer dans le cadre d'un déficit immunitaire, dont les diverses étiologies sont largement répertoriées dans la littérature ²¹.

- **Atteinte d'organe isolé:** Dans cette catégorie étiologique, l'atteinte d'organe

apparaît isolée. La pneumonie, l'œsophagite et la cystite à éosinophile en sont les principaux représentants.

b) L'hyperéosinophilie isolée et le syndrome hyperéosinophilique

Le syndrome hyperéosinophilique (SHE) se définit par la présence d'une HE sanguine, d'un dommage d'organe ou tissulaire directement en lien avec l'HE sanguine, en excluant toutes les autres étiologies ^{22, 23}. Lorsque l'HE est non symptomatique elle est dite isolée. Plusieurs sous-types sont définis selon les mécanismes imputés:

- **L'HE de signification indéterminée ou le SHE idiopathique:** pas de cause explicative (non clonale).

- **L'HE ou le SHE clonal:** présence d'un variant cellulaire myéloïde primitif ayant subi une mutation et responsable de l'HE. L'une des mutations la mieux décrite est la délétion 4q12 conduisant à la formation d'un gène de fusion FIP1L1-PDGFR, conduisant à une production excessive d'IL5, par une population clonale de LT, caractérisée par le phénotype CD3-CD4+ ²⁴.

- **L'HE ou le SHE lymphoïde:** présence d'une prolifération clonale lymphocytaire, produisant en excès certaines interleukines notamment l'IL5 induisant un recrutement excessif des PNE.

HE isolée ou SHE
Idiopathique ou de signification indéterminée
Néoplasique ou clonale
Lymphoïde
HE secondaire
Infectieuses : parasitose, VIH
Allergiques ou atopiques : asthme, ABPA, dermatite atopique
Iatrogénie et DRESS-Syndrome
Vascularites : GEPA
Maladies de système
Hémopathies : lymphoprolifératif, myéloprolifératif ou myélodysplasique
Tumeurs solides : bronchiques ou intestinales
Réaction hôte contre greffon

Tableau 2 : Principales étiologies (liste non exhaustive) d'une HE sanguine ¹⁶.

B. Mise au point sur l'IRM cardiaque

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire en imagerie cardiaque est en développement constant depuis ces 30 dernières années. Initialement développée par *Goldman et al.* en 1980 ²⁵, celle-ci a connu une avancée majeure en terme de technicité et d'indications cliniques à sa réalisation.

1. Spécificités de l'IRM cardiaque

Le challenge technologique de l'IRM cardiaque est essentiellement lié à la complexité de la maîtrise des mouvements cardiaques et respiratoires du patient. Sa réalisation nécessite l'utilisation d'un aimant d'une intensité minimale d'1.5 Tesla

²⁶, avec une homogénéité de champ magnétique importante pour garantir une qualité d'examen optimale. Un monitoring ECG et une antenne de surface multi-canaux en réseau phasé, dédiée à l'exploration cardiaque, contenant au minimum 4 éléments en imagerie parallèle ²⁷ sont nécessaires.

L'examen commence par un interrogatoire du patient, permettant le recueil des informations cliniques et la recherche des contre-indications éventuelles à la réalisation de l'examen ²⁸.

Contre-indications absolues
Clips ferromagnétiques intracérébraux
Corps étrangers magnétiques intra-oculaires
Dispositifs électroniques implantés (implants cochléaires, neuro-stimulateurs)
Pacemakers et défibrillateurs non remno-compatibles
Valves cardiaques non remno-compatibles (type Starr Edwards pre-6000)
Contre-indications relatives
Claustrophobie
Grossesse

Tableau 3 : Contre-indications à l'IRM cardiaque ²⁹.

a) Maîtrise des mouvements cardiaques

Le cœur est un organe en mouvement, qui s'ajoutant aux mouvements respiratoires créent une complexité à la réalisation d'une IRM cardiaque.

L'acquisition des images nécessite dans un premier temps une synchronisation à l'électrocardiogramme. Cette synchronisation est médiée par la détection de l'onde R du vectocardiogramme, celle-ci étant la plus ample et la plus facile à détecter.

Acquisition en mode rétrospectif: Classiquement utilisée pour le mode ciné, l'acquisition des images et de l'ECG se fait de manière continue, simultanée et séparée. Les images sont rétrospectivement réaffectées à chaque phase du cycle cardiaque. Cette technique permet de couvrir l'ensemble du cycle cardiaque et doit être réservée au patient eurythmique.

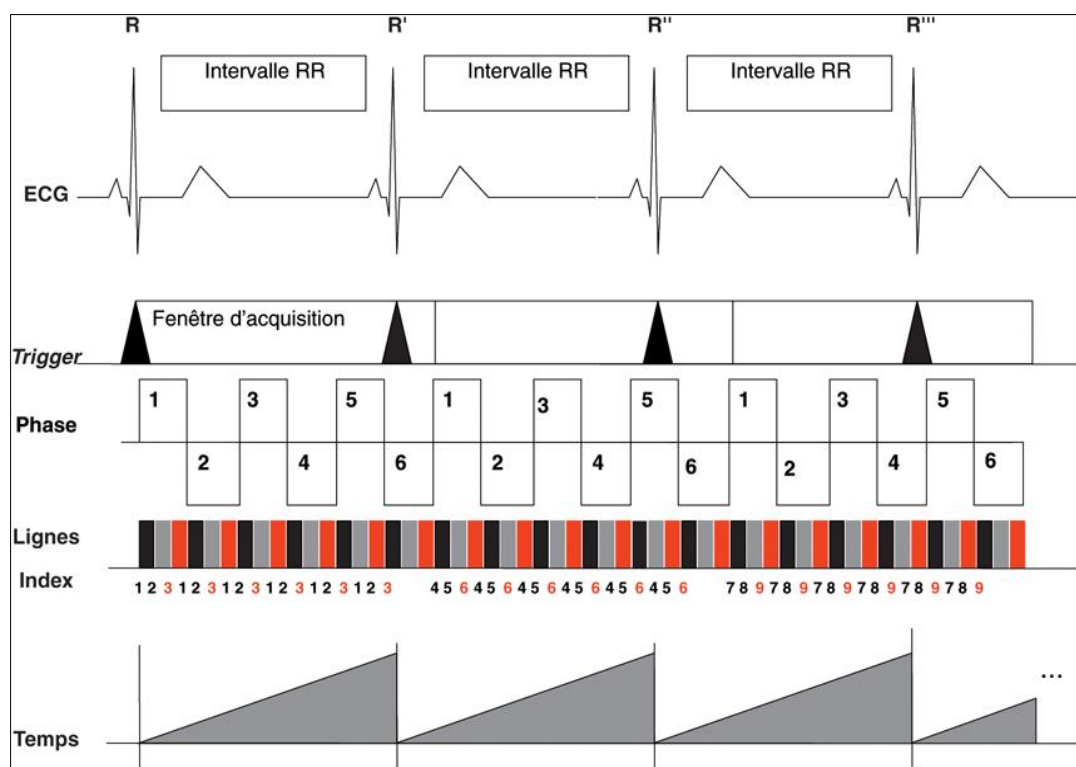


Figure 5 : Illustration de l'acquisition IRM en mode rétrospectif. Acquisition dissociée du tracé ECG et des phases du cycle cardiaque, rétrospectivement réaffectées ³⁰.

Acquisition en mode prospectif: Ce mode permet une acquisition morphologique standard et ciné-IRM. L'acquisition des images est réalisée par la détection sur l'ECG de l'onde R, entraînant le déclenchement d'une salve d'acquisition. En mode ciné, la couverture du cycle cardiaque n'apparaît cependant pas complète, la télédiastole étant habituellement une zone non étudiée du cycle.

Le mode prospectif est également plus sensible aux artéfacts de repliement temporel

(phénomène d'aliasing), par exemple lorsqu'une image systolique s'intègre au sein de la diastole.

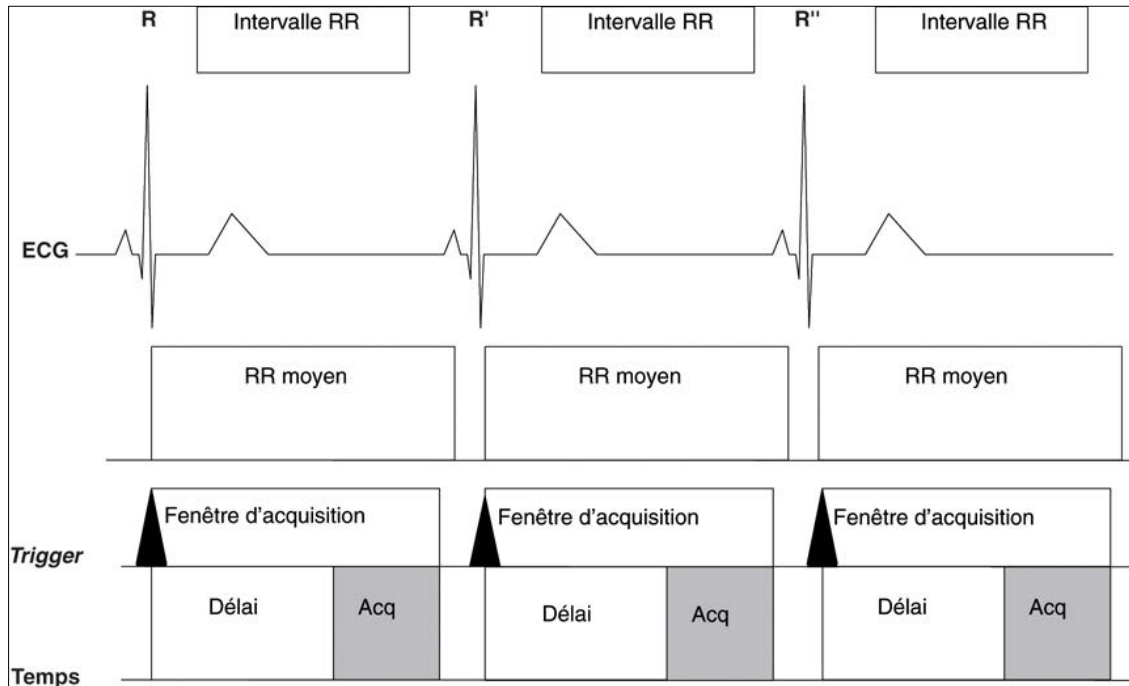


Figure 6 : Illustration de l'acquisition IRM en mode prospectif. L'acquisition est déclenchée par la détection automatique de l'onde R sur l'ECG ³⁰.

b) Maîtrise des mouvements respiratoires

Pour s'affranchir des mouvements respiratoires diverses méthodes peuvent être utilisées:

- La réalisation d'apnées pour les patients compliants.
- L'utilisation de la technique d'acquisition du plan de Fourier en « single-shot », autorisant une acquisition quasi instantanée en respiration libre.
- La synchronisation respiratoire par technique d'échos navigateurs ³¹. Le fort contraste entre le foie (en hypersignal) et les poumons (en hyposignal), permet un repérage automatique du diaphragme par un écho navigateur tout au long des acquisitions.

2. Les produits de contraste gadolinés

Un injecteur bicorps amagnétique de produit de contraste est nécessaire pour la réalisation d'une acquisition dynamique de la perfusion myocardique.

Conformément aux recommandations 2019 du Comité Interdisciplinaire de Recherche et de Travail sur les Agents de Contraste en Imagerie (CIRTACI), les contre-indications à l'injection de produit de contraste gadoliné sont:

L'insuffisance rénale: L'injection est contre-indiquée de manière relative chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 30 ml/min). En dehors de l'Omniscan™ et du Magnevist® qui présentent une contre-indication absolue (risque de fibrose systémique néphrogénique), les autres produits peuvent être injectés après appréciation de la balance bénéfique/risque de l'examen.

La grossesse: Selon le Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT) les données de la littérature sont rassurantes, il est notamment noté l'absence de passage transplacentaire. Il est cependant préconisé d'appliquer le principe de précaution, la contre-indication étant toutefois relative si un examen indispensable devait être réalisé. Il faut néanmoins avertir l'équipe pédiatrique du futur enfant à naître.

L'allaitement: Il est préconisé de suspendre l'allaitement 3 à 4 heures après l'injection de sels de gadolinium.

L'allergie: Contre-indication absolue à l'injection dans l'attente d'un bilan allergologique l'y autorisant.

3. Séquences et acquisitions

a) Construction des plans cardiaques

Les plans habituellement utilisés en imagerie en coupe (axial, sagittal et coronal) ne sont pas adaptés à l'étude cinétique et morphologique du cœur. Les sociétés savantes préconisent, pour une étude optimale et reproductible, l'utilisation des plans cardiaques utilisés en cardiologie ³².

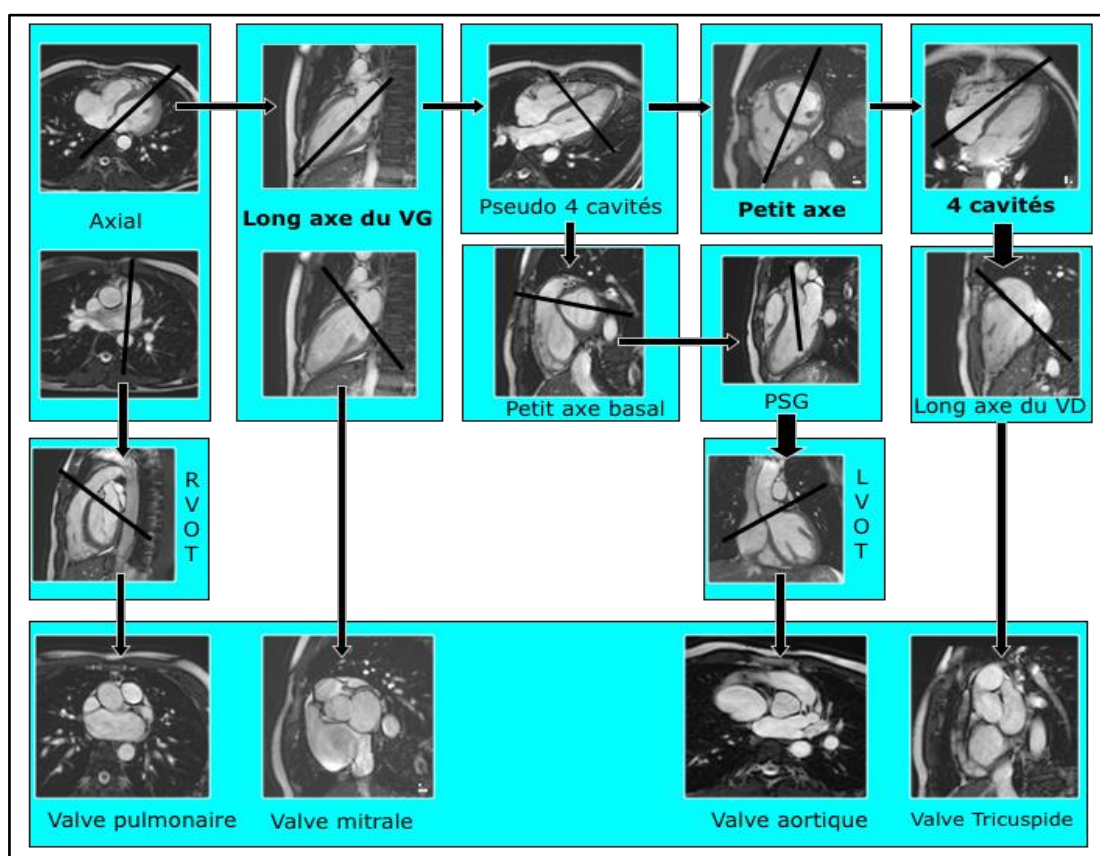


Figure 7: Construction des plans cardiaques en IRM.

b) Les séquences conventionnelles en IRM cardiaque

Séquences ciné-IRM: L'utilisation de séquences IRM en écho de gradient à l'état d'équilibre avec gradients équilibrés permet une résolution temporelle optimale pour l'analyse de la cinétique ventriculaire.

Ces séquences de type b-SSFP, permettent une imagerie ultra-rapide avec un bon contraste liquide/tissu. Le contraste T1/T2 varie en fonction des tissus, le sang apparaissant en hypersignal et le myocarde en hyposignal, permettant une délimitation optimale des contours endocardiques et épicaudiques pour l'évaluation des paramètres fonctionnels. La synchronisation cardiaque rétrospective permet une reconstruction virtuelle d'un battement cardiaque et l'évaluation visuelle de la cinétique ventriculaire.

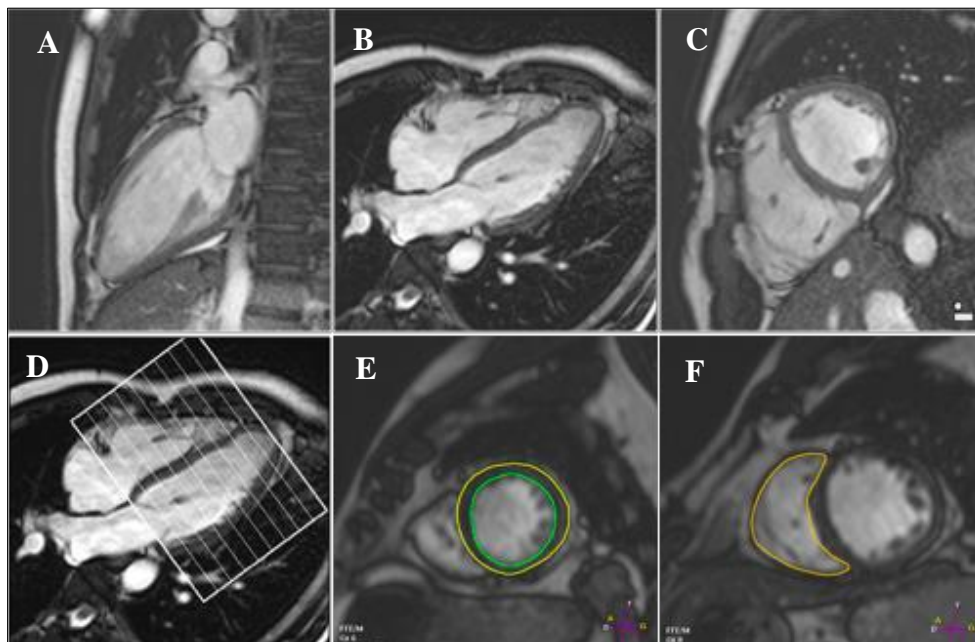


Figure 8 : Séquences ciné IRM de type b-SSFP en LA du VG (A), 4CV (B) et PA (C). Séquences ciné IRM de type b-SSFP avec contourage endocardique et épicaudique pour évaluation des paramètres fonctionnels (D, E, F).

Séquences paramétriques de cartographie T1 et T2: Les séquences conventionnelles dites pondérées T1 ou T2, ne mettent en évidence qu'un contraste tissulaire dépendant des aimantations respectives longitudinales ou transversales. Elles ne permettent pas une mesure réelle des temps de relaxation spécifiques d'un tissu donné. Le développement récent des séquences paramétriques de cartographie permet aujourd'hui une quantification et une mesure des temps de relaxation T1 ou T2

d'un tissu spécifique, notamment le myocarde.

Le T1 myocardique normal oscille entre 950 +/- 50 ms à 1.5T³³, et 1150 +/- 75 ms à 3T³⁴.

Le T2 myocardique normal oscille entre 50 +/- 5 ms à 1.5 T³⁵ et 45 +/- 5 ms³⁶ à 3T.

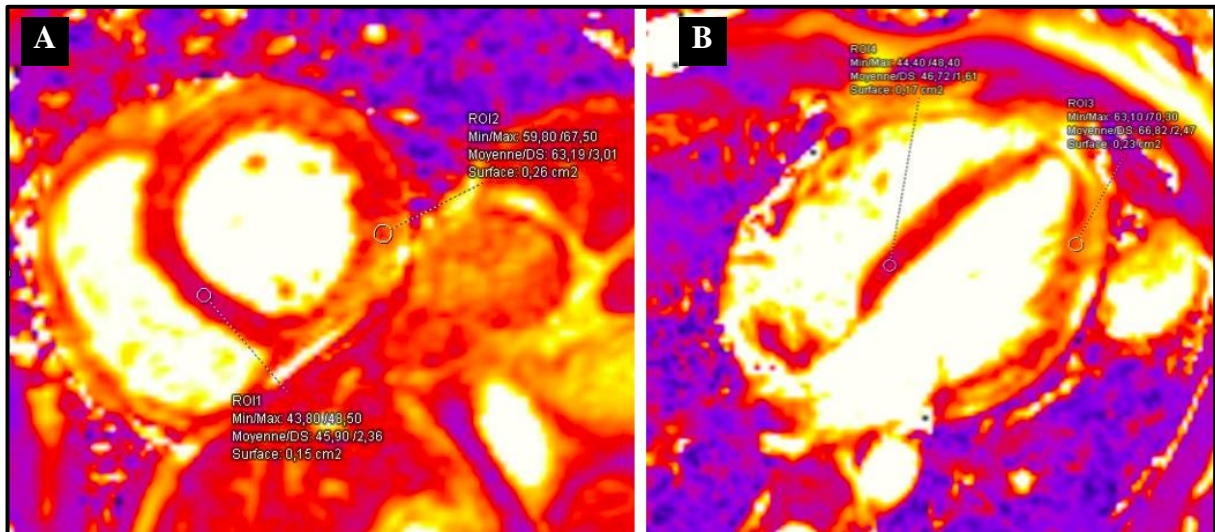


Figure 9 : Séquence paramétrique de cartographie T2 myocardique en PA (A) et 4CV (B). Elévation des valeurs du T2 myocardique au sein de la paroi latérale médio-ventriculaire et apicale (63 et 67 ms respectivement sur les coupes PA et 4CV), en lien avec une myocardite virale.

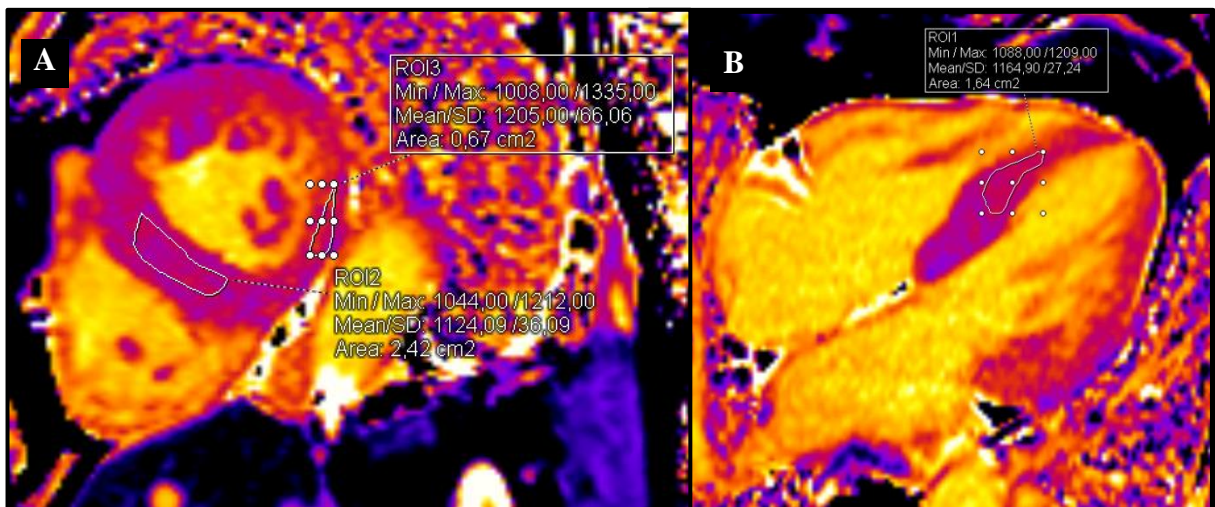


Figure 10 : Séquence paramétrique de cartographie T1 myocardique en PA (A) et 4CV (B). Elévation des valeurs du T1 myocardique au sein de la paroi septale et inférieure médio-ventriculaire (1124 et 1205 ms respectivement sur la coupe PA), ici en lien avec une amylose cardiaque.

Séquence en contraste de phase pour l'étude vélocimétrique: Les séquences vélocimétriques en contraste de phase permettent une étude qualitative et quantitative des flux vasculaires. Ces séquences reposent sur une acquisition en écho de gradient avec utilisation d'un gradient magnétique bipolaire permettant d'étudier le déphasage des spins mobiles du flux circulant. Lors de l'application du premier gradient, l'ensemble des spins (mobiles et stationnaires) seront déphasés. Lors de l'application du second gradient, les spins mobiles présenteront un décalage de phase proportionnel à leur vitesse de circulation, et les spins stationnaires seront de nouveau en phase.

Il est nécessaire pour la réalisation de cette séquence d'établir une vitesse d'encodage prédéfinie, devant être adaptative pour éviter un artéfact de repliement temporel (aliasing).

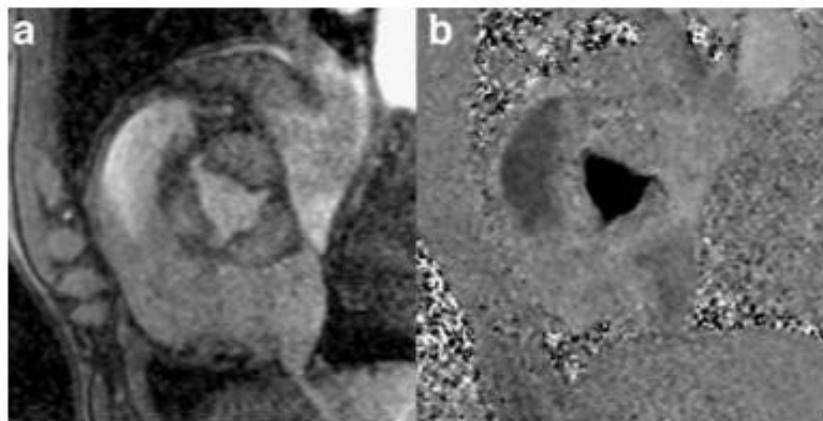


Figure 11 : Séquence en contraste de phase axiale centrée sur la valve aortique, avec l'image en magnitude (a) et l'image en phase (b) ³⁷.

Séquence de perfusion de premier passage au repos: Elle permet une étude de la perfusion myocardique et repose sur une séquence en écho de gradient ultra rapide ou avec gradients équilibrés. Elle nécessite une préparation préalable de type inversion récupération pour détruire l'aimantation longitudinale du myocarde afin de mieux mettre en évidence l'arrivée du produit de contraste gadoliné. Elle permet de

rechercher des zones de défaut perfusionnel apparaissant en hyposignal relatif par rapport au reste du myocarde perfusé.

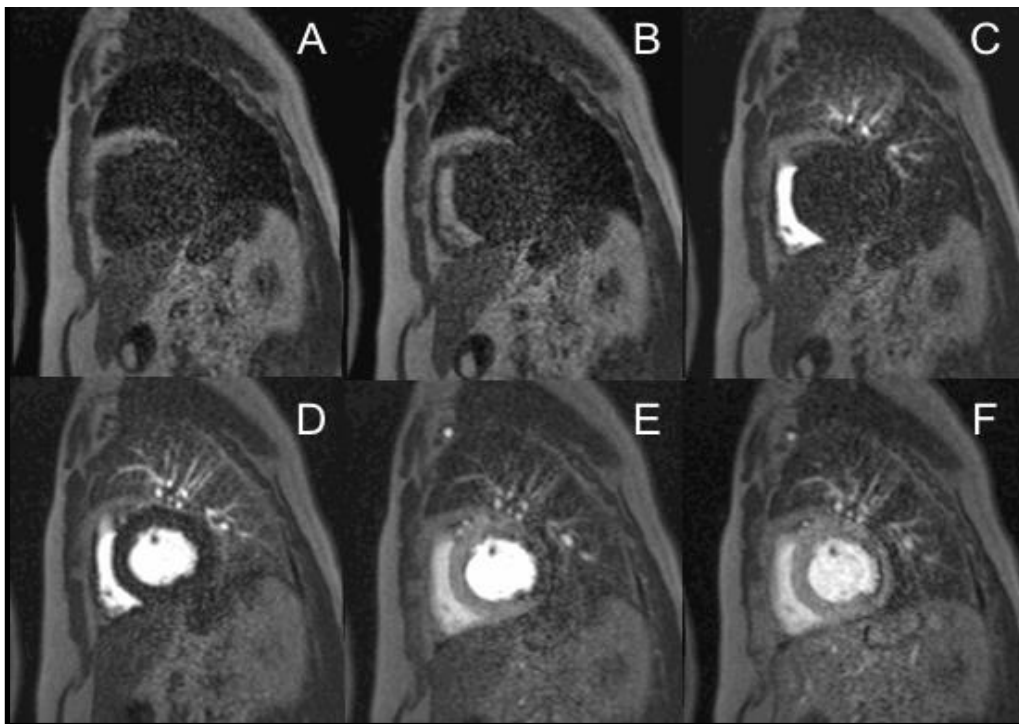


Figure 12 : Séquence de perfusion de premier passage au repos en PA. Initialement sans produit de contraste (A), on suit progressivement l'arrivée du produit de contraste dans le ventricule droit (B), les vaisseaux pulmonaires (C), le ventricule gauche (D) et le myocarde (E et F). On observe chez ce patient un défaut de perfusion sous endocardique au sein de la paroi latérale médioventriculaire (F) en lien avec un infarctus du myocarde dans le territoire de l'artère circonflexe.

Séquence de rehaussement tardif (RT): Se réalisant habituellement 10 à 15 minutes dans les suites de l'injection du produit de contraste gadoliné ³⁸, elle permet une étude du rehaussement tardif du myocarde. Les produits de contraste gadolinés apparaissent comme des agents de diffusion extracellulaire diffusant au sein du milieu vasculaire et interstitiel, mais ne pénétrant pas le milieu cellulaire. Lors de l'expansion du milieu extracellulaire, liée à la mort des cardiomyocytes ou le dépôt extracellulaire de matériel organique au sein du myocarde (phospholipide, protéine amyloïde, fibrose, ...), on constate un retard d'élimination des sels de gadolinium au sein du milieu extracellulaire : diminution du wash-out.

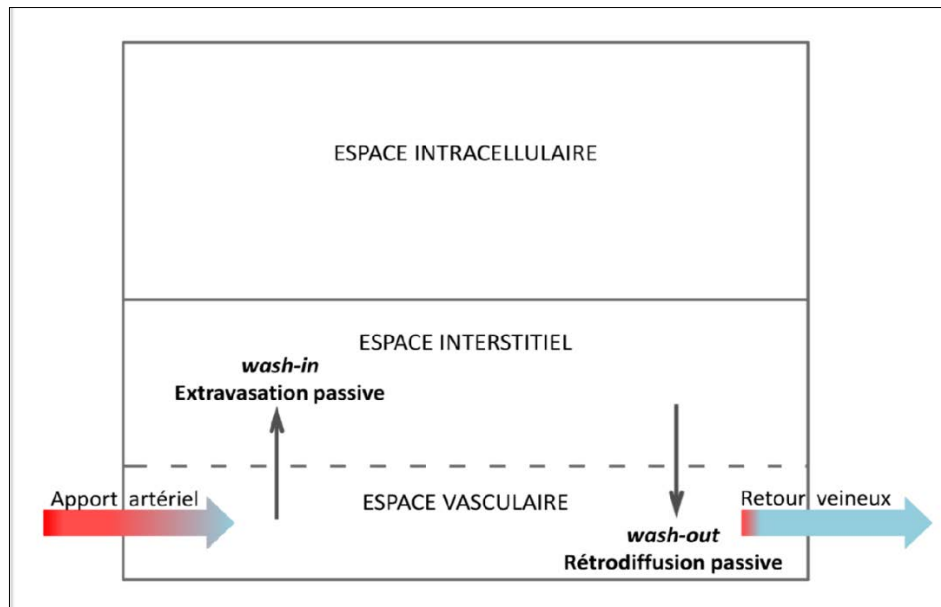


Figure 13 : Représentation schématique de la diffusion des sels de gadolinium au sein du myocarde sain ³⁹.

Cette séquence repose sur une imagerie en écho de gradient ultra rapide ou avec gradients équilibrés. Deux types de séquences ont été développés pour optimiser le contraste tissulaire entre le myocarde sain et les zones de rehaussement tardif:

- Séquence en inversion récupération (2D-IR): Développée par Simonetti et al.⁴⁰, cette séquence en écho de gradient ultra-rapide nécessite une préparation préalable en inversion récupération pour annuler le signal du myocarde sain et contraster les éventuelles zones de rehaussement tardif pathologiques. Elle nécessite pour se faire l'utilisation d'un temps d'inversion (TI) spécifique préalablement calculé par une séquence appelé TI-scouting ou lock-locker, permettant de calculer le TI optimal pour annuler le myocarde sain, habituellement situé aux alentours de 300 ms.
- Séquence PSIR (Phase-sensitive inversion recovery): Les séquences conventionnelles ne permettent pas de distinguer la polarité positive ou négative du signal recueilli. Lors de l'utilisation d'une préparation de type

inversion récupération, le réglage du TI doit être prudent et optimal pour ne pas inverser les contrastes tissulaires et confondre les zones pathologiques rehaussées avec les zones saines. Développée par Kellman et al. ⁴¹, la séquence PSIR, de type b-SSFP, est indépendante du temps d'inversion du myocarde, apparaissant moins complexe et plus robuste, s'affranchissant des artéfacts de polarité du signal dans les cas où le TI choisi ne serait pas optimal.

Les critères de qualité de la séquence de rehaussement tardif ⁴² reposent sur:

- Le délai entre l'injection et l'acquisition: en moyenne 10 minutes;
- la quantité suffisante de produit de contraste gadoliné: 0,2 mmol/kg;
- le réglage préalable et optimal du TI, ou l'utilisation de la séquence PSIR;
- et l'épaisseur de coupe fine (6mm).

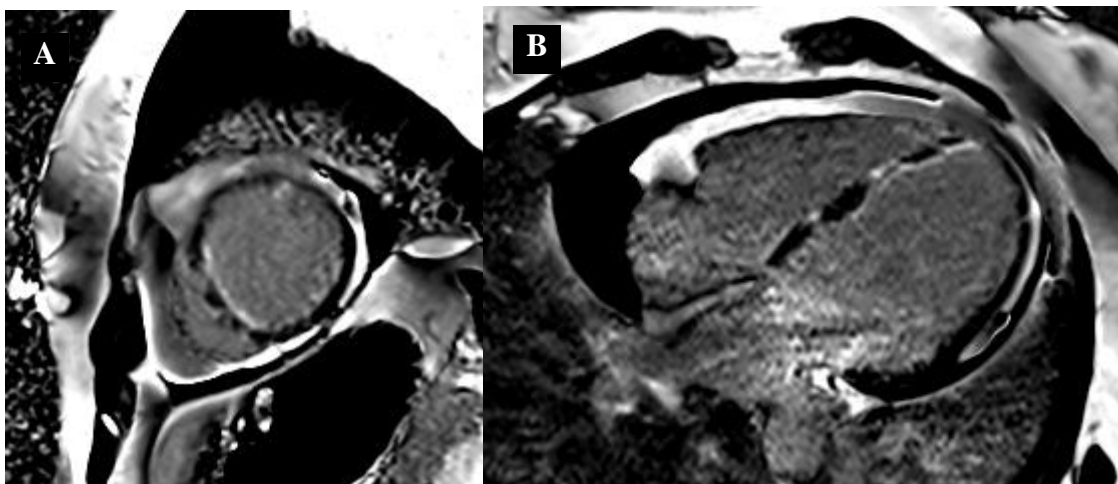


Figure 14 : Séquence de rehaussement tardif de type **PSIR** en PA (A) et 4CV (B), montrant de multiples prises de contraste sous endocardiques dans le cadre d'une cardiomyopathie à éosinophile.

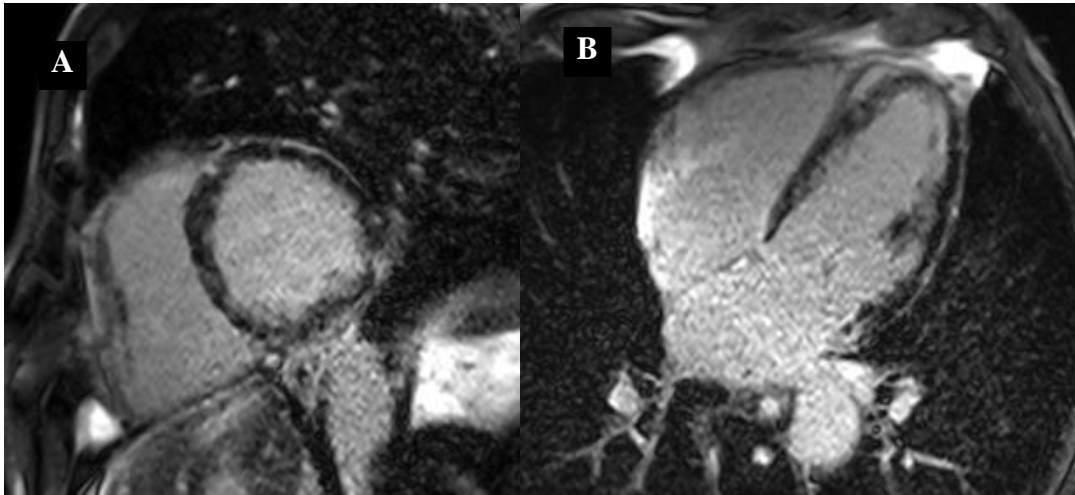


Figure 15 : Séquence de rehaussement tardif de type **2D-IR** en PA (A) et 4CV (B), montrant de multiples prises de contraste sous endocardiques dans le cadre d'une cardiomyopathie à éosinophile.

II. Rationnel de l'étude scientifique

Cette première partie nous rappelle que l'hyperéosinophilie sanguine se définit par une élévation persistante des polynucléaires éosinophiles $> 1,5 \cdot 10^9/L$. Elle peut être secondaire à un grand nombre d'étiologies, dont la démarche diagnostique peut s'avérer complexe. Le contenu granulaire du PNE explique en particulier la toxicité tissulaire et les mécanismes aboutissant aux complications d'organes, notamment cardiaques, où l'atteinte peut intéresser les 3 tuniques.

L'IRM cardiaque est la technique de référence pour l'évaluation des volumes et de la fonction cardiaque ⁴³. L'amélioration des techniques et le développement ces dernières années des séquences de rehaussement tardif, font de l'IRM cardiaque une technique très pertinente pour la détection des zones de fibrose et nécrose myocardique dans le cadre des cardiomyopathies ischémiques et non ischémiques ⁴⁴. Une approche structurée, permet selon la topographie du rehaussement tardif myocardique d'envisager certaines étiologies spécifiques.

Dans la littérature, les atteintes myocardiques décrites dans le cadre des maladies associées aux éosinophiles apparaissent protéiformes, avec des présentations et descriptions cliniques et radiologiques variées.

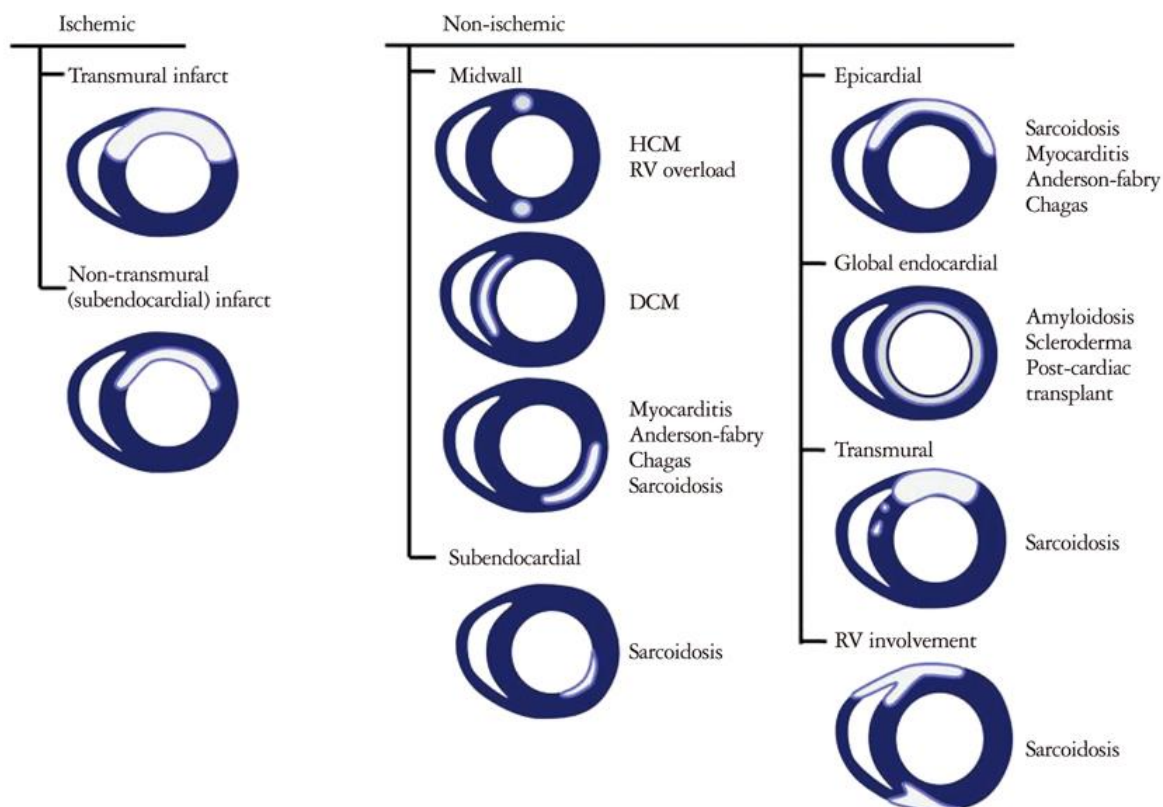


Figure 15 : Représentation schématique de la topographie des zones de rehaussement tardif myocardique selon les étiologies sous-jacentes dans le cadre des cardiomyopathies ischémiques et non ischémiques ⁴⁵.

La fibrose endomyocardique (FEM), historiquement décrite la première fois en 1940 par Davies en Ouganda, apparaît comme l'une des atteintes myocardiques les plus sévères des maladies associées aux éosinophiles. Initialement décrite dans le cadre des hyperéosinophilies associées aux parasitoses tropicales, elle apparaît similaire en tout point à l'endocardite de Loeffler décrite dans les régions tempérées et associée à des étiologies tel que le SHE ^{46, 47}. La pathogénèse de la FEM reste à ce jour mal comprise avec divers facteurs prédisposant cet état pro-fibrotique (infection parasitaire, malnutrition, prédisposition génétique,...) ^{48, 49}. Elle évolue classiquement en deux phases: une phase aiguë avec une symptomatologie (fièvre, dyspnée) et des manifestations cardiaques (péricardite, myocardite) non spécifiques; une phase chronique caractérisée par une cardiopathie restrictive. Sur le plan

anatomopathologique on retrouve un dépôt fibreux et dense sous endocardique extensif (+/- s'associant à des thrombi). En échocardiographie, la mauvaise fenêtre acoustique ventriculaire apicale rend difficile le diagnostic différentiel avec les autres cardiomyopathies associées à une oblitération de l'apex ventriculaire (tumeur cardiaque, thrombus, cardiomyopathie hypertrophique apicale et non compaction) ⁵⁰. En IRM les caractéristiques sémiologiques retrouvées comprennent une oblitération des apex ventriculaires (+/- associée à la présence d'un thrombus), un élargissement des oreillettes, une prise de contraste tardive sous endocardique, sans systématisation coronarienne, pouvant réaliser le « double V sign » ou « single V sign » décrit par Carneiro et al ⁵¹.

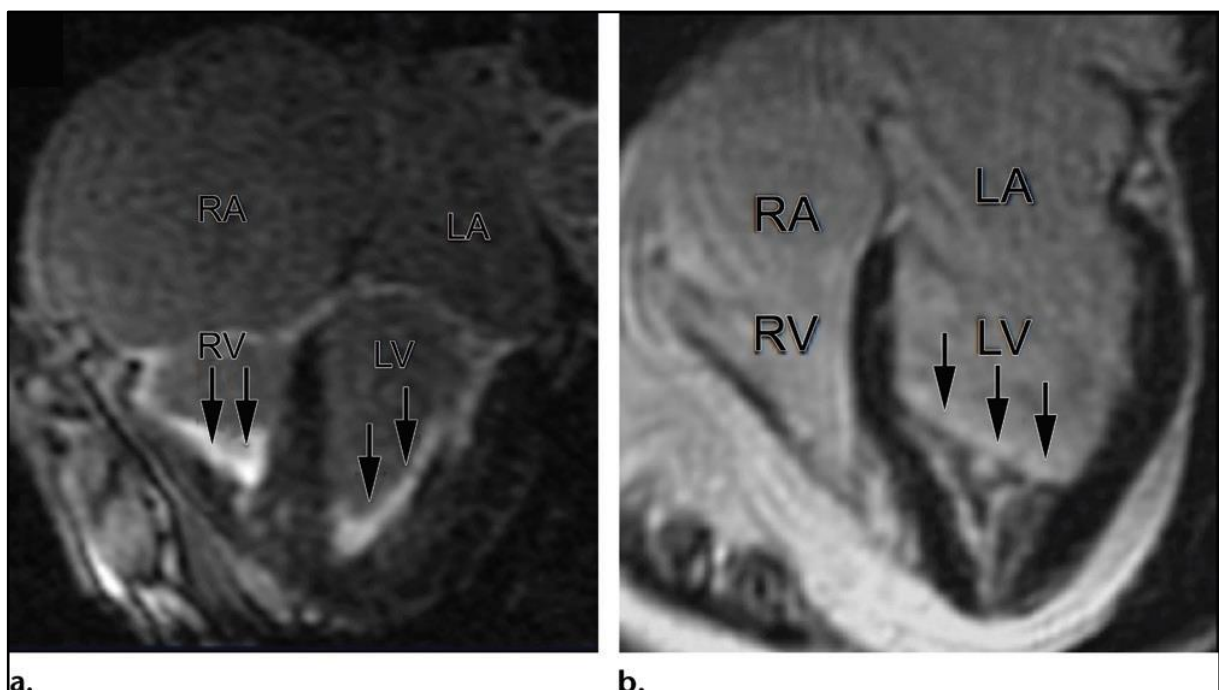


Figure 16: Séquences de rehaussement tardif (4 cavités) dans le cadre d'une fibrose endomyocardique avec illustration du « single V sign », montrant le myocarde sain et la prise de contraste sous endocardique ventriculaire réalisant (flèches noires) (a) et du « double V sign » montrant le myocarde sain, la prise de contraste sous endocardique en hypersignal puis le thrombus sous endocardique en hyposignal sous-jacent (flèches noires) (b).

RA = Right atrium, LA= Left atrium, RV= Right ventricle, LV= Left ventricle ⁵².

La myocardite à éosinophiles est une atteinte fréquemment décrite et retrouvée au sein de la littérature. Elle se définit comme une inflammation myocardique secondaire à une infiltration tissulaire par des polynucléaires éosinophiles ⁵³. Cette description est retrouvée dans plusieurs études et case-reports traitant du SHE ⁵⁴, de la GEPA ⁵⁵, des infections parasitaires ⁵⁶, d'affection néoplasique ⁵⁷ ou dans le cadre des réactions induites aux médicaments ^{58, 59}.

Les anomalies cliniques fréquemment rencontrées chez les patients présentant cette atteinte myocardique comprennent la douleur thoracique et la dyspnée. Sur les explorations paracliniques, sont retrouvés essentiellement des anomalies du segment ST à l'ECG, une élévation de la CRP ou de la troponinémie à la biologie sanguine, une dysfonction ventriculaire gauche et un épanchement péricardique à l'échocardiographie ⁶⁰.

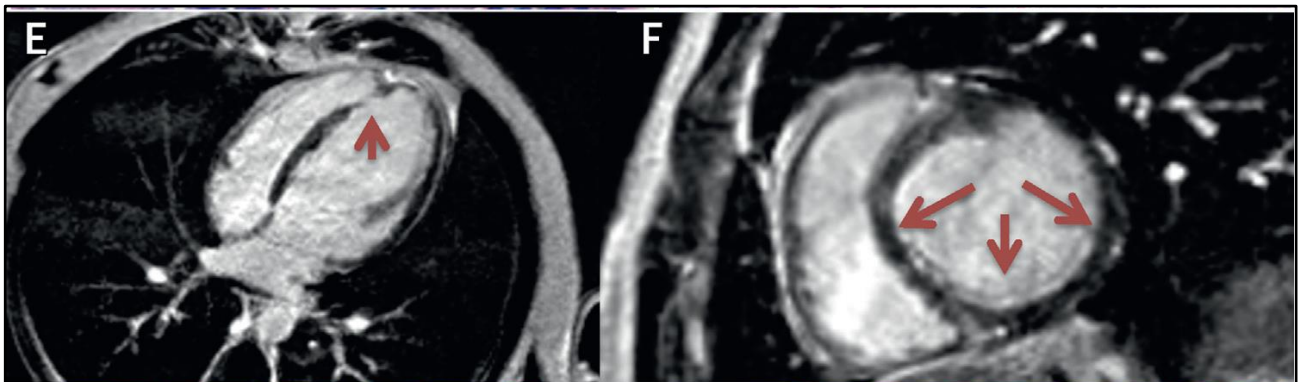


Figure 17: Séquences de rehaussement tardif en 4C (E) et PA (F) montrant des prises de contraste sous-endocardiques patchy du ventricule gauche (flèches) en lien avec une myocardite à éosinophiles ⁶⁰.

Cette étude observationnelle et rétrospective que nous avons menée, a pour but d'étudier la prévalence des anomalies cardiaques et les patterns de rehaussement tardif en IRM cardiaque, chez 62 patients adressés pour une hyperéosinophilie sanguine, selon les étiologies sous-jacentes.

III. Article scientifique

PATTERN OF CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH HYPEREOSINOPHILIA: AN OBSERVATIONAL STUDY

AUTHORS, AFFILIATIONS AND ADDRESSES :

Morgan Dubois^a, MD,
Benjamin Longere^{a,b}, MD,
Julien Pagniez^a, MD,
Pascal De Groote^c, MD, PhD,
Lorette Averlant^d, MD,
Cyrielle Gesquiere^d, MSc,
Louis Terriou^e, MD,
David Launay^e, MD, PhD,
Jean-Emmanuel Kahn^f, MD, PhD,
Matthieu Groh^f, MD, MSc,
Valentina Silvestri^a, MD,
Christos Gkizas^a, MD, PhD,
Guillaume Lefevre^{d*}, MD, PhD,
Francois Pontana^{a,b*}, MD, PhD,

^a Department of Cardiovascular Imaging, Heart and Lung Institute, CHU Lille, France.

^b INSERM UMR 1011; Institut Pasteur de Lille; EGID (European Genomic Institute for Diabetes), FR3508; Univ Lille, F-59000, Lille, France.

^c Department of Cardiology, Heart and Lung institute, CHU Lille, France.

^d Institute of Immunology, CHU Lille; Univ Lille, Centre de Référence National des Syndromes Hyperéosinophiliques (CEREO); U1286 - INFINITE - Institute for Translational Research in Inflammation, F-59000, Lille, France.

^e Department of Internal Medicine, CHU Lille, France.

^f Department of Internal Medicine, Foch Hospital, Suresnes, France; Centre de Référence National des Syndromes Hyperéosinophiliques (CEREO), France.

*Both authors contributed equally to this work.

Address for correspondence: Prof. François Pontana. Department of Cardiovascular Imaging, Institut Cœur-Poumon, CHU Lille, Boulevard du Pr Jules Leclercq, 59037 Lille Cedex, France.

E-mail: francois.pontana@chru-lille.fr

Brief title: CMR LGE patterns in hypereosinophilia.

The authors declare that they have no relationships with industry.

PATTERN OF CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH HYPEREOSINOPHILIA: AN OBSERVATIONAL STUDY

ABSTRACT:

Objectives: To assess the prevalence and the patterns of cardiac abnormalities detected by cardiac magnetic resonance imaging (CMR), in patients with hypereosinophilia (HE).

Background: CMR is a useful modality for the diagnosis of HE-related cardiac involvement. However the main abnormality described to date is endomyocardial fibrosis.

Methods: Consecutive patients with HE $>1.5 \times 10^9/L$ and referred for CMR in our institution were retrospectively included. Patients were classified in two groups as “symptomatic” (n=21, 34%) when symptoms and/or cardiological investigations indicated possible HE-related cardiac involvement, and as “screening” group (n=41, 66%) when CMR was systematically performed to rule out cardiac pathology in the absence of other abnormality. CMR analysis included cine sequences, T1 and T2 mapping, first pass perfusion and late gadolinium enhancement (LGE).

Results: Sixty-two consecutive patients (52 ± 18 years old; 56% male) were included. In the screening group, no LGE was observed while LGE was present in 17 patients of the symptomatic group (81%), with three different LGE patterns: pattern #1 (“myocarditis-like” *i.e.* subepicardial or intramyocardial LGE; n=1/21, 5%), pattern #2 (“vasculitis-like” *i.e.* subendocardial patchy or transmural LGE \pm perfusion defect; n=12/21, 57%) and finally pattern #3 (endomyocardial fibrosis *i.e.* diffuse subendocardial LGE; n=4/21, 19%). Thirty-four patients (55%) fulfilled HE of undetermined significance (n=4) or HES (n=30) criteria, 12 patients (19%) suffered from EGPA and 16 patients (26%) had a reactive condition (including asthma, helminthiasis, drug induced, T-cell lymphoma, sarcoidosis, rheumatoid arthritis, HIV and graft versus host disease). No correlations was shown between LGE patterns and underlying diseases.

Conclusions: Systematic CMR seems useless as a screening test in asymptomatic patients with HE. However, when eosinophilic cardiomyopathy is suspected, CMR shows LGE with a high prevalence and with a predominance of a pattern suggesting that a vasculitis process may be involved in heart disease related to HES, EGPA and other eosinophilic disorders.

KEYWORDS:

CMR; Hypereosinophilic syndrome; Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis; LGE patterns; Hypereosinophilia

CONDENSED ABSTRACT:

This study aimed to assess the prevalence of CMR abnormalities and patterns in patients with eosinophil-associated diseases. Sixty-two consecutive patients were included and classified either as “symptomatic” (n=21, 34%, in case of suspected cardiomyopathy) and “screening” (n=41, 66%, when CMR was systematically performed as screening) groups. LGE was present in 17 patients of the symptomatic group (81%), with three different patterns: myocarditis like (n=1/21, 5%), vasculitis-like (n=12/21, 57%) and endomyocardial fibrosis (n=4/21, 19%). No significant difference was found according to underlying HE diseases. Conversely, LGE was never reported in patients belonging to the “screening” group. In patients with HE, systematic CMR seems useless as a screening test but otherwise shows LGE with a high prevalence, and predominantly with a vasculitis pattern.

ABBREVIATIONS LIST:

bSSFP= Balanced Steady-State Free Precession

CMR= Cardiac Magnetic Resonance

EGPA= Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

EMF= Endomyocardial Fibrosis

HE= Hypereosinophilia

EoV= EOsinoiphilic Vasculitis

HES= HyperEosiniphilic Syndrome

LGE= Late Gadolinium Enhancement

LV= Left Ventricle

PSIR= Phase-Sensitive Inversion Recovery

SD= Standard Deviation

STIR= Short Inversion Time Inversion Recovery

BACKGROUND:

Blood and/or tissue hypereosinophilia (HE) are observed in various inflammatory, hematological, allergic drug reactions or infectious conditions. Hypereosinophilic syndromes (HESs) encompass a wide spectrum of reactive (e.g. parasitic infection, drug allergy ...) or clonal eosinophilic disorders (chronic eosinophilic leukemia or other myeloid neoplasm with eosinophilia). Some patients can remain asymptomatic despite high levels of blood HE. In the absence of either a reactive condition or clonal eosinophilia, the diagnosis of idiopathic HES is retained in patients with evidence of eosinophil-related organ involvements (1). Whatever the underlying disease (including HES or eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, (EGPA), heart involvement and particularly endomyocardial fibrosis (EMF) with apical obliteration is one of the most severe manifestations of HE-related organ manifestations (2).

HE-related cardiac involvement can involve the three layers of the heart. Non-invasive diagnostic tests like echocardiography are recommended to search heart involvement in HE/HES patients (3, 4) even if endomyocardial biopsy is the diagnostic gold standard usual.

Cardiac magnetic resonance (CMR) is now considered as a salient non-invasive method for studying heart function (5), ventricular thrombi and myocardial involvement thanks to cine imaging, T1 and T2 parametric mapping, first pass perfusion imaging and late gadolinium enhancement (LGE) sequences (6). Furthermore, previous studies have shown the importance of CMR in the diagnosis of either myocardial vasculitis or fibrosis (7, 8), and also the limits in systematic screening in EGPA patients without *a priori* suspected cardiomyopathy (9).

The purpose of this study was to assess the potential utility of CMR as a first line diagnostic method for HE-related cardiac involvement and to report on the different patterns of myocardial abnormalities (and their potential correlation to underlying HE-related diseases) reported in this setting.

METHODS:

Patients:

Consecutive patients, referred between January 2013 and August 2018 for hypereosinophilia $> 1.5 \times 10^9/L$ (with or without suspected cardiomyopathy, but without prior medical history of cardiac disease) to the National Reference Center of Hypereosinophilic syndromes in Lille (France) and with available CMR.

Demographic, clinical (including cardiac and extra-cardiac findings) biological parameters (peak blood absolute eosinophil count (AEC), NT-proBNP, serum troponin, electrocardiogram (ECG) and imaging findings (including transthoracic echocardiography (TTE) and CMR) and the maximum peak AEC observed during follow-up, were retrospectively collected in a de-identified manner from medical charts. Patient subsets were categorized either as “symptomatic group” (in patients with suspected cardiomyopathy, in case of either cardiac symptoms, high troponin levels, ECG or TTE abnormalities and/or extra-cardiac disease manifestations e.g. embolic stroke or eosinophilic vasculitis suggestive of HE-related cardiac involvement) (10) or as a screening group asymptomatic patients with “systematic” CMR as a cardiac screening test. *See in the figure 1.*

Definitions:

All cases were reviewed by an expert in the field of eosinophilic disorders (GL). EGPA was diagnosed according to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus (CHCC2012) and the nomenclature for EGPA recently proposed by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires/European Respiratory Society (GERMOP/ERS) taskforce (11,12). HES and related variants were diagnosed according to the 2011 consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders (1).

Briefly, blood hypereosinophilia (HE) was defined as an absolute eosinophil count (AEC) $> 1,5 \cdot 10^9/L$, on 2 examinations (interval ≥ 1 month). HES was defined by a blood HE with evidence of organ damage or dysfunction attributable to tissue HE after exclusion of other disorders or conditions as major reason for organ damage. Eosinophilic vasculitis (EoV) as a manifestation of HES (EoV-HES) was diagnosed according to the recently suggested CEREO's criteria (10). Finally, reactive HE/HES

were diagnosed in case of underlying infectious, allergic, hematological or inflammatory conditions (other than EGPA).

CMR imaging:

All CMR examinations were performed on a 1.5 T MRI scanner (MAGNETOM Area, Siemens Healthcare) according a standardized protocol. Multi-breath-hold segmented bSSFP cine images including one LV 2-chamber slice, one 4-chamber slice and a LV short axis stack covering the ventricles were performed. A T1 and T2 mapping (or STIR) sequences were performed (one LV 2-chamber slice, one 4-chamber slice and three short axis slices). After an intravenous injection of gadolinium (0.1 mmol/kg of Gadovist, gadobutrol, Bayer Healthcare), a first pass perfusion sequence and a delayed enhancement sequence (PSIR) were performed at the same slices number and position.

Data analysis:

The myocardium was studied in 17 segments according to the American Heart association standardized myocardial segmentation (13).

As for the functional assessment, left (LV) and right ventricle (RV) ejection fractions (%), end diastolic and systolic volumes (mL), LV mass (g), LV and RV wall motion abnormalities were analyzed. Outlines were delineated on short axis stack on a dedicated software (*SyngoVia*, Siemens Healthcare). The LV or RV dilatation or impaired ejection fraction were defined according to normal values provided by Maceira et al (14). Kinetic abnormalities were studied by visual analysis.

Regarding the structural assessment, the presence of increased T2 mapping value was defined by a myocardial T2 value $> 55\text{ms}$ or considered if an increased signal intensity on T2-STIR images is present in at least two different planes. The presence of an increased T1 mapping value was defined by a myocardial T1 value $> 1050\text{ms}$. LV or RV hypertrophy was defined by a thickness $\geq 12\text{ mm}$ and $\geq 5\text{ mm}$ respectively. A thinning was considered when LV wall thickness was $\leq 4\text{mm}$.

A late gadolinium enhancement was considered if a contrast uptake was present in the same segment in at least two different planes. Delayed enhancement area was studied according a structured approach of its location to determine a specific pattern (15). According to the LGE location, three different patterns of distribution were defined: pattern #1 ("myocarditis-like" *i.e.* subepicardial or intramyocardial LGE), pattern #2 ("vasculitis-like" *i.e.* subendocardial patchy or transmural LGE \pm perfusion defect), as

previously reported by Plastiras et al (16) and pattern #3 (endomyocardial fibrosis *i.e.* diffuse subendocardial LGE).

All parameters were analyzed by two cardiovascular radiologists (MD and JP) in blinded to clinical findings. In case of discrepancies further discussion with a third 11-year experience cardiovascular radiologist (FP) was performed until consensus was reached.

Statistical analysis:

Categorical data are represented as number (percentage). Continuous variables are represented as mean (\pm SD). Comparisons of means were performed with the Student or Kruskal-Wallis tests, as appropriate. Comparisons of frequencies were performed with the Chi-2 or Fisher exact tests to the income rate. Statistical analyses were performed using SPSS v.24.0, IBM; MedCalc v.14.8, (MedCalc Software bvba).

RESULTS:

Clinical characteristics:

Sixty-two consecutive patients (52 ± 18 years old; 56% male) were included. Their main clinical characteristics are presented in *Table 1*. Thirty-four (55%) fulfilled HE of undetermined significance (*i.e.* asymptomatic and idiopathic HE, $n=4$) or HES ($n=30$) criteria. HES patients were diagnosed as idiopathic ($n=24$), clonal ($n=5$, including 2 FIP1L1-PDGFR α positive myeloid neoplasm with eosinophilia) or lymphocytic variant HES ($n=1$). Twelve (19%) EGPA patients were included, with only 2 of 12 patients testing positive for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Finally 16 (26%) patients had a reactive condition: isolated asthma without extrapulmonary manifestations ($n=5$), helminthiasis ($n=2$), drug induced ($n=3$), T-cell lymphoma ($n=1$), sarcoidosis ($n=1$), rheumatoid arthritis ($n=1$), HIV ($n=1$) and graft versus host disease ($n=2$).

Overall, 21 patients were suspected to have a cardiomyopathy before CMR, including acute myocarditis on TTE, ECG and/or troponin ($n=14$), extracardiac eosinophilic vasculitis ($n=2$, including EoV-HES, $n=1$; EoV-HIV, $n=1$), EMF ($n=4$) or embolic stroke ($n=1$).

Cardiac MRI abnormalities:

None of the patients had any contraindications for a cardiac MRI.

Cardiac MRI showed at least one abnormality in 37 patients of the 62 patients (60%). The list of the main CMR abnormalities are shown *in figure 2*, in each group (suspected cardiomyopathy or systematic screening heart involvement).

Functional and morphological study:

Left ventricle (LV) and right ventricle (RV) ejection fractions (EF) were altered in 25 patients (40%) and 11 patients (18%) respectively, while bi-ventricular ejection fraction was altered in 8 patients (13%).

LV and RV dilatation was observed in 8 (13%) and 3 patients (5%) respectively with a mean (SD) LV indexed end-diastolic volume of 78 mL (\pm 19) and RV indexed end-diastolic volume of 76 mL (\pm 18).

Regarding wall motion abnormalities, global hypokinesia was found in 14 patients (23%) and segmental kinetic abnormalities were found in 6 patients (10%).

LV myocardium thinning was found in 11 patients (18%), unrelated to coronary artery distribution observed. No patient had LV hypertrophy.

Parametric sequences:

Increased myocardial T1 and T2 values (or hyperintensity on T2-STIR sequences) were found in 11/45 (24%) and 6/47 (13%) patients respectively.

First-pass perfusion analysis:

In our population, 8 patients (13%) presented at least one patchy perfusion defect at rest, detected by visual analysis. No coronary artery distribution was observed.

Delayed contrast enhancement:

Among the 62 patients, we detected myocardial LGE in 17 patients (29%). LGE was nodular or patchy (n=12 patients), or linear (n=8 patients).

LGE was mainly subendocardial (n=11 patients), intramyocardial (n=10 patients) and more rarely subepicardial (n=1 patient). No coronary artery distribution was observed.

A left ventricular thrombus was observed in 2 patients (3%), both with EMF.

None LGE was observed in patients with a systematic screening heart involvement (n=0/41). Among patients with a suspected cardiomyopathy (n=21), CMR detected no LGE in n=4 (6%), a LGE pattern #1 in n=1 (5%) or pattern #2 in n=12 patients (57%).

In the 4 patients with suspected EMF, pattern #3 was observed in all patients (6%).
See in the figure 3.

Correlation between cardiac MRI abnormalities and underlying HE-related diseases:

A comparison of CMR abnormalities between patients with HES, EGPA or reactive hypereosinophilia is demonstrated in *the table 2*. Overall, pattern #2 was the most predominant reported pattern, yet without definite correlations between LGE patterns and underlying diseases.

DISCUSSION:

Here, we report on a large series of HE-related disorders who underwent CMR for cardiac involvement screening. Overall, our results suggest that systematic CMR is not useful in patients with otherwise no other clinical and/or paraclinical (*e.g.* troponin, ECG, TTE) finding suggestive of HE-related cardiac involvement and that there seems to be no correlations between LGE patterns and underlying diseases. Although EMF was indeed evidenced, the main pattern reported suggests that a vasculitis-driven pathophysiological mechanism was involved in most of the patients.

Usual complementary investigations to assess cardiac abnormalities in HE-associated diseases include ECG, TTE, CMR and endomyocardial biopsy. The technological evolution of CMR allows us not only to study morphological heart structure, but also analyze functional, perfusional and delayed enhancement abnormalities and CMR appears as a highly performant tool for the diagnosis and prognosis of most cardiomyopathies (17). Previous studies have demonstrated that CMR could detect endomyocardial fibrosis thanks to delayed contrast enhancement imaging and offers a better tissue characterization (18). The principle of delayed contrast-enhancement cardiac MR imaging is that the gadolinium-based contrast agents is accumulated in the myocardium when the extracellular space increase, caused by myocardial cell death or the deposition of extracellular materials (19). CMR can display several abnormalities in eosinophil-associated diseases, included ventricular dysfunction, dilated cardiomyopathy, perfusion abnormalities, myocardial fibrosis and ventricular apical thrombus. Here more than half of the population (60%) had at least one abnormality on CMR. Yet, in patients who underwent a CMR for a systematic screening of cardiac involvement, no relevant CMR abnormality was found.

Hence, these data strongly suggest that clinical examination, ECG, troponin level and TTE are sufficient in order to screen for cardiac involvement in patients with hypereosinophilia. Moreover, even if asymptomatic LGE lesions had been found in the latter patients, it is likely that it would not have modified the patient treatments and follow-up, as highlighted in EGPA patients in two works conducted by Dunogué et al and Groh et al (3, 9).

In the present study, myocardial LGE was observed in 17 of 21 (81%) patients with suspected cardiomyopathy in line with previous studies in the literature (20, 21). Different patterns of LGE were identified thanks to a predefined structured algorithm (22), *see in the figure 4*. Conversely, 4 of the latter patients with suspected myocarditis had no LGE: this normal CMR may be suggestive of a limited myocardial inflammation (“infraradiological myocarditis”) and/or remission obtained with ongoing steroid therapy when CMR was performed (n=2/4). Hence, we do not recommend ruling out an acute myocarditis if ECG, troponin level and/or TTE favor this hypothesis in a hypereosinophilic patient.

EMF was first described in the literature in the 1940s by Davies in Uganda, initially in the case of tropical and subtropical parasitic infections. This entity is a pretty rare condition in western countries (23), nonetheless completely similar to the fibroblastic parietal Loeffler’s endocarditis first reported in 1936 in temperate countries and subsequently observed in several conditions associated with HE including EGPA (24). EMF is characterized by the deposit of a dense fibrous tissue that often extends to the subendocardium of one or both ventricular cavities, thereby causing ventricular apical obliteration. The classical description is divided into three stages (25), resulting in necrosis, thrombosis and finally fibrosis of both ventricles leading to a restrictive cardiomyopathy (2). Here in the 4 patients with suspected EMF, CMR confirmed such diagnosis of EMF, with pattern #3 (characterized by a typical delayed enhancement limited to the subendocardium and often extend from the subvalvular spaces to the ventricular apex) being evidenced in all 4 patients. Additionally, an apical ventricular obliteration and intraventricular thrombi were also observed in 2 of the latter 4 patients with EMF. Moreover, a recent study showed the prognostic interest of CMR in EMF if a surgical resection of fibrous areas was considered: indeed, CMR can detect them precisely thanks to LGE sequences (26).

Pattern #2 was detected in 57% of patients with suspected cardiomyopathy, mainly eosinophilic myocarditis, but also embolic stroke or extracardiac vasculitis

manifestations. The latter pattern is characterized by multiple nodular or linear subendocardial LGE, without coronary distribution and is sometimes associated to an intramyocardial patchy or transmural LGE, suggesting an underlying vasculitis-like pathophysiological process. It can also be associated to a subendocardial first-pass perfusion defect and presence of edema on T2 mapping (or STIR) sequences. Importantly, in the literature a similar pattern with subendocardial LGE was identified in a majority of idiopathic eosinophilic myocarditis, or in hypersensitivity, EGPA or HES related myocarditis for which LGE pattern was available (n=10, 5, 8 and 4, respectively) (27,28,29,30). Furthermore, no thrombus being evidenced in all 12 patients with pattern #2. Our case series strongly supports that subendocardial LGE is rather a pattern of eosinophilic myocarditis than other etiology of myocarditis.

Only one patient with a suspected cardiomyopathy presented with a pattern #1. This pattern is characterized by a subepicardial LGE enhancement associated eventually to edema. In the literature, this entity corresponds to non-specific myocarditis, viral infections being one of the most common one.

Interestingly, in patients with suspected HE-related heart involvement, there was no significant difference between CMR abnormalities and HE-associated diseases. The large predominance of pattern #2 reported herein suggests that whatever the underlying condition (including HES, EGPA and other eosinophilic disorders), a vasculitis-like process may be involved in eosinophilic myocarditis. This finding is in line with our recent work suggesting that EoV could be an additional HES-defining feature, and that HES-myocardial involvement could share similar pathological mechanisms with EGPA (10). From a pathophysiological viewpoint, several lines supporting eosinophil-driven vascular toxicity: procoagulant effects (tissular factor, lipid oxydation inducing activation of extrinsic coagulation pathway), endothelial toxicity mediated by cytotoxic granules and DNA traps.

We acknowledge that the study has some limitations. First, none endomyocardial biopsy was performed to assess the vascularitic process suspected on CMR. Previous studies having highlighted the interest of CMR in the diagnosis of EMF (31) or eosinophilic myocarditis (29), clinicians prefer non-invasive tests as CMR to diagnose it. Abnormalities usually detected in HES patients include fibrosis, mural thrombosis, coronary vessels inflammation and eosinophils infiltration into the myocardium (25, 32). Moreover, this invasive diagnostic method is not without safety concerns, and systematic implementation of such procedure in daily practice in all

patients with suspected HE-related toxicity seems to have a negative benefit/risk ratio (33,34), and it seems advisable that it should be restricted to patients with suspected possible differential diagnosis (and notably those with mild blood eosinophilia) and/or unfavorable outcome despite treatment with steroids.

Then, low effective population size in each group is not sufficient to definitely conclude about the no significant difference between CMR abnormalities and HE-associated diseases. Finally, the follow-up of the study population has not been done, this ongoing perspective should be further investigated.

Our study suggests that CMR is an accurate method to assess cardiac complications in patients referred for hypereosinophilia. Particularly the high accuracy of delayed enhancement sequences enables tissue characterization by CMR, making this technique a non-invasive and reliable method to diagnose and follow-up cardiac involvements by distinguishing different LGE patterns, well correlated to previous descriptions in the literature. Further studies are required to show whether LGE patterns have a significant impact on the prognosis and therapeutic strategy.

Ethics approval:

Patients included were informed that their clinical data could be used for research purposes and were free to refuse this use. In line with the regulations set out by the French National Data Protection Commission (declaration number of the present study: DEC16-263), written informed consent was not requested for this noninterventional study. This statement about such retrospective data analyses in hypereosinophilic syndrome patients was confirmed by our local ethical committee (IRB number HP1907).

REFERENCES:

1. Valent P, Klion AD, Horny HP et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607-12.
2. Ogbogu P, Rosing DR, Horne MK. Cardiovascular Manifestations of Hypereosinophilic Syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:457-75.
3. Groh M, Pagnoux C, Baldini C et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA° Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* 2015 ;26 :545-53.
4. Groh M, Lefèvre G, Ackermann F, Etienne N, Kahn JE. Hypereosinophilic syndromes. *Rev Prat* 2019;69 :767-73.
5. Caudron J, Fares J, Bauer F, Dacher JN. Evaluation of left ventricular diastolic function with cardiac MR imaging. *Radiographics* 2011;31:239-59.
6. Everett RJ, Stirrat CG, Semple SIR, Newby DE, Dweck MR, Mirsadraee S. Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI. *Clin Radiol* 2016;71:768-78.
7. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study *Lancet* 2003;361:374-9.
8. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol Img* 2005;45:1815-22.
9. Dunogué B, Terrier B, Cohen P et al. Impact of cardiac magnetic resonance imaging on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis outcomes : A long-term retrospective study on 42 patients. *Autoimmun Rev* 2015;14:774-80.
10. Lefèvre G, Leurs A, Gibier JB et al. "Idiopathic Eosinophilic Vasculitis": Another Side of Hypereosinophilic Syndrome? A Comprehensive Analysis of 117 Cases in Asthma-Free Patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2020;8:1329-40.

11. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
12. Cottin V, Bel E, Bottero P et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev* 2017;16:1–9.
13. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. *Circulation* 2002;105:539-42.
14. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2015;17:29.
15. Cummings KW, Bhalla S, Javidan-Nejad C, Bierhals AJ, Gutierrez FR, Woodard PK. A Pattern-based Approach to Assessment of Delayed Enhancement in Nonischemic Cardiomyopathy at MR Imaging. *RadioGraphics* 2009;29:89-103.
16. Plastiras SC, Economopoulos N, Kelekis NL, Tzelepis GE. Magnetic resonance imaging of the heart in a patient with hypereosinophilic syndrome. *Am J Med* 2006;119:130-2.
17. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005;26:1461-74.
18. Jacquier A, Bartoli B, Flavian A et al. Delayed myocardial enhancement: Optimizing the MR imaging protocol. *J Radiol* 2010;91:598-601.
19. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* 2002;105:224-9.
20. Neumaan T, Manger B, Schmid M et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medecine* 2009;88:236-43.

21. Dennert RM, Paasen, PV, Schalla S et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis and Rheumatology* 2010;62:627-34.
22. Cummings KW, Bhalla S, Javidan-Nejad C, Bierhals AJ, Gutierrez FR, Woodard PK. A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging. *Radiographics* 2009;29:89-103.
23. Mocumbi AO, Yacoub S, Yacoub MH. Neglected tropical cardiomyopathies: II. Endomyocardial fibrosis: myocardial disease. *Heart* 2008;94:384-90.
24. Sauvetre G, Fares J, Caudron J et al. [Usefulness of magnetic resonance imaging in Churg-Strauss syndrome related cardiac involvement. A case series of three patients and literature review]. *Rev Med Interne* 2010;31:600-5.
25. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97:78-92.
26. De Oliveira SA, Barreto ACP, Mady C et al. Surgical treatment of endomyocardial fibrosis: A new approach. *Journal of the American College of Cardiology* 1990;16:1246-51.
27. Ammirati E, Cipriani M, Musca F et al. A life-threatening presentation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Cardiovasc Med* 2016;17:109-11.
28. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: A workshop summary report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006;117:1292-302.
29. Pieroni M, Cavallaro R, Chimenti C, Smeraldi E, Frustaci A. Clozapine-Induced Hypersensitivity Myocarditis. *CHEST* 2004;126:1703-5.
30. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, Klingel K, Camici PG, Ammirati E. Eosinophilic Myocarditis: Characteristics, Treatment, and Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;70:2363-75.
31. Caudron J, Arous Y, Fares J, Lefebvre V, Dacher JN. Endomyocardial fibrosis in the context of hypereosinophilic syndrome: the contribution of cardiac MRI. *Diagn Interv Imaging* 2012;93:790-2.

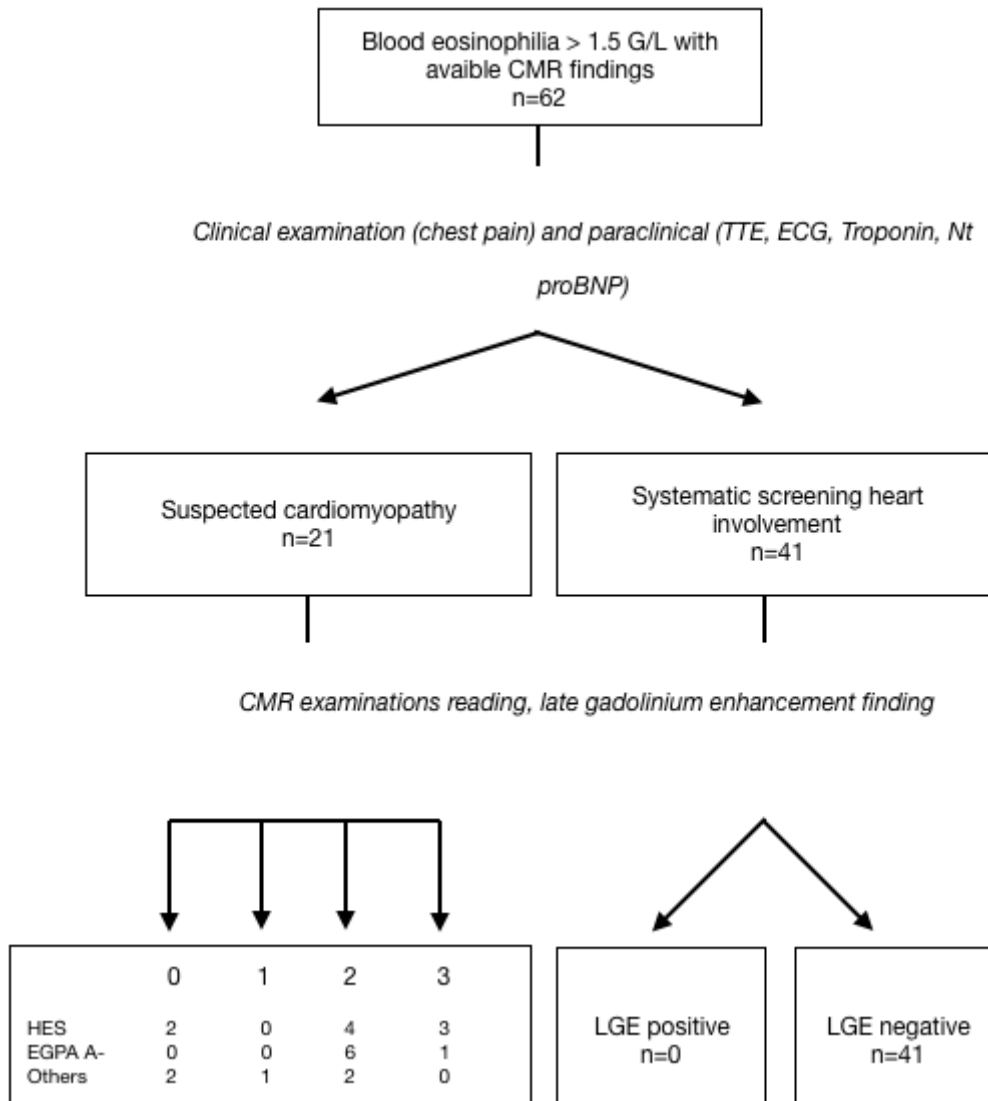
32. Groh M, Masciocco G, Kirchner E et al. Heart Transplantation in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *J Heart Lung Transplant* 2014;33:842-50.

33. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:43-7.

34. Leatherbury L, Chandra RS, Shapiro SR, Perry LW. Value of endomyocardial biopsy in infants, children and adolescents with dilated or hypertrophic cardiomyopathy and myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1547-54.

FIGURES:

Figure 1 – Flow chart of the study population.



Flow chart of the population representing the two patient subgroups. Distribution of LGE patterns in each patient subgroups according underlying diseases: no LGE (0), pattern #1 (1), pattern #2 (2) and pattern #3 (3).

Table 1 - Clinical and paraclinical characteristics of the study population.

	Suspected cardiomyopathy	Systematic screening	<i>p-value</i>
	n = 21	n = 41	
M//F, n (%)	10//11	25//16	0,30
Mean (SD*) age (years)	54 (20)	51 (17)	0,50
Mean (SD) BMI (Kg/m ²)	24 (7)	27 (6)	0,13
Mean (SD) Max Eosinophilia (10 ⁹ /L)	8,5 (8,1)	5,3 (5,8)	0,07
Peak AEC ± 0.5-1.5 (10 ⁹ /L), n (%)	2 (10)	11(27)	0,18
Peak AEC > 1.5 (10 ⁹ /L), n (%)	19 (90)	30 (73)	0,18
Extracardiac manifestations			
Persistent/active asthma, n (%)	14 (66)	0 (0)	<0.001
CRS §, n (%)	6 (29)	0 (0)	<0.001
CRSwNP , n (%)	5 (23)	0 (0)	<0.001
Extracardiac vasculitis	7 (33)	0 (0)	<0.001
Eosinophilic disorders			
-HES #, n (%)	9 (43)	25 (60)	0,11
HES idiopathic, n (%)	7 (33)	21(51)	0,40
HES clonal, n (%)	1 (5)	1 (2)	1,00
HES lymphocytic-variant, n (%)	1 (5)	3 (7)	0,54
- EGPA **, n (%)	7 (33)	5 (12)	0,09
ANCA †† negative EGPA, n (%)	7 (33)	3 (7)	1,00
ANCA positive EGPA, n (%)	0 (0)	2 (5)	0,54
- others, n (%)	5 (24)	11 (27)	1,00
Cardiac involvement			
Chest pain, n (%)	5 (24)	0 (0)	<0.001
Abnormal ECG ¥, n (%)	11 (58)	0 (0)	<0.001
Abnormal TTE, n (%)	15 (71)	0 (0)	<0.001
Increased Troponin, n (%)	12 (57)	0 (0)	<0.001
Increased NT-proBNP Ø, n (%)	13 (62)	0 (0)	<0.001

* SD : Standard deviation, † BMI : Body Mass Index

‡ AEC : Absolute eosinophil count

§ CRS : chronic rhinosinusitis, || CRSwNP : chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

HES : Hypereosinophilic Syndrome, ** EGPA: Eosinophilic Granulomatosis with Polyangeiitis

†† ANCA : AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibodies

¥ ECG: Electrocardiogram, £ TTE : Transthoracic echocardiography

Ø NT-proBNP: N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide

Figure 2 - Distribution of the main CMR abnormalities in each patient subgroups.

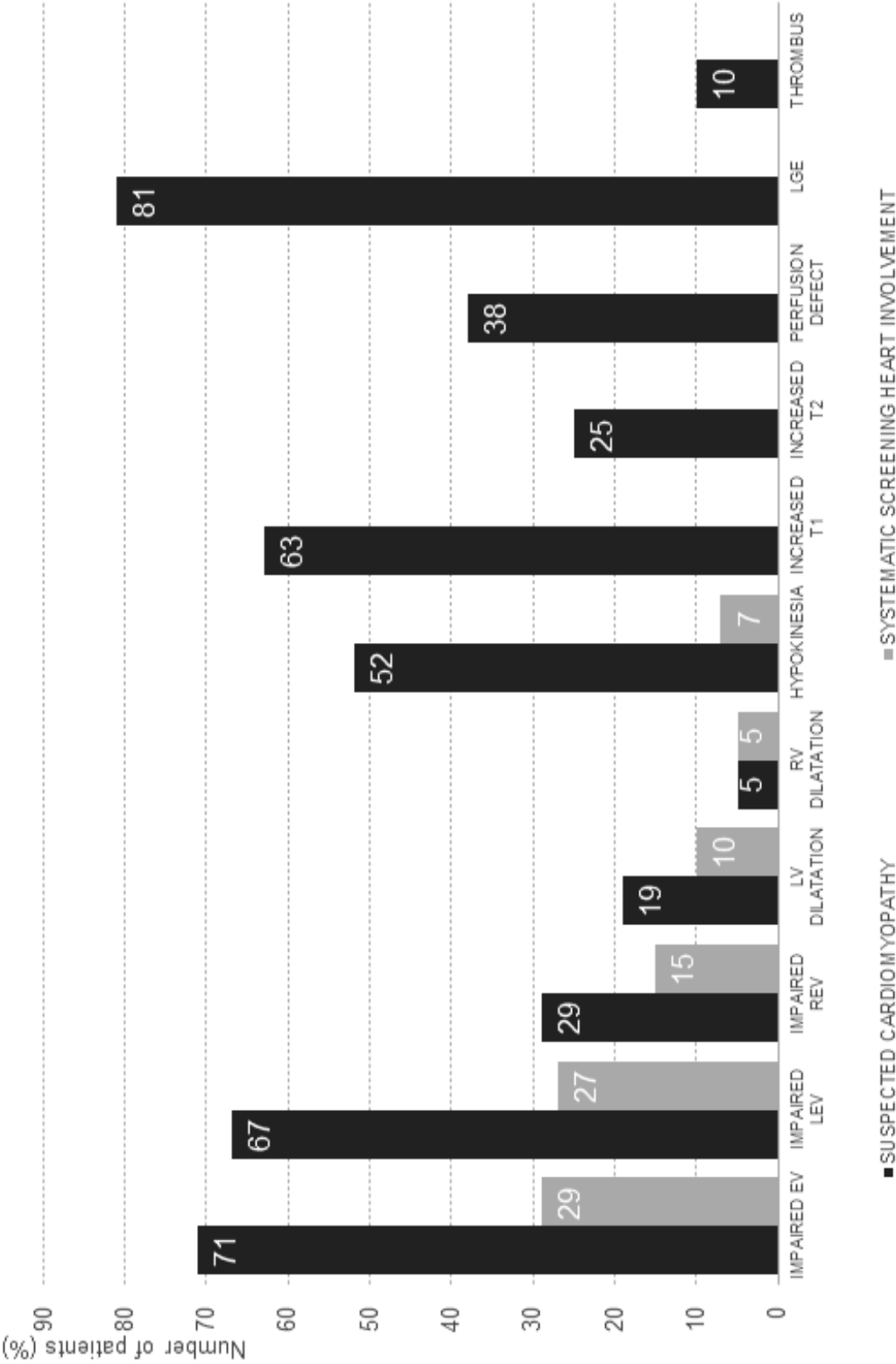
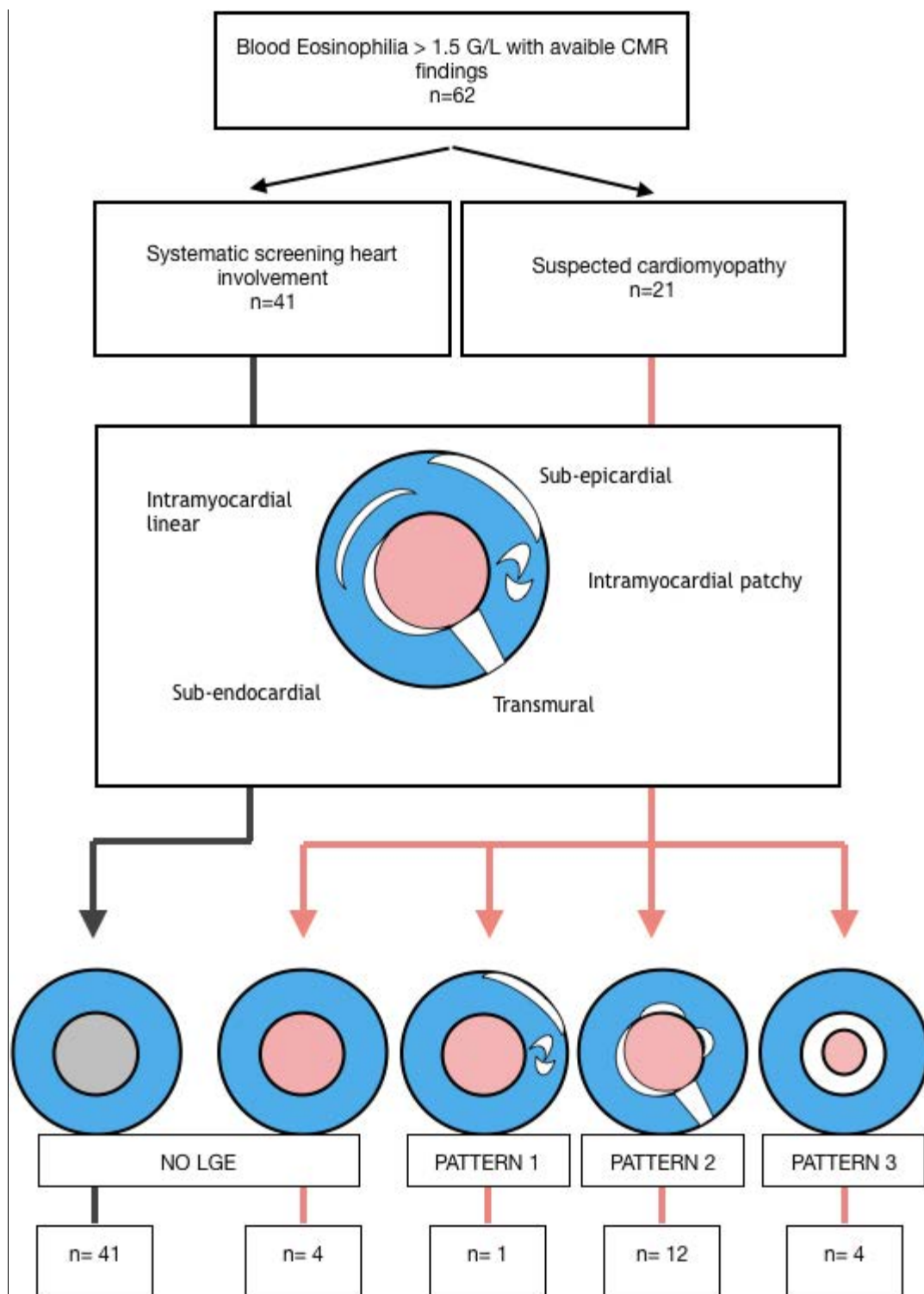


Figure 3 - Late gadolinium enhancement pattern analysis in each group.



Delayed enhancement area according a predefined approach of its location to determine the specific late gadolinium enhancement (LGE) patterns: pattern #1 (subepicardial or intramyocardial LGE), pattern #2 (subendocardial patchy or transmural LGE) and pattern #3 (diffuse subendocardial LGE).

Table 2 - Comparison of CMR abnormalities according to underlying HE-associated diseases (in patients of the symptomatic group).

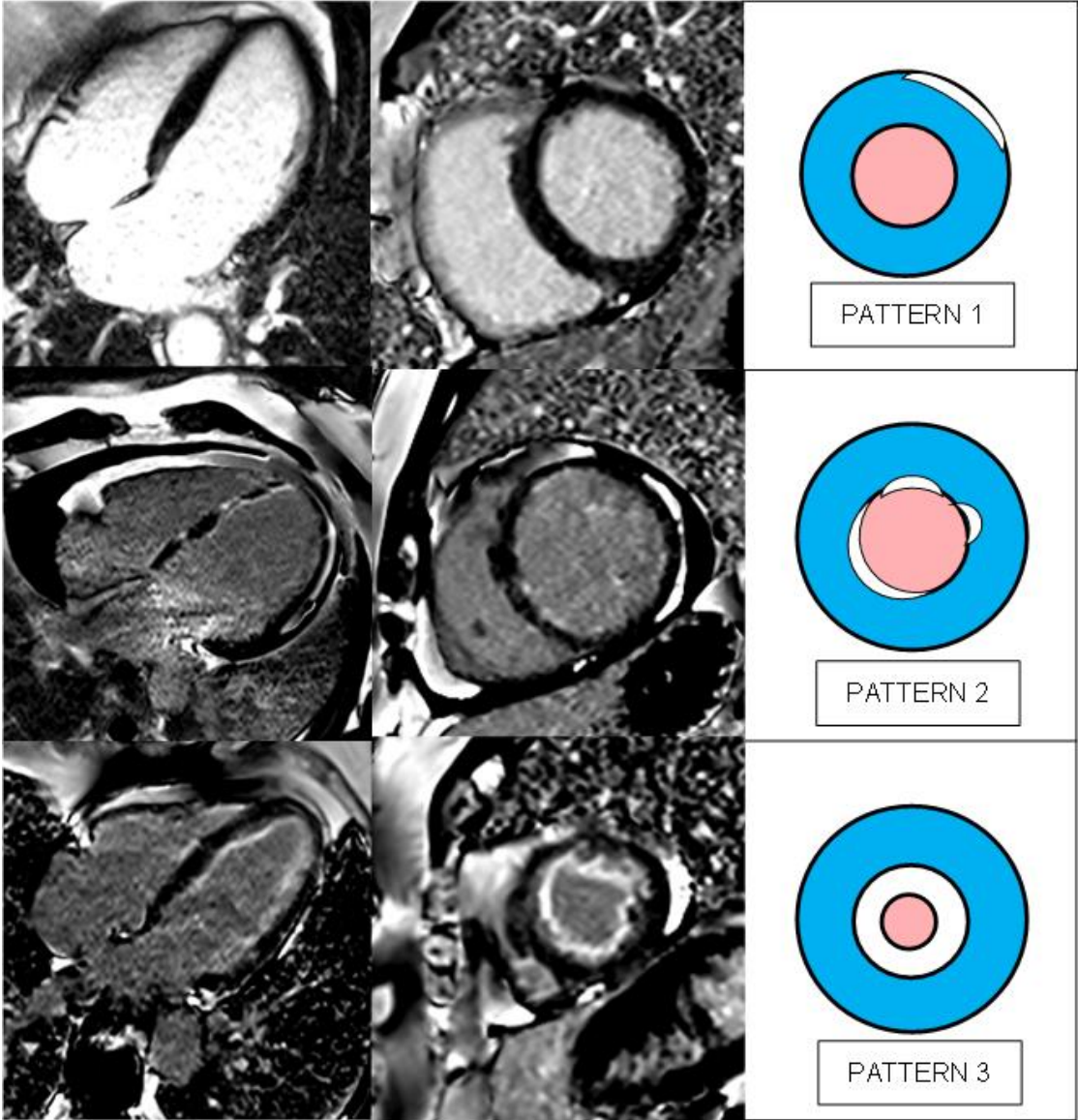
	HES	EGPA	Reactive	<i>P</i> value
	n = 9	n = 7	n = 5	
Functional abnormalities				
Impaired EF *, n (%)	4 (44)	6 (86)	5 (100)	0.28
Impaired LVEF †, n (%)	4 (44)	5 (71)	5 (100)	0.52
Mean (SD ‡) LVEF	55 (11)	48 (16)	52 (8)	0.56
Impaired RVEF, n (%)	1 (11)	3 (43)	2 (40)	0.49
Mean (SD) RVEF	61 (7)	55 (17)	55 (10)	0.42
Impaired biventricular EF, n (%)	1 (11)	2 (29)	2 (40)	0.68
LV dilatation, n (%)	1 (11)	2 (29)	1 (20)	1.00
Mean (SD) indexed LV end diastolic volume, mL/m ²	77 (18)	100 (22)	78 (27)	0.07
Mean (SD) indexed LV mass, g/m ²	63 (13)	79 (12)	66 (9)	0.05
RV dilatation, n (%)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0.61
Mean (SD) indexed RV end diastolic volume, mL/m ²	65 (9)	86 (18)	73 (23)	0.13
Global hypokinesia, n (%)	3 (33)	5 (71)	3 (60)	0.47
Morphological abnormalities				
Increased T1 value in T1 mapping, n (%)	4/6 (67)	4/6 (67)	2/6 (33)	0.59
Increased signal intensity in T2-weighted sequence or T2 value in T2 mapping, n (%)	1/7 (14)	3/6 (50)	0/3 (0)	0.33
Thinned LV myocardium, n (%)	2 (22)	2 (14)	2 (40)	1.00
Post-injection abnormalities				
Perfusion at rest defect, n (%)	4 (44)	2 (29)	2 (40)	0.74
Delayed contrast enhancement, n (%)	6 (66)	7 (100)	4 (80)	0.39
No LGE §, n (%)	2 (22)	0 (0)	2 (40)	0.40
Pattern 1, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (20)	0.29
Pattern 2, n (%)	4 (44)	6 (85)	2 (40)	0.16
Pattern 3, n (%)	3 (33)	1 (14)	0 (0)	1.00
LV thrombus, n (%)	2 (22)	0 (0)	0 (0)	0.73

* EF: Ejection Fraction, † LVEF or RVEF: Left Ventricle (LV) or Right Ventricle (RV) Ejection Fraction

‡ SD: Standard Deviation

§ LGE: Late Gadolinium Enhancement

Figure 4 - LGE patterns.



Short axis and four chambers slices in late gadolinium enhancement (LGE) sequences (PSIR: phase sensitive inversion recovery) showing LGE areas with each specific pattern.

IV - Conclusions

Bien que la fibrose endomyocardique soit l'une des atteintes myocardiques les plus sévères et connues des maladies associées aux éosinophiles, cette étude nous montre, en corrélation aux données de la littérature, que l'atteinte myocardique prédominante est le pattern #2. Ce pattern « vasculatis-like » permet de suggérer que quelle que soit l'étiologie sous-jacente (incluant le syndrome hyperéosinophilique, la granulomatose éosinophilique avec polyangéiite et les HE secondaires) un processus physiopathologique vascularitique semble être en partie causal de la myocardite éosinophilique. L'absence de corrélation entre les patterns de réhaussement tardif et les étiologies, nous laisse supposer que ce processus vascularitique semble être médié de manière non spécifique par le PNE, dont l'action pro-coagulante et la toxicité endothéliale sont bien connues.

La séquence de rehaussement tardif en IRM cardiaque, de par sa sensibilité nous permet de mieux apprécier le type d'atteinte myocardique des patients suspect d'une cardiopathie à éosinophiles. La réalisation systématique de l'IRM cardiaque en l'absence de points d'appels cliniques ou paracliniques n'a pas montré son utilité au sein de cette étude. On ne peut en revanche qu'appuyer la pertinence de l'IRM cardiaque pour rechercher et caractériser l'atteinte myocardique des patients symptomatiques, permettant une caractérisation tissulaire, et faisant de cette technique non invasive un outil adéquat pour distinguer les différents patterns d'atteinte myocardique (voir illustrations ci-après).

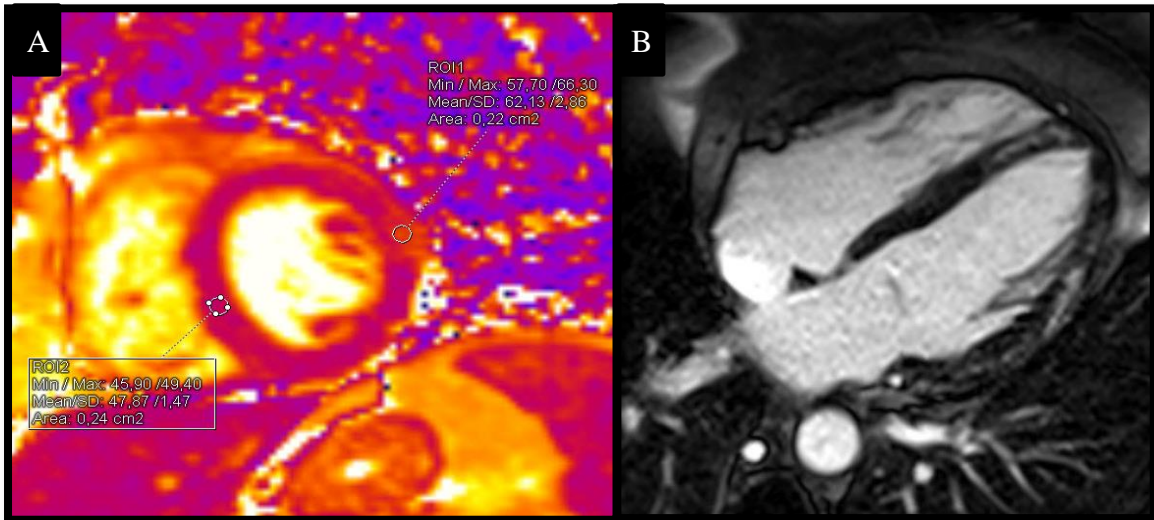


Illustration 1: Myocardite non spécifique (Pattern #1): Séquence T2 mapping en PA montrant une élévation des valeurs du T2 myocardique au sein de la paroi latérale médiocavitaire en faveur d'un oedeme myocardique (A). Séquence de rehaussement tardif (PSIR) en 4CV montrant une prise de contraste tardive sous-épicaudique de la paroi latérale médiocavitaire et intramyocardique septo-apicale (B).

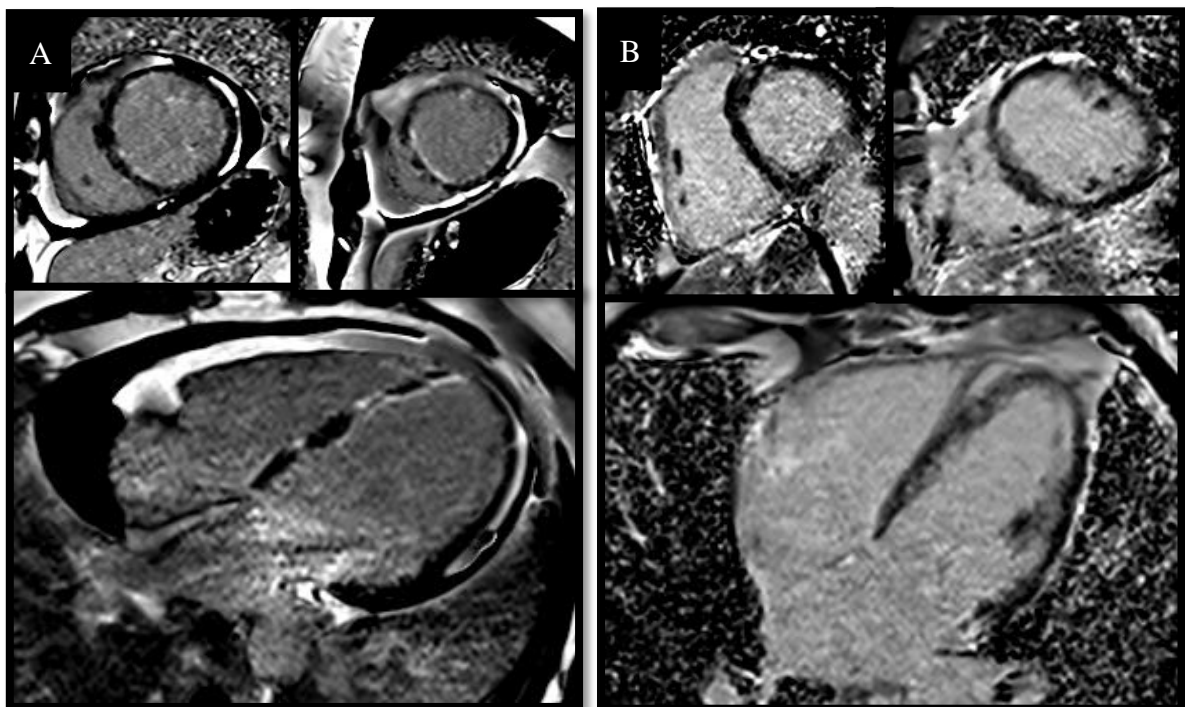


Illustration 2: Myocardite éosinophilique (Pattern #2): Séquences de rehaussement tardif en PA et 4CV chez deux patients différents montrant de multiples prises de contrastes sous-endocardiques patchy, et transmuraux du VG, sans systématisation coronaire, avec deux grades d'intensité lésionnelle différents, modéré (patient A) et sévère (patient B).

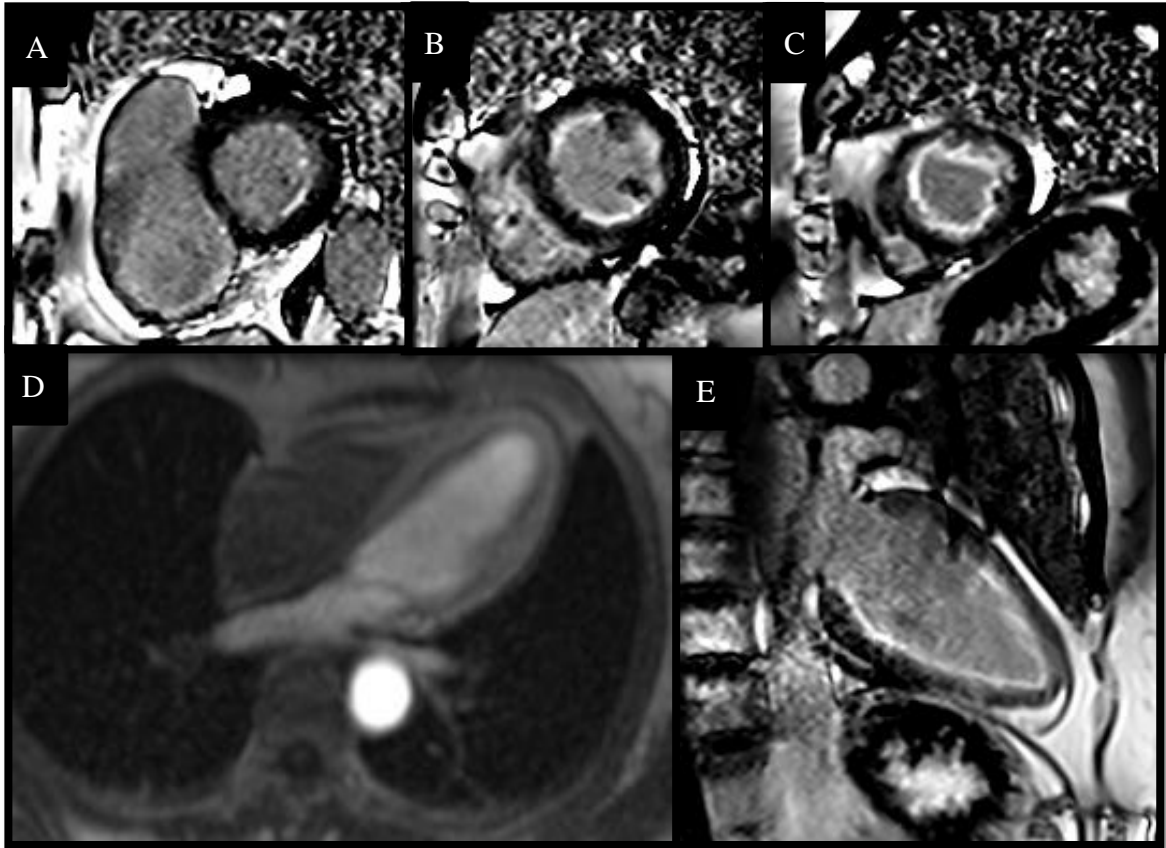


Illustration 3 : Fibrose endomyocardique (Pattern #3) : Séquences de rehaussement tardif (PSIR) en PA (A,B,C) et LA du VG (E) montrant une prise de contraste tardive sous endocardique diffuse et intense du VG et du VD apicale, médioventriculaire et basale. Il s'y associe sur la séquence de perfusion de premier passage (D) un défaut de perfusion sous endocardique diffus du VG.

Références bibliographiques:

1. Kay AB. The early history of the eosinophil. *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45:575-82.
2. Ehrlich P, Lazarus A. *Histology of the blood, normal and pathological*. The University Press; 1900;248 p.
3. Prin L, Gatault S, Lefèvre G, Kahn J-E. Le polynucléaire éosinophile : nouveautés en physiologie et implications diagnostiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2014;462:73-85.
4. Du J, Stankiewicz M, Liu Y, Xi Q, Schmitz J, Lekstrom-Himes J, et al. Novel combinatorial interactions of GATA-1, PU.1, and C/EBP ϵ isoforms regulate transcription of the gene encoding eosinophil granule major basic protein. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277:43481-94.
5. Yu C, Cantor AB, Yang H, Browne C, Wells RA, Fujiwara Y, et al. Targeted Deletion of a High-Affinity GATA-binding Site in the GATA-1 Promoter Leads to Selective Loss of the Eosinophil Lineage In Vivo. *J Exp Med*. 2002;195:1387-95.
6. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Adv Immunol*. 2009;101:81-121.
7. Kato M, Kephart GM, Talley NJ, Wagner JM, Sarr MG, Bonno M, et al. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec*. 1998;252:418-25.
8. McBrien CN, Menzies-Gow A. The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Front Med*. 2017;4:93.
9. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol Rev*. 2011;242:161-77.
10. Stenfeldt A-L, Wennerås C. Danger signals derived from stressed and necrotic epithelial cells activate human eosinophils. *Immunology*. 2004;112:605-14.
11. Fischer E, Capron M, Prin L, Kusnierz JP, Kazatchkine MD. Human eosinophils express CR1 and CR3 complement receptors for cleavage fragments of C3. *Cellular Immunology*. 1986;97:297-306.

12. Kita H. Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol Rev.* 2011;242:161-77.
13. Driss V, Legrand F, Loiseau S, Capron M. Eosinophil: a new effector of innate immunity? *Med Sci* 2010;26:621-6.
14. 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;130:607-12.
15. Dombrowicz D, Capron M. Eosinophils, allergy and parasites. *Curr Opin Immunol.* 2001;13:716-20.
16. Orientation diagnostique face à une hyperéosinophilie. CEREO.
http://www.cereo.fr/website/orientations_diag_&400&8.html
17. Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ, Friend DS, Xanthou G, McKenna EE, et al. A Critical Role for Eosinophils in Allergic Airways Remodeling. *Science.* 2004;305:1776-9.
18. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic Inflammation in Asthma. *New England Journal of Medicine.* 1990;323:1033-9.
19. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *The American Journal of Medicine.* 2011;124:588-97.
20. Diny NL, Rose NR, Čiháková D. Eosinophils in autoimmune diseases. *Frontiers in immunology.* 2017;8:484.
21. Navabi B, Upton JEM. Primary immunodeficiencies associated with eosinophilia. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2016;12:27.
22. Simon H-U, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ, Wechsler ME, et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:45-9.
23. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. *Annu Rev Med.* 2009;60:293-306.

24. Roufousse F, Weller PF. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:39-44.
25. Goldman MR, Pohost GM, Ingwall JS, Fossel ET. Nuclear magnetic resonance imaging: potential cardiac applications. *Am J Cardiol.* 1980;46:1278-83.
26. Gatehouse PD, Firmin DN. The cardiovascular magnetic resonance machine: hardware and software requirements. *Herz.* 2000;25:317-30.
27. O'Regan DP, Schmitz SA. Establishing a clinical cardiac MRI service. *Clin Radiol.* 2006;61:211-24.
28. Vignaux O, Deux J-F, Chabrilat Y, Willoteaux S, Marie P-Y, Laurent F, et al. Cardiac MRI: technical considerations. *J Radiol.* 2009;90:1133-43.
29. Vignaux O, Deux J-F, Chabrilat Y, Willoteaux S, Marie P-Y, Laurent F, et al. Les conditions techniques d'utilisation de l'IRM cardiaque. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements.* 2009;1:23-33.
30. M.Viallon, P. Croisille. Imagerie par resonance magnétique cardiaque : aspects techniques, plans de coupes standardisés et réalisation pratique. 2015. <https://www.em-consulte.com>.
31. Wang Y, Rossman PJ, Grimm RC, Riederer SJ, Ehman RL. Navigator-echo-based real-time respiratory gating and triggering for reduction of respiration effects in three-dimensional coronary MR angiography. *Radiology.* 1996;198:55-60.
32. Cerqueira M.D, Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kaul S., Laskey W.K. , et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association *Int J Cardiovasc Imaging* 2002 ;18:539-542.
33. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, Ntusi NA, Banerjee R, Holloway C, et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2013;15:13.

34. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, Wassmuth R, Greiser A, Schwenke C, et al. Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:53.
35. Giri S, Shah S, Xue H, Chung Y-C, Pennell ML, Guehring J, et al. Myocardial T2 Mapping With Respiratory Navigator and Automatic Nonrigid Motion Correction. *Magn Reson Med*. 2012;68:1570-8.
36. Von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Prothmann M, Dieringer MA, Wassmuth R, Greiser A, Schwenke C, et al. Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:53.
37. Masci PG, Dymarkowski S, Bogaert J. Valvular heart disease: what does cardiovascular MRI add? *Eur Radiol*. 2008;18:197-208.
38. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475-97.
39. Lintingre P-F. Diagnostic étiologique de l'infarctus du myocarde à coronaires non-obstructives (MINOCA) : apport de l'imagerie par résonance magnétique de rehaussement tardif haute résolution en respiration libre. In 2017.
40. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218:215-23.
41. Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, Aletras AH. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. *Magn Reson Med*. 2002;47:372-83.
42. Jacquier A, Gaubert JY, Cohen F, Varoquaux A, Vidal V, Bartoli JM, et al. Comment j'optimise la technique d'IRM a la recherche d'un rehaussement tardif. *Journal de Radiologie*. 2009;90:1402-3.
43. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J*. 2004;25:1940-65.

44. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JAC. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:891-903.
45. Park J-H, Kwon DH, Starling RC, Marwick TH. Role of imaging in the detection of reversible cardiomyopathy. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2013;21:45-55.
46. Puvanewary M, Joshua F, Ratnarajah S. Idiopathic hypereosinophilic syndrome: Magnetic resonance imaging findings in endomyocardial fibrosis. *Australasian Radiology*. 2001;45:524-7.
47. Salantri GC. Endomyocardial Fibrosis and Intracardiac Thrombus Occurring in Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. *American Journal of Roentgenology*. 2005;184:1432-3.
48. Grimaldi A, Mocumbi AO, Freers J, et al. Tropical Endomyocardial Fibrosis: Natural History, Challenges, and Perspectives. *Circulation* 2016;133:2503–15.
49. Beaton A, Mocumbi AO. Diagnosis and Management of Endomyocardial Fibrosis. *Cardiol Clin* 2017;35:87–98.
50. Salemi VMC, Rochitte CE, Shiozaki AA, et al. Late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of endomyocardial fibrosis patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:304–11.
51. Carneiro AC, Mochiduky RI, Zancaner LF, et al. A new typical finding in late gadolinium enhanced images for the diagnosis of endomyocardial fibrosis: the double V sign. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:O40.
52. Filipe Penna de Carvalho, Clerio Francisco Azevedo. Comprehensive Assessment of Endomyocardial Fibrosis with Cardiac MRI: Morphology, Function, and Tissue Characterization. *Radiographics*. 2020;40:336-53.
53. I Kindermann, C.Barth, F. Mahfoud, et al. Update on myocarditis *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:779-92.
54. M.H. Roehrl, M.P. Alexander, S.B. Hammond, M. Ruzinova, J.Y. Wang, C.J. O'Hara Eosinophilic myocarditis in hypereosinophilic syndrome. *Am J Hematol*. 2011;86:607-8.
55. E. Ammirati, M. Cipriani, F. Musca, et al. A life-threatening presentation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Cardiovasc Med*. 2016:S2:109.

56. K. Enko, T. Tada, K.O. Ohgo, et al. Fulminant eosinophilic myocarditis associated with visceral larva migrans caused by *Toxocara canis* infection. *Circ J.* 2009;73:1344.
57. E. Ammirati, M. Stucchi, M. Brambatti, et al. Eosinophilic myocarditis: a paraneoplastic event. *Lancet.* 2015;385:2546.
58. Close M, Pieroni, R. Cavallaro, C. Chimenti, E. Smeraldi, A. Frustac Clozapine-induced hypersensitivity myocarditis. *Chest.* 2004;126:1703-05.
59. G.P. Bourgeois, J.A. Cafardi, V. Groysman, L.C. Hughey A review of DRESS-associated myocarditis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:229-36.
60. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, Klingel K, Camici PG, Ammirati E. Eosinophilic Myocarditis: Characteristics, Treatment, and Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2363-75.

AUTEUR : Nom : DUBOIS

Prénom : Morgan

Date de soutenance : 09 octobre 2020

Titre de la thèse : Atteinte myocardique des maladies associées aux éosinophiles : Apport de l'IRM cardiaque.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : *Médecine* **DES + spécialité :** *Radiodiagnostic et imagerie médicale*

Mots-clés : IRM cardiaque, Rehaussement Tardif, Hyperéosinophilie, EGPA, Patterns

Objectifs: Etudier la prévalence des anomalies cardiaques et les patterns de rehaussement tardif en IRM cardiaque, chez des patients adressés pour une hyperéosinophilie sanguine (HE), selon les étiologies sous-jacentes.

Méthodes: Des patients avec une $HE > 1.5 \times 10^9/L$, ayant bénéficié d'une IRM cardiaque, ont été inclus rétrospectivement. Les patients ont été classés en groupe « symptomatique » ($n=21$; 34%) lorsque les symptômes et/ou examens complémentaires suspectaient une possible maladie cardiaque liée à l'HE, et en groupe « dépistage » ($n=41$; 66%) lorsque l'IRM a été réalisée à titre systématique en l'absence d'autres anomalies. L'analyse IRM a compris des séquences ciné, une cartographie T1 et T2, une perfusion de premier passage et une séquence de rehaussement tardif (RT).

Resultats: 62 patients (52 ± 18 ans ; 56% d'hommes) ont été inclus. Trente-quatre patients (55%) ont rempli les critères d'une HE de signification indéterminée ($n=4$) ou d'un SHE ($n=30$), 12 patients (19%) ceux d'une GEPA et 16 patients ont présenté une HE secondaire. Au sein du groupe « dépistage », aucun RT n'a été observé alors que le RT était présent chez 17 patients du groupe « symptomatique » (81%), avec trois patterns différents : pattern #1 (myocarditis-like, *i.e.* un RT sous-épicaudique ou intramyocardique ; $n=1/21$, 5%), pattern #2 (vasculitis-like, *i.e.* un RT sous-endocardique patchy ou transmural \pm un défaut de perfusion ; $n=12/21$, 57%) et le pattern # 3 (fibrose endomyocardique *i.e.* un RT sous-endocardique diffus ; $n=4/21$, 19%). Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les patterns de RT et les étiologies.

Conclusions: En cas de suspicion de cardiomyopathie liée à l'HE, l'IRM cardiaque apparaît comme une technique fiable pour caractériser l'atteinte myocardique, en montrant une prévalence élevée de RT avec une prédominance du pattern #2 suggérant qu'un processus vasculitique est peut-être impliqué dans la cardiopathie à éosinophiles liée au SHE, la GEPA ou les HE secondaires.

Composition du Jury :

Président : Pr. Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs : Pr. François PONTANA, Dr. Guillaume LEFEVRE, Dr. Pascal DE GROOTE

Directeur de thèse : Dr. Julien PAGNIEZ