



**HAL**  
open science

## Aspects diagnostiques de l'hyperéosinophilie pédiatrique : analyse d'une série de patients de deux centres pédiatriques parisiens

Danyel Lee

► **To cite this version:**

Danyel Lee. Aspects diagnostiques de l'hyperéosinophilie pédiatrique : analyse d'une série de patients de deux centres pédiatriques parisiens. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03643494

**HAL Id: dumas-03643494**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03643494v1>**

Submitted on 15 Apr 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

**UNIVERSITÉ DE PARIS**

Faculté de Santé

**UFR de Médecine**

**Année 2020**

**N° 111**

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

Présentée et soutenue publiquement le : 05 octobre 2020

Par

**Danyel LEE**

**Aspects diagnostiques de l'hyperéosinophilie pédiatrique :  
analyse d'une série de patients de deux centres pédiatriques  
parisiens**

Dirigée par M. le Professeur Arnaud Petit

JURY

M. le Professeur Guy Leverger	Président
Mme la Professeure Despina Moshous	Membre du jury
M. le Professeur Pierre Quartier-Dit-Maire	Membre du jury
Mme la Docteure Flore Amat	Membre du jury
M. le Docteur Wadih Abou Chahla	Membre du jury
M. le Professeur Arnaud Petit	Directeur

## Remerciements

Au Professeur Arnaud Petit, mon directeur de thèse, pour m'avoir proposé ce travail et m'avoir accompagné jusqu'à son accomplissement. Un grand merci également pour tes précieux conseils qui m'ont donné de la perspective et de la confiance pour naviguer une période chargée de décisions aussi bien professionnelles que personnelles.

Au Professeur Guy Leverger, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury. Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance lors de mon stage dans votre service.

Au Professeur Despina Moshous et au Professeur Pierre Quartier-Dit-Maire, pour avoir accepté de faire partie de mon jury et m'avoir donné accès aux données des patients suivi dans leur service. Merci également d'avoir partagé vos savoirs et vos conseils pendant mon stage dans votre service, et ce toujours de bon coeur.

Au Docteur Wadih Chahla, pour avoir accepté d'évaluer mon travail en tant que membre de ce jury et pour avoir partagé volontiers son expérience et son avis dans les premières phases de conception de ce travail.

Au Docteur Flore Amat, pour avoir accepté d'être membre du jury et avoir partagé des données de ses patients.

A mes maitres d'internat qui m'ont transmis leur savoir et leur passion, et qui ont fait de moi un médecin.

A Maya, Rossana, et Apolline ; à Marion ; à Charlotte, Marwa et Quentin ; à Justine et Maud et tous mes co-internes pour votre compagnie dans les moments de joies et de réussites mais aussi le moments d'angoisses et d'échecs que nous avons partagés. Vous m'avez autant appris la médecine que nos séniors.

A Kévin, Julien et Matthieu, mes amis avec qui j'ai commencé la médecine et la science, et avec qui je partage l'ambition de « repousser les frontières de la connaissance ». A tous nos « bons moments », et à ceux à venir.

A mes parents. Umma, appa, merci pour votre confiance et votre soutien indéfectible. Merci d'avoir partagé avec moi votre amour pour la vie et de m'avoir montré l'exemple de la compassion, la persévérance et de l'amour sacrificiel.

A Sam et Solmy, mon frère et ma sœur, mes meilleurs amis, mes rivaux. Le monde me semble être un terrain de jeux et la vie exaltante quand je suis avec vous. Et malgré notre vie d'itinérant, je me sens toujours ancré grâce à vous.

A ma grande-mère, Do Ta-Yeon, qui prie pour moi tous les matins depuis ma plus tendre enfance.

## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>2</b>
<b>Table des matières</b> .....	<b>3</b>
<b>I. Introduction</b> .....	<b>5</b>
A. L'éosinophile : physiologie et physiopathologie .....	6
B. Les taux d'éosinophile physiologiques en pédiatrie.....	9
C. Nosologie des maladies à éosinophiles : la classification de ICOG-EO 2012 .....	9
D. Epidémiologie de l'hyperéosinophilie .....	12
E. Traitement.....	13
<b>II. Matériel et méthodes</b> .....	<b>15</b>
<b>III. Résultats</b> .....	<b>17</b>
A. Données démographiques et les principales caractéristiques biologiques.....	17
B. Les explorations réalisées .....	18
C. Les sous-types d'hyperéosinophilie.....	20
D. Les syndromes hyperéosinophiliques (toutes causes) .....	27
E. Traitement.....	30
F. Evolution .....	32
<b>IV. Discussion</b> .....	<b>34</b>
A. Les différents sous-types d'hyperéosinophilie.....	36
1) HE <sub>R</sub> /HES <sub>R</sub> .....	36
2) Les autres sous-types .....	40
B. Les HES et atteintes organiques .....	43
C. Les paramètres biologiques .....	44
D. Traitement et évolution.....	44
E. Conduite à tenir .....	46
F. Les problématiques inhérents à la classification actuelle .....	49
<b>V. Conclusion</b> .....	<b>50</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>51</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>55</b>
Annexe 1. Illustration schématique de l'hypothèse <i>LIAR</i> .....	55
Annexe 2.....	56

A. Liste non exhaustive des causes d'une hyperéosinophilie réactionnelle.....	56
B. Liste non exhaustive des atteintes cliniques associées à une éosinophilie médicamenteuse, et les classes/molécules typiquement attribuées .....	57
<b>Annexe 3. La classification OMS 2016 des néoplasies myéloïdes.....</b>	<b>58</b>
<b>Annexe 4. Maladies à éosinophile restreintes à un organe. ....</b>	<b>59</b>
<b>Annexe 5. Principaux déficits immunitaires primitifs associés à une hyperéosinophilie. ....</b>	<b>60</b>
<b>Annexe 6. Examens biologiques, radiologiques et fonctionnels réalisés.....</b>	<b>62</b>
<b>Annexe 7. Tableaux synthétiques .....</b>	<b>63</b>
A) Des principales données cliniques et biologiques .....	63
B) Des explorations infectiologiques et allergologiques.....	66
C) Des explorations immunologiques, hématologiques et autres.....	69
<b>Résumé .....</b>	<b>72</b>
<b>Summary.....</b>	<b>72</b>

## I. Introduction

L'éosinophilie sanguine est définie classiquement par une élévation d'éosinophile  $\geq 0.5$  G/L. Elle peut être modérée (0,5-1,5 G/L), marquée ( $> 1,5$  G/L) ou massive ( $> 5,0$  G/L). Une hyperéosinophilie est définie par une éosinophilie marquée ou massive observée au moins deux fois, à 4 semaines d'intervalle au minimum, sauf en cas d'urgence thérapeutique<sup>1</sup>.

Une hyperéosinophilie peut être observée dans de diverses conditions qu'elles soient infectieuses, allergiques, immunologiques, hématologiques, oncologiques ou encore idiopathiques. En terme de physiopathologie, elle peut être soit due à un clone malin, soit réactionnelle à une stimulation cytokinique, ou liée à un processus encore inconnu<sup>1</sup>. Outre son étiologie, une éosinophilie périphérique en elle-même peut évoluer vers une agression organique, parfois irréversible, liée à l'infiltration tissulaire des éosinophiles (e.g fibrose endo-myocardique, une atteinte neurologique centrale ou encore la thrombose). Néanmoins, elle peut tout aussi bien persister sans symptôme ni complication secondaire. Une hyperéosinophilie est alors souvent la cause d'une plus grande inquiétude qu'une éosinophilie plus modérée ou transitoire car elle suscite la crainte d'une cause plus grave ainsi qu'une complication secondaire<sup>2</sup>.

Le diagnostic différentiel d'une hyperéosinophilie est donc une tâche primordiale à laquelle peut faire face des praticiens généraux comme des spécialistes de domaines variés. L'hyperéosinophilie peut être jugée banale nécessitant plutôt une abstention thérapeutique et une surveillance simple comme elle peut être une urgence vitale ou l'expression d'une maladie grave sous-jacente nécessitant un traitement spécifique. Le processus diagnostique est d'autant plus complexe car il faut jauger entre les examens qui sont nécessaires et ceux qui sont excessifs (examens coûteux, invasifs, répétés)<sup>2,3</sup>.

Or, il existe peu de données sur l'hyperéosinophilie pédiatrique, et les données et les recommandations sont pour la plupart extrapolées des patients adultes<sup>4,5,6</sup>. L'objectif de ce travail est de décrire et d'analyser une série pédiatrique pour mieux exposer les caractéristiques cliniques des présentations pédiatriques d'hyperéosinophilie et pour proposer une conduite à tenir diagnostique à spécificité pédiatrique.

## A. L'éosinophile : physiologie et physiopathologie<sup>7,8,9,10,11</sup>

Les éosinophiles sont des leucocytes dont la coloration rosée à l'hématoxyline et éosine est liée à l'avidité à l'éosine de ses granules cytoplasmiques.

Elle est produite dans la moelle osseuse à partir d'un progéniteur qu'elle partage avec les basophiles. Sa différenciation vers la lignée éosinophilique se fait sous l'influence principalement de trois cytokines : l'interleukine 3 (IL-3), l'interleukine 5 (IL-5) et la GM-CSF (*granulocyte-monocyte colony stimulating factor*).

Arriver à sa différenciation terminale, l'éosinophile rentre dans la circulation sanguine sous l'influence de l'IL-5. Il peut y rester jusqu'à 24 heures mais souvent il atteindra rapidement sa destination finale sous l'influence des chimiokines non-spécifiques et spécifiques (l'éotaxine 1, 2 et 3). Il utilisera les mécanismes communs aux leucocytes pour sortir de la circulation sanguine vers le tissu – le *rolling* (décélération), l'adhésion à l'endothélium, puis la diapédèse.

Une fois dans le tissu, l'éosinophile peut y survivre pendant quelques jours, une durée qui peut être prolongée jusqu'à quelques semaines sous l'influence de certaines cytokines favorisant sa survie – notamment l'IL-5.

Certains tissus sont riches en éosinophiles en dehors de tout contexte pathologique, tels que le tube digestif (sauf l'œsophage), le thymus, l'utérus, les glandes mammaires, et la moelle osseuse. Mais l'éosinophile peut s'infiltrer dans n'importe quel tissu/organe, comme cela a pu être observé dans de nombreuses pathologies.

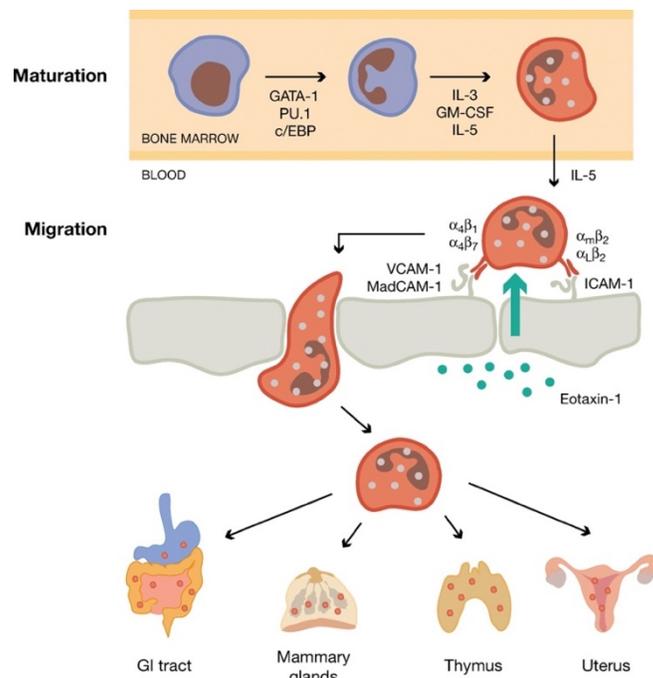


Figure 1. Maturation et migration tissulaire des éosinophiles. Issue de Rothenberg et al. (11)

Le rôle précis des éosinophiles dans la physiologie et dans la physiopathologie est un sujet qui fait encore controverse.

Son rôle de cellule effectrice dans l'immunité innée est un des mieux et de plus anciennement connu. Classiquement, ceci concerne la défense contre les parasites. En effet, ses granules cytoplasmiques (au nombre d'environ 200 par éosinophile) contiennent un vaste nombre de substances dont certaines très spécifiques aux éosinophiles ayant des propriétés cytotoxiques (i.e. eosinophil cationic protein (ECP), major basic protein (MBP) et eosinophil-derived neurotoxin (EDN)) ou catalysant des réactions productrices des radicaux libres oxygénés (i.e. eosinophil peroxydase (EPO)).

Mais ses actions sont plus larges qu'initialement suspecter. D'abord dans la défense contre les microbes, les éosinophiles ont montré qu'ils étaient dotés de capacités anti-fongique, anti-bactérienne et même antivirale. Les mécanismes employés sont aussi divers. Outre la dégranulation, les éosinophiles ont des récepteurs au complément et à la fraction Fc des immunoglobulines, sont capables de phagocytose, la EETose (eosinophil extracellular traps)\*, et de produire des granules qui restent intact après leur sortie dans le milieu extra-cellulaire tout en continuant à libérer des substances immuno-modulatrices. Même la dégranulation s'avère être un phénomène contrôlé avec un relargage modulable sur plusieurs étapes (« *piecemeal degranulation* »). Les éosinophiles sont couverts de PPR (*pattern recognition receptors*) reconnaissant aussi bien les PAMPs (*pathogen associated molecular patterns*) que les DAMPs (*damage-associated molecular patterns*), témoignant de leur participation non seulement à la défense anti-microbienne mais aussi à l'homéostasie tissulaire.

Les éosinophiles participent à l'immunorégulation. Ce rôle était déjà suspecté et démontré à un certain degré dans les réactions allergiques IgE-médiées – encore un rôle « classique » des éosinophiles. Mais l'impact des éosinophiles sur l'immunorégulation va de l'inflammation locale jusqu'à l'activation de l'immunité adaptative. Les éosinophiles sont capables de sécréter de nombreuses cytokines et chimiokines et aussi d'y répondre grâce aux différents récepteurs à la surface cellulaire. Ainsi, elles peuvent sécréter des substances pro-inflammatoires mais aussi anti-inflammatoires, et rentrer dans une communication bi-directionnelle qu'elle soit inter-éosinophilique (une action autocrine par l'eotaxine, IL-5 et GM-CSF) ou avec d'autres cellules immunitaires comme les lymphocytes T et B, les cellules dendritiques, les macrophages et les mastocytes. De plus, les éosinophiles ont des propriétés de cellules présentatrices d'antigène vis-à-vis des lymphocytes T, pouvant influencer leur

---

\* EETose : Processus ressemblant la NETose (Neutrophil extracellular traps) des neutrophiles. L'éosinophile libère des filaments extracellulaires de chromatine couvert par des protéines principalement d'origine granulaire produisant ainsi un « filet ». Décrite initialement comme un nouveau programme de mort cellulaire, ces pièges d'ADN ont des propriétés anti-infectieuses mais peuvent aussi être pathogéniques.

différenciation vers une forme TH1 ou TH2 par le biais de l'IL-4 et l'IL-13, mais aussi des lymphocytes B dans leur priming pour la production d'IgM.

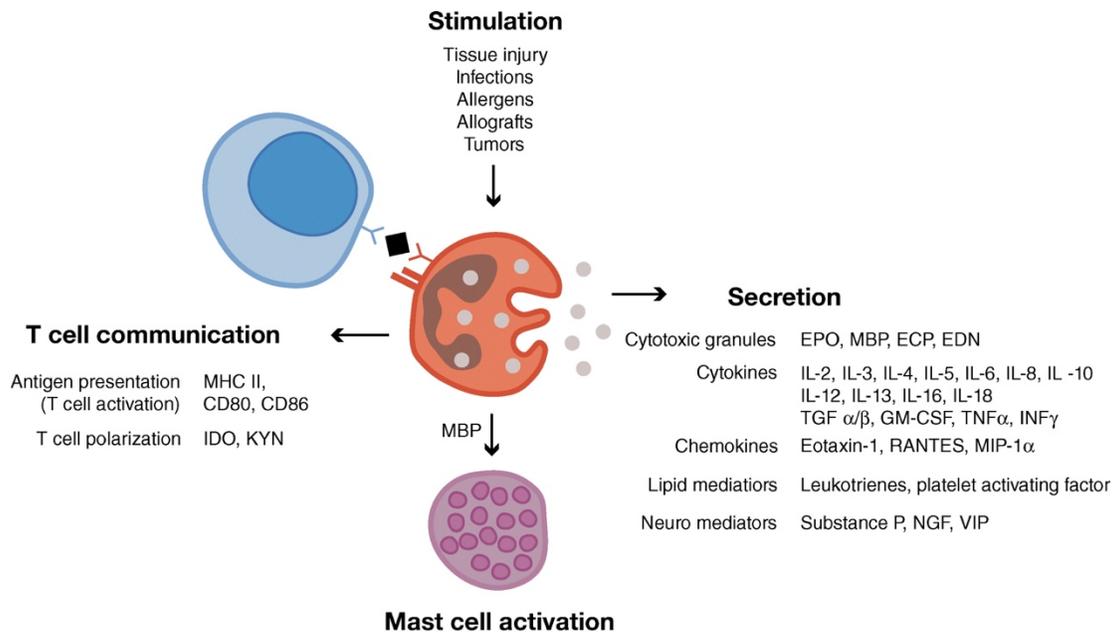


Figure 2. Illustration schématique d'un éosinophile et ses effets multiples. Issue de Rothenberg et al. (11)

Par ailleurs, d'autres rôles nouveaux sont attribués aux éosinophiles comme la surveillance des cellules malignes et la réparation et remodelage tissulaire.

Le caractère néfaste attribué aux éosinophiles dans les maladies à éosinophiles était argumenté surtout par leur concentration importante tissulaire et/ou sanguine dans ces maladies et la toxicité des substances éosinophiliques. Ces propos deviennent alors beaucoup plus nuancés devant les avancées dans la caractérisation de la composition et des propriétés de l'éosinophile. La causalité directe entre les éosinophiles et les lésions tissulaires observées ont toujours été difficiles à démontrer. L'expérience avec les traitements anti-IL-5 ont montré de nouveau que l'implication exacte des éosinophiles dans ces pathologies nous échappe encore. En effet, malgré une éosinopénie quasi-complète induite par ces traitements, la réponse clinique n'est pas toujours présente ni proportionnelle à la réponse hématologique. Il devient alors plus difficile de savoir si l'éosinophile est un propagateur de la pathologie ou au contraire un acteur dans l'atténuation de la réaction inflammatoire, ou encore un observateur innocent.

Récemment une nouvelle hypothèse sur le rôle de l'éosinophile dans la physiologie et la maladie a été proposée en prenant en compte les découvertes récentes. Selon cette hypothèse appelée « LIAR » pour *Local Immunity And/or Remodeling/Repair* (Annexe 1)<sup>10</sup>, les éosinophiles

feraient partie d'un mécanisme de réponse de l'hôte dans le maintien de l'homéostasie tissulaire. L'accumulation des éosinophiles se ferait dans des tissus de haut renouvellement tissulaire (un taux de mortalité élevée accompagnée d'une prolifération cellulaire importante) ou de haute activité des cellules souches locales, où le microenvironnement serait favorable (certaines réponses immunitaires et/ou signaux de réparation ou remodelage tissulaire). Outre, leur rôle de réparation et de remodelage, les éosinophiles participeraient à la réponse immune locale, en adaptant ses activités au microenvironnement dans lequel ils se retrouvent. L'activité immunorégulatrice serait alors dictée par la réponse immune pré-existante.

Nos connaissances sur la physiologie et la physiopathologie des éosinophiles sont largement incomplètes et toujours en évolution. Leur meilleure compréhension permettra de mieux définir les mécanismes de l'éosinophilie et la participation des éosinophiles dans les différentes maladies à éosinophiles que nous saurons alors mieux diagnostiquer pour mieux les traiter.

### B. Les taux d'éosinophiles physiologiques en pédiatrie

Globalement, la moyenne du taux d'éosinophile dans le sang périphérique dans la population pédiatrique reste autour de 0,2 – 0,4 G/L. Les intervalles varient en fonction de l'âge de manière physiologique, avec des seuils hauts pouvant aller jusqu'à 1,0 G/L avant 8 ans<sup>12,13</sup>.

Tableau 1. Le taux d'éosinophile chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent

Age	0 mois	1 mois	2 mois	5 mois	13 mois	4-6 ans	7-8 ans	13-14 ans	15-19 ans
<b>Eo en G/L</b>	0,27 (0,02-0,85)	0,48 (0,15-1,2)	0,27 (0,09-0,84)	0,32 (0,1-1,0)	0,21 (0,05-0,88)	0,30 (0,06-0,95)	0,33 (0,08-1,0)	0,21 (0,05-0,61)	0,16 (0,05-0,57)

D'après Medoff et Barbero<sup>14</sup> pour 0-1 mois

D'après Bellamy et al<sup>12</sup> pour 2-13 mois

D'après Taylor et al<sup>13</sup> pour 4-19 ans (moyenne et 3<sup>e</sup>-97<sup>e</sup> percentile)

### C. Nosologie des maladies à éosinophiles : la classification de ICOG-EO 2012

Le diagnostic différentiel d'une hyperéosinophilie est large et varié. L'évolution constante de nos connaissances cliniques et physiopathologiques des maladies à éosinophiles a été suivie par un effort d'élaborer une classification commune. Différentes classifications ont été proposées dans le passé par des groupes variés<sup>15-17</sup>. Bien que ces classifications présentent des points communs, il n'y avait pas de consensus global et multidisciplinaire sur les définitions et les critères de classification jusqu'au consensus de l'ICOG-EO publié en 2012.

Récemment, le *International Cooperative Working Group on Eosinophil Disorders* (ICOG-EO) a réuni des experts des disciplines d'immunologie, d'allergologie, d'hématologie, d'anatomopathologie et de la médecine moléculaire pour produire une nosologie consensuelle sur l'éosinophilie et les maladies à éosinophile, et une classification commune<sup>1</sup>.

## Définitions

- Le terme « **hyperéosinophilie** » (HE) est réservé pour deux situations :
  1. Eo sanguine > 1,5 G/L sur 2 numérations à l'intervalle d'au moins 4 semaines (sauf en cas d'urgence thérapeutique)
  2. ou Eo tissulaire > 20% des cellules nucléées sur biopsie médullaire et/ou infiltration éosinophilique extensive d'après l'appréciation du pathologiste et/ou dépôt marqué de protéines des granules éosinophiliques (même en absence d'éosinophile)
  
- **L'hyperéosinophilie réactionnelle (HE<sub>R</sub>/HES<sub>R</sub>)** désigne une hyperéosinophilie secondaire liée à une cause connue pour donner une HE (helminthiases, allergies, médicaments, cancers, maladies inflammatoires, etc.). La prolifération des éosinophiles est non-clonale. Le principal mécanisme connu ou suspecté est une surproduction de cytokine (e.g. IL-5) favorisant l'éosinophilopoïèse, sa circulation, son activation ou sa survie. Une liste non-exhaustive des causes d'HE<sub>R</sub> est dans l'[Annexe 2](#).

Le syndrome hyperéosinophilique lymphoïde (LHES), considéré comme un groupe à part dans les classifications précédentes, a été classé dans ce groupe. Il s'agit d'une forme rare d'hyperéosinophilie qui s'est distinguée des formes d'HES dites « myéloïdes » avec une présentation clinique immuno-allergique : une prédominance de signes cutanés et des taux d'IgE élevés dans la majorité des cas. Ces patients présentent une forme de HES moins sévère avec moins de complications fatales ainsi qu'une cortico-sensibilité marquée<sup>8,18,19</sup>. Le LHES est lié à une sous-population clonale de lymphocytes T circulant indolent, productrice d'IL-5. Certains phénotypes aberrants ont été décrits dont le plus connu et le mieux établi sur le plan physiopathologique est CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup><sup>18,20,21</sup>. Deux autres phénotypes récurrents mais plus rares ont été décrits : CD3<sup>+</sup>TCR<sup>α/β+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> et le CD4<sup>+</sup>CD7<sup>-</sup>. Bien que l'évolution du LHES à moyen terme soit bénin, des transformations malignes de ces clones vers des lymphomes ont déjà été observées.
  
- **L'hyperéosinophilie néoplasique (HE<sub>N</sub>/HES<sub>N</sub>)** désigne une hyperéosinophilie primaire liée à une néoplasie d'une cellule souche hématopoïétique de la lignée myéloïde, ou de la lignée éosinophilique selon la classification OMS ([Annexe 3](#)). Les éosinophiles sont considérés comme étant de nature néoplasique (clonale). Sont concernées les néoplasies avec des réarrangements impliquant *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR* ou *PCM1-JAK2* mais aussi les néoplasies myéloïdes avec une éosinophilie associée comme la leucémie myéloïde chronique *BCR-ABL1*<sup>+</sup>, les néoplasies myéloprolifératives *JAK2*-mutées, la mastocytose systémique *KIT D816V*<sup>+</sup>, la leucémie aiguë myéloïde avec le gène de fusion *MYH11-CBFβ*, et les syndromes myélodysplasiques associés à une hyperéosinophilie. Il s'agit de l'équivalent du *myeloproliferative HES* (MHES) des classifications précédentes.
  
- **L'hyperéosinophilie familiale** est une forme très rare d'hyperéosinophilie héréditaire avec une vingtaine de familles rapportées dans la littérature<sup>22-24</sup>. La transmission suit un mode autosomique dominante. Elle a été localisée au chromosome 5q31-33 dans une famille, mais le gène responsable n'a pas encore été retrouvé. Selon les familles, les seuils d'éosinophilie peuvent varier entre 1,5 G/L à 4,0 G/L. La plupart des patients semblent

rester asymptomatiques bien que des atteintes organiques (fibrose endomyocardique ou neuropathie) sévères peuvent surgir d'une manière inconstante<sup>22</sup>.

- **Le syndrome hyperéosinophilique (HES)** est défini par :
  1. Une hyperéosinophilie sanguine,
  2. Et une lésion ou dysfonction organique secondaire à l'hyperéosinophilie,
  3. Sans autre argument pour une autre cause pour l'atteinte organique.

A noter :

- Le terme « HES » ne préjuge pas de la cause de l'HE. Ainsi, une HE<sub>R</sub> répondant à ces critères est un syndrome hyperéosinophilique réactionnel (**HES<sub>R</sub>**) et une HE<sub>N</sub> avec les critères d'HES est un syndrome hyperéosinophilique néoplasique (**HES<sub>N</sub>**). Un HES sans étiologie retrouvée se dénomme **HES idiopathique (HES<sub>I</sub>)**.
- Le lien de causalité entre l'HE et l'atteinte organique est difficile à établir. Le panel d'expert propose comme arguments évocateurs d'une **atteinte organique secondaire** à une HE : une dysfonction organique avec un infiltrat éosinophilique ou un dépôt de protéines dérivées d'éosinophiles associé à une ou plusieurs lésions évocatrices : (1) la fibrose (pulmonaire, cardiaque, digestive, cutanée, ou autres), (2) la thrombose avec ou sans thromboembolie, (3) une lésion cutanée-muqueuse de type erythème, angio-œdème, eczéma, ou ulcération, (4) une neuropathie centrale ou périphérique chronique ou récurrente, (5) ou autres manifestations plus rares selon le jugement du clinicien.

Deux groupes de conditions ou syndromes sont mis à part comme des entités à bien distinguer du HES, HE<sub>N</sub> et HE<sub>R</sub>, notamment à cause de l'ambiguïté dans le rôle et/ou l'effet de l'éosinophilie dans ces conditions :

- **Les maladies à éosinophiles restreintes à un organe (MERO)** : il s'agit d'entités spécifiques où une hyperéosinophilie est retrouvée avec une seule atteinte organique (e.g. oesophagite à éosinophile, asthme éosinophilique, cystite éosinophilique). Une liste non-exhaustive de ces conditions est donnée dans l'[Annexe 4](#). Ils font partie du groupe des « *overlap HES* » retrouvé auparavant dans la littérature.
- **Les syndromes associés à une éosinophilie** : syndromes spécifiques où une hyperéosinophilie est associée mais dont la cause de l'éosinophilie et/ou le rôle et l'effet des éosinophiles restent incertains. Ces syndromes sont mis à part des autres sous-types, notamment de l'HE<sub>R</sub>, de l'HES et des MERO. Sont cités comme exemples sélectionnés le syndrome de Gleich, l'EGPA (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis ou granulomatose éosinophilique avec polyangéite), le syndrome éosinophilie-myalgie, le syndrome d'Omenn et le syndrome d'hyper-IgE (déficit en STAT3 et déficit en DOCK8). Les déficits immunitaires primitifs (DIP) peuvent être classés dans ce groupe de sous-type d'hyperéosinophilie. Un tableau des principaux déficits immunitaires primitifs associés à une hyperéosinophilie est disponible à l'[Annexe 5](#). Dans la classification couramment utilisée auparavant, l'EGPA faisait partie du « *overlap HES* », alors que les déficits immunitaires étaient considérés comme « *associated HES* » (équivalent de HES<sub>R</sub>).

Enfin, l'**hyperéosinophilie à signification indéterminée (HE<sub>US</sub>)** désigne une HE sans étiologie connue et sans aucun critère de HES. Le terme de « signification indéterminée » a été choisi pour faire apparaître aussi le pronostic inconnu de ces patients.

La [Figure 3](#) résume la classification ICOG-EO.

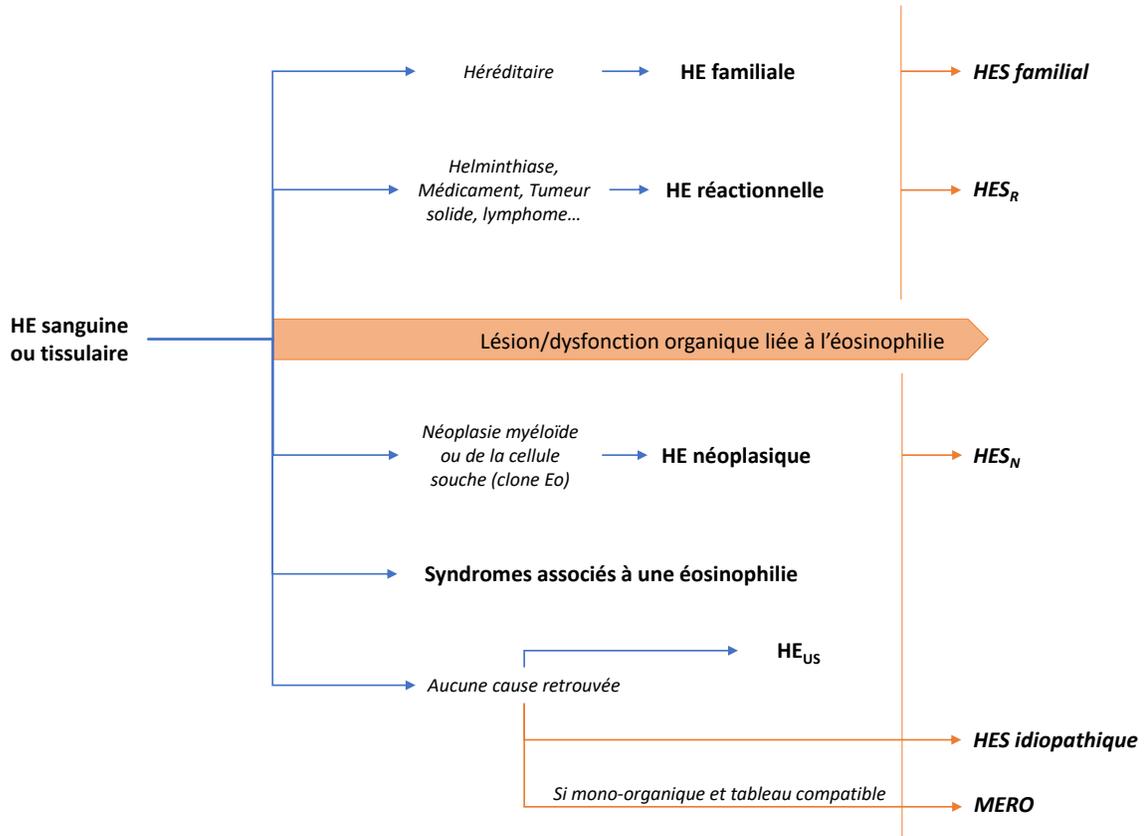


Figure 3. La classification des maladies à éosinophile de ICOG-EO 2012. D'après de Valent et al (1).

#### D. Épidémiologie de l'hyperéosinophilie

Les études de population de l'hyperéosinophilie sont rares. Une étude danoise récente sur des adultes vus en contexte ambulatoire et ayant eu au moins une numération avec formule (toute indication confondue) a estimé une prévalence de l'éosinophilie sanguine ( $\geq 0,5$  G/L) à 4%. La prévalence de l'éosinophilie sévère ( $> 1,0$  G/L) a été estimée à 0,3%<sup>25</sup>. La prévalence et l'incidence de l'hyperéosinophilie telle que définie par l'ICOG-EO n'est pas disponible pour la population adulte. Une étude a estimé l'incidence des syndromes hyperéosinophiliques à 0,036/100 000 personnes en extrapolant les données du registre SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) du National Cancer Institute sur les HES myéloïdes (l'équivalent de HE<sub>N</sub>; code 9964/3 de International Classification of Disease for Oncology (v.3)) entre 2001-2005<sup>26</sup>.

Dans une étude récente, la prévalence et l'incidence de l'hyperéosinophilie dans la population pédiatrique était déterminée en extrapolant l'incidence dans un centre tertiaire pédiatrique sur la population de la région voisine dans l'état de Ohio (Burris et al.)<sup>2</sup>. L'hyperéosinophilie a été définie comme un taux d'éosinophiles  $\geq 1,5$  G/L au moins deux fois à au moins 4 semaines d'intervalle, sans dépasser 6 mois entre les deux numérations, et l'inclusion réalisée par une recherche systématique de la biologie hématologique dans le système informatique central de l'hôpital. La prévalence a été estimée à 0,03% avec une incidence de 3,5 par 100 000 personnes par an.

## E. Traitement

Le traitement d'une hyperéosinophilie repose en premier lieu sur le traitement étiologique. L'imatinib a permis d'améliorer drastiquement le pronostic des formes associées à la fusion FIP1L1-PDGFR et est maintenant le traitement de référence dans ces formes.

En cas d'hyperéosinophilie idiopathique et/ou en cas d'urgence thérapeutique (atteinte organique), on peut recourir à plusieurs molécules différentes. Les principales molécules qui ont été testées dans ces indications sont les corticoïdes, l'hydroxyurée, l'interféron alpha, la ciclosporine<sup>4,19</sup>. Les anticorps monoclonaux anti-IL5 ou anti-IL5 récepteur (anti-IL5R) sont des traitements de développement plus récent dont certains montrent des résultats prometteurs.

Les corticoïdes systémiques restent largement le traitement le plus souvent utilisé en première intention dans ces indications, et ce en pédiatrie aussi<sup>4,5</sup>. Mais, la posologie reste non standardisée<sup>19</sup> et les critères de corticosensibilité étant différents selon les études, qui sont souvent rétrospectives, il est difficile d'apprécier son efficacité exacte. Néanmoins, la réponse aux corticoïdes semble être généralement bonne. Dans une étude rétrospective des HES surtout adultes, 75% des patients ont reçu les corticoïdes en monothérapie et 85% d'eux ont montré une réponse partielle ou complète (sur le plan hématologique ou clinique) à 1 mois de traitement<sup>19</sup>. Bien qu'il ait été suggéré que la corticorésistance était plus rare en pédiatrie, la seule étude comparative des hyperéosinophilies pédiatriques et adultes n'a pas retrouvée de différence dans les réponses à la corticothérapie (88% vs. 83% chez l'adulte)<sup>4</sup>. Mais, les données concernant la corticosensibilité n'étaient disponibles que dans 50% des cas pédiatriques. Très peu d'information est disponible dans la littérature sur la morbidité liée à la corticothérapie dans les hyperéosinophilies, ainsi que l'importance de la corticodépendance éventuelle. Dans certaines observations, des patients peuvent rester sous corticothérapie jusqu'à 20 ans<sup>19</sup>.

Les autres traitements sont souvent utilisés en association avec les corticoïdes ou en deuxième intention lorsque l'efficacité est insuffisante et/ou à visée d'épargne cortisonique. Les efficacités de l'hydroxyurée, l'interféron alpha et la ciclosporine en monothérapie sont estimées à 72%, 50% et 60% respectivement<sup>19</sup>. Mais le nombre de sujets recevant ces traitements en monothérapie sont moindres que pour ceux recevant la corticothérapie seule. Ces traitements sont aussi souvent interrompus pour des raisons de tolérance.

Plusieurs anticorps anti-IL5 (mépouzumab, reslizumab) ou anti-IL5R (benralizumab) ont été testés dans les HES suivant l'observation de leur efficacité dans l'éosino-déplétion, surtout chez les patients avec un asthme éosinophilique. La molécule pour laquelle les données d'efficacité sont les plus robustes pour l'hyperéosinophilie est le mépouzumab (anti-IL5). Une étude contrôlée randomisée chez l'adulte a montré l'efficacité de mépouzumab contre placebo dans l'HES sans réarrangement FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , avec peu d'effet secondaire significatif. Elle a démontré en plus un effet d'épargne cortisonique. La posologie effective était significativement plus élevée que dans l'asthme ou l'EGPA. Une étude est en cours pour tester des doses préconisées dans l'EGPA<sup>27</sup>. Deux cas de HES pédiatriques (un garçon de 14 ans avec un HES<sub>N</sub> FIP1L1-PDGFR $\alpha$  + résistant à l'imatinib, aux corticoïdes systémiques et azathioprine, et une fille de 11 ans avec un LHES CD3-CD4+ corticorésistant et sans réponse à l'azathioprine ni au methotrexate) traités par mépouzumab ont rapporté une efficacité remarquable hématologique et clinique, et ce sans effet secondaire majeur<sup>28</sup>. En état actuel des connaissances, le CEREO recommande l'utilisation d'un traitement par anti-IL5 en troisième intention, de préférence après une réunion de concertation pluridisciplinaire<sup>29</sup>.

Il faut rappeler qu'une surveillance sans traitement est une option possible et valide, notamment en absence d'atteinte organique. Des antihistaminiques peuvent être utilisés à visée symptomatique et des corticoïdes locaux (cutanés ou digestifs) lorsque l'atteinte est limitée. Dans l'étude de Burris et al., 52% des patients pédiatriques avec une hyperéosinophilie ont montré une résolution hématologique sans aucun traitement.

## II. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossier. Le recrutement s'est fait sur deux centres hospitaliers universitaires parisiens (les services d'oncologie et d'hématologie pédiatrique et d'allergologie de l'hôpital Trousseau, ainsi que l'unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatrique de l'hôpital Necker).

Ont été revus les dossiers des patients ayant consultés ou hospitalisés dans ces centres entre 2008 et 2019 pour motif d'exploration d'une hyperéosinophilie<sup>1</sup> soit un taux d'éosinophiles > 1,5 G/L sur au moins deux prélèvements séparés d'au moins 4 semaines d'intervalle, sauf en cas d'urgence à traiter. Seuls les patients ayant entre 0 et 18 ans au moment de la première consultation ont été inclus. Pour les dossiers de l'hôpital Necker, une recherche a été lancée utilisant le serveur Dr.Warehouse avec ces critères de recherche.

Les données recueillies concernaient :

- Les données démographiques : l'âge à la découverte de l'éosinophilie ( $\geq 0,5$  G/L), l'âge à la découverte de l'hyperéosinophilie (> 1,5 G/L).
- Les données cliniques : antécédents personnels et familiaux (antécédents d'hyperéosinophilie, d'atopie et de consanguinité), symptomatologie principale
- Le premier taux d'éosinophiles sanguin > 1,5 G/L, le taux maximal d'éosinophiles (« le pic » d'éosinophiles)
- Les examens paracliniques à visée diagnostique biologiques, radiologiques, fonctionnels, et histologiques dont :
  - o Les autres anomalies sur la numération formule sanguine
  - o Examens parasitologiques : parasitologie des selles, sérologies parasitaires
  - o Examens allergologiques
  - o Sérologies auto-immunes
  - o Vitamine B12 sérique (normal < 950 pg/mL, soit < 700 pmol/L), tryptase sérique (normal < 11,5  $\mu$ g/L), myélogramme, cytogénétique et biologie moléculaire à la recherche de transcrit impliquant PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, BCR-ABL, JAK2, KIT
  - o IgE totales sériques (normal  $\leq 100$  kUI/L), phénotypage lymphocytaire T, B et NK avec recherche des phénotypes aberrants (CD3-CD4+, CD4+CD7-, CD3+CD4-CD8-TCR $\alpha$ / $\beta$ + TCR $\gamma$ / $\delta$ -)<sup>18</sup>
  - o CRP
  - o Les examens réalisés à la recherche d'une complication secondaire à l'hyperéosinophilie, notamment le dosage de la troponine, l'échographie cardiaque et/ou l'IRM cardiaque.
- Les traitements reçus et leur efficacité (notamment un traitement antiparasitaire et la corticothérapie). Un patient a été considéré comme étant totalement corticosensible si le traitement par corticoïdes systémiques a permis une baisse des taux d'éosinophiles en

dessous de 0,5 G/L. En cas de baisse en dessous de 1,5 G/L sans normalisation complète des éosinophiles, le patient a été considéré comme étant partiellement corticosensible. La corticosensibilité était nulle si les éosinophiles restaient > 1,5 G/L malgré la corticothérapie.

- L'évolution : le profil d'évolution, la date de la dernière NFS et le dernier taux connu d'éosinophiles, complications d'apparition secondaire liées à l'hyperéosinophilie, des séquelles éventuelles liées à l'hyperéosinophilie, la survie.
- Outre leur intérêt diagnostique, le taux d'IgE totales sérique, le taux de vitamine B12 sérique et le taux de tryptase sérique sont des paramètres rapportés ou suspectés comme ayant une signification pronostique dans le HES.

Le diagnostic de sous-type d'hyperéosinophilie a ensuite été posé suivant la classification proposée par ICOG-EO<sup>1</sup> en prenant en compte le bilan étiologique réalisé, la présence d'atteinte organique liée à l'éosinophilie et la prise en charge thérapeutique initiale. La proposition diagnostique du clinicien était prise en compte sauf en cas de résultats incompatibles ou d'absence de celle-ci.

Les groupes diagnostiques étaient les suivants :

- Hyperéosinophilie réactionnelle (HE<sub>R</sub>)
- Hyperéosinophilie néoplasique (HE<sub>N</sub>)
- Maladies à éosinophiles restreintes à une organe (MERO)
- Syndrome associé à une éosinophilie (SAE)
- Syndrome hyperéosinophilique (HES)
- Hyperéosinophilie de signification inconnue (HE<sub>US</sub>)

La durée de suivi a été calculée à partir de la date de la première numération sanguine montrant une hyperéosinophilie (> 1,5 G/L) et la dernière date de consultation.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel 'R'. Pour le calcul des médianes, lorsqu'un résultat était noté comme étant normal mais le taux exact n'était pas disponible, la moitié de la limite supérieure a été prise. Lorsqu'un résultat d'examen était exprimé comme une inéquation (dépassement des limites de mesure), le seuil limite des mesures a été prise. Le test de Mann U Whitney a été employé pour comparer les distributions entre deux groupes. Le test de Kruskal Wallis a été employé pour comparer les distributions de plusieurs groupes. En cas de résultat significatif avec le test de Kruskal Wallis, le test de Dunn a été employé pour l'analyse post-hoc (ajustement BH). Un résultat avec un p-value < 0,05 a été considéré comme étant statistiquement significatif.

### III. Résultats

#### A. Données démographiques et les principales caractéristiques biologiques

Quatre cent quatre dossiers ont été relus dont 58 dossiers retenus répondants aux critères d'inclusions ([Figure 4](#)). Parmi eux, un dossier a été exclu devant des données insuffisantes. 50% des dossiers proviennent de l'onco-hématologie, 38% de l'immuno-hématologie, 7% de la rhumatologie (même service que l'immuno-hématologie) et 3% de l'allergologie. Un tableau synthétisant les données cliniques et biologiques des 57 patients est en [Annexe 7](#).

Le [Tableau 2](#) résume les données démographiques et les principales caractéristiques biologiques de la population.

Concernant les antécédents familiaux d'HE, une hyperéosinophilie a été retrouvée chez la mère chez 2 nourrissons.

Concernant les antécédents d'atopie/allergies, un antécédent personnel d'une maladie atopique ou d'une allergie IgE médiée était présent chez 29 (50%) des sujets et un antécédent familial de ce type était présent dans 15 (26%) cas. Il n'existait aucun antécédent familial ni personnel d'allergie ou d'atopie dans 23 (39%) cas.

Figure 4. Flow chart

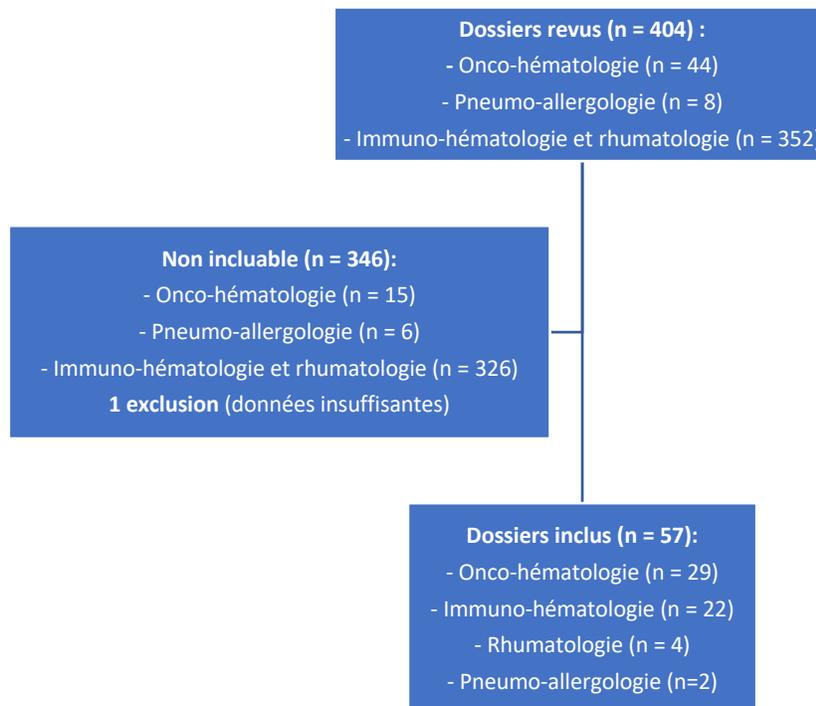


Tableau 2. Données démographiques et les principales caractéristiques biologiques

Donnée	Valeurs	Valeurs min-max
Médiane d'âge de découverte d'Eo > 1,5 G/L en années (EIQ)	4,1 (1,5 – 8,5)	0,2-14,6
Sexe (M : F)	41 : 16	
Médiane du taux initial d'Eo > 1,5 G/L (EIQ)	4 (2,6-11,1)	1,5-107
Médiane du pic d'Eo en G/L (EIQ)	5,1 (3,0-15,6)	2,0-353
Nombre d'IgE totales sériques élevées (%)	33/43 (77)	
Médiane du taux d'IgE totales sérique en kUI/L (EIQ)	788 (178-2113,5)	2-14600
Nombre de vitamine B12 sériques élevés (≥700 pmol/L)(%)	4/16 (25)	
Médiane du taux de vitamine B12 sérique en pmol/L (EIQ)	499,5 (250-666,5)	78-1500
Nombre de trypase sériques élevés (≥11,5 µg/L)(%)	0/19 (0)	
Médiane du taux de trypase sérique en µg/L (EIQ)	4 (2-4,9)	2-6

*EIQ – écart interquartile*

## B. Les explorations réalisées

Un tableau résumant les explorations biologiques, radiologiques et fonctionnelles est présent à l'[Annexe 6](#).

### 1) Explorations parasitologiques

#### *Notion de voyage*

Une notion de voyage était explicitement mentionnée dans 18 dossiers. Parmi eux, il y avait 11 voyages en outre-mer dont 5 dans des pays tropicaux. Les autres concernés le Maghreb et le Moyen-Orient.

#### *Examens parasitologiques*

Tableau 3A. Examens parasitologiques effectués et résultats

Examens parasitaires	N effectués	N positifs
Examen parasitologique des selles	30 (52,6%)	1
Kyste de giardia		
Sérologies parasitaires	29 (51%)	1
Anguillule		
EPS + Sérologie	22 (38,5%)	
Mise en évidence macroscopique		4
Oxyures		3
Gâle		1
Déparasitage	38 (66,7%)	12

Le [Tableau 3A](#) résume les différents examens parasitologiques réalisés et leurs résultats. Un examen parasitologique des selles (microscopie) a été réalisé pour 52,6% des cas. Il y avait un seul qui était positif mais n'était pas contributif au diagnostic (kystes de giardia n'expliquant pas l'hyperéosinophilie).

Vingt-neuf (51%) patients ont eu au moins une sérologie parasitaire. Le [Tableau 3B](#) montre le nombre des différentes sérologies réalisées. Une seule sérologie parasitaire était positive

(patient 50), il s'agissait d'une sérologie d'anguillule chez un sujet migrant du Bénin avec un prurit. Le résultat a été interprété comme une immunisation ancienne (recherche spécifique par le test de Baermann négatif). Une épreuve de déparasitage par flubendazole a été inefficace. Dans le contexte d'immigration, l'hyperéosinophilie a été conclue comme étant liée à une parasitose non précisée. Un déparasitage par albendazole a été prescrit de nouveau (durée non précisée) mais les informations sur la suite de la prise en charge n'étaient disponibles.

Tableau 3B. Les différentes sérologies parasitaires réalisées.

Parasite	N	%
Toxocarose	18	31,6%
Trichinose	10	17,5%
Distomatose	9	15,8%
Toxoplasmose	7	12,3%
Bilharziose	7	12,3%
Hydatidose	7	12,3%
Anguillulose	4	7,0%
Leishmaniose	4	7,0%
Amibiase	1	1,8%
Sans précision	5	8,7%

### Déparasitage

Un déparasitage a été réalisé au moins une fois chez 38 patients (66,7%). En moyenne, un patient a reçu 1,3 fois un traitement de déparasitage. Un traitement par un azolé était le traitement de préférence (n = 32 soit 56,1%). L'albendazole était choisi dans la moitié des cas et le flubendazole dans l'autre. L'ivermectine était donnée dans 12 cas (32%). La métronidazole était administrée dans 2 cas à visée anti-parasitaire. Une efficacité totale (retour des éosinophiles < 0,5 G/L) était observée dans 7 cas (18%). Un des patients avec une réponse initiale totale a montré une récurrence de l'hyperéosinophilie après une normalisation transitoire. L'efficacité du déparasitage était partielle (retour des éosinophiles < 1,5 G/L) dans 5 cas (13%), et nulle dans les 19 cas (50%). L'efficacité n'était pas évaluable pour les cas restants.

#### 2) VIH et HTLV1

La sérologie VIH était disponible dans 16 cas et la sérologie HTLV1 dans 4 cas. Aucune des sérologies réalisées n'était positive.

#### 3) Recherche d'une clone T aberrante

Un réarrangement clonal du TCR a été recherché dans 23 cas, et aucun n'était monoclonal. Un phénotypage lymphocytaire a été réalisé dans 31 cas, dont 10 où une recherche des populations CD3<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD7<sup>-</sup>, CD3<sup>+</sup> CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>TCR<sup>α/β</sup> était clairement explicitée. Aucun phénotype aberrant n'a été observé.

#### 4) Recherche d'une HE<sub>N</sub>

##### *La cytogénétique*

La recherche d'un transcrite impliquant PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1 a été recherchée dans 21, 4 et 3 cas respectivement. Une seule était positive pour le transcrite TPM3-PDGFRB qui était aussi retrouvée sur le caryotype médullaire (patient 5).

Un caryotype (périphérique ou médullaire) était disponible dans 21 cas et un seul était anormal (patient 5 : t(1;5)(q21;q33)).

##### *Marqueurs biologiques*

Un taux de vitamine B12 sérique élevé et un taux de tryptase sérique élevé peuvent être des éléments en faveur d'un processus myéloprolifératif. Le dosage de vitamine B12 sérique était disponible pour 16 patients. Quatre parmi eux ont présenté un taux élevé (> 700 pmol/L). Aucun ne s'agissait d'une HE<sub>N</sub>. Le dosage de tryptase sérique était disponible pour 19 patients et ils étaient tous normaux.

##### *Traitement d'épreuve par un inhibiteur de tyrosine kinase*

Une réponse à un inhibiteur de tyrosine kinase peut suggérer une HE<sub>N</sub> sans anomalie moléculaire connue détectée. Un patient a reçu un traitement d'épreuve par imatinib (patient 2). Il s'agissait d'un garçon de 3,5 ans présentant un HES idiopathique (discuté dans le paragraphe HES). Il n'avait pas de syndrome tumoral à l'examen clinique. L'hyperéosinophilie était cortico-résistante et partiellement régressive sous traitement antimitotique. C'est alors qu'un traitement par imatinib a été essayé sans efficacité.

### C. Les sous-types d'hyperéosinophilie

Le sous-type le plus fréquent était l'hyperéosinophilie réactionnelle (HE<sub>R</sub>) (n=36, 63%) suivi par les syndromes hyperéosinophiliques idiopathiques (HES<sub>i</sub>) (n=7) et l'hyperéosinophilie de signification inconnue (HE<sub>US</sub>) (n=6). Il y avait cinq cas de maladie à éosinophiles restreinte à un organe (cf. [section C.4](#)), deux cas de syndrome associé à une éosinophilie (syndrome de Widal et syndrome de Gleich), et un seul cas de hyperéosinophilie néoplasique (HE<sub>N</sub>). En prenant en compte toutes les formes d'HES (les HES réactionnelles, néoplasiques et idiopathiques), il y avait au total 13 cas (22,8%) d'HES. Les prévalences des différents sous-types ainsi que leurs principales caractéristiques biologiques sont résumées dans le [Tableau 4](#).

Tableau 4. Les différents sous-types hyperéosinophiliques, leurs prévalences, et leurs caractéristiques biologiques.

Sous-type d'hyperéosinophilie	N (%)	Médiane d'âge en années (EIQ)	Médiane du taux initial d'Eo > 1,5 G/L (EIQ)	Médiane du pic d'Eo en G/L (EIQ)	Médiane du taux d'IgE totales en kUI/L (EIQ)
HE <sub>R</sub> /HES <sub>R</sub>	36* (63%)	5,25 (1,6-9,8)	3,15 (2,2-4,9)	4,1 (2,7-6,9)	796 (249-3181)
HE <sub>N</sub> /HES <sub>N</sub>	1 (1,7%)	1,3	11,5	23	NA
Syndrome associé à une éosinophilie	2 (3,5%)	10,3 (8,6-11,9)	17,6 (9,9-25,3)	27,9 (15,1-40,7)	1199 (1100-1299)
Maladie à éosinophile restreinte à un organe	5 (8,8%)	5,8 (1,3-6,2)	6,5 (4,0-9,8)	9,8 (6,5-22,8)	540 (310-770)
HES idiopathique	7 (12,3%)	4,0 (2,9-9,8)	16,0 (13,0-18,2)	20,0 (17,5-45,5)	835 (378-835)
HE <sub>US</sub>	6 (10,5%)	1,2 (1,0-2,9)	4,6 (3,6-15,6)	5,4 (4,4-13,5)	336 (36-1677)
p-value		0,14	0,004	0,0018	0,47

HE<sub>R</sub> – hyperéosinophilie réactionnelle ; HE<sub>N</sub> – hyperéosinophilie néoplasique ; HE<sub>US</sub> – hypereosinophilia of unknown significance (“hyperéosinophilie de signification inconnue”) ; HES – syndrome hyperéosinophilique ;

\* dont 5 cas de HES<sub>R</sub>

#### 1) L'hyperéosinophilie réactionnelle (HE<sub>R</sub>/HES<sub>R</sub>)

Le [Tableau 5](#) liste les différentes étiologies d'HE<sub>R</sub>/HES<sub>R</sub> retrouvées.

Tableau 5. Les différentes étiologies aux HE<sub>R</sub> et leurs prévalences.

Les étiologies d'HE réactionnelles	N (%)
<b>Atopie</b>	<b>13 (36,1%)</b>
<b>Médicamenteux</b>	<b>2 (5,5%)</b>
Bactrim (DRESS)	
Non spécifié	
<b>Parasitoses</b>	<b>12 (33,3%)</b>
Oxyurose	3
Gâle	1
Non documentée	8
<b>Néoplasies/hémopathies</b>	<b>2 (5,5%)</b>
Lymphome de Hodgkin	
Syndrome myéloprolifératif non-clonal atypique	
<b>Maladies inflammatoires/ auto-immunes</b>	<b>6 (16,6%)</b>
CAPS	1
Lupus systémique	1
Non étiqueté	4
<b>Autres</b>	<b>1 (2,7%)</b>
BCGite (liées à un CGD)	1
<b>Total</b>	<b>36</b>

DRESS – Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; CAPS – Cryopyrin associated periodic syndrome; MICI – maladie inflammatoire chronique des intestins; CGD – granulomatose chronique septique

### *Atopie*

Parmi les HE<sub>R</sub>, l'atopie était l'étiologie la plus fréquemment retrouvée (36,1%).

### *Parasitoses*

Une parasitose était la deuxième cause la plus fréquente d'HE<sub>R</sub> (33,3%). Il n'y avait que 4 cas documentés et tous par visualisation macroscopique des parasites et ce au domicile par les parents pour les oxyuroses. Les huit autres cas ont été conclus comme une parasitose non précisée sur des arguments cliniques, l'absence d'autre cause, et la réponse au déparasitage. Cinq parmi eux avaient montré une réponse totale au déparasitage, un (patient 50) n'avait pas répondu au déparasitage mais était conclu tout de même comme une parasitose, alors que deux cas n'ont pas reçu un déparasitage (résolution spontanée).

### *Médicaments*

Deux patients ont été diagnostiqués d'une HE<sub>R</sub> médicamenteuse. Dans un cas, le médicament incriminé était le triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®)(patient 55, [Annexe 7](#)). Il s'agit d'un cas complexe : un patient de 12 ans avec un déficit immunitaire humoral syndromique non étiqueté. L'hyperéosinophilie s'est déclarée par un tableau bruyant avec une fièvre, une altération d'état général, une kérato-conjonctivite avec une éruption urticarienne diffuse et une pelade universelle, des diarrhées, des arthro-myalgies, et une hépatomégalie. Dans le contexte d'un voyage au Madagascar, l'hypothèse initial était une parasitose. Les recherches parasitaires directes étaient négatives. Les sérologies n'étaient pas interprétables chez ce patient avec une agammaglobulinémie. Alors que la réponse initiale aux antiparasitaires était satisfaisante, le tableau a récidivé par la suite, sans réponse à un déparasitage renouvelé. En revanche, la réponse aux corticoïdes systémiques était rapide et totale bien que sa dépendance le fût aussi. Le patient répondait à tous les critères du score RegiSCAR<sup>30</sup>. Le Bactrim est un traitement connu pour donner le DRESS et dans son cas, il le prenait depuis sa petite enfance. Mais, le traitement a été interrompu transitoirement pendant son voyage et repris à son retour. Un bilan étiologique large n'était pas contributif. Les recherches d'un LHES et un HES<sub>N</sub> étaient négatifs aussi. Le patient restera corticodépendant avec une recrudescence éosinophilique à chaque tentative de baisse. Il finira par échapper à la corticothérapie et est décédé à la suite d'une pneumopathie alvéolo-interstitielle sans cause évidente. Le Bactrim®, suspendu depuis la mise en place de la corticothérapie, a été introduit de nouveau lors de l'insuffisance respiratoire devant une suspicion de pneumocystose. En dernier recours, un traitement anti-JAK1/2 (ruxolitinib) puis un échange plasmatique à visée de déplétion cytokinique ont été tenté sans succès. Il s'agit du seul décès de la série.

Dans l'autre cas, il s'agit d'une hyperéosinophilie asymptomatique chez un enfant de 12 ans et demi sans antécédent particulier (patient 36). L'hypothèse a été évoquée en premier lieu par argument de fréquence et absence d'argument pour une autre cause à l'interrogatoire et l'examen clinique. Le patient prenait de manière régulière la méquitazine et un probiotique. Les deux ont été suspendus. L'efficacité de l'éviction n'a pas encore pu être évaluée.

### *Néoplasies/hémopathies*

Il y avait un cas de lymphome Hodgkinien révélé chez un patient de 6 ans par une hyperéosinophilie à 3,17 G/L (patient 7, [Annexe 7](#)). Elle présentait des symptômes évocateurs (altération de l'état général, adénopathies cervicales et arthralgies) avec des anomalies hématologiques autres (anémie, thrombocytose, neutrophilie) et une hypergammaglobulinémie à 33 g/L.

Il n'y avait aucun cas de tumeur solide responsable d'hyperéosinophilie.

Il y avait un cas d'un syndrome myéloprolifératif atypique (patient 46, [Annexe 7](#)) avec un thrombocytose, un monocytose et une hyperéosinophilie. Une hyperlymphocytose était présente initialement mais n'était que transitoire. Le patient était asymptomatique, sans organomégalie. Les IgE étaient modérément élevées à 170 kUI/L. Le myélogramme a montré une moelle de richesse légèrement augmentée pour l'âge, sans excès de blaste ni anomalie morphologique particulière. Une augmentation de la lignée éosinophile est notée (sans précision du pourcentage). Aucune anomalie cytogénétique ni moléculaire n'a été retrouvée. *In vitro*, il y avait une poussée spontanée des progéniteurs myéloïdes avec une hypersensibilité au GM-CSF. Même si les études cytokiniques précises n'étaient pas disponibles, devant l'absence d'élément pour une myéloprolifération clonale, l'auteur a classé le patient comme un cas d'un HE<sub>R</sub> et non une HE<sub>N</sub>. Le patient restait asymptomatique et ne recevait aucun traitement à la dernière consultation.

### *Maladies inflammatoires et auto-immunes*

Dans les maladies auto-immunes responsables d'hyperéosinophilies « classiques », il y avait un cas de lupus systémique chez un patient de 12 ans et demi (patient 25). L'éosinophilie était présente au début de la maladie avec un taux d'éosinophile maximal à 4,2 G/L. Elle a été rapidement normalisée après la corticothérapie et n'est pas revenue après même lors des poussées de la maladie.

Il y avait 4 cas de syndrome auto-inflammatoire non étiqueté (patients 27, 29, 49, 51, [Annexe 7](#)) où une hyperéosinophilie était associée aux poussées inflammatoires.

Un cas de CAPS (*cryopyrine-associated periodic syndrome*) a été retrouvé chez une patiente (patient 8) d'origine portugaise dont l'hyperéosinophilie (fluctuant autour de 1,5 G/L) évolue depuis au moins l'âge de 10 ans avec une méningite à éosinophile chronique. Elle était appareillée pour une surdité de perception bilatérale, et ceci a été suspecté comme la cause de son hyperéosinophilie. L'ablation de l'appareillage n'a pas pu normaliser l'hyperéosinophilie. Elle avait aussi un syndrome inflammatoire chronique avec une CRP variable entre 50-150 mg/L. Le diagnostic final de CAPS sera posé après son passage vers l'adulte avec un génétique compatible. Elle est en rémission clinique et hématologique depuis l'introduction d'un traitement anti-IL1.

### *Syndrome hyperéosinophilique lymphoïde (LHES)*

Il n'y avait aucun cas de LHES dans notre série.

## Autres

Il y avait un cas d'hyperéosinophilie liée à une BCGite chronique dans le cadre d'une granulomatose chronique septique (CGD)(patient 18, [Annexe 7](#)). Il s'agissait d'un garçon d'origine maghrébine dont le tableau clinique avait d'abord évoqué un syndrome myéloprolifératif atypique. Il était hypotonique, avait un retard des acquisitions, et présentait une hépatosplénomégalie, une polyadénopathie avec une anémie et une hyperéosinophilie. Le myélogramme initial a conclu à un syndrome myéloprolifératif atypique avec un excès d'éosinophiles à 15% sans anomalie cytologique. Il présentera par la suite un épisode de granulome cutané à éosinophile et une gastrite à éosinophiles. Il a été traité d'abord par purinéthol puis, devant la réponse insatisfaisante, par de la vinblastine associée à une corticothérapie systémique. Il avait une bonne corticosensibilité. Le diagnostic de BCGite sur l'histologie ganglionnaire a mené vers le diagnostic d'une CGD avec une mutation dans *CYBA*. Le patient a bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse après une quadrithérapie anti-mycobactérie. Il est en rémission depuis.

## Comparaison des paramètres démographiques et biologiques entre les différentes étiologies de HE<sub>R</sub>

La distribution du taux d'éosinophile initial, celle du pic d'éosinophiles, ni celle du taux d'IgE n'ont montré une différence statistiquement significative entre les différentes étiologies d'HE<sub>R</sub> (p=0,32, p=0,12, p=0,77 respectivement). Une comparaison de taux de vitamine B12 et de tryptase entre les sous-types n'étaient pas possible car les données étaient insuffisantes.

### 2) L'hyperéosinophilie néoplasique (HE<sub>N</sub>/HES<sub>N</sub>)

Il y avait un seul cas de HES<sub>N</sub> dans la série (patient 5, [Annexe 7](#)). Il s'agissait d'un garçon de 1,3 ans d'origine sénégalaise, cliniquement présentant une altération d'état général, des nodules cutanés, une hépatosplénomégalie, et une adénopathie. Sur le plan biologique, l'éosinophilie initiale était à 11,5 G/L et elle était maximale à 23 G/L. Il présentait d'autres anomalies hématologiques : Hb 7g/dL, PNN 13 G/L, et une monocytose à 4,5 G/L. Il n'y avait pas d'information sur la tryptase sérique ni le dosage de la vitamine B12. Au myélogramme a été décrit un syndrome myéloprolifératif atypique avec hyperplasie de la lignée éosinophile (9%). Le caryotype et la RT-PCR ont permis d'identifier la translocation t(1;5)(q21;q33) avec transcrite TPM3-PDGFRB. Le traitement initial était conduit par le Dasatinib à 2 puis 4 mg/kg/j qui a permis une rémission clinique partielle mais le transcrite était détectable à M3 du traitement. Le passage à l'imatinib 2 mg/kg/j a permis une rémission complète 3 mois après. Le transcrite était indétectable à 5,5 ans de suivi. Le patient reste sans séquelle.

### 3) L'hyperéosinophilie familiale

Il n'y avait aucun cas d'hyperéosinophilie familiale. Les deux cas avec une hyperéosinophilie retrouvée chez les mères ont été conclues comme une HE<sub>US</sub> (patient 1) et une HER atopique (patient 24).

### 4) Les maladies à éosinophiles restreintes à un organe

Il y avait 5 cas de maladies à éosinophiles restreintes à un organe : un cas d'asthme hyperéosinophilique (patient 6), 2 cas de folliculites à éosinophiles (patients 45 et 54), un cas

d'entérocolite à éosinophiles (patient 48) et un cas de fasciite à éosinophiles (syndrome de Shulman)(patient 53).

#### 5) Les syndromes associés à une éosinophilie

Il y avait 2 cas de syndrome associé à une éosinophilie : un syndrome de Widal (patient 44) et un syndrome de Gleich (patient 28).

Dans la classification ICOG-EO, le syndrome de Gleich rentre dans les syndromes associés à une éosinophilie. Néanmoins certains experts le considèrent comme une manifestation d'un LHES. Dans notre cas, une lymphocytose et une surproduction d'IL-5 à la culture des lymphocytes étaient présents pouvant faire suspecter la présence d'un clone de lymphocyte T surproducteur d'IL-5, mais aucun phénotype aberrant (notamment de type CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) n'a été retrouvé et aucun réarrangement TCR $\gamma$  n'a été retrouvé. Une recherche d'un réarrangement TCR $\beta$  était en cours mais le résultat n'était pas disponible. Le patient était très corticosensible, et aucune nouvelle poussée n'a eu lieu sous corticothérapie. Un sevrage a été débuté après 4 mois de traitement. L'évolution par la suite n'était pas disponible.

#### 6) Les hyperéosinophilies de signification inconnue (HE<sub>US</sub>)

Au total, six cas ont été classés comme une HE<sub>US</sub>. L'éosinophilie était découverte fortuitement, lors d'un épisode de fièvre (patient 4 et patient 57), un suivi d'hépatite B de transmission materno-fœtale (guérie) pour le patient 38, et par des bilans sans motifs précisés pour les autres. Dans ce groupe, l'âge médian était de 1,2 ans (écart interquartile 1,0-2,6 ans). Il y avait 5 garçons et une seule fille. La médiane du taux initial d'éosinophiles était à 4,6 G/L (écart interquartile à 3,6-15,6) et la médiane du pic d'éosinophiles était à 5,4 G/L (4,4-13,5). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la distribution d'âge, du taux initial d'éosinophiles, du pic d'éosinophiles, ni du taux d'IgE par rapport aux autres sous-types d'hyperéosinophilie. Le traitement et l'évolution de ces patients sont dans les sections E.1 et F.1, respectivement.

#### 7) Les syndromes hyperéosinophiliques idiopathiques (HES<sub>i</sub>)

Sept patients présentaient un HES idiopathique (12,3%). L'âge médian était à 4,0 ans (EIQ 2,9-9,8). La médiane du taux d'éosinophiles au diagnostic était à 16 G/L (13-18,2) et celle du pic d'éosinophiles à 20 G/L (EIQ 17,5-45,5). L'analyse de tous les HES est présentée dans la partie D.

Le patient 2 ([Annexe 7](#)) était un cas particulier d'une hyperéosinophilie massive qui était très peu symptomatique. Il avait consulté initialement pour une asthénie et une pâleur. Un bilan sanguin a découvert une hyperéosinophilie à 107 G/L qui montera jusqu'à 353 G/L au maximum. Les symptômes initiaux ont pourtant disparu très rapidement et le bilan étiologique étendu était négatif. Des douleurs abdominales occasionnelles, sans spécificité ni sévérité particulière ont mené à la réalisation d'une fibroscopie digestive retrouvant des signes d'activité éosinophilique dans le tube digestif avec une oesophagite, une gastrite à éosinophiles et une fibrose colique à minima. Un prurit récurrent plaide pour une atteinte cutanée aussi mais aucune biopsie n'a été réalisée. En effet, ces symptômes digestifs et cutanés étaient très bien tolérés par le patient. Il

aurait pu être pris pour une HE<sub>US</sub>. Ce cas illustre la discordance qu'il peut y avoir entre le taux d'éosinophiles et la gravité du tableau clinique. L'autre particularité de ce cas est la résistance de l'hyperéosinophilie aux différents traitements. Le patient était corticorésistant et n'a pas répondu à l'association d'un traitement par hydroxyurée. Un traitement antimitotique par vincristine et aracytine (6 jours d'aracytine 100mg/m<sup>2</sup>/jour et vincristine 0,8mg à J1 et J8) a permis une baisse de 250 G/L à 0,93 G/L d'éosinophile en 18 jours mais une récurrence à J20 a motivé un traitement d'épreuve par imatinib qui était inefficace. Le traitement antimitotique a été repris et a permis un contrôle de l'hyperéosinophilie en dessous de 1,5 G/L. Un relais a été effectué par la ciclosporine après trois cures et a permis de maintenir les taux d'éosinophiles en dessous de 1,5 G/L. Le dernier taux d'éosinophiles connu chez ce patient est de 1,1 G/L à presque 2 ans du traitement.

8) Comparaison des paramètres démographiques et biologiques entre les sous-types d'HE

Le taux initial d'éosinophiles et le pic d'éosinophiles étaient significativement plus élevés chez les patients avec HES idiopathiques ( $p=0,004$  et  $p=0,0018$ , respectivement) ([Tableau 4](#)) ([Figure 5](#)). L'analyse post-hoc a révélé que cette différence était entre les groupes HES idiopathique et HE<sub>R</sub>/HES<sub>R</sub> ( $p=0,003$  et  $p=0,0027$  respectivement). Par ailleurs, une comparaison entre les HE<sub>R</sub> et les HES<sub>R</sub> montre aussi une différence significative entre les deux groupes pour le pic d'éosinophiles ( $p = 0,02$ ). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la distribution des autres paramètres démographiques ni biologiques entre les différents sous-types d'HE.

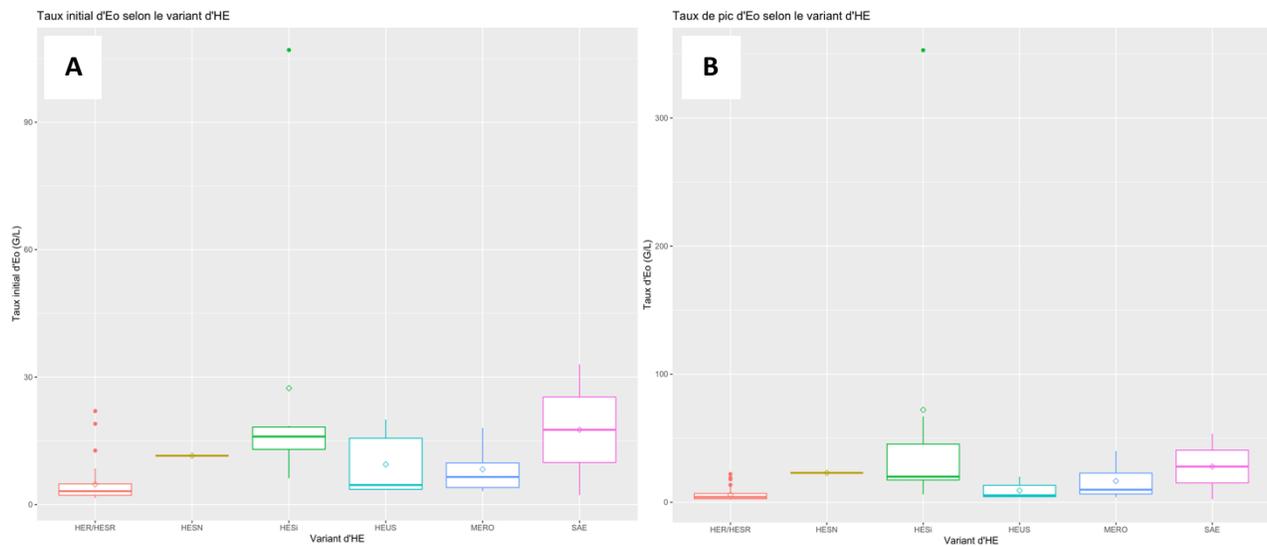


Figure 5. (A) Boxplot comparant les taux initiaux d'éosinophiles (G/L) entre les différents sous-types. (B) Boxplot comparant les pics d'éosinophiles (G/L) entre les différents sous-types)  
MERO – maladie à éosinophile restreinte à un organe, SAE – syndrome associé à une éosinophilie

#### D. Les syndromes hyperéosinophiliques (toutes causes)

Au total, 13 cas de HES ont été recensés. Sept parmi eux correspondaient à une HES idiopathique. Il y avait un cas de HES<sub>N</sub> et 5 cas de HES<sub>R</sub>. Le [Tableau 6](#) résume les principales caractéristiques de ces patients.

L'âge médian était de 4,7 ans (EIQ 2,3 – 11,8) et 85% des patients HES étaient des garçons. L'âge des patients HES était comparable aux patients non-HES ( $p=0,528$ ). La médiane du taux initial d'éosinophiles était plus élevée par rapport aux patients non-HES (13 G/L vs. 3,6 G/L respectivement,  $p=0,004$ ). Il en était de même pour le pic d'éosinophiles (18,5 vs. 4,4,  $p=0,0002$ ). La médiane de l'IgE totaux, celle de la vitamine B12, et celle de la tryptase n'étaient pas significativement différents du groupe non-HES ([Tableau 7](#)). Il en était de même pour le nombre de résultats anormaux de ces trois paramètres. Le [Tableau 7](#) compare les principales caractéristiques cliniques et biologiques entre les patients HES et non-HES.

n°	Sexe	âge de découverte Eo > 1,5 G/L	Diagnostic actuel	Précisions	Taux d'Eo initiale (G/L)	Pic d'Eo (G/L)	Atteinte organique	Cortico-sensibilité	Autres	Dernier taux d'Eo (G/L)	Evolution
2	M	3,5 ans	HES <sub>i</sub>		107	353,0	Fibrose colique minime, oesophagite et gastrite à éosinophile à minima, prurit	Nulle	VCR et Ara-C, Hydrea, Imatinib, CsA	1,13	Persistant
5	M	1,3 ans	HES <sub>N</sub>	Tumeur myéloïde associée à un réarrangement PDGFRB	11,5	23,0	Nodules cutanées, hépatosplénomégalie, adénopathie	NA	Dasatinib, Imatinib	0,14	Rémission complète
18	M	2 mois	HES <sub>R</sub>	BCGite disséminée associée à une CGD	2,6	5,0	Granulomes cutanés à Eo, gastrite à Eo	ND	Purinethol, Velbe puis anti-mycobactérie et HSCT	0,1	Rechute jusqu'au traitement étiologique
22	M	2,3 ans	HES <sub>i</sub>		18	67,0	Oedème du visage et éruption prurigineuse	Totale	Aucun	0,5	Rémission
23	F	4,0 ans	HES <sub>i</sub>		13	20,0	Gastroduodénite, ascite, pancréatite	Totale	CsA, Hydrea	ND	Cortico-dépendance
27	M	11 mois	HES <sub>i</sub>		18,5	18,5	Anorexie et dysphagie aux aliments solides, hépatosplénomégalie, macules prurigineux	ND	ND	5,23	Fluctuant sans retour < 0,5 G/L
30	M	6,3 ans	HES <sub>i</sub>		16	24,0	Eczéma sévère	Totale	Hydrea, CsA	0,45	Cortico-dépendance
33	F	13,3 ans	HES <sub>i</sub>		6,2	6,2	Obstruction nasale chronique, érythème prurigineux	NA	Aucun	2,4	Fluctuant sans retour < 0,5 G/L
39	M	11,8 ans	HES <sub>R</sub>	Maladie auto-inflammatoire non étiquetée	6,9	8,1	Asthme	Totale	Anakinra	0,28	Cortico-dépendance
49	M	4,7 ans	HES <sub>R</sub>	Maladie auto-inflammatoire non étiquetée	22	22,0	Granulomes à Eo ganglionnaire	Totale	Aucun	1,8	Récurrente
51	M	6,3 ans	HES <sub>R</sub>	Maladie auto-inflammatoire non étiquetée	2,8	2,8	Dysesthésies	Totale	Aucun	0,3	Récurrente
55	M	12,2 ans	HES <sub>R</sub>	DRESS	3,3	18,0	Kérato-conjonctivite, éruption urticarienne diffuse, arthro-myalgies, hépatomégalie, pneumopathie bilatérale	Totale	Ruxolitinib, Echanges plasmatiques	0	Cortico-dépendance puis échappement clinique et décès
56	M	14,3 ans	HES <sub>i</sub>		13	16,4	Pancolite à éosinophile, myocardite avec hypokinésie antéro-septale et basale	Totale	Aucun	0	Rémission sous corticothérapie

Tableau 6. Résumé des patients avec un syndrome hyperéosinophilique

*Eo – éosinophile ; HES<sub>i</sub> – syndrome hyperéosinophilique idiopathique ; VCR – vincristine ; Ara-C – aracytine ; CsA – ciclosporine ; HES<sub>N</sub> – syndrome hyperéosinophilique néoplasique ; NA – non applicable ; ND – non disponible ; HES<sub>R</sub> – syndrome hyperéosinophilique réactionnelle ; CGD – granulomatose chronique septique ; L-HES – syndrome hyperéosinophilique lymphoïde ; DRESS – Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*

Tableau 7. Principales caractéristiques démographiques et biologiques des patients HES vs. non-HES.

	HES	non-HES	p-value
n	13	44	
Médiane d'âge en années (EIQ)	4,7 (2,3-11,8)	4 (1,5-8,3)	0,528
Sexe ratio	11:2	30:14	
Médiane du taux d'Eo initial (EIQ)	13 (6,2-18,0)	3,6 (2,4-5,3)	0,004
Médiane du pic d'Eo (EIQ)	18,5 (8,1-23)	4,4 (2,9-7,3)	0,0002
Médiane IgE totales sérique (kUI/L)(EIQ)	633 (427-1273)	980 (186-2400)	0,784
N° IgE totales sériques élevées (%)	8/9 (89)	27/34 (79)	1
Médiane de la vitamine B12 (pmol/L)(EIQ)	528 (449-626)	809 (608-1150)	0,177
N° vitamine B12 sérique élevée (%)	1/7 (14)	3/9 (33)	0,58
Médiane de la tryptase sérique (µg/L)(EIQ)	2 (2-3,8)	4 (2,6-5,1)	0,119
N° tryptase sérique élevée (%)	0/7 (0)	0/12 (0)	1

\*Test de Fisher

a. Les atteintes organiques

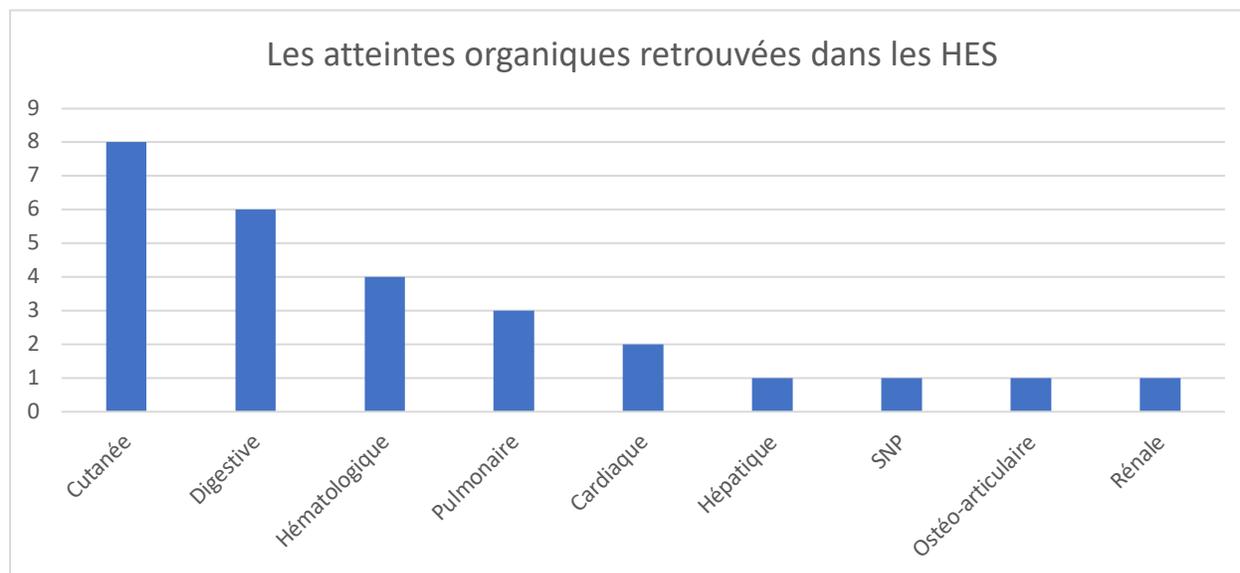


Figure 6. La fréquence des différentes atteintes organiques par système.

SNP : système nerveux périphérique

Les différentes atteintes organiques concernées – sur le plan cutanée : nodules, granulomes à éosinophiles, oedème/angio-œdème, urticaire, eczéma, autres éruptions prurigineuses/prurit isolé ; sur le plan digestif : fibrose colique à minima, œsophagite à éosinophiles, gastrite à éosinophiles, entérite à éosinophiles, pancolite à éosinophiles ; sur le plan hématologique : adénopathie, hépato-splénomégalie ; sur le plan pulmonaire : pleurésie, pneumopathie alvéolo-interstitielle, asthme, bronchite ; sur le plan hépatique : hépatite cholestatique ; sur le plan cardiaque : myocardite œdémateuse, hypokinésie myocardique ; sur le plan neurologique : dysesthésies ; sur le plan ostéo-articulaire : arthro-myalgies diffuses ; sur le plan rénal : insuffisance rénale aiguë (nécrose tubulaire aiguë ou nécrose interstitielle aiguë).

La fréquence des différentes atteintes organiques et leurs types sont présentés dans la [Figure 6](#). Les atteintes organiques touchaient le plus fréquemment la peau (n=8), puis le tube digestif (n=6) suivi par le système hématologique (n= 5). Il n'y avait aucun cas de thrombose, ni d'atteinte du système nerveux central. Sept patients présentaient plus d'une atteinte organique dont 6 avec 2 atteintes, alors que le dernier patient présentait six atteintes différentes (patient 55, DRESS).

#### *b. L'atteinte cardiaque*

L'atteinte cardiaque est une des complications les plus redoutées dans l'hyperéosinophilie. Dans notre série, deux patients ont présenté une atteinte cardiaque. Il s'agissait d'un garçon de 13,6 ans avec un syndrome de Gleich (patient 28) et un garçon de 14,3 ans avec un cas de HES idiopathique (patient 56). L'atteinte était myocardique dans les deux cas et la lésion était retrouvée sur l'échographie cardiaque et l'IRM cardiaque. Aucun des deux n'était symptomatique sur le plan cardiaque et il n'y avait pas de retentissement fonctionnel. Les enzymes cardiaques (troponine et pro-BNP) étaient disponibles pour un des deux patients, et étaient normales. Pour les deux patients, l'atteinte myocardique n'était pas la seule atteinte organique dans le cadre de leur hyperéosinophilie. Pour le patient 28, le diagnostic de la lésion cardiaque a été posé à 8 semaines du début des symptômes. Une échographie cardiaque réalisée à moins d'un mois était normale. Pour le patient 56, c'était à 6 semaines du début des symptômes.

Il y avait également un cas de coronarite mais cette atteinte a été mise sur le compte de la maladie inflammatoire plutôt qu'à l'éosinophilie (patient 39). De même, ce patient n'avait pas présenté des symptômes ni signes cardiaques.

Comparés aux autres patients HES sans atteinte cardiaque, le taux initial d'éosinophiles, le pic d'éosinophiles et le taux d'IgE n'étaient pas significativement différents (p=0,44, p=0,86 et p=1 respectivement). Leur âge de découverte de l'hyperéosinophilie était significativement plus élevé que ceux n'ayant pas d'atteinte cardiaque (p=0,041).

### E. Traitement

Le [Tableau 8](#) liste les différents traitements employer à visée anti-éosinophilique.

#### 1) Corticothérapie systémique

Au total, 21 patients ont reçu une corticothérapie systémique (37%). Parmi eux, 18 ont montré une corticosensibilité au moins partielle (86%). La corticosensibilité n'était pas évaluable pour 2 patients et un seul patient était corticorésistant. Sept patients ont montré une corticodépendance.

Dans le sous-groupe des HES (toutes causes) la corticosensibilité était évaluable chez 10 patients. Neuf sur les 10 étaient totalement corticosensible sur le plan clinique et hématologique (normalisation du taux d'éosinophile < 0,5 G/L), bien que 4 patients étaient corticodépendants à

la dernière consultation. Pour le patient 55, il y a eu un échappement clinique aux corticoïdes alors que les éosinophiles sont restées < 0,5 G/L jusqu'à la dernière NFS avant son décès.

Un seul patient HE<sub>US</sub> a reçu une corticothérapie systémique qui n'était que partiellement efficace. Les autres n'ont reçu aucun traitement (hormis des épreuves de déparasitage).

## 2) Autres traitements

L'utilisation des autres molécules étaient beaucoup moins fréquente. Parmi elles, l'hydroxyurée était le plus fréquemment utilisé (n=3). Douze patients (21%) n'ont reçu aucun traitement. Le traitement anti-IgE (omalizumab) et les deux molécules anti-IL5 ont été reçu par le même patient (patient 6, [Annexe 7](#)) qui avait un asthme hyperéosinophilique corticosensible, mais corticodépendante. L'omalizumab était partiellement efficace, alors que la mepolizumab l'était complètement permettant un sevrage des corticoïdes. Un échappement a motivé un changement de molécule pour le benralizumab qui était aussi efficace sur le plan hématologique et symptomatologique.

<b>Corticothérapie systémique</b>	<b>21</b>
<b>Corticothérapie locale</b>	
Entocort	2
Dermocorticoïdes	1
<b>Antimitotiques</b>	
Vincristine	1
Aracytine	1
Purinethol	1
Vinblastine	1
Hydroxyurée	3
<b>Immunomodulateurs</b>	
Ciclosporine	2
Methotrexate	1
Anakinra	1
Ruxolitinib	1
Echanges plasmatiques	1
<b>Inhibiteurs de tyrosine kinase</b>	
Dasatinib	1
Imatinib	2
<b>Anti-IgE/anti-IL5</b>	
Omalizumab	1
Mepolizumab	1
Benralizumab	1
<b>Sans traitement</b>	<b>12</b>

Tableau 8. Différents traitements employés à visée anti-éosinophilique chez 57 patients.

## F. Evolution

### 1) Le dernier taux d'éosinophiles et le mode d'évolution

<b>Médiane de la durée de suivi en années (EIQ)</b>	1,6 (0,8-3,7)			
<b>Médiane du dernier taux d'Eo connu (G/L)(EIQ)</b>	0,8 (0,3-1,7)			
	n	Dernier taux d'Eo		Profil d'évolution compatible avec une résolution n (%)
		<0,5 G/L n (%)	< 1,5 G/L n (%)	
<b>Total</b>	57	17 (30%)	39 (68%)	30 (52%)
<b>HER/HESR</b>	36	11 (30%)	27 (75%)	18 (50%)
<b>HEN/HESN</b>	1	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
<b>SAE</b>	2	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)
<b>MERO</b>	5	2 (40%)	2 (40%)	4 (80%)
<b>HES idiopathiques</b>	7	2 (28%)	4 (57%)	4 (57%)
<b>HE<sub>Us</sub></b>	6	0 (0)	4 (67%)	1 (17%)
<b>HES</b>	13	7 (54%)	9 (69%)	8 (61%)
<b>non-HES</b>	44	10 (23%)	30 (68%)	22 (50%)

Tableau 9. Evolution hématologique des patients

La médiane de la durée de suivi était de 1,6 ans (EIQ 0,8 - 3,7) ([Tableau 9](#)). En analysant les derniers taux d'éosinophiles, 39 patients avaient un dernier taux d'éosinophiles inférieur à 1,5 G/L (68%). Dix-sept patients avaient une normalisation (<0,5 G/L) du taux d'éosinophiles (30%). La médiane du dernier taux d'éosinophiles connu était de 0,8 G/L (0,3-1,7 G/L).

La résolution de l'hyperéosinophilie peut être sur-estimée si on ne regarde que le dernier taux d'éosinophiles car le délai peut ne pas être insuffisant pour voir une rechute/récidive. De plus, il y a des formes d'hyperéosinophilie évoluant par poussées. Pour cette raison, le profil d'évolution a aussi été décrit, bien que ceci soit relativement subjectif et biaisé en cas de durée de suivi court. En évaluant le profil d'évolution, 30 patients (52%) ont été considérés comme ayant une résolution hématologique, y compris ceux qui sont toujours sous traitement.

#### *Patients sans traitement*

Parmi les 12 patients n'ayant reçu aucun traitement, 7 (58%) avaient un dernier taux d'éosinophiles < 1,5 G/L et seulement 2 (17%) ont montré un profil de résolution de l'hyperéosinophilie.

### *Patients HES*

Huit patients HES étaient avaient un profil de rémission à leur dernière évaluation (57%), ce qui est comparable au groupe non-HES ( $p=0,54$ ). Quatre d'entre eux étaient sevrés des corticoïdes.

Cinq patients avaient une hyperéosinophilie persistante ou récurrente. Les récurrences concernaient surtout les HES<sub>R</sub> liés à une maladie auto-inflammatoire non étiquetée, donc évoluant par poussées (avec une éosinophilie normale entre les poussées).

### *Patients HE<sub>US</sub>*

Le dernier taux d'éosinophiles était  $< 1,5$  G/L chez 4 patients. La résolution de l'hyperéosinophilie n'était observée que chez un seul patient, et ce de manière spontanée. La durée médiane du suivi était de 1,5 ans (écart interquartile 10 mois-2,5 ans). Celle-ci est comparable à la médiane du suivi des patients non-HE<sub>US</sub> ( $p=0,49$ ).

#### 2) Morbi-mortalité

Un seul patient avait une séquelle liée à l'hyperéosinophilie. Il s'agit d'une rétraction sclérodermique liée à un syndrome de Shulman. En revanche, certains patients présentaient des morbidités liées à la maladie sous-jacente (e.g.allogreffe de moelle osseuse, syndrome restrictif pulmonaire).

Il y avait un seul décès dans la série. Il était incriminé à un HES<sub>R</sub> (DRESS) chez un patient avec un déficit immunitaire humoral non étiqueté.

## IV. Discussion

Les données sur les manifestations cliniques, les étiologies, la thérapeutique et le pronostic de l'hyperéosinophilie pédiatrique sont majoritairement issus des rapports de cas ou des petites séries. Il existe deux études pédiatriques récentes, toutes les deux rétrospectives, monocentriques américaines, ayant un nombre de patients plus conséquent et une analyse plus exhaustive (Williams et al<sup>4</sup>, Burris et al<sup>2</sup>). L'étude de Williams et al, une étude sur les patients HE et HES sans étiologie retrouvée recrutés au NIH, mène une comparaison entre les patients HE/HES pédiatriques (n= 37) et adultes en termes de leur étiologie, leurs manifestations cliniques, leur traitement et leur pronostic. L'étude de Burris et al est la plus grande série pédiatrique dans la littérature actuelle avec 176 patients d'un centre pédiatrique inclus par une recherche systématique des résultats de NFS. Les critères d'inclusions étaient stricts ne permettant d'inclure que des sujets ayant eu une éosinophilie  $\geq 1,5$  G/L à 1 mois d'intervalle et en moins de 6 mois d'intervalle, excluant donc les cas ayant été traités en urgences et les cas évoluant par poussées ou récidivants. En outre, un travail de thèse (Meurin 2018<sup>31</sup>) a collégé via le registre du CEREO (Centre de référence des syndromes hyperéosinophiliques) des données épidémiologiques et biologiques de 36 patients ayant une hyperéosinophilie à début pédiatrique suivi dans les hôpitaux de Nord-Pas-de-Calais. Dans les deux premières études, une classification différente de celle de ICOG-Eo était appliquée. Dans le travail de Meurin, seuls les diagnostics étiologiques sont donnés sans classification par sous-type d'hyperéosinophilie. Notre série, aussi rétrospective, a pu analyser 57 cas d'hyperéosinophilie selon la définition proposée par ICOG-Eo<sup>1</sup> dans deux centres hospitalo-universitaires pédiatriques parisiens dans des services de spécialités hématologique, immunologique et allergologique sur 10 ans. Le [Tableau 10](#) résume les principaux résultats de ces études.

Dans toutes ces études, une prévalence masculine élevée est retrouvée. L'âge médian de découverte de l'hyperéosinophilie est entre 4-10 ans. Au plus tôt, une hyperéosinophilie peut se présenter dès les premiers mois de vie. La médiane du taux d'éosinophiles au diagnostic varie entre 2,15 et 4 G/L. Dans des cas extrêmes, l'hyperéosinophilie peut se voir d'emblée à des taux très élevé, jusqu'à 107 G/L dans notre série et jusqu'à 160 G/L dans la littérature<sup>5</sup>.

Tableau 10. Comparaisons des différentes études de séries d'hyperéosinophilie pédiatrique et leurs résultats.

	<i>Etude actuelle</i>	<i>Burris et al<sup>2</sup></i>	<i>Williams et al<sup>4</sup></i>	<i>Meurin<sup>31</sup></i>
<b>Données générales sur les études</b>				
Type d'étude	rétrospective	rétrospective	rétrospective	retrospective
Centre de recrutement	Deux centres pédiatriques universitaires parisiens	Centre tertiaire pédiatrique à Cincinnati, Ohio, USA	National Institutes of Health, USA	Patients du registre CEREO suivis dans un hôpital de Nord-Pas-de-Calais
Dates de recrutement	2008-2019	2008-2017	1994-2012	2004-2018
Nombre d'inclusion	57	176	37	36
<b>Principales caractéristiques démographiques et biologiques*</b>				
Sexe ratio (M:F)	41:16	97:79	23:9	26:10
Age médian (ans)(EIQ)	4,1 (1,1-8,5)	4,6 (1,5-10,5)	10,5 (0,25-18)	8,8 (0,5-17,9)
Médiane d'Eo initial (G/L)(EIQ)	4 (2,6-11,1)	2,15 (1,82-2,84)	1,37 (0,084-56,2)	1,67 (0,95-2,55)
Médiane de pic d'Eo (G/L)(EIQ)	5,1 (3,0-15,6)	3,16 (2,46-4,78)	9,37 (1,78-100)	2,5 (1,77-5,0)
N° IgE totales sériques élevés (%)	34/43 (79)	54/86 (63)	10/31 (32)	18/31 (58)
N° vitamine B12 sérique élevés (%)	4/16 (25)	14/42 (33)	12/26 (46)	5/12 (50)
N° tryptase sérique élevés (%)	0/19 (0)	3/13 (23)	6/28 (21)	2/26 (7,7)
<b>La prévalence des différents diagnostics†</b>				
HE <sub>R</sub>	36 (63%)	86 (49%)	5 (8%)	14 (39%)
Parasitose	12 (33%)	10 (12%)	3 (60%)	3 (21%)
Atopie	14 (39%)	27 (31%)	0	6 (43%)
Médicament	2 (5,5%)	6 (7%)	0	1 (7%)
Néoplasie/hémopathie	1 (2,7%)	6 (7%)	0	0
Maladies inflammatoires/auto-immunes	6 (16,6%)	5 (6%)	0	1 (7%)
LHES	0	0	2 (40%)	0
Autres (GVHD, carence martiale, réactionnelle probable)		20 (23%)		3 (21%)
HE <sub>N</sub> /HES <sub>N</sub>	1 (1,7%)	0	3 (8%)	0
Recherche de FIP1L1-PDGFR <sub>A</sub>	21	4	30	30
MERO	5 (8,8%)	11 (6,3%)	6 (16,2%)	6 (16,7%)
Syndrome associé à une éosinophilie	2 (3,5%)	17 (9,7%)	4 (10,8%)	2 (5,6%)
Déficits immunitaires primitifs	0	6	2	0
Autres		WAS, syndrome d'Omenn (complicant un syndrome de DiGeorge), syndrome de Netherton	DOCK8, XLP	
Syndrome de Gleich, syndrome de Widal		Drépanocytose	EGPA	Syndrome de Widal, EGPA
HES idiopathique	7 (12%)	1 (0,5%)	17 (46%)	4 (31%)
HE <sub>Us</sub>	6 (10,5%)	1 (0,5%)	2 (5,4%)	0
<b>Evolution</b>				
Résolution/amélioration	30 (53%)	134 (76%)	3 (9%) <sup>‡</sup>	20 (71%)
Décès	1 (1,7%)	8 (4,5%)	1 (2,7%)	1 (3,6%)

*\* Dans l'étude de Williams et al, les résultats sont présentés en médiane (intervalle min-max), et les données démographiques et biologiques concernent les HE<sub>US</sub>, HES idiopathiques, HE<sub>N</sub>, LHES et les MERO. Ne sont pas pris en compte les HES liées aux infections parasitaires et les déficits immunitaires (faisant partie du groupe « associated HES » selon la classification appliquée dans l'étude). †Il y a une différence entre la classification de hyperéosinophilie dans ces études. Pour des raisons de comparabilités, les différentes entités ont été reclassés suivant ce qui est proposé dans la méthodologie de ce travail. Par exemple, les déficits immunitaires ont été classés dans les HES associées dans Williams et al et dans les HE secondaires dans Burris et al. Ils ont été classés comme des syndromes associés et séparés des HE<sub>R</sub> (parasitoses, néoplasies, atopie, médicaments...). Les pourcentages ont été recalculés suivant ces changements de classifications. Dans le travail de Meurin, il n'y a pas eu de catégorisation des diagnostics. Dix patients n'avaient aucun diagnostic final mais les données ne sont pas suffisantes pour les classés en HE<sub>US</sub>.*

*‡Dans l'étude de Williams et al, il s'agit d'une rémission clinique et biologique sans plus aucun traitement.*

*EIQ – écart interquartile ; MERO – maladie à éosinophiles restreinte à un organe (équivalent des « overlap HES » dans les publications anglophones ; DOCK8 – déficit en DOCK8 ; XLP – X-linked lymphoproliferative disease ; WAS – Syndrome de Wiscott-Aldrich*

## A. Les différents sous-types d'hyperéosinophilie

Les résultats de notre étude étaient en accord avec l'observation de Williams et al que la prévalence relative des différents sous-types d'hyperéosinophilie en pédiatrie est globalement comparable à celle des adultes<sup>4</sup>.

### 1) HE<sub>R</sub>/HES<sub>R</sub>

Les hyperéosinophilies réactionnelles sont les plus fréquentes des sous-types d'hyperéosinophilie (55-63%).

#### *Atopie*

Dans notre série, l'atopie était la cause la plus fréquente (39%) des HE<sub>R</sub>. C'était aussi l'observation de Burris et al (31%) et Meurin (43%).

Les deux maladies atopiques les plus fréquentes chez l'enfant sont la dermatite atopique et l'asthme. Pour la dermatite atopique, dans les observations européennes pédiatriques, l'éosinophilie ne dépasse pas 1,0 G/L<sup>32,33</sup>. Une corrélation de la sévérité clinique au taux d'éosinophiles est bien établie dans l'eczéma<sup>34</sup>. Pour l'asthme, l'éosinophilie sanguine dans l'asthme est rarement supérieure à 1,5 G/L<sup>35,36,37</sup>. En cas d'un tableau asthmatiforme avec une hyperéosinophilie, il conviendrait de considérer d'abord l'asthme comme un symptôme et d'éliminer les autres diagnostics différentiels avant de conclure à une hyperéosinophilie atopique. On peut citer comme exemple l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, HES ou syndrome associé à une hyperéosinophilie (syndrome de Widal, déficit immunitaire primitif avec allergies). Un algorithme diagnostique d'une pneumopathie éosinophilique pédiatrique est proposé par Giovannini-Chami et al.<sup>38</sup> La présence de l'asthme peut orienter vers certaines étiologies plus précises.

Il faut donc rester prudent lorsqu'on conclut à une hyperéosinophilie atopique. L'allergie peut n'être qu'un symptôme d'une maladie à éosinophiles et pas l'étiologie principale de l'hyperéosinophilie. Les manifestations allergiques sont, par exemple, assez caractéristiques d'un syndrome hyperéosinophilique lymphoïde. En effet, dans une série française de 21 patients avec un LHES, la moitié d'entre eux étaient initialement diagnostiquée comme étant une hyperéosinophilie atopique<sup>39</sup>. L'atopie peut aussi s'insérer dans un syndrome plus global

(l'asthme dans le syndrome de Widal ou l'EGPA ou encore un déficit immunitaire primitif avec allergies comme l'eczéma dans le Wiscott-Aldrich).

Il conviendrait de réaliser un bilan minimal pour exclure les autres causes potentielles d'hyperéosinophilie et de discuter avec un spécialiste de l'organe concerné en cas d'atypie, d'hyperéosinophilie marquée ou persistante, avant de conclure à une hyperéosinophilie atopique.

### *Parasitoses*

Les parasitoses étaient la cause la plus fréquente d'HE<sub>R</sub> après l'atopie. Dans notre série la plupart des parasitoses étaient non précisée (67%). La réponse à un traitement antiparasitaire a été prise comme un argument pour une cause parasitaire, et les hyperéosinophilies d'autres causes pouvant se résoudre de manière spontanée<sup>2</sup>, la prévalence des parasitoses dans notre étude est probablement surestimée. Dans les autres études, la toxocarose était la parasitose la plus fréquemment retrouvée (3/3 pour Williams et al et 6/10 pour Burris et al), suivi par l'anguillulose.

Parmi les infections parasitologiques, les helminthes sont les principales espèces qui donnent une hyperéosinophilie<sup>40,41</sup>. Les ectoparasites comme la gâle sont d'autres parasites pouvant être accompagnées d'une hyperéosinophilie. L'éosinophilie est d'autant plus importante que le parasite est en contact avec le tissu. Les helminthes purement intraluminaux peuvent induire une hyperéosinophilie s'ils ont un métabolisme suffisamment important (taenias)<sup>42</sup>. Les helminthes enkystés (e.g. echinococcose) donnent peu d'éosinophilie sauf en cas de rupture de kyste<sup>43</sup>.

Même si l'helminthiase est la première cause à être évoquée et recherchée devant une HE, elle reste un diagnostic qui n'est pas facile à éliminer car les éléments cliniques et biologiques, ainsi que les tests parasitologiques ne sont pas suffisamment sensibles ni spécifiques et sont variables dans les temps<sup>40,44-47</sup>. Le National Institute of Health (NIH) rapporte que 60% des voyageurs avec une éosinophilie ( $\geq 0,5$  G/L) n'ont pas de cause identifiée malgré un bilan parasitologique extensif<sup>40</sup>. L'évolution des taux d'éosinophiles peuvent varier selon les helminthes avec des espèces qui suivent la courbe de Lavie (élévation lors de la maturation et migration puis décroissance et stabilisation à sa phase d'état) et d'autres qui ne la suivent pas, comme la toxocarose ou l'anguillulose qui présentent une courbe oscillante liée à l'autoinfestation<sup>42</sup>.

Il faut donc orienter les examens parasitologiques suivant des éléments épidémiologiques et cliniques, et, à défaut d'une confirmation microbiologique, réaliser une épreuve de déparasitage pour écarter le diagnostic. Les éléments cliniques les plus discriminants pour orienter les examens parasitologiques seront : voyage(s) antérieur(s), la présence d'animal domestique, et l'habitat rural ou urbain<sup>44</sup>. D'autres facteurs de risque plus spécifiques de l'enfant sont le jeu dans le bac à sable, la géophagie, et la vie en collectivité<sup>48,49</sup>. L'examen parasitologique des selles et la sérologie parasitaire sont les examens de première intention. Un tableau

proposant les parasites à rechercher en cas d'hyperéosinophilie est sur le site du CEREO<sup>41</sup>. Des tableaux plus exhaustifs sont disponibles dans des recommandations anglo-saxonnes<sup>40,43</sup>.

Autant les sérologies parasitaires ne sont pas rentables si elles ne sont pas ciblées aux antécédents de voyage, la réalisation d'une sérologie *Toxocara* « systématique » peut être intéressante en cas d'une hyperéosinophilie sans autre cause évidente. La toxocarose mérite une attention particulière en pédiatrie pour plusieurs raisons. D'abord, elle est la première cause parasitaire d'hyperéosinophilie retrouvée dans les grandes séries pédiatriques. Les enfants sont plus à risque par leur comportement (géophagie, bac-à-sable, contact proche avec les animaux)<sup>43,49</sup>. De plus, elle reste souvent asymptomatique pendant longtemps mais peut évoluer vers des formes sévères (la toxocarose oculaire ou la toxocarose neuro-méningée).

Le déparasitage peut être un argument diagnostique pour une hyperéosinophilie parasitaire, notamment lorsque les différents examens parasitologiques ne sont pas concluants. Mais l'évaluation de l'efficacité du déparasitage n'est pas toujours évidente. Elle peut être rapide comme elle peut être lente. Dans certaines helminthiases, comme la toxocarose, l'éosinophilie peut mettre plus d'un an pour se normaliser<sup>50</sup>. L'éosinophilie peut aussi se majorer en début de traitement. L'efficacité du déparasitage ne devrait pas être jugée donc sur le seul critère de la normalisation de l'éosinophilie, mais aussi sur l'amélioration symptomatique. En absence de menace clinique, et en absence d'argument pour d'autre étiologie, un délai d'au moins 2 mois est souhaitable pour juger de l'efficacité du déparasitage<sup>47</sup>. En cas d'amélioration clinique et/ou une cinétique décroissante de l'éosinophilie sanguine, le contrôle pourrait se faire plus à distance.

### *Médicaments*

Les médicaments sont une cause fréquente d'hyperéosinophilie. Elles sont entre 5,5-6% selon les séries. De nombreux médicaments peuvent engendrer une hyperéosinophilie avec une présentation clinique très variable et un pronostic très variable : une absence de symptôme, une atteinte mono-organique ou multiviscérale voir systémique (DRESS). Un tableau avec les différentes présentations possibles et les médicaments souvent incriminés sont disponibles à l'[Annexe 2B](#). Une éosinophilie médicamenteuse peut aussi bien être liée à une hypersensibilité (une allergie) ou une toxicité non-immune<sup>51</sup>. L'évolution est la plus souvent bénigne en cas d'arrêt du médicament responsable.

Parmi les 9 cas d'HE médicamenteuse dans les séries pédiatriques ci-dessus, il y avait deux cas de DRESS. Le DRESS est un tableau particulièrement sévère mettant en jeu le pronostic vital. En effet, le seul patient décédé dans notre série a présenté un DRESS. Le score RegiSCAR<sup>30</sup>, développé à partir d'une observation prospective multinationale, permet de soit exclure le DRESS ou de catégoriser le cas en un DRESS « possible », « probable » ou « certaine ». Le DRESS peut toucher les enfants de tout âge. Dans une revue systématique de la littérature des DRESS pédiatriques l'âge moyen était de 8,7 ans avec un minimum à 0,05 an<sup>52</sup>. La corticothérapie est le traitement principal du DRESS. La mortalité est estimée à 5% dans la population adulte et pédiatrique<sup>52</sup>.

Il n'est pas toujours facile de retrouver le médicament responsable car il faut un rassemblement des arguments chronologiques et pharmacologiques (données de la littérature). Un avis de pharmacovigilance pourrait aider à juger si un traitement est incriminable.

#### *Néoplasies*

La prévalence des néoplasies était entre 0-6% selon les séries. Le seul cas d'hyperéosinophilie réactionnelle à un néoplasie était un lymphome hodgkinien dans notre série (une cause « classique » d'hyperéosinophilie), et aucune tumeur solide n'a été retrouvée. Cependant, dans Burris et al, 5 parmi les 6 cas d'HE<sub>R</sub> néoplasique étaient des tumeurs solides sans prédominance d'un type en particulier (neuroblastome, tératome, fibrosarcome, tumeur myofibroblastique).

#### *Maladies inflammatoires et autoimmunes*

Notre série présente un nombre non négligeable de maladies inflammatoires ou autoimmunes. Mise à part le cas de lupus systémique qui est une cause bien connue d'hyperéosinophilie, il y avait un cas d'une maladie autoinflammatoire (CAPS) et quatre maladies autoinflammatoires non-étiquetées ([Annexe 7](#)). Le nombre de maladies inflammatoires rares et atypiques est probablement lié au biais de recrutement, car un des centres est un centre de référence des maladies autoinflammatoires. L'hyperéosinophilie n'est pas un élément classique du CAPS mais était probablement lié à une inflammation chronique dans ce cas.

#### *LHES*

Seulement deux cas de LHES ont été retrouvés dans Williams et al, dont seulement 1 qui présentait un réarrangement TCR avec un clone T à phénotype aberrant. Il y a très peu d'études étudiant spécifiquement la population pédiatrique et le LHES. Le LHES demeure un diagnostic extrêmement rare en pédiatrie, au moins aussi rare voir plus rare que chez les adultes (entre 14-31% des HES<sup>19</sup>). Hormis la série de Williams et al, 8 patients pédiatriques avec un LHES sont rapportés entre 1999 et 2014, dont 5 patients du registre français du CEREO. Il y a 7 cas de CD3<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup> (1,2-90%)<sup>21,39,53</sup> et un avec un phénotype rare CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD5<sup>lo</sup>CD7<sup>lo</sup> (22%)<sup>20</sup>. Ils montrent tous un réarrangement TCR monoclonal. Dans toutes les études, les aspects cliniques et biologiques, ainsi que la corticosensibilité sont semblables à ce qui a été rapporté chez les adultes.

Il n'y a pas de critère diagnostique défini pour le LHES. Il repose sur un faisceau d'argument. Idéalement la clinique, la clonalité et un phénotype devront être rassemblés pour satisfaire le diagnostic de LHES.

Il faut savoir que des réarrangements TCR clonaux peuvent être observés chez des sujets sains ou lors des processus réactifs. Il en est de même pour les phénotypes décrits ci-dessus<sup>18</sup>. Devant la présence d'un phénotype aberrant, il faudrait d'abord s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un processus lymphocytaire T malin (e.g. leucémie lymphoïde T, lymphome T, ou syndrome de Sézary). Il n'y a pas de seuil pathologique consensuel pour les populations décrites. Le CEREO propose un seuil de 1% des lymphocytes totales pour le CD3-CD4+ et 5% pour le CD4<sup>+</sup>CD7<sup>-</sup> (variable selon l'âge). Dans la population pédiatrique (0-14 ans) un taux de 1,6% (0-5) est considéré comme

normal. Pour aider à la recherche d'un phénotype aberrant, il conviendra de préciser à l'immunologiste le contexte de HES pour une recherche plus orientée lors de l'analyse de l'immuno-phénotypage.

En cas d'un phénotype non ou peu décrit dans la littérature, ou dont son caractère pathogénique n'est pas certain pour d'autres raisons, des études cytokiniques dans un laboratoire de référence pourrait être intéressantes pour confirmer un profil pro-éosinophilique.

Bien que l'évolution du LHES à court et moyen terme soit bénin, des transformations malignes de ces clones vers des lymphomes ont été observées à plusieurs reprises. Trois patients parmi les 8 patients pédiatriques rapportés dans la littérature ont développé un lymphome à distance ( $\geq 5$  ans du début des symptômes ou l'hyperéosinophilie). Elle se manifeste par un virage clinique. Une surveillance clinique et cytologique à long terme est donc justifiée. Une augmentation soudaine des lymphocytes ou des éosinophiles sur une numération formule sanguine pourront être des signes d'alarme<sup>18</sup>. La prévention d'une telle évolution par un traitement systématique n'est pas démontrée<sup>18</sup>.

#### *Autres*

La maladie du greffon contre hôte (GVHD) est une étiologie de HE<sub>R</sub> mentionnée dans l'étude de Burris et al qui comptait pour 23% des HE<sub>R</sub>. Il n'y avait aucun cas de GVHD dans notre série alors qu'un des centres était un centre de greffe de moelle osseuse. Ceci est probablement lié au fait que le recrutement était fait sur les dossiers où le motif de consultation/hospitalisation s'agissait d'une hyperéosinophilie. Donc, les patients pour qui l'hyperéosinophilie était un problème « secondaire » ou déjà expliquée voir attendue, elle n'aurait probablement pas été mentionnée dans le motif initial.

#### 2) Les autres sous-types

La fréquence des autres sous-types d'hyperéosinophilie varie entre les différentes études. Dans notre étude, après les HE<sub>R</sub>, les sous-types dans l'ordre du plus fréquents au plus rare était : l'HES idiopathique (12%), l'HE<sub>US</sub> (10,5%), les MERO (8,8%), les syndromes associés (3,5%), puis la HE<sub>N</sub> (1,7%).

Il est intéressant de noter que dans l'étude de Burris et al, 60% des dossiers n'avaient pas suffisamment d'information pour conclure à un diagnostic vis-à-vis de l'hyperéosinophilie. La prise en charge diagnostique pourrait être trop fréquemment sous-optimale en pédiatrie.

#### *HES idiopathiques et HE<sub>US</sub>*

Dans notre série, le nombre des cas de HES idiopathiques et des HE<sub>US</sub> sont presque 10 fois plus nombreux que dans l'étude de Burris et al (0,5% pour les deux). Dans l'étude de Williams et al, ces deux sous-types sont aussi retrouvés à 46% et 5,4% respectivement, probablement liés à un biais de recrutement. Ce biais peut être présent dans notre étude aussi, car les centres de recrutement étaient des centres tertiaires avec une expertise en hématologie et en immunologie, donc concentrant des cas où les diagnostics les plus connus et fréquents sont déjà éliminés.

## MERO

Parmi les MERO, les désordres gastro-intestinaux à éosinophiles sont les plus fréquentes des maladies en pédiatrie (5/6 dans Williams et al, 11/11 dans Burris et al, et 3/6 dans Meurin 2018). Notre série avait une variété plus importante avec des cas d'asthme hyperéosinophilique, de folliculite à éosinophiles et de fasciite à éosinophiles. Dans la série de Meurin 2018, les autres MERO étaient de deux cas de cystite à éosinophile et un asthme hyperéosinophilique. Les services de gastro-entérologies n'ont pas été interrogés dans notre étude, ce qui pourrait expliquer la prévalence relativement faible des désordres gastro-intestinaux à éosinophiles.

### *Syndromes associés à une éosinophilie*

La plupart des syndromes associés à une éosinophilie dans les autres études (suivant la définition proposée dans ce travail) était des déficits immunitaires primitifs (Syndrome d'Aldrich, syndrome d'Omenn, déficit en DOCK8, syndrome de Netherton, syndrome de lymphoprolifération lié à l'X (XLP)). Dans notre série, il n'y avait aucun patient dont l'hyperéosinophilie était directement reliée à un déficit immunitaire primitif (DIP), malgré le fait qu'un des centres de recrutement était un des centres de références nationales pour ces pathologies. Ceci peut être lié à plusieurs facteurs. Premièrement, la rareté des DIPs. Deuxièmement, le recrutement de dossier sur ce centre a été réalisé par un moteur de recherche sur la mention d'hyperéosinophilie dans le motif de consultation. Il se peut donc que des dossiers soient exclus parce que l'hyperéosinophilie n'était pas mentionnée car considérée comme étant un élément secondaire, ou parce que le motif de consultation nomme directement une maladie ou un syndrome suspecté d'emblée (par exemple, « suspicion d'un syndrome d'Omenn »). Il y a néanmoins trois patients chez qui la suspicion initiale était un déficit immunitaire (deux déficits en STAT3 et un syndrome d'Omenn), mais ces diagnostics ont été finalement exclus. Pour deux d'entre eux, le diagnostic final était une HE<sub>R</sub> (une parasitose non précisée et une dermatite atopique sévère), alors que l'autre patient a été classé comme un HES idiopathique.

Il avait un cas de diagnostic indirect d'un DIP par le biais de l'hyperéosinophilie. En effet, le patient 18 avait une hyperéosinophilie en rapport avec une BCGite ayant révélée une CGD. La CGD peut en soit donner une éosinophilie, à fortiori en cas d'une maladie inflammatoire chronique des intestins associée, mais typiquement elle reste  $< 1,5 \text{ G/L}^{54}$  ([Annexe 5](#)). Ainsi, il faut savoir évoquer un déficit immunitaire devant une hyperéosinophilie sévère, atypique ou sans autre cause dans l'optique d'élargir le bilan étiologique de l'hyperéosinophilie (par exemple aux germes atypiques).

Outre le syndrome de Gleich et le syndrome de Widal retrouvés dans notre série, d'autres syndromes associés dans les trois études pédiatriques étaient l'EGPA (Williams et al, Meurin) et la drépanocytose (Burris et al). Bien que les auteurs aient groupés les syndromes drépanocytaires comme une cause à part d'hyperéosinophilie, la drépanocytose n'est pas un syndrome classiquement associé à une hyperéosinophilie<sup>2</sup>.

## HE<sub>N</sub>/HES<sub>N</sub>

Sur les quatre séries pédiatriques présentées, il n'y avait que 4 cas de HE<sub>N</sub>/HES<sub>N</sub> au total sur 85 recherchés (4,7%). Deux parmi ces quatre étaient liés à une mutation impliquant *PDGFRA* (Williams et al), dont un FIP1L1-*PDGFRA* (FP), la forme la plus fréquente de HE<sub>N</sub><sup>55</sup>. L'information sur le gène partenaire pour l'autre patient n'était pas disponible. La nôtre était associé à un transcrite impliquant *PDGFRB*. Le dernier cas était dans l'étude de Williams et al et la mutation n'a pas pu être identifiée.

Bien que le gène de fusion FP est le plus fréquemment retrouvé dans les HE<sub>N</sub> de l'adulte, il est difficile d'apprécier la prévalence des différentes mutations en pédiatrie car les cas sont extrêmement rares et un biais de signalement est présent. *FIP1L1-PDGFRA* était, en tout cas, le plus recherché des réarrangements pour les HES pédiatriques dans la littérature, mais il n'y avait que 4 cas positifs<sup>4,5,56</sup>. Les données ne sont pas toujours complètes. L'âge de diagnostic était disponible pour 4 patients (2, 6, 14 et 16 ans). Il y avait deux garçons, une fille, et l'information sur le sexe n'était pas disponible pour un patient. Le caryotype était normal pour les trois patients pour qui l'information était disponible. En effet, le réarrangement FP se détecte difficilement au caryotype. Le caryotype ne suffit donc pas pour détecter ce réarrangement (cf.infra). La réponse à l'imatinib était disponible pour 2 patients. Elle était bonne pour les deux.

Neuf cas de HE<sub>N</sub> pédiatriques avec un réarrangement *PDGFRB* sont retrouvés dans la littérature<sup>57</sup>. Les patients étaient relativement plus jeunes avec une médiane d'âge à 11 mois de vie. Un patient a présenté des symptômes dès la naissance. Il y avait 5 garçons, 2 filles et 3 patients pour qui le sexe n'était pas précisé. Tous les patients pour qui le caryotype était disponible avaient un caryotype anormal. Parmi les 5 patients pour qui l'information était disponible, tous sauf 1 patient avec un réarrangement NDEL1-*PDGFRB*, ont montré une bonne réponse à l'imatinib.

Onze cas de HE<sub>N</sub> pédiatrique impliquant *FGFR1* ont été retrouvés dans la littérature. L'âge médian était de 7 ans, mais le plus jeune des patients avait 5 mois. Il y avait 7 garçons et 4 filles<sup>58</sup>.

Aucun cas de PCM1-JAK2 pédiatrique n'a été retrouvé sur Pubmed.

L'HE<sub>N</sub> est donc extrêmement rare en pédiatrie et les données disponibles ne sont que partielles. L'HE<sub>N</sub> peut donc apparaître dès la période néonatale. Une tendance à la prédominance masculine pourrait être présente. La réponse à l'imatinib est généralement bonne dans les formes impliquant *PDGFRA* et *PDGFRB* comme chez les adultes. Donc, malgré sa rareté, il y a un enjeu thérapeutique important. Le caryotype permet de détecter beaucoup de réarrangement impliquant ces trois gènes, mais le transcrite FIP1L1-*PDGFRA* n'est souvent pas visible. Une combinaison de FISH (fluorescent in situ hybridization) et la RT-PCR est la méthode la plus sensible pour détecter ce transcrite<sup>59</sup>.

## B. Les HES et atteintes organiques

Il n'y avait pas de différence significative en termes de caractéristiques démographiques des HES avec les non-HES. On peut toutefois noter que les HES<sub>R</sub> concernés tous des tableaux immunologiques, avec 4 cas de maladies autoinflammatoires et les 2 autres cas survenant chez des patients avec un déficit immunitaire primitif sous-jacent (CGD et hypogammaglobulinémie syndromique non-étiquetée). Un terrain immunologique pourrait être un facteur de risque à une forme plus sévère d'hyperéosinophilie. A l'inverse, il serait prudent de rechercher un terrain immunologique primitif ou acquis (e.g. VIH), en cas de présentation sévère ou atypique d'hyperéosinophilie.

Les atteintes organiques dans les HES étaient principalement de nature cutanée et digestive, suivi par les atteintes hématologiques puis pulmonaires. Ces résultats sont similaires à ceux de Williams et al où les atteintes étaient (en ordre décroissant) digestifs, dermatologiques, allergiques, hématologiques puis pulmonaires.

L'atteinte cardiaque est rare. Elle était présente chez 2 patients dans notre série. Elle n'a jamais été symptomatique ni cause d'une insuffisance cardiaque. Dans une revue de littérature des HES idiopathiques pédiatriques (van Grotel et al.)<sup>5</sup>, 13/33 patients présentaient une atteinte cardiaque (fibrose endomyocardique, myocardite, péricardite). Ceci est probablement lié à un biais de notification. Dans l'étude de Williams et al, il n'y avait qu'un seul cas d'atteinte cardiaque sur 32 patients HES. Une tendance à moins d'atteinte cardiaque en pédiatrie par rapport aux adultes a été observé, mais n'était pas statistiquement significatif. On peut noter toutefois que l'âge des deux patients de notre série était significativement plus élevé par rapport aux autres patients HES. Bien que l'intérêt de l'IRM cardiaque par sa meilleure sensibilité dans la détection des lésions cardiaques (thrombus, inflammation et fibrose) est de plus en plus apparente dans la littérature, peu d'information n'est disponible chez l'enfant<sup>5,60</sup>. Aucun des cas d'atteinte cardiaque dans la revue de littérature de van Grotel et al ont eu un diagnostic sur IRM : un diagnostic échographique était souvent suffisant ou un diagnostic histologique sur biopsie a été réalisé pour les cas sévères ayant des symptômes cardiaques cliniques. Pour les deux patients dans notre série, l'IRM a confirmé des lésions déjà visualisée sur l'échographie cardiaque. L'IRM cardiaque est aussi un examen peu disponible par rapport à l'échographie cardiaque. Sa réalisation serait intéressante dans les cas symptomatiques ou des cas à haut risque d'atteinte cardiaque (éosinophilie massive, atteinte multiviscérale ou FIP1L1-PDGFR $\alpha$  positive), avec une échographie cardiaque normale. Le gold standard demeure l'histologie endomyocardique<sup>60</sup>.

La thrombose veineuse profonde est une des complications connues de l'hyperéosinophilie. Le thrombus peut dans certains cas être intracardiaque, secondaire à une atteinte endocardique, exposant à un risque d'accident vasculaire cérébral<sup>61</sup>. Néanmoins, elle semble être très rare en pédiatrie. En effet, Il n'y avait pas de cas de thrombose dans notre série ni celle de Burris et al. Dans la série de Williams et al, 3 cas parmi les 32 cas pédiatriques avait un thrombus (sans précision de site ni l'étendu). Une revue de la littérature sur le sujet a trouvé entre 1985 et 2017, 23 cas de thrombose veineuse profonde liée à une hyperéosinophilie dont

seulement 3 cas étaient pédiatriques. Les auteurs de la revue ont rapporté un cas d'embolie pulmonaire allant jusqu'à la veine cave inférieure, avec une TVP de la jambe gauche associée chez un garçon de 11 ans, illustrant une atteinte potentiellement sévère d'une thrombose hyperéosinophilique. L'intérêt d'une anticoagulation préventive systématique en cas d'hyperéosinophilie n'est pas établie.

### C. Les paramètres biologiques

Le faible effectif des patients et des données disponibles rend les analyses statistiques peu interprétables.

Néanmoins, il n'y avait pas de différence marquée dans les taux d'IgE totales sériques et les taux de vitamine B12 sanguins entre les différentes causes de HE<sub>R</sub>, les différents sous-types d'hyperéosinophilie, ni entre les HES et les non-HES. Ces paramètres ne semblent pas très contributifs en premier lieu au bilan étiologique d'une hyperéosinophilie ni prédicteurs d'une atteinte organique éventuelle.

Le taux d'éosinophiles initial et le pic d'éosinophiles étaient significativement plus élevés chez les patients HES idiopathiques par rapport aux patients HE<sub>R</sub>/HES<sub>R</sub>. Cette différence a été conservée entre le groupe HES (toute cause) par rapport au groupe non-HES. Comme mentionné précédemment, les données de la littérature et quelques cas de notre série (e.g. patient 2) montrent que le taux d'éosinophiles peut ne pas corrélérer avec la sévérité du tableau clinique. Des patients avec une hyperéosinophilie relativement basse peuvent avoir des atteintes sévères et vice-versa. Ces résultats incitent tout de même à une certaine vigilance vis-à-vis des atteintes organiques potentielles chez des patients avec une hyperéosinophilie plus marquée que d'autres ou devant une élévation brutale de l'éosinophilie chez un patient.

### D. Traitement et évolution

Dans toutes les études pédiatriques, y compris la nôtre, la corticothérapie était la forme la plus prévalente de traitement anti-éosinophilique - 72% dans Williams et al jusqu'à 29/33 (88%) dans la revue de littérature de van Grotel et al<sup>5</sup>. La corticosensibilité est généralement bonne dans la population pédiatrique (88% des HES pédiatriques dans Williams et al, et 86% dans la nôtre). Dans notre série, seulement un patient (HES idiopathique) a présenté une vraie corticorésistance.

L'évolution des HE/HES pédiatriques est généralement favorable. Dans l'étude de Burris et al., 76% des patients ont eu une rémission hématologique (< 1,5 G/L à la dernière NFS) dont la moitié de ces patients sans aucun traitement. Soixante et onze pourcents des patients de la série de Meurin 2018 ont montré une amélioration de l'hyperéosinophilie, mais les critères précis de réponse ne sont pas indiqués. Dix-neuf patients (55,8%) n'ont reçu aucun traitement. Dans l'étude de Williams et al, les critères pour une résolution étaient une rémission clinique et biologique (Eo < 0,5 G/L) et un sevrage de tout traitement. Cela correspondait à seulement 9%

de leurs patients. La rémission hématologique selon les mêmes critères que Burris et al est estimée à 68% dans notre série, mais elle est plus basse (30%) quand on prend en compte le profil de l'évolution. Le nombre de patients avec une résolution spontanée était moins importante dans notre étude aussi (n=7), mais ceci peut être lié au fait que 62% des patients ont reçu un traitement de déparasitage, masquant des cas qui auraient eu une résolution sans aucun traitement.

Nous avons aussi regardé si des patients HE/HES ont gardé des séquelles liées à l'hyperéosinophilie. Seulement un patient avec une fasciite à éosinophiles (syndrome de Shulman) a présenté une sclérodémie modérée.

La mortalité liée à l'HE est peu importante dans les séries pédiatriques (1,7-4,5%)<sup>2,4</sup>. Les différents diagnostics concernés sont le DRESS chez un patient avec un déficit immunitaire syndromique (cette étude), la GVHD, le déficit en DOCK8, une maladie inflammatoire, la leucémie aiguë myéloïde, une EGID dans un contexte d'une suspicion d'une maladie mitochondriale (Burris et al) et un déficit immunitaire - déficit en DOCK8 ou XIAP (Williams et al). La durée médiane de suivi était relativement courte dans notre étude (1,6 ans) comparée à 4,8 ans dans l'étude de Williams et al. Elle n'est pas précisée dans la série de Burris et al ni dans celle de Meurin 2018.

La morbi-mortalité liée à une maladie à éosinophiles semble être donc rare en pédiatrie et concerne surtout des patients avec une maladie sous-jacente, notamment immunologique. Ces observations doivent tout de même être nuancée par plusieurs points. D'abord, la morbidité liée à une corticothérapie prolongée n'est pas évaluée dans les différentes études pédiatriques. Or, dans notre étude seule, il y a au moins 7 patients qui étaient corticodépendants. Ensuite, la rémission hématologique n'est pas forcément synonyme d'une rémission clinique comme ont pu déjà montrer les études thérapeutiques de mépolizumab<sup>7</sup>. Le seul cas de décès dans notre étude présentait aussi une rémission hématologique. Enfin, même si l'évolution de l'hyperéosinophilie est banale, la maladie de fond peut évoluer vers une morbi-mortalité importante. Certains patients comme le patient 37 avait une hypertension artérielle pulmonaire et une fibrose hépatique en lien avec sa maladie et non l'hyperéosinophilie. A noter, la présence d'une éosinophilie peut même avoir une signification pronostique dans certaines maladies, notamment néoplasiques<sup>62,63</sup>.

#### E. Les faiblesses de l'étude et les problématiques inhérents à la classification actuelle

Hormis les biais de cette étude déjà mentionnées auparavant, on peut soulever quelques problématiques.

D'abord, l'étude a toutes les faiblesses d'une étude retrospective. Et, bien qu'elle soit une série relativement large par rapport à ce qui se trouve dans la littérature, sa puissance est faible avec des données manquantes. Par ailleurs, la prise en charge de l'hyperéosinophilie n'était pas standardisée dans les deux centres. Elle était très hétérogène et praticien-dépendante.

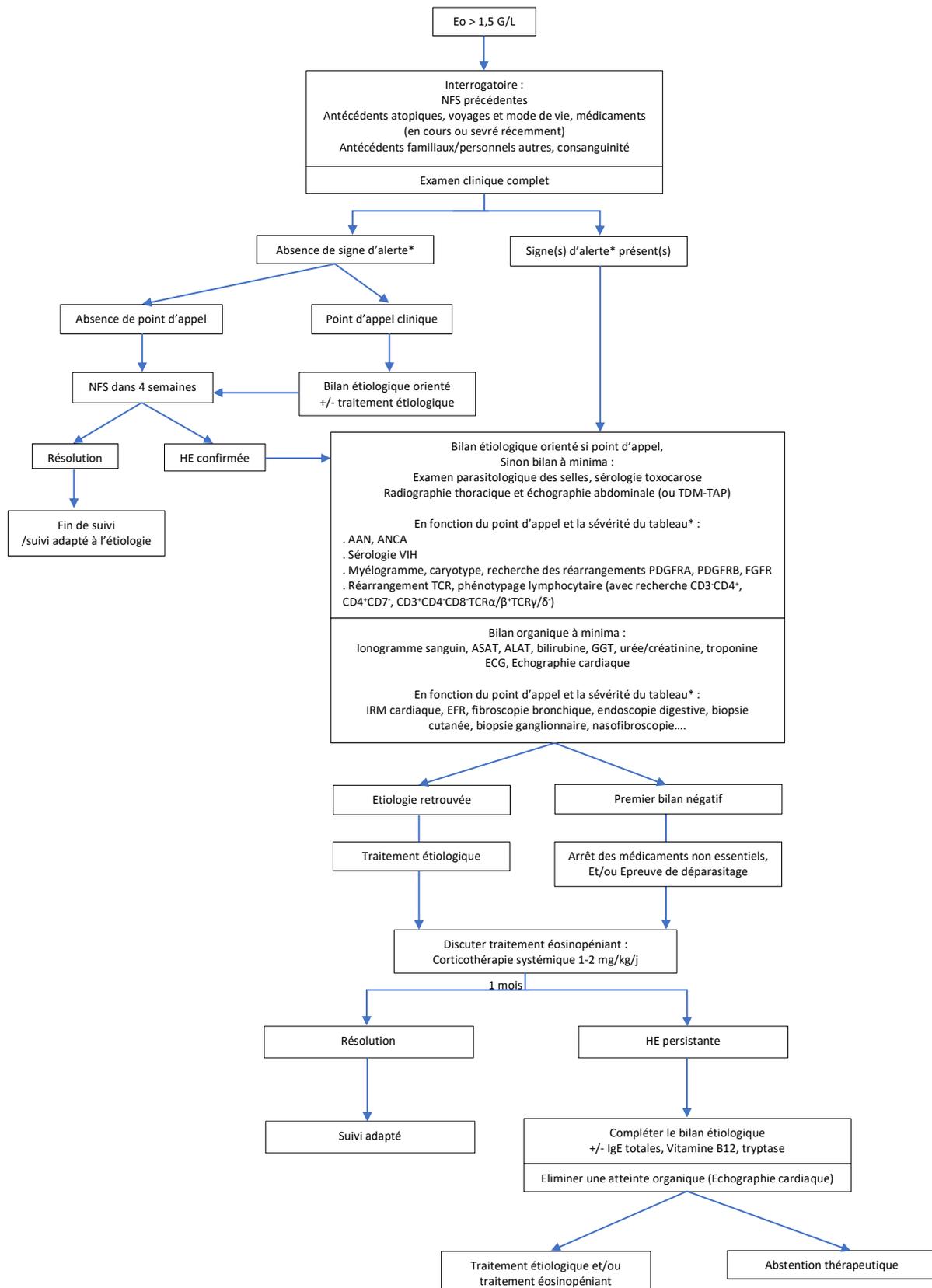
Certains problématiques sont inhérents à la classification ICOG-Eo actuelle. Tout d'abord, le groupe de travail précise bien que le seuil de 1,5 G/L pour la définition d'hyperéosinophilie est arbitraire. En effet, il n'y pas d'argument biologique pour ce seuil. Les réflexions diagnostiques et pronostiques sur l'hyperéosinophilie ne sont pas strictement limitées aux éosinophilies > 1,5 G/L et peuvent être appliquées à des éosinophilies, notamment quand il s'agit des cas évoquant un HES.

L'imputabilité de l'hyperéosinophilie dans les atteintes organiques est souvent difficile à établir. Les arguments cliniques et histologiques peuvent être subjectifs, et le lien de causalité n'est pas toujours évidente.

Les MEROs ont été séparées des HES dans la classification ICOG-Eo. Or, en pratique un MERO pourrait être un HES dont une deuxième atteinte organique n'apparaîtra que plus tard. De même, il ne serait pas logique d'un point de vue physiopathologique qu'un MERO avec une atteinte organique secondaire (par exemple une colite éosinophilique avec une fibrose endomyocardique) soit classé comme un HES alors qu'il demeure la même entité pathologique. La distinction des deux groupes est d'autant plus difficile car la physiopathologie des deux groupes n'est pas encore bien connue. Il en est de même sur les syndromes associés à une éosinophilie et les HE<sub>R</sub>/HES<sub>R</sub> car la distinction entre les deux repose finalement sur la connaissance d'un agent causal.

#### F. Conduite à tenir

La [Figure 7](#) est une proposition d'arbre décisionnel de prise en charge d'une hyperéosinophilie pédiatrique, aux vues des résultats de cette série et les données de la littérature.



*Figure 7. Arbre décisionnel d'une hyperéosinophilie pédiatrique*

*AAN – anticorps antinucléaire, ANCA – anticorps anticytoplasmiques des polynucléaire neutrophiles, TDM-TAP – tomodynamométrie thoraco-abdomino-pelvien, ECG – électrocardiogramme, EFR – explorations fonctionnelles respiratoires*

*\*Signes d'alerte : Atteinte organique grave ou mal tolérée, une éosinophilie massive (> 5G/L), un cinétique d'élévation d'éosinophile inquiétante, ou un terrain à risque (e.g.maladie ou traitement immunologique, comorbidités)*

Lors de la première évaluation d'une hyperéosinophilie, il faudrait essayer de déterminer la durée d'évolution de l'hyperéosinophilie, éliminer les causes les plus fréquentes et des atteintes organiques éventuelles.

L'interrogatoire est la partie la plus importante de la consultation et doit être rigoureuse sur les voyages antérieurs et les médicaments/auto-médication. Les antécédents atopiques et la notion de consanguinité sont des informations intéressantes aussi.

L'examen clinique doit être complet, notamment sur le plan cutanéomuqueux et hématologique.

Les examens complémentaires seront orientés au maximum par les éléments de l'interrogatoire et l'examen clinique. En cas d'un bilan clinique rassurant, les examens complémentaires peuvent être réduits au strict minimum, voir réservés pour après la numération dans 4 semaines (confirmant l'hyperéosinophilie). Un traitement étiologique (arrêt d'un médicament, déparasitage, etc.) est à mener selon les indications adaptées à l'étiologie. La NFS à 4 semaines permettra de vérifier une cinétique d'amélioration de l'hyperéosinophilie, à défaut de confirmer une résolution complète.

En cas d'hyperéosinophilie confirmée (2 fois > 1,5 G/L à 4 semaines d'intervalle) ou une hyperéosinophilie inquiétante d'emblée, des examens complémentaires sont à réaliser.

En cas d'absence d'orientation clinique particulière, les examens les plus intéressants sur le plan étiologique sont l'examen parasitologique des selles, une sérologie toxocarose, une radiographie thoracique et une échographie abdominale. Si le tableau clinique est inquiétant d'emblée (présence d'atteinte organique, hyperéosinophilie massive (> 5 G/L) ou une cinétique d'élévation inquiétante, ou un terrain particulier), un bilan plus exhaustif doit être réalisé notamment avec une recherche d'HE<sub>N</sub> (myélogramme avec la cytologie, la cytogénétique et la biologie moléculaire) qui influencerait fortement la prise en charge thérapeutique.

En cas d'une faible suspicion d'un syndrome myéloprolifératif ou une difficulté de réaliser un myélogramme, un frottis sanguin avec une PCR FIP1L1-PDGFR<sub>A</sub> sanguine et un caryotype périphérique peuvent aider en premier lieu pour écarter une HE<sub>N</sub>. Un myélogramme doit être réalisé avec des examens cytogénétiques et de la biologie moléculaire en cas de suspicion forte d'une HE<sub>N</sub>.

Sur le plan organique, même en absence de point d'appel clinique, il conviendra de réaliser un bilan organique à minima avec un ionogramme sanguin, les enzymes hépatiques, créatininémie et urémie, la troponine, l'ECG, et une échographie cardiaque.

Si aucune étiologie évidente est retrouvée à l'échéance de ce bilan, il faudrait mener une épreuve d'arrêt de médicament et/ou une épreuve de déparasitage pour éliminer une HE<sub>R</sub> médicamenteuse et parasitaire. Un traitement par albendazole en dose unique est recommandé par plusieurs autorités de santé pour son efficacité sur la majorité des helminthoses, sa tolérance, et son prix<sup>41,43,64</sup>.

Un traitement éosinopéniant peut être discuté si des éléments alertants sont présents (présence d'atteinte organique, hyperéosinophilie massive (> 5 G/L) ou une cinétique d'élévation inquiétante, ou un terrain particulier). La corticothérapie à 1 mg/kg/j intraveineuse ou per os sera le traitement de premier choix. Une atteinte organique sans enjeu pronostic (par exemple, l'eczéma) ne requiert pas un traitement d'urgence. Si elle est mal tolérée, un traitement symptomatique peut être mené en premier lieu. Une corticothérapie locale est aussi une alternative.

Une abstention thérapeutique est un choix légitime si aucun traitement ne semble contributif sur le plan diagnostique ou thérapeutique.

En cas d'une hyperéosinophilie persistante sans cause retrouvée, il faudrait compléter le bilan étiologique et essayer de documenter au maximum les symptômes. La sérologie VIH et un phénotypage lymphocytaire peut être intéressant pour éliminer un terrain immunologique pouvant donner des tableaux atypiques ou faire évoquer des causes rares, notamment infectieuses. Le dosage des IgE totales, la vitamine B12 sérique et la tryptase sérique pourraient aider pour apporter des arguments supplémentaires pour une cause immuno-allergiques pour l'IgE ou un syndrome myéloprolifératif pour la vitamine B12 et la tryptase. En cas d'une hyperéosinophilie atopique avec une hyperéosinophilie persistante ou des atypies, il conviendrait de rechercher au moins une fois une LHES. S'il y a un seul système concerné, il faut savoir évoquer un MERO et en discuter avec un spécialiste de l'organe.

Sur le plan organique, il conviendrait de réaliser au moins une échographie cardiaque pour éliminer une atteinte cardiaque à bas bruit surtout si l'hyperéosinophilie évolue depuis plus de 2 mois. Une IRM cardiaque peut être intéressante si l'échographie cardiaque est normale alors que l'enfant est symptomatique ou jugé comme étant à haut risque d'atteinte cardiaque.

## V. Conclusion

L'hyperéosinophilie peut être la porte d'entrée de diverses maladies. Elle peut aussi être l'élément caractéristique et central dans certaines pathologies. Par ailleurs, l'hyperéosinophilie peut en elle-même être responsable de complications qui peuvent aller d'un simple eczéma à une fibrose endomyocardique. Néanmoins, la place des éosinophiles dans la pathologie est encore mal connue et très débattue.

Les données sur l'hyperéosinophilie dans la population pédiatrique sont rare, mais commencent à s'accumuler. Le travail présenté ici contribue à mieux comprendre les particularités de l'hyperéosinophilie pédiatrique. Les résultats de ce travail sont en accord avec les données de la littérature. Globalement, le poids des différents groupes étiologiques de l'hyperéosinophilie est comparable chez l'enfant et l'adulte même si certaines étiologies au sein de ces sous-types sont plus pertinentes dans le contexte pédiatrique (la toxocarose parmi les parasitoses et les déficits immunitaires primitifs). Il reste difficile d'estimer la prévalence des maladies éosinophiliques rares en pédiatrie par le faible nombre des cas mais aussi par une possible méconnaissance de certaines maladies par les praticiens (comme le LHES).

Le pronostic est dans la plupart des cas favorable. Il faut néanmoins se méfier des terrains immunologiques qui peuvent avoir des causes rares d'hyperéosinophilie ou présenter des atypies probablement liées à une homéostasie immunologique différente.

La corticothérapie systémique est le traitement le plus largement utilisé avec un très bon taux de réponse. Les taux de corticodépendance et les effets secondaires liés à la corticothérapie sont en revanche mal documentés. Cette question est d'autant plus importante dans le contexte pédiatrique car la corticothérapie prolongée affecte la croissance et les morbidités liée à elle peuvent s'étendre jusqu'à la vie adulte et devenir préjudice.

Jusque-là, toutes les principales études pédiatriques sur l'hyperéosinophilie sont rétrospectives et limitées dans leur étendu géographique. Des études prospectives de cohorte au niveau national et international pourraient permettre de mieux apprécier la prévalence de l'hyperéosinophilie chez l'enfant et ces différentes causes, notamment les étiologies rares, et de mieux évaluer la morbi-mortalité de l'hyperéosinophilie et la corticothérapie dans cette indication.

## Bibliographie

1. Valent, P. *et al.* Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.* **130**, 607-612.e9 (2012).
2. Burris, D. *et al.* Pediatric Hypereosinophilia: Characteristics, Clinical Manifestations, and Diagnoses. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **7**, 2750-2758.e2 (2019).
3. Klion, A. Hypereosinophilic Syndrome: Current Approach to Diagnosis and Treatment. *Annu. Rev. Med.* **60**, 293–306 (2009).
4. Williams, K. W. *et al.* Hypereosinophilia in Children and Adults: A Retrospective Comparison. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **4**, 941-947.e1 (2016).
5. van Grotel, M., de Hoog, M., de Krijger, R. R., Beverloo, H. B. & van den Heuvel-Eibrink, M. M. Hypereosinophilic syndrome in children. *Leuk. Res.* **36**, 1249–1254 (2012).
6. Rapanotti, M. C. *et al.* Molecular characterization of paediatric idiopathic hypereosinophilia: Molecular Features of Paediatric Hypereosinophilia. *Br. J. Haematol.* **151**, 440–446 (2010).
7. Chusid, M. J. Eosinophils: Friends or Foes? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **6**, 1439–1444 (2018).
8. Fauci, A. S. The Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome: Clinical, Pathophysiologic, and Therapeutic Considerations. *Ann. Intern. Med.* **97**, 78 (1982).
9. Kahn, J.-E., Girszyn, N. & Blétry, O. Orientation diagnostique devant une hyperéosinophilie. **12**, 9 (2006).
10. Lee, J. J., Jacobsen, E. A., McGarry, M. P., Schleimer, R. P. & Lee, N. A. Eosinophils in health and disease: the LIAR hypothesis. *Clin. Exp. Allergy* **40**, 563–575 (2010).
11. Rothenberg, M. E. & Hogan, S. P. THE EOSINOPHIL. *Annu. Rev. Immunol.* **24**, 147–174 (2006).
12. Bellamy, G. J., Hinchliffe, R. F., Crawshaw, K. C., Finn, A. & Bell, F. Total and differential leucocyte counts in infants at 2, 5 and 13 months of age. *Clin. Lab. Haematol.* **22**, 81–87 (2000).
13. Taylor, M. R. H. *et al.* Haematological reference ranges for schoolchildren. *Clin. Lab. Haematol.* **19**, 1–15 (1997).
14. Medoff, H. S. & Barbero, G. J. Total blood eosinophil counts in the newborn period. *Pediatrics* **6**, 737–742 (1950).
15. Simon, H.-U. *et al.* Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* **126**, 45–49 (2010).
16. Valent, P., Horny, H.-P., Bochner, B. S., Haferlach, T. & Reiter, A. Controversies and Open Questions in the Definitions and Classification of the Hypereosinophilic Syndromes and Eosinophilic Leukemias. *Semin. Hematol.* **49**, 171–181 (2012).
17. Kahn, J. E., Groh, M. & Lefèvre, G. (A Critical Appraisal of) Classification of Hypereosinophilic Disorders. *Front. Med.* **4**, 216 (2017).
18. Roufousse, F., Cogan, E. & Goldman, M. Lymphocytic Variant Hypereosinophilic Syndromes. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **27**, 389–413 (2007).
19. Ogbogu, P. U. *et al.* Hypereosinophilic syndrome: A multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* **124**, 1319-1325.e3 (2009).
20. Simon, H.-U., Plötz, S. G., Dummer, R. & Blaser, K. Abnormal Clones of T Cells Producing Interleukin-5 in Idiopathic Eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* **341**, 1112–1120 (1999).
21. Roufousse, F. *et al.* Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br. J. Haematol.* **109**, 540–548 (2000).
22. Montgomery, N. D. *et al.* Diagnostic Complexities of Eosinophilia. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **137**, 259–269 (2013).
23. Klion, A. D. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* **126**, 1069–1077 (2015).
24. Naiman, J. L., Oski, F. A., Allen, F. H. & Diamond, L. K. HEREDITARY EOSINOPHILIA: REPORT OF A FAMILY AND REVIEW OF THE LITERATURE. *Am. J. Hum. Genet.* **16**, 195–203 (1964).

25. Andersen, C. L. *et al.* Eosinophilia in routine blood samples and the subsequent risk of hematological malignancies and death. *Am. J. Hematol.* **88**, 843–847 (2013).
26. Crane, M. M., Chang, C. M., Kobayashi, M. G. & Weller, P. F. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* **126**, 179–181 (2010).
27. Dispenza, M. C. & Bochner, B. S. Diagnosis and Novel Approaches to the Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* **13**, 191–201 (2018).
28. Schwarz, C. *et al.* Mepolizumab—a novel option for the treatment of hypereosinophilic syndrome in childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* **29**, 28–33 (2018).
29. Centre de référence des Syndromes hyperéosinophiliques. Les syndromes hyperéosinophiliques : de la clinique au traitement. in.
30. Kardaun, S. H. *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br. J. Dermatol.* **169**, 1071–1080 (2013).
31. Meurin, M. Syndromes hyperéosinophiliques de l'enfant : données épidémiologiques des patients du Nord Pas de Calais issus de la cohorte du centre de référence des syndromes hyperéosinophiliques. (Université de Lille, 2018).
32. Amat, F. *et al.* Early-Onset Atopic Dermatitis in Children: Which Are the Phenotypes at Risk of Asthma? Results from the ORCA Cohort. *PLOS ONE* **10**, e0131369 (2015).
33. Holm, J. G., Agner, T., Clausen, M.-L. & Thomsen, S. F. Determinants of disease severity among patients with atopic dermatitis: association with components of the atopic march. *Arch. Dermatol. Res.* **311**, 173–182 (2019).
34. de Graauw, E., Beltraminelli, H., Simon, H.-U. & Simon, D. Eosinophilia in Dermatologic Disorders. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **35**, 545–560 (2015).
35. Pavord, I. D. *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* **380**, 651–659 (2012).
36. Ortega, H. G. *et al.* Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1198–1207 (2014).
37. Gupta, A. *et al.* Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma. *Pediatr. Pulmonol.* **54**, 1957–1967 (2019).
38. Giovannini-Chami, L. *et al.* Eosinophilic pneumonias in children: A review of the epidemiology, diagnosis, and treatment: Eosinophilic Pneumonias in Children. *Pediatr. Pulmonol.* **51**, 203–216 (2016).
39. Lefèvre, G. *et al.* The lymphoid variant of hypereosinophilic syndrome: study of 21 patients with CD3-CD4+ aberrant T-cell phenotype. *Medicine (Baltimore)* **93**, 255–266 (2014).
40. O'Connell, E. M. & Nutman, T. B. Eosinophilia in Infectious Diseases. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **35**, 493–522 (2015).
41. Centre de référence des Syndromes hyperéosinophiliques. Orientations diagnostiques face à une hyperéosinophilie. in.
42. Anane, S. [Parasitic etiology of blood hypereosinophilia]. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* **64**, 219–229 (2006).
43. Checkley, A. M. *et al.* Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. *J. Infect.* **60**, 1–20 (2010).
44. Whitty, C. J. M. *et al.* Utility of history, examination and laboratory tests in screening those returning to Europe from the tropics for parasitic infection. *Trop. Med. Int. Health* **5**, 818–823 (2000).
45. Arifin, N., Hanafiah, K. M., Ahmad, H. & Noordin, R. Serodiagnosis and early detection of Strongyloides stercoralis infection. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **52**, 371–378 (2019).
46. Smith, H. *et al.* How common is human toxocariasis? Towards standardizing our knowledge. *Trends Parasitol.* **25**, 182–188 (2009).

47. Association française des enseignants de parasitologie et mycologie. Eosinophilie. in *Association française des enseignants de parasitologie et mycologie* 2–6 (Elsevier-Masson, 2016).
48. Santos, L. M. dos *et al.* Sensitivity and specificity of recombinant proteins in *Toxocara* spp. for serodiagnosis in humans: Differences in adult and child populations. *PLOS ONE* **13**, e0208991 (2018).
49. Wiśniewska-Ligier, M., Woźniakowska-Gęsicka, T., Sobolewska-Dryjańska, J., Markiewicz-Jóźwiak, A. & Wieczorek, M. Analysis of the course and treatment of toxocariasis in children—a long-term observation. *Parasitol. Res.* **110**, 2363–2371 (2012).
50. Haute Autorité de Santé. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic sérologique de la toxocarose (Larva migrans viscérale). *Feuille Route St.-Denis Plaine HAS* (2017).
51. Phillips, E. J. *et al.* Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* **143**, 66–73 (2019).
52. Metterle, L., Hatch, L. & Seminario-Vidal, L. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature. *Pediatr. Dermatol.* **37**, 124–129 (2020).
53. Bagot, M. *et al.* [Non epidermotropic T lymphoma preceded for several years by hypereosinophilic syndrome]. *Ann. Dermatol. Venereol.* **117**, 883–885 (1990).
54. Navabi, B. & Upton, J. E. M. Primary immunodeficiencies associated with eosinophilia. *Allergy Asthma Clin. Immunol. Off. J. Can. Soc. Allergy Clin. Immunol.* **12**, (2016).
55. Shomali, W. & Gotlib, J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am. J. Hematol.* **94**, 1149–1167 (2019).
56. Rathe, M., Kristensen, T. K., Møller, M. B. & Carlsen, N. L. T. Myeloid neoplasm with prominent eosinophilia and PDGFRA rearrangement treated with imatinib mesylate. *Pediatr. Blood Cancer* **55**, 730–732 (2010).
57. Zhang, X. Y., Liu, T. F., Li, C. W., Li, Q. H. & Zhu, X. F. [Pediatric myeloid neoplasms associated with eosinophilia and platelet-derived growth factor receptor beta gene rearrangement: a case report and literature review]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin. J. Pediatr.* **56**, 34–38 (2018).
58. Sarthy, J. F., Reddivalla, N., Radhi, M. & Chastain, K. Pediatric 8p11 eosinophilic myeloproliferative syndrome (EMS): A case report and review of the literature: Sarthy *et al.* *Pediatr. Blood Cancer* **64**, e26310 (2017).
59. Gotlib, J. & Cools, J. Five years since the discovery of FIP1L1–PDGFRA: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia* **22**, 1999–2010 (2008).
60. Ogbogu, P. U., Rosing, D. R. & Horne, M. K. Cardiovascular Manifestations of Hypereosinophilic Syndromes. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* **27**, 457–475 (2007).
61. Dong, N. & Dong, X. Y. [Pediatric idiopathic hypereosinophilic syndrome with pulmonary embolism: a case report and review of literature]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin. J. Pediatr.* **55**, 775–779 (2017).
62. Sakkal, S., Miller, S., Apostolopoulos, V. & Nurgali, K. Eosinophils in Cancer: Favourable or Unfavourable? *Curr. Med. Chem.* **23**, 650–666 (2016).
63. Valent, P. Pathogenesis, classification, and therapy of eosinophilia and eosinophil disorders. *Blood Rev.* **23**, 157–165 (2009).
64. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases & Division of Global Migration and Quarantine. *Guidelines for Overseas Presumptive Treatment of Strongyloidiasis, Schistosomiasis, and Soil-Transmitted Helminth Infections.* <https://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/guidelines/overseas/intestinal-parasites-overseas.html> (2019).
65. Curtis, C. & Ogbogu, P. Hypereosinophilic Syndrome. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **50**, 240–251 (2016).
66. Roufosse, F. & Weller, P. F. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol.* **126**, 39–44 (2010).

67. Ramírez, E. *et al.* Eosinophilic drug reactions detected by a prospective pharmacovigilance programme in a tertiary hospital: Drug-induced eosinophilia. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **83**, 400–415 (2017).
68. Roujeau, J. C. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch. Dermatol.* **127**, 1333–1338 (1991).

## Annexes

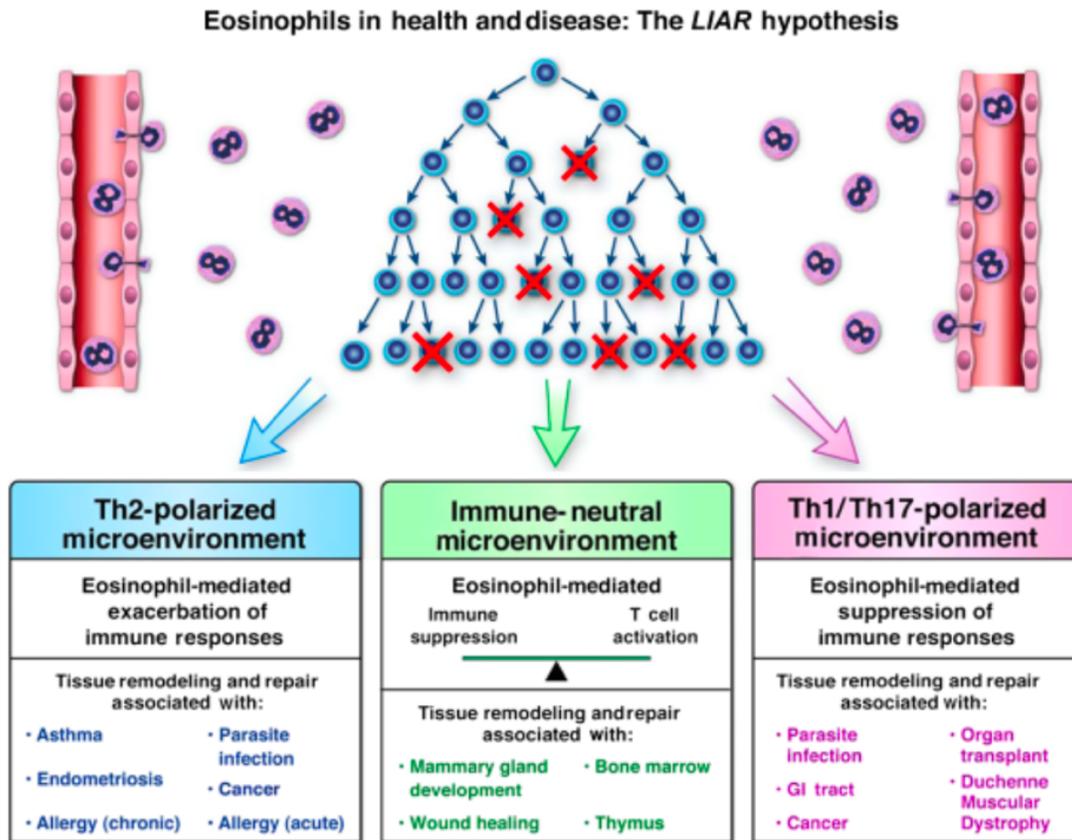
Annexe 1. Illustration schématique de l'hypothèse LIAR (*Local Immunity And/or Remodeling/Repair*).

D'après Lee et al (<sup>10</sup>).

Les cellules roses représentent les éosinophiles.

Les cellules bleues sont des cellules en prolifération.

Les cellules bleues avec un croix rouge sont des cellules mortes.



## Annexe 2.

A. Liste non exhaustive des causes d'une hyperéosinophilie réactionnelle.

Sources : Valent et al<sup>1</sup>, CEREO<sup>41</sup>, Curtis et Ogbogu<sup>65</sup>

### Infections

#### Parasitaire

*Helminthiases*

*Gâle*

*Toxoplasmose*

#### Virale

*VIH*

*HTLV-1*

*VHC*

#### Fongique

*ABPA*

*Coccidioïdomycose (chez l'immunodéprimé)*

#### Bactérienne

*Tuberculose*

### Allergie

Réactions allergiques

Maladies atopiques

### Médicament (toxique ou allergique)

### Maladies inflammatoires/autoimmunes chroniques

Lupus systémique

Vascularites

Sarcoïdose

Autres maladies inflammatoires chroniques (e.g. MICI, IgG4-RD)

### Hématologiques

Hémopathies malignes (lymphomes, leucémies)

LHES (clone T-lymphocytaire indolent)

Histiocytose langerhansienne

Mastocytose systémique indolente

### Tumeurs/cancers solides

### Autres

Embols de cholestérol

Insuffisance surrénalienne

GVHD chronique

Radiothérapie

*ABPA - allergie bronchopulmonaire aspergillaire ; MICI – maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; L-HES – Syndrome hyperéosinophilique lymphoïde ; GVHD - graft-versus-host disease ; IgG4-RD - IgG4-related disease*

B. Liste non exhaustive des atteintes cliniques associées à une éosinophilie médicamenteuse, et les classes/molécules typiquement attribuées

Sources : Metterle et al<sup>52</sup>, Curtis et Ogbogu<sup>65</sup>, Roufousse et Weller<sup>66</sup>, Ramirez et al<sup>67</sup>

Organe atteint	Médicaments typiquement retrouvé
<b>Cutanéo-muqueux</b>	
Exanthème	
Pustulose (dont PEAG)	
Cellulite	
<b>Dermatose neutrophilique</b>	
SSJ/NET	
Hépatite	Tétracyclines, pénicillines
Néphrite	Céphalosporines, tétracycline, pénicillines semi-synthétiques, phénytoïne, AINS, allopurinol
Pneumopathie	Nitrofurantoïne, pénicillines, AINS, minocycline, sulfasalzine
Gastrite/Entérocolite	AINS
<b>Myopathie</b>	
Myocardite nécrosante aiguë	
Vascularite	Allopurinol, phénytoïne
<b>Systémique : DRESS</b>	Antiépileptiques aromatiques, allopurinol, antibiotiques (TMP-SMX, Vancomycine, Pipéracilline-Tazobactam)

SSJ – Syndrome de Steven-Johnson, NET – Nécrose épidermique toxique, PEAG - Pustulose exanthématique aiguë généralisée, AINS - anti-inflammatoire non stéroïdien, DRESS - Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, TMP-SMX – Triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Le PEAG est souvent accompagné d'une éosinophilie qui reste modérée (< 1,5 G/L)<sup>68</sup>.

## Annexe 3. La classification OMS 2016 des néoplasies myéloïdes.

Issu de Shomali et Gotlib<sup>55</sup>

1. Acute myeloid leukemia and related neoplasms
2. Myeloproliferative neoplasms (MPN)
  - Chronic myeloid leukemia, *BCR-ABL1*-positive
  - Chronic neutrophilic leukemia
  - Polycythemia vera
  - Primary myelofibrosis (PMF)
    - i. PMF, prefibrotic/early stage
    - ii. PMF, overt fibrotic stage
  - Essential thrombocythemia
  - Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified
  - Myeloproliferative neoplasms, unclassifiable
3. Myelodysplastic syndromes (MDS)
  - MDS with single lineage dysplasia
  - MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)
    - i. MDS-RS with single lineage dysplasia
    - ii. MDS-RS with multilineage dysplasia
  - MDS with multilineage dysplasia
  - MDS with excess blasts
  - MDS with isolated del(5q)
  - MDS, unclassifiable
    - i. Provisional entity: Refractory cytopenia of childhood
  - Myeloid neoplasms with germ line predisposition
4. MDS/MPN
  - Chronic myelomonocytic leukemia
  - Atypical chronic myeloid leukemia, *BCR-ABL1* negative
  - Juvenile myelomonocytic leukemia
  - MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T)
  - MDS/MPN, unclassifiable
5. Mastocytosis
6. Myeloid/lymphoid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangement of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1*, or with *PCM1-JAK2*
  - Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRA* rearrangement
  - Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRB* rearrangement
  - Myeloid/lymphoid neoplasms with *FGFR1* rearrangement
  - Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasms with *PCM1-JAK2*

## Annexe 4. Maladies à éosinophile restreintes à un organe.

Issu de Valent et al<sup>1</sup>.

### **Syndromes gastro-intestinaux éosinophiliques**

Oesophagite à éosinophile

Gastroentérite à éosinophile

Colite à éosinophile

### **Syndromes pulmonaires éosinophiliques**

Asthme éosinophilique

Bronchite éosinophilique

Pneumopathie à éosinophile

Pleurésie à éosinophile

### **Syndromes dermatologiques éosinophiliques**

Folliculite à éosinophile

Cellulite à éosinophile (syndrome de Wells)

Panniculite à éosinophile

Fasciite à éosinophile (syndrome de Shulman)

Ulcère orale éosinophilique

Pseudolymphome

Erythème toxique du nouveau-né

Erythème annulaire de l'enfance

Dermatite pachyderme éosinophile

### **Synovite à éosinophile**

### **Néphrite à éosinophile**

### **Cystite à éosinophile**

### **Myocardite à éosinophile**

### **Endométrite/myométrite à éosinophile**

### **Syndromes oculaires éosinophiliques**

Annexe 5. Principaux déficits immunitaires primitifs associés à une hyperéosinophilie.  
Issu de Navabi et Upton<sup>54</sup>

Déficit immunitaire	Gène	Transmission	Atteinte fonctionnelle	Valeurs des Eo (G/L)
<b>Déficits immunitaires combinés</b>				
Déficit en ADA	ADA	AR	Augmentation des métabolites lymphotoxiques	0,8 - 4,7
Déficit en ZAP70*	ZAP70	AR	Anomalie de signalisation intracellulaire	9,5
Déficit en CD3γ*	CD3G	AR	Défaut d'expression de TCR	0,2 - 0,7
Déficit en MHC II*	RFXANK	AR	Défaut de présentation d'antigène	3 - 10
Déficit en TCRα	TRAC	AR	Défaut de synthèse de TCR	0,08 - 2,5
Déficit en MALT1	MALT1	AR	Défaut d'activation de la voie NFκB	Non spécifié
Syndrome d'Omenn*	RAG1/2	AR	Défaut de synthèse de TCR	0,1 - 21,8
	IL7RA	AR	Défaut de la chaîne α du récepteur d'IL-7	6,49
	IL-2RG	AR	Anomalie de signalisation des récepteurs de cytokine	15,56
	22q11.2	AD	Syndrome de DiGeorge	1,36 - >15
	CHD7	AR	Défaut d'organisation de la chromatine	1,3 - 4,1
	LIG4	AR	Défaut de réparation de l'ADN	2,12
	ADA	AR	Augmentation des métabolites lymphotoxiques	0,85 - 1,73
	RMRP	AR	Défaut du métabolisme d'ARN mitochondrial	Non spécifié
	CARD11	AR	Défaut d'activation de la voie NFκB	Non spécifié
ARTEMIS	AR	Défaut de réparation de l'ADN	Non spécifié	
<b>CID syndromiques</b>				
Ataxie-télangectasie	ATM	AR	Défaut de réparation de l'ADN	Non spécifié
Syndrome d'Aldrich*	WAS	AR	Défaut d'organisation du cytosquelette	0 - 8,32
Syndrome de Netherton	SPINK5	AR	Décollement de la couche cornée et induction TH2	Non spécifié
Syndromes HyperIgE	STAT3*	AD	Anomalie de la signalisation intracellulaire	0,029 - 54,81
	TYK2	AR	Défaut de signalisation cytokinique	0,29 - 0,8
	DOCK8*	AR	Défaut d'organisation du cytosquelette	0,245 - 37,88
	PGM3	AR	Défaut de signalisation probable	0 - 3,6
<b>Déficits humoraux</b>				
DICV	Inconnu	Variable	Inconnu	0,385 - 1,562
Déficit en CD40L	CD40L	Lié à l'X	Défaut de commutation isotypique	0,5 - 1,5
Déficit en CD40*	CD40	AR	Défaut de commutation isotypique	0,8 - 13,5
Déficit en IgA	Inconnu	Inconnu	Inconnu	0,672
<b>Dysimmunité</b>				
IPEX*	FOXP3	Lié à l'X	Dysfonction des T régulateurs	0,236 - 8,423
ALPS*	FAS	AD	Défaut d'apoptose	1,33 - 35,46
	Autres		Défaut d'apoptose	Non spécifié
<b>Défauts d'immunité innée</b>				
<b>Défaut de phagocytose</b>				
Maladie de Kostmann	HAX1	AR	Défaut de contrôle d'apoptose	0,09 - 1,3
Neutropénie cyclique	ELANE	AD	"Gain de fonction" des granules neutrophiliques	Non spécifié
Déficit en STAT1*	STAT1	AD	Défaut de signalisation IFNγ	11,1

<b>Syndrome de Papillon Lefebvre</b>	FPR1	AR	Défaut de chimiotactisme des neutrophiles	0,96 - 2,156
<b>CGD</b>	CYBB et autres	Lié à l'X	Défaut de "burst" oxidative des neutrophiles	0,786
<b>Autres</b>				
<b>EDA-ID</b>	NEMO	Lié à l'X	Défaut d'activation de la voie NFkB	1,45
<b>Déficit en CARD9</b>	CARD9	AR	Déficit sélectif dans l'immunité anti-fongique	Non spécifié
<b>Non classifié par le IUIS</b>				
<b>Syndrome de Roifman</b>	RNU4ATAC	AR	Défaut de splicing intronique	Non spécifié

*CID - Déficits immunitaires combinés; AR - autosomique récessif; AD - autosomique dominant; DICV - Déficit immunitaire commun variable; IPEX - Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked; ALPS - Autoimmune lymphoproliferative syndrome; CGD - Granulomatose septique chronique; EDA-ID - Anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency; IUIS - International Union of Immunological Societies.*

*\*Conditions avec une éosinophilie sévère*

## Annexe 6. Examens biologiques, radiologiques et fonctionnels réalisés

Examens	N patients	Résultats anormaux (%)
<b>Biochimie</b>		
IgE totales	43	34 (79)
Vitamine B12	16	4 (25)
Tryptase	19	0 (0)
Troponine/Enzymes cardiaques	7	0 (0)
<b>Microbiologie</b>		
Examen parasitologique des selles	30	1 (3)
Sérologies parasitaires	29	1 (3)
Sérologie aspergillaire	4	0 (0)
PCR selles cryptosporidie, microsporidie	2	0 (0)
<b>Cytogénétique et biologie moléculaire</b>		
Réarrangement clonal du TCR	23	0 (0)
Recherche gènes de fusion (FISH ou PCR en central ou en périphérique) impliquant :		
<i>PDGFRA</i>	21	0 (0)
<i>PDGFRB</i>	4	1 (4)
<i>FGFR1</i>	3	0 (0)
Caryotype	21	1 (5)
Phénotypage lymphocytaire (avec recherche explicite de clone T aberrant)	30 (9)	0 (0)
<b>Imagerie</b>		
Echographie cardiaque	13	2 (15)
Echographie abdominale	3	2 (67)
IRM cardiaque	6	2 (33)
Imagerie thoracique (radiographie standard ou TDM)	6	2 (33)
TDM des sinus	1	1 (100)
TDM thoraco-abdomino-pelvien	5	2 (40)
<b>Cytologie et histologie</b>		
Myélogramme	28	6 (21)*
Biopsie ostéo-médullaire	4	0 (0)
Lavage broncho-alvéolaire	5	2 (40)
Biopsie bronchique	3	2 (67)
Biopsie cutanée	2	
Biopsie/curage ganglionnaire	4	
<b>Autres</b>		
Auto-anticorps (FAN, ANCA, autres)	22	7 (32)
Explorations fonctionnelles respiratoires	4	1 (25)
Fibroscopie bronchique	5	2 (40)
Fibroscopie digestive	7	5 (71)

\*Anomalies autres que l'hyperplasie de la lignée éosinophile. TDM : tomodensitométrie

## Annexe 7. Tableaux synthétiques

### A) Des principales données cliniques et biologiques

Principaux éléments cliniques				Marqueurs biologiques				Diagnostic		Suivi					
n°	Sexe	ATCD notables	Age	Eo initial (G/L)	Pic d'Eo (G/L)	Principaux symptômes	Autres anomalies hématologiques	Vit B12 (pmol/L)	Tryptase (ng/mL)	IgE (kU/L)	Sous-type	Etiologie	Durée	Dernier taux d'Eo (G/L)	Evolution
1	F	Hyperéosinophilie 2G/L chez la mère	12 mois	3,57	4,6	Asymptomatique	Aucun	ND	4	48	HEus		1,8 ans	4,63	Persistant
2	M		3,5 ans	107	353,0	Pauci-symptomatique (asthénie et pâleur initiale, douleurs abdominales, prurit)	Hb 10,9 g/dL, PNN 10 G/L, Mono 2,7 G/L, Ly 44 G/L	788	5	281	HES	Idiopathique	1,1 ans	1,13	Persistant
3	F	Folliculite à éosinophile à 5 mois sans Eo sanguine, guérie sous dermocorticoïdes	2,6 ans	4	13,6	Fièvre, ADP, SM	Aucun	ND	ND	ND	HEr	Parasitose	7,3 ans	ND	Résolutive
4	M	Retard statural en rattrapage sous GH	3,8 ans	15,6	15,6	Asymptomatique	PNB 0,35 G/L, Mono 1,0 G/L	Normal	4	<2	HEus		2,8 ans	1,2	Fluctuant sans retour < 0,5 G/L
5	M		1,3 ans	11,5	23,0	AEG, nodules cutanées, HSM, ADP	Hb 7 g/dL, PNN 13 G/L, Mono 4,5 G/L	ND	ND	ND	HESn	Tumeur myéloïde associée à un réarrangement PDGFRB	5,7 ans	0,14	Rémission complète
6	M	Zona simple post-vaccinal	10,0 ans	3,17	40,0	Asthme	Aucun	619	Normal	1000	MERO	Asthme hyperéosinophilique	3,3 ans	1,74	Cortico-dépendance puis rémission maintenue sous anti-IL5 et sevrage des corticoïdes
7	F		5,8 ans	19	19,0	AEG, ADP cervicales, arthralgies	Hb 8,1 g/dL, PLQ 791 G/L, PNN 11,8 G/L, PNB 0,34 G/L, Mono 1,35 G/L	ND	ND	3181	HEr	lymphome de Hodgkin	7 mois	0,63	Rémission complète
8	F	Surdité de perception bilatérale (appareillage cochléaire)	10,4 ans	1,5	3,0	Méningite aseptique à éosinophile chronique, douleurs abdominales, arthralgies	Aucun	ND	ND	normal	HEr	CAPS	18,2 ans	0,8	Fluctuant puis rémissions sous anti-IL1
9	M		1,2 ans	4	3,0	Asymptomatique	Aucun	ND	ND	1080	HEr	Parasitose	3,3 ans	0,97	Résolutive
10	F		3,9 ans	1,76	1,8	Asymptomatique	Aucun	ND	ND	169	HEr	Atopique	7 mois	0,57	Résolutive
11	M	RCIU sous GH	9,7 ans	1,65	1,8	Asymptomatique	Aucun	ND	ND	3952	HEr	Atopique	1,2 ans	1,3	Fluctuant sans retour < 0,5 G/L
12	M		1,6 ans	4	4,0	Asymptomatique	Aucun	ND	ND	796	HEr	Atopique	1,3 ans	0,77	Fluctuant sans retour < 0,5 G/L
13	F	Furoncles à répétition	10,2 ans	ND	2,0	Asymptomatique	Aucun	ND	ND	289	HEr	Atopique	1,3 ans	0,95	Fluctuant sans retour < 0,5 G/L
14	M	Encéphalopathie convulsivante (mutation ERLIN2)	1,6 ans	2,9	2,9	Asymptomatique	PLQ 514 G/L	1500	ND	10000	HEr	Atopique	7,8 ans	1,11	Fluctuant sans retour < 0,5 G/L
15	M		2,3 ans	2,1	2,1	Asymptomatique	Aucun	ND	Normal	ND	HEr	Oxyurose récidivant	11 mois	0,82	Fluctuant sans retour < 0,5 G/L
16	M	Epilepsie précoce sous triéptal	8,3 ans	3	3,0	Asymptomatique	Aucun	ND	ND	249	HEr	Atopique	4 mois	0,2	Résolutive
17	F	Gynécomastie unilatérale idiopathique	5,8 ans	3	4,7	Asymptomatique	Aucun	ND	ND	980	HEr	Oxyurose	3,7 ans	1,1	Résolutive
18	M		2 mois	2,6	5,0	Hypotonie axiale, retard des acquisitions, retard staturo-pondéral, polyADP, HSM	Hb 9,6 g/dL, PLQ 551 G/L, PNN 11,2 G/L, Mono 1,8 G/L	ND	ND	ND	HESr	BCGite disséminée associée à une CGD	8,8 ans	0,1	Réchute jusqu'au traitement étiologique
19	M		8,5 ans	8	8,0	Douleur abdominale, torticoli, urticaires	Aucun	ND	4	186	HEr	Parasitose	3 mois	0,61	Résolutive

Principaux éléments cliniques						Marqueurs biologiques			Diagnostic		Suivi				
n°	Sexe	ATCD notables	Age	Eo initial (G/L)	Pic d'Eo (G/L)	Principaux symptômes	Autres anomalies hématologiques	Vit B12 (pmol/L)	Tryptase (ng/mL)	IgE (kUI/L)	Sous-type	Etiologie	Durée	Dernier taux d'Eo (G/L)	Evolution
20	F		8.1 ans	5,1	5,1	PTI Buchanan 2	PLQ 6 G/L	ND	ND	ND	HEr	Oxyurose	2 mois	0,53	Résolutive
21	M		14.6 ans	4,4	4,4	Douleurs abdominales chroniques	Hb 17 g/dL	ND	ND	10000	HEr	Parasitose	11 mois	0,4	Résolutive
22	M		2.3 ans	18	67,0	Oedème du visage et éruption prurigineuse	Aucun	Normal	Normal	955	HES	Idiopathique	1.2 ans	0,5	Rémission
23	F		4.0 ans	13	20,0	Gastroduodénite, ascite, pancréatite	Aucun	449	3,61	107	HES	Idiopathique	4.8 ans	ND	Cortico-dépendance
24	F	Mère 1.6 G/L	3 mois	5,3	5,3	Eczéma	Aucun	ND	ND	762	HEr	Atopique	1.2 ans	0,32	Résolutive
25	F		12.5 ans	ND	4,2	Asthénie, erythème facial, polysérite, polyADP	Aucun	ND	ND	ND	HEr	LES	7.3 ans	0,2	Résolutive
26	M	Infections cutanées, 2 pneumonies	3.3 ans	3,51	5,6	Douleurs abdominales	Aucun	Normal	6	788	HEr	Parasitose	8 mois	0,35	Résolutive
27	M		11 mois	18,5	18,5	Asthénie, anorexie, dysphagie, HSM, macules prurigineux	Mono 2,2 G/L	ND	ND	ND	HES	Idiopathique	10 mois	5,23	Fluctuant sans retour < 0.5 G/L
28	M	Dacryocystocèle	13.6 ans	33	53,5	Symptômes modérés récidivants : Asthénie,	Aucun	Normal	ND	1398	SAE	Syndrome de Gleich	7 mois	0,1	Rémission
29	M	Paralysie faciale a frigore	5 mois	12,7	12,7	Dermatite atopique sévère à début précoce	Aucun	ND	ND	>2000	HEr	Atopique	4.7 ans	1,25	Fluctuant sans retour < 0.5 G/L
30	M		6.3 ans	16	24,0	Eczéma et xérose cutanée sévère	Hb 11,8 g/dL	Normal	ND	Normal	HES	Idiopathique	10.3 ans	0,45	Cortico-dépendance
31	M	Cryptorchidie bilatérale	5.8 ans	2,4	2,5	Asymptomatique	Aucun	1000	5,2	2000	HEr	Atopique	3.3 ans	1,8	Fluctuant sans retour < 0.5 G/L
32	M		1.7 ans	2,5	6,9	Pustulose à éosinophile	Aucun	ND	ND	60	HEr	Parasitose	3.4 ans	0,07	Résolutive
33	F		13.3 ans	6,2	6,2	Obstruction nasale chronique, érythème prurigineux	Aucun	528	Normal	2227	HES	Idiopathique	1.2 ans	2,4	Fluctuant avec retour < 0.5 G/L
34	M		1.3 ans	4,6	6,2	Asymptomatique	Aucun	ND	5,18	625	HEus		9 mois	ND	Fluctuant sans retour < 0.5 G/L
35	F		2 mois	8,5	11,6	Eruption erythematoso-squameux	Aucun	ND	ND	1900	HEr	Gâle	4 mois	3,8	En cours de résolution
36	F	Ophthalmoplogie congénitale	12.6 ans	3,3	3,3	Asymptomatique	Aucun	604	2,8	2400	HEr	Médicament	1.9 ans	1,95	Fluctuant sans retour < 0.5 G/L
37	M	Amygdalectomie, adénoïdectomie, sinusite maxillaire chronique	11.5 ans	4,5	4,6	Crise associant AEG, fièvre prolongée, oligoarthrites, ADP, HM, éruption urticarienne, hidrosadénite suppurée	Hb 10.6	ND	5,1	471	HEr	MAI non étiquetée	4.0 ans	0,1	Cortico-dépendance. Complications liées à la maladie : HTAP, fibrose hépatique
38	M	Hépatite B guérie (materno-fœtale)	11 mois	3,5	4,3	Asymptomatique	PLQ 643 G/L, Mono 1,9 G/L, Ly 14,5 G/L	ND	Normal	ND	HEus		1.2 ans	1,2	En cours de résolution; Résolution spontanée des anomalies biologiques
39	M	Adénoïdectomie	11.8 ans	6,9	8,1	Eruption cutanée prurigineuse diffuse, fièvre vespérale, AEG, arthralgies, coronarite, polysérite (péricardite, pleurésie)	PLQ 529 G/L	ND	4	709	HESr	MAI non étiquetée	2.1 ans	0,28	Cortico-dépendance; Anakinra en cours d'espacement, syndrome restrictif pulmonaire liée à la maladie
40	M	Ritaline	13.7 ans	2	3,3	Asymptomatique	Aucun	471	ND	>5000	HEr	Parasitose	1.6 ans	2,3	Récidivant
41	F	Adénoïdectomie, infections ORL récurrentes	1.5 ans	3	3,1	Asthme, diarrhée chronique et stagnation pondérale	Aucun	ND	4,8	3400	HEr	Atopique	10.2 ans	0,6	Fluctuant sans retour < 0.5 G/L
42	M	Infections ORL à répétition	4.5 ans	2,4	2,4	Poussées de folliculite au cuir chevelu	Aucun	ND	ND	87	HEr	Atopique	2.3 ans	0,7	Fluctuant sans retour < 0.5 G/L
43	M	Laryngomalacie	2 mois	5	7,0	Eczéma diffus	PLQ 800 G/L, Ly 15 G/L	ND	ND	77	HEr	Atopique	8 mois	ND	Résolutive
44	M		7.0 ans	2,2	2,3	Rhinite chronique obstructive, Asthme	Aucun	ND	ND	1000	SAE	Syndrome de Widal	1.3 ans	2,3	Fluctuant sans retour < 0.5 G/L

Principaux éléments cliniques				Marqueurs biologiques			Diagnostic		Suivi						
n°	Sexe	ATCD notables	Age	Eo initial (G/L)	Pic d'Eo (G/L)	Principaux symptômes	Autres anomalies hématologiques	Vit B12 (pmol/L)	Tryptase (ng/mL)	IgE (kUI/L)	Sous-type	Etiologie	Durée	Dernier taux d'Eo (G/L)	Evolution
45	F		5.8 ans	9,8	9,8	Jejuno-iléo-colite éosinophilique, ascite éosinophilique récurrentes	Aucun	ND	ND	80	MERO	Enterocolite à éosinophile	2.8 ans	0	Récurrente
46	M		1.9 ans	1,8	1,8	Asymptomatique	Mono 3 G/L, PLQ 700 G/L, Hyperlymphocytose	ND	ND	170	HEr	SMP atypique non-clonal	5.7 ans	1,4	Fluctuant avec retour < 0.5 G/L
47	M		5.8 ans	2	2,0	Eczéma cortico-résistante	Aucun	ND	ND	14600	HEr	Atopique	3 mois	1,7	Fluctuant sans retour < 0.5 G/L
48	M		1.1 ans	6,5	6,5	Folliculite à éosinophile	Ly 14 G/L	ND	ND	ND	MERO	Folliculite à éosinophile	8 mois	2,3	Récurrente
49	M		4.7 ans	22	22,0	Fièvre, asthénie, arthralgies, ADP cervicales, diarrhées/constipation	Hb 9,1 g/dL, PNN 9,7 G/L	ND	ND	6815	HESr	MAI non étiquetée	1.8 ans	1,8	Récurrente
50	M	Paludisme, Tetralogie de Fallot (cure complet)	4.1 ans	1,5	2,1	Prurit	Aucun	ND	ND	ND	HEr	Parasitose	6.4 ans	2,1	Fluctuant sans retour < 0.5 G/L
51	M		6.3 ans	2,8	2,8	Fièvre récurrente associée à AEG, ADP, céphalées, arthro-myalgies, pétéchies axillaires et des lombes	Aucun	ND	ND	557	HESr	MAI non étiquetée	2.6 ans	0,3	Récurrente
52	M		1.2 ans	20	20,0	Asymptomatique	Aucun	ND	ND	ND	HEus		3 mois	0,5	Résolutive
53	M		6.2 ans	4	4,0	Fasciite à éosinophile	Aucun	ND	ND	ND	MERO	Syndrome de Shulman	4.1 ans	0,2	Rémission ; aspect sclérodermique persistant
54	M	Déficit en G6PD	1.3 ans	18	22,8	Pustulose à éosinophile	Aucun	> 1200	ND	ND	MERO	Folliculite à éosinophile	10 mois	1,7	Cortico-dépendance
55	M	Agammaglobulinémie syndromique idiopathique, suspicion d'une toxidermie à la doxycycline	12.2 ans	3,3	18,0	AEG, fièvre, kérato-conjonctivite, éruption urticarienne diffuse, pelade universelle, diarrhées, arthro-myalgies, HM	Hb 7,5 g/dL, Mono 1,3 G/L	626	Normal	ND	HESr	DRESS	6 mois	0	Cortico-dépendance puis échappement clinique et décès
56	M		14.3 ans	13	16,4	Pancolite à éosinophile	Aucun	78	Normal	476	HES	Idiopathique	0 mois	0	Rémission
57	M		3.5 ans	ND	4,3	Asymptomatique	Aucun	ND	ND	4834	HEus		3.0 ans	0,99	Fluctuant sans retour < 0.5 G/L

*AEG - altération d'état général, HSM - hépatosplénomégalie, HM - hépatomégalie, SM - splénomégalie, ADP - adénopathie, PTI - purpura thrombopénique immunologique, GH - Growth hormone, PNI - pneumopathie interstitielle, HTAP - hypertension artérielle pulmonaire, MAI - maladie autoinflammatoire, CAPS - cryopyrin associated periodic syndrome, CGD - granulomatose septique chronique, SMP - syndrome myéloprolifératif, MERO - maladie éosinophilique restreinte à un organe, SAE - syndrome associé à une éosinophilie*

## B) Des explorations infectiologiques et allergologiques

n°	Diagnostic	Infectieux							Allergies/atopie	
		Parasitologique		Sérologies	Déparasitage			Atopie	Antécédent personnels	Explorations
		EPS			Cure	Molécule	Efficacité			
1	HEus	négatif	ND		2	Albendazole	Nulle	Aucun	Aucun	Test cutanés : pneumallergènes (-), IgE spécifique (+) acariens
2	HES	Kystes de giardia	Négatives (sans précision)		1	Albendazole, métronidazole	Nulle	Aucun	Aucun	Phadiatop (+) : acariens
3	HEr	ND	ND		2	ND	Totale	Aucun	Aucun	ND
4	HEus	négatif	Négatives (toxocarose, toxoplasmose)		3	Albendazole, flubendazole	Partielle	Asthme	Asthme, dermatite atopique	ND
5	HESn	ND	ND		ND	ND	ND	Aucun	Asthme	ND
6	MERO	négatif	Négatives (distomatose, trichinose, toxocarose)		Aucun	ND	ND	Aucun	Rhinite allergique, dermatite atopique	Phadiatop (+) : multiples
7	HEr	ND	Négatives (distomatose, trichinose, toxocarose, filariose,		1	Albendazole	Nulle	Asthme	Asthme du nourrisson	ND
8	HEr	ND	Négative (toxocarose)		2	Flubendazole, albendazole	Nulle	Aucun	Aucun	ND
9	HEr	négatif	ND		1	Flubendazole, ivermectine	Totale	Aucun	Asthme, dermatite atopique	ND
10	HEr	ND	ND		1	ND	Nulle	Aucun	Dermatite atopique, urticaire, suspicion d'allergie au blé	ND
11	HEr	ND	ND		1	Flubendazole	Nulle	Allergies	Aucun	ND
12	HEr	négatif	ND		2	Flubendazole	Nulle	Allergies	Asthme	Phadiatop (-), trophatop (-)
13	HEr	négatif	ND		1	Flubendazole	Nulle	Aucun	Dermatite atopique	ND
14	HEr	négatif	Négatives (distomatose, trichinose, toxocarose, hydatidose)		Aucun	ND	ND	Aucun	Dermatite atopique	IgE PLV : faiblement positifs
15	HEr	ND	Négatives (distomatose, trichinose, toxocarose, hydatidose)		3	Flubendazole	Partielle	Aucun	Dermatite atopique	ND
16	HEr	négatif	Négatives (toxocarose, hydatidose)		1	Flubendazole	Totale	Aucun	Rhinite allergique	ND
17	HEr	négatif	Négatives (trichinose, toxoplasmose, filariose)		1	Flubendazole	Partielle	Allergies	Aucun	ND
18	HESr	ND	ND		ND	ND	ND	Aucun	Aucun	ND
19	HEr	ND	Négatives (bilharziose, leishmaniose)		1	Albendazole	Totale	Aucun	Aucun	ND
20	HEr	ND	ND		ND	ND	ND	Aucun	Aucun	ND
21	HEr	Négatif	ND		1	ND	ND	Aucun	Aucun	ND
22	HES	Négatif	Négatives (anguillulose, toxocarose)		1	Albendazole	ND	Aucun	Aucun	ND
23	HES	ND	ND		Aucun	ND	ND	Aucun	Aucun	ND
24	HEr	ND	ND		Aucun	ND	ND	Aucun	Dermatite atopique	ND
25	HEr	Négatif	ND		Aucun	ND	ND	Asthme	Allergie aux poils de chat, chien et pollen	ND
26	HEr	Négatif	ND		Aucun	ND	ND	Rhinite saisonnière	Aucun	IgE trophallergènes (+) : multiples
27	HES	ND	ND		ND	ND	ND	ND	ND	ND
28	SAE	Négatif	Négatives (distomatose, trichinose, toxocarose, bilharziose, filariose)		2	Flubendazole, ivermectine, métronidazole	Partielle	Asthme et urticaire	Aucun	ND

n°	Diagnostic	Parasitologique		Déparasitage			Atopie	Antécédent personnels	Explorations
		EPS	Sérologies	Cure	Molécule	Efficacité			
29	HEr	ND	ND	Aucun	ND	ND	Aucun	Dermatite atopique, asthme, polyallergie aux trophallergènes (anaphylaxie)	ND
30	HES	ND	Négatives (sans précision)	2	Albendazole	Nulle	Aucun	Dermatite atopique	ND
31	HEr	Négatif	Négatives (bilharziose, toxocarose, anguillulose, trichinose, ascariose, echinococcose, anisakiase, distomatose)	Multiples	Flubendazole, ivermectine	Nulle	Aucun	Asthme, dermatite atopique, polyallergies alimentaires et respiratoires	ND
32	HEr	Négatif	Négatives (toxoplasmose, trichinose, toxocarose)	1	Ivermectine	Totale	Aucun	Aucun	IgE pneumallergènes (-)
33	HES	ND	Négatives (distomatose, echinococcose, anguillulose, toxocarose)	1	Albendazole, ivermectine	Nulle	Aucun	Aucun	ND
34	HEus	Négatif	Négatives (sans précision)	1	Flubendazole	Nulle	Dermatite atopique	Aucun	IgE trophallergènes et pneumallergènes (-), RAST PLV (+); test d'éviction négatif
35	HEr	ND	ND	1	Ascabiol, ivermectine	Totale	Aucun	Aucun	ND
36	HEr	Négatif	Négative (toxocarose)	Aucun	ND	ND	Terrain atopique familial	Asthme, conjonctivite aux poils de chat	ND
37	HEr	Négatif	Négatives (toxocarose, ascariose, hydatidose, toxoplasmose, leishmaniose, bilharziose)	1	Albendazole, ivermectine	Nulle	Asthme	Asthme polyallergique	ND
38	HEus	ND	ND	Aucun	ND	ND	Aucun	Asthme du nourrisson	ND
39	HESr	Négatif	Négatives (distomatose, trichinose, toxocarose, hydatidose, toxoplasmose)	Aucun	ND	ND	Asthme	Asthme, dermatite atopique, allergie au pollen	ND
40	HEr	Négatif	Négative (toxocarose)	2	Albendazole, ivermectine	Totale	Aucun	Dermatite atopique, asthme du nourrisson	ND
41	HEr	Négatif	Négative (leishmaniose)	Multiples	Flubendazole	ND	APLV	Asthme	Prick test et IgE PLV (-), IgE (+) : acariens
42	HEr	ND	ND	Multiples	ND	Nulle	Aucun	Aucun	ND
43	HEr	ND	ND	Aucun	ND	ND	Aucun	Dermatite atopique	ND
44	SAE	Négatif	Négative (bilharziose)	2	Albendazole	Partielle	Aucun	Asthme	ND
45	MERO	Négatif	Négatives (sans précision)	1	Albendazole	Nulle	Aucun	Aucun	Prick test et patch test (trophallergènes) négatifs
46	HEr	ND	ND	Aucun	ND	ND	Aucun	Polyallergies alimentaires et respiratoires	ND
47	HEr	ND	ND	Aucun	ND	ND	Terrain atopique familial	Dermatite atopique	ND
48	MERO	ND	ND	2	Ivermectine, flubendazole	Nulle	Terrain atopique familial	Dermatite atopique	ND
49	HESr	Négatif	Négatives (toxoplasmose, amibiase, toxocarose, bilharziose, hydatidose, filariose, distomatose, leishmaniose)	3	Flubendazole, ivermectine, albendazole	Nulle	Aucun	Aucun	ND
50	HEr	ND	Sérologie anguillulose (+)	2	Flubendazole	Nulle	Aucun	Aucun	ND
51	HESr	Négatif	Négatives (sans précision)	1	Albendazole, ivermectine	Nulle	Aucun	Aucun	ND

		Infectieux				Alergies/atopie			
		Parasitologique							
n°	Diagnostic	EPS	Sérologies	Déparasitage			Atopie	Antécédent personnels	Explorations
				Cure	Molécule	Efficacité			
52	HEus	ND	ND	Aucun	ND	ND	Aucun	Aucun	ND
53	MERO	ND	ND	Aucun	ND	ND	Aucun	Aucun	ND
54	MERO	ND	ND	1	Albendazole	ND	Aucun	Aucun	ND
55	HESr	Négatif	Négatives (hydatidose, filariose, toxocarose, trichinellose)	3	Albendazole, ivermectine	Indéterminée (corticothérapie concomitante)	Aucun	Dermatite atopique	ND
56	HES	Négatif	ND	1	Albendazole, flubendazole	Indéterminée (corticothérapie concomitante)	Aucun	Aucun	ND
57	HEus	Négatif	Négatives (sérologie distomatose, toxoplasmose)	1	Albendazole, flubendazole	ND	Aucun	Aucun	Prick test négatif

*MERO - maladie éosinophilique restreinte à un organe, SAE - syndrome associé à une éosinophilie, PLV – protéines de lait de vache, RAST – radioallergosorbent test*

### C) Des explorations immunologiques, hématologiques et autres

#### Cytogénétique et biologie moléculaire

n°	Diagnostic	Phénotypage lymphocytaire	Réarrangement TCR	Cytologie médullaire	Caryotype	Recherche de transcrit	Transcrit/mutation recherché	Autres
1	HEus	Normal	Aucun	Hyperplasie de la lignée éosinophile (12%)	Normal	Négative	PDGFRA, PDGFRB, JAK2, BCR-ABL1, CHIC2, FFR1, D8Z2	
2	HES	Normal	Aucun	Hyperplasie de la lignée éosinophile (30%), dysmyélopoïèse mégakaryocytaire	Normal	Négative	PDGFRA	TDM TAP normale, L-5 normal, Exome et RNAseq en cours
3	HEr	Normal	Aucun	ND	ND	Négative	ND	IL-5 normal
4	HEus	Normal	Aucun	Hyperplasie de la lignée éosinophile	Normal	Négative	PDGFRA, BCR-ABL	Echographie abdominale : hyperéchogénéité hépatique, radiographie thoracique normale, Variant hétérozygote SHOC2 (voie RAS/MAPK)
5	HESn	ND	ND	Syndrome myéloprolifératif atypique, hyperplasie de la lignée éosinophile (9%)	t(1;5)(q21;q33)	TPM3-PDGFRB	ND	
6	MERO	Normal	Aucun	Hyperplasie de la lignée éosinophile	Normal	Négative	PDGFRA	ANCA négatif, bilan aspergillaire négatif
7	HEr	Normal	ND	Hyperplasie de la lignée éosinophile (17%), excès de plasmocytes polymorphe	ND	ND	ND	
8	HEr	Normal	ND	ND	ND	Négative	ND	CRP 50-150 mg/L
9	HEr	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
10	HEr	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
11	HEr	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
12	HEr	Normal	ND	ND	ND	ND	ND	
13	HEr	Normal	Aucun	ND	ND	ND	PDGFRA	
14	HEr	ND	ND	Hyperplasie de la lignée éosinophile (15%), dysgranulosité des PNN	ND	ND	ND	
15	HEr	Normal	Aucun	Hyperplasie de la lignée éosinophile (10%)	Normal	Négative	ND	Vers vus macroscopiquement dans les selles
16	HEr	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
17	HEr	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Vers vus macroscopiquement dans les selles
18	HESr	Diminution modérée des T CD8	ND	Syndrome myéloprolifératif atypique (Eo 15% sans anomalie cytologique)	ND	ND	ND	
19	HEr	ND	Aucun	ND	ND	Négative	PDGFRA	TDM TAP : adénopathies coelio-mésentériques (1,2 cm)
20	HEr	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Vers vus macroscopiquement dans les selles
21	HEr	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
22	HES	Normal	ND	Normal	Normal	Négative	PDGFRA	Biopsie ostéo-médullaire ne montrant pas de processus malin, Séquençage STAT3 exons 9-24 normal
23	HES	Normal	Aucun	Hyperplasie de la lignée éosinophile (18%)	Normal	Négative	PDGFRA	
24	HEr	Normal	ND	ND	ND	ND	ND	
25	HEr	ND	Aucun	Hyperplasie de la lignée éosinophile (31%)	Normal	ND	ND	FAN 1/640, Ac anti-DNA (+)
26	HEr	Normal	Aucun	ND	ND	Négative	PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, BCR-ABL1, JAK2 V617F	ANCA normal
27	HES	ND	Aucun	"Non contributif"	ND	ND	ND	Pas d'anomalie clonale (sans précision)

Cytogénétique et biologie moléculaire

n°	Diagnostic	Phénotypage lymphocytaire	Réarrangement TCR	Cytologie médullaire	Caryotype	Recherche de transcrit	Transcrit/mutation recherché	Autres
28	SAE	Lymphocytose NK isolée modérée	Aucun	Hyperplasie de la lignée éosinophile	ND	Négative	PDGFRA, BCR-ABL	2 pics IgG kappa, c-ANCA (+), anti-PR3 (-), culture lymphocytaire montrant sur-production d'IL5, biopsie ostéo-médullaire : légère excès plasmocytaire
29	HEr	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
30	HES	Normal	Aucun	Hyperplasie de la lignée éosinophile (50%)	ND	Négative	PDGFRA	Bilan auto-immun négatif, TDM TAP normale
31	HEr	Normal	Aucun	Hyperplasie de la lignée éosinophile (8%)	Normal	Négative	PDGFRA, JAK2, Cal-R, BCR-ABL	
32	HEr	Normal	ND	ND	ND	Négative	PDGFRA	
33	HES	Normal	Aucun	ND	ND	ND	ND	
34	HEus	ND	ND	Normal	Normal	Négative	PDGFRA	
35	HEr	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
36	HEr	Normal	Aucun	ND	ND	ND	ND	
37	HEr	Normal	Aucun	Hyperplasie de la lignée éosinophile	Normal	Négative	PDGFRA	ANCA (-), FAN (-), mutation hétérozygote NOD2
38	HEus	ND	ND	Hyperplasie de la lignée éosinophile	Normal	Négative	BCR-ABL	Echographie abdominale normale, radiographie thoracique normale, recherche de mutation somatique JMML (-)
39	HESr	Normal	Aucun	ND	ND	ND	ND	ANCA (-), FAN (-), biopsie cutanée : discrète vasculite leuco-cytoplasmique, biopsie ostéomédullaire (sous corticothérapie) : très discret hyperplasie d'éosinophile, recherche gain-de-fonction STAT1 négative
40	HEr	Normal	ND	ND	ND	ND	ND	
41	HEr	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
42	HEr	Normal	ND	Hyperplasie de la lignée éosinophile (9%)	Normal	Négative	Sans précision	
43	HEr	Normal	ND	ND	ND	ND	ND	
44	SAE	ND	ND	ND	ND	ND	ND	TDM sinusale et nasofibroscopie : polypose
45	MERO	Normal	Aucun	Hyperplasie de la lignée éosinophile	Normal	Négative	PDGFRA	ECP 200 (N<13), bilan auto-immun extensif négatif, biopsies digestives multiétagées et pièce opératoire d'appendicectomie : infiltrat éosinophilique, pas d'anomalie d'immunohistochimique; recherche de clonalité sur biopsie (B et T) négative
46	HEr	Normal	ND	Nombreux mégacaryocytes polymorphes, léger excès d'éosinophile, pas de blaste	Normal	Négative	BCR-ABL (p190, p210), Lin28B	pas d'anomalie clonale sur myélogramme, recherche de mutation somatique JMML (-), poussée spontanée des progéniteurs myéloïdes in vitro
47	HEr	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
48	MERO	ND	ND	ND	ND	ND	ND	

n°	Diagnostic	Phénotype lymphocytaire	Réarrangement TCR	Cytologie médullaire	Caryotype	Recherche de transcrit	Transcrit/mutation recherché	Autres
49	HESr	Normal	Aucun	Hyperplasie de la lignée éosinophile (42%)	Normal	Négative	PDGFRA	biopsie ganglionnaire : granulome épithélioïde nécrosant avec infiltrat éosinophilique et plasmocytaire. Recherche microbiologique négative. Recherche d'une clonalité négative. ECA négatif. ANCA et FAN négatifs. Test de burst oxydatif normal. Quantiféron négatif.
50	HEr	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
51	HESr	ND	ND	ND	ND	ND	ND	pANCA (+) non spécifique
52	HEus	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
53	MERO	ND	ND	ND	ND	ND	ND	FAN 1/400
54	MERO	ND	ND	Hyperplasie de la lignée éosinophile (25%)	Normal	ND	ND	
55	HESr	Lymphopénie T naïfs, B et NK, lymphocytose TCD4, excès de T CD4 et T CD8 activées	Oligoclonal	Hyperplasie de la lignée éosinophile (15%), dysgranulosité des PNN	Normal	Négative	PDGFRA	Biopsie cutanée : infiltrat inflammatoire à lymphocyte T, pas d'anomalie immunohistochimique, recherche d'un clone T négative; TEP-TDM : hypermétabolisme sus et sous-diaphragmatique et hépato-splénique ; Panel nématode (PCR sérique) négative; Recherche virologique large (PCR) négative; cytologie LCR normale; IRM cérébrale : anomalies des pallidus évocatrices d'un syndrome d'activation macrophagique
56	HES	ND	Aucun	Hyperplasie de la lignée éosinophile (54%), quelques précurseurs parfois dégranulés et des éosinophiles à chromatine hyperdense.	Normal	Négative	PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, CHIC2	Ac anti-muscle lisse > 1/640, ANCA (-)
57	HEus	Normal	ND	Hyperplasie de la lignée éosinophile	Normal	Négative	ND	

*TDM TAP – tomodynamométrie thoraco-abdomino-pelviennne, RNA seq – séquençage ARN, FAN – facteur anti-nucléaire/anticorps anti-nucléaire, ECA – activité d'enzyme de conversion, ECP – Eosinophil cationic protein, MERO - maladie éosinophilique restreinte à un organe, SAE - syndrome associé à une éosinophilie*

## Résumé

### Aspects diagnostiques de l'hyperéosinophilie pédiatrique. Analyse d'une série de patients de deux centres pédiatriques parisiens.

**Introduction :** Une hyperéosinophilie (HE), définie par un taux d'éosinophile sanguin  $> 1,5$  G/L, peut être primitive ou secondaire. Elle peut évoluer vers une agression organique, notamment cardiaque ou neurologique. Le diagnostic différentiel est complexe et l'enjeu thérapeutique important. Il existe peu de données sur l'hyperéosinophilie pédiatrique (pHE).

**Objectif :** Etudier une série d'HE pédiatrique pour proposer une conduite à tenir diagnostique à spécificité pédiatrique.

**Matériel et méthode :** Ont été inclus des sujets de moins de 18 ans ayant consulté pour une HE selon la définition de ICOG-Eo 2012, entre 2008 et 2019 dans 2 centres pédiatriques parisiens. Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été recueillies rétrospectivement.

**Résultats :** Au total, 56 patients ont été inclus. L'âge médian était de 4,1 ans (écart interquartile (EIQ) 1,5-8,5). Le sous-type le plus fréquent était l'HE réactionnelle (n=37, 65%). Il y avait 14 cas (24,5%) de syndrome hyperéosinophilique. Les atteintes organiques principales étaient cutanéomuqueuses (n=8), puis digestives (n=6). Deux patients ont présenté une atteinte myocardique. Les corticoïdes ont été utilisés dans 21 cas (37%), et 12 patients (21%) n'ont reçu aucun traitement. La durée médiane de suivi était de 1,6 ans (EIQ 0,8-3,7), et 39 (68%) patients ont montré une résolution hématologique. Un patient avait une séquelle significative, et un patient est décédé.

**Conclusion :** Les pHE sont très hétérogènes. Une HE réactionnelle est à éliminer en premier. L'atteinte cardiaque est rare en pédiatrie. Quand il y a indication à traiter, la corticothérapie est le traitement de première intention. L'évolution est en générale favorable.

**Mots clés :** Polynucléaire éosinophile, hyperéosinophilie, syndrome hyperéosinophilique, pédiatrie

## Summary

### Diagnostic aspects of pediatric hypereosinophilia. Analysis of a series from two pediatric centers in Paris.

**Introduction:** Hypereosinophilia (HE), defined by an absolute eosinophil count  $> 1.5$  G/L, can be primary or secondary. It can lead to severe organ damage, notably cardiac or neurological. The differential diagnosis to HE is complex, and the therapeutic stakes can be high. Little data is available on pediatric HE (pHE).

**Objective:** Analyze a pediatric cohort of HE to elaborate diagnostic recommendations for pHE.

**Material and methods:** Patients less than 18 yo that have consulted for HE between 2008-2019 in two pediatric centers in Paris and satisfying the ICOG-Eo 2012 definition for HE, were included. Demographic, clinical and biological data were collected retrospectively.

**Results:** 56 patients were included. The median age was 4.1 yo (interquartile range (IQ) 1.5-8.5). Reactive HE was the most common variant (n=37, 65%). 14 cases (24.5%) were hypereosinophilic syndromes. Dermatological lesions were the most common organ damage (n=8), followed by digestive lesions (n=6). Two patients had myocardial lesions. Steroids were used in 21 patients (37%), and 12 patients (21%) received no treatment. The median follow-up time was 1.6 years (IQ 0.8-3.7). 39 patients (68%) were in hematological remission. There was only one case of significant sequelae, and only one death.

**Conclusion:** Pediatric HE is a very heterogeneous. Reactive HE must be eliminated first. Cardiac lesions are rare in pediatric patients. When necessary, steroids are used as first line treatment. The outcome of pHE is usually favorable.

**Keywords :** Eosinophil, hypereosinophilia, hypereosinophilic syndromes, pediatric