

# EVOLUTION DU CONCEPT DE MALADIES A EOSINOPHILES

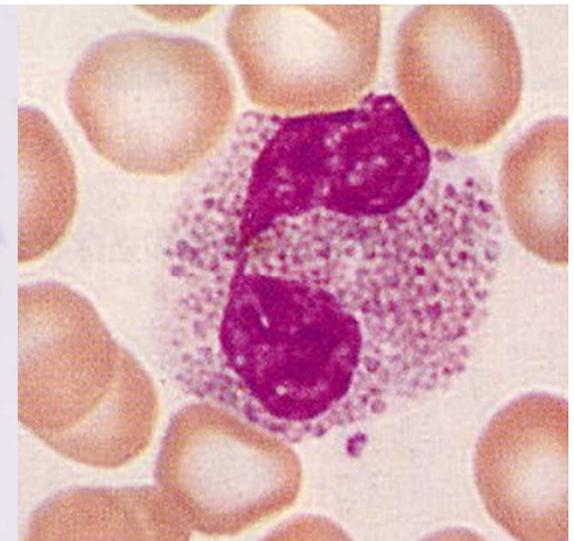
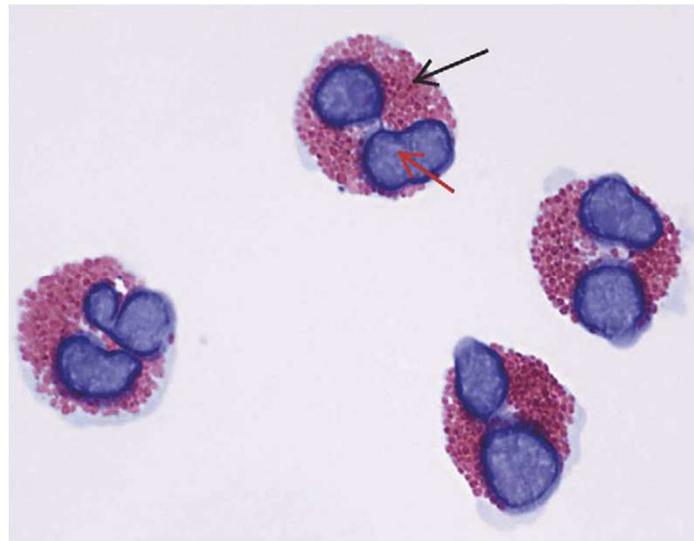
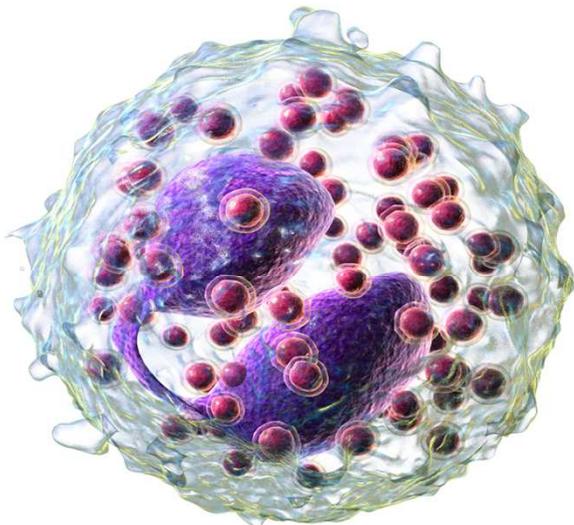
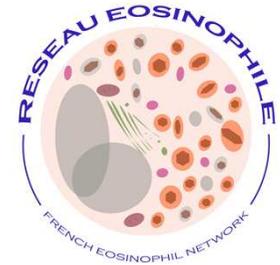
Jean Emmanuel KAHN

Médecine Interne, Hôpital Foch

Université Versailles-Saint Quentin en Yvelines, France

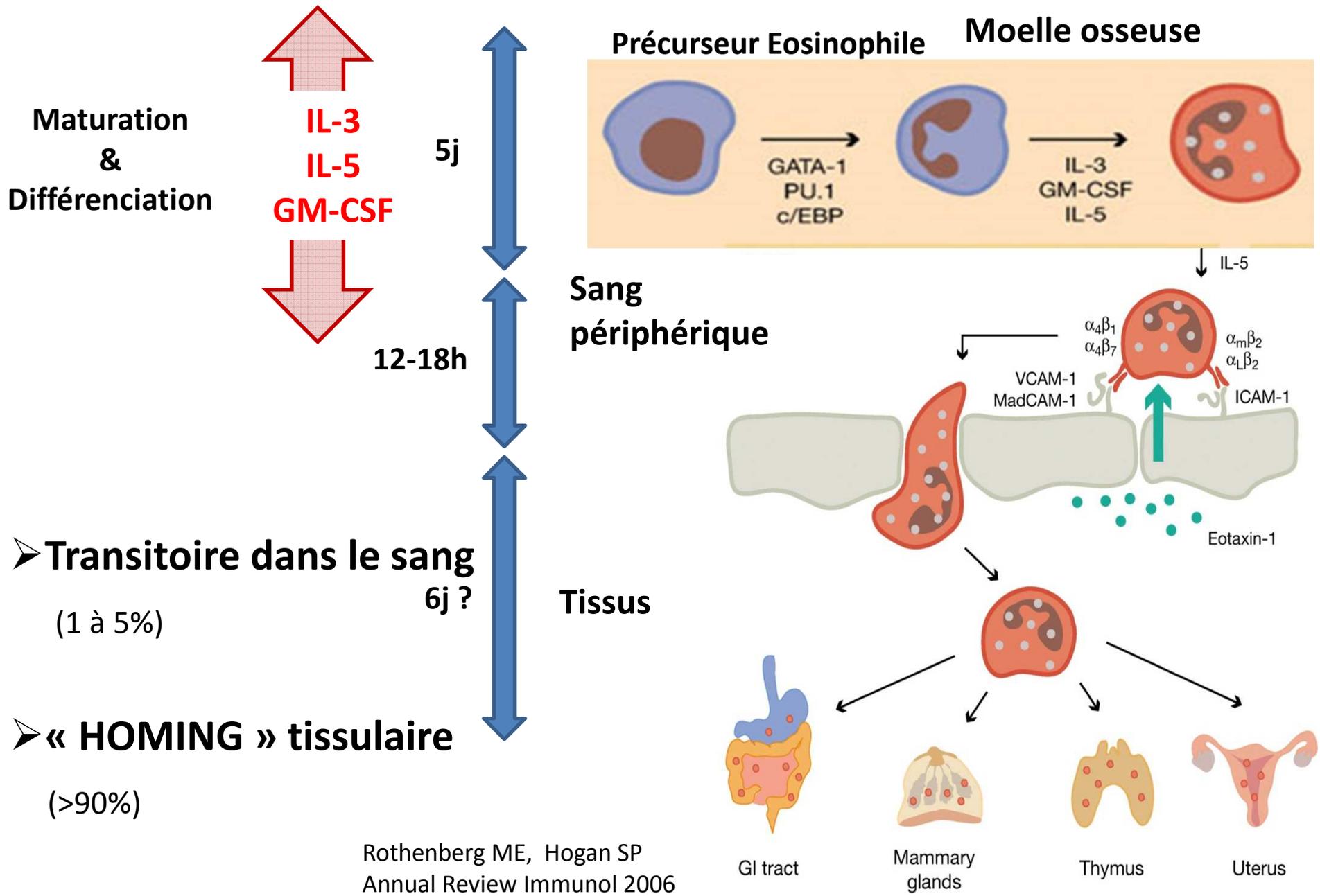
Réseau Eosinophile, Institut d'Immunologie, CHRU de Lille

MARIH: Filières Maladies Rares en Immuno-Hématologie

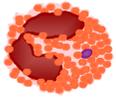


1. Ontogenie et homing des éosinophiles
2. Toxicité des éosinophiles
3. De la physiologie à la pathologie, du sang au tissus.....
4. Concepts actuels des maladies à éosinophiles

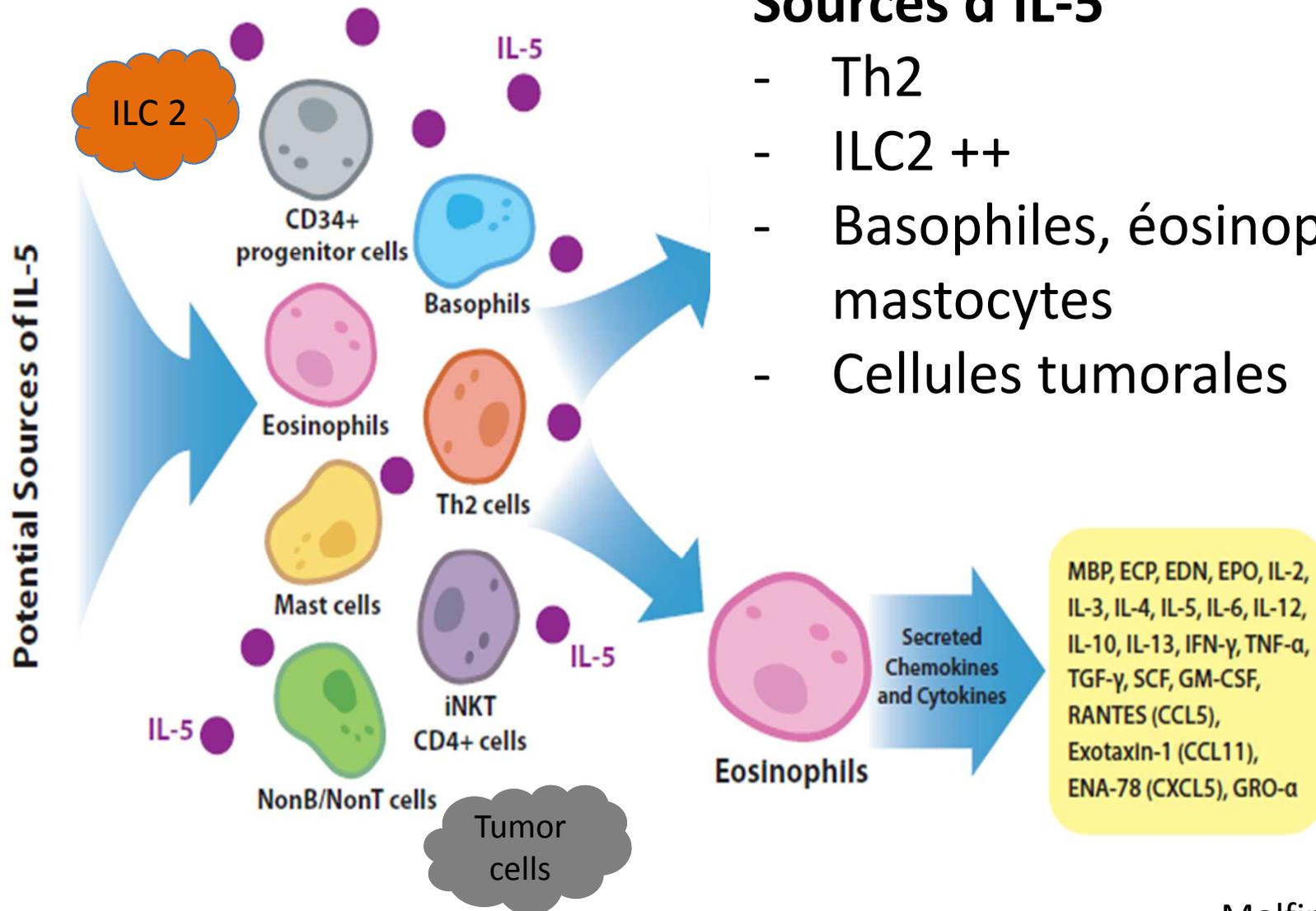
# L'éosinophile: ONTOGENIE ET HOMING



Rothenberg ME, Hogan SP  
Annual Review Immunol 2006



# IL-5 et Eosinophiles



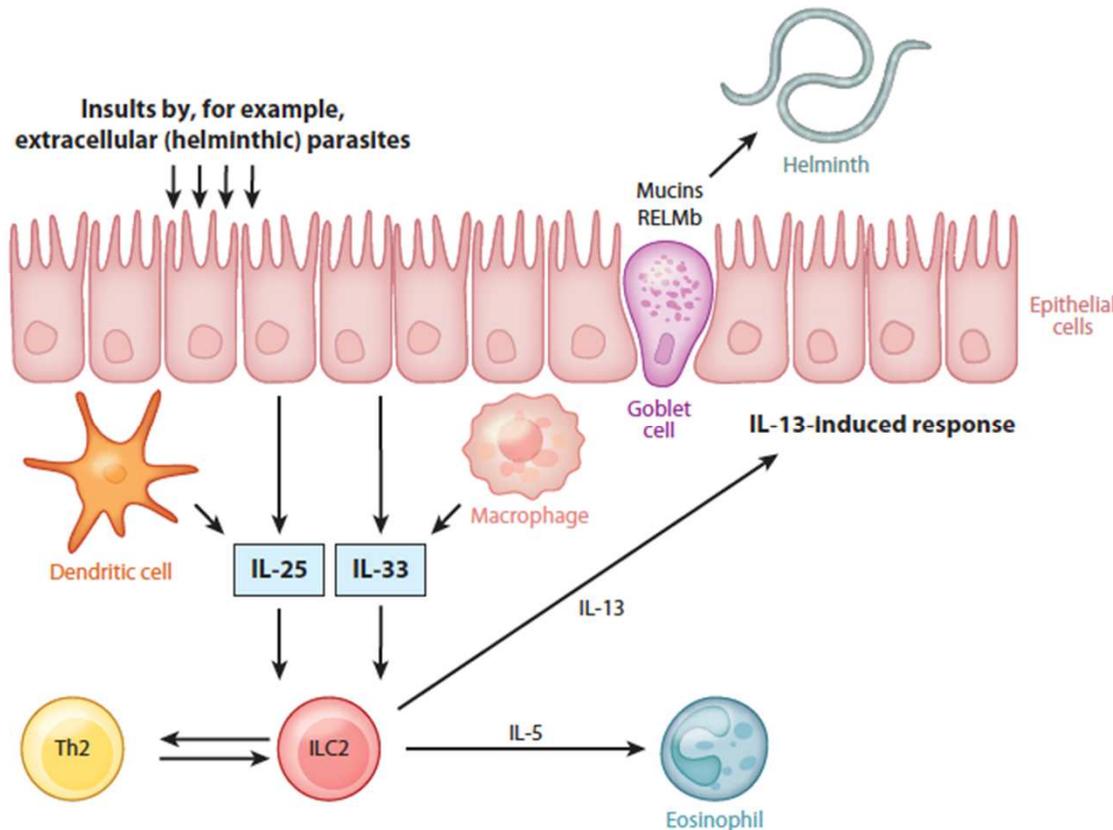
# Interleukin-5

LETTER Nature, 2013

doi:10.1038/nature12526

## Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis

Jesse C. Nussbaum<sup>1</sup>, Steven J. Van Dyken<sup>1</sup>, Jakob von Moltke<sup>1</sup>, Laurence E. Cheng<sup>2</sup>, Alexander Mohapatra<sup>3</sup>, Ari B. Molofsky<sup>4</sup>, Emily E. Thornton<sup>5</sup>, Matthew F. Krummel<sup>5</sup>, Ajay Chawla<sup>1,6,7</sup>, Hong-Erh Liang<sup>1</sup> & Richard M. Locksley<sup>1,3,8</sup>



Spits, *Annu. Rev. Immunol.* 2012

## ILc2

Présents dans tous les tissus périphériques (TD, peau, muscle, cerveau, poumon..)

### Poumon:

- basal IL5+ IL13-
- inflammation IL5++ IL13+

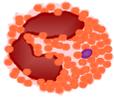
### Grêle:

- basal IL5+ IL13+
- inflammation IL5++ IL13++
- Repas IL5++ IL13++

### Rythme circadien sous influence de VIP (vasoactive intestinal peptide)

⇒ ILC2 ⇒ IL5 ↑

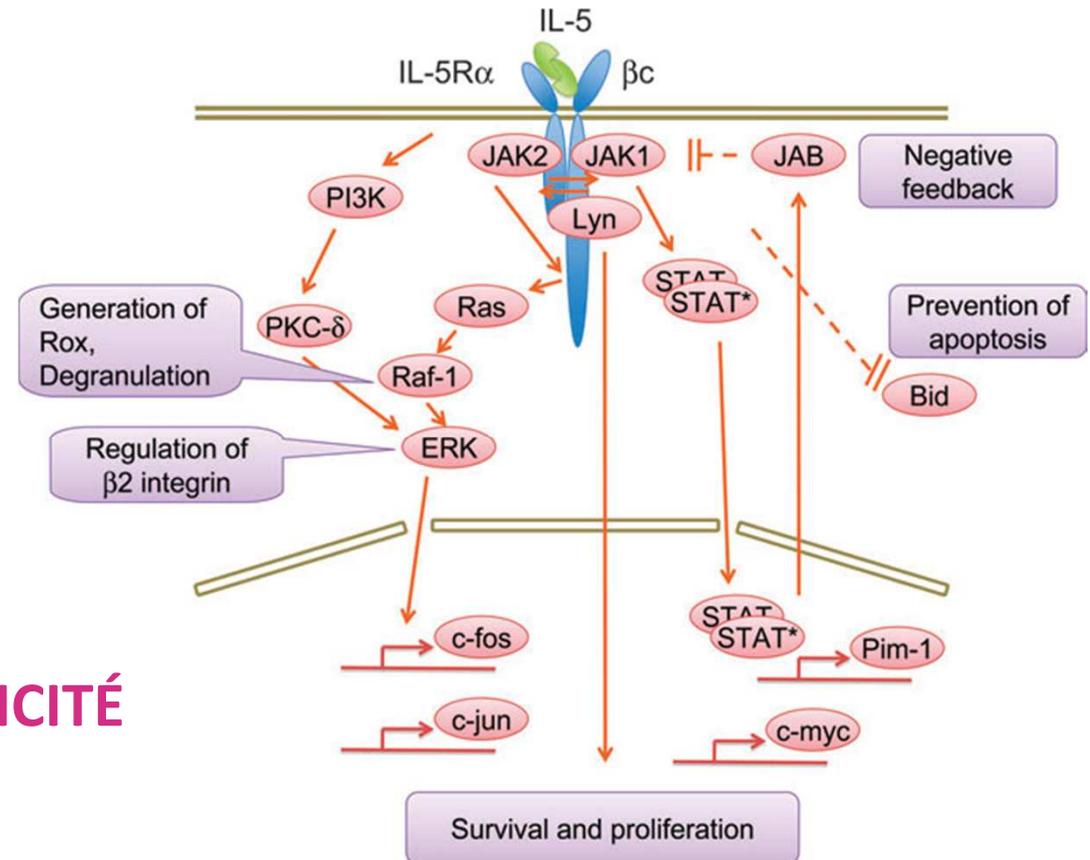
Nussbaum, *Nature* 2013

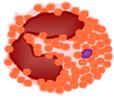


# IL-5 et Eosinophiles

## L'IL-5 REGULE:

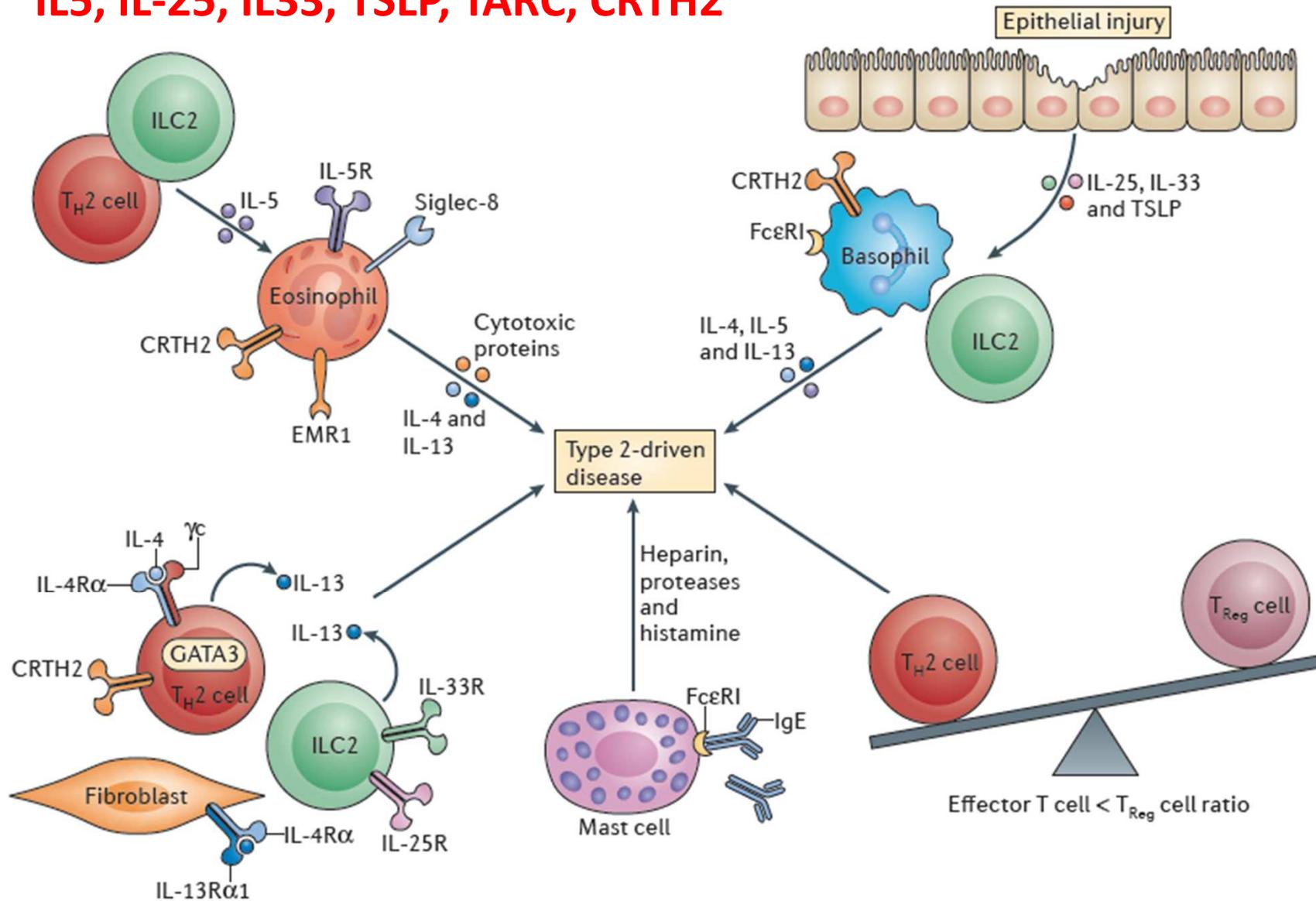
- Différenciation
- Chimiotactisme
- Expression molécules d'adhésion
- Activation, sécrétion médiateurs ⇒ **CYTOTOXICITÉ**
- Survie (5j vs 12j)

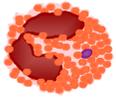




# Les éosinophiles : partie visible de maladies Th2 ?

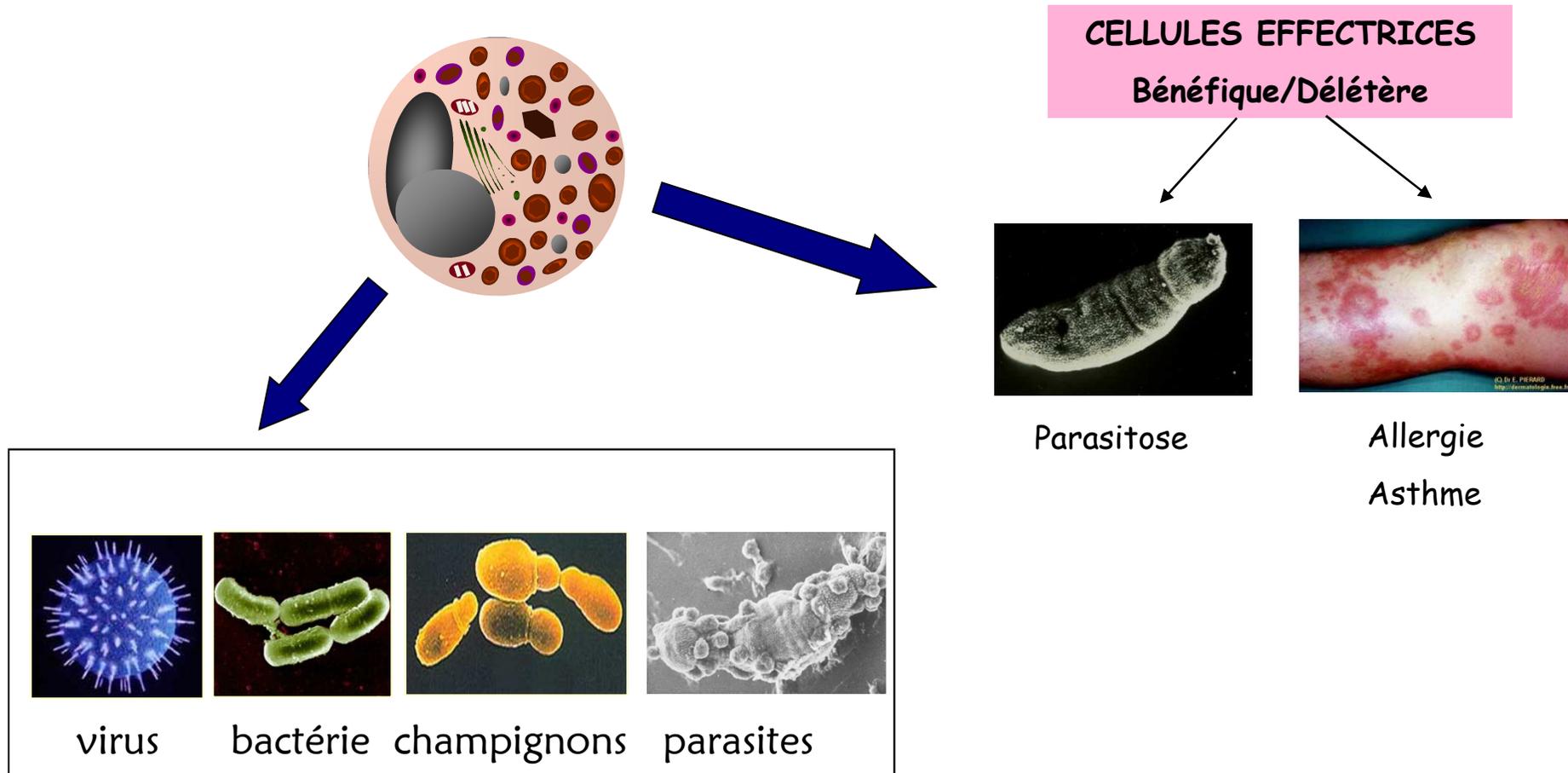
## IL5, IL-25, IL33, TSLP, TARC, CRTH2



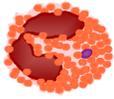


# A QUOI SERT DONC UN EOSINOPHILE ?

## Conception « classique » des fonctions de l'éosinophile

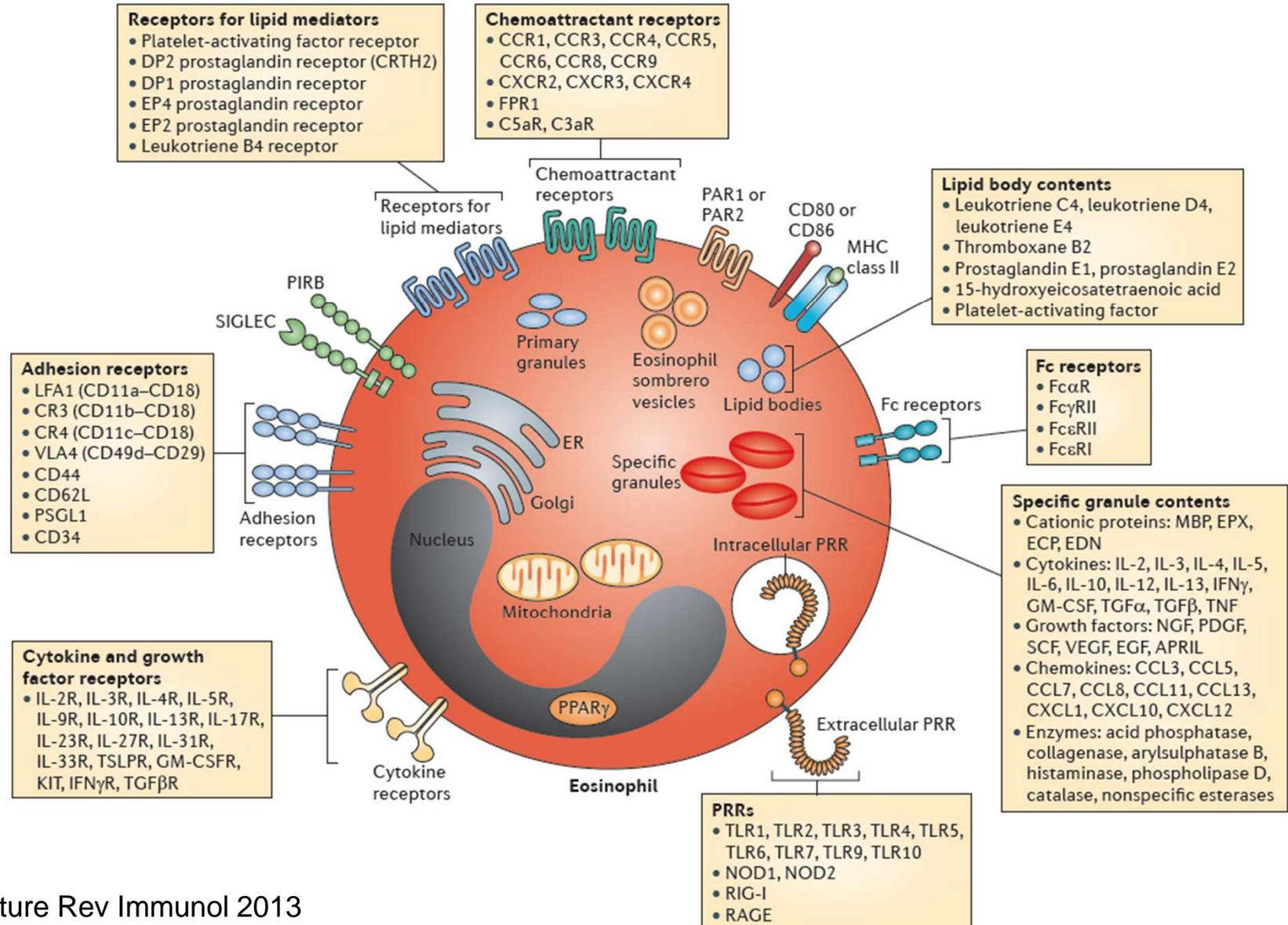


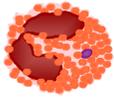
**ROLE DES EOSINOPHILES DANS L'IMMUNITE INNEE**



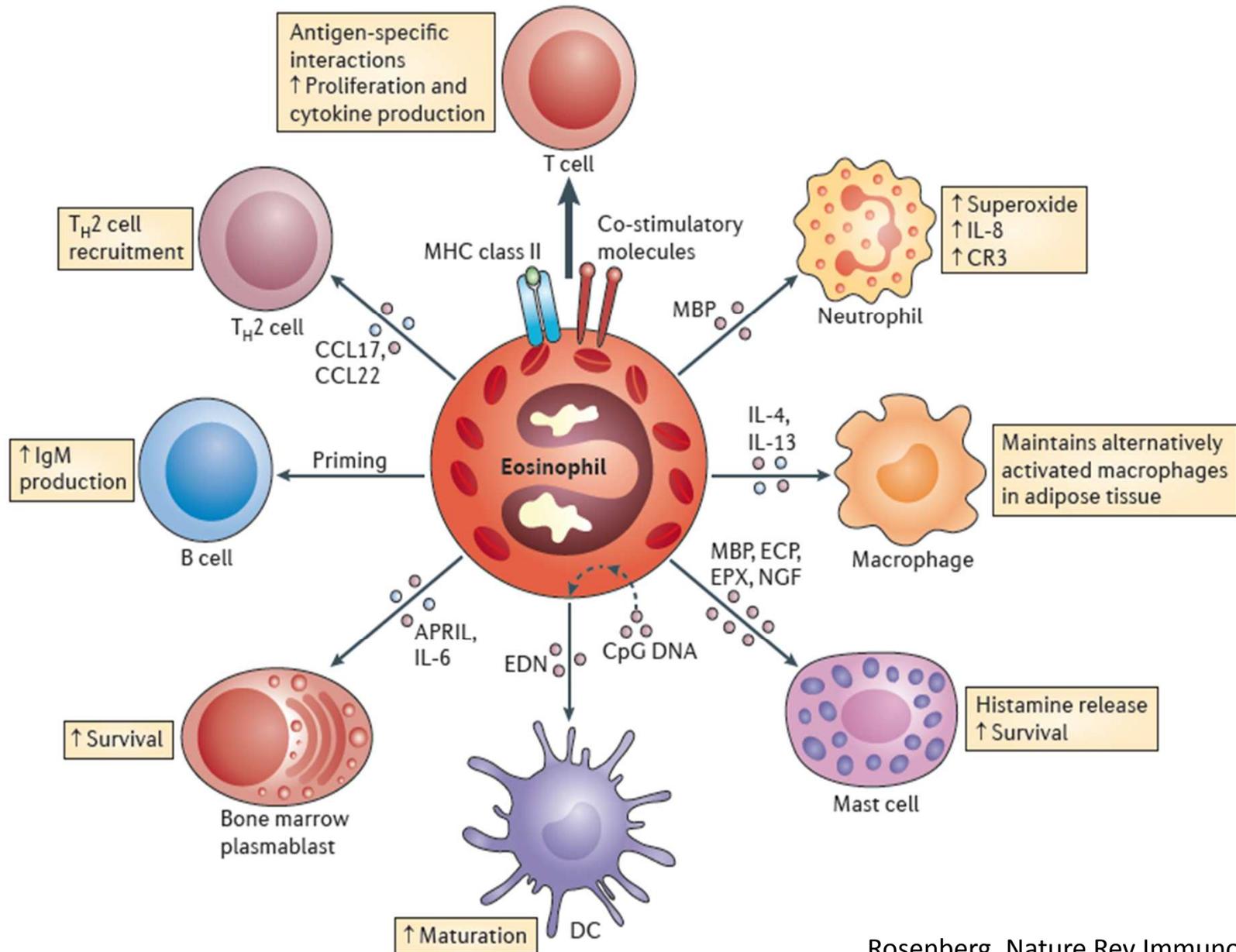
# A QUOI SERT DONC UN EOSINOPHILE ?

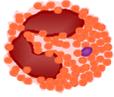
## Un cellule bien plus complexe, aux fonctions cellulaires multiples





# A QUOI SERT DONC UN EOSINOPHILE ?





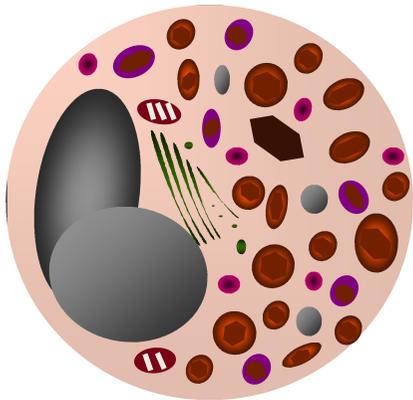
# Conception « moderne » des fonctions de l'éosinophiles

Eosinophils: changing perspectives in health and disease

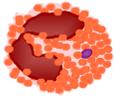
*Helene F. Rosenberg<sup>1</sup>, Kimberly D. Dyer<sup>1</sup> and Paul S. Foster<sup>2</sup>*

Nature Review Immunol 2013

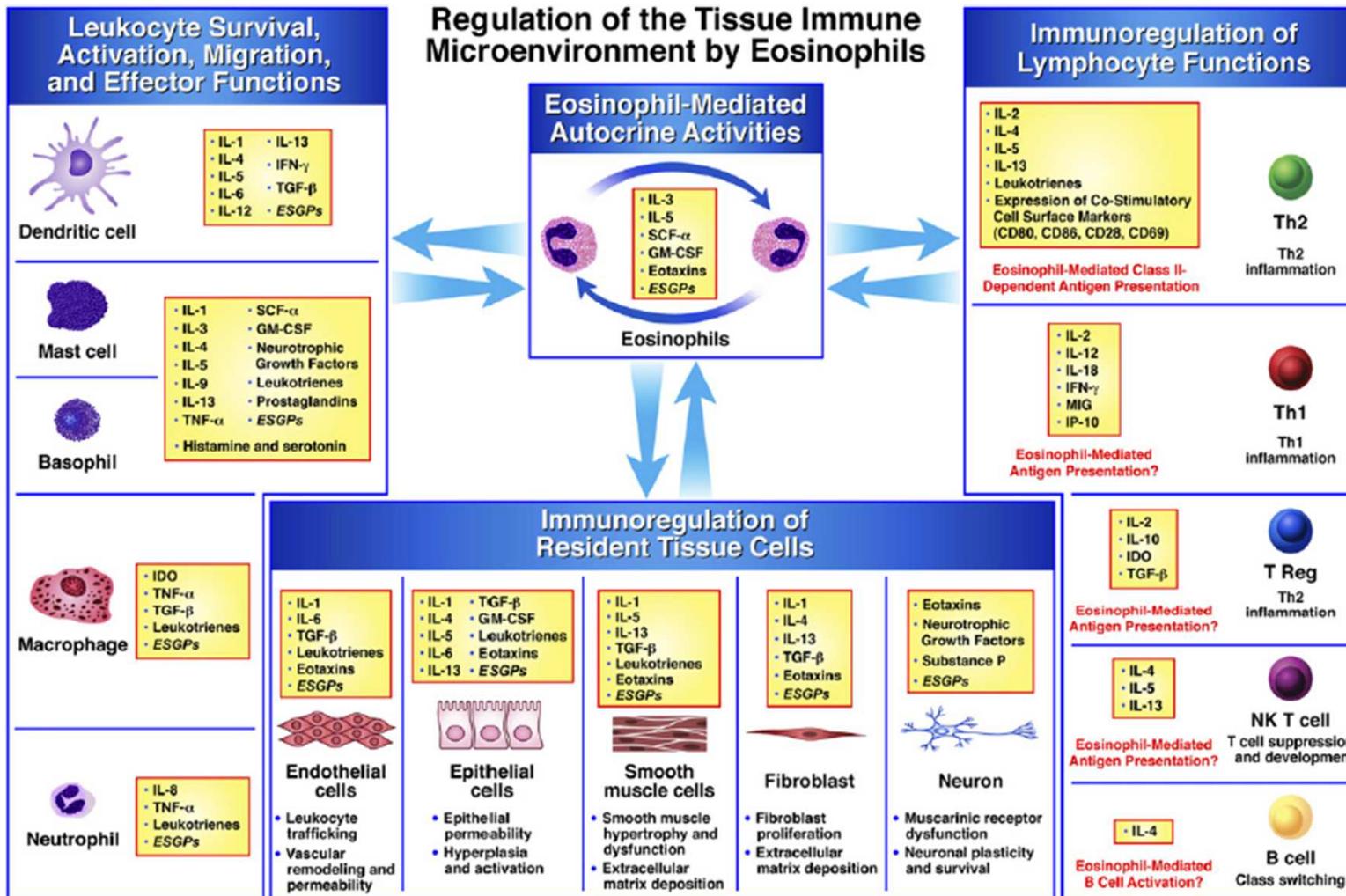
**Selon le micro-environnement , cellule effectrice ou régulatrice**

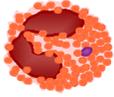


- Immunité anti-tumorale
- Toxicité tissulaire et lésions d'organe
- Réparation et remodelage tissulaire (et +/- fibrose)
- Régulation de la réponse immunitaire locale



# Conception « moderne » des fonctions de l'éosinophile





# Rôle et fonctions des éosinophiles : vers un nouveau paradigme !



doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03484.x

*Clinical & Experimental Allergy*, 40, 563–575

**OPINIONS IN ALLERGY**

© 2010 Blackwell Publishing Ltd

## Eosinophils in health and disease: the *LIAR* hypothesis

J. J. Lee<sup>1</sup>, E. A. Jacobsen<sup>1</sup>, M. P. McGarry<sup>1</sup>, R. P. Schleimer<sup>2</sup> and N. A. Lee<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Division of Pulmonary Medicine, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, AZ, USA, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Division of Allergy-Immunology, Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA and <sup>3</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Division of Hematology/Oncology, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, AZ, USA

***“Eosinophils in the medical literature are invariably associated with the pathologies linked with helminth infections or allergic diseases such as asthma”***

***“Specifically, instead of immune cells exclusively mediating innate host defence, we suggest that accumulating tissue eosinophils are actually regulators of Local Immunity And/or Remodeling/Repair in both health and disease – the LIAR hypothesis”***

# Exemples de cette dualité fonctionnelle



This information is current as  
of February 21, 2012

## **Eosinophils Preserve Parasitic Nematode Larvae by Regulating Local Immunity**

Nebiat G. Gebreselassie, Andrew R. Moorhead, Valeria  
Fabre, Lucille F. Gagliardo, Nancy A. Lee, James J. Lee and  
Judith A. Appleton

# Introduction

## Exemples de cette dualité fonctionnelle

Cancer Immunol Immunother (2012) 61:1527–1534  
DOI 10.1007/s00262-012-1288-3

SYMPOSIUM-IN-WRITING PAPER

### **Involvement of eosinophils in the anti-tumor response**

Solène Gatault · Fanny Legrand · Marie Delbeke ·  
Sylvie Loiseau · Monique Capron

- Protéines cationiques: MBP, EDN, ECP
- TNF $\alpha$
- IL-25 (IL17E)
- IL-18 => adhésion
- Granzyme A

# Introduction

## Exemples de cette dualité fonctionnelle

Cancer Immunol Immunother (2012) 61:1527–1534  
DOI 10.1007/s00262-012-1288-3

SYMPOSIUM-IN-WRITING PAPER

### Involvement of eosinophils in the anti-tumor response

Solène Gatault · Fanny Legrand · Marie Delbeke ·  
Sylvie Loiseau · Monique Capron

- Protéines cationiques: MBP, EDN, ECP
- $TNF\alpha$
- IL-25 (IL17E)
- IL-18 => adhésion
- Granzyme A

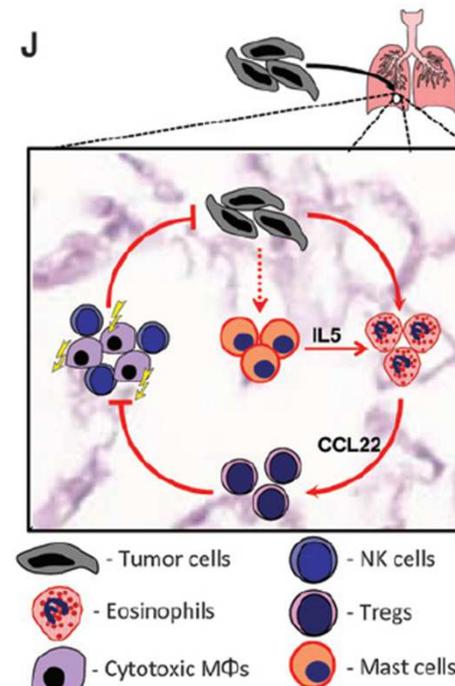
Microenvironment and Immunology

Cancer  
Research

### Interleukin-5 Facilitates Lung Metastasis by Modulating the Immune Microenvironment

Rinat Zaynagetdinov<sup>1</sup>, Taylor P. Sherrill<sup>1</sup>, Linda A. Gleaves<sup>1</sup>, Allyson G. McLoed<sup>2</sup>,  
Jamie A. Saxon<sup>2</sup>, Arun C. Habermann<sup>1</sup>, Linda Connelly<sup>3</sup>, Daniel Dulek<sup>4</sup>,  
R. Stokes Peebles, Jr.<sup>1,5</sup>, Barbara Fingleton<sup>2</sup>, Fiona E. Yull<sup>2,6</sup>, Georgios T. Stathopoulos<sup>7</sup>, and  
Timothy S. Blackwell<sup>1,2,5,6,8</sup>

Cancer Res; 75(8) April 15, 2015



# Introduction

## REVIEW ARTICLE

### **The consequences of not having eosinophils**

G. J. Gleich<sup>1</sup>, A. D. Klion<sup>2</sup>, J. J. Lee<sup>3</sup> & P. F. Weller<sup>4</sup>

<sup>1</sup>University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT; <sup>2</sup>National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD; <sup>3</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, AZ; <sup>4</sup>Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

# Introduction

## REVIEW ARTICLE

### **The consequences of not having eosinophils**

G. J. Gleich<sup>1</sup>, A. D. Klion<sup>2</sup>, J. J. Lee<sup>3</sup> & P. F. Weller<sup>4</sup>

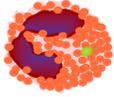
<sup>1</sup>University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT; <sup>2</sup>National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD; <sup>3</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, AZ; <sup>4</sup>Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

- **AUCUNE CHEZ L'HOMME ET LA SOURIS**

**donc la déplétion en éosinophiles**

**= bénéfique SI l'éosinophile était bien pathogène !**

**= délétère SI l'éosinophile corrige / répare / régule à bon escient !**



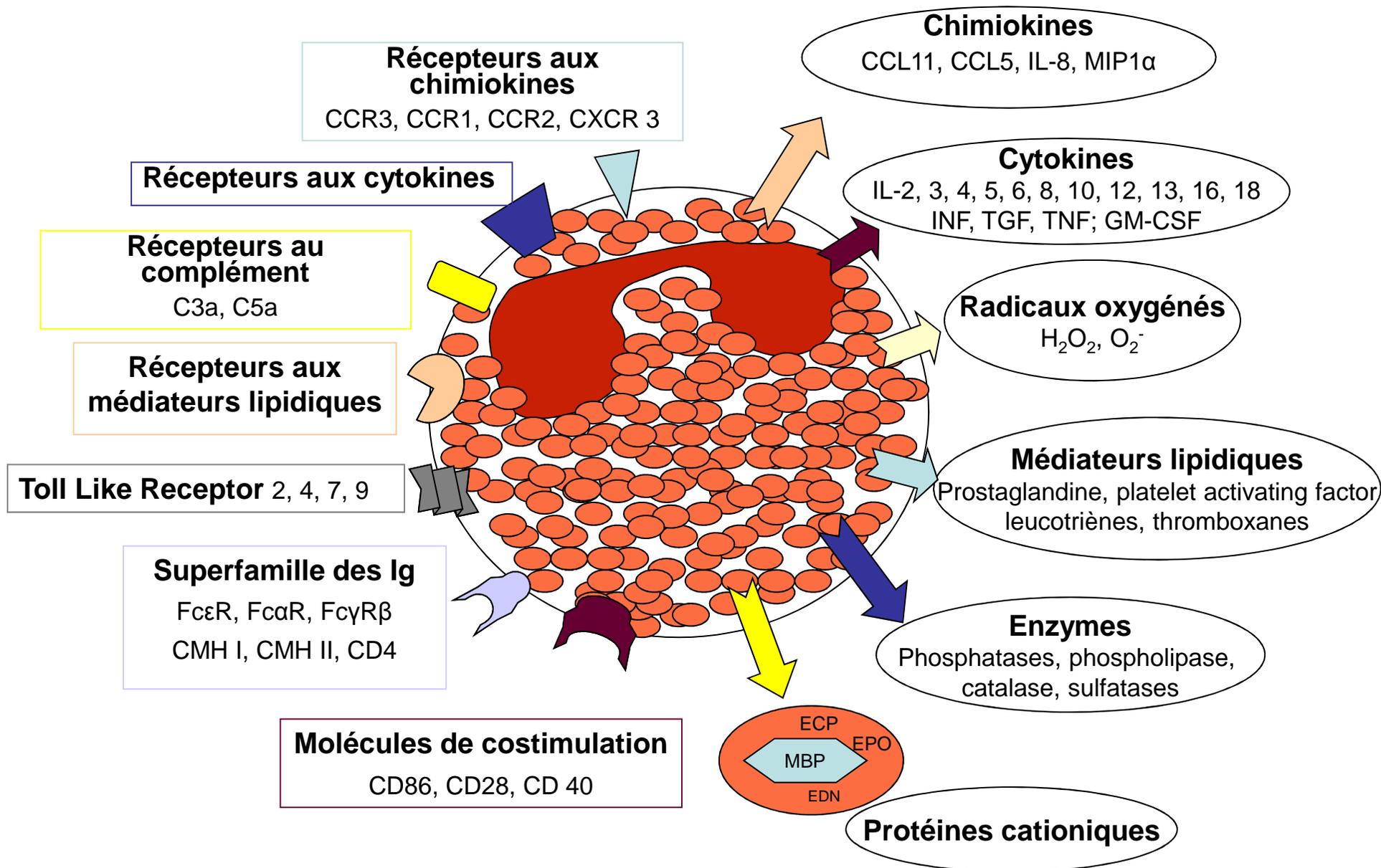
- 
- ✓ **Effet in vitro certain** chez l'homme... et attention à la souris
  - ✓ Les PNE participent probablement en physiologie de **manière redondante à de nombreuses phénomènes d'homéostasie tissulaire.**
  - ✓ Mais ce caractère redondant explique que la **simple abolition des PNE ne soit pas suffisante à induire une pathologie**
  - ✓ En revanche, leur expansion-domiciliation tissulaire excessive-activation peut être néfaste en pathologie.... ou pas... (parasites, cancer...)

# CET INDIVIDU EST DANGEREUX...SOUVENT

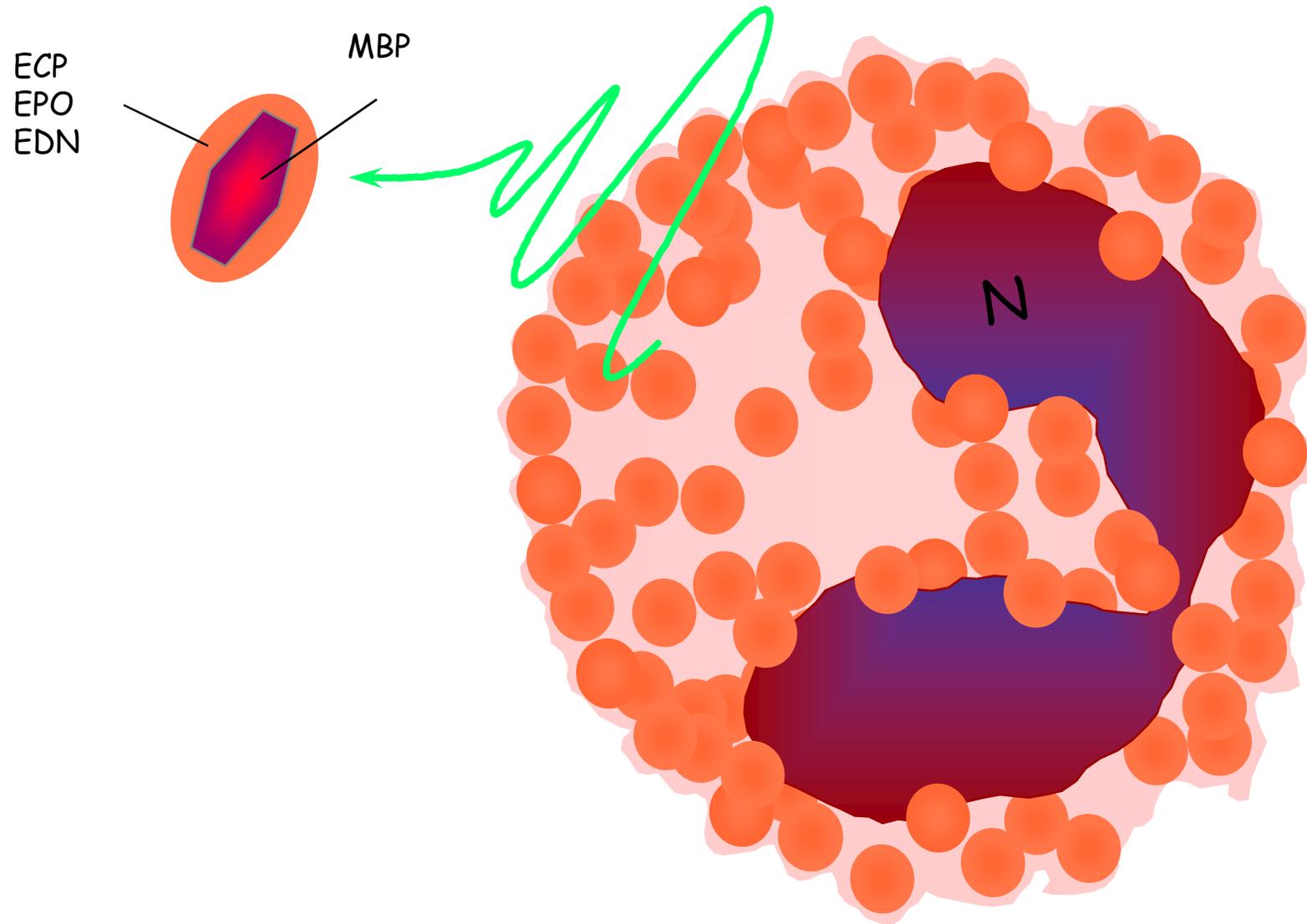
## Propriétés

- Cytotoxicité (peau, epithelium bronchique, cerveau, cœur...)
- Dysfonction d'organe
- Thromboses ++





# PROTÉINES CATIONIQUES



	<b>EFFETS BENEFIQUES</b>	<b>EFFETS DELETERES</b>
<b>MBP</b>	<p>Helminতোতক</p> <p>Bactéricide</p> <p>Activation des mastocytes, PNN, basophiles</p>	<p>HRB et destruction de l'épithélium respiratoire</p> <p>Histamino-libératrice (activation mastocytaire)</p> <p>Agoniste plaquettaire</p> <p>↗ perméabilité capillaire</p>
<b>EPO</b>	<p>Helminতোতক</p> <p>Bactéricide</p> <p>Tumoricide</p>	<p>Cytotoxique par formation d'acides hypohalogènes</p> <p>Agoniste plaquettaire</p>
<b>ECP</b>	<p>Helminতোতক</p> <p>Bactéricide</p> <p>Ribonuclease (anti virale)</p> <p>Activation mastocytaire</p>	<p>Histamino-libératrice (activation mastocytaire)</p> <p>Toxicité cutanée</p> <p>Neurotoxine (Phénomène de Gordon)</p> <p>Procoagulant par neutralisation de l'héparine ?</p>
<b>EDN</b>	<p>Helminতোতক</p> <p>Bactéricide</p> <p>Ribonuclease (anti virale)</p> <p>Alarmino (maturation cellules dendritique via TLR2)</p>	<p>Histamino-libératrice</p> <p>Toxicité cutanée</p> <p>Neurotoxine (Phénomène de Gordon)</p>

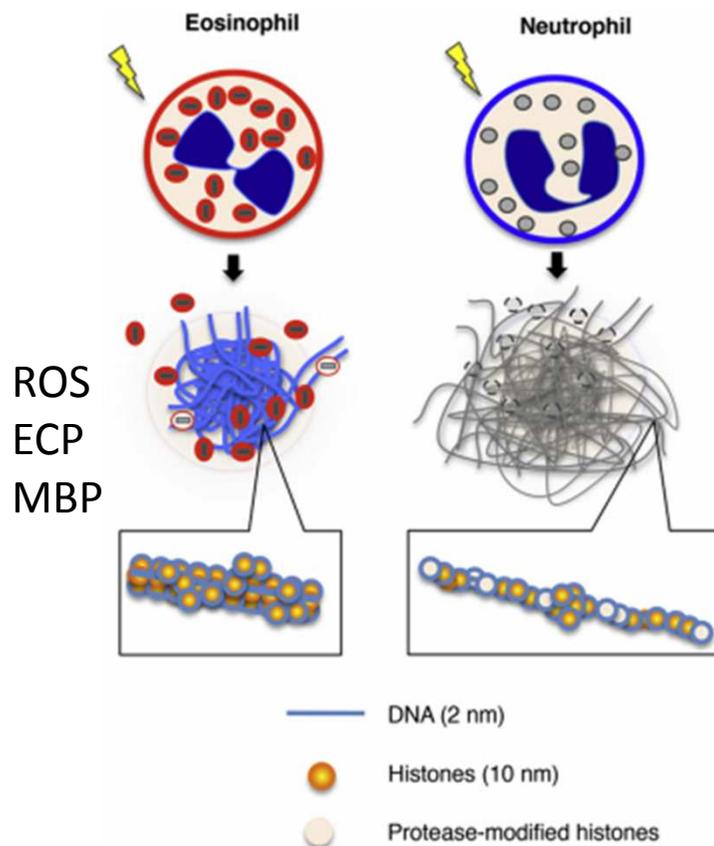
# ETose

**Activated human eosinophils, as well as neutrophils, can release extracellular chromatin to form DNA traps through cytolytic extracellular trap cell death (ETosis)**

IL-5 or IFN-gamma  
Puis LPS, eotaxin, TSLP ou C5a



Formation EET formation



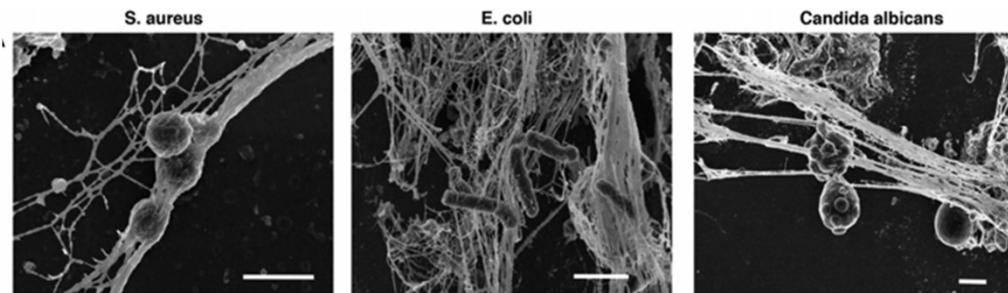
## 2 mécanismes:

- Cellule viable => AND mitochondrial ("catapulte")
- Cellule en cours d'EETose => AND nucléaire

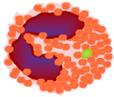
## Tissus infiltrés par éosinophiles:

- peau: allergie, rash médicamenteux, SHE, pemphigoïde..
- bronches dans l'asthme
- sécrétions nasales PNS

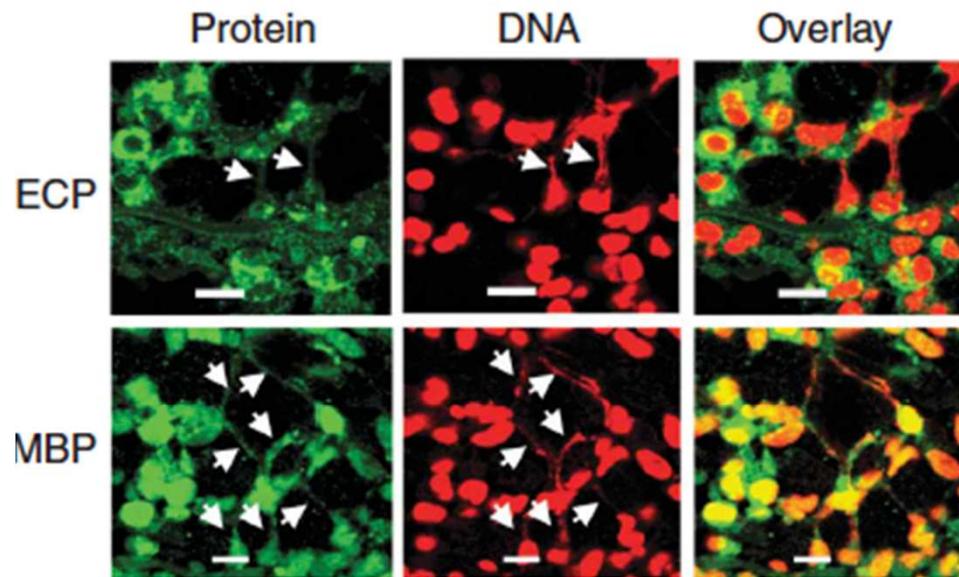
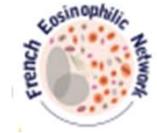
Peuvent aussi restés dans granules extracellulaires intacts



*Ueki 2013, Ueki 2016, Simon 2013*

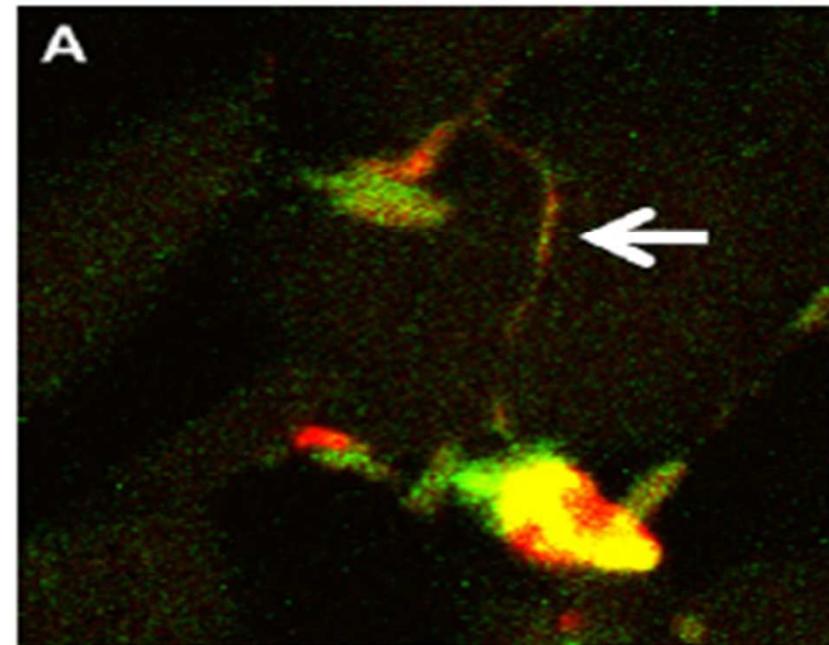
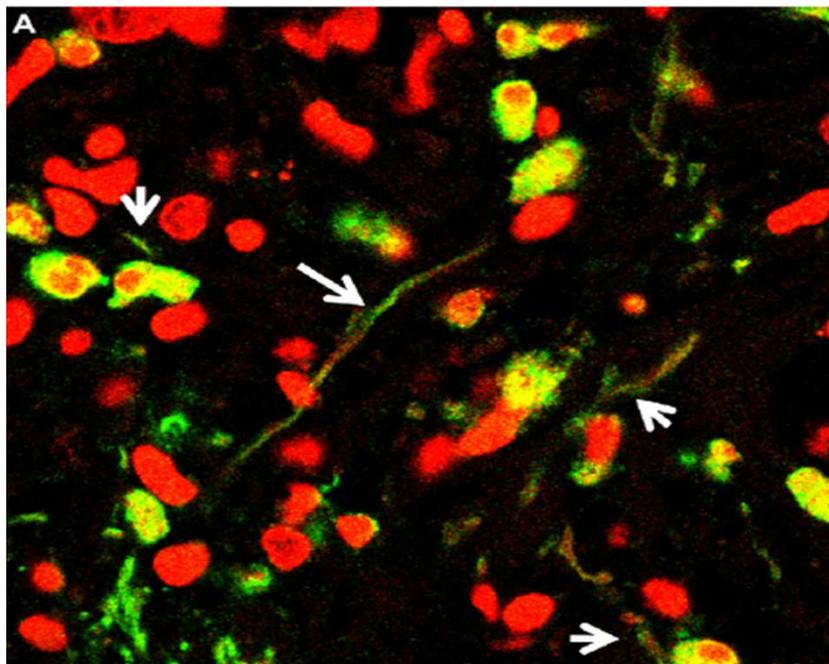


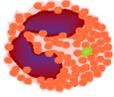
# EOSINOPHILS EXTRACELLULAR TRAPS: *l'* EETose



Crohn's disease

Youssef, Nature Med 2008  
Simon D, JACI 2010

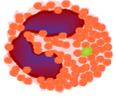




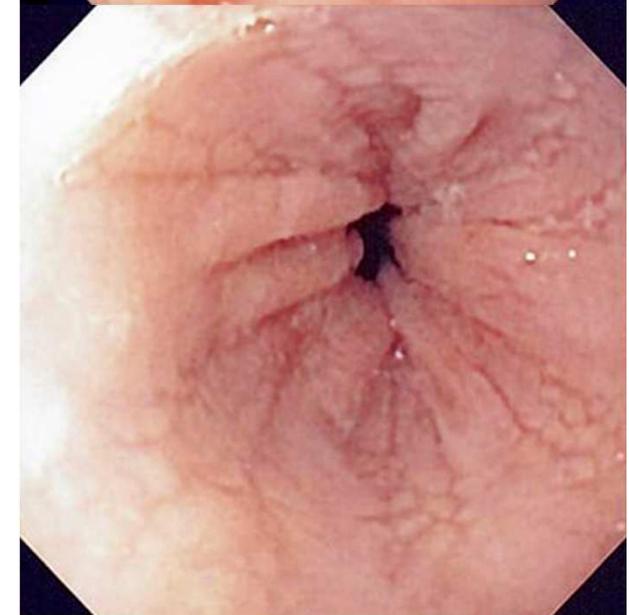
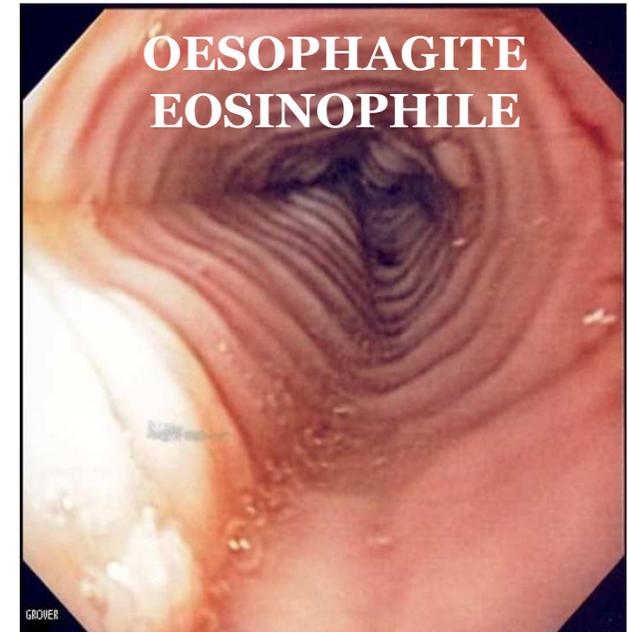
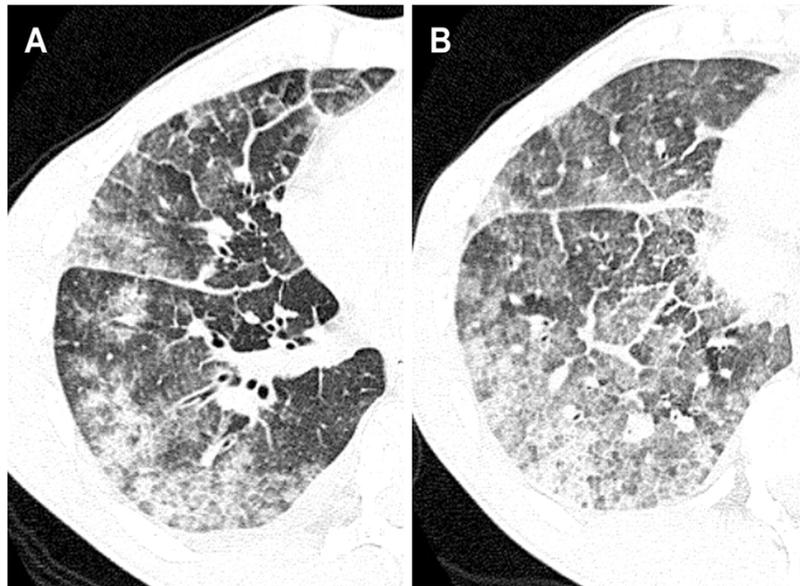
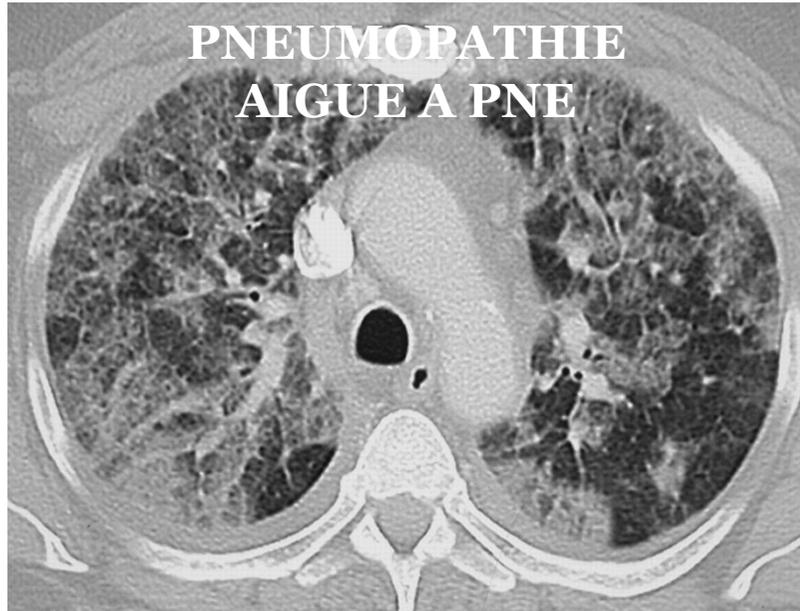
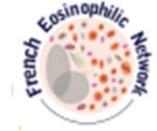
## QUELS MARQUEURS DE TOXICITE D'UN EOSINOPHILE



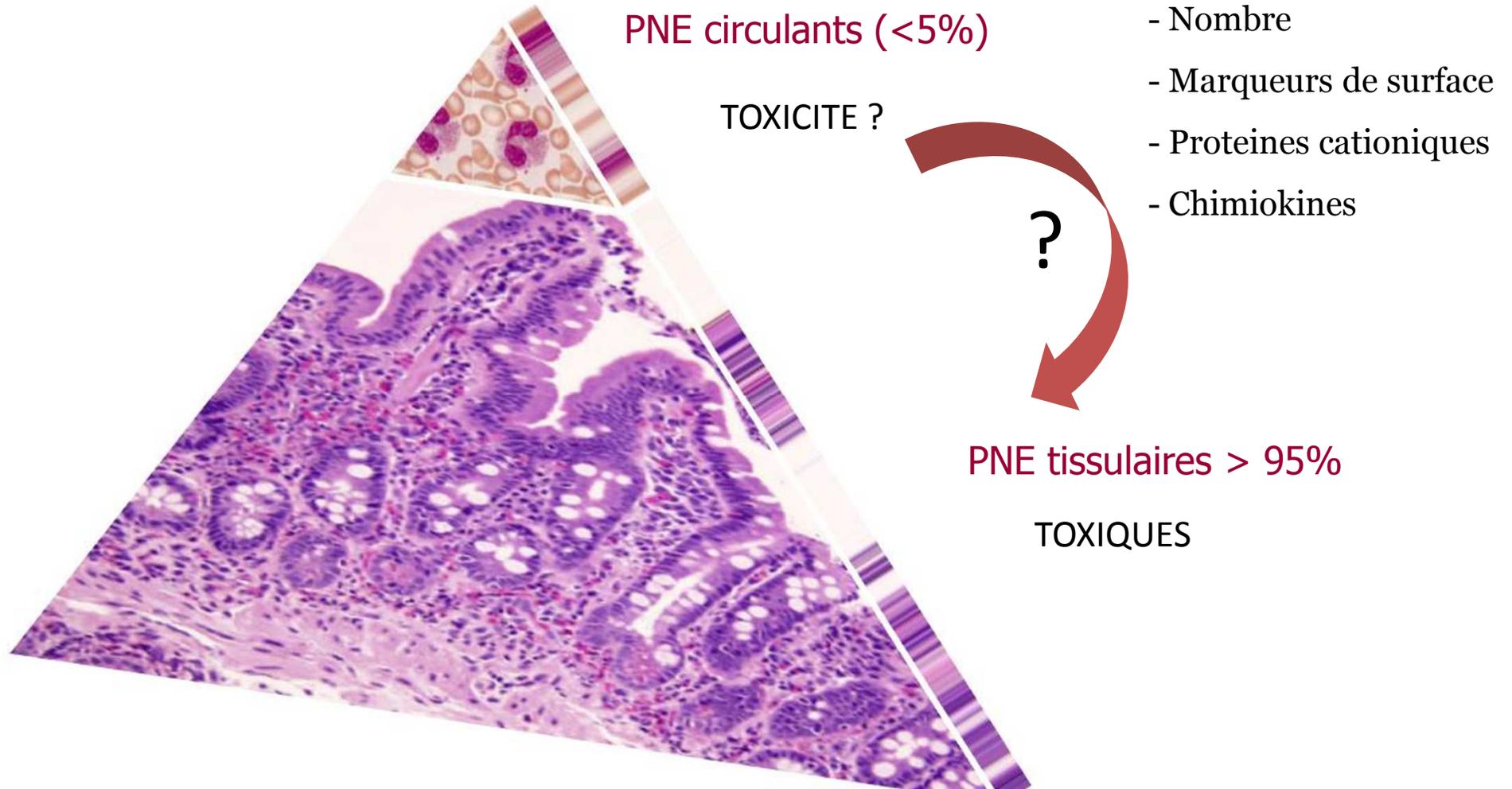
- ✓ Nombre d'éosinophile ?
- ✓ Dosages des protéines cationiques ? (reflet d'une éosinophilie tissulaire sans éosinophilie sanguine ?)
- ✓ Dosages de marqueurs sériques Th2: TARC, IL25-IL33, eotaxine, IL5 ?
- ✓ Marqueurs Mbaire d'activation (FACS) ?
- ✓ **L'éosinophilie tissulaire+++**



# ***EOSINOPHILIE TISSULAIRE SANS HE SANGUINE***

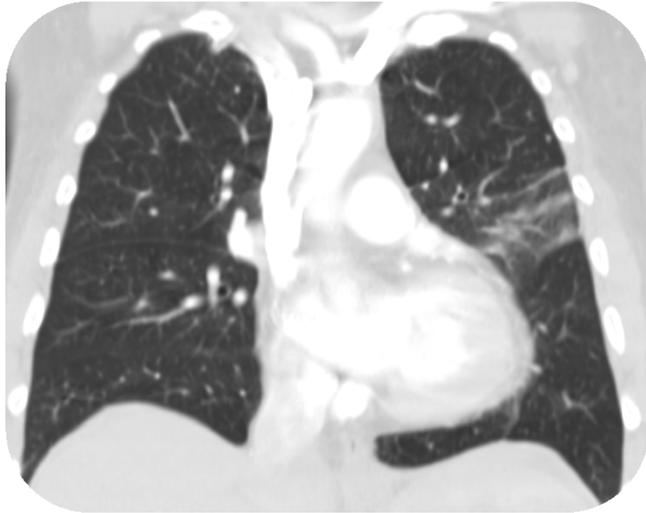
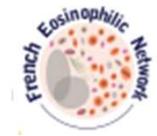


# Introduction

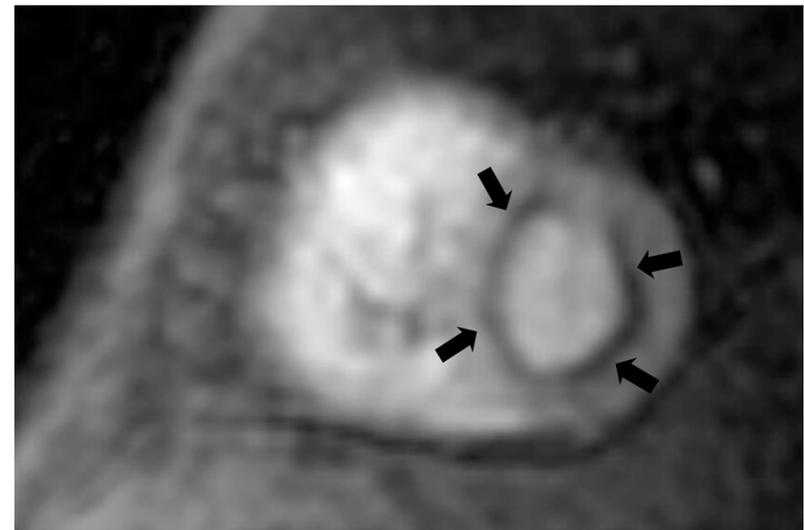
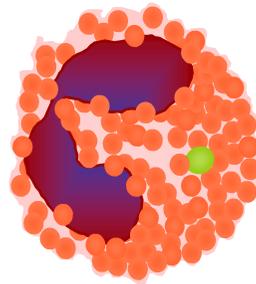


Pas de corrélation entre importance de l'hyperEo sanguine et conséquences cliniques

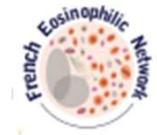
# MYSTERE DE LA DOMICILIATION TISSULAIRE DES PNE ?



Eosino FP+



# MYSTERE DE LA DOMICILIATION TISSULAIRE DES PNE ?



29 syndromes de Gleich (angioedèmes épisodique avec HE)



A.



B.

**- AUCUNE ATTEINTE  
CARDIAQUE**



**- AUCUNE ATTEINTE  
PULMONAIRE**

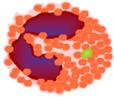


# MYSTERE DE LA DOMICILIATION TISSULAIRE DES PNE ?

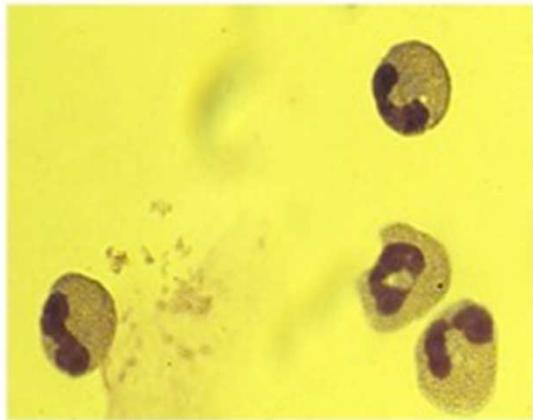
---



- ✓ Facteurs exogènes « allergiques »
- ✓ Variabilité individuelle d'expression d'un couple Intégrine/récepteur endothélial
- ✓ Activation intrinsèque/extrinsèque de cellules capables de recruter les PNE : ILC2, Th2, mastocytes, cellules endothéliales ...
- ✓ Polymorphisme génétique de facteurs chimiotactique (éotaxine 3 dans l'oesophagite à PNE)
- ✓ Autres ....

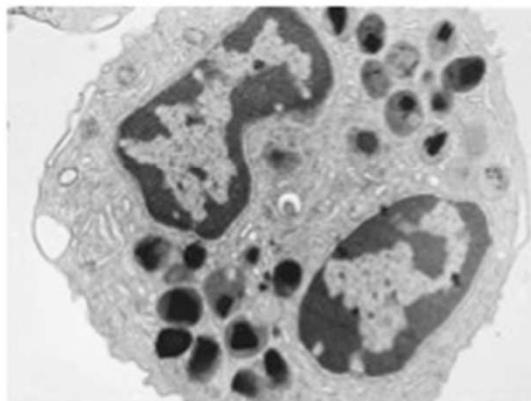
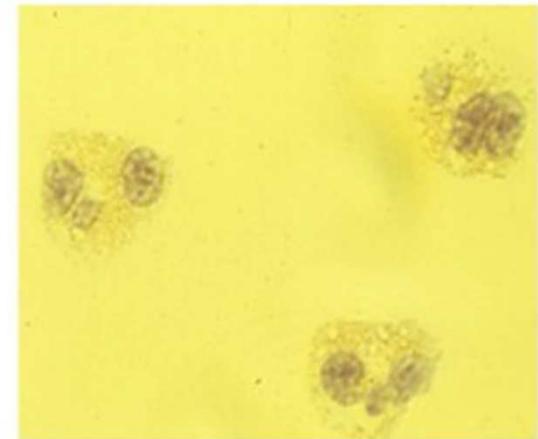


# ***SYNDROME DE DEGRANULATION DES EOSINOPHILES ?***

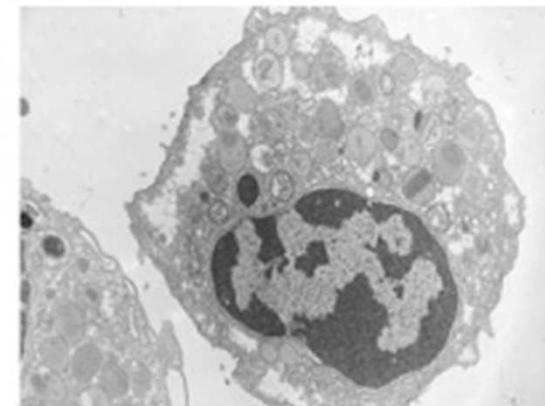


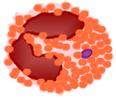
## **DEGRANULATION**

- Cytotoxicité
- Thrombose
- Vascularite

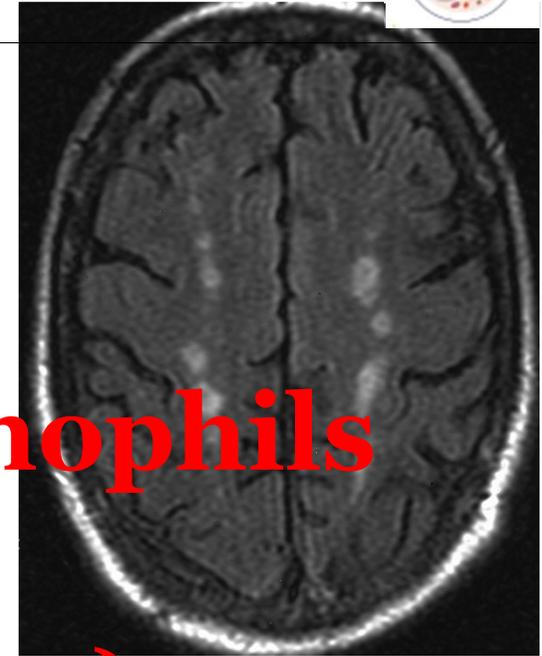
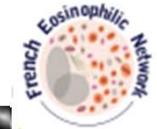


 **induction TTT**





# EOSINOPHILES TISSULAIRES et TOXIQUES

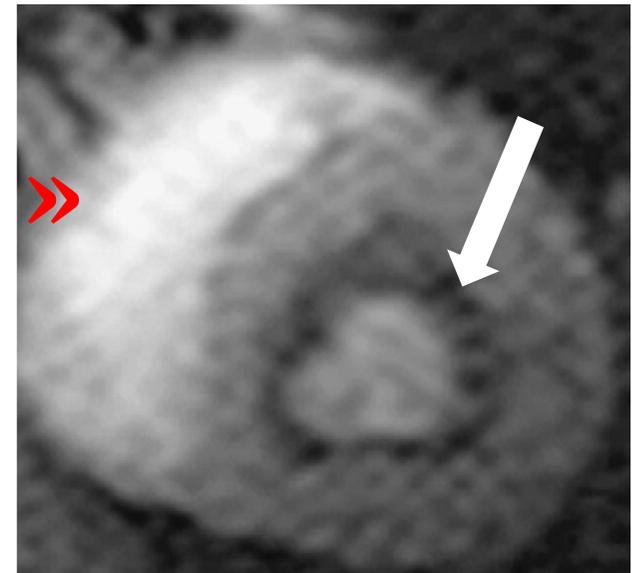
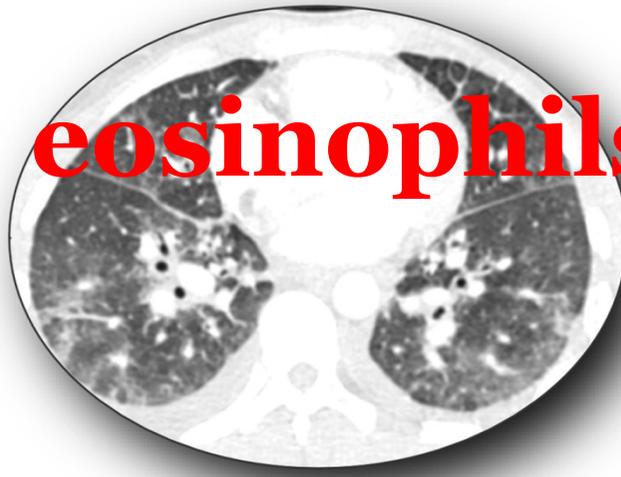


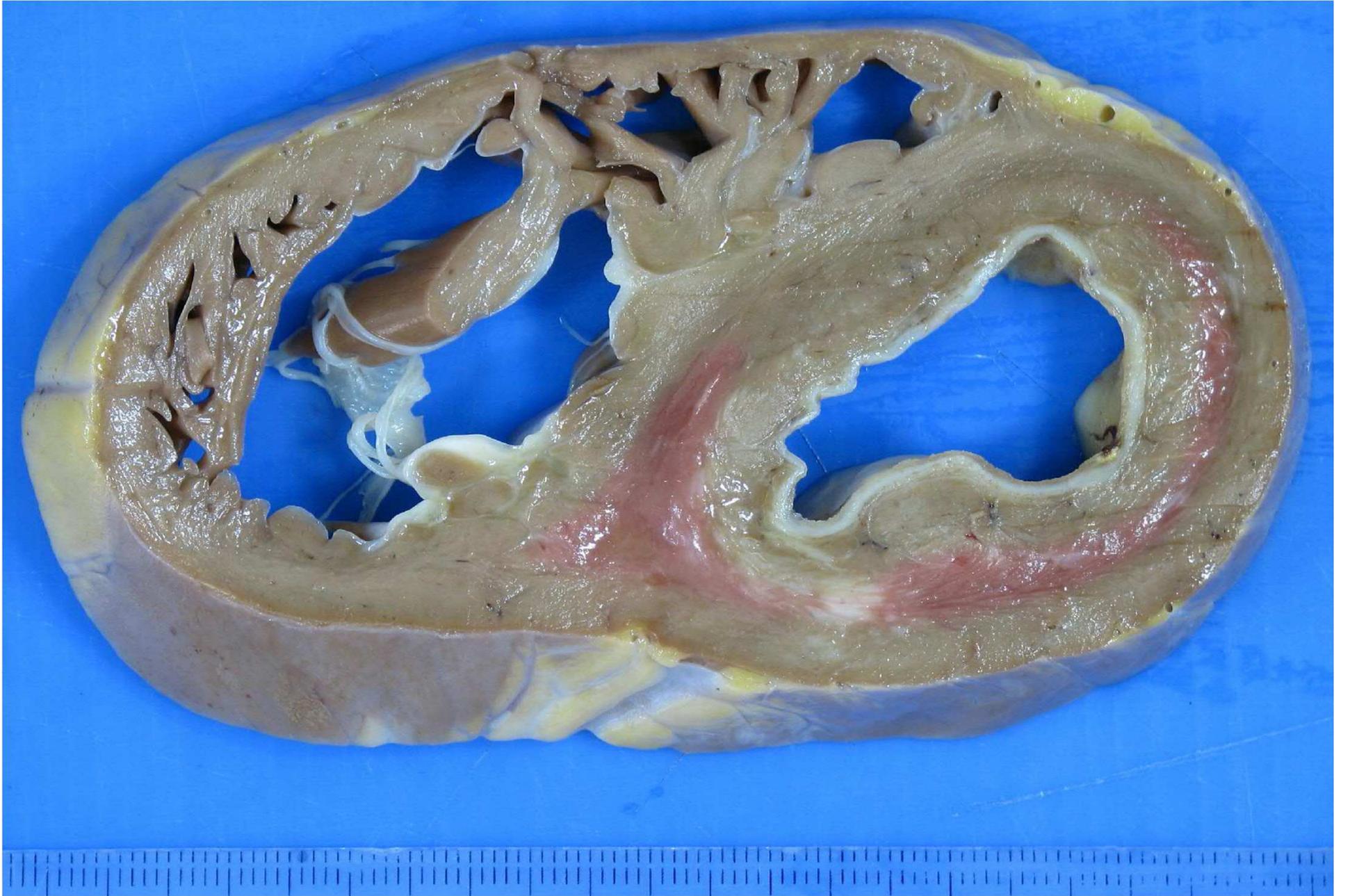
« the only good eosinophils

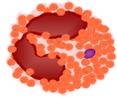
are dead (tissular)



eosinophils »

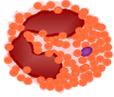






# HE CHRONIQUE: DÉFINITION(S)

ENTITES	DEFINITIONS
<b>Eosinophilie sanguine</b>	PNE > 0,5 G/L-500/mm <sup>3</sup>
<b>Hypereosinophilie</b>	PNE > 1,5 G/L- 1 500/mm <sup>3</sup> X 2 a 1 mois d'intervalle OU Eosinophilie tissulaire <ul style="list-style-type: none"><li>- Eosinophilie jugée anormale par un pathologiste</li><li>- Eosinophilie medullaire &gt; 20%</li><li>- Dépôts de protéines cationiques en IHC</li></ul>
<b>Syndrome hyperéosinophilique</b>	Hyperéosinophilie ET Atteinte d'organe LIE aux éossinophiles Exclusion d'autres maladies responsables de l'atteinte d'organe
<b>Maladies à eosinophiles restreintes à un organe</b>	Hyperéosinophilie ET Atteinte mono-organe liée aux éossinophiles



# MALADIES A PNE RESTREINTES A UN ORGANE

---

Maladie gastrointestinales à Eosinophiles (colite, gastro-entérite, oesophagite)

Cholangite à éosinophiles

Pancréatite à éosinophiles

Ascite à éosinophiles

Asthme éosinophilique

Bronchite et bronchiolite à éosinophiles

Pneumopathie aigue et chroniques à éosinophiles

Néphrite interstitielle à éosinophiles

Cystite à éosinophiles

Mastite à éosinophiles

Myocardite à éosinophiles

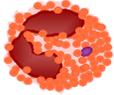
Myosite à éosinophiles

Endométrite à éosinophiles

Synovites à éosinophiles

Fasciite à éosinophiles

---



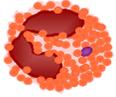
# HE CHRONIQUE: DÉFINITION(S)

Entité	Définition
HE familiale (HE <sub>FA</sub> )	HE autosomique dominante Atteinte tissulaire rare
HE de signification indéterminée (HE <sub>US</sub> )	HE sans atteinte tissulaire et sans cause retrouvée
HE clonale (néoplasique, HE <sub>N</sub> )	Expansion clonale de la lignée éosinophile
HE secondaire, réactionnelle (HE <sub>RE</sub> )	HE non clonale. Correspond à l'immense majorité des HE  Le svt HE « cytokinique »



## SHE idiopathique, SHE clonal/néoplasique, SHE réactionnel

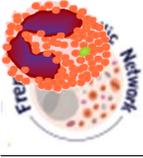
- Les SHE lymphoïdes sont des SHE<sub>RE</sub>
- La GEPA, le syndrome de Gleich sont des syndromes définis avec HE



## *IMPLICATIONS ET CONCEPTS*

---

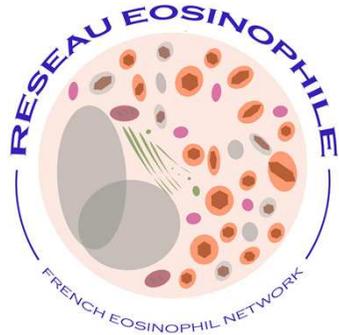
- Une maladie avec éosinophiles, même évocatrice de « SHE », impose la recherche d'une cause sous-jacente.
- **Maladies avec HE ≠ Maladies à éosinophiles**
- Beaucoup d'entre elles pourraient partager des **mécanismes physiopathologiques communs** encore inconnus



## CONCLUSION

---

- ✓ Beaucoup de syndromes....et pas beaucoup d'explication
- ✓ Face immergée de dysfonctionnement Th2 (intrinsèque ou extrinsèque ?) à identifier.
- ✓ Le PNE à un rôle toxique effecteur final direct justifiant un ciblage thérapeutique ... faute de mieux
- ✓ Progrès thérapeutiques important à attendre des cibles antiTh2: anti – IL5, anti IL-13/IL-4, CRTH2  
.....

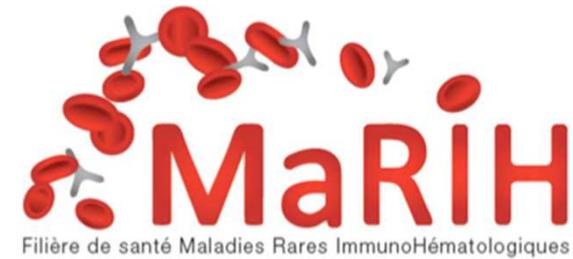


# Remerciements

[reseau.eosinophile@chru-lille.fr](mailto:reseau.eosinophile@chru-lille.fr)

[je.kahn@hopital-foch.org](mailto:je.kahn@hopital-foch.org)

[guillaume.lefevre@chru-lille.fr](mailto:guillaume.lefevre@chru-lille.fr)



## Réseau Eosinophile

### JE Kahn, G Lefevre, F Ackermann

- Angers: Dr Avenel-Audran, Dr Leclech
- Annecy: Dr Morati-Hafsaoui, Dr Cony-Makhoul
- Beauvais: Dr Ghomari
- Bordeaux: Pr Taieb, Dr Seneschal
- La Roche S/ Yon: Dr Maisonneuve
- Lille: Pr Staumont Salle, Pr Morschhauser, Dr Terriou, Pr Launay, Pr Hatron
- Lyon: Pr Salles, Dr Khouatra, Pr Ninet, Pr Seve, Pr Cordier
- Nantes: Dr Aubert, Pr Hamidou
- Nice: Dr Legros, Dr Queyrel
- Paris: Pr Baruchel, Pr Rousselot, Pr Michel, Pr Fain, Dr Barete, Pr Sene, Pr Haroche, Pr Costedoat-Chalumeau

Immunologie – Pr M Labalette

J. Trauet, V. Lekeux,  
V. Bétrancourt, V. Dutriez

Anatomo-pathologie – Pr Copin

Hématologie – Pr Preudhomme

Collaboration: Dr C. Roumier

Clonalité T / PCR: Dr N. Grardel

Séquençage: S. Geffroy, Dr S. Poulain

Cytogénétique

Dr C. Roche-Lestienne

Plate-forme de génomique  
fonctionnelle U837

M Cheok, P Peyrouze