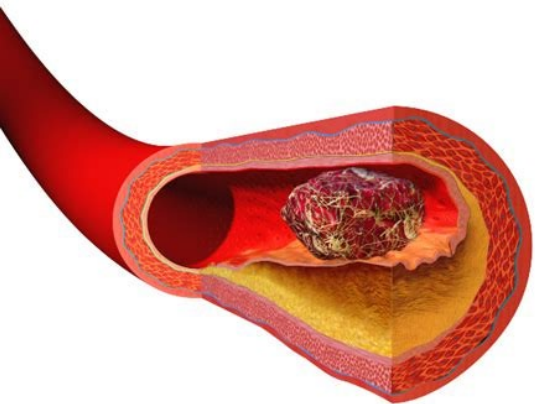




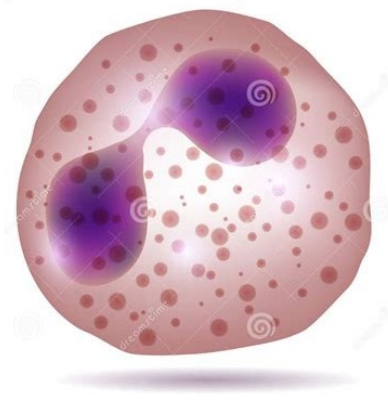
Centre de Référence
des Syndromes hyperéosinophiliques

Thrombose et hyper éosinophilie :

Atteintes vasculaires des SHE



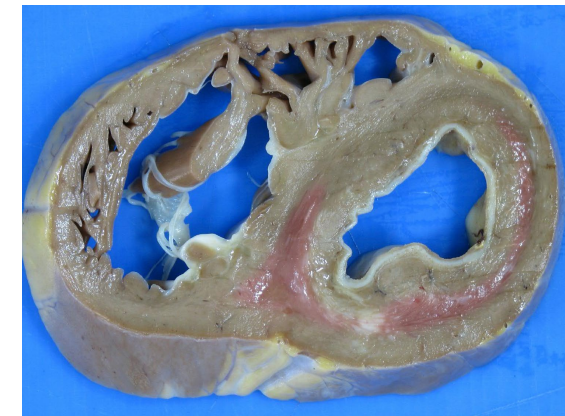
Julien Rohmer - 3e Journée du CEREO - 25 Septembre 2020



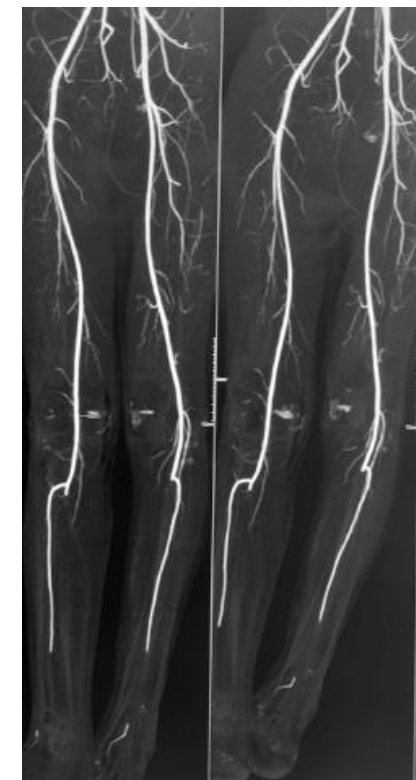
Syndromes hyper éosinophiliques



Éosinophilie sanguine	PNE > 0,5 G/L
Hyperéosinophilie	PNE > 1,5 G/L à deux reprises à un mois d'intervalle OU éosinophilie tissulaire définie par : - Infiltrat médullaire > 20% - Infiltrat médullaire jugé extensif par le pathologiste - Dépôts de granules des éosinophiles
Atteinte d'organe attribuable aux éosinophiles	Dysfonction d'organe imputable à la toxicité des éosinophiles - Fibrose - Thrombose - Atteinte cutanée associée - Atteinte neurologique associée - Autre(s)
Syndrome hyperéosinophilique	Hyperéosinophilie ET atteinte ou dysfonction d'organe attribuable aux éosinophiles ET exclusion des autres causes pouvant mener à l'atteinte d'organe



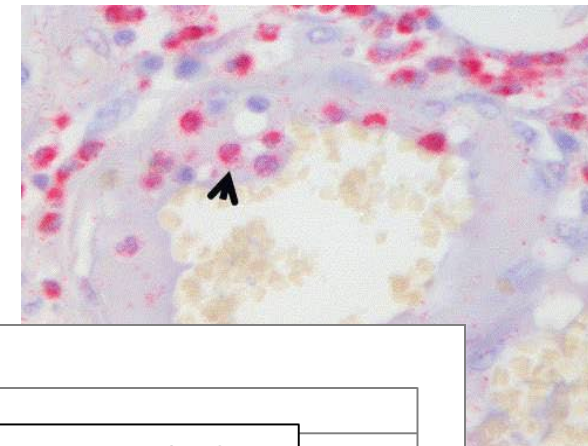
- Etude rétrospective
 - Patients avec atteinte vasculaire des vaisseaux de moyen calibre
 - Hyperéosinophilie ($>1000/\text{mm}^3$)
 - Absence de vascularite systémique telle que définie par Chapel Hill 2012
- 13 patients (et 18 case reports)
 - Phénotype commun : ischémie digitale
 - Idiopathiques
 - 4 fumeurs (pas d'effet de l'arrêt)
 - Atteintes plus « classique » des éosinophiles associées
 - Infiltrat cutané (3), bronchite (4), myocardite (1),
- **Evolution parallèle entre la clinique et l'éosinophilie**
 - Efficacité de la corticothérapie en première ligne (75%)
 - Intérêt des traitements visant les éosinophiles en 2e ligne > IS ?



Vascularite Eosinophilique Idiopathique

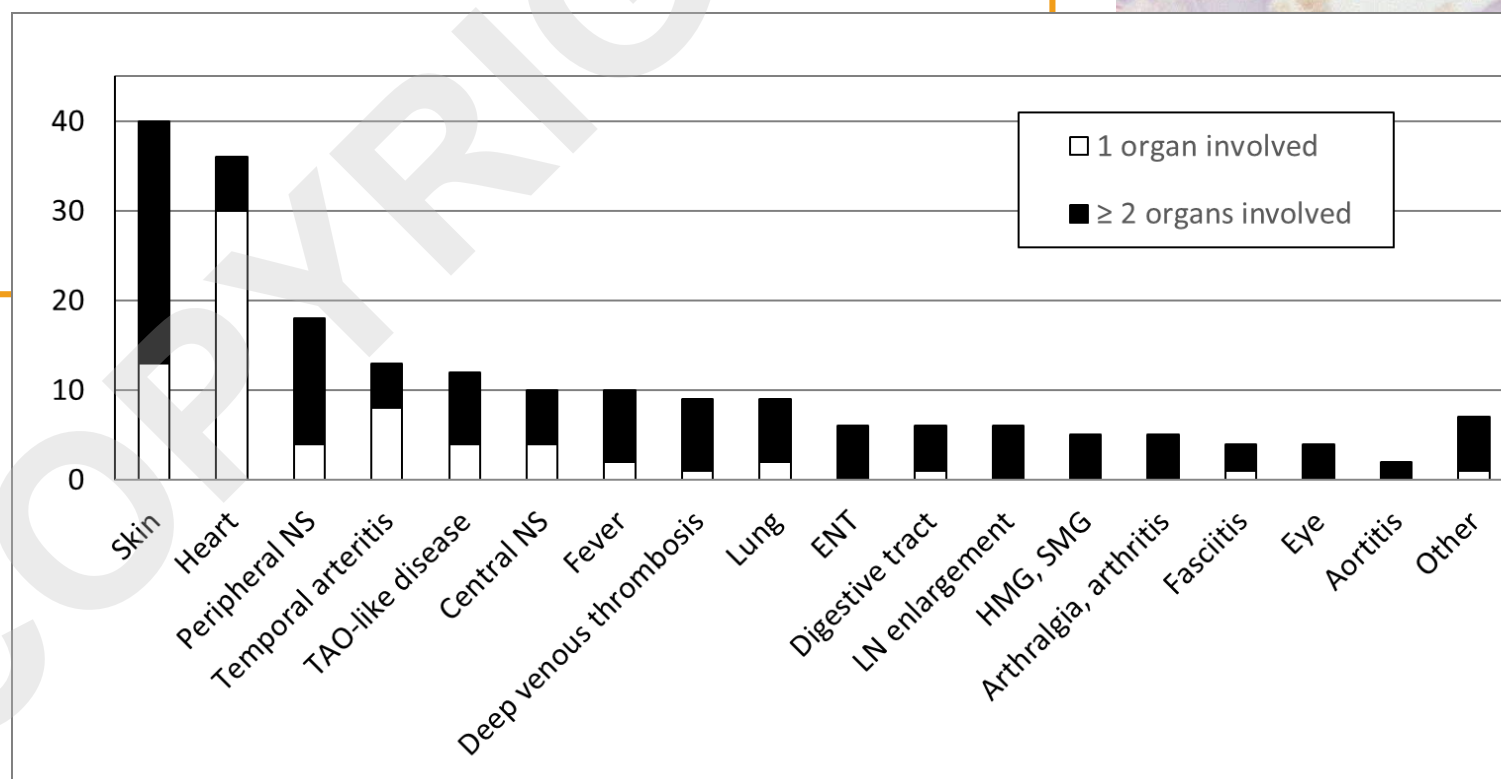


- Diagnostic de Vascularite
 - Purpura, multinévrite, coronarite...
 - Histologie de vascularite avec prédominance d'éosinophiles
- Exclusion des SHE_{R/N} et des autres causes de vascularites
- Pas d'ANCA
- Pas d'asthme ou d'atteinte



sel walls

117 Patients



Vascularite Eosinophilique Idiopathique



- Vascularite cutanée clinique ou histologique (n=40)



Hayashi 2008

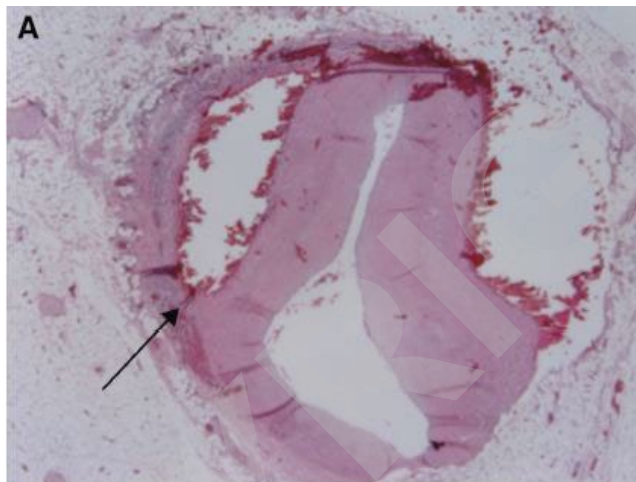


Launay 2000

Vascularite Eosinophilique Idiopathique



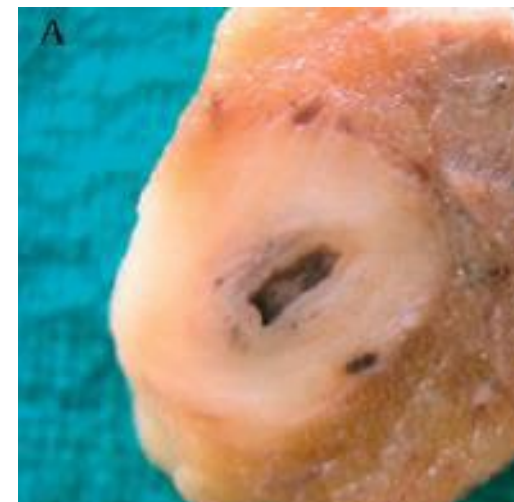
- Vascularite cutanée clinique ou histologique (n=40)
- Coronarite (n=36)



Stoukas2009



Puri 2009

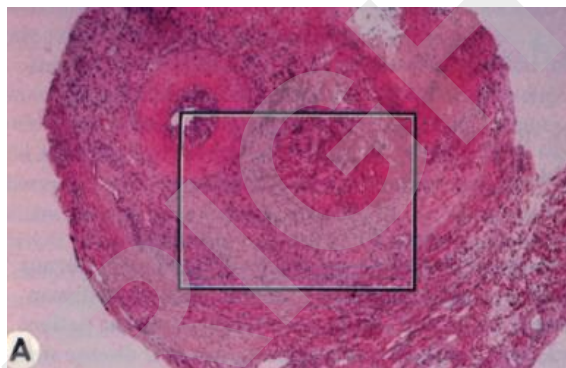


Arena 2010

Vascularite Eosinophilique Idiopathique



- Vascularite cutanée clinique ou histologique (n=40)
- Coronarite (n=36)
- Artérite temporale (n=13)



Tomlison 1994



Bollinger 1986

Vascularite Eosinophilique Idiopathique



- Vascularite cutanée clinique ou histologique (n=40)
- Coronarite (n=36)
- Artérite temporale (n=13)
- Buerger-like / Vasculopathies (n=12)

Vascularite Eosinophilique Idiopathique



- Vascularite cutanée clinique ou histologique (n=40)
- Coronarite (n=36)
- Artérite temporale (n=13)
- Buerger-like / Vasculopathies (n=12)
- « Vascularite cérébrale » (n=8)
 - Multiples lésions Flair
 - AVC multiples
 - Anévrysme



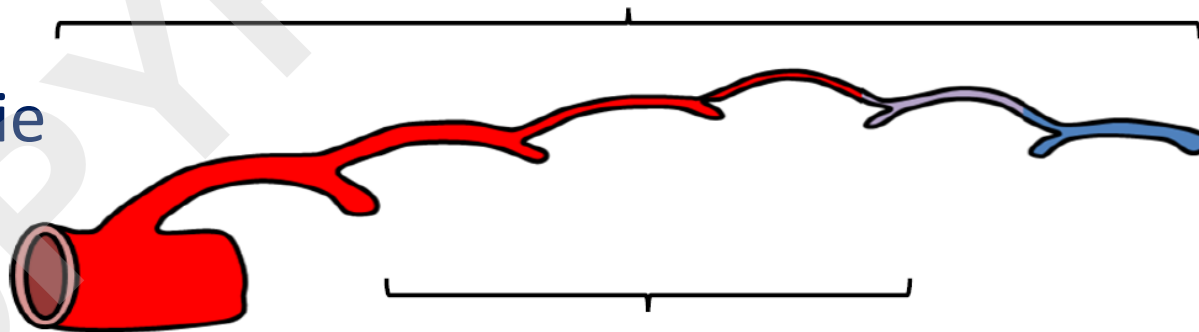
Sommerville 2007



Bollinger 1986

- PNE > 1500/mm³ (79%)
- CRP < 36 mg/l (84%)
- Histologies variables
 - Vascularite nécrosante
 - Thrombose in situ
 - Granulome plus rare
- Efficacité de la corticothérapie

Idiopathic EoV (or idiopathic HES-associated vasculitis) (n=76)
ANCA-negative non-granulomatosis necrotizing vasculitis
Small to large-sized vessel involvement (variable-vessel vasculitis)



Single-organ EoV (n=41)
Small- to medium-sized vessel involvement
Isolated coronary (n=29), temporal (n=8), cerebral EoV (n=4)

EoV, another side of HES ?

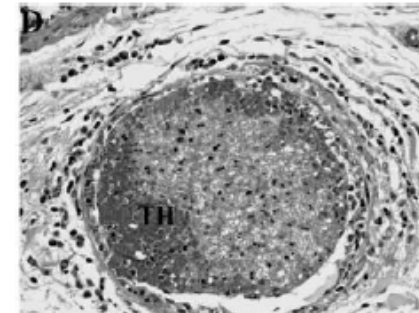
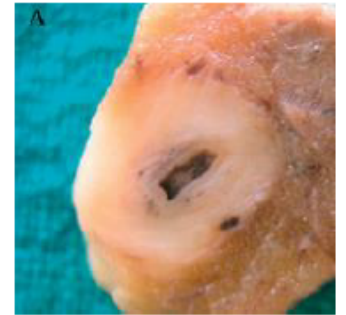
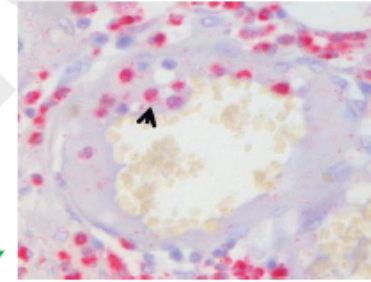
EoV, HE-related **vessel** damage ?

HE-related **organ** damage

Working Conference on Eosinophil Disorders and Syndromes
2011

Marked tissue eosinophil infiltrates and/or extensive
deposition of eosinophil-derived proteins

1. Fibrosis
2. Thrombosis with or without thromboembolism;
3. Cutaneous (including mucosal) erythema,
edema/angioedema, ulceration, pruritus, and eczema;
4. Peripheral or central neuropathy



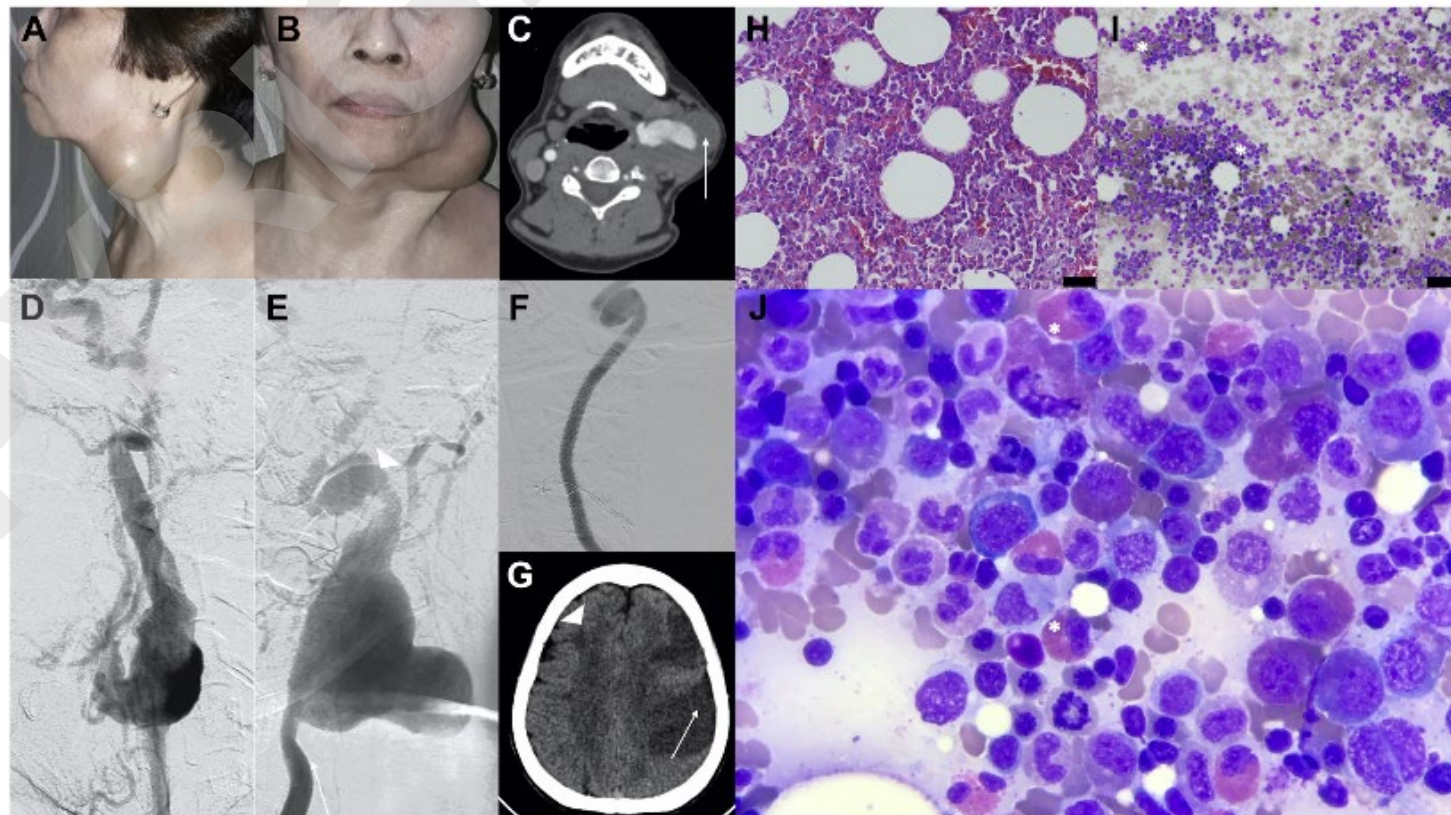
Case Reports > World Neurosurg. 2020 Jul;139:419-422. doi: 10.1016/j.wneu.2020.04.119.

Epub 2020 Apr 29.

NEW

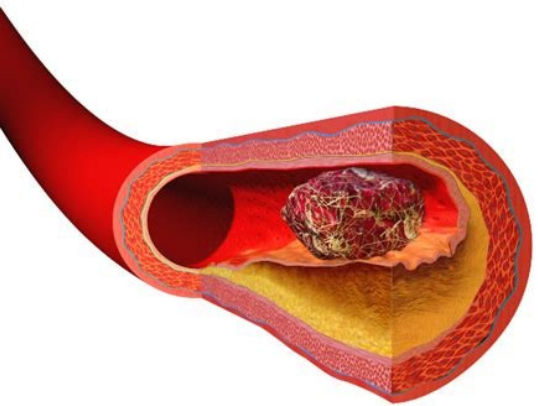
FIP1L1-PDGFRΑ-Positive Hypereosinophilia Presenting with Bilateral Extracranial Carotid Artery Aneurysms

- Inaugural
- Prurit diffus associé
- Diagnostic sur FISH
- Pas de preuve histologique

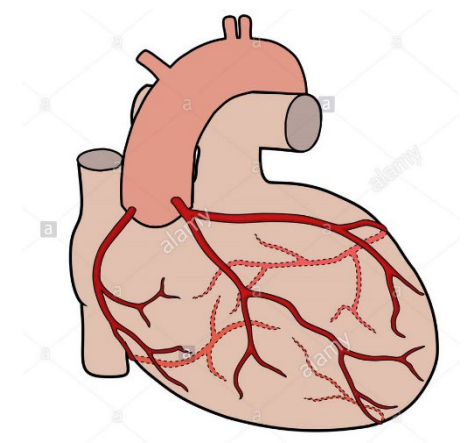


Cachapero, World Neurosurg 2020

Les « autres » atteintes cardiaques



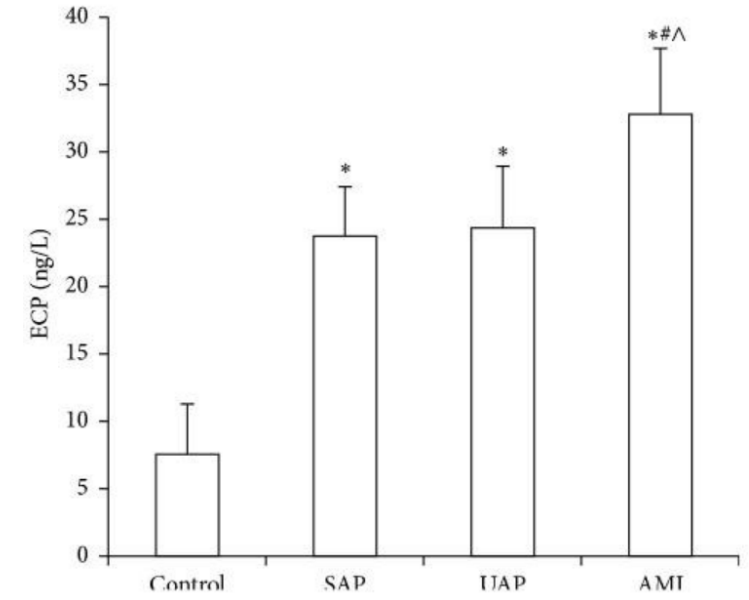
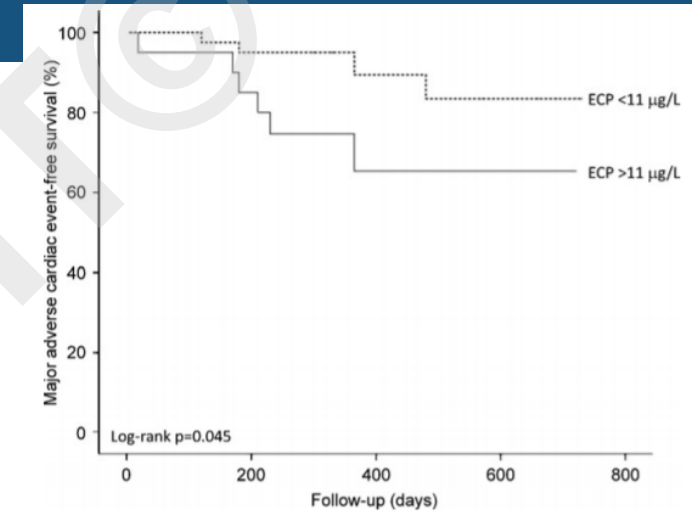
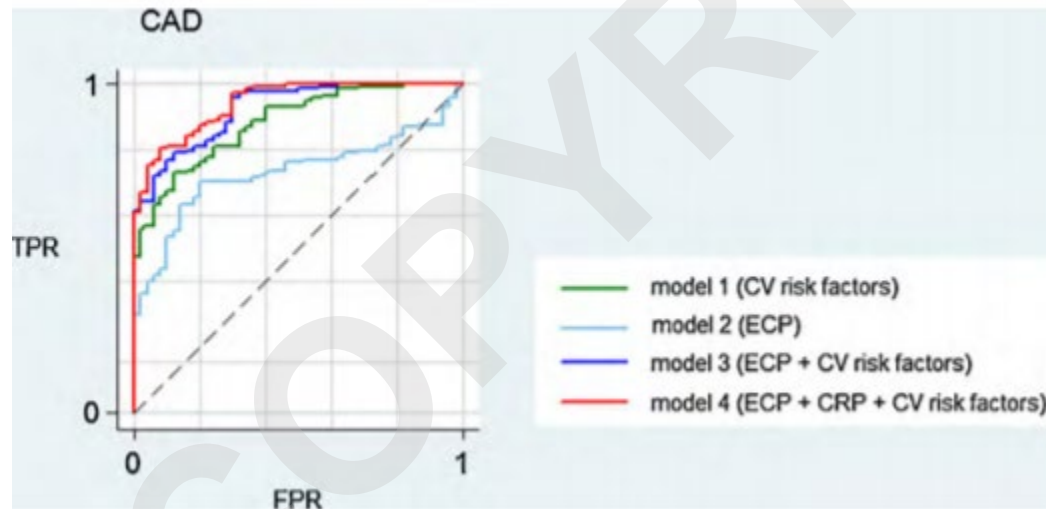
- Facteur de risque cardiovasculaire ?
 - Association à des FDRCV « classiques » Verdoia, J Thromb Thrombolysis 2015
 - Rôle des éosinophiles dans la polarisation M1 des macrophages de la plaque d'athérome Quin, Atherosclerosis 2017
 - PNE retrouvés dans le thrombus en anapath (SCA>lésions chroniques) Jiang, Coron Artery Dis 2015, Marx Blood 2019
- Mais
 - Ratio Eosino/Mono inversement corrélé à la mortalité Deng, Atherosclerosis 2018
 - % d'éosino inversement corrélé à la gravité de la maladie coronarienne Jiang, Coron Artery Dis 2015, Gao, Atherosclerosis 2019



ECP comme marqueur



- Elévation de l'ECP associé à des événements vasculaires post pose de stent [Niccoli, Atherosclerosis 2011](#) [Niccoli, Eur Heart J 2009](#)
- Elévation de l'ECP associé à la sévérité de l'atteinte coronaire [Niccoli, Atherosclerosis 2010](#) [Guo Lian Biomed Res Int 2016](#)

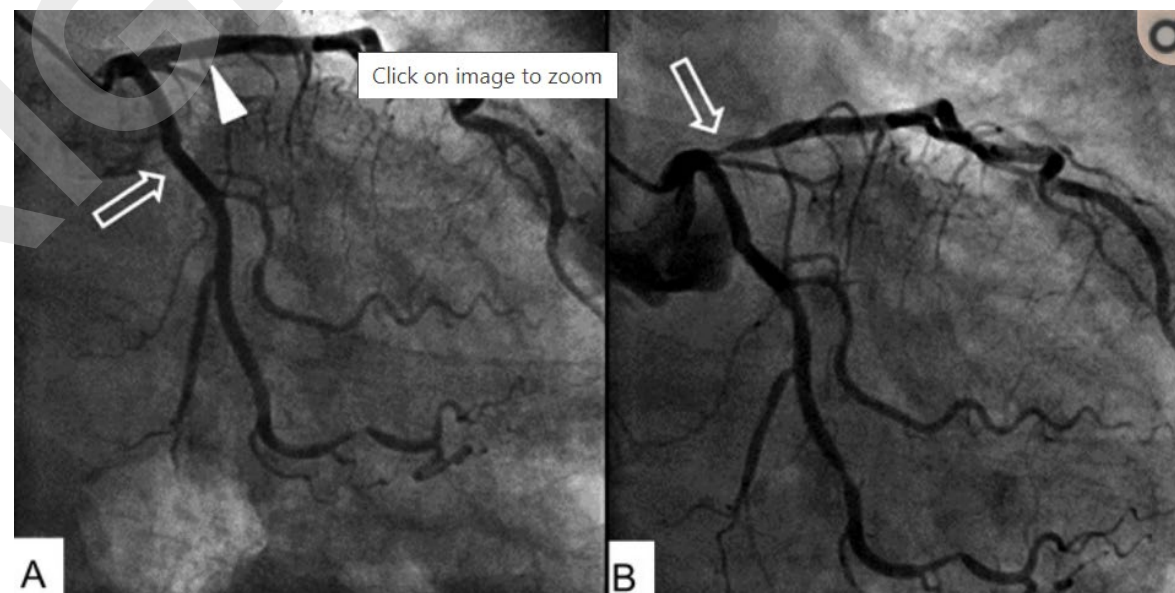
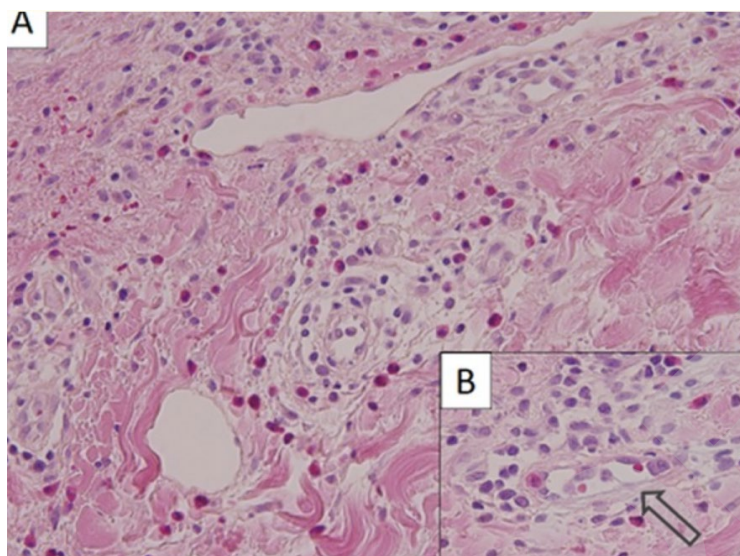


- Prédictif d'évènement cardiovasculaire ?

Risque de thrombose de stent



- Majoration de l'éosinophilie au contact des stents actifs
- Impliqué dans la resténose tardive ??

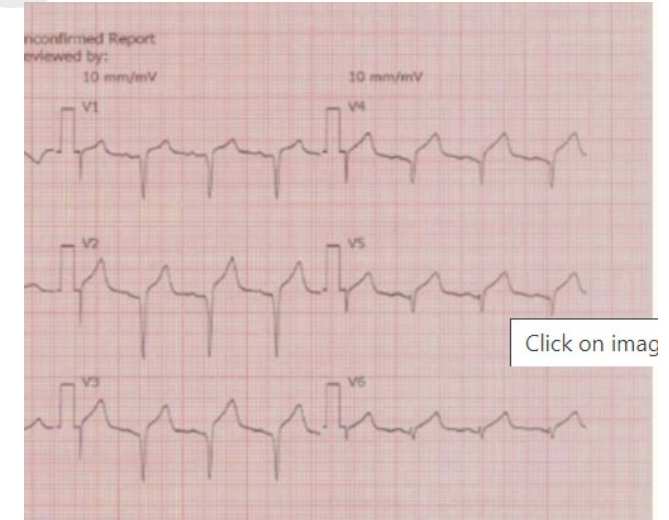


Hiroki, Am J Case Rep 2014 Riegger Eur Heart J 2015 Saskia Atherosclerosis 2006

Syndrome de Kounis – « SCA allergique »

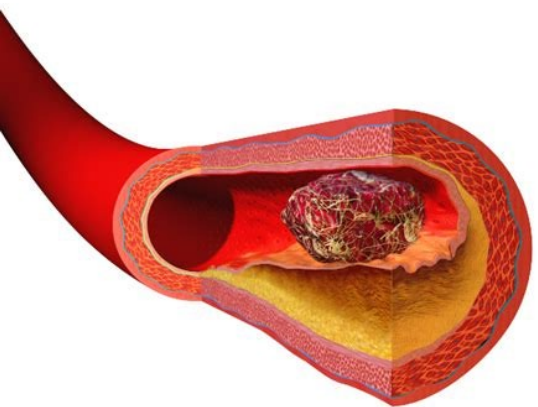


- 1991
- 25% d'antécédents allergiques
- SCA dans un contexte d'allergie (antibiotiques++)
- Spasme coronaire
- Délais court (<1h)
- Manifestations cutanées fréquentes
- Incidence évaluée à 1% des patients hospitalisés pour anaphylaxie aux USA



Abdelghany, Int J Cardiol 2017 Desay, Int J Cardiol 2019

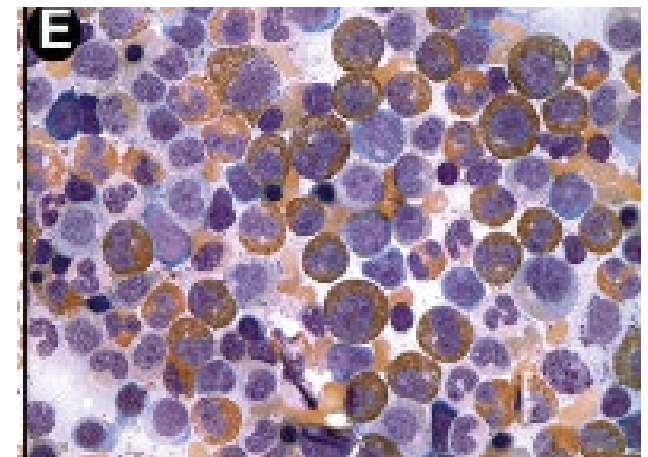
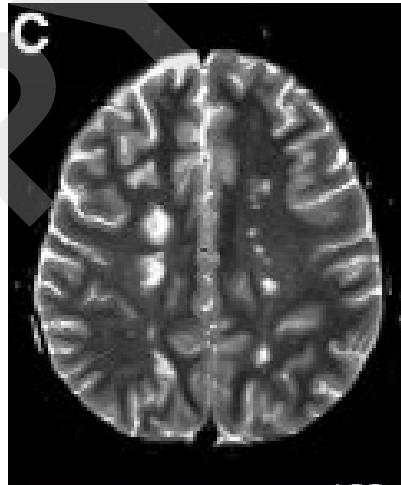
Du cœur ... et du Neurovasculaire !



Du cœur ... et du Neurovasculaire !

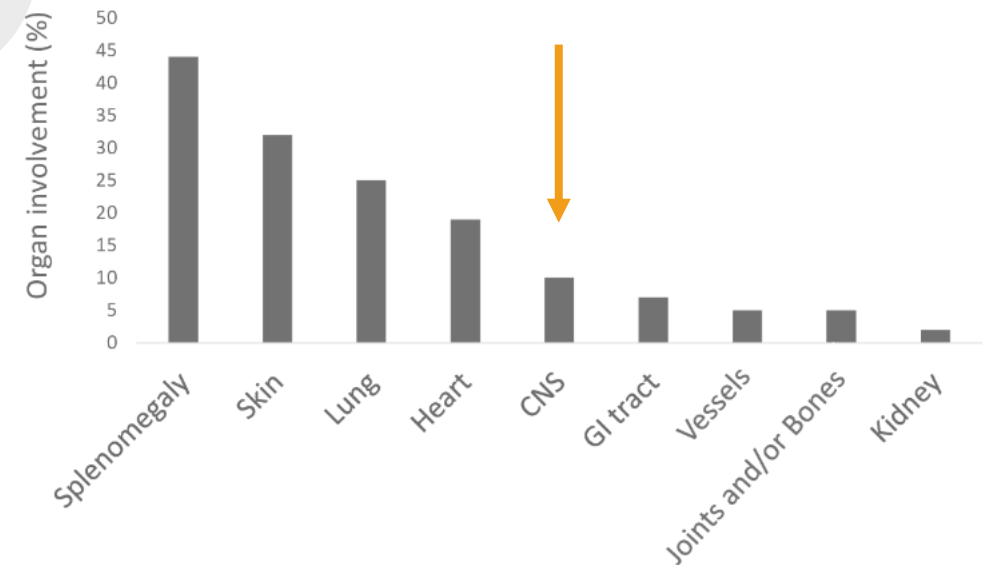


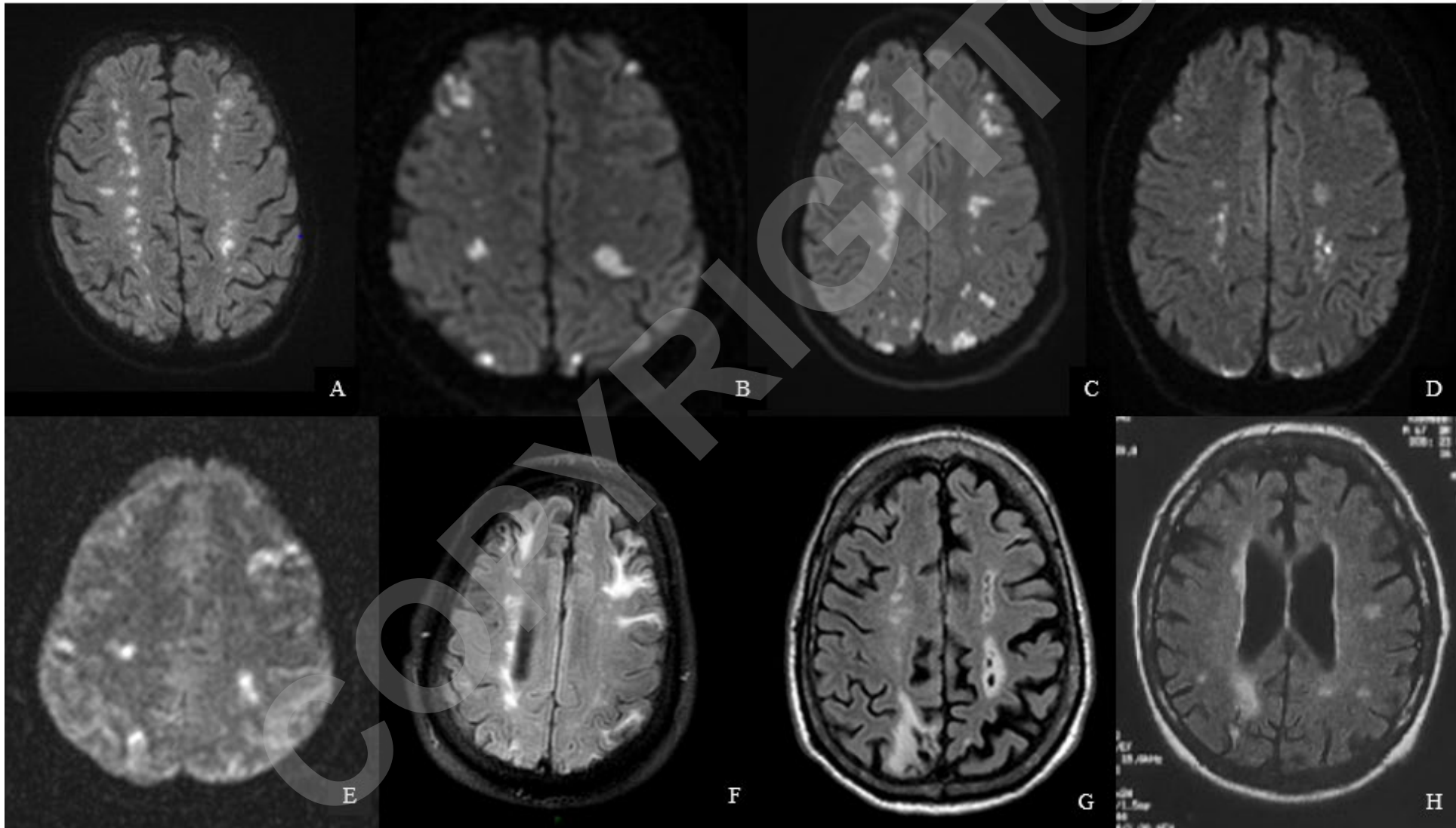
- 15 ans, sans antécédent
- SCA ST+ Tropon +
- Coro normale
 - Pas de plaque
 - Pas de thrombose
- 8000 PNE
- ...
- Crise comitiale dans les suites :



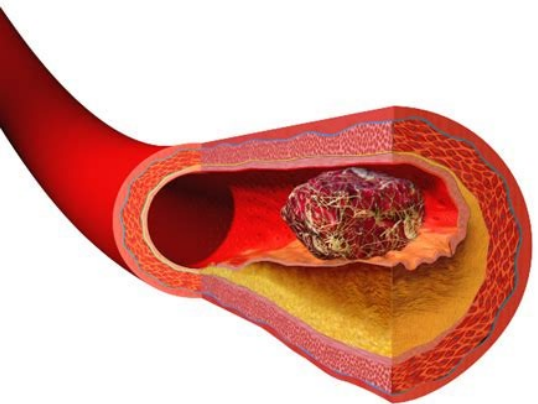
D'orazio et al, J pediatr 2011

- Série F/P+ MN-eo : 15 AVC
- Echelle SCORE
 - faible (33%)/ intermédiaire (47%)/ haut risque (20%)
- Plus d'atteintes cardiaques liées aux éo
 - 4 FEM, 3 myocardites
 - 1 thrombus
 - 4 IRM cardiaques normales
- 11 des 13 IRM relues : AVC jonctionnels
- Pas d'étiologie retrouvée dans 13/15 cas
- 1 patient avec ischémie aigue de membre et SCA quelques mois auparavant, AVC sous anticoagulants (mais hypereeo)





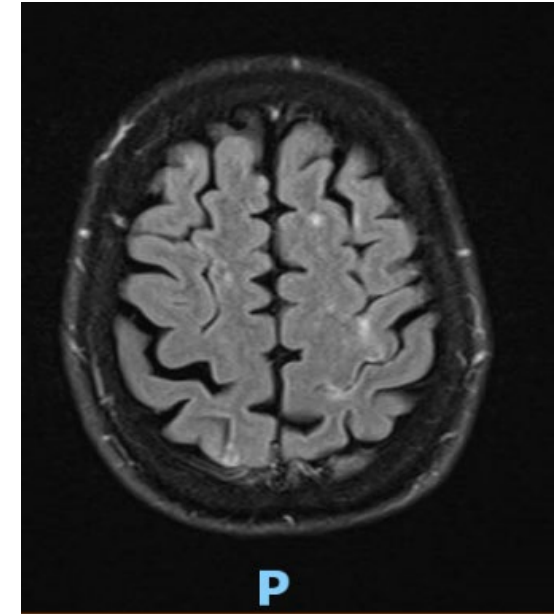
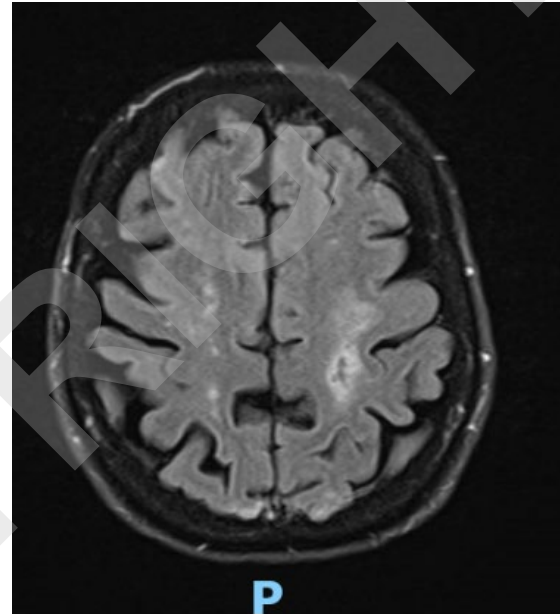
Quand le sort s'acharne ...



Dernière(s) minute(s)



- Femme, 68 ans, pas de FDRCV
 - Asthme de découverte récente
 - Myo-péricardite aiguë
 - PNE 7 G/L, ANCA neg
 - IRM cérébrale
-
- Corticothérapie
 - Normalisation de l'ETT
 - Des PNE
 - Des enzymes cardiaques



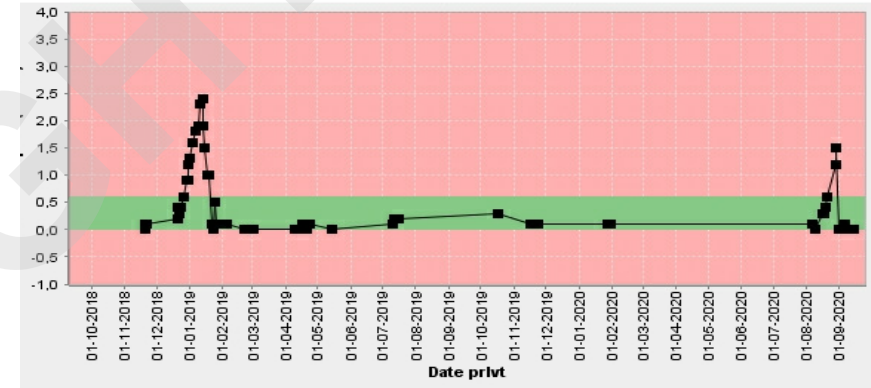
Dernière(s) minute(s)



- Lymphome T angio-immunoblastique stade IV pleural

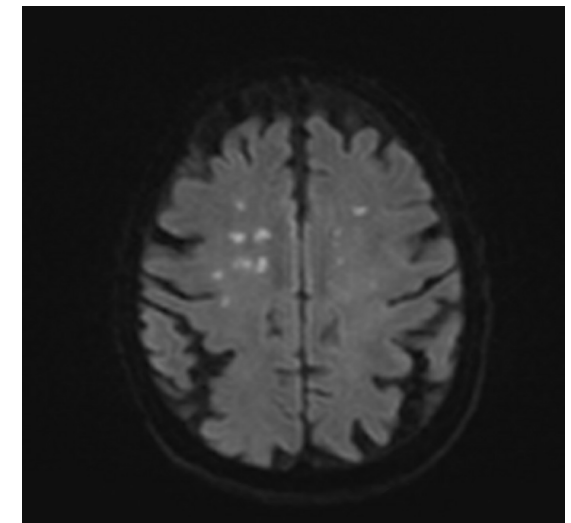
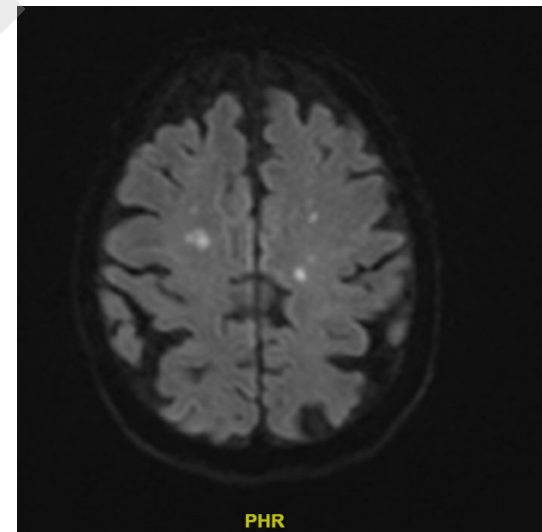
- Poly adénopathie
- Splénomégalie
- Epanchement pleural bilatéral
- AHAI

- 6 mini-CHP : Rémission complète

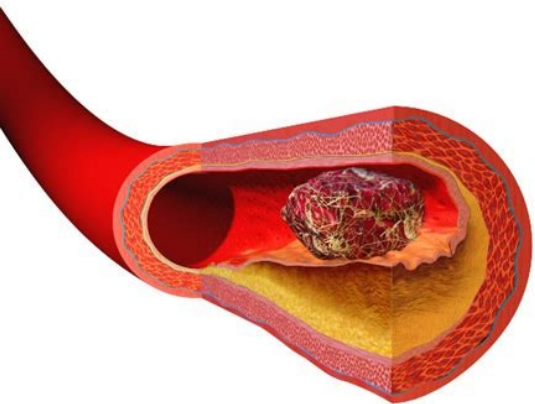


- Nouvelle hospitalisation

- AEG, prurit
- HE
- Malaise
- TSA ok
- Mais.... Découverte FA !



Eléments de réponse ...



Phénotype jonctionnel cortical



- Jonctionnels : 2 phénotypes
 - Profond : hémodynamique
 - Cortical : Micro Embolique ?
- 580 AVC consécutifs
 - 45 jonctionnels superficiels
 - Clinique variable
 - NIHSS 3



Joinlambert, JNNP 2013

Table 4 Causes of cortical borderzone infarcts (C-BZI)

Causes of C-BZI	Repartition (number and percentage)
Homolateral internal carotid artery (ICA) disease	31 Patients (68.8%)
Atheromatous bulb stenosis	22 Patients
Occlusion	5 Patients
Siphon stenosis	4 Patients
MCA stenosis	3 Patients (6.7%)
Various cardiac diseases	4 Patients (8.9%)
Severe cardiopathy, atrial fibrillation and chronic heart failure	1
Isolated atrial fibrillation	1
Ischaemic cardiomyopathy with ejection fraction (EF)<40%	2
Multiple intricate causes	3 Patients (6.7%)
Myeloma, anaemia and thalidomide attributed bradycardia	1
Vasovagal syncope with severe diarrhoea and deshydration	1
Iatrogenic hypotension, chronic heart failure with EF=50% and severe vomiting	1
None identified cause	4 Patients (8.9%)

- SHE avec atteintes du SNC (n=10, 4 AVC)

- Revue (n=77)

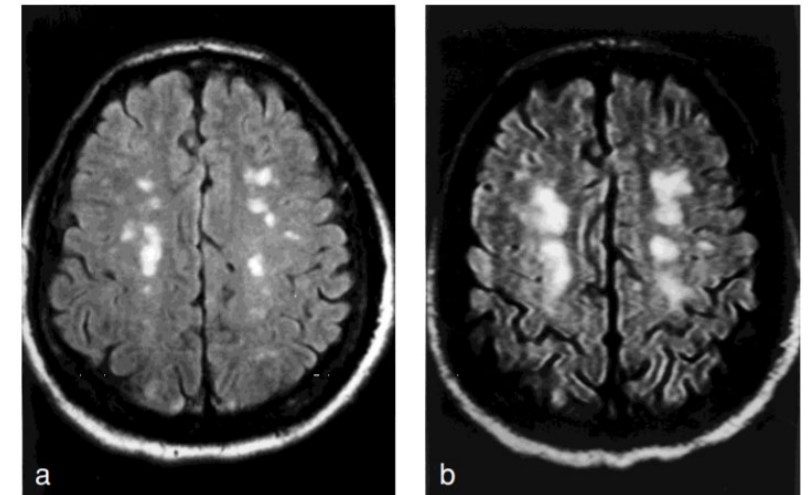
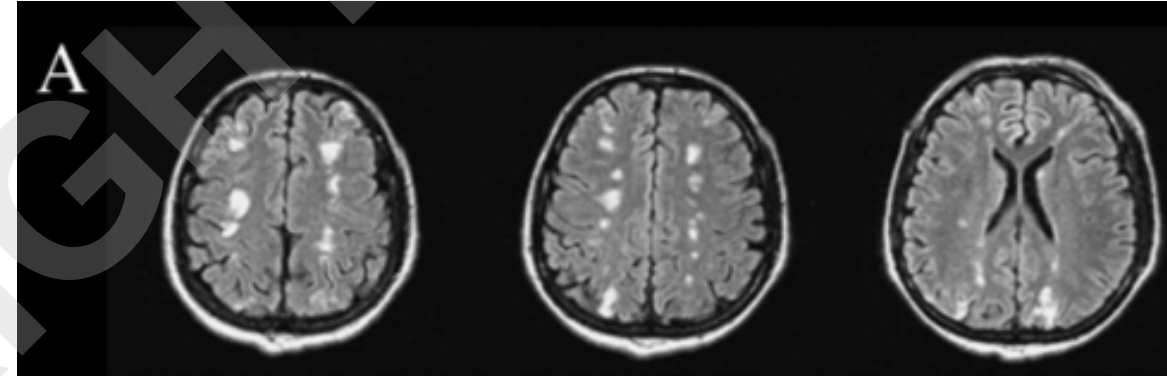
- 63% de Maladie vasculaire
 - 45% d'AVC jonctionnels
 - La moitié d'entre eux sans atteinte cardiaque

- 11 biopsies cérébrales

- Infiltrat éosino n=4 (pas d'AVC)
 - Eosinophile dans le vaisseau n=1

- Série de cas

- 65 ans, pas d'antécédents, crises
 - 1 G/L
 - FEM
 - Biopsie cérébrale : **abundant intravascular eosinophils.**

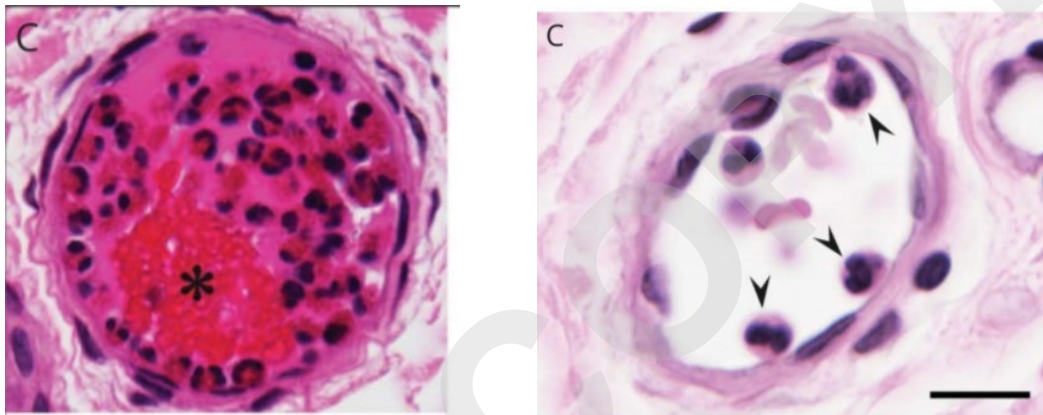


Lee et Ahn J. Neurol. Sci. 2014, Kwon Neurology 2001

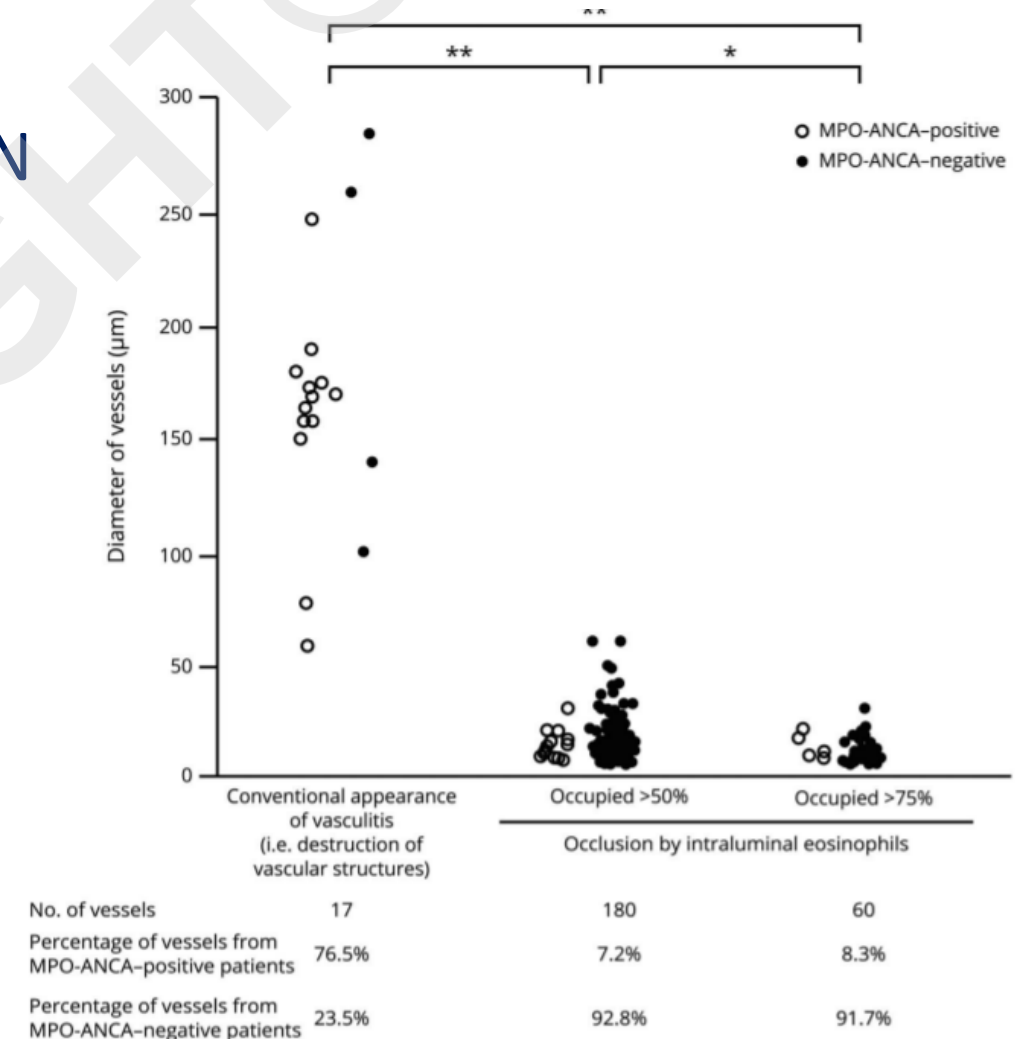
Et l'histologie du nerf périphérique ?



- 82 EGPA avec neuropathie
- Biopsie de nerf périphérique : ANCA ou NON
 - Destruction vasculaire 55% vs 10% $p < 0,0001$
 - Nécrose fibrinoïde 40% vs 5% $p < 0,001$
 - PNE / vaisseau 0,18 vs 0,53 $p < 0,01$
 - PNE attaché à endothélium 0,09 vs 0,3 $p < 0,01$



Nishi, Neurology 2020



Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort

Cloé Comarmond, Christian Pagnoux✉, Mehdi Khellaf, Jean-François Cordier, Mohamed Hamidou, Jean-François Viallard, François Maurier, Stéphane Jouneau, Boris Bienvenu ... [See all authors](#) ✓

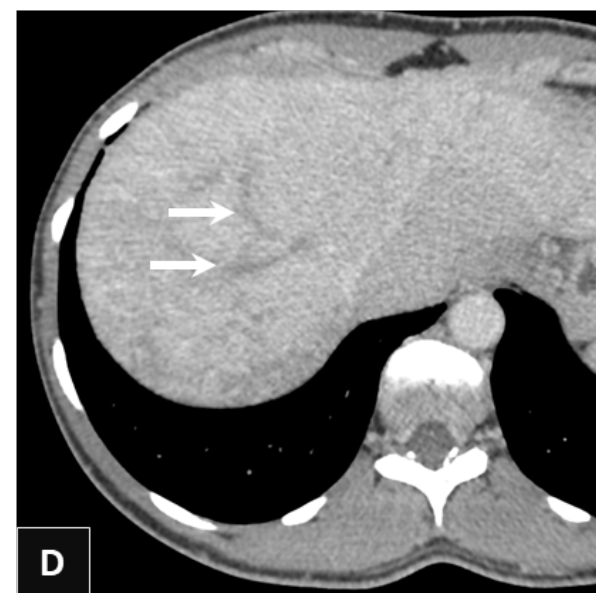
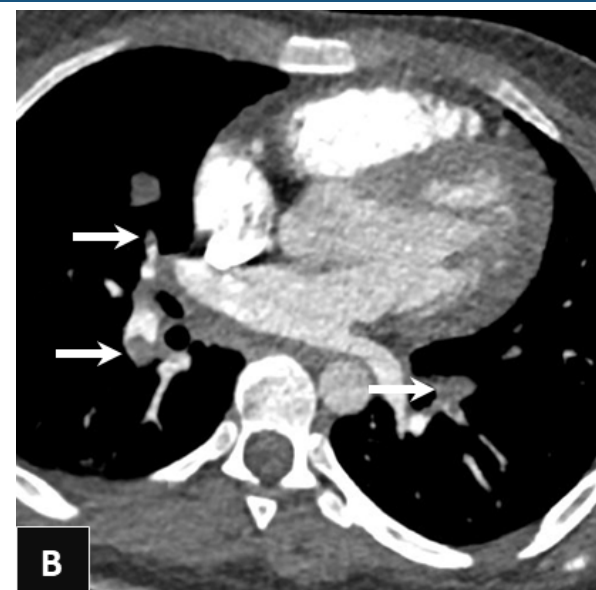
- 30 (7,6%) maladie thromboembolique
 - Non associé à un phénotype particulier
- Revue retrouvant une incidence 5-30%
- Description de 3 (premiers) cas de TVS 2006

Hypereosinophilic syndrome, Churg-Strauss syndrome and parasitic diseases: possible links between eosinophilia and thrombosis

Alberto Maino¹, Raffaella Rossio, Massimo Cugno, Angelo V Marzano, Alberto Tedeschi

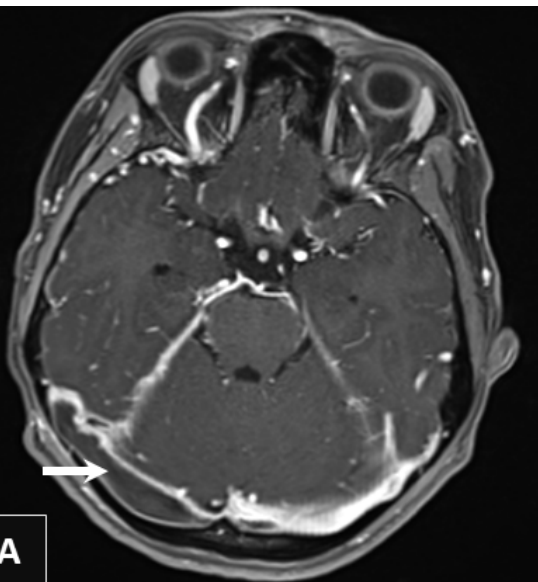
- Revue (2012)
- 209 cas de thrombose SHE/EGPA
- 22 cas Parasitose
- Artère, veine ou les deux

Thrombose



	All patients n=54	VT-restricted eosinophil-related organ involvement n=14	Systemic eosinophil-related organ involvement n=40	P-value
Demographic data				
Male	33 (61)	10 (71.4)	23 (57.5)	0.358
Age at VT (years)	54 [32 – 70]	62 [29 – 73]	51 [33 – 68]	0.567
Comorbidities				
BMI > 30 kg/m ²	8 (15)	2 (14)	6 (15)	0.948
Active smoking	11 (20)	4 (29)	7 (17.5)	0.376
History of atopy	10 (18.5)	3 (21)	7 (17.5)	0.745
Arterial hypertension	12 (22)	3 (21)	9 (22.5)	0.943
Congestive heart failure	7 (13)	2 (14)	5 (12.5)	0.864
Diabetes mellitus	6 (11)	3 (21.4)	3 (7.5)	0.154
Autoimmune disease	12 (22)	3 (21)	9 (22.5)	0.934

Thrombose



	All patients n=54	VT-restricted eosinophil-related organ involvement n=14	Systemic eosinophil-related organ involvement n=40	P-value
Other risk factors for VTE				
≥ 1 moderate risk factor for VTE ^a	11 (20)	3 (21)	8 (30)	0.909
≥ 1 weak risk factor for VTE ^a	18 (33)	7 (50)	11 (27.5)	0.188
VT characteristics				
VT as first clinical manifestation	29 (54)	14 (100)	15 (37,5)	< 0.001
Multiple VT	22 (41)	8 (57)	14 (35)	0.147
Pulmonary embolism	28 (52)	7 (50)	21 (52.5)	0.872
Lower-limb DVT	20 (37)	8 (57)	12 (30)	0.070
Lower-limb DVT subtype				0.852
Proximal DVT	12 (22)	5 (36)	7 (17.5)	-
Distal DVT	8 (15)	3 (21)	5 (12.5)	-
Subhepatic vein thrombosis	6 (11)	1 (7)	5 (12.5)	0.583
Portal vein thrombosis	5 (9)	0 (0)	5 (12.5)	0.165
Cerebral venous sinus thrombosis	2 (4)	2 (14)	0 (0)	0.015
Others*	15 (28)	3 (21)	12 (30)	0.538

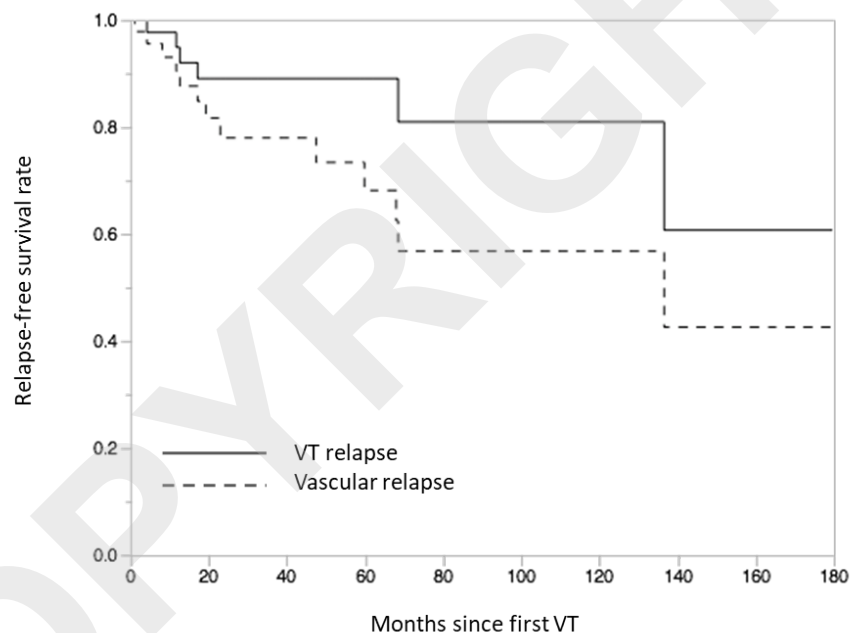
Thrombose - Résultats



	All patients n=54	VT-restricted eosinophil-related organ involvement n=14	Systemic eosinophil-related organ involvement n=40	P-value
Main biological features				
AEC (G/L) at first VT [IQR]	3.3 [1.6 – 7.4]	3.5 [1.4 – 10.4]	3.3 [1.6 – 7.4]	0.978
Peak AEC (G/L) [IQR]	7 [3 – 14]	5.3 [3.2 – 20]	7.5 [3 – 14]	0.784
Classification of eosinophil-related disorders				0.161
Clonal	6 (11)	1 (7)	5 (12.5)	-
Reactive	8 (15)	2 (14)	6 (15)	-
Lymphocyte variant HES	1 (2)	0 (0)	1 (2.5)	-
Overlapping**	9 (17)	0 (0)	9 (23)	-
Idiopathic	31 (57)	11 (79)	20 (50)	-
Eosinophil-related organ involvements				
Number of affected organs (besides VT)	1 [0.25 - 2]	-	2 [1 – 2]	NA
Lungs	17 (31.5)	-	17 (42.5)	NA
Skin	14 (26)	-	14 (35)	NA
Gastrointestinal tract	7 (13)	-	7 (17.5)	NA
Lymph nodes	7 (13)	-	7 (17.5)	NA
Heart	7 (13)	-	7 (17.5)	NA
<u>Arterial thrombosis</u>	6 (11)	-	6 (15)	NA
Peripheral nervous system	5 (10)	-	5 (12.5)	NA
Central nervous system	4 (7)	-	4 (10)	NA
Others	4 (7)	-	4 (10)	NA

- Rechutes veineuses
 - 7/49 (14%)
 - 6/7 : Eosinophilie persistante
 - Non anticoagulés
- Rechutes artérielles
 - 9/49 (18%)
 - 9/9 : Eosinophilie persistante
 - 3 patients sous AVK
- 16 patients sans éosinophilie persistante (et sans anticoagulants)
 - 1/16 (6%) rechute.

Suivi médian : 2 ans



Patients at risk	M0	M20	M40	M60	M80	M100	M120	M140	M160	M180
VT relapse	47	43	43	43	42	42	42	41	41	41
Vascular relapse	47	40	39	37	35	35	35	34	34	34

• Analyse Multivariée

• Rechute Veineuse

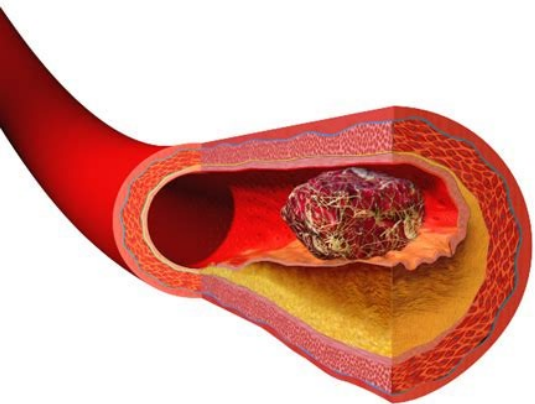
- Hyperéosinophilie persistante
- HR 7.48; IC95% [1.94 - 29.47]; p=0.015

• Rechute veineuse et/ou thrombose artérielle

- Hyperéosinophilie persistante
- HR 10.61; IC95% [1.58 – 17.96]; p=0.019

Artère, veine ou les 2 ?

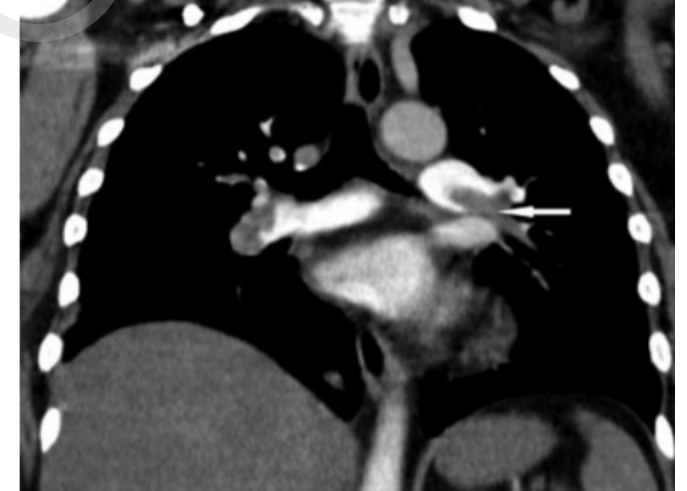
Notion de « phénotype vasculaire » ?



Synthèse - cas clinique : phénotype vasculaire ?



- Femme, 43 ans
- PNE 4,6 G/L, thrombopénie 14 G/l, baisse du TP
- Ischémie digitale
- TVP membres inf, EP, Thrombose porte
- Pas de thrombophilie, SHEi
- CPA, Corticothérapie et (HNF puis) AVK
- Guérison, pas de rechute
- « catastrophic thrombosis in HES »

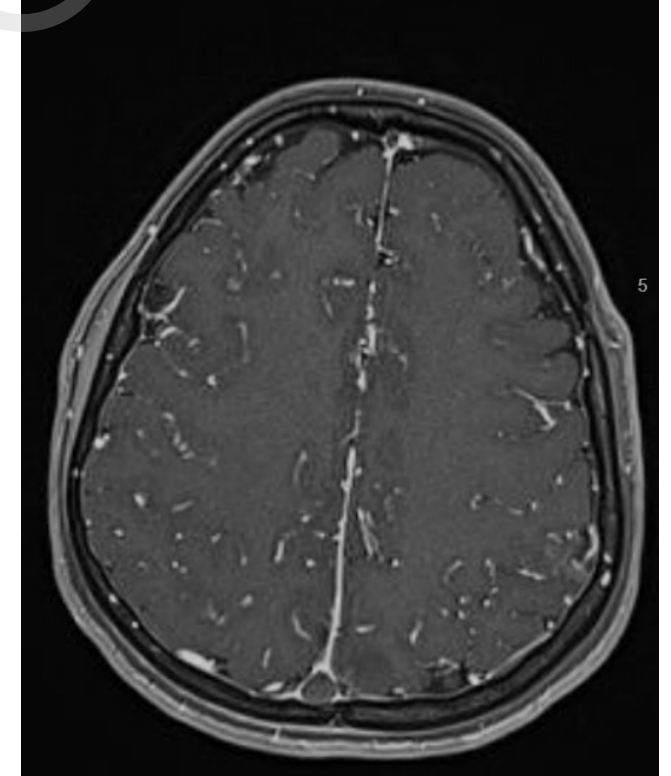


Todd, BJH 2014

Synthèse - cas clinique : phénotype vasculaire ?



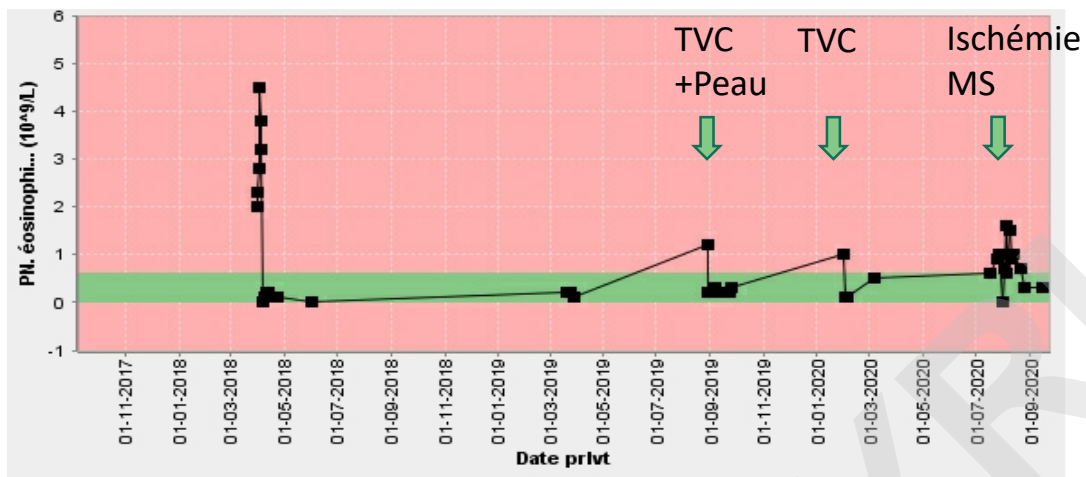
- 21 ans
- Intoxication tabagique + cannabis
- Thromboses multiples
 - Cérébrale (sinus sagittal)
 - Veine rénale gauche
 - Veines iliaques bilatérales
 - Nécrose bilatérale des surrénales
 - Embolie pulmonaire
- Lésion nécrotique du bras droit
 - Nécrose cutanée ischémique sur vascularite thrombosante
 - Pas d'infiltrat pariétal vasculaire



Synthèse - cas clinique : phénotype vasculaire



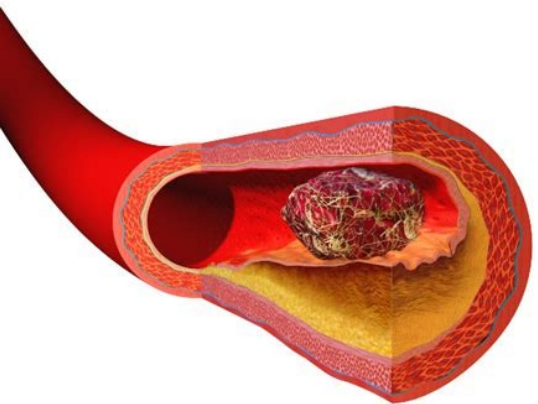
- 2 récidives de TVC, une récidive cutanée



- Occlusion artérielle artère axillaire (06/2020)



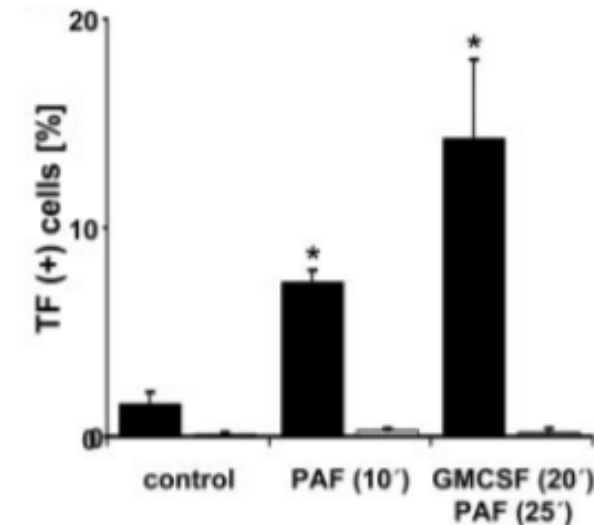
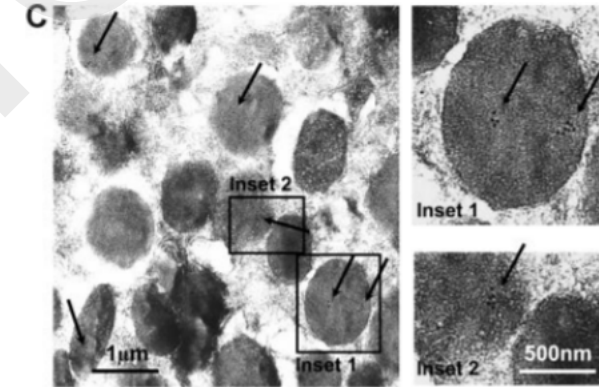
Données Physiopathologiques



Thrombose – Données physiopathologiques



- Activation de la voie extrinsèque : production de Facteur Tissulaire
- Présence de FT au sein des PNE non activés
 - Contrairement aux autres leucocytes et plaquettes
- Augmentation de la production lors de l'activation
 - Par le Platelet Activating Factor
- Rôle du FT dans la migration des PNE dans l'endothélium

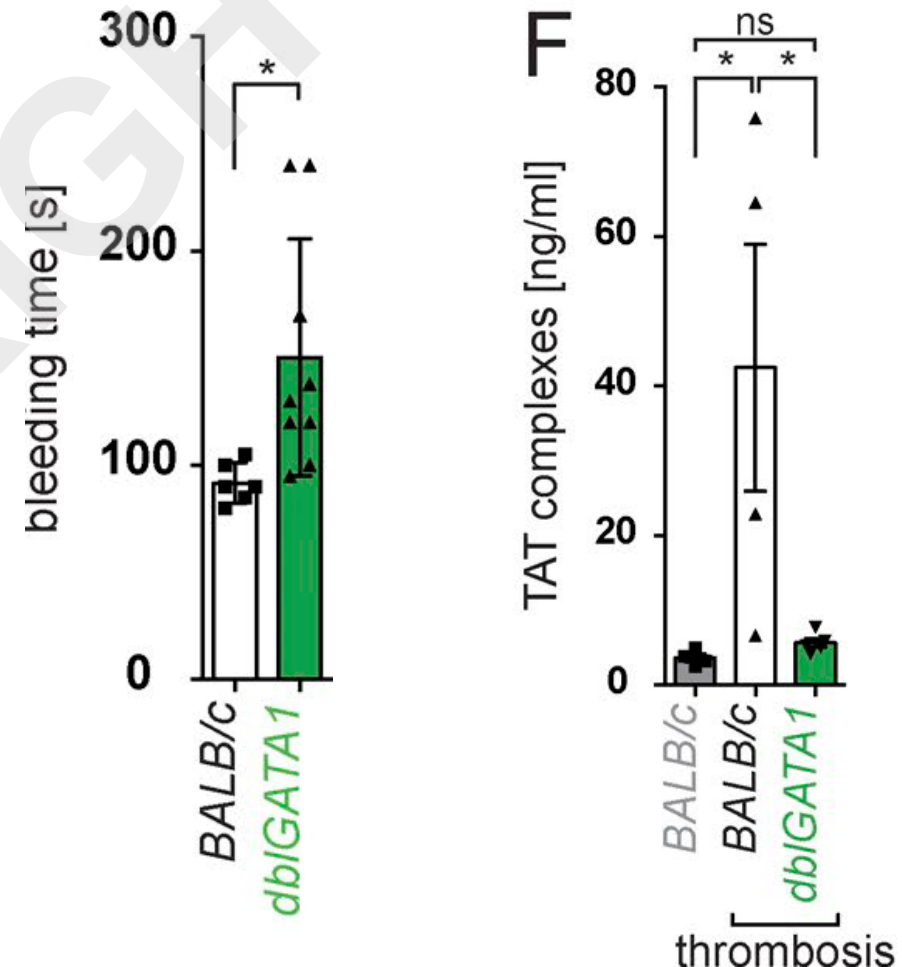


Moosbauer, Blood 2007

Thrombose – Données physiopathologiques



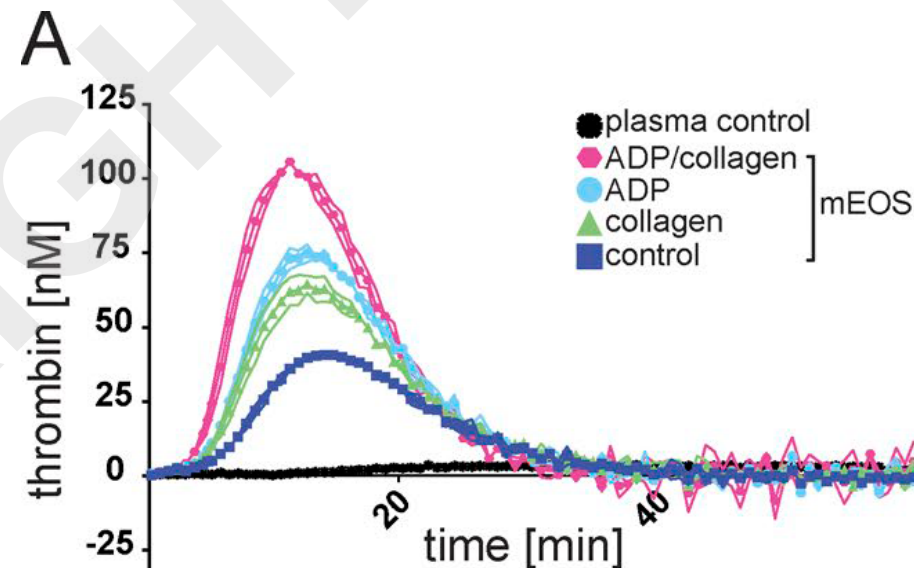
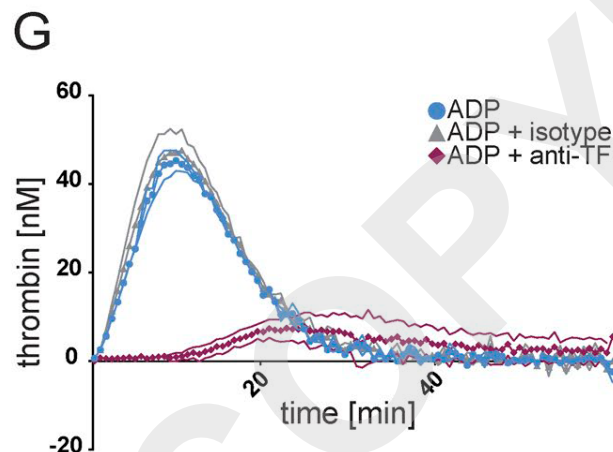
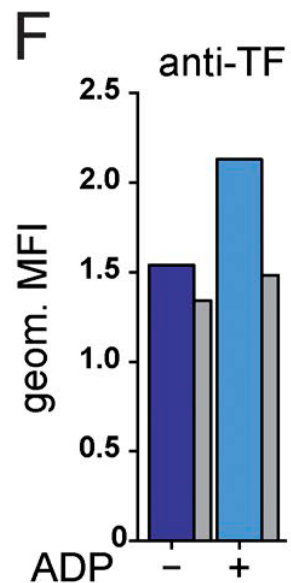
- Les éosinophiles sont impliqués dans la formation de thrombus



Thrombose – Données physiopathologiques



- Les éosinophiles sont impliqués dans la formation de thrombus
- Capacité à générer de la thrombine
- Production de Facteur tissulaire

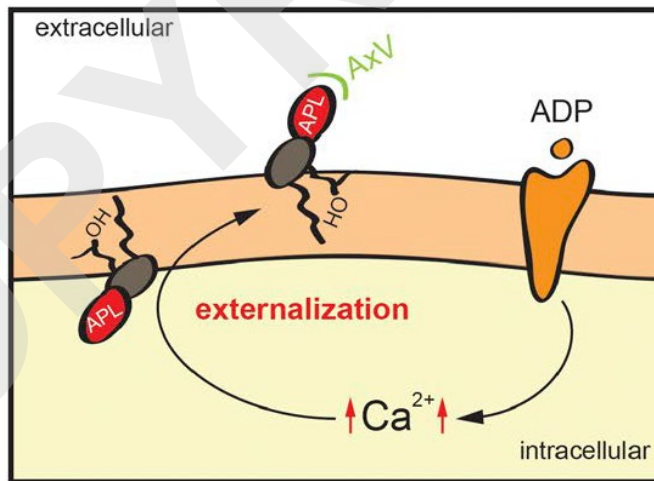


Uderhardt, JEM 2017

Thrombose – Données physiopathologiques

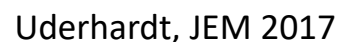


- Les éosinophiles sont impliqués dans la formation de thrombus
- Capacité à générer de la thrombine
- Production de Facteur tissulaire
- Capacité d'exposition de phospholipides membranaires
 - Via un influx calcique



Uderhardt, JEM 2017

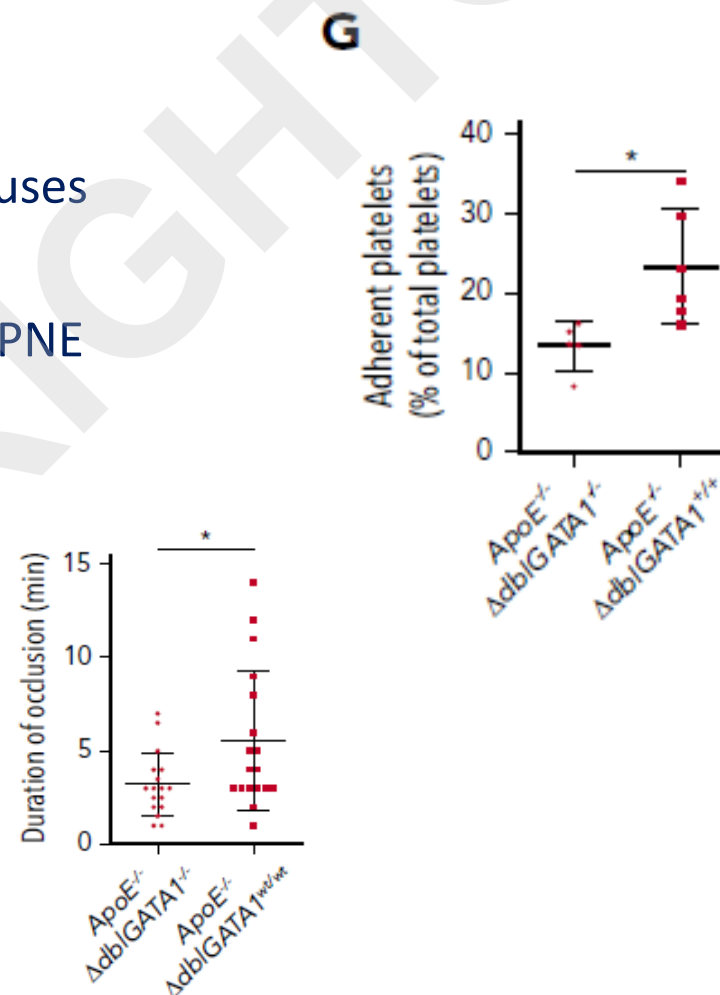
- Capacite de production de FT + Capacité d'exposition
d'une surface de PL activés : Pouvoir thrombogène ++



Thrombose – Données physiopathologiques



- Modèle murin de souris
 - Athéromateuse
 - Augmentation du CCL11 chez les athéromateuses
 - K.O. pour PNE
 - Augmentation de l'adhérence plaquettaire si PNE
- Modèle de thrombose carotidienne
 - Thrombus moins stable
- Mise en évidence d'interactions
 - plaquettes/PNE

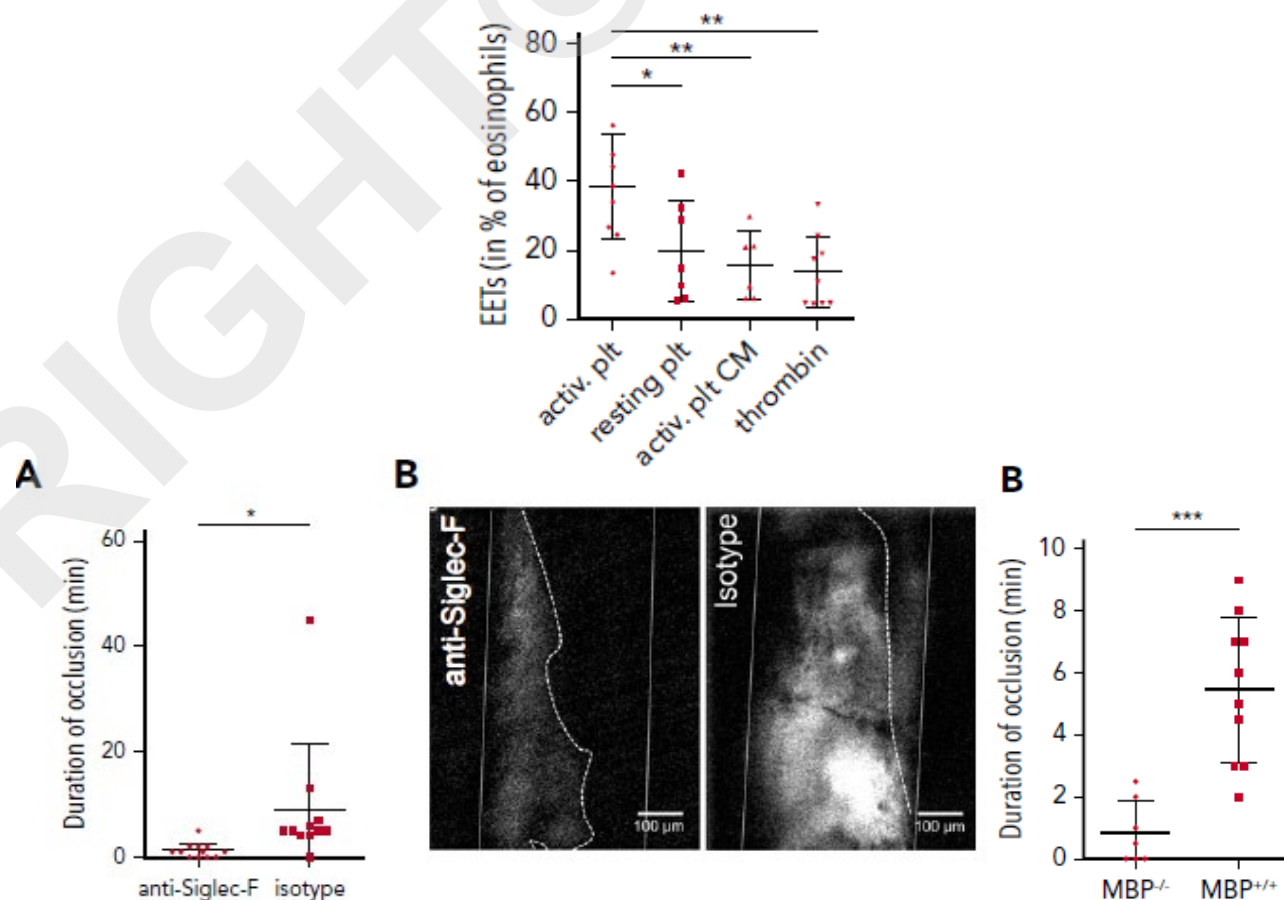


Thrombose – Données physiopathologiques



- Activation des PNE par les plaquettes
- Formation d'EET
 - Mis en évidence dans le modèle murin
 - Coronaires humaines
- Inhibition des EET altère la thrombose
- Rôle de la MBP
 - Co localisation avec les EETs
 - Souris K.O. : altération du thrombus
- MBP comme activateur plaquettaire
 - *Rohrbach J Exp Med 1990*

Marx, Blood 2019



- Vaisseaux : atteinte possible du SHE
 - Artère : lésions multiples, polymorphes, différents calibres d'artères, Rôle dans l'athérome, la thrombose de stent
 - Veine : facteur de risque thrombotique ?
- Isolé ou dans le cadre d'un SHE « systémique »
- Caractère très stéréotypé de l'atteinte vasculaire cérébrale
 - Est-ce vraiment « embolique » ?
- Quels facteur associés au tropisme vasculaire ?
- Nécessite un contrôle strict de l'HE ?
- Atteinte peu fréquente d'une maladie rare : COHESION !

Remerciements



- Valérieane Réau
- Guillaume Lefèvre
- Benjamin Terrier
- Juliette Tennenbaum
- Christian Denier
- Kewin Panel, Cyrielle Gesquière, Julie Trichereau
- Les membres du GBMHM
- JE Kahn, Guillaume Lefèvre et Matthieu Groh
- Tous les collaborateurs du CEREO
- Les patients

