

Démarche diagnostique devant une hyperéosinophilie en 2020

Diagnostic workup in front of an hypereosinophilia in 2020

Anthony Bonnin¹
Guillaume Vignon²
Phillipe Mottaz¹
Julien Labrousse²
François Carrere²
Pierre-Frédéric Augereau²
Phillipe Aucher²
Franck Lellouche^{1,2}

¹ Service de médecine interne,
Centre hospitalier de Royan,
Vaux-sur-Mer, France

² Groupement de coopération
sanitaire de Saintonge, Laboratoire
inter-hospitalier de biologie médicale
(Centres hospitaliers
de Saint-Jean-d'Angély, Saintes,
Royan et Jonzac), Saint-Jean-d'Angély,
France

Article reçu le 18 mars 2020,
accepté le 16 avril 2020

Les polynucléaires éosinophiles (PNE) sont des cellules myéloïdes d'origine médullaire dont la production, la différenciation, la maturation et l'activation sont essentiellement sous la dépendance des cytokines IL-3, IL-5 et du facteur de croissance GM-CSF, produits par les lymphocytes T, les mastocytes et les cellules stromales. L'IL-5 est la cytokine essentielle pour la différenciation terminale des PNE. Dans des conditions normales, les PNE sont présents uniquement dans les organes hématopoïétiques (sang périphérique, moelle osseuse, rate, thymus, ganglions lymphatiques), l'utérus et la muqueuse digestive. L'hyperéosinophilie (HE) est un motif courant de consultation en médecine interne. Elle est parfois transitoire médicamenteuse ou parasitaire, parfois chronique en rapport avec différentes pathologies inflammatoires, allergiques ou hématologiques. Alors que les HE rencontrées dans un contexte d'hémopathie maligne ont une origine

Résumé. La découverte d'une hyperéosinophilie supérieure à 1,5 G/L ne doit pas être considérée comme anodine, nécessitant une surveillance à la recherche d'une étiologie et d'éventuelles lésions organiques secondaires. Parmi ces dernières, la localisation cardiaque est la plus préoccupante, parfois indolente, devant être recherchée systématiquement par échographie et par résonance magnétique. Les potentielles étiologies sont très nombreuses, en grande majorité réactionnelles et corticosensibles, beaucoup plus rarement clonales en rapport avec une hémopathie maligne habituellement myéloïde chronique, parfois sensible aux inhibiteurs de tyrosines kinases.

Mots clés : hyperéosinophilie, syndrome hyperéosinophilique idiopathique, néoplasie myéloproliférative avec hyperéosinophilie

Abstract. The discovery of eosinophilia above 1.5 G/L should not be considered innocuous, requiring monitoring for etiology and possible secondary organ damage. Among these, cardiac localization is the most worrying, sometimes indolent, to be systematically sought by ultrasound and magnetic resonance. The potential etiologies are very numerous, mostly reactive and corticosteroid-sensitive, much more rarely clonal in relation to a malignant hemopathy usually chronic and myeloid, sometimes sensitive to tyrosine kinase inhibitors.

Key words: hypereosinophilia, idiopathic hypereosinophilic syndrome, myeloproliferative neoplasia with eosinophilia

clonale, les HE associées aux autres étiologies sont habituellement réactionnelles en rapport avec des relargages de cytokines. L'exploration d'une HE est importante en raison d'une part, de la possible découverte d'un contexte étiologique préoccupant et, d'autre part, d'une potentielle toxicité propre des PNE qui se déposent parfois dans certains tissus, pouvant créer des dommages irréversibles. Le but de cet article est de rappeler la classification actuelle des HE (figure 1), de statuer sur les critères d'investigation, de rappeler les étiologies et d'en déduire un algorithme d'examen à proposer au patient (figures 2 et 3) [1-6].

Données nécessaires à maîtriser avant de s'engager dans le bilan d'une éosinophilie

Définitions

L'éosinophilie est définie par une concentration sanguine en polynucléaires éosinophiles (PNE) supérieure 0,5 G/L [3].

Correspondance : F. Lellouche
<franck.lellouche@ch-royan.fr>

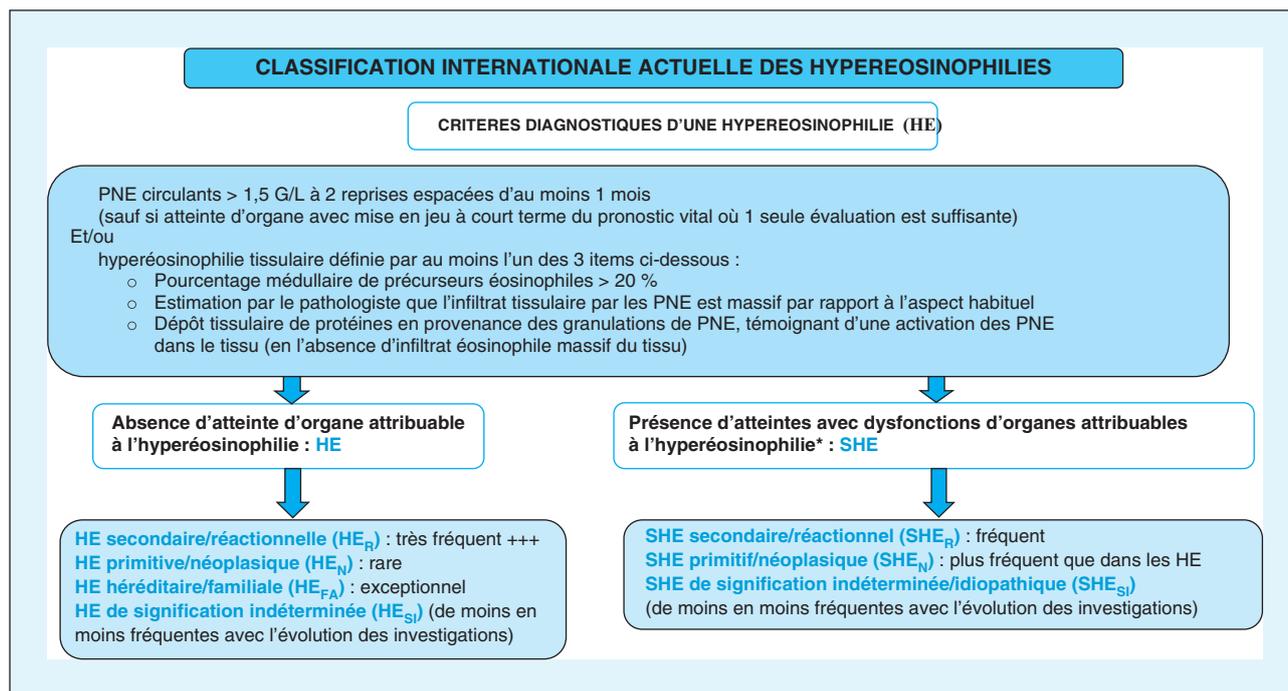


Figure 1. Classification internationale des HE et HES. HE : hyperéosinophilie ; SHE : syndrome hyperéosinophilique ; PNE : polynucléaires éosinophiles ; HEFA : antécédents familiaux et absence d'argument en faveur d'un déficit immunitaire familial ou d'une cause néoplasique ou réactionnelle ; HE/SHEN : pathologie myéloïde clonale avec présence d'une HE, selon OMS 2016 ; HE/SHER : contexte non clonal associé à une HE, le plus souvent en rapport avec des relargages de cytokines ; HESI : absence d'étiologie retrouvée et absence d'atteinte ou de dysfonction d'organe attribuable à l'HE ; SHE idiopathique : présence d'atteintes d'organes et absence d'étiologie retrouvée. *Les HE avec atteintes d'organes localisées, comme les gastroentérites ou les pneumopathies à éosinophiles, ne sont pas incluses dans les SHE en raison d'une incertitude sur le rôle de l'HE dans la dysfonction tissulaire.

Arbitrairement une éosinophilie est étiquetée de mineure quand le taux de PNE est compris entre 0,5 et 1,5 G/L, de modérée entre 1,5 et 5 G/L et de sévère au-delà de 5 G/L [4]. Depuis une étude rétrospective publiée en 1975, on parle traditionnellement de syndrome hyperéosinophilique (SHE) si la concentration en PNE circulants est > 1,5 G/L pendant au moins 6 mois avec présence de lésions d'organes alors que, en l'absence de lésion tissulaire, le terme d'HE idiopathique doit être utilisé [5, 6]. Actuellement, en raison de possibles atteintes d'organes rapides avec des concentrations sanguines moindres en PNE et de techniques d'explorations modernes plus performantes, ces seuils ne sont plus retenus de façon absolue. En 2012 une nouvelle terminologie a été effectuée par une équipe d'experts émanant de divers horizons, le terme d'hyperéosinophilie étant retenu quand la concentration sanguine en PNE est supérieure à 1,5 G/L lors de 2 prélèvements consécutifs séparés de plus d'un mois et/ou en présence d'une HE tissulaire. De plus, dans cette classification, 4 sous-types sont individualisés, l'HE familiale (HE_{FA}), réactionnelle (HE_R), néoplasique (HE_N) ou de signification indéterminée (HE_{SI}). Le terme de SHE est réservé aux formes avec atteinte et dysfonction d'organe définies par un infiltrat médullaire éosinophile supérieur à

20 %, un infiltrat éosinophile tissulaire important par rapport à l'aspect habituel (estimation du pathologiste) ou, en l'absence d'infiltrat éosinophile massif, un dépôt tissulaire de protéines provenant des granulations éosinophiles, témoignant d'une activation des PNE dans le tissu. La quantification des dépôts tissulaires, reposant parfois sur la seule appréciation du pathologiste, peut être assez subjective. De plus, les formes avec atteintes d'organes localisées, comme les gastroentérites ou les pneumopathies à éosinophiles, ne sont pas incluses dans les SHE en raison d'une incertitude sur le rôle de l'HE dans la dysfonction tissulaire. En l'absence d'étiologie on parle, dans cette nouvelle terminologie, de SHE de signification indéterminée (SHE_{SI}) et, en l'absence d'atteinte d'organe, de HE_{SI} (figure 1) [1, 2, 6-10].

Risques liés à la présence d'une HE

Chez les patients présentant une HE chronique ou subaiguë, quelle qu'en soit la cause, les PNE, par l'intermédiaire de protéines toxiques (protéines cationiques, peroxydase...) qu'ils sécrètent, peuvent générer des lésions viscérales parfois irréversibles, par des mécanismes fibrotiques et/ou thrombotiques. A partir d'une concentration en PNE > 1,5 G/L, ces complications tissulaires, qui définissent

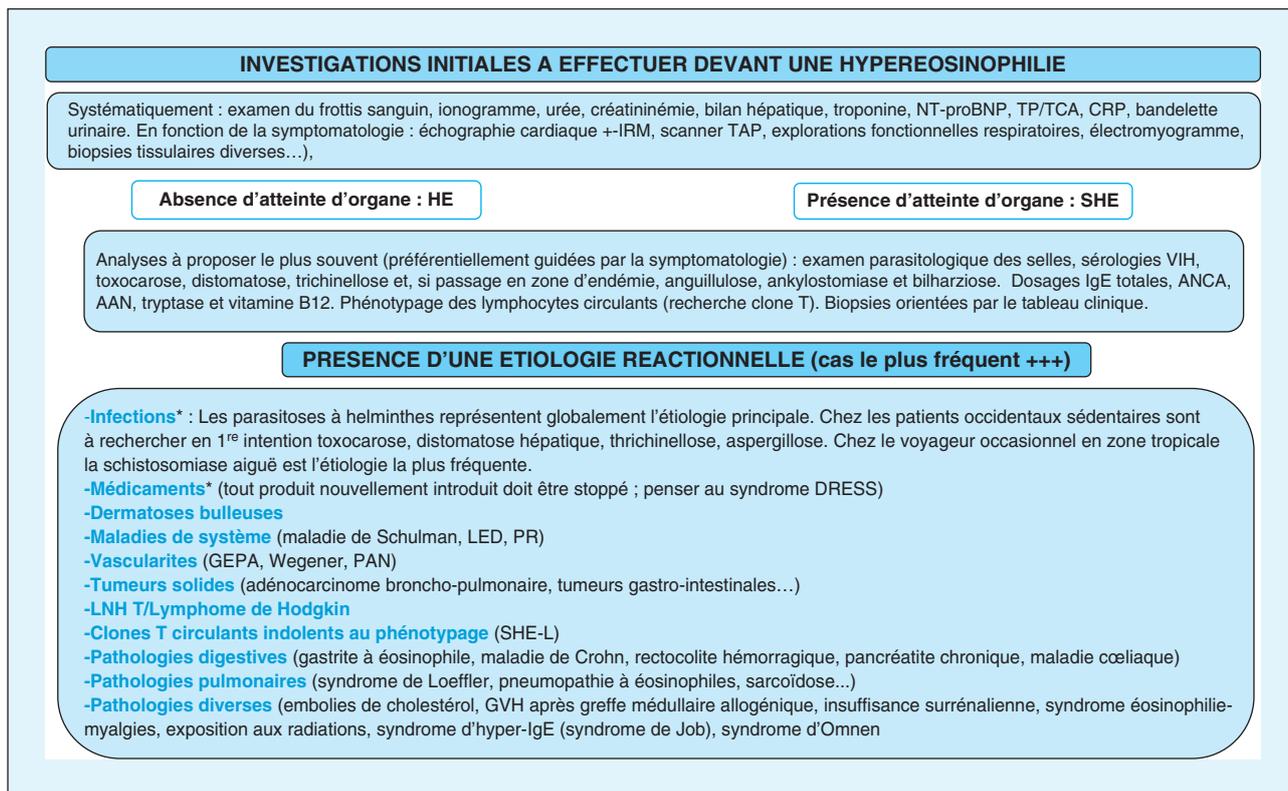


Figure 2. Algorithme diagnostique d'une HE. NT-proBNP : peptide N terminal natriurétique de type B ; TP/TCA : taux de prothrombine/temps de céphaline activée ; CRP : protéine C-réactive ; HE : hyperéosinophilie ; SHE : syndrome hyperéosinophilique ; ANCA : anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; AAN : anticorps antinucléaires ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; PNE : polynucléaires éosinophiles ; DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ; LES : lupus érythémateux systémique ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ex Churg-Strauss) ; PAN : péri-artérite noueuse. *Causes fréquentes. En bleu : les pathologies essentielles (pour détails exhaustifs voir le texte).

le SHE ne sont ni proportionnelles à l'importance de l'hyperéosinophilie, ni à son étiologie. Elles atteignent la peau dans 70 % des cas (angio-oedèmes, éruption, prurit, urticaire...) (surtout dans les formes réactionnelles d'origine lymphoïde, cf. plus bas dans le texte), l'appareil respiratoire dans 44 % des cas (asthme, infiltrats pulmonaires labiles, fibrose...), le tube digestif dans 38 % des cas (douleurs abdominales, diarrhée, ulcérations muqueuses...), le système nerveux central ou périphérique (AVC, confusion, neuropathies périphériques...), le pronostic vital étant dominé par l'atteinte cardiaque présente dans 5 % des cas au diagnostic et dans 20 % au cours de l'évolution de la maladie, notamment s'il s'agit d'une étiologie myéloïde (cf. plus bas dans le texte). Il s'agit de myocardites, de péricardites, de thrombi intracavitaires, l'évolution pouvant se faire vers la gravissime fibrose endomyocardique. Contrairement aux localisations précitées aisément identifiables par l'interrogatoire et l'examen clinique, l'atteinte cardiaque est souvent paucisymptomatique, nécessitant un dépistage par échographie et, surtout, par résonance magnétique (IRM). De plus, ces patients sont à risques d'accidents thrombotiques veineux

et/ou artériels parfois révélateurs de la maladie. En pratique, il n'est pas toujours simple de savoir si la dysfonction organique observée est en rapport avec une toxicité directe des PNE sur le tissu ou si elle est en rapport avec l'étiologie de l'HE [1, 2, 6-8].

Etiologies des hyperéosinophilies

La classification étiologique se heurte à plusieurs difficultés, d'abord les critères de définition qui ne sont pas totalement superposables selon les spécialités, les pathologies associées à une réelle HE telle que définie ci-dessus étant rares, alors que les éosinophilies modérées observées en situation allergique, médicamenteuse ou infectieuse sont fréquentes. Par ailleurs, devant une symptomatologie d'organe pouvant orienter le diagnostic vers une pathologie causale, il faut savoir se poser la question d'une atteinte secondaire par toxicité directe des éosinophiles. De plus, une confusion peut résulter du fait que plusieurs pathologies non classées parmi les formes allergiques puissent être associées à une augmentation des IgE (parasitoses,

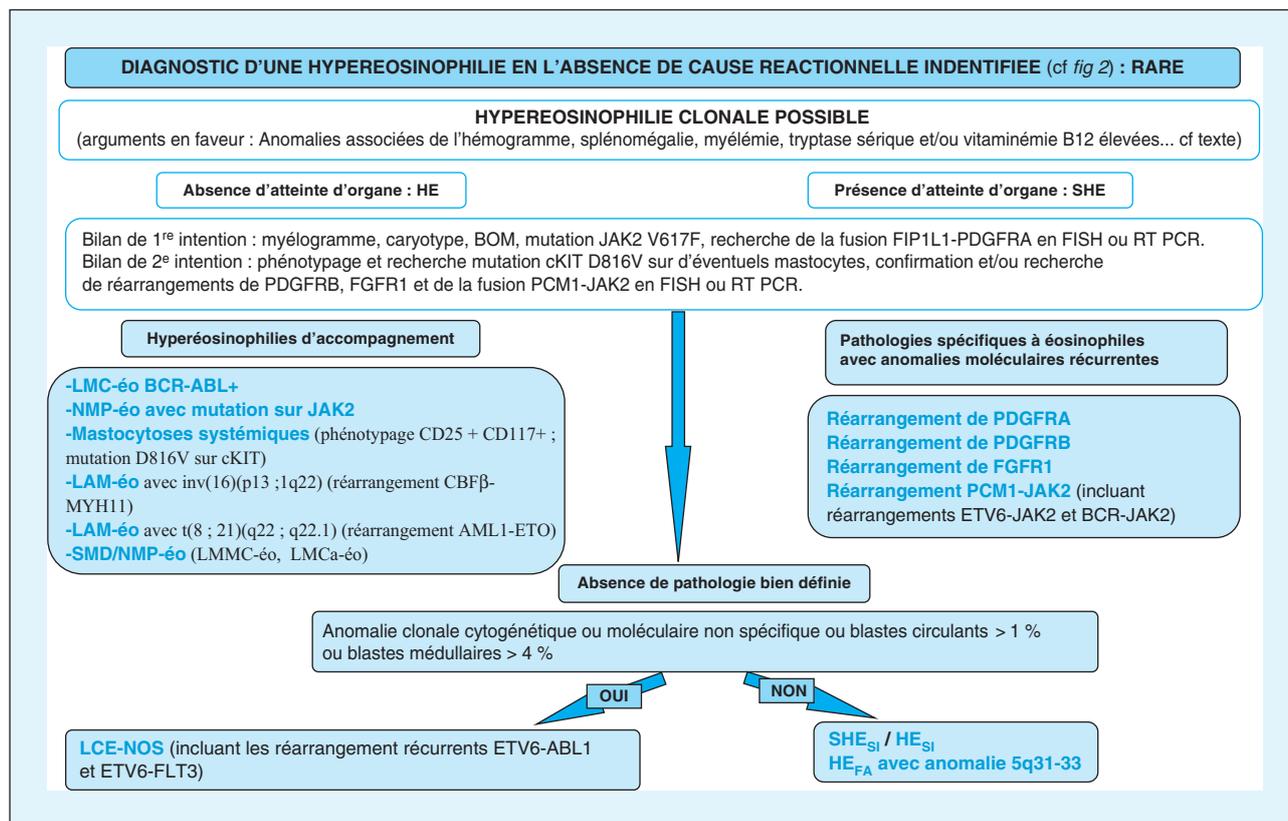


Figure 3. Algorithme diagnostique d'une HE. BOM : biopsie ostéomédullaire ; FISH : hybridation in situ ; RT-PCR : *reverse transcriptase* PCR ; LMC-éo : leucémie myéloïde chronique avec hyperéosinophilie ; NMP-éo : néoplasie myéloproliférative avec hyperéosinophilie ; LAM-éo : leucémie aiguë myéloïde avec hyperéosinophilie ; SMD : syndrome myélodysplasique ; LMMC-éo : leucémie myélomonocytaire chronique avec hyperéosinophilie ; LMCa-éo : leucémie myéloïde chronique atypique avec hyperéosinophilie LCE-NOS : leucémie chronique à éosinophiles non caractérisée par ailleurs ; SHES_I : syndrome hyperéosinophilique de signification indéterminée (idiopathique) ; HES_I : hyperéosinophilie de signification indéterminée (idiopathique) ; HEFA : héréditaire (familiale). En bleu : les pathologies.

médicaments, clones T indolents) ou à une symptomatologie asthmatique (pneumopathie aspergillaire, vascularite de Churg-Strauss). Ainsi, dans les classifications, les éosinophilies étant classées indistinctement selon l'organe atteint et la pathogénie, certaines étiologies sont répertoriées dans plusieurs rubriques, l'origine médicamenteuse étant par exemple retrouvée dans le paragraphe des allergies et dans celui des HE respiratoires. Enfin, dans le cadre des hémopathies malignes, les PNE n'étant en pratique pas isolés pour être analysés, il n'est pas toujours facile, malgré les avancées indiscutables fournies par les études moléculaires et répertoriées dans la classification OMS 2016/2017, de pouvoir discriminer de façon péremptoire HE primitives clonales et HE réactionnelles. Dans l'exemple d'une population T clonale avec HE, il est effectivement difficile d'exclure formellement que la population éosinophile, a priori réactionnelle, soit issue du même clone que la population lymphoïde. De plus la possibilité de réarrangements clonaux des gènes du TCR chez des patients atteints d'hémopathie

myéloïde à éosinophiles (par exemple les formes avec réarrangement de PDGFA) complexifie encore la discussion [1, 2, 11-13].

Hyperéosinophilies secondaires/réactionnelles (HE_R et SHE_R)

Ces HE, observables dans de nombreuses situations cliniques (figure 2), représentent plus de 95 % des cas d'HE, les étiologies parasitaires étant au premier plan dans les pays en voie de développement et les causes essentiellement médicamenteuses, allergiques, parfois immunes et néoplasiques devant être évoquées en priorité dans les pays occidentaux. Elles sont la conséquence d'un relargage de cytokines, essentiellement l'IL-5 ou l'IL-3, par notamment les lymphocytes T.

HE_R et SHE_R d'origine infectieuse

Les parasites, qui sont la principale étiologie d'éosinophilie chez les migrants et dans les pays en voie de développement, peuvent être également en cause chez les occidentaux

sédentaires ou ayant séjourné en zone d'endémie même de façon très ancienne. Certaines infections mycotiques (bronchite aspergillaire notamment) peuvent aussi être impliquées, alors que les infections bactériennes et virales ne sont pas incriminables (seuls VIH, et parfois HTLV1 selon le terrain, doivent être recherchés en raison de leur fréquente association à certaines parasitoses opportunistes). Parmi les parasites les helminthes, et parfois certains ectoparasites (*Sarcoptes scabiei*, *Hypoderma bovis*), sont habituellement en cause, les protozooses (amibiases, toxoplasmose, paludisme...) ne s'accompagnant en général pas d'HE significative. Lors des helminthiases l'HE survient habituellement lors de la migration parasitaire dans les tissus, donc surtout en début d'infestation, avec diminution voire normalisation secondaire. L'élimination fécale des œufs parasitaires étant tardive, les recherches trop précoces peuvent être faussement négatives, nécessitant une nouvelle évaluation ultérieurement. Parfois, quand la localisation est uniquement intratissulaire l'HE est massive et permanente (cas de la toxocarose), parfois elle est oscillante comme lors des anguilluloses et des ascariades où les phases tissulaires sont périodiques. De plus, certaines helminthiases, comme l'oxyurose, où la présence parasitaire est uniquement intestinale, et l'échinococcose, où le parasite est enkysté, ne sont habituellement pas associées à des HE significatives. La symptomatologie, l'origine géographique du patient et les habitudes de voyages dans les pays non occidentaux permettent d'orienter les recherches. Toutes ces particularités des éosinophilies infectieuses, ainsi que la prévalence souvent faible dans les pays industrialisés de certains parasites, rendent complexes les recherches étiologiques à prioriser, notamment chez les patients occidentaux sédentaires. Les étiologies énumérées ci-dessous sont celles qui, à un moment ou un autre de l'évolution, sont susceptibles de s'accompagner d'une HE significative supérieure à 1.5 G/L, comme définie par les experts. Chez les patients n'ayant jamais séjourné en zone tropicale et dont l'éosinophilie n'est associée à aucun symptôme, l'origine infectieuse est peu probable et seule l'anguillulose, pour laquelle il persiste quelques foyers endémiques nord-américains, devra être évoquée en raison de conséquences potentiellement délétères si elle est négligée. Effectivement le parasite pouvant persister de longues années à état quiescent, une corticothérapie itérative peut être responsable d'une réactivation sévère de la parasitose. Chez les patients occidentaux sédentaires symptomatiques, l'HE peut être en rapport, selon les symptômes, avec toxocarose, distomatose hépatique, thrichinellose, aspergillose et, rarement, avec anguillulose, anisakiase, ankylostomiase, ascariade, ténia, myase, coccidioïdomycose et histoplasmose. Chez le voyageur occasionnel en zone tropicale la schistosomiase aiguë est la cause la plus fréquente d'HE, parfois très élevée. A côté des étiologies décrites chez le

sujet occidental sédentaire, doivent être recherchées également d'autres distomatoses (opistorchiase, clonorchiasse, paragonimiasse), filarioses et plus rarement gnathostomose, capillariase, sarcocystose et isosporose. Malgré les bilans effectués, l'étiologie d'une HE chez un voyageur n'est pas retrouvée dans environ 60 % des cas. Chez les migrants ou chez les patients vivant au long cours dans les pays en voie de développement, les mêmes étiologies infectieuses que chez le voyageur occasionnel peuvent être retrouvées, la symptomatologie clinique étant souvent plus larvée et l'HE plus ténue [2, 12, 14-18].

HE_R du patient atopique

Une origine allergique peut être attribuée à de nombreuses HE_R, comme par exemple les parasitoses et les HE médicamenteuses fréquemment associées à une majoration des IgE, ou encore la bronchite aspergillaire et la vasculite de Churg-Strauss associées à une symptomatologie asthmatique. Ce paragraphe ne concerne que la maladie atopique qui représente 80 % des éosinophilies dans les pays occidentaux. Dans ce cas, l'éosinophilie est modérée n'atteignant pas le seuil des 1.5 G/L et n'entrant pas, *stricto-sensu*, dans le cadre de ce manuscrit, des chiffres plus élevés devant faire rechercher une autre origine [17]. Les manifestations cliniques sont oculaires (conjonctivite), ORL (rhinites, sinusites), bronchiques (asthme), cutanées (eczéma, urticaire) ou digestives. Les IgE, habituellement élevées, ne sont donc pas du tout spécifiques de l'atopie, les explorations les plus pertinentes étant les tests cutanés, les dosages d'IgE spécifiques et le test multi allergénique de dépistage [2, 14, 18-20].

HE_R et SHE_R d'origine médicamenteuse

De très nombreux produits peuvent être impliqués, comme par exemple certains antibiotiques ou AINS, nécessitant un arrêt des molécules récemment introduites. Parfois, il s'agit de produits vendus sans ordonnance comme des suppléments vitaminiques (notamment contenant du L-tryptophane) ou à base de plantes. Une place particulière doit être réservée au syndrome DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) qui est une érythrodermie médicamenteuse rare, souvent associée à une réactivation de certains virus du groupe herpes comme HHV-6 (herpes virus 6), HHV-7 (herpes virus 7) ou EBV (virus d'Epstein-Barr). Historiquement décrite avec les anticonvulsivants, cette pathologie a été associée à la prescription de plus de 50 molécules (*tableau 1*). La symptomatologie associe de la fièvre, un œdème du visage, une polyadénopathie, l'évolution pouvant se faire vers une défaillance polyviscérale (détresse respiratoire, hépatite fulminante, rein aigu...), la mortalité étant estimée à 10 %. Un syndrome mononucléosique existe au début et l'HE peut être très importante. La symptomatologie débute souvent 3 à 6 semaines après le début de la prise médi-

Tableau 1. Médicaments incriminés dans la survenue d'un syndrome DRESS (liste non exhaustive).

Groupes de médicaments	Molécules
Anticonvulsivants	Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Lamotrigine Zonisamide
AINS	Ibuprofène Célécoxib
Antibiotiques	Vancomycine Minocycline Amoxicilline/ampicilline Pipéracilline-tazobactam Lévofloxacine Sulfaméthoxazole
Antiviraux	Abacavir Névirapine Boceprevir, telaprevir
Autres	Captopril Efalizumab Allopurinol Sulfasalazine, dapsone Imatinib, vemurafenib Produits de contraste iodés

DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

camenteuse, parfois plus précocement, et peut se prolonger jusqu'à 30 jours après l'arrêt du médicament [2, 14, 21, 22].

HE_R et SHE_R des pathologies cutanées non allergiques et non néoplasiques

Certaines dermatoses rares comme les maladies bulleuses (pemphigus, pemphigoïde bulleuse), la cellulite à éosinophiles (syndrome de Wells) ou la maladie de Kimura peuvent s'accompagner d'une éosinophilie [2, 14, 23].

HE_R et SHE_R et vascularites

La vascularite pouvant être associée à une HE est avant tout la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPa) ou syndrome de Churg-Strauss. Cette pathologie associe asthme, rhino-sinusite chronique et, secondairement, une atteinte potentielle de multiples organes. Dans cette pathologie les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont positifs dans 50 % des cas. Périartérite noueuse, syndrome de Wegener et maladie des IgG4 peuvent parfois être également en cause, l'éosinophilie étant habituellement moins constante et moins importante [24].

HE_R et SHE_R et maladies systémiques

La fasciite à éosinophile (maladie de Schulman) est une maladie rare, associant œdèmes et induration sous-cutanée des membres avec infiltrat lympho-plasmocytaire et fibrose des fascias. Cette pathologie inflammatoire est associée à une HE très fréquente, sans signe d'auto-immunité. Lupus

érythémateux systémique et polyarthrite rhumatoïde sont parfois associés également à une éosinophilie inconstante et plus modeste [14, 25].

HE_R et SHE_R et pathologies respiratoires

Les pneumopathies à éosinophiles se caractérisent par une symptomatologie respiratoire associée à la présence d'au moins 25 % de PNE dans le lavage broncho-alvéolaire et/ou d'une HE sanguine. Les étiologies les plus fréquentes sont parasitaires et médicamenteuses, se manifestant par la réaction allergique de Loeffler qui associe fièvre et toux. Les causes peuvent aussi être toxiques (tabac, cocaïne...), allergiques (poumon aspergillaire), idiopathique chronique (pneumopathie de Carrington) ou en rapport avec une maladie de Churg-Strauss. Une place à part est à réserver à la pneumopathie aiguë à éosinophiles avec insuffisance respiratoire, d'origine probablement allergique. La sarcoïdose peut également être associée à une éosinophilie modérée [14, 26].

HE_R et SHE_R et pathologies digestives

Les PNE sont normalement présents dans les parois digestives. Leur accumulation peut s'observer dans certaines pathologies étiquetées, selon la localisation, d'œsophagites, de gastrites ou de colites à éosinophiles. Ces pathologies sont considérées comme allergiques, en rapport avec l'ingestion d'allergènes alimentaires. La symptomatologie clinico-biologique n'est pas spécifique nécessitant l'élimination d'autres étiologies et une étude anatomopathologique. L'HE n'est observée que dans 80 % des cas, en moyenne à 1 G/L. Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, pancréatite chronique et maladie cœliaque peuvent également être associées à une éosinophilie d'importance variable [7, 9, 14, 27].

HE_R et SHE_R et pathologies néoplasiques

Certaines tumeurs solides, épidermoïdes ou glandulaires, sont associées, dans 0,5 %-7 % des cas, à une éosinophilie réactionnelle d'importance variable et ce, d'autant plus que la pathologie est évoluée. De la même façon, par un mécanisme de sécrétion d'IL-5, IL-3 ou GM-CSF les lymphomes de Hodgkin sont associées à une HE dans 15 % des cas, les lymphomes non hodgkiniens T (LNH-T) dans 2 % à 20 % et les leucémies aiguës lymphoïdes B (LAL B) plus rarement. Ce dernier cas est bien illustré par les LAL B avec t(5;14) responsable d'une activation du gène de l'IL-3 [1, 7, 9, 13, 27, 28]. Parfois, en l'absence de tout argument clinique en faveur d'un syndrome lymphoprolifératif T, l'éosinophilie est associée à la présence de populations lymphoïdes T matures circulantes indolentes de phénotype inhabituel avec ou sans réarrangement clonal des gènes TCR. Dans ce cas, s'il existe un retentissement d'organe en rapport probable avec l'HE, la pathologie est classée en variant lymphocytaire du syndrome hyper-éosinophilique

(SHE-L), incluse dans l'entité des HES_R car liée à une sécrétion de cytokines (IL-5 essentiellement, parfois IL-4 et IL-13) par les cellules T. Dans ce cas l'atteinte d'organe est préférentiellement cutanée, les IgE sont souvent élevées et le phénotype aberrant le plus souvent retrouvé est CD3- (ou dim) CD4+, mais aussi CD3+CD4-CD8-TCR $\alpha\beta$ + ou CD3+CD4+CD7-. Le SHE-L, qui représenterait environ 20 % des SHE, évoluera vers un LNH-T dans 5 %-25 % des cas, parfois après plusieurs années. La présence d'un réarrangement des gènes du TCR est actuellement, en l'absence d'anomalie phénotypique, insuffisante pour pouvoir classer SHE-L. En l'absence d'atteinte d'organe la pathologie est classée HE_{SI}. Le rare syndrome de Gleich, qui associe épisodes cycliques (tous les 28-32 jours) d'angio-œdèmes, urticaire, HE sévère, relargage d'IL5 et présence quasi constante d'un clone T circulant CD3- CD4+, est inclus dans le groupe des SHE-L. Les SHE-L pouvant bénéficier d'une stratégie thérapeutique particulière à base de corticoïdes, d'interféron et, parfois, d'anticorps anti IL5 de type mépolizumab ou reslizumab, il est important d'y penser lors de l'exploration d'une HE [1, 7, 9, 14, 15, 29-35].

HE_R et SHE_R et pathologies diverses

Une éosinophilie d'intensité variable peut s'observer chez les patients atteints de pathologies aussi diverses que les embolies de cholestérol, la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) après greffe médullaire allogénique, l'insuffisance surrénalienne, le syndrome éosinophilie-myalgies, l'exposition aux radiations, ou certains déficits immunitaires comme de syndrome d'hyper-IgE (syndrome de Job) ou le syndrome d'Ommen [2, 7, 9, 14].

Hyperéosinophilies primitives/néoplasiques (HE_N et SHE_N)

A côté des éosinophilies réactionnelles observables lors de cancers (cf. ci-dessus), des HE rares (< 20 % des SHE dans les centres spécialisés, très exceptionnelles en pratique courante) peuvent s'intégrer dans le tableau de certaines hémopathies malignes, les PNE appartenant, dans ce cas, au clone malin. Les pathologies susceptibles d'être associées à une HE parfois prédominante sont répertoriées dans la classification 2016/2017 de l'OMS, notamment les néoplasies myéloprolifératives (NMP), les néoplasies myéloïdes/lymphoïdes associées à une éosinophilie et un réarrangement de PDFRA, PDFRB, FGFR1 ou PCM1-JAK2, les maladies à mastocytes, plus rarement certaines leucémies aiguës myéloïdes (LAM) ou myélodysplasies (SMD) ou syndromes frontières SMD/NMP, et enfin la leucémie chronique à éosinophiles- non caractérisée par ailleurs (LCE-NOS) (figure 2). On distingue ainsi les pathologies myéloïdes bien caractérisées où l'HE est un épiphénomène, les pathologies où l'expansion clonale des PNE

domine le tableau (réarrangements de PDFRA, PDFRB, FGFR1 ou PCM1-JAK2) et les cas où l'origine clonale est très probable mais sans critère de certitude actuellement proposé par l'OMS (leucémie chronique à éosinophile-NOS). La reconnaissance de ces entités est importante en raison de la plus grande fréquence des complications cardiaques, notamment la fibrose endomyocardique, de l'inefficacité de la corticothérapie et, dans certains cas, de la grande efficacité des inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK) [1, 7, 8, 14, 15, 29].

SHE_N/HE_N et pathologies myéloïdes définies par l'OMS et pouvant s'accompagner d'une hyperéosinophilie

Les pathologies myéloïdes pouvant s'accompagner d'une HE à un moment ou un autre de leur évolution sont nombreuses, les experts recommandant d'ajouter le suffixe -éo à chacun des sigles les définissant. Il s'agit notamment de la leucémie myéloïde chronique BCR-ABL+ surtout en phase d'accélération (LMC-éo), des NMP-éo « non LMC » avec mutations sur JAK2, des mastocytoses systémiques avec mutation D816V sur cKIT, des LAM-éo avec inv(16)(p13 ;1q22) ou t(8 ;21)(q22;q22.1), des SMD-éo ou des SMD/NMP-éo de type leucémie myéomonocytaire chronique (LMMC-éo) ou leucémie myéloïde chronique atypique-éo (LMCa-éo) BCR-ABL négatif définis par l'OMS. De plus, certaines LAM-éo (ou LAL-éo) peuvent également résulter de l'acutisation d'une forme chronique avec anomalie moléculaire telle que décrite ci-dessous [7, 8, 14, 15, 29].

SHE_N/HE_N et pathologies myéloïdes avec anomalies moléculaires récurrentes où l'HE est au 1^{er} plan

A côté des maladies énumérées ci-dessus où l'HE est un élément d'accompagnement, certaines hémopathies répertoriées par l'OMS sont associées à une éosinophilie qui est au premier plan. Ces hémopathies, qui résultent d'un réarrangement de gènes avec création de protéines anormales à activité tyrosine kinase, sont, bien qu'individualisées en entités propres dans la classification OMS de 2016/2017, essentiellement des néoplasies myéloïdes chroniques. Dans certains cas, le réarrangement peut se manifester par des tableaux de leucémies/lymphomes aiguës lymphoïdes ou myéloïdes. Quoi qu'il en soit il n'y a pas de correspondance parfaite entre la présence de tel ou tel réarrangement et le tableau clinique observé, ce dernier dépendant également du partenaire de fusion et de la protéine créée. Ne sont répertoriées ci-dessous que les hémopathies validées par l'OMS 2016/2017 en tant qu'HE avec anomalie moléculaire récurrente, les autres anomalies génétiques fréquemment associées à une HE étant développées dans le paragraphe des leucémies chroniques à éosinophiles NOS.

SHE_N/HE_N et pathologies myéloïdes/lymphoïdes avec présence d'un réarrangement de PDGFRA

Au début des années 2000 un ITK, l'imatinib, a été utilisé avec succès chez certains patients présentant un SHE/HE inexpliqué, avec mise en rémission complète hématologique. Il a été démontré que cette sensibilité pouvait être en rapport avec une délétion interstitielle cryptique en 4q12, détectable par hybridation in situ (FISH) ou PCR dans le sang périphérique ou la moelle osseuse, mais pas en cytogénétique conventionnelle. Cette microdélétion, à l'origine du réarrangement génique FIP1L1-PDGFRB, est responsable d'une activation permanente de l'activité tyrosine kinase par suppression de l'activité inhibitrice de PDGFRA [35, 36]. Cette pathologie atteint 17 fois plus les hommes que les femmes, à un âge plutôt jeune, aux alentours de la quarantaine. Elle est caractérisée par une fréquente splénomégalie, un risque cardiaque important, une HE habituellement très élevée, la présence d'une myélémie éosinophile modérée, une morphologie plus ou moins anormale mais non spécifique des PNE, une augmentation constante de la tryptase sérique (mais moins élevée que dans la mastocytose, habituellement < 40 µg/L) et de la vitamine B12. La biopsie ostéoméduillaire (BOM) retrouve, à côté de l'infiltrat important par les précurseurs éosinophiles, une myélofibrose et la présence de nombreux mastocytes de morphologie atypique. Bien que la présence de ce gène de fusion se manifeste par un phénotype essentiellement myéloprolifératif, certains cas sont associés à une LAM ou un LNH lymphoblastique T. Ceci rend nécessaire la recherche de ce gène de fusion devant toute hémopathie associée à une HE. Quand la maladie s'exprime sous sa forme chronique la réponse aux ITK est excellente, avec une sensibilité à l'imatinib 100 fois supérieure à celle observée avec BCR-ABL1. En dehors de FIP1L1, PDGFRA peut s'associer à de multiples partenaires, avec présence d'anomalies visibles sur le caryotype standard. Il s'agit de la t(4;22) avec réarrangement BCR-PDGFRB, de la t(4;12) avec réarrangement ETV6-PDGFRB, de la t(2;4) avec réarrangement STRN-PDGFRB, de la t(4;10) avec réarrangement TNKS2-PDGFRB, de l'ins (9;4) avec réarrangement CDK5RAP2-PDGFRB ou d'anomalies complexes impliquant les chromosomes 3,4 et 10 avec réarrangement KIF5B-PDGFRB [8, 15, 29, 37-40].

SHE_N/HE_N et pathologies myéloïdes/lymphoïdes avec présence d'un réarrangement de PDGFRB

Les patients, habituellement des hommes, se présentent le plus souvent sous la forme d'un tableau de LMCC-éo, parfois de LMCA-éo, de NMP-éo et exceptionnellement de LAM-éo. L'hyperéosinophilie est cependant inconstante. Habituellement il s'agit du réarrangement ETV6-PDGFRB avec tableau de LMCC-éo et présence d'une t(5;12)(q32;p13). En raison de l'impact thérapeutique

de la découverte de cette anomalie sensible aux ITK, toutes les NMP avec point de cassure en 5q31-33 doivent pouvoir bénéficier d'une étude par PCR ou, à défaut, par FISH, afin de confirmer la présence de ce réarrangement de PDGFRB sensible à l'imatinib. Effectivement, les gènes des cytokines éosinophiliantes IL-3, IL-5 et GM-CSF étant localisés en 5q31-33, cette recherche moléculaire est nécessaire afin d'éliminer une HE réactionnelle ou les ITK seraient inefficaces. L'analyse en PCR n'est pas requise si la cassure ne se situe pas sur la zone 5q31-33. De plus, le réarrangement de PDGFRB pouvant être exceptionnellement cryptique, sa recherche par biologie moléculaire devra être envisagée dans quelques cas même si le caryotype est normal. Les partenaires potentiels de PDGFRB en 5q32 sont très nombreux, les différentes protéines de fusion obtenues générant des tableaux cliniques variés comme, par exemple, la fusion TP53BP1-PDGFRB décrite dans un cas de LMCC Ph-négative avec HE. Certains gènes de fusions impliquant PDGFRB et systématiquement associés à une LAL-B Philadelphie+, ne sont pas inclus dans cette entité par l'OMS [1, 8, 39, 41, 42].

SHE_N/HE_N et pathologies myéloïdes/lymphoïdes avec présence du réarrangement de FGFR1

Ces pathologies, qui dérivent de la cellule souche pluriipotente et ne sont pas sensibles aux ITK, atteignent préférentiellement les sujets jeunes (médiane 32 ans) et se présentent sous la forme d'une NMP, d'une LAM et/ou d'une LAL/lymphome lymphoblastique B ou T, ces tableaux pouvant se succéder dans le temps. L'EO est présente dans 90 % des cas, les PNE appartenant au clone malin. L'anomalie cytogénétique classiquement retrouvée est la t(8;13)(p11.2;q12) avec présence du réarrangement ZMYM2-FGFR1 (auparavant dénommée ZNF198-FGFR1). Dans ce cas l'incidence des LNH lymphoblastiques T est élevée à un moment ou un autre de l'évolution, une LAM apparaissant par la suite fréquemment dans les 2 ans. Les partenaires potentiels de FGFR1 sont cependant, ici aussi, nombreux, générant des tableaux cliniques variés comme par exemple une polyglobulie sans HE en cas de fusion FGFR1OP-FGFR1 avec t(6;8) ou une LMCC avec basocytose en cas de réarrangement BCR-FGFR1 avec t(8;22) [8, 39, 41, 43].

SHE_N/HE_N et pathologies myéloïdes/lymphoïdes avec présence du réarrangement de PCMI-JAK2

C'est une entité provisoire de l'OMS 2016/2017 d'évolution agressive, issue de la cellule souche pluripotente, prédominant très nettement chez l'homme, caractérisée par la présence d'une t(8;9)(p22;p24.1) avec réarrangement PCMI-JAK2. Le phénotype global est celui d'une NMP avec hyperéosinophilie et myélofibrose prenant la forme d'une leucémie à éosinophiles, d'une myélofibrose primitive, d'une LMCC et, très exceptionnellement, d'une

hémopathie lymphoïde ou myéloïde aiguë. Sur la BOM, les érythroblastes plutôt nombreux et peu matures, il est noté de nombreux agrégats de lymphocytes et la myélofibrose est fréquente. L'évolution en LAM ou LAL est fréquente et souvent rapide. D'autres réarrangements très rares impliquant JAK2, de tableaux cliniques plus hétérogènes, sont possibles, ETV6-JAK2 avec t(9;12), BCR-JAK2 avec t(9;22), et doivent être classés dans cette même rubrique. Bien que la base du traitement repose actuellement sur la greffe médullaire allogénique, des succès avec obtention de rémissions complètes (RC) hématologiques et cytogénétiques ont été répertoriés avec l'inhibiteur de JAK2 ruxolitinib. Ces RC ont été cependant de courte durée, l'idée envisagée étant l'utilisation de ce produit pour réduire la masse tumorale avant allogreffe [8, 39, 44, 45].

Leucémie chronique à éosinophiles, non définie par ailleurs (NOS) (LCE-NOS)

Devant un tableau de SHE le diagnostic de LCE-NOS est proposé par l'OMS si les étiologies précitées réactionnelles ou tumorales ont été éliminées, s'il n'existe aucun argument en faveur d'une LAM et s'il est détecté une anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire non spécifique ou s'il y a plus de 1 % de blastes circulants ou plus de 4 % de blastes médullaires. Il est précisé que certaines mutations, comme par exemple celles de ASXL1, pouvant être observées chez le sujet âgé normal, il est indispensable d'avoir éliminé toute cause réactionnelle avant de pouvoir évoquer ce diagnostic. Si la pathologie n'obéit pas aux critères de LCE-NOS elle doit être classée en SHE ou HE de signification indéterminée/idiopathique (SHE_{SI} ou HE_{SI}) selon, respectivement, la présence ou l'absence de dommage tissulaire consécutif à l'hyperéosinophilie. Bien que le démembrement des HE soit actuellement plus précis que lors de la description princeps du SHE en 1975 par Chusid, il est encore fréquent que des LCE-NOS pour lesquelles la clonalité n'a pu être mise en évidence et que certaines étiologies réactionnelles n'ayant pas fait leur preuve, soient classées à tort en SHE_{SI}. Par ailleurs, bien que les hémopathies avec réarrangements de ETV6-ABL1 ou de ETV6-FLT3 ne soient actuellement pas répertoriées par l'OMS en tant qu'entité propres et doivent être classées en LCE-NOS, elles méritent d'être citées car fréquemment associées à la présence d'une HE. Les réarrangements de FLT3 sont rares (contrairement aux duplications et mutations), essentiellement de type ETV6-FLT3, et se présentent habituellement sous la forme d'une LCE-NOS parfois associée à une hémopathie T aiguë ou chronique. Le réarrangement ETV6-ABL1, qui résulte d'une t(9;12) souvent peu visible sur le caryotype, génère un tableau de LCE-NOS sensible aux ITK, ou de LAM ou LAL, l'HE étant non constante dans ce dernier cas [6, 8, 14, 46, 47].

Hyperéosinophilies familiales/héritaires (HE_{FA} et SHE_{FA})

Il existe d'exceptionnelles formes familiales à transmission autosomique dominante dont la localisation se situe sur le chromosome 5q31-33, région contenant les gènes codant pour IL-3, IL-5 et GM-CSF. Il semble qu'au sein d'une même famille les atteintes tissulaires soient d'intensité très variable, depuis les formes asymptomatiques jusqu'aux formes avec localisations cardiaques mortelles [1, 7, 15, 33].

Hyperéosinophilies de signification indéterminée (HE_{SI})

Il s'agit d'une entité provisoire regroupant les patients dont l'HE > 1,5 G/L n'a pas de retentissement d'organe et chez lesquels aucune étiologie néoplasique, réactionnelle ou familiale n'a pu être retrouvée. Bien entendu, avec l'amélioration des techniques d'investigations, notamment dans le domaine de l'hématologie, les HE_{SI} sont aujourd'hui moins fréquentes que dans les années 1970 mais restent, sans aucun doute, un asile d'ignorance. L'anomalie biologique peut rester quiescente pendant longtemps mais une surveillance doit être proposée, à la recherche d'une atteinte d'organe faisant basculer le diagnostic en SHE_{SI} (ou idiopathique) et de l'apparition d'arguments étiologiques faisant reclasser la pathologie en forme néoplasique ou réactionnelle [1, 5-7, 33].

Bilan à effectuer devant une hyperéosinophilie

Dans le cadre de l'urgence tout patient avec HE > 1,5 G/L doit pouvoir bénéficier d'exams initiaux associant ionogramme sanguin, créatininémie, bilan hépatique, troponine, NT-pro BNP, TP/TCA, CRP, bandelette urinaire et test rapide VIH (si population à risque). Dans un second temps les patients avec hyper-éosinophilie asymptomatique entre 0,5 et 1,5 G/L ne doivent pas avoir d'investigation supplémentaire. En cas de symptomatologie d'appel, un retentissement viscéral de l'HE doit être évoqué et donner lieu à la prescription d'exams complémentaires ciblés (ECG, échographie cardiaque, scanner TAP, explorations fonctionnelles respiratoires, électromyogramme, biopsies tissulaires diverses...), en gardant à l'esprit que l'atteinte cardiaque, souvent pauci symptomatique, peut faire prescrire une IRM à titre systématique. Dans tous les cas d'HE > 1,5 G/L, le bilan étiologique, guidé si possible par l'orientation clinique, doit faire adjoindre aux analyses précitées, un examen parasitologique des selles, des sérologies du VIH, de la toxocarose, de la distomatose, de la trichinellose et, si passage en zone d'endémie, de l'anguillulose et de

la bilharziose. De plus, une majoration des IgE totales (non spécifique d'une étiologie précise) permet d'évoquer fortement une origine réactionnelle, l'élévation des ANCA une vascularite de type GEPA et l'augmentation de la tryptase et/ou de la vitamine B12 sériques une pathologie clonale des PNE. En pratique, toutes ces investigations, rappelées dans la figure 2, sont effectuées simultanément puisque, devant un tableau clinique, il n'est pas toujours aisé de distinguer une symptomatologie liée à l'étiologie de l'HE de celle en rapport avec son retentissement tissulaire [7, 9, 14, 48].

Conclusion

La constatation d'une éosinophilie > 1,5 /L ne doit pas être négligée. Elle nécessite toujours une surveillance avec appréciation d'un éventuel retentissement tissulaire, sans oublier que les localisations cardiaques peuvent être indolentes. Le traitement d'une HE sans étiologie retrouvée et sans lésion tissulaire n'est pas toujours requis. Toute HE avec dommages tissulaires sévères nécessite une prise en charge rapide par un traitement spécifique de l'affection complété par l'administration concomitante de fortes doses de corticoïdes avec adjonction éventuelle d'ivermectine si l'hypothèse d'une anguillulose est possible. Dans un 2^e temps la reconnaissance de l'étiologie est nécessaire puisque, outre le traitement spécifique de chaque pathologie, les HE réactionnelles sont la plupart du temps corticosensibles initialement et que certaines HE clonales sont sensibles aux ITK.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 607-12.
2. Chappuis S, Ribic C, Greub G, Spertini F. Eosinophilie sanguine : quel bilan, quel cheminement diagnostique ? *Rev Med Suisse* 2013; 9 : 819-25.
3. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1592-600.
4. Pardanani A, Patnaik MM, Teferi A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006; 133: 468-92.
5. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome. Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 1-27.
6. Bain BJ, Horny HP, Hasserjian RP, Orazi A. Chronic eosinophilic leukaemia, NOS. In: Swerlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe AS, Pileri SA, Stein H et al., (eds.). *WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition*. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017.
7. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2019; 94: 1149-67.
8. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood* 2017; 129: 704-14.
9. Leru PM. Eosinophilic disorders: evaluation of current classification and diagnostic criteria, proposal of a practical diagnostic algorithm. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 36.
10. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-405.
11. Sims H, Erber WN. Investigation of an incidental finding of eosinophilia. *Br Med J* 2011; 342: d2670.
12. O'Connell EM, Nutman TB. Eosinophilia in infectious diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35: 493-522.
13. Legrand F, Renneville A, Macintyre E, Mastrilli S, Ackermann F, Cayuela JM, et al. The spectrum of FIP1L1-PDGFR α -associated chronic eosinophilic leukemia: new insights based on a survey of 44 cases. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: e1-9.
14. Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NC, Duncombe A, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol* 2017; 176: 553-72.
15. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2015; 126: 1069-77.
16. Savini H, Simon F. Hyperéosinophilie sanguine en zone tropicale. *Med Sante Tropicales* 2013; 23: 132-44.
17. Anane S. Les étiologies parasitaires d'une hyperéosinophilie sanguine. *Ann Biol Clin* 2006; 64: 219-29.
18. Lombardi C, Passalacqua G. Eosinophilia and diseases: clinical revision of 1862 cases. *Arch Int Med* 2003; 163: 1371-3.
19. Garcia G. Hyperéosinophilie d'origine allergique. *Presse Med* 2006; 35: 135-43.
20. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033-9.
21. Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1243.
22. Colas L, Veyrac G, Munch M, Jolliet P, Bernier C. Étude des cas de DRESS associés à des produits de contraste iodés (PCI) à partir de la base nationale de pharmacovigilance. *Rev Fr Allergol* 2016; 56: 294.
23. Wells GC. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1971; 57: 46-56.
24. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2926-35.
25. Arlettaz L, Abdou M, Pardon F, Dayer E. Fasciite à éosinophiles ou syndrome de Shulman. *Rev Med Suisse* 2012; 8: 854-8.
26. Djakovic T, Ribeiro D, Brossard C, Nicot LP. Pneumopathies à éosinophiles, comment les différencier : classification et démarche diagnostique. *Rev Med Suisse* 2016; 12: 1958-65.

27. Burgmann K, Brunel C, Sempoux C, Ribl C, Godat S, Moradpour D, *et al.* Gastroentérite à éosinophiles. *Rev Med Suisse* 2016; 12 : 1430-3.
28. Montgomery ND, Dunphy CH, Mooberry M, Laramore A, Foster MC, Park SI. Diagnostic complexities of eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137 : 259-69.
29. Kahn JE. Hyperéosinophilies chroniques inexplicées. *Corresp Onco-Hematol* 2015; 10 : 216-20.
30. Simon HU, Plotz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999; 341 : 1112-20.
31. Roufosse F. Hypereosinophilic syndrome variants: diagnostic and therapeutic considerations. *Haematologica* 2009; 9 : 1188-93.
32. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984; 310 : 1621-6.
33. Gleich GJ, Leiferman KM. The hypereosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol* 2009; 145 : 271-85.
34. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, *et al.* Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 : 1319-25.
35. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse F, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, *et al.* Treatment of patients with the Hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008; 358 : 1215-28.
36. Gleich GJ, Leiferman KM, Pardanani A, Tefferi A, Butterfield JH. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesylate. *Lancet* 2002; 359 : 1577-8.
37. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, *et al.* A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348 : 1201-14.
38. Pardanani A, D'Souza A, Knudson RA, Hanson CA, Ketterling RP, Tefferi A. Long-term follow-up of FIP1L1-PDGFR A mutated patients with eosinophilia: survival and clinical outcome. *Leukemia* 2012; 26 : 2439-41.
39. Bain BJ, Horny HP, Arber DA, Tefferi A, Hasserjian RP. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDFRB or FGFR1, or with PCM12-JAK2. In: Swerlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe AS, Pileri SA, Stein H *et al.*, (eds.). *WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition*. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017.
40. Metzgeroth G, Walz C, Score J, Siebert R, Schnittger S, Haferlach C, *et al.* Recurrent finding of the FIP1L1-PDGFR A fusion gene in eosinophilia-associated acute myeloid leukemia and lymphoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia* 2007; 21 : 1183-8.
41. Bain BJ, Fletcher SH. Chronic eosinophilic leukemias and the myeloproliferative variant of the hypereosinophilic syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27 : 377-88.
42. Steer EJ, Cross NC. Myeloproliferative disorders with translocations of chromosome 5q31-35: role of the platelet-derived growth factor receptor beta. *Acta Haematol* 2002; 107 : 113-22.
43. Macdonald D, Reiter A, Cross NC. The 8p11 myeloproliferative syndrome: a distinct clinical entity caused by constitutive activation of FGFR1. *Acta Haematol* 2002; 107 : 101-7.
44. Bain BJ, Ahmad S. Should myeloid and lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2 and other rearrangement of JAK2 be recognized as specific entities ? *Br J Haematol* 2014; 166 : 809-17.
45. Schwaab J, Knut M, Haferlach C, Metzgeroth G, Horny HP, Chase A, *et al.* Limited duration of complete remission on ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 and BCR-JAK2 fusion genes. *Ann Hematol* 2015; 94 : 233-8.
46. Nand R, Bryke C, Kroft SH, Divgi A, Bredeson C, Atallah E. Myeloproliferative disorder with eosinophilia and ETV6-ABL gene rearrangement: efficacy of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia Res* 2009; 33 : 1144-6.
47. Walz C, Erben P, Ritter M, Bloor A, Metzgeroth G, Telford N, *et al.* Response of ETV6-FLT3 positive myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia to inhibitors of FMS-like tyrosine kinase 3. *Blood* 2011; 118 : 2239-42.
48. Kahn JE, Groh M, Lefèvre G, Etienne N. Syndromes hyperéosinophiliques. *Orphanet urgences* 2018; 1-26.