



Centre de Référence
des Syndromes hyperéosinophiliques

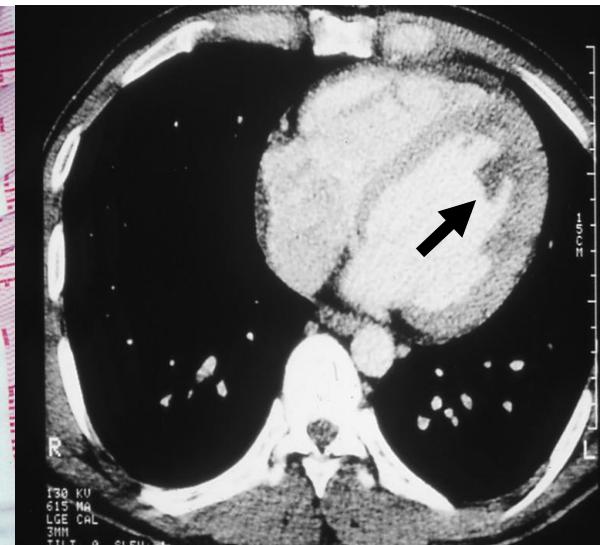
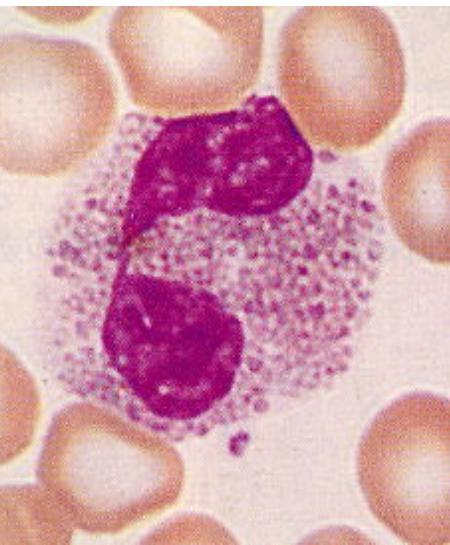


Eosinophiles et atteintes respiratoires

Matthieu GROH

Médecine Interne, Hôpital Foch

CEREO-Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques





Plan

1. Généralités

- ***Physiopathologie***
- ***Définitions***
- ***Epidémiologie***

2. Quoi évoquer devant une atteinte bronchique ?

3. Quoi évoquer devant une atteinte parenchymateuse ?



Plan

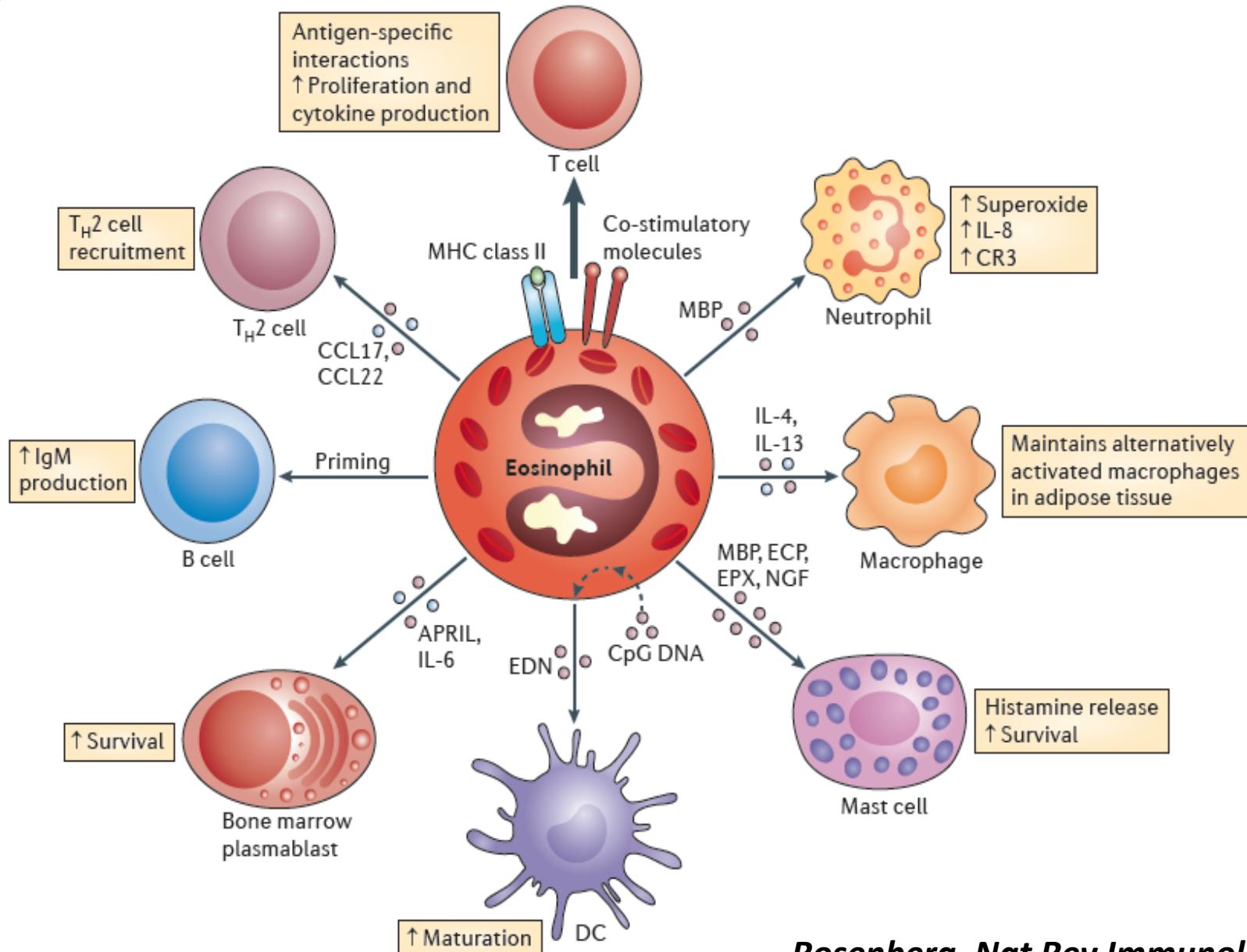
1. Généralités

- *Physiopathologie*
- *Définitions*
- *Epidémiologie*

2. Quoi évoquer devant une atteinte bronchique ?

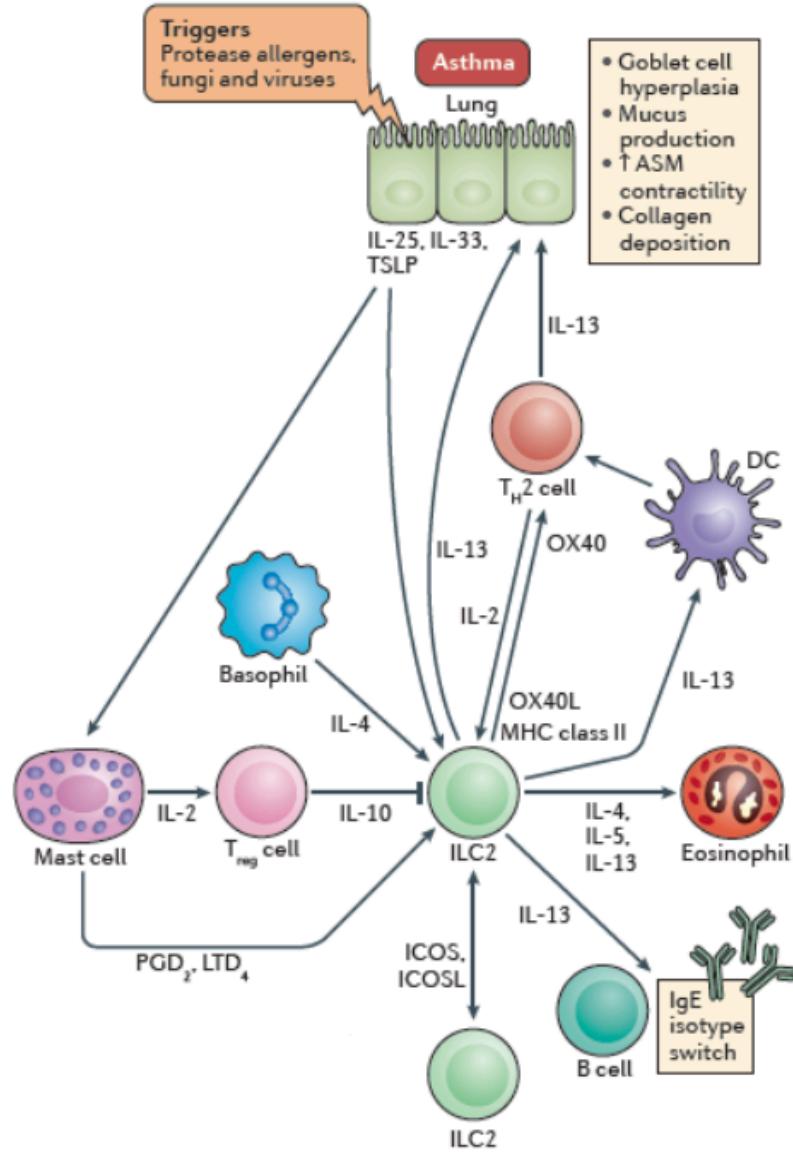
3. Quoi évoquer devant une atteinte parenchymateuse ?

Effets toxiques du PNE



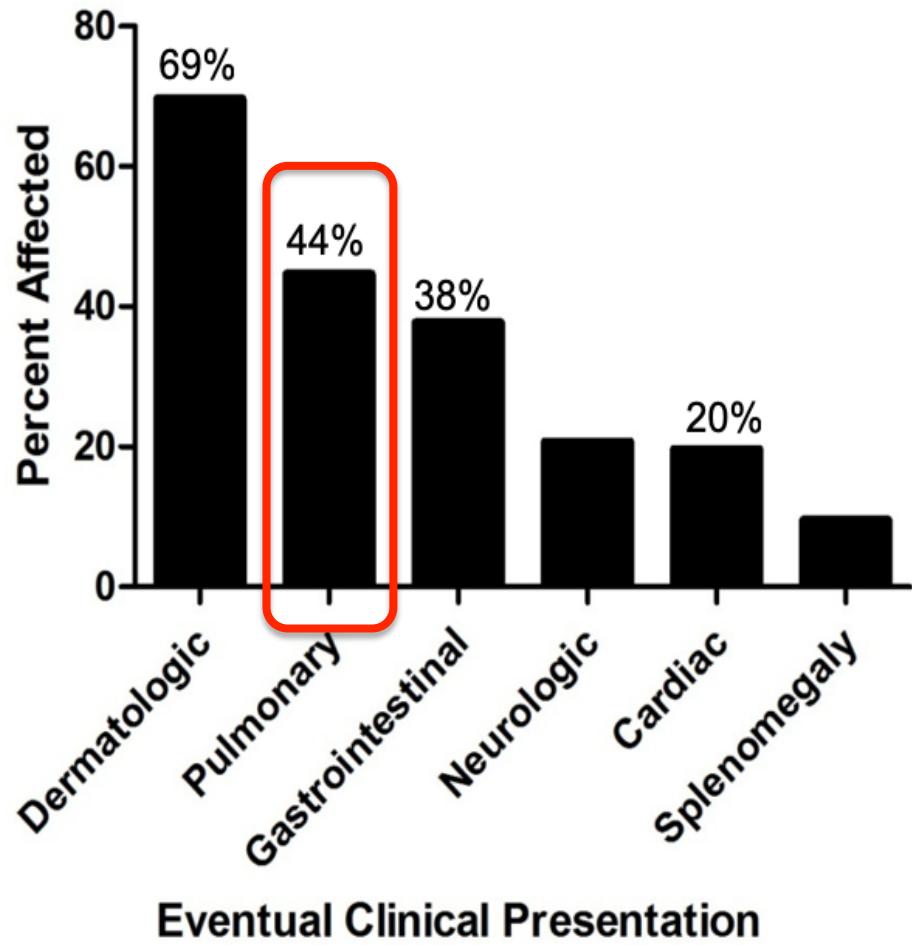
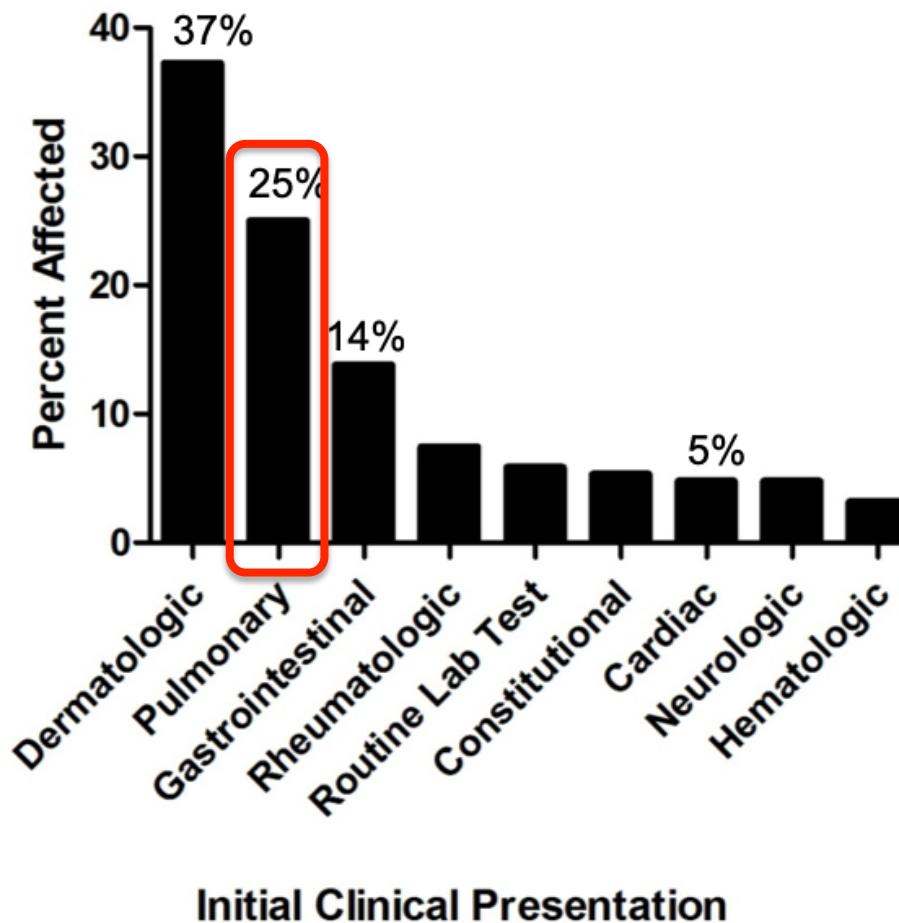
ILC2 et maladies à PNE

- Sécrétion des cytokines dérivées des cellules épithéliales, IL-33, IL-25 et TSLP, par les cellules épithéliales pulmonaires en réponse à différentes stimuli (champignons, virus)
- Activation des ILC2 dans les poumons, promouvant la sécrétion d'IL-4, IL-5 et IL-13
- IL-5 produite par les ILC2 conduisant au recrutement des éosinophiles
- Chez l'homme, augmentation des ILC2 dans le sang et le LBA des patients asthmatiques, en particulier chez les patients avec asthme éosinophilique sévère CTdépendant



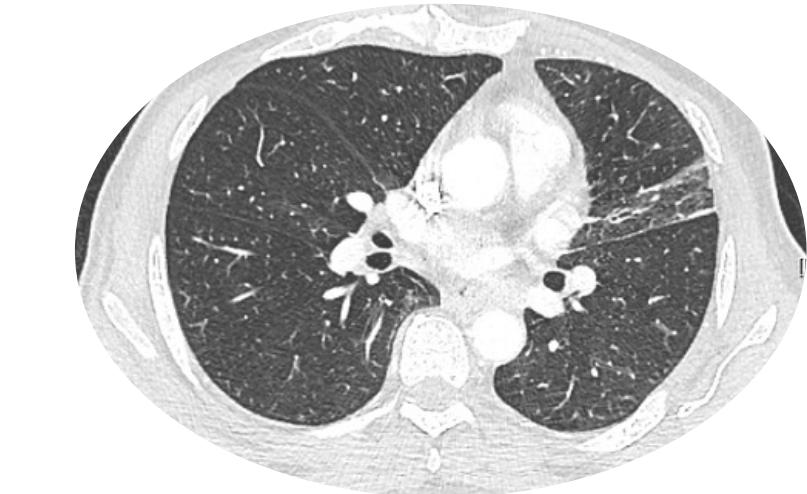
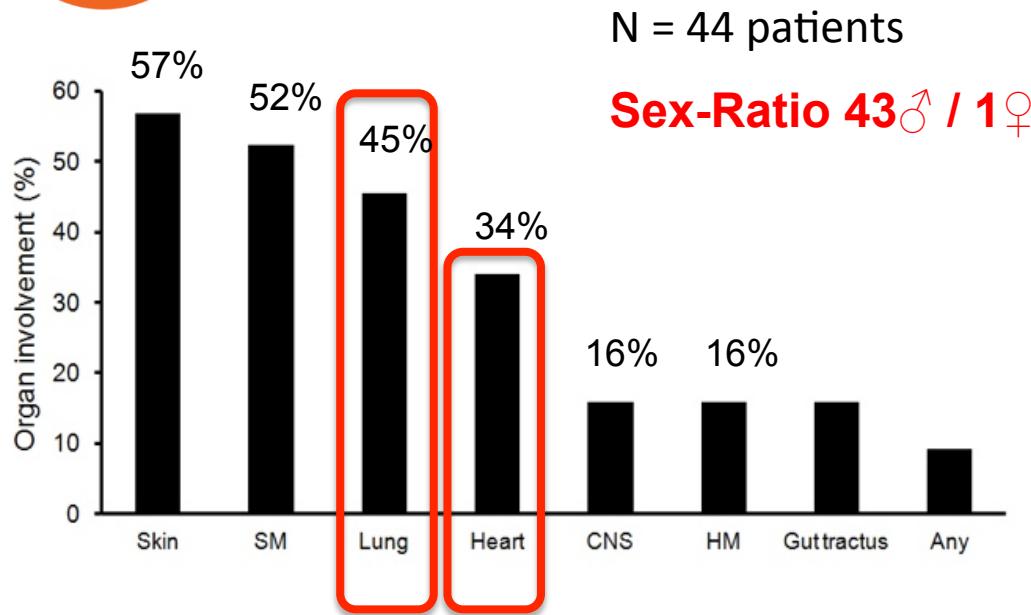
Atteintes respiratoires au cours des SHE

N = 188 patients. Sex-Ratio 1♀ / 1♂





LCE F/P+ et atteinte respiratoire



SONT EVOCATEURS

- **Erosions muqueuses**
- **Toux rebelle, asthme, infiltrats**
- **Atteinte cardiaque**
- **B12 et tryptase élevées**
- **Cortico-résistance**
- **Sensibilité ++ à l'Imatinib**

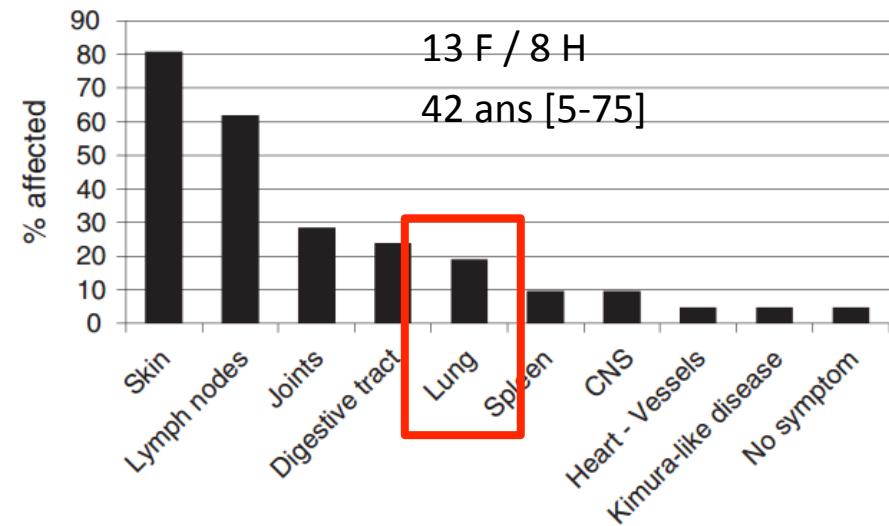
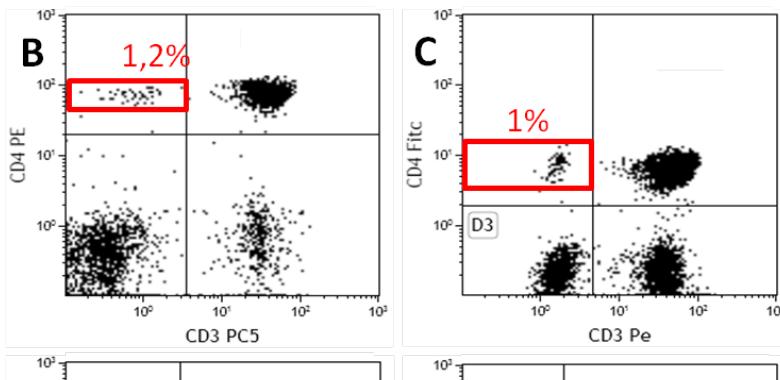
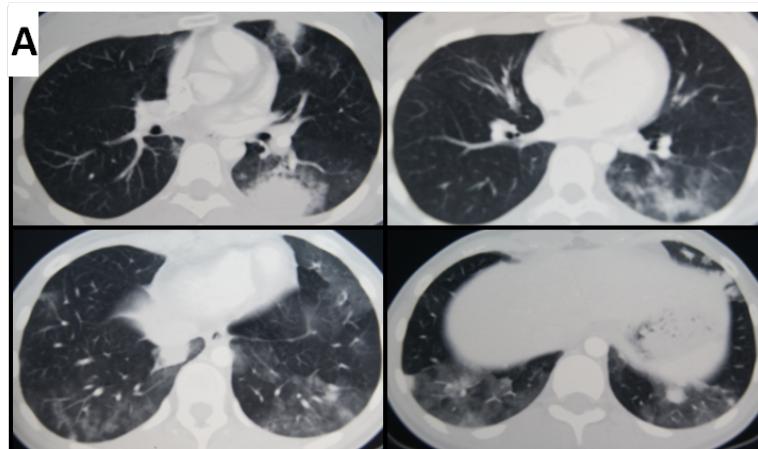


SHE L 3-4+ et atteinte respiratoire

The Lymphoid Variant of Hypereosinophilic Syndrome

Study of 21 Patients With CD3-CD4+ Aberrant T-Cell Phenotype

Guillaume Lefevre, MD, Marie-Christine Copin, MD, PhD, Delphine Staumont-Sallé, MD, PhD, Martine Avenel-Audran, MD, Hélène Aubert, MD, Alain Taieb, MD, PhD, Gilles Salles, MD, PhD, Hervé Maisonneuve, MD, Kamel Ghomari, MD, Félix Ackerman, MD, Fanny Legrand, PharmD, PhD, André Baruchel, MD, PhD, David Launay, MD, PhD, Louis Terriou, MD, Christian Leclerc, MD, Chahera Khouatra, MD, Chafika Morati-Hafsaoui, MD, Myriam Labalette, MD, PhD, Raphaël Borie, MD, François Cotton, MD, PhD, Noémie Le Gouellec, MD, Franck Morschhauser, MD, PhD, Jacques Trauet, Catherine Roche-Lestienne, PhD, Monique Capron, PharmD, PhD, Pierre-Yves Hatron, MD, PhD, Lionel Prin, MD, PhD, Jean-Emmanuel Kahn, MD, PhD, and French Eosinophil Network



SONT EVOCATEURS

- **Angioédèmes**
- **Eczéma**
- **IgE totales élevées**
- **Corticostimulation**



C'est quoi en pratique ??

Opacités pulmonaires (OU atteinte bronchique) à l'imagerie (TDM)

+

- une **éosinophilie périphérique** = cut-off > 1 G/L (ou 0,5 ?)
OU
- une **hyper-éosinophilie au LBA > 25% (aigue) ou 40% (chronique)**
OU
- une **hyper-éosinophilie tissulaire** sur une biopsie pulmonaire



Comment raisonner?

Eosinophilie bronchique et TVO

APBA
Asthme
bronchite et bronchiolite à
éosinophile
Widal
GEPA (Churg-Strauss)

Eosinophilie ORL

Rhinosinusite avec HE
RS avec polypose NS et EO
Widal
GEPA

Eosinophilie alvéolaire

Parasites et Infections
Médicaments-Toxiques
Pneumopathie aigue/chronique à PNE
GEPA (syndrome de Churg-Strauss)



Plan

1. Généralités

- *Physiopathologie*
- *Définitions*
- *Epidémiologie*

2. Quoi évoquer devant une atteinte bronchique ?

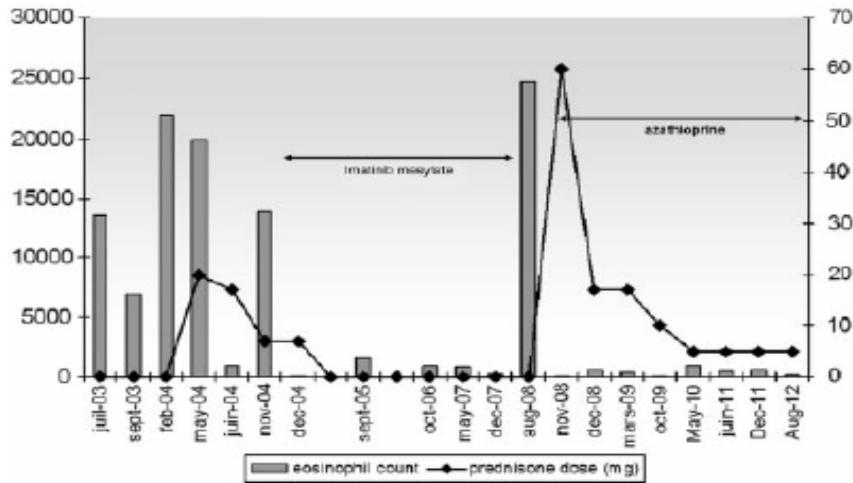
3. Quoi évoquer devant une atteinte parenchymateuse ?



GEPA et /ou SHE : Pas si simple !

- Critères utilisés pour le diagnostic / inclusion dans des essais thérapeutiques sont « souples »...^{1,2}
- Preuve histologique de vascularite au cours de GEPA < 50% des patients !³
- Certains patients au phénotype de GEPA ... sont F/P+^{4,5} !
- « Echec » des IS conventionnels⁶ ... vs efficacité des anti-IL5²

Efficacy of imatinib mesylate in a case of Churg-Strauss syndrome: evidence for the pathogenic role of a tyrosine kinase?



1. Masi, AR 1990
2. Wechsler, NEJM 2017
3. Comarmond, AR 2013
4. Josselin-Mahr, Rheumatology 2014
5. Emmi, Rheumatology 2015
6. Puéchal, AR 2017



GEPA ... ou HASM ? ...ou SHE ?

Current nomenclature: Eosinophilic Granulomatosis with PolyAngitis (EGPA)

Proposed nomenclature: Hyper Eosinophilic Asthma with (any) Systemic Manifestations

Proposed nomenclature: Eosinophilic Granulomatosis with PolyAngitis (EGPA)

Definite vasculitis features

- Biopsy-proven necrotizing necrotizing vasculitis of any organ
- Biopsy-proven necrotizing glomerulonephritis or crescentic glomerulonephritis
- Alveolar hemorrhage
- Palpable purpura
- Myocardial infarction due to proven coronaritis

Definite surrogates of vasculitis

- Haematuria associated with red casts or > 10% dysmorphic erythrocytes OR haematuria and 2+ proteinuria on urinalysis
- Leukocytoclastic capillaritis and/or eosinophilic infiltration of the arterial wall at biopsy

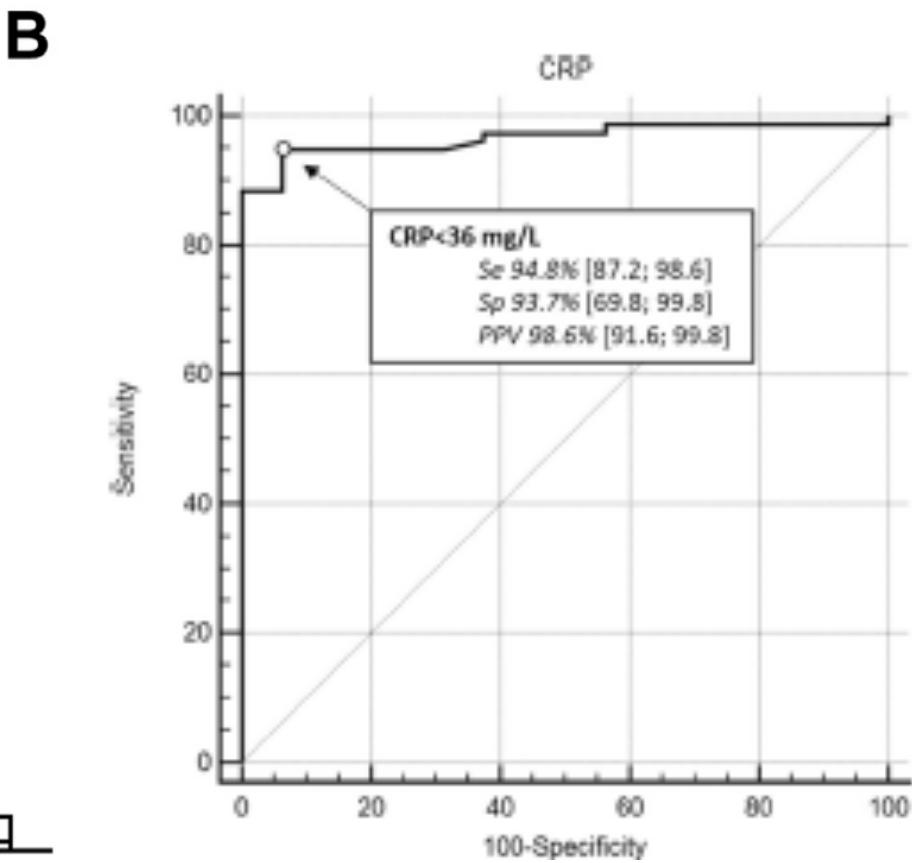
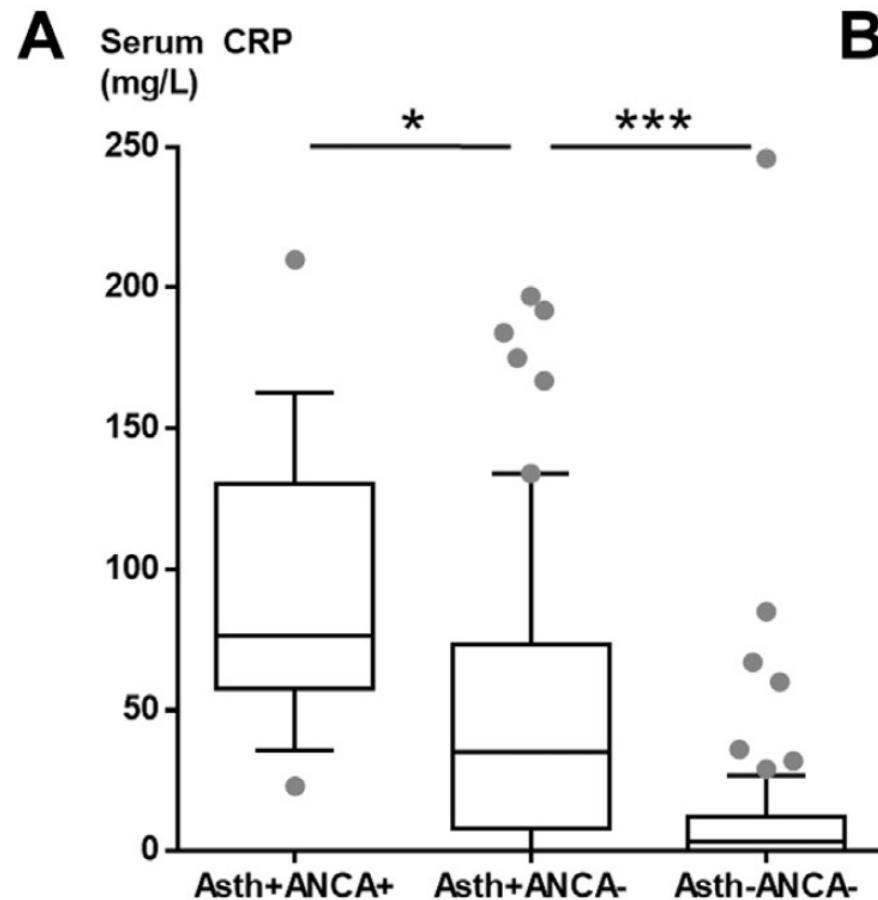
Mononeuritis or mononeuritis multiplex

ANCA and any systemic manifestation

Proposed nomenclature: Hypereosinophilic Asthma with Systemic Manifestations (HASM)

- Any systemic manifestation other than definite polyangitis or surrogate of vasculitis or mononeuritis AND
- Absence of ANCA

GEPA vs. SHE ?



Intérêt de la CRP +++



Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique (ABPA)

Table 4. Newly proposed diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis

Predisposing conditions

Bronchial asthma, cystic fibrosis

Obligatory criteria (both should be present)

Type I *Aspergillus* skin test positive (immediate cutaneous hypersensitivity to *Aspergillus* antigen) or elevated IgE levels against *Aspergillus fumigatus*

Elevated total IgE levels ($> 1000 \text{ IU/mL}$)*

Other criteria (at least two of three)

Presence of precipitating or IgG antibodies against *A. fumigatus* in serum

Radiographic pulmonary opacities consistent with ABPA[†]

Total eosinophil count $> 500 \text{ cells}/\mu\text{L}$ in steroid naïve patients (may be historical)

*If the patient meets all other criteria, an IgE value $< 1000 \text{ IU/mL}$ may be acceptable.

[†]The chest radiographic features consistent with ABPA may be transient (i.e. consolidation, nodules, tram-track opacities, toothpaste/finger-in-glove opacities, fleeting opacities) or permanent (i.e. parallel line and ring shadows, bronchiectasis and pleuropulmonary fibrosis).



Conditions sine qua non:

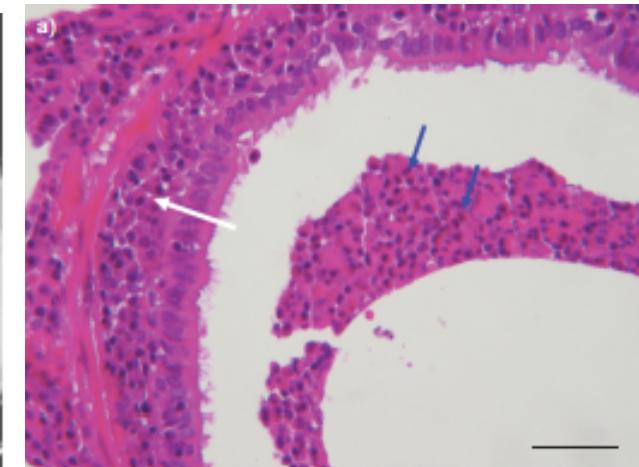
- IgE totale $> 1000 \text{ UI}^*$
- ET IgE anti-aspergillaire augmenté (> 0.35) ou Prick-test > 0
- ET au moins 2 des 3 critères suivants
 - Sérologie aspergillaire > 0
 - Imagerie compatible
 - PNE > 500



Bronchiolite oblitérante à PNE

Hypereosinophilic obliterative bronchiolitis:
a distinct, unrecognised syndrome

Jean-François Cordier*,#,†, Vincent Cottin*,#,†, Chahéra Khouatra*,#,
Didier Revel*,†,‡, Clément Proust*,†,‡, Nathalie Freymond*,#,
Françoise Thivolet-Béjui*,†,§ and Jean-Charles Glérant*,‡





Plan

1. Généralités

- *Physiopathologie*
- *Définitions*
- *Epidémiologie*

2. Quoi évoquer devant une atteinte bronchique ?

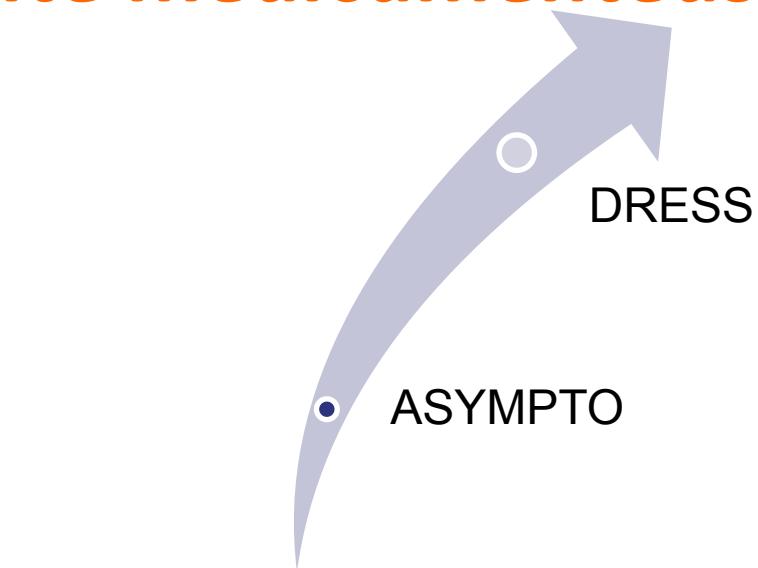
3. Quoi évoquer devant une atteinte parenchymateuse ?



PNE et hypersensibilité médicamenteuse

TABLE I. Drugs associated with DRESS

Drug group	Drug examples
Aromatic anticonvulsants	Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin Primidone
Nonaromatic anticonvulsants	Lamotrigine Valproic acid Gabapentin Benzodiazepines
Anticancer drugs	Allopurinol
Antimicrobial agents	Minocycline Terbinafine Nitrofurantoin Isoniazid Abacavir
Sulfa drugs	Sulfonamides Dapsone Sulfasalazine Oxicam
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Thalidomide
Antihypertensive drugs	Captopril Diltiazem
Antidiabetics	Sorbinil



MAIS AUSSI, en cours d'hospitalisation

- Antibiotiques
- HBPMS
- AVK
- PDC iodés

💣 **DUREE 10j à 6 MOIS ++++**

Se donner du temps



Eosinophilies parasitaires



Strongyloides



Wuchereria & Brugia



Paragonimus



Clonorchis



Ancylostoma



Schistosoma



Dirofilaria

Ascaridiose

Toxocarose

Hydatidose pulmonaire

Filariose

Cryptococcose

Histoplasmose

Coccidioidomycose

Aspergillose

Paragonimose



Maladies à PNE spécifiques d'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



Pneumopathie aigue/chroniques à PNE

Box 2

Diagnostic criteria for idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and for idiopathic acute eosinophilic pneumonia

Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia

1. Diffuse pulmonary alveolar consolidation with air bronchogram and/or ground-glass opacities at chest imaging, especially with peripheral predominance.
2. Eosinophilia at bronchoalveolar lavage differential cell count $\geq 40\%$ (or peripheral blood eosinophils $\geq 1000 /mm^3$).
3. Respiratory symptoms present for at least 2 to 4 wk.
4. Absence of other known causes of eosinophilic lung disease (especially exposure to drug susceptible to induce pulmonary eosinophilia).

Idiopathic acute eosinophilic pneumonia

1. Acute onset with febrile respiratory manifestations (≤ 1 mo, and especially ≤ 7 d duration before medical examination).
2. Bilateral diffuse infiltrates on imaging.
3. Pao_2 on room air ≤ 60 mm Hg (8 kPa), or $Pao_2/Fio_2 \leq 300$ mm Hg (40 kPa), or oxygen saturation on room air $< 90\%$.
4. Lung eosinophilia, with $\geq 25\%$ eosinophils at BAL differential cell count (or eosinophilic pneumonia at lung biopsy when done).
5. Absence of determined cause of acute eosinophilic pneumonia (including infection or exposure to drugs known to induce pulmonary eosinophilia). Recent onset of tobacco smoking or exposure to inhaled dusts may be present.



Pneumopathie aigue/chroniques à PNE

	AEP	CEP
Duration at presentation	Usually less than 2 weeks	Usually more than 2 weeks
History of asthma	Not associated	Frequent
Smoking history	Smokers at increased risk, especially recent smokers	Not associated
Sex ratio (male/female)	Near 1:1 (slightly more males)	1:2
Blood eosinophilia > $1,000/\text{mm}^3$	Unusual	Usual
PaO ₂ /FIO ₂	Usually < 300 mmHg	Usually > 300 mmHg
Imaging	Diffuse alveolointerstitial pattern, usual bilateral pleural effusion	Patchy alveolar pattern, unusual pleural effusion
Recurrence after glucocorticoid therapy weaning	Rare	Frequent up to 50%



Conclusion

- ✓ **Toujours pratiquer un LBA, car**
 - ✗ Le LBA peut être non éosinophilique malgré la présence d'une éosinophilie sanguine
 - ✗ Il existe des éosinophilies pulmonaires sans éosinophilie sanguine
 - ✗ L'éosinophilie périphérique ne représente pas « la réalité pulmonaire » car elle est souvent très inférieure à l'éosinophilie tissulaire.
- ✓ **Un poumon n'est « éosinophile » que si l'éosinophile est la population majoritaire sur le LBA (hors macrophage)**
 - ✗ Sinon = formule panachée: POC, pathologie respiratoire chez un asthmatique....
- ✓ **Toujours faire un « bilan systémique de SHE » (origine et retentissement extra-respiratoire de l'éosinophilie)**
- ✓ **Une atteinte bronchique ... n'est pas forcément une GEPA**
- ✓ **Penser à l'EP**

Remerciements

avis.cereo@gmail.com
jean-emmanuel.kahn@aphp.fr
guillaume.lefevre@chru-lille.fr
m.groh@hopital-foch.com



CEREO

- **Annecy:** Dr Morati-Hafsaoui, Dr Alice Berezne
- **Bordeaux:** Pr Viallard
- **Foch-Surenes:** Dr JE Kahn, Dr M Groh, Dr F Ackermann
- **Lille:** Dr G Lefevre, Dr N Etienne, Pr Staumont Salle, Dr Terriou, Pr Launay, Pr Hatron, Pr Hashulla, Morschhauser,
- **Marseille:** Pr Schleinitz, Dr Ebbo
- **Nantes:** Pr Hamidou, Dr A Neel
- **Strasbourg:** Pr Martin
- Lyon: Pr Salles, Dr Khouatra, Pr Ninet, Pr Seve, Pr Cordier
- 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