HOPITAL FOCH

PROTOCOLE D'ETUDE SUR DONNÉES

Référence Foch : *HJ-2019-02*

« THROMBEO » : étude des épisodes thrombo-emboliques veineux survenant au cours des hyperéosinophilies

Version n° *5 –21/01/2019*

RESPONSABLE DE LA RECHERCHE	**Dr Matthieu Groh, Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques (CEREO), Service de Médecine Interne, hôpital Foch, Suresnes (m.groh@hopital-foch.com)**	**Date & Signature** ***21/01/2019***

Dr Matthieu GROH
Médecine interne
HOPITAL FOCH
40 rue Worth
92151 SURESNES CEDEX
T. 01 46 25 24 16
F. 01 46 25 28 45
N° Finess 92 0000 650
RPPS 10100547578

Les informations de ce document sont confidentielles et ne peuvent être diffusées sans l'autorisation du responsable de la recherche

AUTORISATIONS

Comité d'éthique consulté ?	☐ **Oui :** - **Nom du Comité d'éthique** - **Date de la session : xx/xx/xxxx**
	X Non
Autorisation CNIL **Engagement à la méthodologie de référence MR004**	**Date d'engagement à la MR004 : 30/07/2018**

COMITE DE REDACTION	Mme Valériane Réau valeriane.reau@aphp.fr Dr Matthieu Groh (CEREO, Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques, service de Médecine Interne, hôpital Foch, Suresnes) Dr Colas Tchérakian (CEREO, Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques, service de Pneumologie, hôpital Foch, Suresnes) Pr Guy Meyer (Service de Pneumologie et Soins intensifs respiratoires, hôpital Européen Georges Pompidou, Paris) Pr Jean-Emmanuel Kahn Groh (CEREO, service de Médecine Interne, hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt)

COORDONNEES UTILES	
Statisticien	Dr Matthieu Groh (CEREO, Centre de Référence des Syndromes Hyperéosinophiliques, service de Médecine Interne, hôpital Foch, Suresnes)
Autre service médical	Collaborateurs du Réseau Eosinophile Collaborateurs du Réseau INNOVTE
...	

TABLE DES MATIERES

1 RATIONNEL SCIENTIFIQUE ET CONTEXTE DU PROJET 4
1.1 Contexte scientifique 4
1.2 Rationnel de l'étude 4

2 OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION DE L'ETUDE 5
2.1 Population concernée 5
2.2 Objectifs de l'étude 5

3 SELECTION DES PATIENTS 6
3.1 Critères d'inclusion 6
3.2 Critères de non-inclusion 6
3.3 Recrutement 8

4 DESCRIPTIF DE LA RECHERCHE 9

5 GESTION DES DONNÉES ET ANALYSES STATISTIQUES 12
5.1 Gestion des données de la recherche 12
5.2 Analyses statistiques 13

6 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES 14

7 PROPRIÉTÉ DES DONNÉES ET RÈGLES DE PUBLICATIONS 15

8 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 16

1 RATIONNEL SCIENTIFIQUE ET CONTEXTE DU PROJET

1.1 Contexte scientifique

Les polynucléaires éosinophiles (PNE) ont des effets pro-coagulants et une toxicité certaine sur l'endothélium vasculaire. Parmi les mécanismes physiopathologiques incriminés, et de manière non exhaustive, on peut citer : (i) la production de 12/15-lipoxygenase (qui oxyde les phospholipides pro-coagulants à la surface des PNE) (1) ; (ii) l'inhibition par la protéine basique majeure (MBP) de la thrombomoduline (protéine anticoagulante située à la membrane des cellules endothéliales) (2) (3) ; (iii) l'activation des plaquettes par la MBP et la peroxydase (4); (iv) la production de facteur tissulaire, lui-même impliqué dans l'activation du facteur X (5) (6).

Dans la littérature médicale, les publications traitant des atteintes cardio-vasculaires survenant au cours de pathologies associées à une hyperéosinophilie (helminthiases, granulomatose éosinophilique avec polyangéite...) et de syndromes hyperéosinophiliques (SHE) recensent essentiellement des cas de fibrose endomyocardique avec thrombi intra-cardiaques (pouvant être responsables de complications emboliques artérielles systémiques) (7). Récemment, une étude observationnelle rétrospective multicentrique menée conjointement par le Groupe Français d'Etude des Vascularites et le Réseau Eosinophile a colligé 13 observations (ainsi qu'une revue de la littérature de 20 cas supplémentaires) de patients présentant des phénomènes de vasculopathie distale (parfois sévère et nécessitant une amputation) consécutive à une hyperéosinophilie chronique, hors de tout cadre de vascularite systémique (primitive ou secondaire) sous-jacente (Rohmer, Autoimmun Rev, sous presse). Enfin, des thromboses veineuses superficielles ont également été décrites au cours de SHE (8) et, de manière plus générale, la survenue d'un épisode thrombo-embolique veineux est un critère suffisant pour classer un patient présentant une hyperéosinophilie chronique comme ayant un SHE d'après la classification proposée par un groupe de travail coopératif d'experts internationaux sur les maladies à éosinophiles (ICOG-Eo) (9).

1.2 Rationnel de l'étude

Une série princeps de trois cas de thromboses veineuses superficielles inaugurales de SHE a déjà été rapportée en 2006 par le Réseau Eosinophile (8). Le taux moyen d'éosinophiles au diagnostic était de 2.4 G/L et, malgré l'arrêt de l'anticoagulation, les trois patients n'ont pas présenté de rechute thrombotique une fois l'hémogramme normalisé grâce à la corticothérapie au long cours dans un cas et grâce à l'utilisation d'interféron pégylé dans les deux autres cas. D'autres cas et/ou séries sporadiques d'épisodes thrombo-emboliques veineux survenant au cours d'hyperéosinophilie chronique d'origines diverses (helminthiases, leucémie chronique à éosinophiles, granulomatose éosinophilique avec polyangéite...) ont également été rapportés (10-12). Néanmoins, les manifestations thrombotiques artérielles et veineuses restent assez peu rapportées dans la littérature médicale (moins de 210 cas dans une revue de la littérature de 2012) et probablement sous-diagnostiquées du fait d'une méconnaissance de beaucoup de cliniciens d'un lien causal éventuel entre hyperéosinophilie et thrombose vasculaire (13).

2 OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION DE L'ETUDE

2.1 Population concernée

Patients de 15 ans ou plus ayant présenté un épisode thromboembolique veineux dans un contexte d'hyperéosinophilie > 1 G/L (quelle qu'en soit la cause), et en l'absence d'autre facteur de thrombophilie manifeste.

2.2 Objectifs de l'étude

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques et la réponse au traitement des épisodes thromboemboliques veineux rattachés aux hyperéosinophilies > 1G/L.
- Préciser l'histoire naturelle de ces épisodes et mettre en évidence des facteurs de risque de récidive éventuels.
- Proposition d'un algorithme thérapeutique.

3 SELECTION DES PATIENTS

3.1 Critères d'inclusion

Patient(e) de 15 ans ou plus

- présentant au moins un épisode thromboembolique veineux :
  - une TV superficielle d'un membre inférieur (thrombus uniquement localisé dans le réseau veineux superficiel soit les veines grande saphène et petite saphène ainsi que leurs branches)
  - une thrombose veineuse (TV) profonde d'un membre inférieur, en distinguant thrombose proximale (thrombus présent en sus-poplité) et thrombose distale (thrombus uniquement localisé en sous-poplité)
  - une TV profonde ou superficielle d'un membre supérieur
  - une embolie pulmonaire (EP) pouvant atteindre les branches des artères pulmonaires de tous calibres (lobaire, segmentaire, sous-segmentaire)
  - une TV intra-abdominale : portale, sus-hépatique (syndrome de Budd-Chiari), rénale, mésentérique
  - une TV pelvienne
  - une occlusion de veine centrale de la rétine
  - une thrombophlébite cérébrale
  - tout autre thrombus localisé dans le réseau veineux profond ou superficiel
- et ayant un taux de polynucléaires éosinophiles au diagnostic ≥ 1 G/L.

3.2 Critères de non-inclusion

Les facteurs de risque « forts » (car conférant chacun un OR > 10) de maladie thromboembolique veineuse selon les recommandations éditées par la société européenne de cardiologique (ESC) (14) :

- Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou fibrillation/flutter atrial (dans les 3 mois précédents)
- Infarctus du myocarde (dans les 3 mois précédents)
- Fracture du membre inférieur (dans les 3 mois précédents)
- Prothèse de hanche ou de genou (dans les 3 mois précédents)
- Antécédent d'accident thromboembolique veineux en l'absence d'éosinophilie au décours
- Lésion de la moelle épinière

Thrombophilie constitutionnelle majeure à type de :

- Mutation homozygote du facteur V
- Mutation homozygote du facteur II
- Double hétérozygotie pour les facteurs II et V
- Hypofibrinogémie < 1 g/L
- Déficit en protéine S < 40% en l'absence de traitement par AVK
- Déficit en protéine C < 60% en l'absence de traitement par AVK
- Déficit en antithrombine III < 80%
- Hyperhomocystéinémie ≥ 30 µmol/L

Thrombophilie acquise à type de :

- Syndrome des anti-phospholipides répondant aux critères de Sidney (15)
- Maladie de Behçet selon les critères ITR-ICBD (16)
- Maladie inflammatoire de l'intestin en poussée
- Syndrome néphrotique avec albuminémie < 20g/L
- Cancer solide en cours de prise en charge
- Lymphome de Hodgkin
- Lymphomes T (à l'exclusion des lymphomes T épidermotropes)
- Leucémie aiguë
- Thrombocytose avec taux de plaquettes ≥ 1000 G/L
- Polyglobulie avec hémoglobine ≥ 16.5 g/dL chez l'homme et ≥ 16 g/dL chez la femme
- Thrombose veineuse de contiguïté compliquant un processus infectieux ou infiltratif ou néoplasique locorégional.

Contextes particuliers :

- Contexte post-opératoire (moins d'un mois)
- Troisième trimestre de la grossesse
- Post-partum (jusqu'à 6 semaines)
- Contraception par pilule oestro-progestative à base de cyproterone acétate (Diane 35®)
- Initiation d'une contraception par pilule oestro-progestative dans les 6 mois précédant l'épisode de TV ou d'EP
- Initiation d'un traitement hormonal substitutif post-ménopausique par voie orale dans les 2 ans précédant l'épisode de TV ou d'EP
- Tout traitement hormonal dans le dans le cadre d'une procédure de procréation médicalement assistée
- Traitement par érythropoïétine
- Traitement par agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine
- Traitement par lenalidomide ou thalidomide

3.3 Recrutement

Type de recrutement : rétrospectif

Période d'inclusion : pas de limite de temps

Centres
- Collaborateurs du CEREO / Réseau Eosinophile
- Collaborateurs du réseau INNOVTE

Modalités de screening : via le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)
Nécessité de codage simultané d'au moins une des conditions décrites en (1) et d'au moins une des conditions décrites en (2) :

Conditions (1)
D72.1 (Eosinophilie) ; M35.4 (Fasciite disséminée à éosinophiles) ; B83.2 (Méningite à éosinophiles) ; I42.3 (Maladies endomyocardique à éosinophiles) ; B44.9 (Aspergillose broncho-pulmonaire allergique) ; L92.2 (Granulome à éosinophiles de la peau) ; L98.3 (Phlegmon à éosinophiles de Wells) ; J82 (Eosinophilie pulmonaire) ; D47.5 (Leucémies chroniques à éosinophiles / Syndromes hyperéosinophiliques) ; K52.8 (Gastro-entérites à éosinophiles) ; B65-B83 (Helminthiases) ; B88 (Myiases) ; B89 (Parasitose, sans précision) ; C84 (Lymphomes à cellules T/NK matures) ; C86 (Autres types précisés de lymphomes à cellules N/TK) ; C93.1 (Leucémie myélomonocytaire chronique) ; C96.2 (Tumeur maligne à mastocytes) ; L27.0 (Éruption généralisée due à des médicaments) ; M30.0 (Périartérite noueuse) ; M30.1 (Périartérite avec atteinte pulmonaire [Churg–Strauss] Angéite granulomateuse allergique).

Conditions (2)
I80.3 (phlébite et thrombophlébite des membres inférieurs, sans précision) ; I80.9 (phlébite et thrombophlébite de localisation non précisée) ; I82.9 (embolie et thrombose d'une veine non précisée) ; I26.0 (embolie pulmonaire, avec mention de cœur pulmonaire aigu) ; I26.9 (embolie pulmonaire – sans mention de cœur pulmonaire aigu) ; I80.0 (phlébite et thrombophlébite des veines superficielles des membres inférieurs ; I80.1 (Phlébite et thrombophlébite de la veine fémorale) ; I82.2 (Embolie et thrombose de la veine cave) ; I82.3 Embolie et thrombose de la veine rénale ; I82.8 (Embolie et thrombose d'autres veines précisées) ; G08 (Phlébite et thrombophlébite intracrâniennes et intrarachidiennes) ; I67.6 Thrombose non pyogène du système veineux intracrânien ; I81 (thrombose de la veine porte) ; I82.0 (syndrome de Budd Chiari) ; H34.8 (Autres occlusions vasculaires rétiniennes) ; I63.6 (Infarctus cérébral dû à une thrombose veineuse cérébrale, non pyogène) OU I80.2 (Phlébite et thrombophlébite d'autres vaisseaux profonds (des membres inférieurs)) ; I80.8 (Phlébite et thrombophlébite d'autres localisations) ; I82.1 (Thrombophlébite migratrice) ; I82.3 (Embolie et thrombose de la veine rénale).

4 DESCRIPTIF DE LA RECHERCHE

Aucune donnée ne sera spécifiquement générée pour cette recherche.
Les données seront collectées via le dossier du patient et utilisées de manière anonyme pour les analyses statistiques.

L'ensemble des éléments épidémiologiques et cliniques recueillies est détaillé en Annexe 1.

Données recueillies

- Données épidémiologiques générales :
  - sexe, âge
  - dates d'introduction et types de traitements préexistants (notamment antiagrégants plaquettaires et/ou anticoagulants)
  - présence ou non de facteurs de risque de thrombose selon l'ESC (mais ne constituant pas des critères de non-inclusion) : chirurgie du genou par arthroscopie, maladie auto-immune, transfusion sanguine, cathéter veineux central, chimiothérapie, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, infection pulmonaire, infection urinaire, infection par le VIH, maladie intestinale inflammatoire chronique, contraception orale (autre que cyproterone acétate), accident vasculaire cérébral avec paralysie séquellaire, diabète, hypertension artérielle, chirurgie laparoscopique, obésité IMC > 30kg/m^2, insuffisance veineuse préexistante), immobilité en position assise prolongée, alitement supérieur ç 3 jours.
- Caractérisation de l'épisode thromboembolique veineux
  - nature et localisation du (des) épisode(s) thromboembolique(s) veineux : atteinte unique vs. multiple, TV superficielle (membre supérieur, membre inférieur, autre) vs. TV profonde (membre supérieur, membre inférieur - avec caractère proximal ou distal - portale, sus-hépatique, rénale, mésentérique, pelvienne, cérébrale, rétinienne, autre), embolie pulmonaire (unique ou multiple, uni ou bilatérale, lobaire segmentaire ou sous-segmentaire)
  - examens biologiques et morphologiques ayant permis le diagnostic : dosage de D-dimères, angioscanner thoracique, scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion, angiophléboscanner, angiographie pulmonaire, échocardiographie transthoracique, échographie doppler veineux.
  - présence de signes de gravité à la phase aigüe
    - en cas de thrombose veineuse profonde : présence ou non d'une embolie pulmonaire, extension à la veine cave supérieure ou inférieure, phlébite bleue.
    - en cas d'embolie pulmonaire : hospitalisation en réanimation ou unité de soins continus, hypotension artérielle persistante (pression artérielle systolique < 90 mmHg ou diminution de ≥ 40 mmHg, pendant > 15 minutes, en l'absence de

sepsis, d'hypovolémie ou d'arythmie), utilisation de catécholamines, réalisation d'une réanimation cardio-pulmonaire
    - en cas de thrombophlébite cérébrale : transformation hémorragique, engagement cérébral
    - en cas de TV intra-abdominale ou pelvienne : infarctus de l'organe correspondant, insuffisance de l'organe correspondant, hémorragie intra-abdominale
    - en cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine : forme ischémique
- Traitement de l'épisode de thromboembolique veineux
    - ambulatoire ou hospitalier
    - délai de mise en route depuis les premiers symptômes
    - traitement (ou non) du thrombus : thrombolyse, thrombectomie chirurgicale, thrombectomie percutanée, filtre-cave
    - modalités de traitement anticoagulant à la phase aiguë: HNF en IVSE ou SC, HBPM en SC, AOD (incluant molécules, posologies et durées)
    - modalités du traitement anticoagulant à la phase d'entretien: HBPM en SC, AVK, AOD (incluant molécules, posologies et durées)
    - chez les femmes, score HERDOO2 à la fin du traitement de l'épisode princeps (17)
    - relai par une prophylaxie de prévention secondaire (avec détail des modalités et de la durée)
    - utilisation ou non de mesures de contention veineuse élastique (et si oui, type)
- Evolution au long cours
    - récidive ou non d'un épisode thromboembolique
        - en cas de récidive : date, site anatomique (idem épisode princeps ou site autre), taux de PNE et type de traitement antiagrégant/anticoagulant concomitants.
    - taux de D-dimères en fin de traitement anticoagulant
    - données morphologiques (si examen(s) réalisé(s)) à la fin du traitement anticoagulant)
    - survenue d'hémorragie iatrogène majeure (toute hémorragie entrainant le décès) ou cliniquement significative (hémorragie digestive, intra-crânienne, intra-spinale, intra-oculaire, rétro-orbitaire, péritonéale, rétropéritonéale, intra-articulaire, pleurale et péricardique ; hémorragie intra-musculaire profonde avec ou sans syndrome de loges ; hémorragie entrainant la nécessité de transfusion de culot(s) globulaire(s)), hémorragie d'origine ORL.
    - présence de séquelles ou non suite à l'épisode thromboembolique initial
        - en cas de thrombose veineuse profonde : syndrome post-phlébitique, ulcère veineux, lymphœdème chronique.
        - en cas d'embolie pulmonaire : hypertension pulmonaire post-embolique chronique (PAP moyenne ≥ 25 mmHg et PA pré-cap ≤ 15 mmHg en cathétérisme cardiaque droit)
        - en cas de thrombose portale : ascite, varices œsophagiennes, cavernome portal

- en cas de thrombose sus-hépatique : ascite, varices œsophagiennes, insuffisance hépatocellulaire non réversible, carcinome hépatocellulaire
- en cas de thrombose veineuse rétinienne : baisse d'acuité visuelle irréversible (acuité visuelle séquellaire), glaucome néovasculaire
- en cas de thrombophlébite cérébrale : séquelles neurologiques non réversibles

- Caractérisation de l'hyperéosinophilie
  - date de survenue
  - pic maximal de PNE
  - taux de PNE lors de l'épisode thromboembolique veineux
  - retentissement systémique éventuel en lien avec l'hyperéosinophilie
  - critères ICOG-EO de SHE remplis ou non (et si oui, sous-type de SHE)
  - modalités de traitement (et efficacité ou non) du traitement anti-éosinophilique (corticothérapie, csDMARDS, tsDMARD, bDMARDs ...)

5 GESTION DES DONNÉES ET ANALYSES STATISTIQUES

5.1 Gestion des données de la recherche

Origine et nature des données recueillies

Les données recueillies de manière confidentielle pour chaque patient (**si applicables et disponibles dans les dossiers médicaux des patients)**.

Codage des patients et respect de la confidentialité

L'identification des patients dans la base de données, ou dans tout document lié à la recherche, se fera par un numéro de code, attribué par le responsable de la recherche, ce qui permettra de respecter leur confidentialité.

L'identité des patients n'apparaîtra dans aucune publication ou communication scientifique.

Le dossier médical des patients restera confidentiel et sera consulté uniquement sous la responsabilité de l'équipe de recherche.

Circuit des données codées

Après avoir informé le patient de l'étude, lui avoir remis une lettre d'information, et s'être assuré de sa non-opposition à participer à cette recherche, le responsable de la recherche remplira la base de données de l'étude à partir du dossier médical du patient.

Destinataires des données personnelles traitées

Seule l'équipe de la recherche aura accès à la base de données, et aux informations qui y sont mentionnées de manière codée.

Transfert des données en dehors de l'Union Européenne

Il n'est pas prévu de transfert de données en dehors de l'Union Européenne.

5.2 Analyses statistiques

Epidémiologie descriptive usuelle.
Les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et de réponse au traitement seront étudiées dans la population totale et dans les différents s/groupes à l'étude: (i) patients répondant aux critères de SHE vs. patients ne répondant pas aux critères de SHE ; (ii) survenue d'une rechute au cours du suivi vs. absence de rechute.
Les caractéristiques cliniques / biologiques de ces différents s/groupes seront comparées via les tests statistiques usuels (en fonction des effectifs inclus : Fisher/chi2 pour variables qualitatives, et Student/Mann Whitney pour variables quantitatives).
La survie sans rechute sera étudiée selon la méthode de Kaplan-Meier, avec comparaison des sous-populations selon le test du log rank.

6 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES

L'étude sera menée en accord avec :

- ✓ Le Règlement relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (UE 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016)
- ✓ La délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018 portant homologation de la méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé (MR-004)

Le responsable de la recherche s'engage à suivre la méthodologie de référence 004 (MR004) éditée par la CNIL dans la délibération n°***2018-155 du 3 mai 2018***. L'hôpital Foch a signé son engagement à la MR004 en date du ***30 juillet 2018***.

L'ensemble des patients concernés par cette recherche doivent être informés au préalable de l'utilisation de leurs données à des fins de recherche, et ne doivent pas avoir exprimé leur opposition à cette utilisation.
A cette fin, une note d'information spécifique (Annexe 2) sera rédigée par le responsable de la recherche et sera envoyée aux patients. Un formulaire d'opposition sera joint à cette note d'information, et un délai raisonnable sera proposé au patient pour retourner au responsable de la recherche le formulaire d'opposition complété.

Conformément aux dispositions légales et réglementaires, les patients disposent d'un droit d'accès, d'information et de rectification des données les concernant. Ils disposent également d'un droit d'opposition au traitement de leurs données, qui sont couvertes par le secret professionnel et susceptibles d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Ils peuvent à tout moment décider de s'opposer à l'utilisation de leurs données personnelles. Néanmoins, même s'ils s'y opposent, l'utilisation de leurs données personnelles collectées avant cette opposition reste possible.
Ces droits concernant leurs données s'exercent auprès du responsable de la recherche qui seul connaît leur identité ou directement auprès du Délégué à la protection des données (drci.cnil@hopital-foch.com).

7 PROPRIÉTÉ DES DONNÉES ET RÈGLES DE PUBLICATIONS

Toute information obtenue ou communiquée et tous les résultats et données générés durant l'étude appartiennent au responsable de la recherche, qui peut en disposer librement. La recherche ne peut être le sujet d'aucune communication écrite ou orale sans son approbation.

Toute publication en lien avec cette étude ne pourra être effectuée qu'après validation par le responsable de la recherche.

Les signataires des publications seront désignés par le responsable de la recherche, qui définira les personnes qui ont réellement conduit cette recherche, et qui ont interprété les résultats.

Le nom de l'Hôpital Foch doit apparaitre dans l'adresse des auteurs.

8 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Uderhardt S, Ackermann JA, Fillep T, Hammond VJ, Willeit J, Santer P, et al. Enzymatic lipid oxidation by eosinophils propagates coagulation, hemostasis, and thrombotic disease. The Journal of experimental medicine. 2017 Jul 3;214(7):2121-38. PubMed PMID: 28566277. Pubmed Central PMCID: PMC5502424. Epub 2017/06/02. eng.
2. Mukai HY, Ninomiya H, Ohtani K, Nagasawa T, Abe T. Major basic protein binding to thrombomodulin potentially contributes to the thrombosis in patients with eosinophilia. British journal of haematology. 1995 Aug;90(4):892-9. PubMed PMID: 7669668. Epub 1995/08/01. eng.
3. Slungaard A, Vercellotti GM, Tran T, Gleich GJ, Key NS. Eosinophil cationic granule proteins impair thrombomodulin function. A potential mechanism for thromboembolism in hypereosinophilic heart disease. The Journal of clinical investigation. 1993 Apr;91(4):1721-30. PubMed PMID: 8386194. Pubmed Central PMCID: PMC288152. Epub 1993/04/01. eng.
4. Rohrbach MS, Wheatley CL, Slifman NR, Gleich GJ. Activation of platelets by eosinophil granule proteins. The Journal of experimental medicine. 1990 Oct 1;172(4):1271-4. PubMed PMID: 2212954. Pubmed Central PMCID: PMC2188607. Epub 1990/10/01. eng.
5. Cugno M, Marzano AV, Lorini M, Carbonelli V, Tedeschi A. Enhanced tissue factor expression by blood eosinophils from patients with hypereosinophilia: a possible link with thrombosis. PloS one. 2014;9(11):e111862. PubMed PMID: 25375118. Pubmed Central PMCID: PMC4222944. Epub 2014/11/07. eng.
6. Moosbauer C, Morgenstern E, Cuvelier SL, Manukyan D, Bidzhekov K, Albrecht S, et al. Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure. Blood. 2007 Feb 1;109(3):995-1002. PubMed PMID: 17003379. Epub 2006/09/28. eng.
7. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK, 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. Immunology and allergy clinics of North America. 2007 Aug;27(3):457-75. PubMed PMID: 17868859. Pubmed Central PMCID: PMC2048688. Epub 2007/09/18. eng.
8. Terrier B, Piette AM, Kerob D, Cordoliani F, Tancrede E, Hamidou L, et al. Superficial venous thrombophlebitis as the initial manifestation of hypereosinophilic syndrome: study of the first 3 cases. Archives of dermatology. 2006 Dec;142(12):1606-10. PubMed PMID: 17178987. Epub 2006/12/21. eng.
9. 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. The Journal of allergy and clinical immunology. 2012 Sep;130(3):607-12 e9. PubMed PMID: 22460074. Pubmed Central PMCID: PMC4091810. Epub 2012/03/31. eng.
10. Ames PR, Aloj G, Gentile F. Eosinophilia and thrombosis in parasitic diseases: an overview. Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2011 Feb;17(1):33-8. PubMed PMID: 19833625. Epub 2009/10/17. eng.
11. Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. Nature reviews Rheumatology. 2014 Aug;10(8):474-83. PubMed PMID: 25003763. Pubmed Central PMCID: PMC4849122. Epub 2014/07/09. eng.
12. Kumar AN, Sathyanarayanan V, Devi VL, Rajkumar NN, Das U, Dutt S, et al. FIP1L1-PDGFRA-Positive Chronic Eosinophilic Leukemia: A Low-Burden Disease with Dramatic Response to Imatinib - A Report of 5 Cases from South India. Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology. 2014 Mar;31(1):56-60. PubMed PMID: 24764730. Pubmed Central PMCID: PMC3996631. Epub 2014/04/26. eng.
13. Maino A, Rossio R, Cugno M, Marzano AV, Tedeschi A. Hypereosinophilic syndrome, Churg-Strauss syndrome and parasitic diseases: possible links between eosinophilia and thrombosis. Current vascular pharmacology. 2012 Sep;10(5):670-5. PubMed PMID: 22272911. Epub 2012/01/26. eng.
14. Saar JA, Maack C. [Diagnosis and management of acute pulmonary embolism. ESC guidelines 2014]. Herz. 2015 Dec;40(8):1048-54. PubMed PMID: 26626553. Epub 2015/12/03. Diagnose und Management der akuten pulmonalen Embolie. ESC-Leitlinien 2014. ger.

15. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2006 Feb;4(2):295-306. PubMed PMID: 16420554. Epub 2006/01/20. eng.
16. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2014 Mar;28(3):338-47. PubMed PMID: 23441863. Epub 2013/02/28. eng.
17. Rodger M. A., Le Gal G., Anderson D. R., Schmidt, J., Pernod G., Kahn S. R., et al. (2017). Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prosprective cohort management study. BMJ.