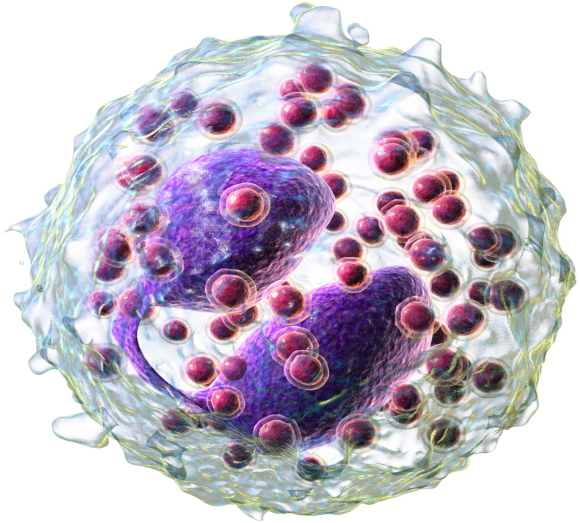
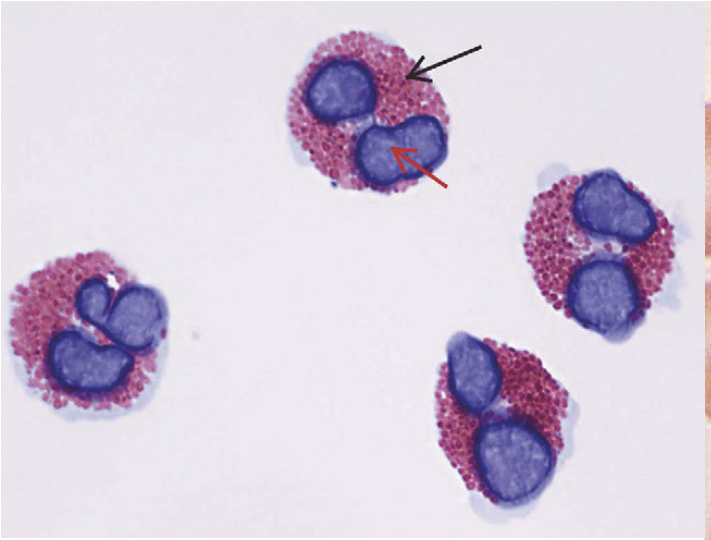
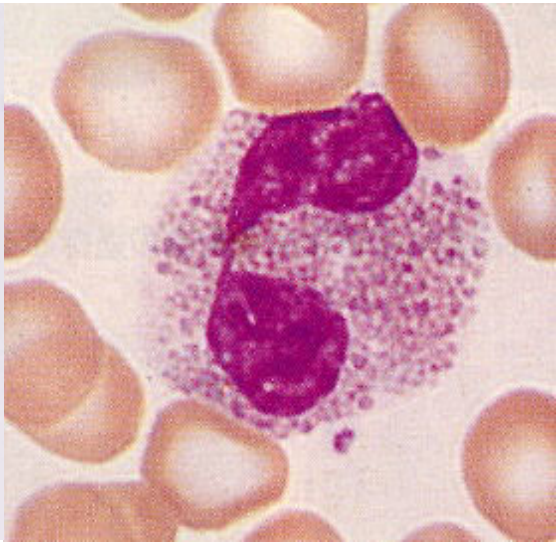
EVOLUTION DU CONCEPT DE MALADIES A EOSINOPHILES

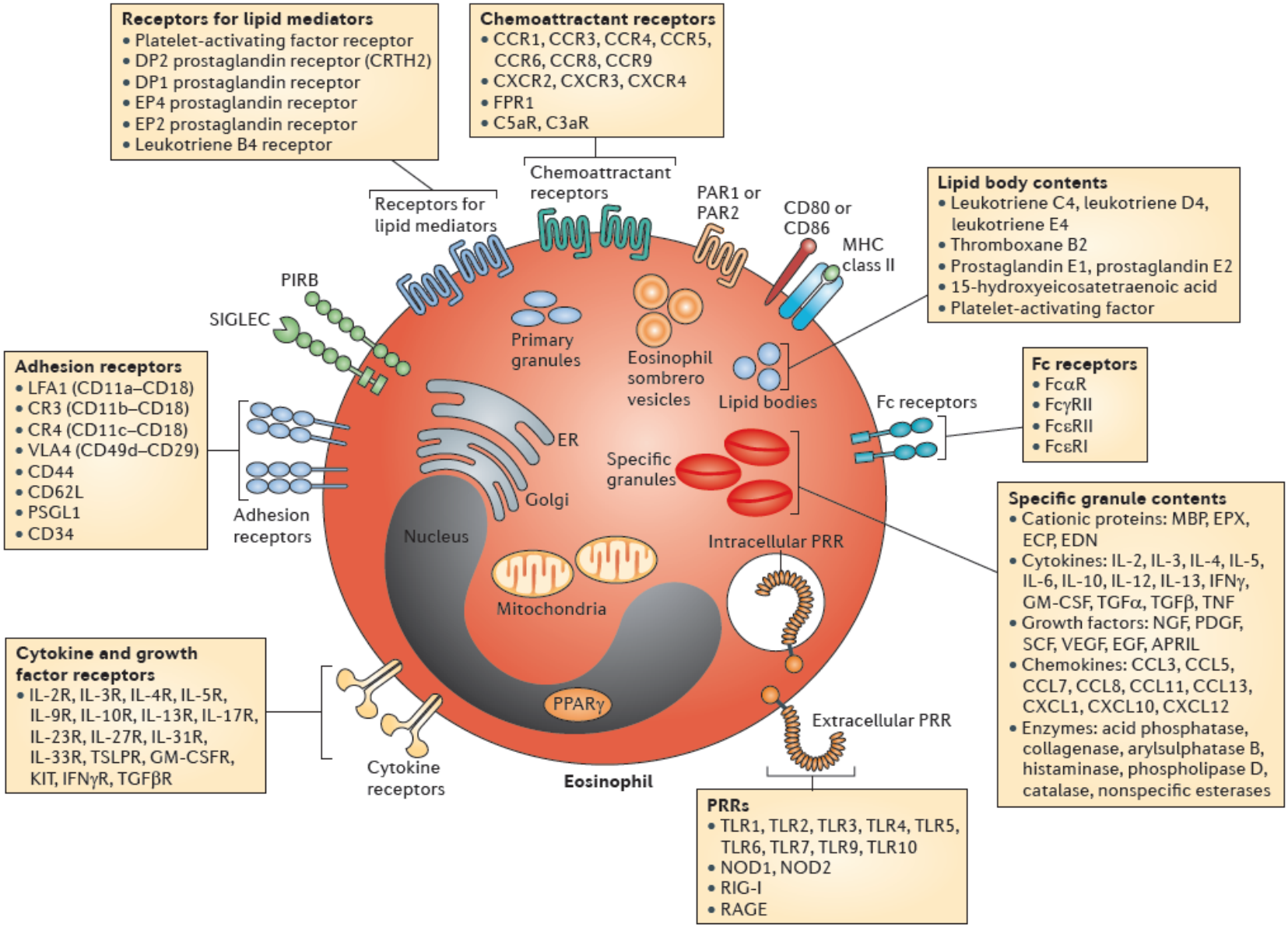
Jean Emmanuel KAHN
Médecine Interne, Hôpital Ambroise Paré
Université Versailles-Saint Quentin en Yvelines, France
CEREO: Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques





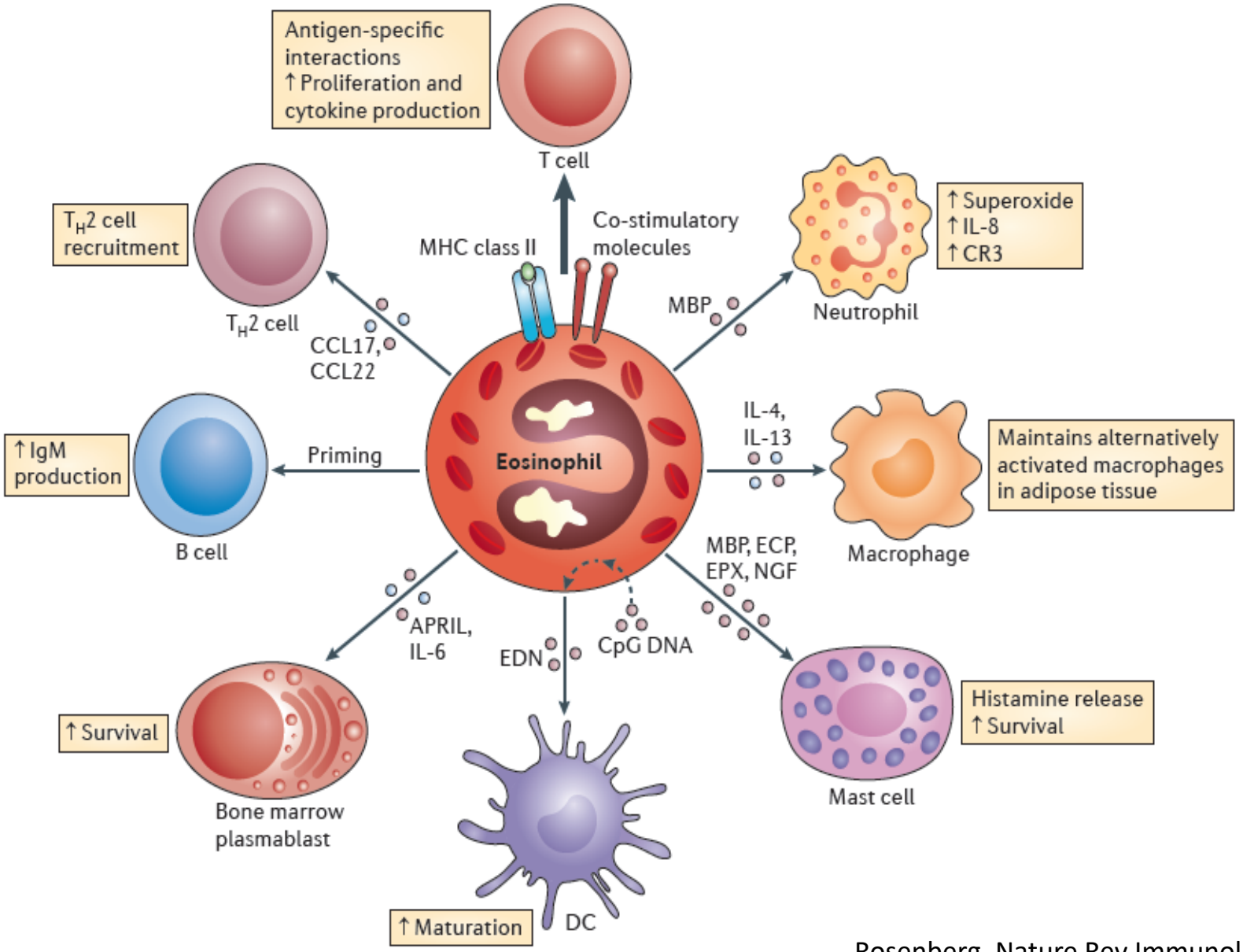


A QUOI SERT DONC UN EOSINOPHILE ?



Rosenberg, Nature Rev Immunol 2013

A QUOI SERT DONC UN EOSINOPHILE ?



Rosenberg, Nature Rev Immunol 2013

ET POURTANT….

Allergy EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

EAACI

Allergy

REVIEW ARTICLE

The consequences of not having eosinophils

G. J. Gleich[1], A. D. Klion[2], J. J. Lee[3] & P. F. Weller[4]

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

…… AUCUNE CHEZ L'HOMME ET LA SOURIS

EFFET ANTIPARASITAIRES DES EOSINOPHILES : UN MYTHE ?

Organism	Results
Cestodes	
Mesocestoides corti	–
Trematode	
Fasciola sp.	–
Schistosoma sp.	–
Nematodes	
Angiostrongylus sp.	+
Heligmosomoides polygyrus	–
Brugia sp.	+
Nippostrongylus sp.	±
Onchocerca sp.	–
Strongyloides sp.	+
Toxocara sp.	–
Trichinella sp.	±
Trichuris sp.	–

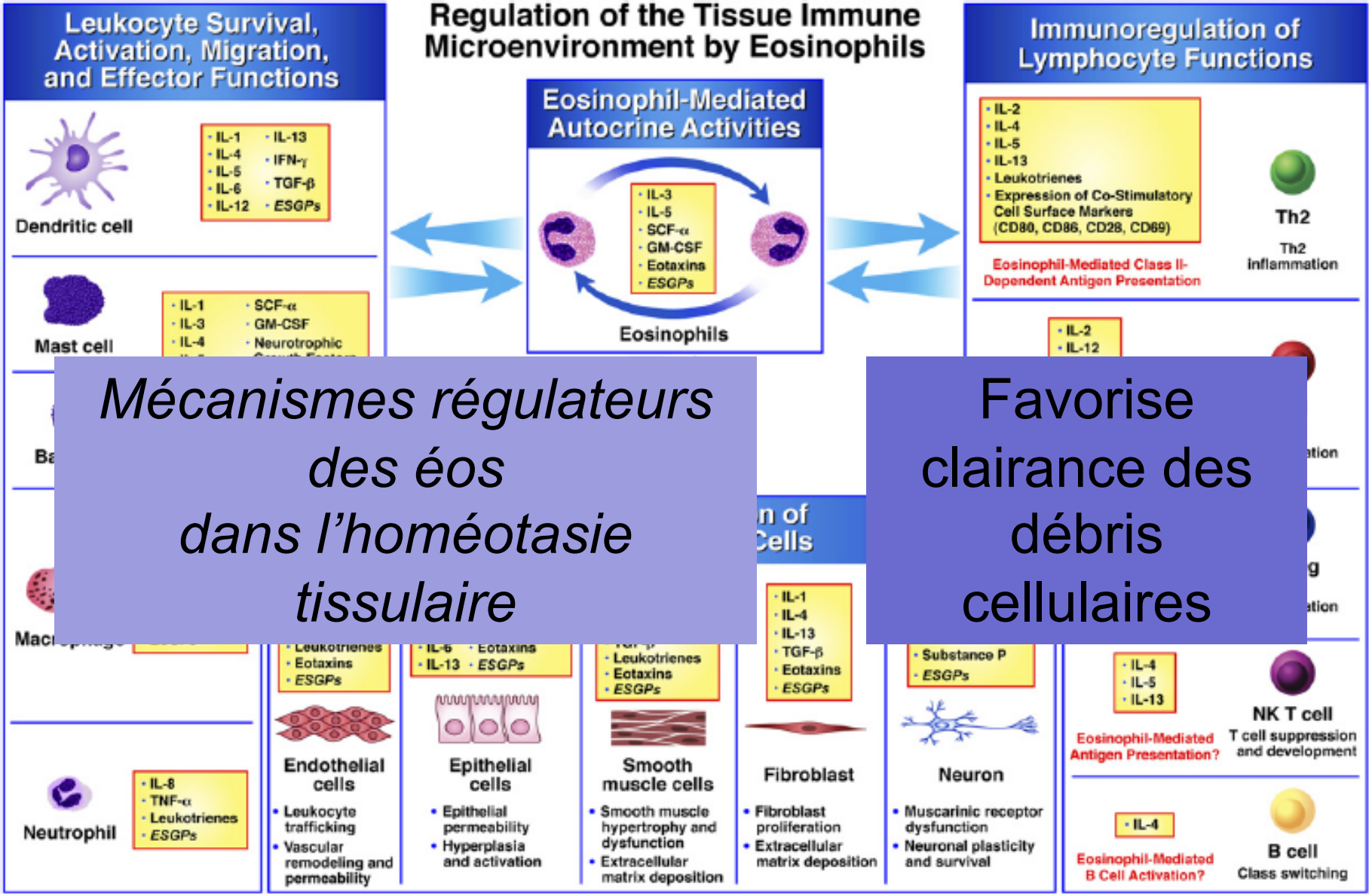
–, Eosinophils shown to play no role; +, eosinophils shown to provide host defense; ±, conflicting information in the literature.

ET LE COMBLE…

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



Mécanismes régulateurs des éos dans l'homéotasie tissulaire

Favorise clairance des débris cellulaires

FIG 1. Molecular and cellular pathways by which eosinophils potentially modulate the local tissue immune microenvironment.

Jacobsen JACI 2007

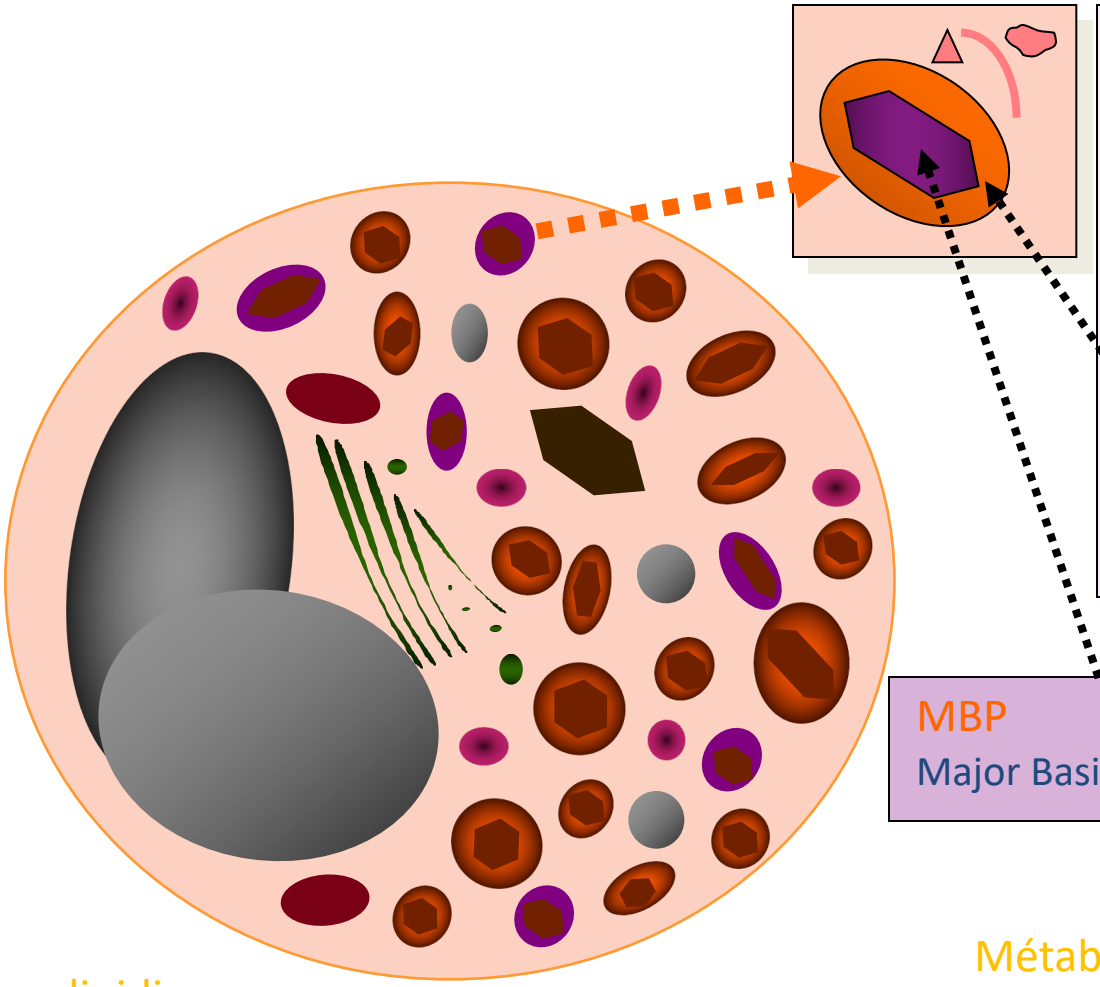
CET INDIVIDU EST DANGEREUX…SOUVENT

Propriétés

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

TOXICITE POTENTIELLE DES PNE,

QUELQUE SOIT LA CAUSE



Granules spécifiques

ECP
Eosinophil Cationic Protein

EDN
Eosinophil Derived Neurotoxin

EPO
Eosinophil Peroxydase

ENZYMES
Collagenase, βglycuronidase

MBP
Major Basic Protein

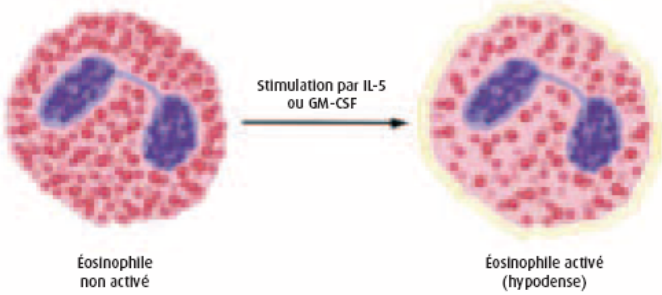
Enzymes
Lysophosphates
Phosphalipase D
Aryl-sulfatase
Histaminase
Catalase
Phosphatase acide
Estérases
non spécifiques
Hexosaminidase

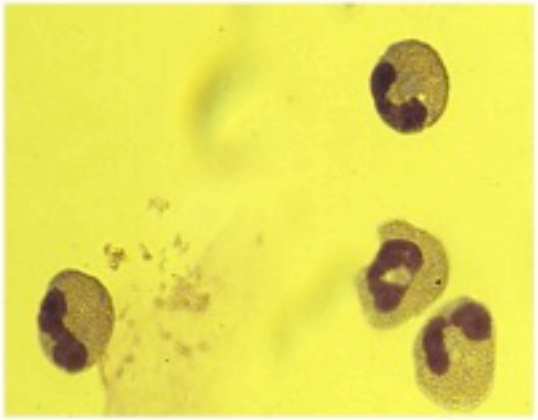
Métabolisme oxydatif
O2-; H2O2 ; O2.-

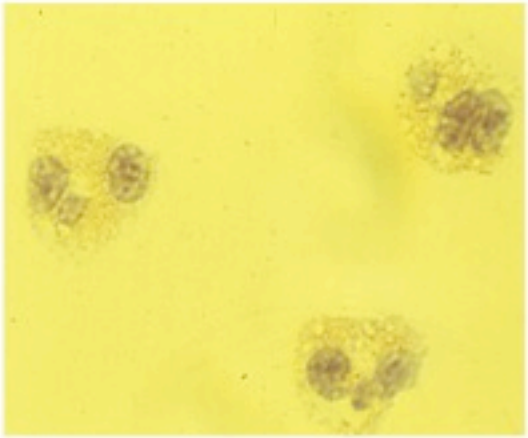
Médiateurs lipidiques
(LCT4, PAF, 15 HETE, PGE1, PGE2, Thromboxane B2)

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

SYNDROME DE DEGRANULATION DES EOSINOPHILES ?

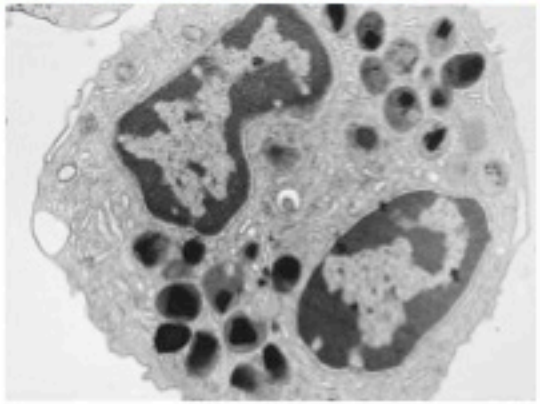


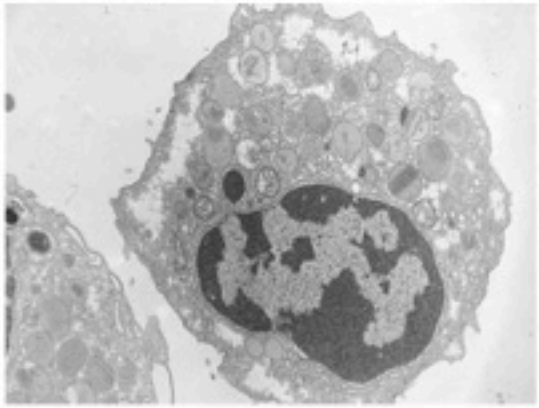




DEGRANULATION

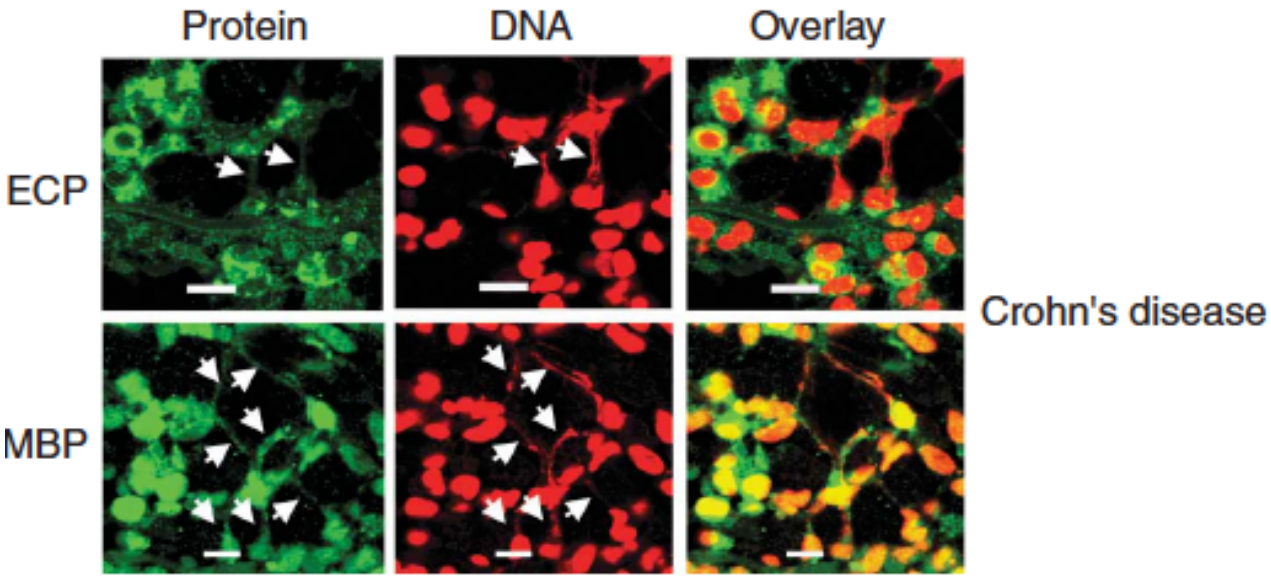
- Cytotoxicité
- Thrombose
- Vascularite



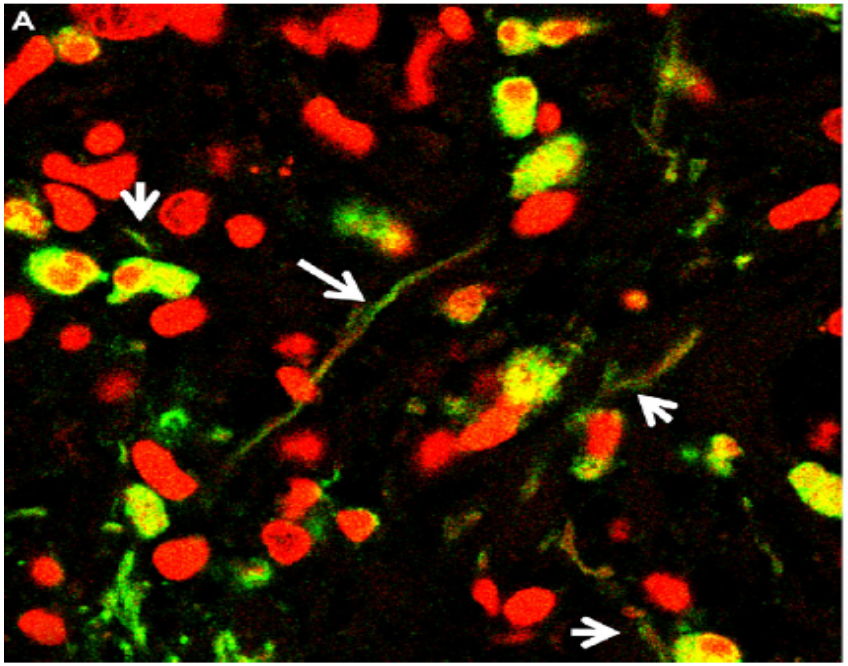


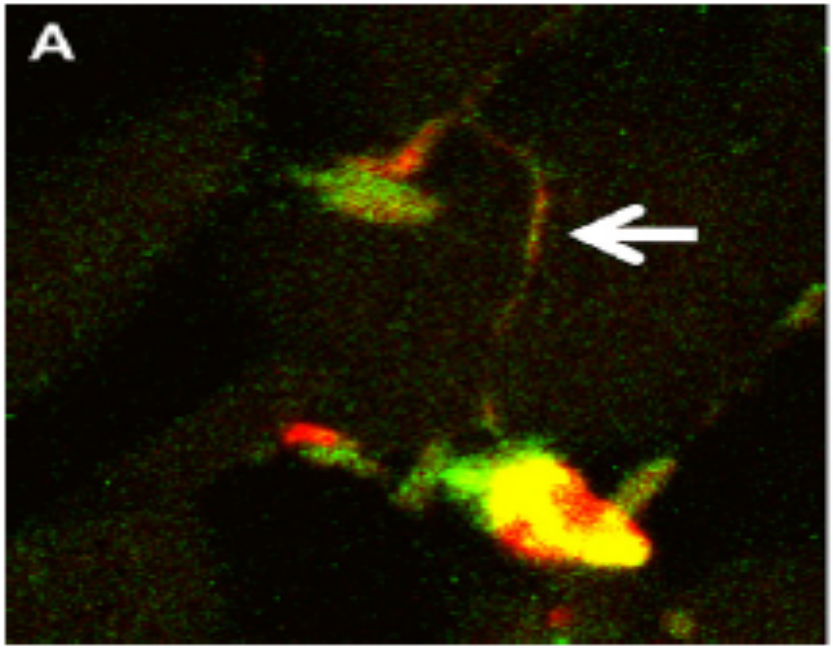
induction TTT

EOSINOPHILS EXTRACELLULAR TRAPS: l' EETose

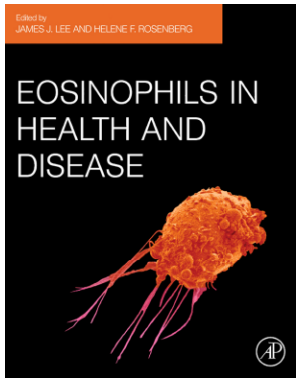


Youssef, Nature Med 2008
Simon D, JACI 2010





NOUVELLES FONCTIONS DES EOSINOPHILES



Chapter 12

Eosinophil-Mediated Tissue Remodeling and Fibrosis

EOSINOPHILS—HELPFUL OR HARMFUL?
GUILTY BY ASSOCIATION

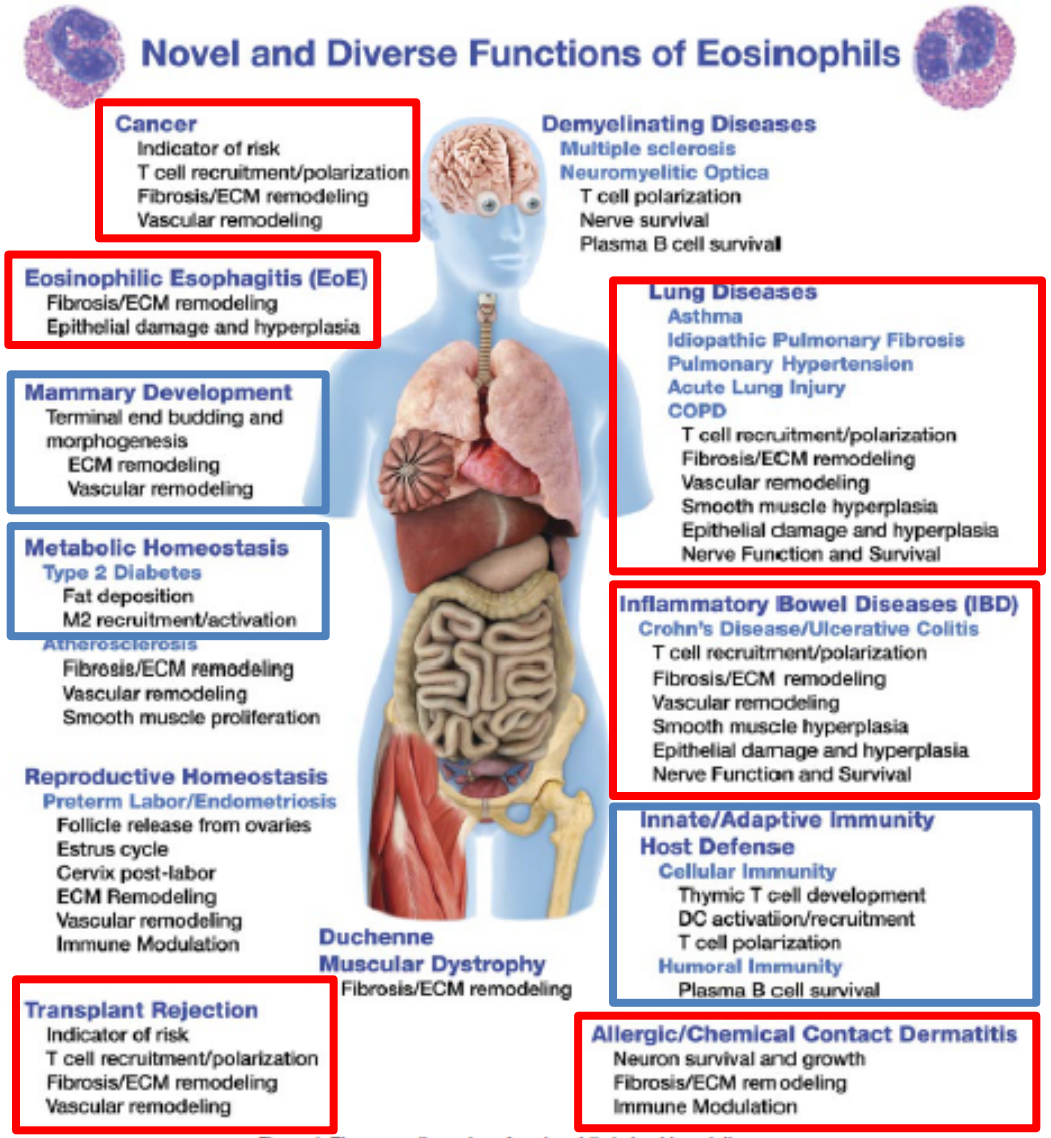
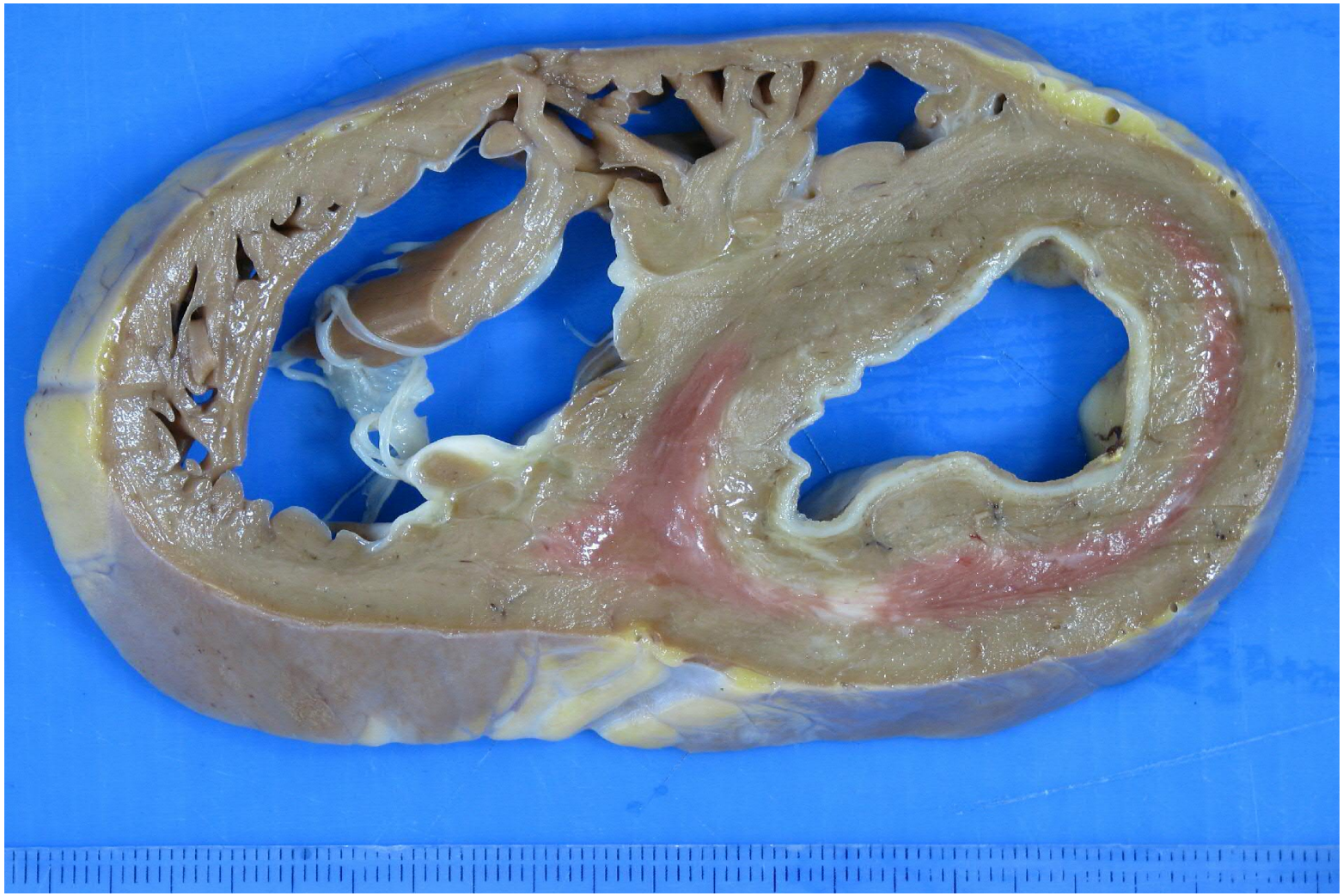


Figure 1. The expanding roles of eosinophils in health and disease.

EOSINOPHILES ET FIBROSE



DANS LES SHE

EOSINOPHILES ET FIBROSE

Présence d'infiltrats à Eo et/ou dépôts protéines cationiques dans des pathologies inflammatoires et fibrosantes :

- **Pulmonaires:**
  - **Asthme**
  - **Fibrose pulmonaire idiopathique**
  - **Modèle bléomycine**
- **Hépato-dig:**
  - **Oesophagite à éosinophiles**
  - **Iléite de Crohn**
  - **Fibrose hépatique**
- **Cutanées:**
  - **Fasciite de Schulman**
- **Systémiques:**
  - **Sd hyperéosinophilique**
  - **Syndrome hyperIgG4**
  - ***Sclérodermie systémique***
  - ***GVHDc***

EOSINOPHILES ET CANCER

▶ Chez l'Homme

Au cours de nombreux cancers,

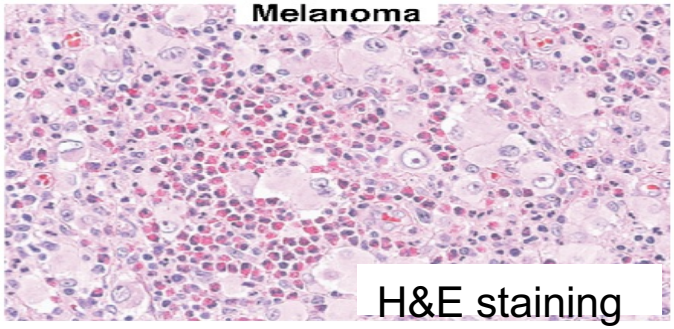
Chez certains patients,

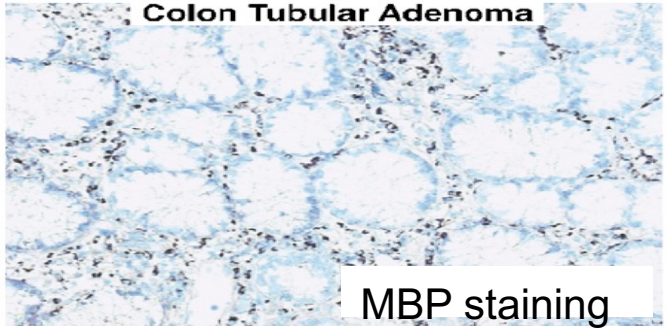
Infiltrat péri-tumoral d'éosinophiles

TATE =
Tumour **A**ssociated **T**issue **E**osinophilia

Lotfi et al. J Immunother 2006

▶ **Biopsies** : éosinophiles recrutés en amas et dégranulés





▶ **TATE : signification pronostique toujours controversé**

Head & neck
Gastric
Colorectal
Bladder… → BON PRONOSTIC

OSCC
Hodgkin → MAUVAIS PRONOSTIC

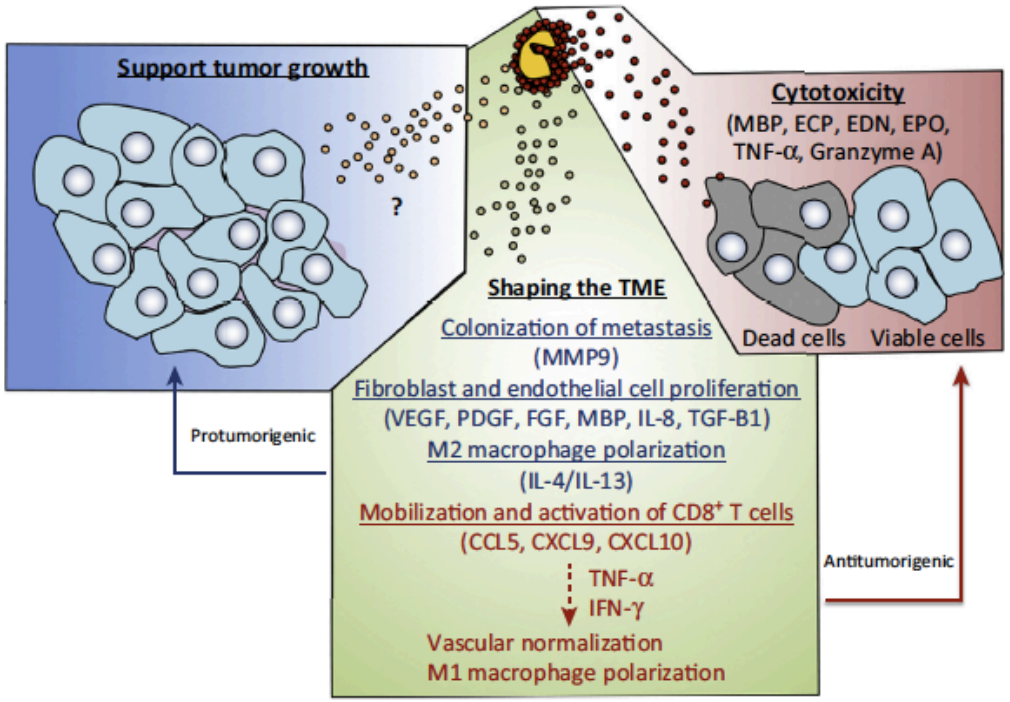
EOSINOPHILES ET CANCER

NATURE IMMUNOLOGY VOLUME 16 NUMBER 6 JUNE 2015

Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8+ T cells

Rafael Carretero[1], Ibrahim M Sektioglu[1], Natalio Garbi[1,4], Oscar C Salgado[1], Philipp Beckhove[2,3] & Günter J Hämmerling[1]

Pleotropic and Opposing Roles for Eosinophils in the Tumor Microenvironment



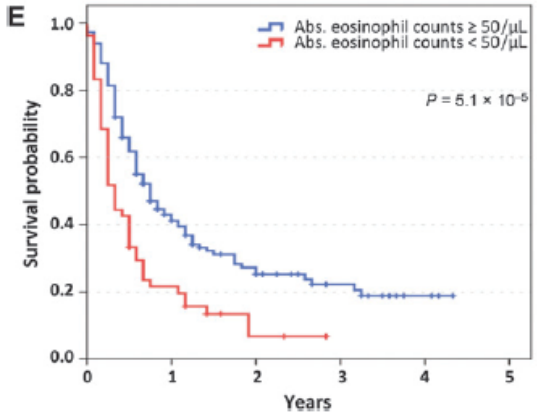
Trends in Cancer

EOSINOPHILES ET INHIBITEURS DU CHECK-POINT

Personalized Medicine and Imaging

Clinical Cancer Research

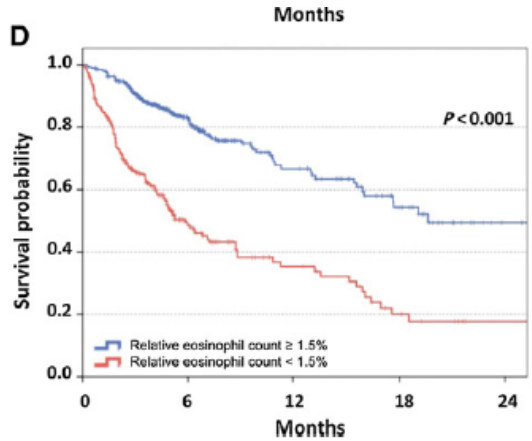
Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab



Personalized Medicine and Imaging

Clinical Cancer Research

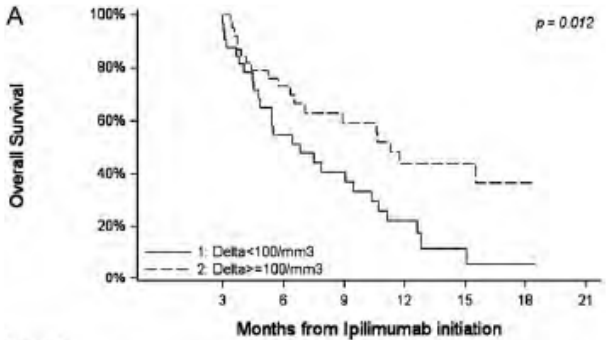
Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab



Annals of Oncology 24: 1697–1703, 2013
doi:10.1093/annonc/mdt027
Published online 24 February 2013

Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: an early increase in lymphocyte and eosinophil counts is associated with improved survival

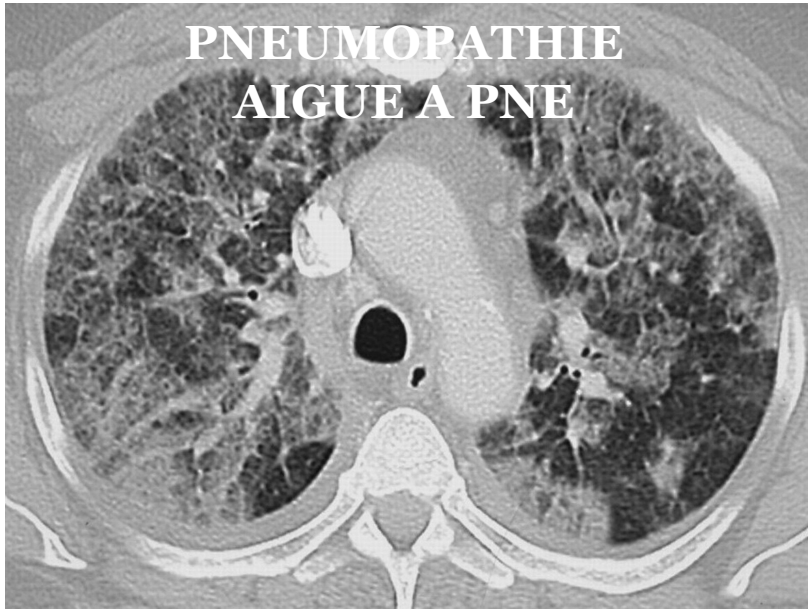
J. Delyon[1*], C. Mateus[1], D. Lefeuvre[2], E. Lanoy[2], L. Zitvogel[3,4,5], N. Chaput[4], S. Roy[1], A. M. M. Eggermont[6], E. Routier[1] & C. Robert[1,7]

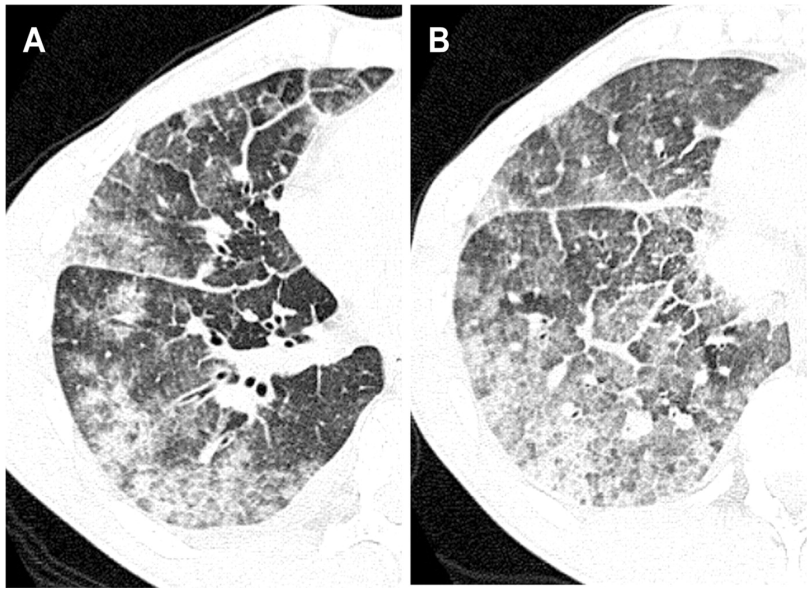


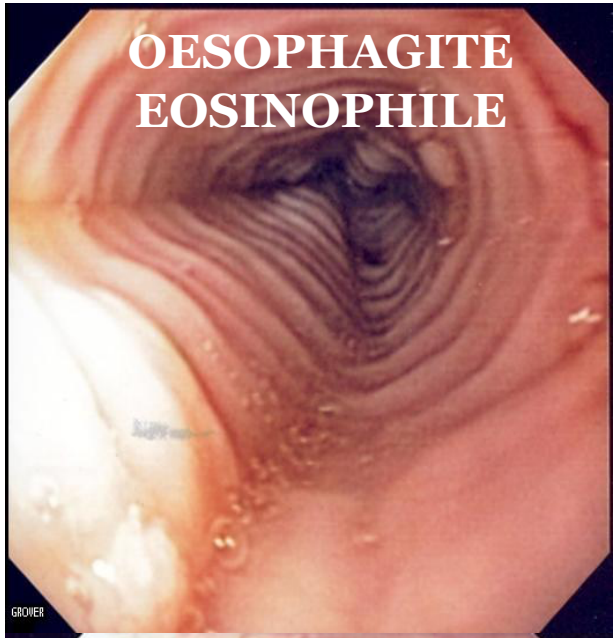
QUELS MARQUEURS DE TOXICITE D'UN EOSINOPHILE

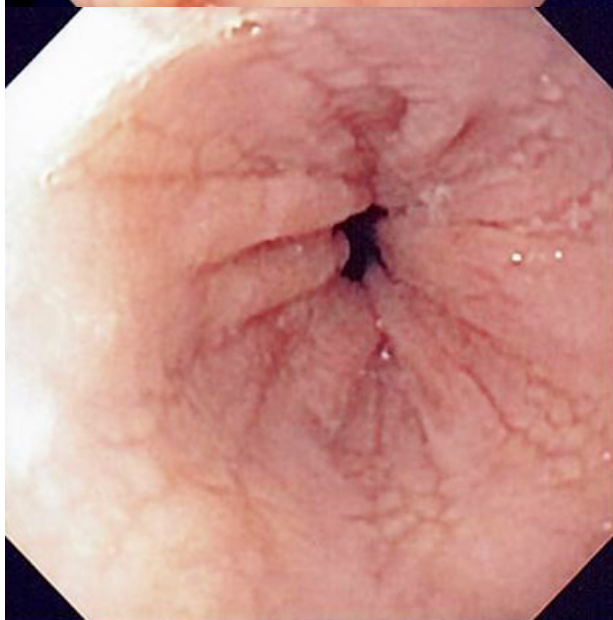
- Nombre d'éosinophile ?
- Dosages des protéines cationiques ?
- Dosages de marqueurs sériques Th2: TARC, IL25-IL33, eotaxine, IL5 ?
- Marqueurs Mbaires d'activation (FACS) ?
- L'éosinophilie tissulaire+++

EOSINOPHILIE TISSULAIRE « SANS » HE SANGUINE

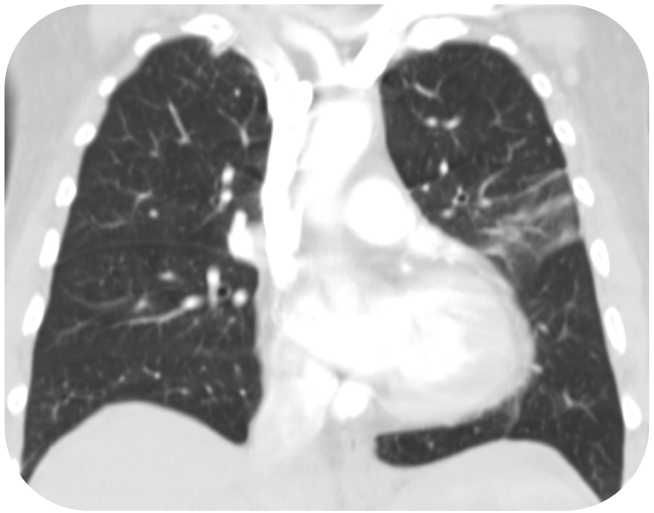




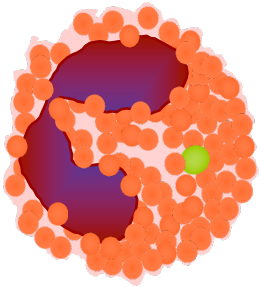


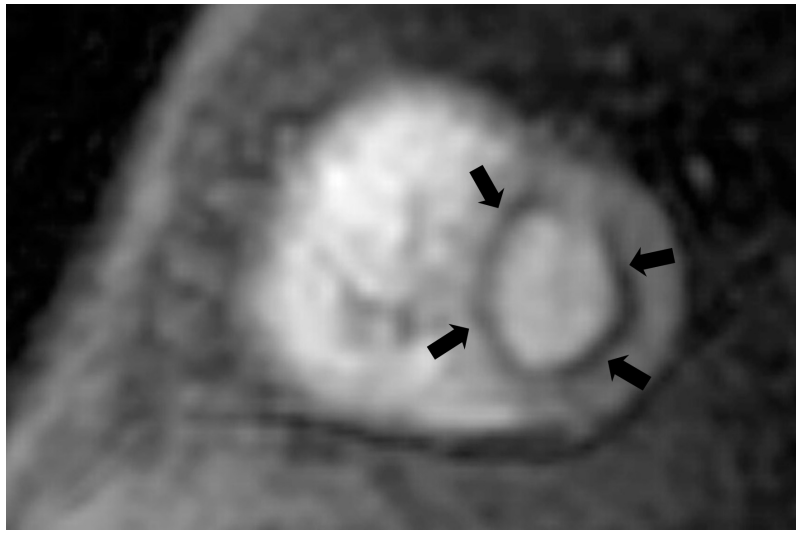


MYSTERE DE LA DOMICILIATION TISSULAIRE DES PNE ?



Eosino FP+





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 ….

AUCUN LIEN ENTRE L'IMPORTANCE

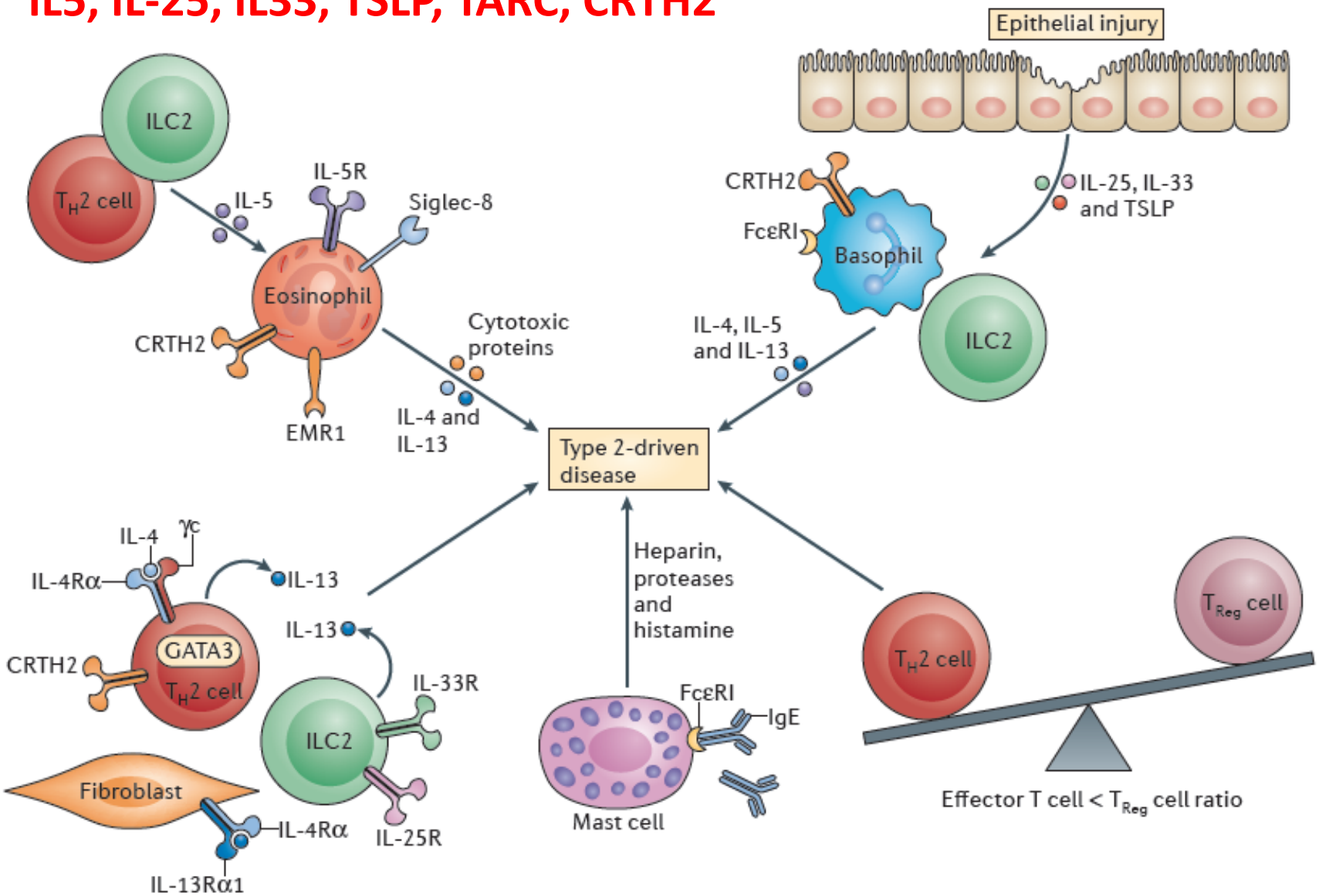
DE L'HYPEREOSINOPHILIE

SANGUINE

ET LE RETENTISSEMENT VISCERAL

LES ÉOSINOPHILES : PARTIE VISIBLE DE MALADIES Th2 ?

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



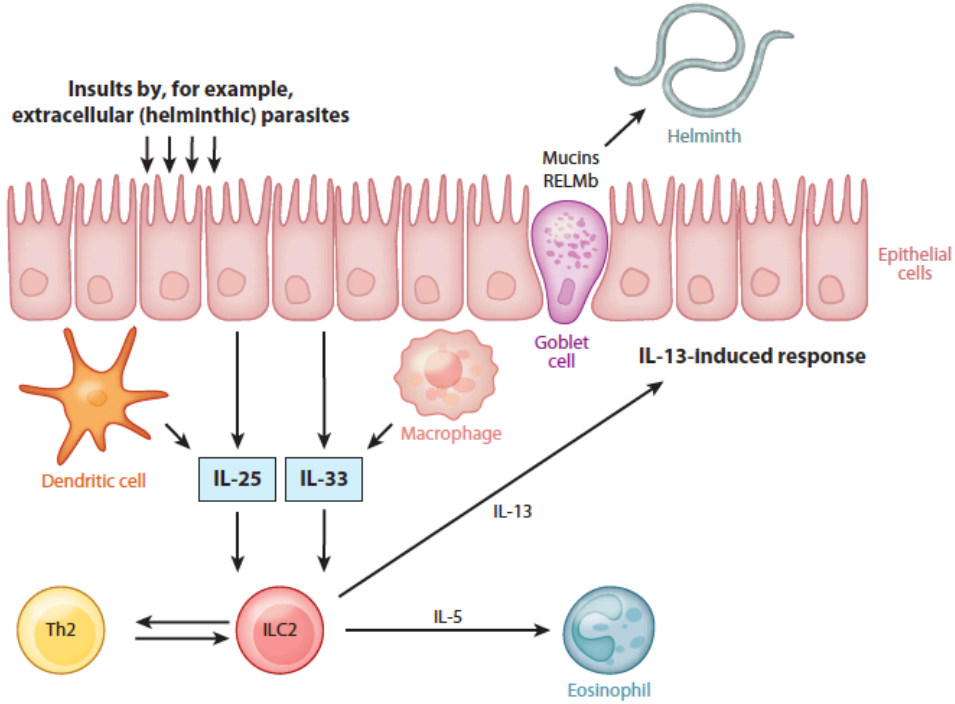
Une piste : les ILC2 ?

LETTER

doi:10.1038/nature12526

Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis

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



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++

ILC2, cellules professionnelles productrices d'IL-5, contrôle l'homéostasie des éosinophiles et leur accumulation tissulaire

HE CHRONIQUE: DÉFINITION(S)

ENTITES	DEFINITIONS
Eosinophilie sanguine	PNE > 0,5 G/L-500/mm^3
Hyperéosinophilie	PNE > 1,5 G/L- 1 500/mm^3 X 2 a 1 mois d'intervalle OU Eosinophilie tissulaire - Eosinophilie jugée anormale par un pathologiste - Eosinophilie medullaire > 20% - Dépots de protéines cationiques en IHC
Syndrome hyperéosinophilique	Hyperéosinophilie ET Atteinte d'organe LIE aux éossinophiles Exclusion d'autres maladies responsables de l'atteinte d'organe
Maladies à éosinophiles restreintes à un organe	Hyperéosinophilie ET Atteinte mono-organe liée aux éosinophiles

Valent, JACI 2012

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

Valent, JACI 2012

POURQUOI LE CONCEPT DE SHE - MALADIE A EOSINOPHILES

DES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES PRECIS

- Dysfonctions lymphocytaires T produisant de l'IL-5
- Pathologies clonales des eosinophiles: leucémies chroniques à éosinophiles
- Autres: ILC2

DES TRAITEMENTS SPECIFIQUES

- Corticothérapie générale
- IFNα
- Hydroxyurée
- Ciclosporine
- **Anti IL-5**
- **Imatinib**

DES COMPLICATIONS POTENTIELLEMENT GRAVES

- Atteintes d'organes liés aux PNE
- Evolution vers leucémie ou lymphome

CONCLUSIONS

- Une maladies à éosinophiles, même évocatrice de « SHE », impose la recherche d'une cause sous-jacente: le **SHE « réactionnel »**
- La démarche diagnostique est souvent commune à la plupart de ces maladies
- Beaucoup d'entre elles pourraient partager des **mécanismes physiopathologiques communs** encore inconnu
- Le PNE a un rôle toxique effecteur final direct justifiant un ciblage thérapeutique …. faute de mieux ⇒ **implications thérapeutiques peuvent être transposables** : les anti IL-5