

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
*Année : 2023*

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Risque de poussées de syndrome hyperéosinophilique et de  
granulomatose éosinophilique avec polyangéite ANCA-négative lors de  
la grossesse et du postpartum : à propos de 71 patientes**

Présentée et soutenue publiquement le 13 avril 2023 à 18h  
au Pôle Recherche  
par **Marguerite MERGER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Éric HACHULLA**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Jean-Emmanuel KAHN**

**Monsieur le Docteur Emmanuel LEDOULT**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Guillaume LEFEVRE**

---



## **Avertissement**

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



## Liste des abréviations

ACR : American College of Rheumatology

ALHE : Angiolymphoid hyperplasia with eosinophila

ANCA : Anticorps anticytoplasme des polynucléaires / antineutrophil cytoplasmic antibodies

CEREO : Centre de référence national des Syndromes hyperéosinophiliques

CRH : Corticotropin releasing hormone

ECP : Eosinophil Cationic Protein

END : Eosinophil-Derivated Neurotoxin

EoP-PP : Eosinophilic Pregnancy - Postpartum

EPO : Eosinophil Peroxidase

ETCV : Eosinophilic/T-cell chorionic vasculitis

EULAR : European league against rheumatism

FGFR : Fibroblast growth factor receptor

FIP1L1-PDGFR $\alpha$  : FIP1-like1–platelet-derived growth factor receptor alpha

GEPA : Granulomatose Eosinophilique avec Polyangéite / EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

GM-CSF : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor

HCG : Human chorionic gonadotropin

HE : Hyperéosinophilie / Hypereosinophilia

HE<sub>N</sub>: Hyperéosinophilie néoplasique/clonale/primitive

HE<sub>R</sub>: Hyperéosinophilie réactionnelle/secondaire

HE<sub>US</sub>: Hyperéosinophilie de signification indéterminée / Hypereosinophilia of undetermined signification

IFN : Interferon

ICOG-EO : International Cooperative Working Group on Eosinophilic Disorders

Ig : Immunoglobuline

IV : Intra-veineux / intra-venous

IL: Interleukine

JAK : Janus kinase

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

LCE-NOS : Leucémie chronique à éosinophiles - *Not otherwise specified*

Lymphocytes Treg : Lymphocytes T régulateurs

MBP : Major Basic Proteins

MFIU : Mort foetale *in utero*

NGF : Nerve growth factor

NK : Natural Killer

PDGF : Platelet-derived growth factor

PIBF : Progesterone-induce blocking factor

PNE : Polynucléaire éosinophile

RANTES : Regulated on activation normal T cell expressed and secreted

RCIU : Retard de croissance *in utero*

SA : Semaines d'aménorrhée / WA : weeks of amenorrhea

SEER : Surveillance, Epidemiology and End Result

SHE : Syndrome Hyperéosinophilique / HES: hypereosinophilic syndrome

SHE<sub>I</sub> : Syndrome Hyperéosinophilique idiopathique / HES<sub>I</sub> : Idiopathic hypereosinophilic syndrome

SHE<sub>L</sub> : Syndrome hyperéosinophilique lymphoïde / HES<sub>L</sub> : Lymphocytic hypereosinophilic syndrome

TCR : T-cell receptor

TGF : Transforming Growth Factor

# Table des matières

<b>Avertissement</b> .....	<b>3</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>5</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>7</b>
<b>Introduction générale</b> .....	<b>9</b>
<b>A. Généralités</b> : .....	<b>10</b>
<b>B. Hyperéosinophilie et syndrome hyperéosinophilique</b> : .....	<b>12</b>
a. Définitions : .....	12
b. Critères diagnostiques du SHE : .....	12
1. Évolution des critères diagnostiques : .....	12
2. Classification ICOG-EO 2022 : .....	14
c. Épidémiologie : .....	17
d. Manifestations cliniques : .....	18
<b>C. Procréation, immunité et éosinophiles</b> : .....	<b>19</b>
a. Variations hormonales lors de la grossesse et du postpartum : .....	19
b. Immunologie normale de la grossesse : .....	21
c. PNE et reproduction : .....	24
d. Les PNE en pathologie obstétricale : .....	25
<b>Résumé du travail de these</b> .....	<b>27</b>
<b>Are Pregnancy And Postpartum At Risk For Relapses And Obstetric Complications In HES And ANCA-Negative EGPA?</b> .....	<b>27</b>
<b>ABSTRACT:</b> .....	<b>27</b>
<b>INTRODUCTION:</b> .....	<b>29</b>
<b>MATERIALS AND METHODS:</b> .....	<b>29</b>
<b>RESULTS:</b> .....	<b>30</b>
General characteristics: .....	30
HE flares: .....	31
HES flares: .....	32
<b>DISCUSSION:</b> .....	<b>47</b>
<b>CONCLUSION:</b> .....	<b>49</b>
<b>Discussion générale</b> .....	<b>51</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>57</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>65</b>
<b>Figure S1. Flowchart</b> .....	<b>65</b>
<b>Figure S2. Time of HES or EGPA flares during pregnancy or postpartum.</b> .....	<b>66</b>
<b>Table S1. Characteristics of the 71 flares according to time of occurrence.</b> .....	<b>66</b>





## Introduction générale

Le Syndrome Hyperéosinophilique (SHE) est une pathologie rare dont la compréhension et les perspectives thérapeutiques ont connu des progrès considérables au cours des dernières années.

Il existe de multiples présentations cliniques possibles, parfois associées à un risque thrombotique, et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La poursuite de la compréhension de cette maladie constitue un enjeu important.

Dans de rares cas, la grossesse et le postpartum peuvent être associés à une hyperéosinophilie (HE), une poussée de SHE ou de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA). Une zone d'ombre persiste concernant les complications et le traitement de ces poussées.

La littérature scientifique actuelle est essentiellement constituée de cas rapportés de poussées, mais il n'existe pas d'étude permettant de répondre à ces interrogations ni de déterminer les risques obstétricaux associés à ces poussées.

Afin d'apporter des éléments de réponse, nous avons réalisé une première étude rétrospective sur les poussées d'HE/SHE ou de GEPA survenant lors de la grossesse et/ou du postpartum, basée sur une revue de la littérature scientifique et un appel à observations.

## A. Généralités :

Le polynucléaire éosinophile (PNE) est une cellule hématopoïétique de différenciation myéloïde hautement spécialisée, tenant son nom de son aptitude à fixer l'éosine, et identifiée pour la première fois par Paul Ehrlich en 1879.

Les PNE sont produits dans la moelle osseuse au cours de l'hématopoïèse, et sont issus de la différenciation de progéniteurs hématopoïétiques multipotents. La prolifération et la maturation de ces progéniteurs sont coordonnées par un ensemble de facteurs de transcription, de facteurs de croissance et de cytokines, dont les principaux sont l'*interleukine-5* (IL-5), l'IL-3 et le *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF). Ces molécules sont majoritairement produites par les lymphocytes T, les mastocytes et les cellules stromales (1).

D'autres cytokines comme l'IL-13, le *Platelet-derived growth factor* (PDGF) ou le *Nerve growth factor* (NGF) participent également à la différenciation et à la maturation des PNE.

Il existe plusieurs mécanismes de régulation négative de la prolifération et de la maturation des PNE. Certaines cytokines, via des récepteurs membranaires à la surface des PNE, peuvent jouer ce rôle. C'est le cas en particulier du *Transforming growth factor beta* (TGF-beta), de l'*Interferon-alpha* (IFN-alpha) et de l'*IFN-gamma*. D'autre part, les PNE présentent également des récepteurs aux glucocorticoïdes, qui peuvent eux aussi inhiber la maturation, l'activation et la survie de ces cellules. Ainsi, après la fin de la différenciation, les PNE matures constituent 1 à 6 % des cellules nucléées sur le myélogramme.

Une fois matures, les PNE migrent hors de la moelle et circulent transitoirement dans le sang sous l'influence de l'IL-5, avec une concentration habituellement comprise en 0,05 et 0,5 x 10<sup>9</sup>/L.

Dans la circulation sanguine, sous la dépendance de plusieurs cytokines, comme l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, et grâce à leurs molécules d'adhésion, les PNE interagissent avec l'endothélium puis pénètrent dans les tissus cibles producteurs de molécules chémo-attractives, principalement les *eotaxines* et *RANTES* (2).

Physiologiquement, plus de 90 % des PNE sont intratissulaires, et sont principalement localisés au sein de la muqueuse gastrointestinale (à l'exception de l'œsophage), du thymus, de la glande mammaire, et de l'utérus.

Les PNE peuvent être activés par des cytokines (parmi lesquelles l'IL-2, l'IL-3, l'IL-5, le GM-CSF et l'IL-13), des immunoglobulines ou des molécules du complément (3). Une fois activés, ils sont capables de libérer un ensemble de médiateurs et de cytokines pro-inflammatoires. Ces molécules vont permettre le recrutement et l'activation des leucocytes au sein du tissu cible, et l'activation des cellules du microenvironnement local, comme les fibroblastes ou les cellules endothéliales, responsables du remodelage tissulaire via la formation de fibrine et de néovaisseaux.

Ils peuvent également synthétiser et libérer des protéines cationiques cytotoxiques, dont l'*Eosinophil Peroxidase* (EPO), la *Major Basic Protein* (MBP1 et 2), l'*Eosinophil Cationic Protein* (ECP) et l'*Eosinophil-Derived Neurotoxin* (EDN).

Ces protéines et ces mécanismes contribuent à la lutte anti-infectieuse au sein du système immunitaire inné.

En cas d'activation éosinophilique massive et persistante, le remodelage tissulaire induit par ces molécules pro-inflammatoires, pro-thrombotiques et pro-fibrosantes, peut générer une dysfonction d'organe.

## B. Hyperéosinophilie et syndrome hyperéosinophilique :

### a. Définitions :

Le taux circulant de PNE est normalement compris entre  $0,05 \times 10^9/L$  et  $0,5 \times 10^9/L$ .

On parle d'éosinophilie circulante lorsque la concentration sanguine absolue des PNE est comprise  $0,5 \times 10^9/L$  et  $1,5 \times 10^9/L$  ou que leur nombre représente plus de 6 % de l'ensemble des leucocytes (4).

On distingue ensuite l'hyperéosinophilie (HE) circulante et tissulaire/cytologique.

L'HE *circulante* est définie par une concentration sanguine absolue en PNE supérieure à  $1,5 \times 10^9/L$  (ou relative  $\geq 10\%$  dans certaines hémopathies myéloprolifératives), persistante pendant au moins 2 à 4 semaines selon les définitions (4,5). Cette HE est modérée jusqu'à  $5 \times 10^9/L$ , puis sévère au-delà.

L'HE *tissulaire* ou *cytologique* nécessite la présence d'au moins 1 des critères suivants : (i) Présence dans la moelle osseuse de PNE constituant plus de 20 % des cellules nucléées, et/ou (ii) Infiltration tissulaire/cytologique importante, selon l'appréciation du biologiste, et/ou (iii) Présence de dépôts extra-cellulaires importants de protéines cationiques éosinophiliques, en particulier la MBP.

Il est important de noter que la présence d'une HE tissulaire n'est pas toujours accompagnée d'une HE circulante, et inversement. Enfin une hyperéosinophilie circulante peut rester asymptomatique, ou peut être associée à une dysfonction d'un ou de plusieurs organes, définissant alors le SHE.

### b. Critères diagnostiques du SHE :

#### 1. Évolution des critères diagnostiques :

En 1968, William Hardy et Robert Anderson utilisent pour la première fois le terme « Syndrome Hyperéosinophilique » pour décrire la survenue chez 3 hommes, âgés de 34 à 47 ans, d'une hyperéosinophilie associée à des signes généraux, cardiaques et pulmonaires.

Par la suite, Chusid et al proposent en 1975 les premiers critères diagnostiques du SHE, comprenant une HE supérieure ou égale à  $1,5 \times 10^9/L$  depuis au moins 6 mois, et des manifestations cliniques présumant d'une atteinte d'organe associée, sans autre étiologie différentielle d'hyperéosinophilie identifiée.

Cependant, la perception de phénotypes clinico-biologiques différents dès les premières séries de cas laissait suggérer l'existence d'autres processus physiopathologiques.

Cette hypothèse est confirmée par la découverte en 1994 d'un clone lymphocytaire T présentant un immunophénotype aberrant CD3-CD4+ producteur d'IL-5 chez un patient atteint d'un SHE (6).

Par la suite, Cools et al identifie le gène de fusion FIP1L1-PDGFRa conférant une auto activation du domaine tyrosine kinase du PDGFRa, qui génère une prolifération incontrôlée des PNE, dans un groupe de 5 patients avec un phénotype clinique myéloprolifératif répondant à l'imatinib (7).

Par la suite, d'autres découvertes ont lieu, permettant de différencier plusieurs variants du SHE.

Enfin, il a également été constaté que les hyperéosinophilies secondaires à des processus clairement établis, comme des réactions allergiques ou des infections parasitaires,

pouvaient être compliquées d'atteintes d'organe directement imputables à la toxicité des éosinophiles et similaires à celles observées dans les autres variants du SHE.

Ainsi, l'amélioration de la compréhension de la physiopathologie de cette maladie a fait évoluer les terminologies et les classifications (8–10).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé une classification des hémopathies accompagnées d'une éosinophilie, dont la dernière révision date de 2022 (5), mais c'est la classification des pathologies à éosinophiles proposée par l'*International Cooperative Working Group on Eosinophilic Disorders* (ICOG-EO) publiée en 2012 et mise à jour en 2022, qui fait actuellement référence (4,9).

## 2. Classification ICOG-EO 2022 :

Cette publication définit le SHE par la présence d'une HE circulante ou tissulaire/cytologique, persistante depuis au moins 2 semaines, associée à des lésions ou dysfonctions d'organe attribuables à la toxicité des éosinophiles, après exclusion des autres causes. Par ailleurs, elle étend la définition du SHE aux HE tissulaires, sans HE circulante, compliquées de lésions d'organe similaires à celles observées dans les SHE classiques. Ces cas sont qualifiés de SHE *limités aux tissus* ou de SHE *mono-organe*, et doivent être appréhendés de la même façon que les SHE classiques.

Selon la présentation clinique et l'étiologie sous-jacente, l'HE peut être divisée en plusieurs catégories :

- HE/SHE néoplasiques (HE<sub>N</sub>/SHE<sub>N</sub>) :

Il existe une hémopathie sous-jacente responsable d'une HE clonale. Cette catégorie comprend l'ensemble des cas d'HE associée à une mutation génétique induisant une auto-activité tyrosine kinase qui est responsable d'une expansion clonale des PNE. La mutation la plus fréquente ( $\geq 80$  % des cas) est le gène de fusion FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . Les gènes touchés comprennent PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR, JAK2, FLT3 et ABL1.

Cette catégorie comprend également la Leucémie Chronique à Éosinophiles (LCE) *Not Otherwise Specified* (NOS). Cette étiologie constitue un diagnostic d'élimination, elle est définie par (i) l'exclusion de toutes les mutations citées précédemment, (ii) l'absence de caractéristique moléculaire ou cytogénétique de leucémie aiguë myéloïde, (iii) la présence d'anomalies moléculaires ou cytogénétiques clonales non spécifiques (telles que des mutations de TET2, ASXL1, IDH2, SF3B1) ou d'une blastose circulante  $> 2\%$  ou médullaire entre 5% et 20%.

- HE/SHE secondaires ou réactionnel(le)s (HE<sub>R</sub>/SHE<sub>R</sub>) :

Ce sous-type comporte l'ensemble des pathologies (infections parasitaires, réactions médicamenteuses ou inflammatoires, réactions paranéoplasiques, etc.) au cours desquelles on observe une multiplication présumée non clonale des PNE. Cette prolifération est, dans la plupart des cas, considérée comme secondaire à la production d'éosinopoïétines (en particulier l'IL-5). On distingue au sein de cette catégorie l'HE secondaire à une population lymphocytaire T présentant un immunophénotype aberrant responsable d'une production accrue de cytokines Th2, précédemment nommée « variant lymphoïde », ou SHE<sub>L</sub>. Enfin, une translocation spécifique t(5;14)(q31;q32) a également été retrouvée chez certains patients essentiellement pédiatriques atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë associée à une HE secondaire à la production d'IL-3 par les cellules leucémiques.

- HE/SHE familiaux (HE<sub>FA</sub>/SHE<sub>FA</sub>):

Un certain nombre de syndromes génétiques peuvent être associés avec une HE<sub>FA</sub>. Ils sont dans la plupart des cas diagnostiqués dans l'enfance, et certains sont associés à une immunodépression. Les plus connus sont le Syndrome d'Omenn, le syndrome de Wiskott-Aldrich, le syndrome de Netherton, et le syndrome Hyper-IgE. Certaines mutations germinales dans des gènes clés de l'hématopoïèse tels que JAK1, peuvent aussi être responsables d'une HE<sub>FA</sub>. Cependant, la plupart des patients avec une HE<sub>FA</sub> vont présenter une éosinophilie légère à modérée et ne développent que rarement des symptômes (11,12).

- HE de signification indéterminée (HE<sub>US</sub>) :

Quand l'HE est asymptomatique et sans cause primitive retrouvée ni terrain familial, l'HE est dite "de signification indéterminée" (*Undetermined Significance*, HE<sub>US</sub>). Ces patients semblent présenter un bon pronostic, avec un risque faible d'évolution vers un SHE (13–15).

- SHE idiopathiques (SHE<sub>I</sub>) :

Quand les patients remplissent les critères diagnostiques du SHE, sans satisfaire ceux du SHE réactionnel ou néoplasique, on parle de SHE idiopathique. Ce sous-type est majoritaire, correspondant à plus de 80 % des SHE après avoir écarté les causes classiques de SHE<sub>R</sub>, alors que seuls 5 à 10 % appartiennent aux SHE<sub>N</sub> et SHE<sub>L</sub> (16).

Enfin, bien que non détaillé dans cette classification, un certain nombre d'auteurs différencient également les *SHE-overlap*. Ce terme s'applique aux pathologies répondant non seulement aux critères de SHE, mais aussi à ceux d'autres pathologies historiquement individualisées, en particulier la GEPA, la fasciite à éosinophiles et la gastroentérite à éosinophiles.



Ces pathologies se distinguent des autres formes de SHE en raison d'approches médicales spécifiques, de leurs prises en charge et de leurs facteurs pronostiques. À l'inverse, elles sont incluses dans le vaste ensemble des SHE car les éosinophiles sont considérés comme des acteurs primordiaux dans la physiopathologie de la maladie. En outre, leur présentation clinique peut être difficile à distinguer de certaines formes de SHE (1).

### c. Épidémiologie :

Le SHE est une pathologie rare dont l'incidence et la prévalence sont largement méconnues. Selon le registre nord-américain de surveillance du cancer, le « Surveillance, Epidemiology and End Result » (SEER), l'incidence annuelle moyenne du SHE entre 2001 et 2005 est estimée à 0,36 nouveau cas par an et par million d'habitants, tous sous-types inclus (17).

Le *sex ratio* H/F est de 1,47 et la fréquence de survenue de la maladie est croissante avec l'âge, avec un pic entre 65 et 74 ans, pour un âge médian de 52,5 ans.

Dans d'autres études, un âge médian plus jeune était retrouvé entre 19 et 44 ans (18,19).

Les SHE<sub>N</sub> liés au réarrangement FIP1L1-PDGFR<sub>A</sub> sont à prédominance masculine, pour des raisons encore mal comprises, et cette prédominance ne se retrouve pas dans les autres sous-types, où le *sex ratio* est proche de 1.

La morbi-mortalité associée au SHE est également mal connue, et semble variable selon le sous-type de SHE. Selon les résultats d'une cohorte française de 40 patients (dont 18% de SHE<sub>N</sub>), la survie globale à 5, 10 et 15 ans est estimée respectivement à 100%, 87% et 66% (20). En outre, il semble que l'atteinte cardiaque soit l'atteinte la plus létale (21).

#### d. Manifestations cliniques :

Les symptômes du SHE peuvent être limités à un organe ou être multi systémiques. Bien que les tableaux cliniques puissent être très hétérogènes, il existe des présentations préférentielles selon les variants.

Selon une étude rétrospective portant sur 188 patients atteints d'un SHE (comprenant des formes myéloïdes, lymphoïdes et idiopathiques) publiée en 2009, l'atteinte dermatologique est la plus fréquente (69% des cas), suivie des atteintes pulmonaires (44%), puis gastro-intestinales (38%). Les manifestations cardiaques restent rares au diagnostic (5%), mais peuvent apparaitre au cours du suivi avec une prévalence d'environ 20%. Enfin, la splénomégalie est peu retrouvée et concerne moins de 10 % des patients au cours du suivi (22).

Le phénotype clinique du SHE myéloïde associe préférentiellement une splénomégalie (45 à 65 % des cas), des signes cutanés (25 à 55 % : papulose lymphomatoïde, prurit isolé, eczéma, ulcérations cutanéomuqueuses, hémorragies en flammèches et purpura vasculaire), pulmonaires (25 à 45 % : toux, asthme éosinophilique et pneumopathie à PNE), cardiaques (20 à 35 % : fibrose endomyocardique, myocardite, valvulopathies), neurologiques centraux (9 à 16 % : accidents vasculaires cérébraux), et digestifs (4 à 16 %). De façon plus anecdotique, des manifestations vasculaires ont été rapportées (2 à 5 % : évènements thromboemboliques veineux, thrombose de l'artère centrale de la rétine, purpura vasculaire). Enfin, ces patients sont très corticorésistants (18,19,23).

Concernant le variant lymphoïde, il se manifeste cliniquement par des signes cutanés dans près de 80 % des cas (prurit isolé, angioœdème épisodique, eczéma, urticaire, rash

maculopapuleux), des adénopathies (30 à 60 %), des atteintes articulaires (29 % : arthralgies inflammatoires, synovites) et digestives (10 à 23 % : diarrhées chroniques, douleurs abdominales). Les atteintes cardiaques et la splénomégalie sont nettement moins fréquentes que dans le SHE<sub>N</sub>, retrouvées respectivement dans 6 et 10 % des cas (18,24).

Enfin, le SHE<sub>i</sub>, variant le plus fréquent, est caractérisé par des atteintes cardiaques (insuffisance cardiaque, valvulopathie, fibrose endomyocardique, myocardite, péricardite, cardiopathie dilatée) dans 25 à 40 % des cas, pulmonaires (20 à 34 % : dyspnée, toux, infiltrats pulmonaires parenchymateux, asthme, douleur thoracique), et cutanées (20 à 30 % : rash, purpura, prurit) au premier plan, alors que les signes digestifs et neurologiques sont généralement au second plan (18,22,25). On note enfin une proportion notable de signes vasculaires, comprenant des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, des vascularites à éosinophiles, des manifestations thromboemboliques (18,26).

### C. Procréation, immunité et éosinophiles :

#### a. Variations hormonales lors de la grossesse et du postpartum :

Après l'ovulation, lors de la phase lutéale, la progestérone libérée par le corps jaune participe à la préparation de l'endomètre pour la nidation embryonnaire.

Après l'implantation, l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG), sécrétée par le trophoblaste, apparaît dans la circulation maternelle et maintient la fonction du corps jaune, permettant la production de progestérone et d'œstrogènes durant les premiers stades de la grossesse.

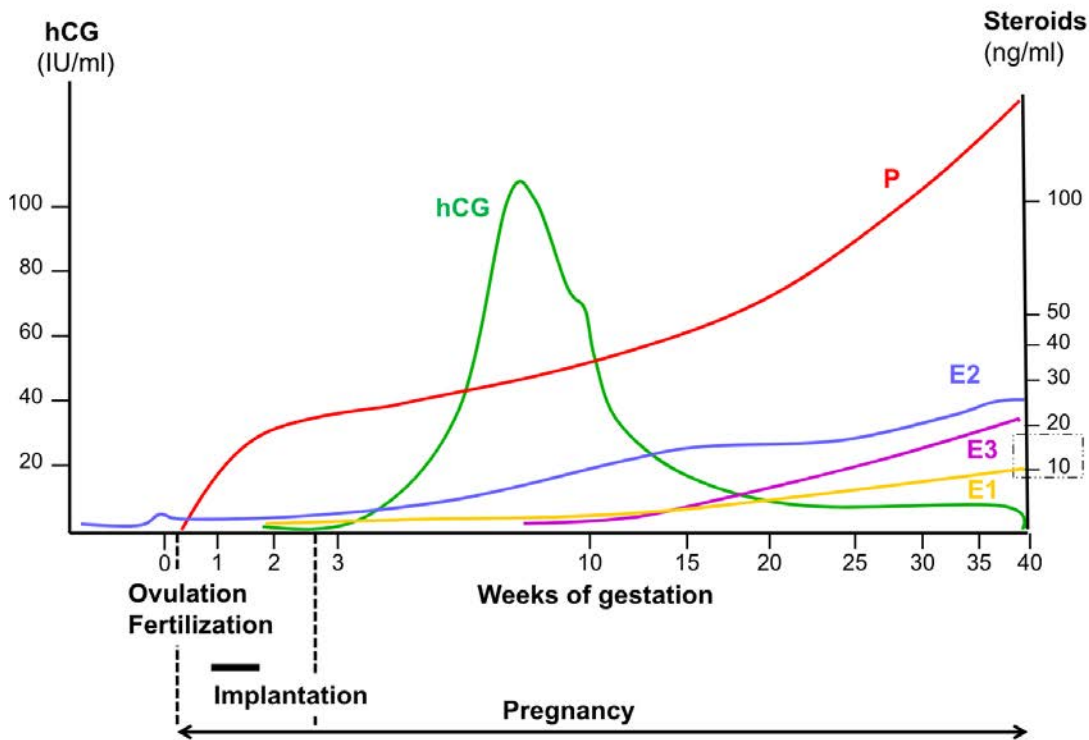


Fig. 1. Plasma steroids in the mother during the pregnancy.

Le taux d'hCG augmente rapidement après la conception et atteint un pic entre la 8<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> semaine de grossesse, puis diminue rapidement avec l'involution du corps jaune, parallèlement à la maturation du placenta.

La progestérone est produite par le corps jaune durant les premiers stades de la grossesse, puis par le placenta jusqu'à l'accouchement. Elle permet le maintien de la grossesse et la préparation du corps pour l'accouchement, générant notamment une immunomodulation et une diminution de la contractilité myométriale. Le taux de progestérone augmente progressivement tout au long de la grossesse jusqu'à l'accouchement.

Les œstrogènes sont eux aussi produits par le placenta. Leur rôle principal concerne la régulation du développement fœtal, et la préparation du corps pour l'accouchement. Les taux d'œstrogènes sont également progressivement croissants jusqu'à l'accouchement.

Concernant le cortisol, des changements notables dans la régulation de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale ont lieu au cours de la grossesse, générant une augmentation importante du taux de cortisol circulant.

Ce phénomène est notamment expliqué par une augmentation de la biodisponibilité du cortisol circulant, avec une sécrétion plus importante suite à la libération de CRH placentaire à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre et la mise en place d'un rétrocontrôle positif (27,28).

Le taux de cortisol plasmatique augmente de façon régulière, avec des valeurs au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre à environ trois fois les valeurs hors grossesse, expliquant certaines manifestations comme la rétention hydrosodée et le risque de diabète gestationnel (29).

Pendant le postpartum, les taux de progestérone et d'œstrogènes chutent rapidement, participant à l'initiation de la lactation, pour revenir à leurs taux standards à partir de la 3<sup>ème</sup> semaine du postpartum en l'absence d'allaitement.

À l'inverse, le taux de prolactine augmente et atteint un pic deux à trois jours après l'accouchement, puis reste élevé en cas d'allaitement ou diminue progressivement en l'absence d'allaitement.

Enfin, le cortisol plasmatique maternel diminue aussi durant le postpartum, jusqu'à un retour à sa concentration physiologique hors gestation. Les tests de stimulation de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale montrent que la sécrétion hypothalamique de CRH est transitoirement supprimée entre la 3<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> semaines après l'accouchement, avant de se normaliser vers la 12<sup>ème</sup> semaine (30).

b. Immunologie normale de la grossesse :

La grossesse constitue sur le plan immunologique l'équivalent d'une greffe semi-allogénique, puisque l'embryon exprime des protéines issues d'un génome à 50% paternel. La grossesse nécessite donc la mise en place d'une tolérance à l'interface materno-fœtale, issue d'une régulation complexe du système de reconnaissance antigénique maternel et de nombreux effecteurs cellulaires et moléculaires.

À l'initiation de la grossesse, les interactions entre le trophoblaste (évoluant secondairement en placenta), la muqueuse utérine et le système immunitaire maternel vont permettre d'induire cette tolérance et de mettre en place les modifications trophiques et vasculaires nécessaires.

Parmi ces processus immunologiques, on retrouve notamment des mécanismes cellulaires. Ces derniers sont médiés par un gradient d'expression des molécules de HLA paternelle et de l'expression de molécules de HLA-G immunomodulatrices au sein des cellules trophoblastiques au contact du système immunitaire maternel (31,32). En conséquence, on observe une inhibition des cellules NK, une activation des lymphocytes T régulateurs (Treg) maternels, et une libération de cytokines anti-inflammatoires (33).

Il existe également des mécanismes moléculaires à l'interface materno-fœtale régulés par diverses cytokines, et principalement rapportés dans des modèles animaux.

Les cytokines Th1 (en particulier le TNF-alpha et l'IFN-gamma) génèrent un environnement pro-inflammatoire et pro-thrombotique dans les vaisseaux sanguins utérins et inhibent la croissance du trophoblaste.

À l'inverse, les cytokines Th2 (principalement l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10 et l'IL-13) produites suite à la reconnaissance des cellules trophoblastiques par les cellules immunitaires Th2 maternelles, bloquent l'action des cellules Th1 (34–38).

De plus, un déséquilibre de la balance Th1/Th2 en faveur des cytokines Th1 a été retrouvé chez des patientes présentant des fausses couches spontanées précoces à répétition (34,38–40).

Enfin, il existe des mécanismes hormonaux, également démontrés essentiellement dans des modèles animaux. La progestérone induit directement une différenciation Th2 des lymphocytes, leur multiplication et leur activation favorisant la production d'IL-4 (41–44).

La progestérone induit également l'expansion des lymphocytes T régulateurs (Treg), dont la proportion augmente dans le sang jusqu'au 3<sup>ème</sup> trimestre (45). Ces lymphocytes Treg produisent des cytokines immunomodulatrices, favorisant elles-mêmes une polarisation Th2.

L'installation d'un équilibre Th1/Th2 en faveur d'une polarisation Th2 dès le début de grossesse et l'expansion des lymphocytes Treg seraient donc des éléments essentiels à la croissance normale du placenta et du fœtus (39,46–48).

Durant le postpartum, les taux de progestérone et d'œstrogènes chutent rapidement, entraînant une baisse de cette immunotolérance et de la polarisation Th2.

Concernant la prolactine, son taux reste élevé dans le sang maternel durant le postpartum, ayant pour conséquence une inhibition de la sélection négative des lymphocytes B auto-réactifs, promouvant donc leur prolifération et leur survie, ainsi que la production d'immunoglobulines (49). À l'arrêt de l'allaitement ou à partir de la 3<sup>ème</sup> semaine du postpartum en l'absence d'allaitement, le taux de prolactine revient aux valeurs hors grossesse et ces effets régressent.

### c. PNE et reproduction :

Les éosinophiles sont retrouvés en concentrations significatives dans les tissus utérins et mammaires normaux (50,51). Ils semblent jouer un rôle notable dans les processus de remodelage et les changements anatomiques de ces organes pendant la puberté et la grossesse, et leur présence semble essentielle au maintien d'un cycle menstruel normal. D'après un modèle murin, les œstrogènes entraînent une fluctuation du nombre de PNE utérins au cours du cycle menstruel, plus important dans la phase lutéale (52–55).

Le recrutement des PNE dans l'utérus est essentiellement régulé par l'IL-5 mais aussi directement par les œstrogènes (56–62). De plus, il a été montré que les stéroïdes sexuels seraient également capables de générer une dégranulation des PNE, notamment dans le tissu utérin mais aussi dans les voies respiratoires (62,63). Ces éléments pourraient expliquer les cas de pneumonie à éosinophiles rapportés chez certaines femmes ayant bénéficié d'une administration intra-musculaire de progestérone à la phase initiale d'une fécondation *in vitro*, bien que certains auteurs attribuent ces observations à un effet secondaire d'un excipient de ce traitement (64–67).

Cependant, malgré ces effets objectivés essentiellement *in vitro*, le taux circulant de PNE est plutôt décroissant au cours de la grossesse normale (68–70). Après l'accouchement, le taux de PNE ré-augmente afin de revenir à son niveau précédant la grossesse en quelques jours à semaines.

Ainsi, il semble exister de multiples mécanismes et des interactions complexes entre hormones et immunité pouvant expliquer les variations du taux de PNE lors de la grossesse mais essentiellement étudiés dans des modèles animaux.



#### d. Les PNE en pathologie obstétricale :

Les PNE sont peu décrits en pathologie obstétricale. En effet, leur taux circulant est classiquement bas lors de la grossesse normale et ils sont, comme les cytokines Th2, habituellement absents dans le liquide amniotique (71–73).

La littérature scientifique rapporte même un caractère péjoratif à la présence des PNE lors de la grossesse.

En effet, les éosinophiles et les cytokines Th2 semblent être impliqués en fin de grossesse dans la physiopathologie de la prééclampsie, où leurs taux peuvent augmenter dans le liquide amniotique (71). Certains auteurs mettent aussi en évidence une relation entre la présence de PNE dans le liquide amniotique et un surrisque de prématurité (72).

Enfin, Fraser et Wright ont décrit en 2002 une nouvelle entité histopathologique rare : la vascularite chorionique éosinophilique et lymphocytaire (*Eosinophilic/T-cell chorionic vasculitis* ou ETCV) (74). Cette entité est définie par un infiltrat de PNE et de lymphocytes T (Treg et TCD3+CD4+) d'origine foétale au sein des vaisseaux chorioniques, en l'absence de chorioamniotite infectieuse retrouvée. Les lésions mises en évidence sont unifocales ou plurifocales, et régulièrement associées à des thrombus muraux et de la fibrine intimale. Sur le plan clinique, peu de données maternelles ou foétales ont été rapportées dans ces études, notamment concernant les concentrations sanguines en PNE maternelles et foétales. Parmi les circonstances obstétricales associées à cette manifestation, un nombre important de complications hypertensives et de retard de croissance *in utero* est rapporté.

La physiopathologie de ces lésions reste méconnue, mais une origine immune est fortement suspectée.

Concernant les poussées d'HE/SHE et de GEPA ANCA-négatives survenant lors de la grossesse et/ou du postpartum, la littérature scientifique disponible est essentiellement constituée de cas rapportés isolés.

Lors de la survenue de telles poussées durant la grossesse ou le postpartum, il n'existe donc pas d'élément scientifique robuste pour guider les praticiens dans leur prise en charge.

Nous proposons une première étude analysant les interactions entre ces maladies et la grossesse, afin de déterminer les caractéristiques de ces poussées et les risques encourus.

## Résumé du travail de these

### *Are Pregnancy And Postpartum At Risk For Relapses And Obstetric Complications In HES And ANCA-Negative EGPA?*

#### **ABSTRACT:**

**Objective:** To describe characteristics and obstetrical complications of hypereosinophilic syndromes (HES) and ANCA-negative eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) flares during pregnancy and/or postpartum period, and the risk of relapse in subsequent pregnancies.

**Methods:** Eligible cases were screened from the French COHESion cohort, a complementary national survey, as well as from a systematic literature research. Patients were included if (i) they fulfilled either the criteria for blood hypereosinophilia (HE), HES, and/or ANCA-negative EGPA, AND if (ii) they developed transient asymptomatic HE or an HES / EGPA flare during pregnancy or postpartum period.

**Results:** Seventy-one patients fulfilling inclusion criteria were identified. Overall, 8 patients had transient HE, and 63 patients developed at least one clinical flare during pregnancy-postpartum (EoP-PP). Before the first EoP-PP, 15 of 63 (24%) had a previous diagnosis of HES and 5 (8%) were considered as having an ANCA-negative EGPA. During the first EoP-PP, the latter 63 patients developed 71 clinical flares: 33 (52%) in pregnancy only, 22 (35%) in postpartum only and 8 (13%) had one flare during both pregnancy and postpartum.

The first flare occurred during pregnancy (n=41 patients) more often at the first and the second trimester (n=20 and n=17, respectively), than in the third trimester (n=2) (unspecified in n=2). The most frequent eosinophil-related clinical manifestations were respiratory (n=29 patients, 46%), digestive (n=24, 38%) and cutaneous (n=21, 33%).

Fourteen (22%) patients developed vasculitis features during the EoP-PP, 12 of whom had also persistent asthma and 2 were asthma-free. Among the 63 patients, 26 (41%) had obstetrical complications, mostly preterm labor (n=16, 25%).

After their first EoP-PP, 16 of the 63 patients (25%) had one or more subsequent pregnancies (up to 5), for a total of 27 pregnancies. Among these 27 pregnancies, 19 HES or EGPA relapses occurred in 10 patients (including one with fatal outcome), despite steroids in 13 pregnancies.

**Conclusion:** This study is the first to investigate the potential risk of HES or ANCA-negative EGPA flare during pregnancy and postpartum and its impact on maternal and fetal wellbeing. Our study suggests that female HES and EGPA patients must be highly monitored during pregnancies but also during postpartum.

## **INTRODUCTION:**

Hypereosinophilic syndromes (HES) and ANCA-negative EGPA are rare conditions in which tissue eosinophils can cause symptomatic organ damages of variable severity(1,4). Currently, the mechanisms involved in relapses or flares are unknown. Conversely, some patients never develop any symptom but only have recurrent or persistent blood hypereosinophilia (HE)(13,15).

In normal pregnancy, the absolute number of eosinophils (AEC) usually decreases(68,70). However, after having observed cases of HES flares occurring during pregnancy and/or postpartum in our center and in our national network, we wanted to determine the potential impact of pregnancy on HE/HES or EGPA, and maternal and fetal consequences of a flare during this period. For this purpose, we conducted a review of the literature and made a national survey through the French national reference center network.

## **MATERIALS AND METHODS:**

We searched PubMed database for original articles, case reports, and letters to the editor reporting relevant cases published from 1991 to September 30, 2021(75–124). We performed a retrospective, observational, multicenter study using a standardized and anonymized case report form (CRF), and some additional cases were collected from the national cohort COHESion (NCT04018118).

Patient were included if (i) they fulfilled the ECOG-2022 criteria(4) for blood HE (AEC > 1500/mm<sup>3</sup> without any symptom), or HES (blood HE and organ damage due to eosinophil toxicity), or tissue restricted HES (blood AEC < 1500/m<sup>3</sup>, symptoms with proven tissue eosinophilia at least once in the follow-up), and/or ANCA negative EGPA (according to 2012 revised Chapel Hill(125) and 2022 ACR/EULAR classifications(126)), and if (ii) they

developed during pregnancy or during postpartum period (up to 3 months after childbirth) transient asymptomatic HE or HES/EGPA flare (with eosinophil-related organ dysfunction, thrombosis and/or vasculitis).

Patients were not included in case of reactive HES other than lymphocytic HES (e.g. parasitic or drug-induced, neoplastic related HE/HES, ...), or in case of ANCA-positive testing (see flowchart in supplementary data).

Flare severity was defined as mild (not requiring neither hospitalization nor change in treatment), moderate (outpatient management with treatment modification), severe (requiring hospitalization) or critical (requiring hospitalization in intensive care unit and/or responsible of maternal death).

Categorical variables were expressed as numbers (percentages) and quantitative variables were expressed as median [min;max] regarding the non-Gaussian distribution of studied parameters. Normality distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. The data were compared using Chi-2 or Fisher's statistical test. Statistical tests were done at the two-tailed  $\alpha$  level of 0.05. Data analyses and graphs were performed using the GraphPad Prism software version 9.1.2 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA).

## **RESULTS:**

### **General characteristics:**

Seventy-one patients fulfilling inclusion criteria were identified. Overall, 8 (11%) patients had transient HE, and 63 (89%) patients developed at least one clinical flare (with eosinophil-related organ dysfunction, thrombosis and/or vasculitis) during pregnancy-postpartum (EoP-PP), consisting of 11 cases collected from our network and 52 previously published cases. The main characteristics of the patients at baseline/conception are summarized in Table 1.

**Table 1. Patient characteristics at conception of the first EoP-PP**

<b>Number of patients</b>	<b>71</b>
Age (median [min;max])	30 [19;43]
Primipares	29 (41%)
Atopy	37 (52%)
Asthma	28 (39%)
<b>Diagnostics before EoP-PP</b>	
SHE <sub>I</sub> *	16 (23%)
ANCA-negative EGPA	5 (7%)
HE	3 (4%)
No eosinophilic disease	47 (75%)
<b>Treatments before EoP-PP</b>	
Corticosteroids	15 (21%)
Azathioprine	2 (3%)
Cyclophosphamide	1 (1%)
Benralizumab	1 (1%)

*\*Including 4 mono-organ HES: Ofuji disease n=3, Eosinophilic gastroenteritis n=1*

#### **HE flares:**

Eight asymptomatic HE occurred during pregnancy, with a median time [min;max] of statement of 26 [7;32] weeks of amenorrhea (WA) and a median AEC peak of 24 [7;32] x 10<sup>9</sup>/L. In the first 12 weeks postpartum, 2 patients had a further spontaneous increase in AEC under corticosteroids.

Before the first EoP-PP, among the 8 asymptomatic patients, 1 had previously been diagnosed with HE and 3 with HES, of which 2 were still on corticosteroids. Steroids were initiated (n=3) or increased (n=1) in 4 patients because of AEC increase. Preventive anticoagulation was administered in 3 patients.

The pregnancies remained uncomplicated except for one with prematurity in a twin pregnancy.

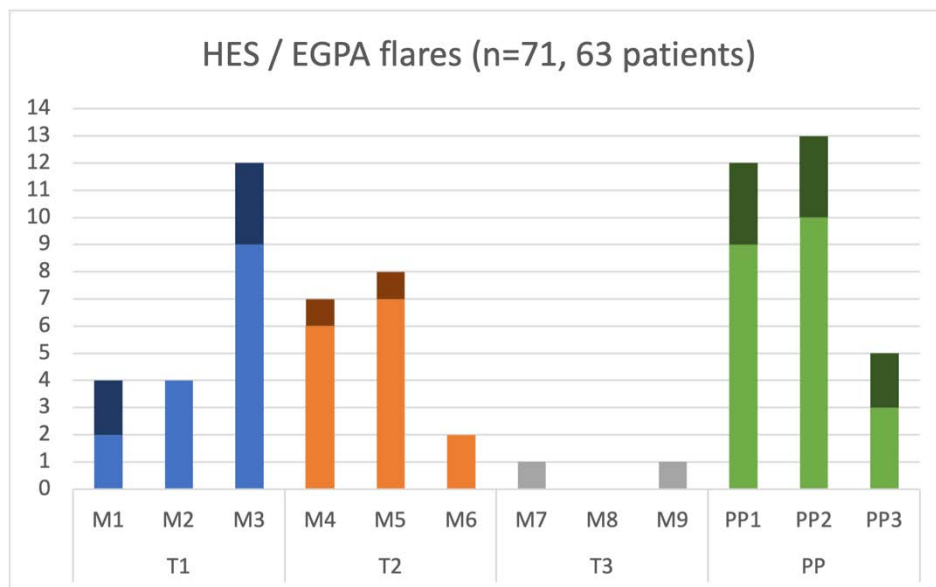
At the end of the follow-up (median time 8 [0;96] months), none had another pregnancy, 4 (50%) patients had a final diagnosis of HES, and 2 (25%) had complete resolution of HE after discontinuation of corticosteroids.

## HES flares:

Before the first EoP-PP, 42 of 63 (67%) patients had no medical history of eosinophilic disease, 16 (25%) had a previous diagnosis of HES<sub>i</sub> and 5 (8%) were considered as having an ANCA-negative EGPA with at least asthma, hypereosinophilia and features of vasculitis. Thirteen of 63 (20%) patients were treated with steroids and/or with other drugs (n=4, 6%) including azathioprine, cyclophosphamide, benralizumab) (Table 2).

During the first EoP-PP, the 63 patients developed 71 clinical flares: 33 (52%) in pregnancy only, 22 (35%) in postpartum only and 8 (13%) had one flare during both pregnancy and postpartum. The first flare occurred during pregnancy (n=41 patients) more often in the first and the second trimester (n=20 and n=17, respectively), than in the third trimester (n=2) ( $p < 10^{-3}$ , unspecified in n=2) (Figure 1), with a median gestational age of 15 [1;38] WA. The median time from delivery to flare occurrence in postpartum was 5 [2;12] weeks.

**Figure 1. Time of HES or EGPA flares during pregnancy or postpartum period. M1-M9, 1<sup>st</sup> to 9<sup>th</sup> months of pregnancy; T1-3, first to third trimester; PP1-3, 1<sup>st</sup> to 3<sup>rd</sup> month after delivery, PP, postpartum. Note that 8 patients had a flare during both pregnancy (unspecified in one) and during postpartum (indicated in dark blue, dark orange and dark green)**





The 21 patients with eosinophilic disease diagnosed before EoP-PP had similar symptoms to their previous flare. Among the 42 patients without eosinophilic disease diagnosed at conception, 32 had an idiopathic SHE (SHE<sub>I</sub>) flare, 8 had an ANCA-negative EGPA flare and 2 had a lymphocytic SHE (SHE<sub>L</sub>) flare (Table 2). The most frequent eosinophil-related clinical manifestations were respiratory (46%), digestive (38%) and cutaneous (33%). Fourteen (22%) patients developed vasculitis features during the EoP-PP, 12 of which had also persistent asthma and 2 were asthma-free (Table 3).

**Table 2. Characteristics of clinical flares during EoP-PP**

<b>Total patients</b>	<b>63</b>	<b>100%</b>
<b>Type of flare</b>		
First SHE <sub>I</sub> flare*	32	51%
First SHE <sub>L</sub> flare	2	3%
First ANCA-negative EGPA flare	8	13%
Relapse of a previously diagnosed SHE <sub>I</sub>	16	25%
Relapse of a previously diagnosed ANCA-negative EGPA	5	8%
<b>Time of flare</b>		
Pregnancy flare	33	52%
Postpartum flare	22	35%
Pregnancy AND postpartum flare	8	13%
Median time (WA) in pregnancy [min;max]	15 [1;38]	
Median time (weeks) in postpartum [min;max]	5 [2;12]	
<b>Flares treatments</b>		
Corticosteroids**	51	79%
Immunosuppressant***	13	21%
Azathioprine		6 10%
Cyclophosphamide****		4 6%
Methotrexate		2 3%
Ig IV		2 3%
Benralizumab		1 1%
Mepolizumab		1 1%
<b>Severity of the 71 flares (1 unspecified)</b>		
Mild	6	9%
Moderate	17	24%
Severe	35	50%
Critical	12	17%

\*Including eosinophilic gastroenteritis n=11, Ofuji disease n=2, AHLE n=2, eosinophilic fasciitis n=2, Wells syndrome n=1

\*\*Introduction in 39 patients, increase in 11 patients, no change in 1 patient

\*\*\*Including 9 first-line immunosuppressant, 3 in second-line treatment and 2 continuations of previous treatment without change

\*\*\*\*Including 2 second-line therapy after failure of a first immunosuppressive treatment

**Table 3. HES and EGPA manifestations during EoP-PP**

<b>Total patients</b>	<b>63</b>	<b>100%</b>
<b>Constitutional symptoms</b>	<b>22</b>	<b>35%</b>
Asthenia	11	17%
Fever	11	17%
Arthralgia	8	13%
Lymphadenopathy	7	11%
Weight loss	5	8%
Myalgia*	5	8%
Sweats	2	3%
<b>Lung manifestations</b>	<b>29</b>	<b>46%</b>
Dyspnea	29	46%
Asthma exacerbation	19	30%
Radiologic lung infiltrates	19	30%
Eosinophilic alveolitis (BALF)	11	17%
Respiratory failure	10	16%
Cough	8	13%
Pleuritis	8	13%
Biopsy-proven eosinophilic pneumoniae	7	11%
Hemotysis	1	2%
<b>Digestive / Liver / Pancreas manifestations</b>	<b>24</b>	<b>38%</b>
Biopsy-proven eosinophilic gastroenteritis	24	38%
Abdominal pain	18	29%
Nausea/vomiting	17	27%
Diarrhea	11	17%
Ascites	11	17%
Hepatitis**	3	5%
Rectal bleeding	2	3%
Pancreatitis	1	2%
<b>Cutaneous manifestations</b>	<b>21</b>	<b>33%</b>
Cutaneous rash	6	10%
Pruritis	6	10%
Purpura	5	8%
Ofuji disease	5	8%
Angioedema	4	6%
Eosinophilic fasciitis	2	3%
Splinter hemmorhages	2	3%
Urticarian eruption	2	3%
AHLE	2	3%
Digital ischaemia	1	2%
Digital necrosis	1	2%

<b>Cardiac manifestations</b>	<b>15</b>	<b>24%</b>
Heart failure / Cardiogenic shock	11	17%
Myo-pericarditis	6	10%
Myocarditis	5	8%
Endomyocardial fibrosis	4	6%
Cardiac rhythm disorder	3	5%
Chest pain	3	5%
Pericarditis	2	3%
Coronaritis	1	2%
Tamponade	1	2%
Mitral regurgitation	1	2%
Isolated LV thrombus	1	2%
<b>Neurologic manifestations</b>	<b>8</b>	<b>13%</b>
Peripheral sensorimotor impairment	3	5%
Mononeuritis multiplex	3	5%
Polyneuropathy	1	2%
Headache	1	2%
Stroke	1	2%
<b>ENT manifestations</b>	<b>6</b>	<b>10%</b>
Sinusitis	3	5%
Rhinitis	3	5%
<b>Thrombosis / Other vasculitis</b>	<b>3</b>	<b>5%</b>
Central retinal artery occlusion	1	2%
Superficial venous thrombosis	1	2%
Temporal arteritis	1	2%

\*Including one biopsy proven myositis

\*\*Including biopsy proven hepatitis (n=1); hepatomegaly (n=1); liver enzymes elevation (n=1)

BALF: bronchoalveolar lavage fluid; AHLE: Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia; LV: left ventricle

In the 13 patients with ANCA-negative EGPA flares, symptoms consisted of asthma attack (n=12, including 2 inaugural asthma), vasculitis features (n=12), neuropathy (n=7), myocarditis (n=4), and other symptoms (cutaneous n=5, ENT n=4, constitutional symptoms n=4, arthralgia n=3 and digestive n=2).

Among the 71 flares, 35 were classified as severe and 12 as critical (including 1 maternal death from myocarditis). The median AEC peak was 4.6 [0.3;44] x 10<sup>9</sup>/L.

Of the 63 symptomatic patients during their first EoP-PP, 51 (79%) received corticosteroids, associated with one or more successive immunosuppressive treatments in 13 (21%) patients (consisting of azathioprine, methotrexate, IgIV, cyclophosphamide, mepolizumab or benralizumab).

Among the 12 patients who didn't receive steroids or immunosuppressive treatment, 1 had a surgical removal of an isolated angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia lesion (ALHE), 2 (4%) had only topical treatment other than steroid, and 1 patient died before treatment.

Finally, one patient received a heart transplant in addition to her flare treatment.

Twenty-five (40%) of the 63 patients (including 22 patients with a least 1 flare during pregnancy) had obstetrical complications, mostly preterm birth (25%), c-section (24%), and preterm premature rupture of membranes (PPROM, 11%) (Table 4).

When the flare occurred during pregnancy, a pathological examination of the placenta was performed in only 6 cases and fetal complete blood count (CBC) in 2. All pathological examination were normal except for 1 who showed placental hemorrhagic necrosis, none reveal any eosinophilic infiltration or signs of vasculitis. The 2 fetal CBC didn't show any eosinophilia.

After their first EoP-PP, these patients were followed for a median of 24 [0;264] months. Sixteen of the 63 patients (25%,) had one or more subsequent pregnancies (up to 5), for a total of 27 pregnancies. Among these 27 pregnancies, 19 HES or EGPA relapses occurred in 10 patients (including one with fatal outcome), despite steroids in 13 pregnancies, (Figure 2).

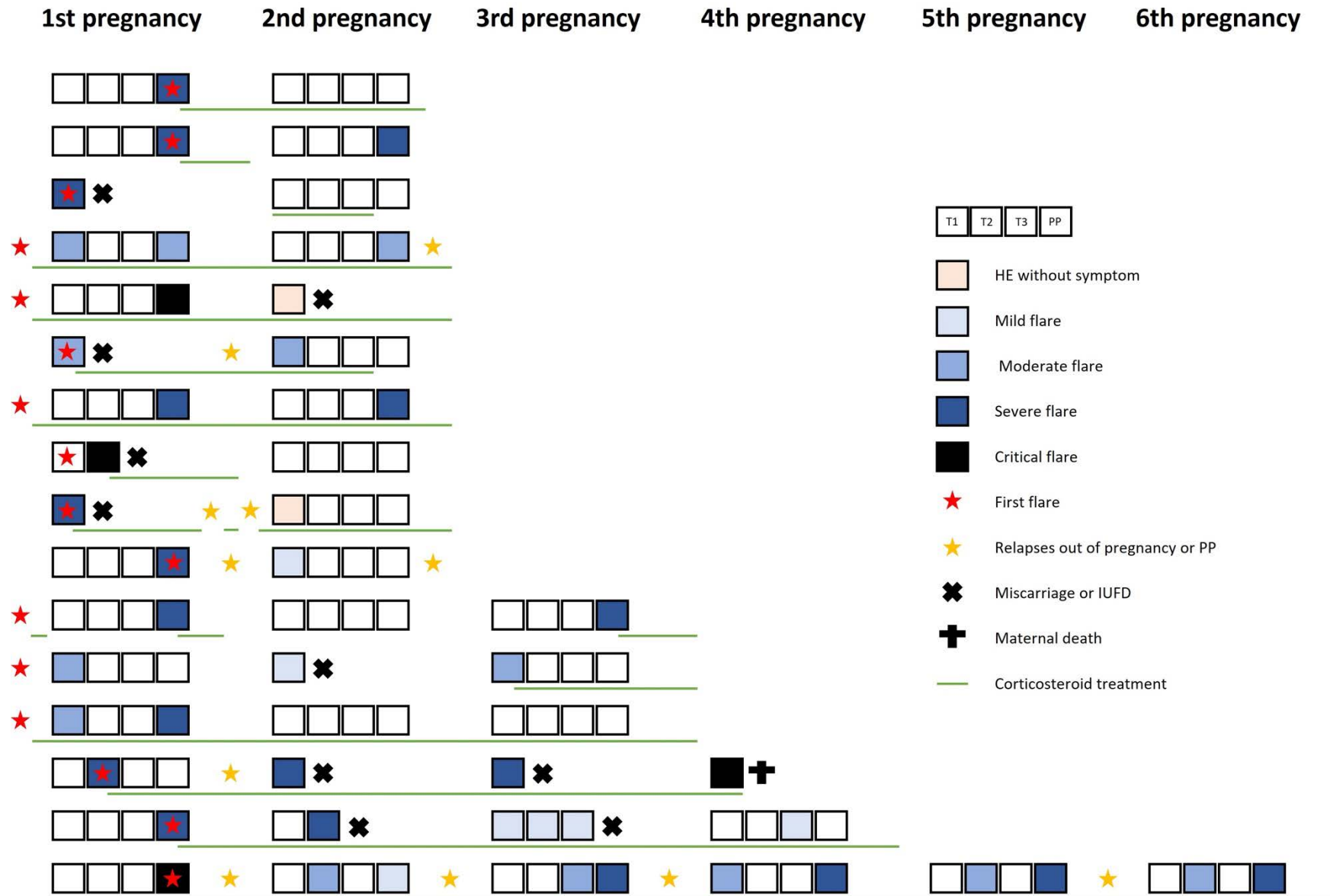
**Table 4. Obstetrical outcomes and characteristics among 63 symptomatic patients**

	All symptomatic patients		Patients with flares in pregnancies ( $\pm$ postpartum)	
<b>N</b>	<b>63</b>	<b>100%</b>	<b>41</b>	<b>65%</b>
<b>Complicated pregnancies</b>	<b>25</b>	<b>40%</b>	<b>22</b>	<b>54%</b>
<b>Number of patients with at least 1 risk factor of obstetrical complications*</b>	<b>10</b>	<b>16%</b>	<b>8</b>	<b>20%</b>
Preterm birth	15	24%	14	34%
C-section	14	22%	12	29%
PPROM	6	10%	5	12%
IUGR	4	6%	4	10%
Gestational hypertension	3	5%	3	7%
Preeclampsia	3	5%	3	7%
Miscarriage	2	3%	2	5%
IUFD	2	3%	2	5%
Gestational diabetes	1	2%	1	2%
Medical abortion for maternal reasons	1	2%	1	2%
Maternal Death	1	2%	0	0%
Corticosteroid treatment during pregnancy	36	57%	28	68%
Immunosuppressor treatment during pregnancy	6	10%	6	15%
Median term of delivery (WA)	39		36	
Birth weight (g)	2 700		2 445	

\*Including age > 40 yrs, multiple pregnancy, previous c-section, history of  $\geq 2$  recurrent miscarriages, history of  $\geq 1$  IUFD, gestational diabetes, active smoking during pregnancy

IUFD: Intra uterin fetal death; IUGR: Intra uterin growth retardation; PPRM: Preterm premature rupture of membranes; WA: weeks of amenorrhea

**Figure 2. HES / EGPA manifestations and obstetric complications in the 16 patients who had a second pregnancy after the first eosinophilic pregnancy-postpartum.**



At the end of the follow-up, 50 (80%) patients had a final diagnosis of HES (including 32 newly diagnosed HES<sub>I</sub> and 2 SHE<sub>L</sub>) and 13 (20%) of ANCA-negative EGPA (including 8 newly diagnosed EGPA).

## **DISCUSSION:**

In this study, we report 8 HE flares and 63 SHE or EGPA flares occurring during pregnancy and/or postpartum.

In absence of prospective cohort with a sufficient long-term follow-up of female patients of childbearing age we cannot precisely assess the incidence of HES flares and related complications during pregnancies, or the frequency of obstetrical outcomes. However, in the COHESion cohort, at the time of the present study, 103 female patients had a diagnosis of HES between 15 and 50 years old, and we note that 8 female patients had an EoP-PP. The COHESion study may give a more precise estimation of this frequency in the future.

We can also note that the risk of HES flare seems to be predominant to first and second trimester, and to postpartum period, and very limited in the third trimester. We hypothesize that variations in circulating endogenous cortisol, which increases progressively from the second trimester onwards and then decreases rapidly after delivery, explain the observed distribution of flares(127–129). However, other hormones such as progesterone and estrogen may also have a role, given the interactions they appear to have with eosinophils and the immune system during pregnancy and postpartum(64,130–135). This will have to be investigated to better understand the mechanisms involved in EoP-PP.

In our study, we also observed that hypereosinophilia during pregnancy, even if very severe, is not always associated with a clinical flare. Furthermore, in the absence of symptoms, it does not seem to be responsible for poor obstetric outcomes. However, it is also possible that the corticosteroid and anticoagulant treatments instituted in a proportion of patients with asymptomatic HE at the time of their EoP-PP could have prevented relapse occurrence.

Regarding obstetrical outcomes, the latest French perinatal health surveillance report published in 2022 found between 2010 and 2019 a mean maternal age at delivery of 30.2 years, a rate of c-section of 20%, of miscarriage of 15%, of gestational diabetes of 10%, of overall prematurity of 7%, of gestational hypertension of 4.2%, of pre-eclampsia of 2%, and of fetal mortality of 8.5‰(136). Compared our study results, these data suggest the existence of an increased risk of c-section, fetal mortality, and hypertensive complications in patients with a gestational flare. However, this hypothesis should be assessed with caution. Indeed, the data from this report cannot be used as an adequate comparison because obstetrical outcomes vary greatly between countries and have changed significantly since 1991(137).

Furthermore, corticosteroids, which were administered in large proportion of patients during pregnancy in our study, are also reported to be a risk factor for prematurity and growth retardation and could explain a part of the observed complications(138,139).

Moreover, concerning the risk of venous thromboembolic events, it has been estimated between 0.5‰ in pregnancy and 2.5‰ in postpartum in France(136). In addition, HES may also be responsible for thromboembolic events in some patients. Although this may suggest a theoretical thrombotic risk in active HES during pregnancy and/or postpartum, we did not observe this in our study.



However, this study is based on a review of the literature and retrospective personal observations. it includes the biases inherent to this design of study, notably due to missing data, publication bias and the variable accuracy of the collected data.

### **CONCLUSION:**

In conclusion, this study is the first to investigate the potential risk of HES or ANCA-negative EGPA flare during pregnancy and postpartum and its impact on maternal and fetal wellbeing. It highlights the importance of close monitoring of blood eosinophils, maternal clinical status, and fetal parameters in these patients. Further studies are needed to estimate the risk of flare more precisely in HES and EGPA patients and allowing management recommendations.



## Discussion générale

Notre étude est la première s'intéressant aux interactions entre HE/SHE ou GEPA ANCA négative et la grossesse et/ou le postpartum. Nous rapportons 8 poussées d'HE et 63 poussées de SHE ou de GEPA ANCA-négative survenues pendant la grossesse et/ou le postpartum.

Le SHE est une pathologie rare à faible prédominance masculine et avec un âge moyen au diagnostic d'environ 50 ans. Notre étude s'intéresse donc à une population minoritaire de patients atteints de cette maladie.

Ainsi, en l'absence de cohorte prospective avec un suivi à long terme des patientes en âge de procréer, nous ne pouvons pas évaluer avec précision l'incidence des poussées et des complications du SHE pendant la grossesse et/ou le postpartum. Cependant, dans la cohorte COHESion, au moment de notre étude, 103 patientes entre 15 et 50 ans ont eu un diagnostic de SHE, et 8 patientes ont présenté une EoP-PP. À l'avenir, l'étude COHESion pourrait donner une estimation plus précise de la fréquence de survenue de ces poussées.

Nos résultats montrent d'une part qu'une HE circulante, satellite ou non d'un SHE, peut survenir et rester asymptomatique lors de la grossesse et/ou du postpartum. Elle ne semble alors pas être associée à un risque de complication obstétricale. Cependant, cette affirmation doit être avancée avec prudence, car parmi les 8 patientes concernées, 5 avaient un traitement par corticoïdes et 3 par anticoagulants préventifs ayant pu prévenir d'éventuelles poussées et/ou événements thrombotiques.

Par ailleurs, nous montrons que la grossesse et le post partum peuvent faire l'objet de poussées de SHE, survenant préférentiellement vers 15 SA lors de la grossesse et 5 semaines après l'accouchement dans le postpartum. On peut également noter que le risque de poussée de SHE

semble prédominer au 1<sup>er</sup> trimestre, au 2<sup>ème</sup> trimestre et durant le postpartum, mais semble très réduit au 3<sup>ème</sup> trimestre.

Les variations du cortisol circulant, augmentant progressivement à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre et diminuant rapidement après l'accouchement, pourraient en partie expliquer la distribution observée des poussées (127–129). Cependant, d'autres hormones comme la progestérone et les œstrogènes pourraient aussi avoir un rôle direct, en raison des interactions qu'elles semblent entretenir avec les PNE et le système immunitaire lors de la grossesse (43,130,132,134,140). D'autres études sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes qui pourraient être impliqués dans ces poussées, comme la polarisation Th2 gestationnelle rapportée dans certains modèles animaux et *in vitro*.

Comme dans les études publiées par Ogbogu et al (85) et Requena et al (18), nous retrouvons les atteintes cutanées, digestives et respiratoires parmi les plus fréquentes dans notre étude. Les atteintes cardiaques (Ogbogu : 20% et Requena : 34%) et neurologiques (Ogbogu : 20% et Requena : 13,8%) se situent dans des proportions similaires. Enfin, les manifestations vasculaires sont retrouvées chez 8,3 % des patientes dans l'étude de Requena, alors qu'elles concernent 22% (n=14) des patientes de notre étude. Cette différence peut être expliquée par l'inclusion de patientes avec une GEPA ANCA-négative, lesquelles ont présenté la majorité des manifestations vasculaires. Par ailleurs, il est intéressant de noter que parmi les 5 patientes avec une GEPA ANCA-négative diagnostiquée avant le début de la grossesse étudiée, 4 ont présenté des manifestations vasculaires lors de leur poussée gestationnelle et/ou postnatale.

La sévérité de ces poussées est également variable. Nous avons observé 2 % de décès maternels, et 17 % d'hospitalisations en unité de soins intensifs ou de réanimation et 50% d'hospitalisations en secteur conventionnel. Cependant, ces proportions sont probablement

surestimées par le biais de publication induit par notre revue de la littérature et par les biais cognitifs issus de l'appel à observations.

Cette étude permet également d'affirmer que la survenue d'une poussée de SHE lors de la grossesse expose la mère et le fœtus à des risques, puisque près de 50 % des patientes concernées ont présenté une ou plusieurs complications obstétricales. À titre indicatif, le dernier rapport français de surveillance de la santé périnatale publié en 2022 (141–144) retrouvait entre 2010 et 2019 un âge maternel moyen à l'accouchement de 30,2 ans, un taux de césarienne de 20 %, de fausse couche de 15 %, de diabète gestationnel de 10 %, de prématurité globale de 7 %, d'hypertension artérielle gravidique de 4,2 %, de pré-éclampsie de 2 %, et de mortalité fœtale de 8,5 ‰. En comparaison à ce que nous observons dans notre étude, ces données suggèrent l'existence d'un risque accru de césarienne, de mortalité fœtale et de complications hypertensives chez les patientes présentant une poussée gravidique de SHE. Cependant, cette hypothèse doit être évaluée avec prudence. En effet, les données de ce rapport ne permettent pas une comparaison adéquate car les résultats obstétricaux varient entre les pays et ont considérablement changé depuis la publication des plus anciens cas inclus.

De plus, les corticoïdes, qui ont été administrés durant la grossesse à de nombreuses patientes dans notre étude, sont parfois reconnus comme un facteur de risque de prématurité et de retard de croissance et pourraient expliquer une partie des complications observées (139,145).

Concernant le risque d'événements thromboemboliques veineux, il a été estimé entre 0,5 ‰ pendant la grossesse et 2,5 ‰ dans le postpartum en France (146). Le SHE peut également être responsable d'événements thromboemboliques chez certains patients. Bien que cela puisse suggérer un surrisque thrombotique théorique chez les patientes atteintes d'un SHE actif pendant la grossesse et/ou le postpartum, nous ne l'avons pas démontré dans notre étude.

Parmi les quelques analyses anatomopathologiques des membranes placentaires disponibles, une seule est revenue anormale avec un cas d'hématome placentaire hémorragique sans infiltrat hyperéosinophilique. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'imputabilité de la toxicité placentaire des éosinophiles dans la survenue de ces complications et comprendre les mécanismes impliqués.

En outre, une éosinophilie néonatale à la suite d'une poussée gestationnelle d'un SHE a été rapportée dans la littérature (147). Elle a été recherchée chez seulement deux nouveau-nés dans notre étude, et n'a été retrouvée.

Enfin, nous montrons que ces poussées peuvent survenir lors de plusieurs grossesses et postpartum successifs, devant motiver une surveillance accrue de ces patientes lors de l'ensemble de leurs projets de grossesse.

Notre étude comprend cependant plusieurs limites. Nous avons choisi d'intégrer des cas de patientes présentant une GEPA ANCA-négative ou un SHE mono-organe (notamment des cas de AHLE, gastroentérites à éosinophiles, de maladies d'Ofuji ou de fasciites à éosinophiles). Cependant, il n'y a pas de consensus net concernant ces pathologies, considérées par certains spécialistes comme des maladies à différencier des SHE bien qu'elles remplissent les critères diagnostiques ICOG-EO 2022.

Les plus anciens cas inclus n'ont pas pu bénéficier de la recherche des différents variants, alors non identifiés. Il est possible que certaines patientes avec un SHE étiqueté *idiopathique* aient pu en réalité avoir un autre variant de la maladie.

En outre, il n'existe pas de définition standardisée de la poussée de SHE ni de sa gravité. L'approche prise dans notre travail concernant la gravité des poussées, basée sur le mode de prise en charge et de traitement, est discutable. En effet, elle pourrait ne pas refléter la gravité

réelle de toutes les patientes, notamment lors d'une poussée inaugurale nécessitant souvent un bilan diagnostique intra-hospitalier.

Par ailleurs, en l'absence d'un groupe contrôle notre étude ne permet pas d'affirmer que la grossesse et/ou le postpartum constituent des périodes à risque de poussées chez des patientes atteintes d'un SHE ou prédisposées à en développer un. Cependant, la répartition des poussées observée dans notre travail suggère qu'il existe bien une interaction entre cette maladie et la période gestationnelle et postnatale, bien que les mécanismes hormonaux et immunologiques en cause restent à préciser. Si une polarisation Th2 gestationnelle est présente chez l'être humain, comme ce qui est observé dans certains modèles animaux et *in vitro*, elle pourrait favoriser la survenue de ces poussées.

Enfin, notre étude est tributaire des biais associés aux revues de la littérature et aux études rétrospectives, notamment des biais de publication et des biais associés aux données manquantes et à un certain degré de subjectivité inéluctable dans le recueil des données.

En conclusion, cette étude est la première à examiner les poussées de SHE et de GEPA ANCA-négative pendant la grossesse et le postpartum, et à analyser leur impact materno-fœtal. Elle souligne l'importance d'une surveillance étroite des éosinophiles sanguins, de l'état clinique maternel et des paramètres fœtaux chez les patientes atteintes de ces maladies ou susceptibles de les développer. D'autres études sont néanmoins nécessaires afin d'estimer plus précisément leur risque de poussée et de complications obstétricales, et de proposer des recommandations de prises en charge spécifiques.





## Bibliographie

1. Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease. *Annu Rev Pathol.* 24 janv 2020;15:179-209.
2. Ebisawa M, Liu MC, Yamada T, Kato M, Lichtenstein LM, Bochner BS, et al. Eosinophil transendothelial migration induced by cytokines. II. Potentiation of eosinophil transendothelial migration by eosinophil-active cytokines. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 mai 1994;152(9):4590-6.
3. Valent P, Degenfeld-Schonburg L, Sadovnik I, Horny HP, Arock M, Simon HU, et al. Eosinophils and eosinophil-associated disorders: immunological, clinical, and molecular complexity. *Semin Immunopathol.* juin 2021;43(3):423-38.
4. Valent P, Klion AD, Roufosse F, Simon D, Metzgeroth G, Leiferman KM, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy.* 2023;78(1):47-59.
5. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 1 janv 2022;97(1):129-48.
6. Cogan E, Schandené L, Crusiaux A, Cochaux P, Velu T, Goldman M. Brief report: clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med.* 24 févr 1994;330(8):535-8.
7. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A Tyrosine Kinase Created by Fusion of the *PDGFRA* and *FIP1L1* Genes as a Therapeutic Target of Imatinib in Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. *N Engl J Med.* 27 mars 2003;348(13):1201-14.
8. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy.* juill 2004;59(7):673-89.
9. Valent P, Klion AD, Horny HP, 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.* sept 2012;130(3):607-612.e9.
10. Kahn JE, Groh M, Lefèvre G. (A Critical Appraisal of) Classification of Hypereosinophilic Disorders. *Front Med [Internet].* 5 déc 2017
11. Klion AD, Law MA, Riemenschneider W, McMaster ML, Brown MR, Horne M, et al. Familial eosinophilia: a benign disorder? *Blood.* 1 juin 2004;103(11):4050-5.
12. Kurosawa M, Sutoh Y, Sutoh E. Familial clustering of hypereosinophilic diseases treated with mepolizumab: a case report from Japan. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* janv 2020;52(1):39-44.
13. Chen YYK, Khoury P, Ware JM, Holland-Thomas NC, Stoddard JL, Gurprasad S, et al. Marked and persistent eosinophilia in the absence of clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2014;133(4):1195-1202.e2.
14. Helbig G, Hus M, Francuz T, Dziaczkowska-Suszek J, Soja A, Kyrzcz-Krzemień S. Characteristics and clinical outcome of patients with hypereosinophilia of undetermined significance. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* janv 2014;31(1):815.
15. Rhyou HI, Lee SE, Kim MY, Park CS, Jo EJ, Choi GS, et al. Idiopathic Hypereosinophilia: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Asthma Allergy.* 2022;15:1763-71.
16. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood.* 27 août 2015;126(9):1069-77.
17. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2010;126(1):179-81.
18. Requena G, van den Bosch J, Akuthota P, Kovalszki A, Steinfeld J, Kwon N, et al. Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* août 2022;10(8):2125-34.
19. Rohmer J, Couteau-Chardon A, Trichereau J, Panel K, Gesquiere C, Ben Abdelali R, et al.

Epidemiology, clinical picture and long-term outcomes of FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive myeloid neoplasm with eosinophilia: Data from 151 patients. *Am J Hematol.* 2020;95(11):1314-23.

20. Lefebvre C, Bletry O, Degoulet P, Guillevin L, Bentata-Pessayre M, Le Thi Huong D u, et al. [Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases]. *Ann Med Interne (Paris).* 1989;140(4):253-7.
21. Podjasek JC, Butterfield JH. Mortality in hypereosinophilic syndrome: 19 years of experience at Mayo Clinic with a review of the literature. *Leuk Res.* avr 2013;37(4):392-5.
22. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2009;124(6):1319-1325.e3.
23. Legrand F, Renneville A, MacIntyre E, Mastrilli S, Ackermann F, Cayuela JM, et al. The Spectrum of FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Associated Chronic Eosinophilic Leukemia: New Insights Based on a Survey of 44 Cases. *Medicine (Baltimore).* sept 2013;92(5):e1-9.
24. Lefèvre G, Copin MC, Staumont-Sallé D, Avenel-Audran M, Aubert H, Taieb A, et al. The Lymphoid Variant of Hypereosinophilic Syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2 oct 2014;93(17):255-66.
25. Helbig G, Wiśniewska-Piąty K, Francuz T, Dziaczkowska-Suszek J, Kyrzcz-Krzemień S. Diversity of clinical manifestations and response to corticosteroids for idiopathic hypereosinophilic syndrome: retrospective study in 33 patients. *Leuk Lymphoma.* 1 avr 2013;54(4):807-11.
26. Lefèvre G, Leurs A, Gibier JB, Copin MC, Staumont-Sallé D, Dezoteux F, et al. « Idiopathic Eosinophilic Vasculitis »: Another Side of Hypereosinophilic Syndrome? A Comprehensive Analysis of 117 Cases in Asthma-Free Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* avr 2020;8(4):1329-1340.e3.
27. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and Fetal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axes During Pregnancy and Postpartum. *Ann N Y Acad Sci.* nov 2003;997(1):136-49.
28. Robinson BG, Emanuel RL, Frim DM, Majzoub JA. Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* juill 1988;85(14):5244-8.
29. Mastorakos G, Ilias I. Maternal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Pregnancy and the Postpartum Period: Postpartum-Related Disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 25 janv 2006;900(1):95-106.
30. Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. Hypothalamic corticotropin-releasing hormone suppression during the postpartum period: implications for the increase in psychiatric manifestations at this time. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 1996;81(5):1912-7.
31. Ferreira LMR, Meissner TB, Tilburgs T, Strominger JL. HLA-G: At the Interface of Maternal-Fetal Tolerance. *Trends Immunol.* avr 2017;38(4):272-86.
32. Zhuang B, Shang J, Yao Y. HLA-G: An Important Mediator of Maternal-Fetal Immune-Tolerance. *Front Immunol.* 2021;12:744324.
33. Hanssens S, Salzet M, Vinatier D. Aspects immunologiques de la grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 nov 2012;41(7):595-611.
34. Ali S, Majid S, Ali MN, Taing S, Rehman MU, Arafah A. Cytokine imbalance at materno-embryonic interface as a potential immune mechanism for recurrent pregnancy loss. *Int Immunopharmacol.* janv 2021;90:107118.
35. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 nov 1993;151(9):4562-73.
36. Moncayo HE, Solder E, Abfalter E, Moncayo R. Cytokines and the maternal-fetal interface. *Immunol Today.* juin 1994;15(6):295.
37. Piccinni MP, Scaletti C, Vultaggio A, Maggi E, Romagnani S. Defective production of LIF, M-CSF and Th2-type cytokines by T cells at fetomaternal interface is associated with pregnancy loss. *J Reprod Immunol.* oct 2001;52(1-2):35-43.
38. Kuroda K, Nakagawa K, Horikawa T, Moriyama A, Ojiro Y, Takamizawa S, et al. Increasing number of implantation failures and pregnancy losses associated with elevated Th1/Th2 cell ratio. *Am J Reprod Immunol.* 2021;86(3):e13429.

39. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Front Immunol.* 2020;11:2025.
40. Yang X, Tian Y, Zheng L, Luu T, Kwak-Kim J. The Update Immune-Regulatory Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses. *Int J Mol Sci.* 21 déc 2022;24(1):132.
41. Piccinni M. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol.* 1 sept 2000;109(1):30-3.
42. Piccinni MP, Romagnani S. Regulation of fetal allograft survival by a hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines. *Immunol Res.* 1996;15(2):141-50.
43. Piccinni MP, Raghupathy R, Saito S, Szekeres-Bartho J. Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction. *Front Immunol.* 28 juill 2021;12:717808.
44. Piccinni MP, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled T-cell cytokines in the maintenance of pregnancy. *Biochem Soc Trans.* févr 2000;28(2):212-5.
45. Meggyes M, Nagy DU, Szereday L. Investigation of the PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Molecules Throughout Healthy Human Pregnancy and in Nonpregnant Women. *J Clin Med.* 6 août 2020;9(8):2536.
46. Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol.* juill 2000;47(2):87-103.
47. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Tanebe K, Tsuda H, Michimata T. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clin Exp Immunol.* sept 1999;117(3):550-5.
48. Esparvarinha M, Madadi S, Aslanian-Kalkhoran L, Nickho H, Dolati S, Pia H, et al. Dominant immune cells in pregnancy and pregnancy complications: T helper cells (TH1/TH2, TH17/Treg cells), NK cells, MDSCs, and the immune checkpoints. *Cell Biol Int.* mars 2023;47(3):507-19.
49. Brand JM, Frohn C, Cziupka K, Brockmann C, Kirchner H, Luhm J. Prolactin triggers pro-inflammatory immune responses in peripheral immune cells. *Eur Cytokine Netw.* 2004;15(2):99-104.
50. Gouon-Evans V, Lin EY, Pollard JW. Requirement of macrophages and eosinophils and their cytokines/chemokines for mammary gland development. *Breast Cancer Res.* août 2002;4(4):155.
51. Gouon-Evans V, Pollard JW. Eotaxin is required for eosinophil homing into the stroma of the pubertal and cycling uterus. *Endocrinology.* oct 2001;142(10):4515-21.
52. Lee SH. Uterine epithelial and eosinophil estrogen receptors in rats during the estrous cycle. *Histochemistry.* 1982;74(4):443-52.
53. Salamonsen LA. Endometrial leukocytes and menstruation. *Hum Reprod Update.* 1 janv 2000;6(1):16-27.
54. Ross R, Klebanoff SJ. The eosinophilic leukocyte. Fine structure studies of changes in the uterus during the estrous cycle. *J Exp Med.* 1 oct 1966;124(4):653-60.
55. Zheng Y, Zhou ZZ, Lyttle CR, Teuscher C. Immunohistochemical characterization of the estrogen-stimulated leukocyte influx in the immature rat uterus. *J Leukoc Biol.* juill 1988;44(1):27-32.
56. Robertson SA, Mau VJ, Young IG, Matthaei KI. Uterine eosinophils and reproductive performance in interleukin 5-deficient mice. *J Reprod Fertil.* nov 2000;120(2):423-32.
57. Tchernitchin A, Tchernitchin X, Galand P. New Concepts on the Action of Oestrogens in the Uterus and the Role of the Eosinophil Receptor System. *Differentiation.* mai 1976;5(2-3):145-50.
58. Tchernitchin A, Roorijck J, Tchernitchin X, Vandenhende J, Galand F. Dramatic early increase in uterine eosinophils after oestrogen administration. *Nature.* 8 mars 1974;248(5444):142-3.
59. Lucas FV, Neufeld HA, Utterback JG, Martin AP, Stotz E. The effect of estrogen on the production of a peroxidase in the rat uterus. *J Biol Chem.* juin 1955;214(2):775-80.
60. King WJ, Allen TC, DeSombre ER. Localization of uterine peroxidase activity in estrogen-treated rats. *Biol Reprod.* nov 1981;25(4):859-70.
61. Rytomaa T. Organ distribution and histochemical properties of eosinophil granulocytes in rat. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl.* 1960;50(Suppl 140):1-118.
62. Grunert G, Porcia M, Neumann G, Sepúlveda S, Tchernitchin AN. Progesterone interaction with

eosinophils and with responses already induced by oestrogen in the uterus. *J Endocrinol.* sept 1984;102(3):295-303.

63. Hellings PW, Vandekerckhove P, Claeys R, Billen J, Kasran A, Ceuppens JL. Progesterone increases airway eosinophilia and hyper-responsiveness in a murine model of allergic asthma: Progesterone increases airway eosinophilia. *Clin Exp Allergy.* oct 2003;33(10):1457-63.

64. Ahuja A, Ikladios O. Progesterone as a cause of eosinophilic pneumonia after in vitro fertilization. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2017;7(6):366-8.

65. Khan AM, Jariwala S, Lieman HJ, Klapper P. Acute eosinophilic pneumonia with intramuscular progesterone after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* oct 2008;90(4):1200.e3-1200.e6.

66. Phy JL, Weiss WT, Weiler CR, Damario MA. Hypersensitivity to progesterone-in-oil after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* nov 2003;80(5):1272-5.

67. Veysman B, Vlahos I, Oshva L. Pneumonitis and Eosinophilia After In Vitro Fertilization Treatment. *Ann Emerg Med.* mai 2006;47(5):472-5.

68. Bernstine JB, De Andino AM. Studies on the circulating eosinophils in normal and toxemic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* janv 1952;63(1):181-3.

69. Bain BJ, England JM. Variations in leucocyte count during menstrual cycle. *Br Med J.* 31 mai 1975;2(5969):473-5.

70. Davis ME, Hulit BE. Changes in circulating eosinophils in women during the menstrual cycle and reproduction. *J Clin Endocrinol Metab.* août 1949;9(8):714-24.

71. Rong X, Zhang J, Zhao Y, Xue L, Guo X, Wang M, et al. A bias away from Th2 in amniotic fluid is involved in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* août 2022;152:103656.

72. Romero R, Kusanovic JP, Gomez R, Lamont R, Bytautiene E, Garfield RE, et al. The clinical significance of eosinophils in the amniotic fluid in preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* avr 2010;23(4):320-9.

73. de Moraes-Pinto MI, Vince GS, Flanagan BF, Hart CA, Johnson PM. Localization of IL-4 and IL-4 receptors in the human term placenta, decidua and amniochorionic membranes. *Immunology.* janv 1997;90(1):87-94.

74. Fraser RB, Wright JR. Eosinophilic/T-cell chorionic vasculitis. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* 2002;5(4):350-5.

75. Hiyama J, Shiota Y, Marukawa M, Horita N, Kanehisa Y, Ono T, et al. Churg-Strauss Syndrome Associated with Pregnancy. *Intern Med.* 2000;39(11):985-90.

76. Amadori R, Stampini V, Rapetti R, Pirisi M, Vigone A, Surico D. Eosinophilic gastroenteritis in pregnancy: A review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 mai 2020;248:102-5.

77. Rutberg SA, Ward DE, Roth BJ. Churg-Strauss syndrome and pregnancy: successful treatment with intravenous immunoglobulin. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* juin 2002;8(3):151-6.

78. Corradi D, Maestri R, Facchetti F. Postpartum Churg-Strauss syndrome with severe cardiac involvement: description of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol.* juin 2009;28(6):739-43.

79. Davies CW, Mackinlay CI, Wathen CG. Recurrent post-partum pulmonary eosinophilia. *Thorax.* déc 1997;52(12):1095-6.

80. Daskalakis GJ, Pergialiotis VP, Theodora MK, Antsaklis PG, Sindos MA, Vlahogianopoulos PG, et al. Pregnancy in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Obstet Gynaecol.* 19 mai 2019;39(4):558-9.

81. Jiménez-García N, Aguilar-García J, Fernández-Canedo I, Blázquez-Sánchez N, Fúnez-Liébana R, Romero-Gómez C. Eosinophilic fasciitis in a pregnant woman with corticosteroid dependence and good response to infliximab. *Rheumatol Int.* août 2021;41(8):1531-9.

82. Edwards MH, Curtis EM, Ledingham JM. Postpartum onset and subsequent relapse of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Rep.* 23 juin 2015;2015:bcr2015210373.

83. Park SJ, Kenny PR, Palekar NA. Labor-associated eosinophilic gastroenteritis. *Mil Med.* janv 2012;177(1):99-100.

84. Ogasa M, Nakamura Y, Sanai H, Ueda K. A case of pregnancy associated hypereosinophilia with hyperpermeability symptoms. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62(1):14-6.
85. Ogasawara M, Kajiura S, Inagaki H, Sasa H, Aoki K, Yagami Y. Successful pregnancy in a Churg-Strauss syndrome patient with a history of intrauterine fetal death. *Int Arch Allergy Immunol.* oct 1995;108(2):200-2.
86. Darki A, Kodali PP, McPheters JP, Virk H, Patel MR, Jacobs W. Hypereosinophilic Syndrome with Cardiac Involvement in a Pregnant Patient with Multiple Sclerosis. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(2):163-5.
87. Connolly JO, Lanham JG, Partridge MR. Fulminant pregnancy-related Churg-Strauss syndrome. *Br J Rheumatol.* août 1994;33(8):776-7.
88. Hepburn IS, Sridhar S, Schade RR. Eosinophilic ascites, an unusual presentation of eosinophilic gastroenteritis: A case report and review. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 15 déc 2010;1(5):166-70.
89. Milić S, Poropat G, Malić D, Stimac D. A case of postpartum eosinophilic gastroenteritis and review of the literature. *Dig Dis Basel Switz.* 2012;30(2):232-5.
90. Khalil H, Joseph M. Eosinophilic ascites: a diagnostic challenge. *BMJ Case Rep.* 6 sept 2016;2016:bcr2016216791.
91. Kasamatsu Y, Kida T, Shigeru M, Tagashira T, Murai N, Takai E, et al. Clinically suspected acute myopericarditis with cardiac tamponade associated with peripheral blood eosinophilia presenting in early pregnancy: a case report. *J Med Case Reports.* 13 mai 2013;7(1):129.
92. Kasuya A, Kitano S, Hoshino T, Ishibe JI, Imura K, Goto H, et al. Successful control of severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in a pregnancy and perinatal period: A use of mepolizumab. *J Dermatol.* sept 2019;46(9):e309-11.
93. Cormio G, Cramarossa D, Di Vagno G, Masciandaro A, Loverro G. Successful pregnancy in a patient with Churg-Strauss syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mai 1995;60(1):81-3.
94. Pagnoux C, Le Guern V, Goffinet F, Diot E, Limal N, Pannier E, et al. Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies. *Rheumatol Oxf Engl.* mai 2011;50(5):953-61.
95. Parikh RB, Alba GA, Zukerberg LR. Tense ascites in a postpartum woman. *Gastroenterology.* févr 2013;144(2):272-467.
96. Parimalam K, Thomas J. Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia Associated with Pregnancy - A Rare Report. *Indian J Dermatol.* 2016;61(1):125.
97. Debby A, Tanay A, Zakut H. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss vasculitis) in pregnancy. *Int Arch Allergy Immunol.* 1993;102(3):307-8.
98. Pineton de Chambrun M, Charron P, Vauthier-Brouzes D, Cluzel P, Haroche J, Kahn JE, et al. Reversible Severe Eosinophilic Endomyocardial Fibrosis During Pregnancy: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* août 2015;94(32):e1307.
99. Mehta AK, Langford CA, Taylor DO, Bolen M, Reddy AJ. A 39-Year-Old Postpartum Woman With Foot Drop and Shortness of Breath. *Chest.* févr 2016;149(2):e61-4.
100. Matsudate Y, Miyaoka Y, Urano Y. Two cases of eosinophilic pustular folliculitis associated with pregnancy. *J Dermatol.* févr 2016;43(2):218-9.
101. Tosoni C, Faden D, Cattaneo R, Lojaco A, Tanzi P, Franzini M, et al. Idiopathic eosinophilic pneumonia and pregnancy: report of a case. *Int Arch Allergy Immunol.* févr 1995;106(2):173-4.
102. Priori R, Tomassini M, Magrini L, Conti F, Valesini G. Churg-Strauss syndrome during pregnancy after steroid withdrawal. *Lancet Lond Engl.* 14 nov 1998;352(9140):1599-600.
103. Mabuchi T, Matsuyama T, Ozawa A. Case of eosinophilic pustular folliculitis associated with pregnancy. *J Dermatol.* 4 mai 2011;38:1191-3.
104. Ucar EY, Araz O, Yilmaz N, Akgun M. Recurrent postpartum eosinophilic pneumonia presenting as acute respiratory distress syndrome. *Eurasian J Med.* déc 2011;43(3):200-2.
105. Shikiji T, Urano Y, Takiwaki H, Arase S. A case of episodic angioedema associated with eosinophilia. *J Med Investig JMI.* août 1997;44(1-2):103-8.
106. Barry C, Davis S, Garrard P, Ferguson IT. Churg-Strauss disease: deterioration in a twin pregnancy.

Successful outcome following treatment with corticosteroids and cyclophosphamide. *Br J Obstet Gynaecol.* juin 1997;104(6):746-7.

107. Dothager DW, Kollef MH. Postpartum pulmonary infiltrates with peripheral eosinophilia. *Chest.* févr 1991;99(2):463-4.

108. Ribeiro MI, Cardoso N, Pires S, Veloso T, Barata C. Post-partum eosinophilic gastroenteritis: A case report. *Gastroenterol Hepatol.* janv 2018;41(1):35-6.

109. Sagesaka T, Liang SG, Morioka H, Watanabe T, Kaibara M, Dohba N. Acute myocarditis with eosinophilia presenting as asymmetric septal hypertrophy during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* avr 1997;23(2):147-51.

110. Clegg-Lamprey JNA, Tetey Y, Wiredu EK, Kwawukume EY. Eosinophilic enteritis--a diagnostic dilemma. *West Afr J Med.* sept 2002;21(3):258-9.

111. Albrecht AE, Hartmann BW, Kurz C, Cartes F, Husslein PW. Idiopathic hypereosinophilic syndrome and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* mai 1997;76(5):485-6.

112. DaSilva -DeAbreu Adrian, Duran A, Eiswirth C. Not another peripartum cardiomyopathy! a complicated case of acute necrotizing eosinophilic myocarditis associated with uncontrolled asthma. *J Am Coll Cardiol.* 24 mars 2020;75(11\_Supplement\_1):3345-3345.

113. Ault P, Cortes J, Lynn A, Keating M, Verstovsek S. Pregnancy in a patient with hypereosinophilic syndrome. *Leuk Res.* janv 2009;33(1):186-7.

114. Kus S, Candan I, Ince U, Uygur T. Eosinophilic pustular folliculitis (Ofuji's disease) exacerbated with pregnancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* nov 2006;20(10):1347-8.

115. Nomura K, Sasaki C, Murai T, Mitsuhashi Y, Sato S. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: successful treatment with indomethacin farnesil. *Br J Dermatol.* janv 1996;134(1):189-90.

116. Mathur AK, Singhvi G. A Rare Occurance of Eosinophilic Ascites in Pregnancy. *Hepatol Pancreat Sci [Internet].* 2017

117. Ghersin I, Elias N, Slobodin G, Odeh M. Exacerbation of hypereosinophilic syndrome with pulmonary involvement in two consecutive pregnancies: a case report and review of the literature. *Int J Res Med Sci.* 26 janv 2017;2(4):1774-6.

118. von Kemp B, Michiels V, Cosyns B. Inflammatory Cardiomyopathy After Delivery. *Circulation.* 15 2019;140(16):1354-8.

119. Adoun M, Ferrand E, Hira M, Levillain P, Corbi P, Meurice JC, et al. [A case of atypical cryptogenic organising pneumonitis during pregnancy]. *Rev Mal Respir.* oct 2002;19(5 Pt 1):638-40.

120. Saco T, Tabatabaian F. BREATHING FOR TWO: A CASE OF SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA DURING PREGNANCY TREATED WITH BENRALIZUMAB. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1 nov 2018;121(5, Supplement):S92.

121. Fenoglio LM, Benedetti V, Rossi C, Anania A, Wulhfard K, Trapani M, et al. Eosinophilic gastroenteritis with ascites: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci.* mai 2003;48(5):1013-20.

122. Georgala S, Korfotis C, Ioannidou D, Georgala C. Atypical Ofuji's disease exacerbated with pregnancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* sept 2009;23(9):1094-5.

123. Fonseca MES, Quaresma MV, Luppino-Assad AP, da Silva HC, Andrade DCO, Sampaio-Barros PD. Eosinophilic fasciitis during pregnancy: case report and review of literature. *Rheumatol Int.* mars 2018;38(3):525-9.

124. Carbonara S, Ciccone MM, Scicchitano P, Colonna M, Maselli E, et al. (2016) Fatal Acute Necrotizing Eosinophilic Myocarditis during Peripartum: Case Report. *J Med Surg Pathol* 1:125.

125. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* janv 2013;65(1):1-11.

126. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* mars 2022;74(3):386-92.

127. Duthie L, Reynolds RM. Changes in the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and postpartum: influences on maternal and fetal outcomes. *Neuroendocrinology.* 2013;98(2):106-15.

128. Morsi A, DeFranco D, Witchel SF. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Fetus. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(5):380-7.
129. Thellin O, Coumans B, Devos S, Hooghe-Peters EL, Zorzi W, Igout A, et al. Limited effects of placental and pituitary growth hormone on cytokine expression in vitro. *Eur Cytokine Netw.* 6 oct 2000;11(3):452-5.
130. Straub RH. The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocr Rev.* 1 août 2007;28(5):521-74.
131. Lauzon-Joset JF, Mincham KT, Abad AP, Short BP, Holt PG, Strickland DH, et al. Oestrogen amplifies pre-existing atopy-associated Th2 bias in an experimental asthma model. *Clin Exp Allergy.* mars 2020;50(3):391-400.
132. Beagley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 18 août 2003;38(1):13-22.
133. Roved J, Westerdahl H, Hasselquist D. Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Horm Behav.* 1 févr 2017;88:95-105.
134. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 juill 1995;155(1):128-33.
135. Aerts JLE, Christiaens MR, Vandekerckhove P. Evaluation of progesterone receptor expression in eosinophils using real-time quantitative PCR. *Biochim Biophys Acta.* 3 juill 2002;1571(3):167-72.
136. Olié V, Moutengou E, Barry Y, Deneux-Tharoux C, Pessione F, Plu-Bureau G. Venous thromboembolism during pregnancy and postpartum, France, 2009-2014. *Bull Epidémiol Hebd* 2016;(7-8):139-47 [http://www.invs.sante.fr/beh/2016/7-8/2016\\_7-8\\_6.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2016/7-8/2016_7-8_6.html).
137. Bouvier-Colle MH, Mohangoo A, Gissler M, Novak-Antolic Z, Vutuc C, Szamotulska K, et al. What about the mothers? An analysis of maternal mortality and morbidity in perinatal health surveillance systems in Europe. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(7):880-90.
138. Odufalu FD, Long M, Lin K, Mahadevan U, PIANO Investigators from the Crohn's and Colitis Foundation (CCF) Clinical Research Alliance recruited patients for their respective centers for participant enrollment. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: results from the PIANO registry. *Gut.* sept 2022;71(9):1766-72.
139. Rizzo G, Mappa I, D'Antonio F. Antenatal corticosteroids and fetal growth: do we need more evidence? *Am J Obstet Gynecol.* mars 2023;228(3):353.
140. Edey LF, Georgiou H, O'Dea KP, Mesiano S, Herbert BR, Lei K, et al. Progesterone, the maternal immune system and the onset of parturition in the mouse†. *Biol Reprod.* 1 mars 2018;98(3):376-95.
141. Gomes E, Cahour L, Menguy C, Regnault N et le groupe de travail sur les indicateurs en périnatalité. Gomes E, Cahour L, Menguy C, Regnault N et le groupe de travail sur les indicateurs en périnatalité. Rapport de surveillance de la santé périnatale en France. Santé publique France. Saint-Maurice: 2022. 161 p.
142. Ancel PY, Goffinet F, and the EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 1 mars 2015;169(3):230-8.
143. Olié V, Moutengou E, Grave C, Deneux-Tharoux C, Regnault N, Kretz S, et al. Prevalence of hypertensive disorders during pregnancy in France (2010-2018): The Nationwide CONCEPTION Study. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* juill 2021;23(7):1344-53.
144. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AJD, Barros FC, Juan L, et al. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet Lond Engl.* 13 oct 2018;392(10155):1341-8.
145. Trainer PJ. Corticosteroids and pregnancy. *Semin Reprod Med.* nov 2002;20(4):375-80.
146. Le Reun S, De Moreuil C, Pan-Petes B, Lacut K, Couturaud F, Le Moigne E. Maladie veineuse thromboembolique pendant la grossesse et le post-partum : caractéristiques cliniques, facteurs de risque et

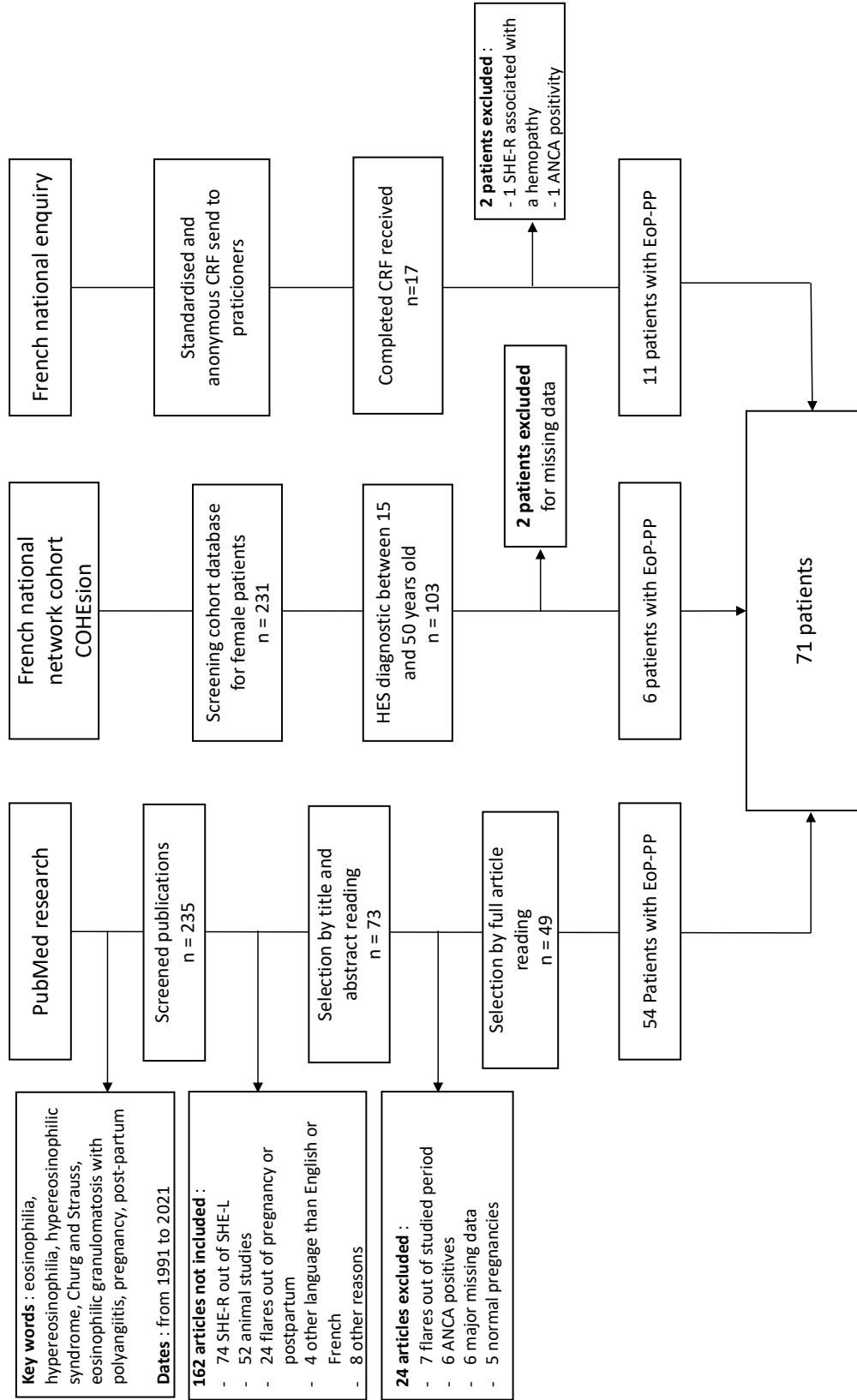
prophylaxie dans une population non sélectionnée (étude prospective HEMOTHEPP). Rev Médecine Interne. 1 déc 2019;40:A81-2.

147. Carey JP, Burke AC. Transient hypereosinophilia in the infant of a mother with hypereosinophilic syndrome. Arch Intern Med. sept 1982;142(9):1754-5.



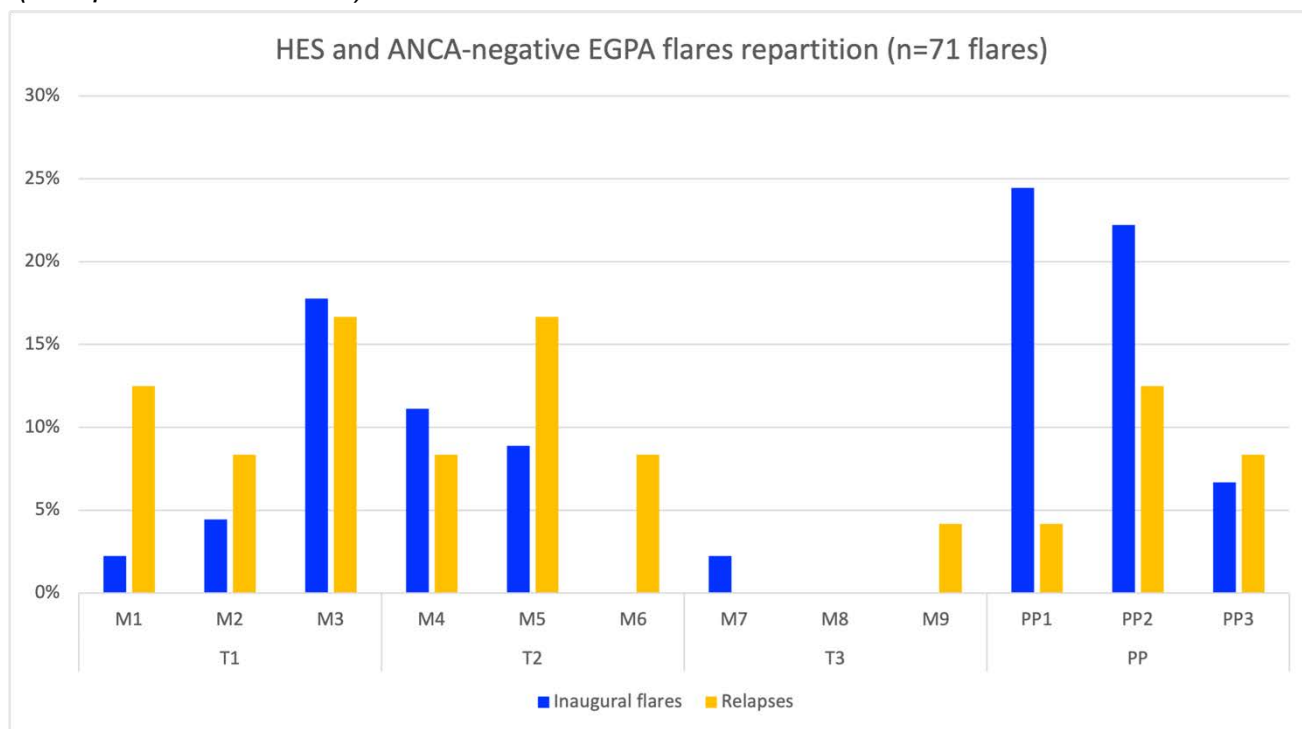
# Annexes

Figure S1. Flowchart



**Figure S2. Time of HES or EGPA flares during pregnancy or postpartum.**

M1-M9, 1<sup>st</sup> to 9<sup>th</sup> months of pregnancy; T1-3, first to third trimester; PP1-3, 1<sup>st</sup> to 3<sup>rd</sup> month after delivery, PP, postpartum. Y-axis values expressed as percentage of flares in each subgroup (Relapses of First flares).



**Table S1. Characteristics of the 71 flares according to time of occurrence.**

	Gestational flares		Postpartum flares	
<b>N flares</b>	41		30	
<b>Flares symptoms et AEC</b>				
<b>Constitutional symptoms</b>	10	24%	12	40%
<b>Respiratory manifestations</b>	19	46%	12	40%
<b>Digestive / Liver / Pancreas manifestations</b>	8	20%	16	53%
<b>Cutaneous manifestations</b>	18	44%	7	23%
<b>Cardiac manifestations</b>	11	27%	5	17%
<b>Neurologic manifestations</b>	4	10%	4	13%
<b>ENT manifestations</b>	4	10%	3	10%
<b>Thrombosis / Other vasculitis</b>	2	5%	1	3%
<b>AEC (median [min;max] x10<sup>9</sup>/L)</b>	3,94 [0.32;44]		6,93 [0.89;25.3]	
<b>Flares severity (unspecified in 1)</b>				
<b>Mild flares</b>	5	12%	1	3%
<b>Moderate flares</b>	12	29%	5	17%
<b>Severe flares</b>	17	41%	18	60%
<b>Critical flares</b>	6	15%	6	20%







**AUTEURE :**                      **Nom :** MERGER                      **Prénom :** Marguerite

**Date de soutenance :** 13 avril 2023

**Titre de la thèse :** Risque de poussées de syndrome hyperéosinophilique et de granulomatose éosinophilique avec polyangéite ANCA-négative lors de la grossesse et du postpartum : à propos de 71 patientes

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement :** *Médecine interne*

**DES :** *Médecine interne et immunologie clinique*

**Mots-clés :** **Hyperéosinophilie, syndrome hyperéosinophilique, granulomatose éosinophilique avec polyangéite, grossesse, postpartum**

**Objectif :** Décrire les caractéristiques et les complications obstétricales des poussées de syndromes hyperéosinophiliques (SHE) et de granulomatoses éosinophiliques avec polyangéite (GEPA) ANCA-négatives pendant la grossesse et/ou le postpartum, ainsi que le risque de rechute lors des grossesses ultérieures.

**Méthodes :** Les cas éligibles ont été sélectionnés à partir de la cohorte française COHESion, d'un appel national à observations et d'une revue de la littérature. Les patientes ont été incluses si (i) elles remplissaient les critères d'hyperéosinophilie sanguine (HE), de SHE, et/ou de GEPA ANCA-négative, ET si (ii) elles développaient une HE asymptomatique transitoire ou une poussée de SHE / GEPA pendant la grossesse ou le postpartum (EoP-PP).

**Résultats :** Soixante-et-onze patientes répondant aux critères d'inclusion ont été identifiées. Parmi elles, 8 patientes ont présenté une HE transitoire et 63 patientes ont développé au moins une poussée clinique. Au cours de la première EoP-PP, ces 63 patientes ont présenté 71 poussées cliniques. La première poussée est survenue pendant la grossesse (n=41 patientes) plus souvent aux premier et deuxième trimestres (n=20 et n=17, respectivement) qu'au troisième trimestre (n=2). Les manifestations cliniques les plus fréquentes étaient respiratoires (n=29 patientes, 46%), digestives (n=24, 38%) et cutanées (n=21, 33%).

Parmi les 63 patientes, 26 (41%) ont eu des complications obstétricales, principalement une prématurité (n=16, 25%). Après leur première EoP-PP, 16 des 63 patientes (25%) ont eu une ou plusieurs grossesses ultérieures (jusqu'à 5), pour un total de 27 grossesses. Parmi ces 27 grossesses, 19 rechutes de SHE ou de GEPA sont survenues chez 10 patientes (dont un décès), malgré l'administration de stéroïdes dans 13 grossesses.

**Conclusion :** Il s'agit de la première étude s'intéressant au risque potentiel d'une poussée de SHE ou de GEPA ANCA-négative pendant la grossesse et le postpartum, et à son impact materno-fœtal. Notre étude suggère que les patientes atteintes de SHE et de GEPA doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant la grossesse, mais aussi pendant le postpartum.

**Composition du Jury :**

**Président :**                      Monsieur le Professeur Éric HACHULLA

**Assesseurs :**                      Monsieur le Professeur Jean-Emmanuel KAHN  
   Monsieur le Docteur Emmanuel LEDOULT

**Directeur de thèse :**              Monsieur le Docteur Guillaume LEFEVRE