

ANNEE : 2021

THÈSE N° : 370

EOSINOPHILIE ET DERMATOSE CHEZ L'ENFANT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : /..... /2021

PAR

Monsieur HAFIANI Hamza

Né le 16/06/1994

De l'Ecole Royale Du Service De Santé Militaire-Rabat.

***Pour l'obtention du diplôme
De Docteur en Médecine.***

MOTS CLES : Polynucléaire éosinophile, peau, dermatose éosinophilique chez
l'enfant.

Membres du jury :

Pr. FATIMA JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Pr. MIMOUN ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Pr. SAIDA TELLAL

Professeur de Biochimie

Présidente

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

الله
صديق
العظيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique **Méd.Chef Maternité
des Orangers**

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- **Dir. du Centre National
PV Rabat**

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

*Enseignant militaire

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BENRAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI MohammedV**

*Enseignant militaire

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie-**Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique

Directeur Hôp. Des Enfants Rabat

Chirurgie Générale

Pédiatrie -Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)

Neuro-Chirurgie

Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**

Chirurgie Thoracique

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé**

Affaires Académiques et Estudiantines

Chirurgie Générale

Hématologie Clinique

Chirurgie Générale

Urologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pédiatrie

Urologie

Cardiologie

Gastro-Entérologie

Biochimie-Chimie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Dermatologie

Gastro-Entérologie

*Enseignant militaire

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique

*Enseignant militaire

Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrie
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Directeur Hôpital Ibn Sina Marrakech
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

*Enseignant militaire

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

*Enseignant militaire

Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie-Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pr. AIT EL CADI Mina

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pr. AMOR Mourad

Pr. AWAB Almahdi

Pr. BELAYACHI Jihane

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr. BENCHEKROUN Laila

Pr. BENKIRANE Souad

Pr. BENSGHIR Mustapha*

Pr. BENYAHIA Mohammed*

Pr. BOUATIA Mustapha

Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr. CHAIB Ali*

Pr. DENDANE Tarek

Pr. DINI Nouzha*

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

EL KETTANI Najwa

Pr. ELFATEMI NIZARE

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JAOUDI Rachid*

Pr. EL KABABRI Maria

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pr. EL KHLOUFI Samir

Pr. EL KORAICHI Alae

Pr. EN-NOUALI Hassane*

Pr. ERRGUIG Laila

Pr. FIKRI Meryem

Pr. GHFIR Imade

Pr. IMANE Zineb

Pr. IRAQI Hind

Pr. KABBAJ Hakima

Pr. KADIRI Mohamed *

Pr. LATIB Rachida

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pr. MEDDAH Bouchra

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Pr. ECH-CHERIF

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Endocrinologie et maladies métaboliques

Microbiologie

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

*Enseignant militaire

Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM * Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSI Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass*	Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. MAKRAM Sanaa*	Pharmacologie
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar	CCV
Pr. SEKKACH Youssef*	Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia	Généologie-Obstétrique

*Enseignant militaire

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation Pr. EL MARJANY
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. ZRARA Abdelhamid*

Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie

*Enseignant militaire

Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIE NE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE

Physiologie
Biochimie-chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

*Enseignant militaire

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines FMPR

*Enseignant militaire

Dédicaces



Je dédie cette thèse à...

**À
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II**



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À
SA MAJESTÉ LE ROIMOHAMED VI
CHEF SUPRÊME ET CHEF D'ETAT-MAJOR GÉNÉRAL DES
FORCES ARMÉES ROYALES
ROI DU MAROC ET GARANT DE SON INTÉGRITÉ
TERRITORIALE



Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE

À

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



À

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Mohammed ABBAR

Professeur d'Urologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Général de Brigade El Mehdi ZBIR
Professeur de Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



À

Monsieur le Médecin Général de Brigade
Abdelatif BOULAHYA
Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire Directeur de l'Hôpital
Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

À

Monsieur le Médecin Colonel Major Mohammed EL BAAJ
Professeur de Médecine Interne, Directeur de l'HMMI-Meknès.

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*



À

Monsieur le Médecin Colonel FILALI Karim
Professeur d'Anesthésie-Réanimation
Directeur de l'E.R.S.S.M.

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

À

Monsieur le Colonel d'Administration Abdelali AOUAM
Commandant du groupement formation et instruction ERSSM

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

Je profite de cette occasion pour faire une pensée de reconnaissance à toutes les personnes qui ont toujours été à mes côtés et qui n'ont cessé de m'encourager et de m'apporter le soutien nécessaire pour continuer mes études et aller en avant.

*A mon héro, mon soutien moral, source de motivation et
d'optimisme, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir,
mon père.*

*A la lumière de mes jours, la flamme de mon cœur, ma vie et mon
bonheur, mon seul et unique amour,
maman que j'adore.*

A mes chers frères.

Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de vos sacrifices démesurés, du soutien et de l'affection dont vous m'avez toujours entouré. Que ce travail soit pour vous une des expressions de mon admiration et de mon attachement.

A tous mes amis, ceux qui sont toujours là.

*Aux personnes qui me sont proches par le cœur et l'esprit, je vous
dédie ce modeste travail, expression de ma profonde affection.*

Remerciements



*A MA PRESIDENTE DE THÈSE PROFESSEUR
JABOUIRIK FATIMA*

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement, votre disponibilité, vos recommandations. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis, de votre soutien, et vos conseils.

*A MON MAITRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR
MIMOUN ZOUHDI*

*Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand
honneur.*

*Nous vous remercions de votre enseignement et gentillesse. Je me
permets, à travers ce modeste travail, de vous présenter le
témoignage de mon grand respect et de ma grande admiration.*

*A MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR
SAÏDA TELLAL*

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

LISTE DES ABREVIATIONS

AEC	Nombre absolu des éosinophiles
BO	Moelle osseuse
DE	Dermatose éosinophilique
ECP	Eosinophil Cationic Protein
EDN	Eosinophil Derived Neurotoxin
EPO	Eosinophil Peroxydase
HE	Hyperéosinophilie
HE-S	Syndrome Hyperéosinophilique
γ IP-10	IFN γ -inductible Protein-10
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
MBP	Major basic protein
MCP	Monocyte Chemotactic Protein
MIF	Macrophage migration Inhibitory Factor
MIP	Monocyte inflammatory protein
NGF	Nerve Growth Factor
PAF	Platelet Activating Factor
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PE	Polynucléaire éosinophile
PG	prostaglandine
pIgR	récepteur aux immunoglobulines polymériques
SCF	Stem Cell Factor
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

LISTE DES FIGURES

Figure 1:Schéma de la structure de la peau (http://www.sante-naturelle.info/Cellulite)	4
Figure 2 :Les différentes cellules de l'épiderme	5
Figure 3:Couches cellulaires de l'épiderme.....	6
Figure 4:Cycle de vie et différenciation d'un kératinocyte	7
Figure 5:Couches cellulaires de l'épiderme.....	9
Figure 6 : Structure schématique de l'épiderme et détail de la couche cornée.....	10
Figure 7 : Schéma d'un mélanocyte	11
Figure 8 : Couches épidermiques et cellule de Langerhans	12
Figure 9 : Cellule de Merkel	13
Figure 10: Fibroblaste (A) et fibrocyte (B)	15
Figure 11: Fibres du derme	16
Figure 12 : Schéma d'un adipocyte	17
Figure 13: Maturation des éosinophiles dans la moelle osseuse et marqueurs d'activation dans le sang périphérique	20
Figure 14: Régulation des PNE.....	21
Figure 15: Principaux récepteurs membranaires des éosinophiles.....	28
Figure 16 :Vue d'ensemble schématique de la fonction multiple des éosinophiles dans le tissu de l'organe individuel.	36
Figure 17: Diagnostic étiologique de l'hyperéosinophilie (HE) chez les enfants	43
Figure 18: Approche diagnostic pour l'enfant qui présente une HE	45
Figure 19: Lésions pustuleuses sur le versant cutané et muqueux	55
Figure 20: Éruption généralisée faite de pustules non folliculaires ,	55
Figure 21: Lésions de cellulite multifocale des deux faces postérieures des cuisses.....	60
Figure 22: Plaques urticariennes fixes annulaires prurigineuses.	60
Figure 23: Plaque urticarienne fixe polycyclique avec une composante purpurique.....	60
Figure 24: Pustules rompues sur le cuir chevelu chez un nourrisson atteint de folliculite pustuleuse à éosinophiles	63
Figure 25: Pustules et lésions croûteuses sur le cuir chevelu chez un nourrisson	63

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
HISTOLOGIE	3
1. Structure de la peau :	4
1.1 Structure de l'épiderme:.....	5
1.1.1 Couche basale (germinative) : stratum germinativum.....	6
1.1.2 Couche épineuse (corps muqueux de Malpighi) : stratum spinosum.....	7
1.1.3 Couche cornée : stratum corneum:	8
1.1.4 Cellule de l'épiderme	10
1.2 Jonction dermoépidermique:.....	13
1.3 Le derme:	14
1.3.1 Derme superficiel : adventiciel : papillaire.....	14
1.3.2 Derme réticulaire:	14
1.3.3 Cellules du derme:	15
1.3.4 Les protéines synthétisées par les fibroblastes	15
1.3.5 Gel interfibrillaire:	16
1.4 L'hypoderme (tissu sous-cutané):.....	16
1.5 Annexes cutanées:.....	17
PREMIERE PARTIE	18
1. Données fondamentales :	19
1.1 Ontogenèse, survie et répartition	20
1.2 Structure du polynucléaire éosinophile.....	22
1.2.1 Molécules de surface exprimées par l'éosinophile:.....	22

1.2.1.1	Molécules d'adhérence:.....	22
1.2.1.2	Récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines:	23
1.2.1.3	Récepteurs pour le complément:	24
1.2.1.4	Récepteurs de cytokines:	25
1.2.1.5	Récepteurs de chimiokines	25
1.2.1.6	Molécules de co-stimulation:.....	26
1.2.1.7	Récepteurs des médiateurs lipidiques.....	27
1.2.2	Médiateurs intracellulaires	28
1.2.2.1	Radicaux libres	28
1.2.2.2	Cytokines	29
1.2.2.3	Chimiokines produites.....	30
1.2.2.4	Facteurs de croissance	30
1.2.2.5	Médiateurs lipidiques	31
1.2.2.6	Protéines contenues dans les granules	32
1.2.2.6.1	La MBP.....	32
1.2.2.6.2	L'ECP	33
1.2.2.6.3	L'EDN	33
1.2.2.6.4	L'EPO.....	33
2.	Rôles multiples des éosinophiles dans les tissus.....	35
3.	Diagnostic de l'hyperéosinophilie :.....	37
3.1	Cadre général :	37
3.2	Terminologie:.....	37
3.3	Causes de l'hyper éosinophilie chez les enfants :.....	38
3.3.1	HE primaire (clonal):.....	38
3.3.2	HE secondaire (réactif):.....	39

3.3.2.1	Infection.....	39
3.3.2.2	Troubles immunitaires:.....	40
3.3.2.3	Hypersensibilité aux médicaments :	41
3.3.2.4	Problèmes gastro-intestinaux:.....	41
3.3.2.5	Néoplasmes.....	42
3.3.2.6	Troubles auto-immunes:	42
3.4	Evaluation clinique	43
3.4.1	Histoire de la maladie	43
3.4.2	Test de diagnostique	44
3.5	Les syndromes hyperéosinophiliques primitifs	45
3.5.1	Définition.....	45
3.5.2	Classification:	47
3.5.2.1	SHE myéloïde.....	47
3.5.2.2	SHE lymphoïde.....	47
3.5.3	Présentation clinique.....	48
3.5.4	Pronostic	48
3.5.5	Principes de prise en charge	49
3.5.6	Prise en charge du SHE myéloïde	49
3.5.7	Prise en charge des SHE lymphoïde et idiopathique.....	49
DEUXIEME PARTIE.....		52
1.	Dermatoses eosinophiliques.....	53
1.1	Physiopathologie générale des dermatoses à éosinophiles:	53
1.2	Principales dermatoses éosinophiliques.....	54
1.2.1	Érythème toxique du nouveau-né:	54

1.2.1.1	Diagnostic positif.....	55
1.2.1.1.1	La clinique : le diagnostic est essentiellement clinique	55
1.2.1.1.2	histologie	56
1.2.1.2	L'évolution :	56
1.2.1.3	Diagnostics différentiels	56
1.2.1.4	Traitement :	56
1.2.2	Syndrome de Wells chez l'enfant	57
1.2.2.1	Diagnostic positif.....	57
1.2.2.1.1	Le terrain :	57
1.2.2.1.2	Facteurs déclenchants :	57
1.2.2.1.3	L'éruption	57
1.2.2.1.4	Topographie	58
1.2.2.1.5	Les signes fonctionnels :	58
1.2.2.1.6	La biologie :	58
1.2.2.1.7	Histologie :	58
1.2.2.2	L'évolution	59
1.2.2.3	Traitement:	59
1.2.3	La pustulose ou folliculite à éosinophiles.....	61
1.2.3.1	Diagnostic positif.....	61
1.2.3.1.1	Eruption :	61
1.2.3.1.2	Topographie :	61
1.2.3.1.3	Histologie :	61
1.2.3.1.4	Cytodiagnostic.....	61
1.2.3.2	Diagnostic différentiel	62
1.2.3.3	Evolution	62
1.2.3.4	Traitement.....	62

CONCLUSION.....	64
RESUME.....	66
REFERENCES.....	70

INTRODUCTION

L'hyperéosinophilie sanguine est une anomalie biologique non spécifique pouvant être associée à un spectre large et hétérogène de pathologies. L'hyperéosinophilie associée à des manifestations dermatologiques est une situation clinique fréquente en pratique quotidienne. C'est pourquoi le dermatologue doit connaître, d'une part, les maladies cutanées spécifiques s'accompagnant d'une hyperéosinophilie, mais également savoir s'orienter dans le champ des maladies générales pouvant être révélées par des manifestations cutanées associées à une hyperéosinophilie, y compris celui des syndromes hyperéosinophiliques (SHE) primitifs. La production des éosinophiles est sous la dépendance de plusieurs cytokines Th2, principalement l'interleukine $IL-5$ mais aussi l' $IL-4$, l' $IL-13$, l' $IL-7$, et de facteurs de croissance comme le GM-CSF. L'éosinophile a des propriétés cytotoxiques, contre les parasites mais également contre les tissus, des propriétés pro-inflammatoires et immunomodulatrices. L'éosinophilie sanguine est définie classiquement par un taux d'éosinophiles supérieur à $500/mm^3$ ($0,5\text{ G/L}$). Il a récemment été proposé de réserver le terme d'hyperéosinophilie aux taux d'éosinophiles dépassant $1500/mm^3$ [1]. Le taux sanguin des éosinophiles doit toujours être interprété en tenant compte de l'exposition éventuelle (actuelle ou récente) aux corticoïdes dont l'effet éosinopéniant peut faire sous-estimer la valeur clinique d'une éosinophilie (corticothérapie orale récente ou traitement par dermocorticoïdes intensif). De façon plus anecdotique, les infections bactériennes aiguës à pyogènes sont également une cause classique d'éosinopénie. Si le taux de l'éosinophilie sanguine a une importance clé dans la conduite de l'enquête diagnostique, il faut garder à l'esprit que le secteur circulant ne représente qu'une infime partie (1 %) du « compartiment éosinophile » d'un individu, 99 % des éosinophiles étant situés dans les tissus.

L'éosinophilie, tant périphérique que tissulaire, est une éventualité si fréquente en dermatologie adulte ou pédiatrique qu'il est impossible de dresser une liste exhaustive de toutes les dermatoses concernées.

L'objectif de ce travail est de présenter une synthèse répartie en deux parties, la première traite l'éosinophile, le diagnostic d'hyperéosinophilie et syndrome hyperéosinophiliques, la deuxième partie concerne les principales dermatoses éosinophiliques chez l'enfant.

HISTOLOGIE

1. STRUCTURE DE LA PEAU :

La peau est un des organes les plus complexes du corps humain(*figure 1*). La surface cutanée varie selon la taille et le poids du sujet et se situe aux environs de 2 m² pour un poids d'environ 3kg [2]. La peau est formée de trois couches bien individualisées ou les annexes viennent s'y associer, tel que les glandes sudoripares et les follicules pilosébacés.

On peut donc citer, de l'extérieur vers l'intérieur :

- l'épiderme
- le derme
- l'hypoderme

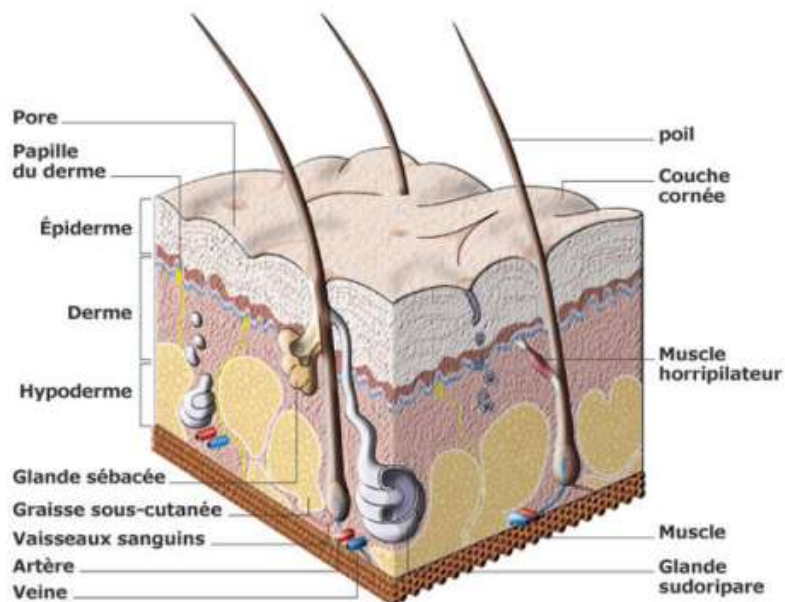


Figure 1 :Schéma de la structure de la peau (<http://www.sante-naturelle.info/Cellulite>)

1.1 Structure de l'épiderme:

L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé constitué de cellules vivantes(*figure2*) [3].

- les kératinocytes
- des mélanocytes
- cellules de Langerhans et de Merkel

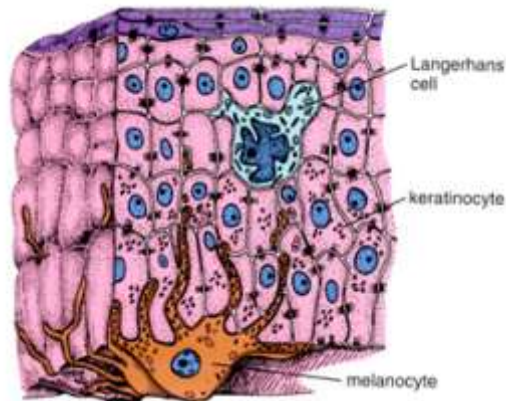


Figure 2: Les différentes cellules de l'épiderme

(http://anatomy.iupui.edu/courses/histo_D502/D502f04/lecture.f04/integument.f04/integumentf04.html)

Son épaisseur varie selon sa localisation : de 0,04 mm pour les paupières jusqu'à 1,6 mm pour la plante des pieds et la paume des mains [4]. L'épiderme est la seule couche à ne pas être vascularisée.

On peut distinguer au sein de l'épiderme quatre couches cellulaires(*figure 3*), de l'intérieur vers l'extérieur :

- la couche basale ou germinative : stratum germinativum
- la couche épineuse (corps muqueux de Malpighi) : stratum spinosum
- la couche granuleuse : stratum granulosum
- la couche cornée : stratum corneum

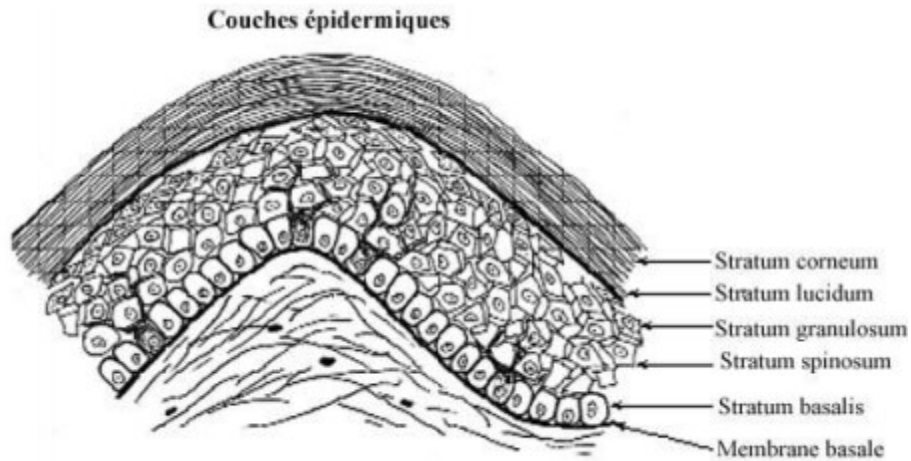


Figure 3: Couches cellulaires de l'épiderme

<http://mapageweb.umontreal.ca/cabanat/bio2412/Images/Pageh084.jpeg>

1.1.1 Couche basale (germinative) : stratum germinativum

Cette couche est formée d'une seule assise de cellules cubiques les keratinocytes implantées sur les papilles du derme superficiel. Ces cellules possèdent un appareil de Golgi très développé [5]. Le stratum germinativum est le siège d'une intense activité mitotique puisque 10% de ses cellules se divisent chaque jour, les cellules qui en dérivent étant empilées par groupes d'environ 10 cellules. Ces cellules, en migrant vers les couches plus superficielles de l'épiderme, deviennent polyédriques, s'aplatissent et finalement, perdent leur noyau pour devenir des cornéocytes, principales cellules constituant le stratum corneum . La différenciation implique pour les cellules la perte de la capacité à se diviser.

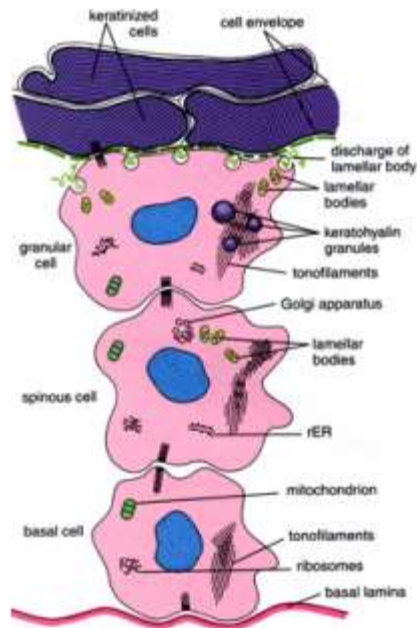


Figure 4: Cycle de vie et différenciation d'un kératinocyte

http://anatomy.iupui.edu/courses/histo_D502/D502f04/lecture.f04/integument.f04/integumentf04.html

1.1.2 Couche épineuse (corps muqueux de Malpighi) : *stratum spinosum*

La couche épineuse est formée de 3 à 4 couches de cellules polyédriques reposant sur le stratum germinativum. Ces cellules proviennent de la couche basale et migrent vers la couche granuleuse. Elles sont pourvues de spicules ou épines d'où leur nom de cellules épineuses. Ces épines correspondent à des desmosomes auxquels s'attachent les tonofibrilles. Toutes ces cellules sont donc solidement attachées les unes aux autres [6]

Couche granuleuse : *stratum granulosum*:

La couche granuleuse faite par 3 assises de cellules aplaties, fusiformes et parallèles. Ces cellules synthétisent :

- les granules de kératohyaline qui contiennent une protéine riche en cystine et une protéine riche en histidine, la profilaggrine (précurseur de la filaggrine qui agrège les cellules

de la couche cornée entre elles. la kératohyaline a pour fonction de stabiliser les tonofibrilles au niveau des cornéocytes, en contribuant à la formation de la matrice insoluble du stratum corneum [7].

- les corps lamellaires (corps d'Odland) ou kératinosomes. Ces éléments se réunissent aux pôles cellulaires, fusionnent avec la membrane plasmique et déversent leurs lamelles dans les espaces intercellulaires. Ils sont riches en phospholipides, en lipides non polaires et en protéines et contribueraient à former, à la surface externe des lamelles cornées, un ciment intercellulaire. Egalement très riches en hydrolase, ils pourraient participer à la séparation et à la desquamation des cellules de la couche cornée [8].

1.1.3 Couche cornée : stratum corneum:

La couche cornée (*figure6*) est une superposition de cellules anucléées et complètement kératinisées, les cornéocytes, formant des lamelles très allongées [9]. Son épaisseur est d'environ 10 µm sauf au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds où il est environ 10 fois plus épais. La membrane cellulaire persiste, devient plus dense, s'épaissit et est recouverte d'une couche lipidique dans l'espace intercellulaire. La cohésion des cellules entre elles est permise grâce au ciment intercellulaire, constitué d'un mélange d'acides gras polyinsaturés, de cholestérol et de céramides. La liaison entre les membranes cellulaires et le ciment est permise par des liaisons covalentes et les cornéodesmosomes. Les lipides constituant le ciment intercellulaire sont sécrétés par les corps d'Odland à l'interface stratum granulosum-stratum corneum et sont disposés en couches parallèles aux membranes cellulaires.

Le stratum corneum peut donc être représenté schématiquement comme un « mur de briques » contenant des cellules protéiques hydrophiles entourées d'un ciment lipophile lié de façon covalente aux protéines de la membrane cellulaire. 85% des protéines de cornéocytes sont représentés par la kératine. Le nombre de couches cellulaires est très variable selon la région : généralement de 15 à 20 couches, ce nombre peut atteindre plusieurs centaines au niveau de la région palmoplantaire .

Au niveau du stratum corneum, on peut encore distinguer 2 couches distinctes :

- le stratum compactum : couche compacte dont les cellules kératinisées sont étroitement liées par le ciment intercellulaire et par des desmosomes (maintenant transformés en cornéosomes).
- le stratum disjunctum : couche superficielle, beaucoup plus lâche, où a lieu la desquamation. Il y a une nette diminution du nombre de cornéodesmosomes.

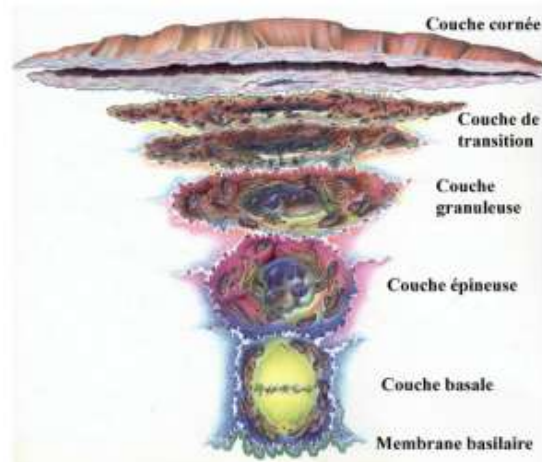


Figure 5: Couches cellulaires de l'épiderme
(www.theses.ulaval.ca/2005/22895/ch01.html)

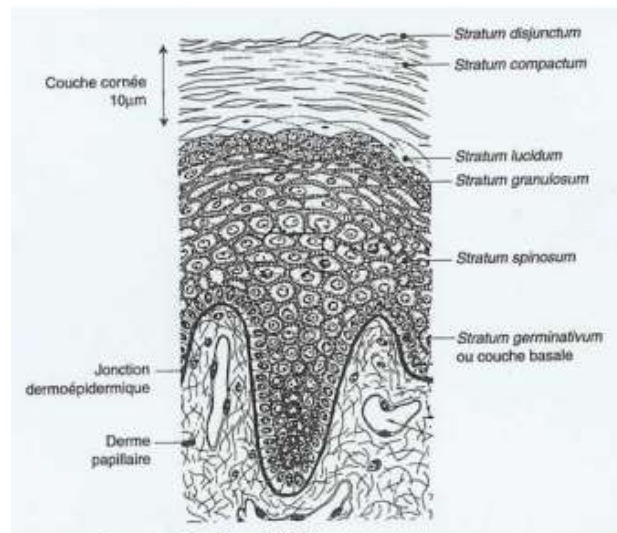


Figure 6: Structure schématique de l'épiderme et détail de la couche cornée

(Martini, 2003)

1.1.4 Cellule de l'épiderme

- les kératinocytes : éléments cellulaires dominants de l'épiderme (80% des cellules épidermiques) qui produisent de la kératine et dont la fonction principale la kératinisation.
- les mélanocytes (*figure 7*): ces cellules sont situées au sein de la couche basale et s'intercalent entre les kératinocytes, produisent des granules pigmentaires : les mélanosomes .

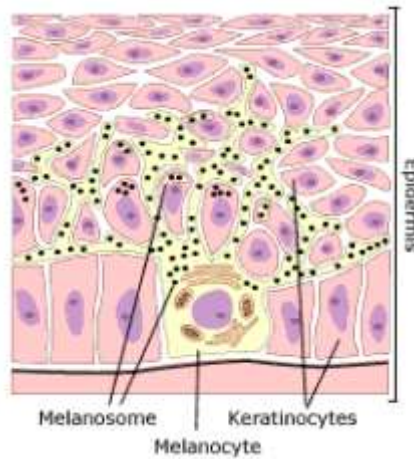


Figure 7:Schéma d'un mélanocyte

(http://www.hhmi.org/cgibin/askascientist/highlight.pl?kw=&file=answers%2Fstructure%2Fans_003.html)

- les cellules de Langerhans (*figure 8*) : situées dans la couche épineuse, elles côtoient les cellules à épines. Elles représentent 3 à 4% de la population cellulaire épidermique caractérisées par leurs auto renouvellement et la capacité de migrer ces cellules jouent un rôle dans la réponse immunitaire

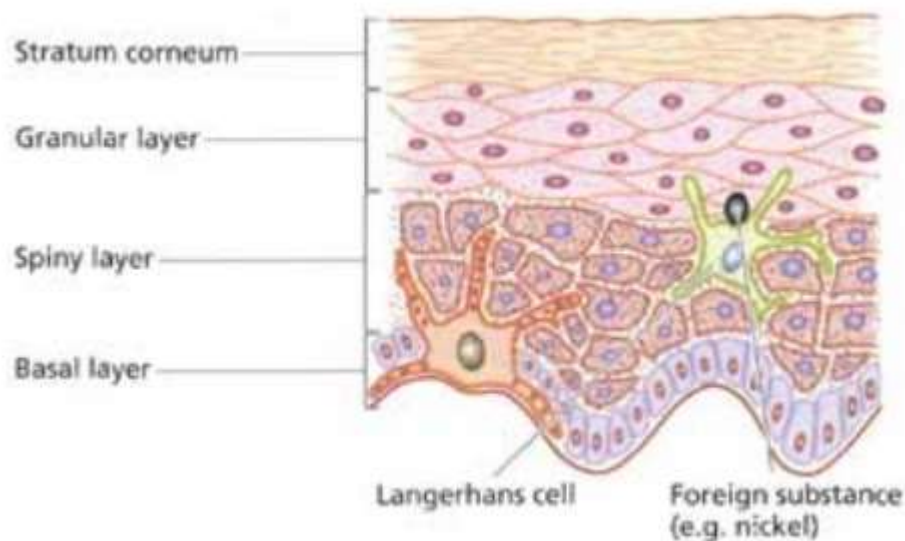


Figure 8: Couches épidermiques et cellule de Langerhans

(http://www.pg.com/science/skincare/Skin_tws_40.htm)

- les cellules de Merkel (*figure 9*) : elles sont présentes dans la couche basale et dispersées entre les kératinocytes. Ces cellules sont assez rares et ne représentent que 1% des cellules épidermiques [10]. Elles sont associées aux terminaisons nerveuses et l'ensemble forme les disques de Merkel [11].
 - Ainsi, elles agissent comme des récepteurs sensitifs : elles enregistrent les stimuli vibratoires qu'elles transmettent à la terminaison nerveuse avec laquelle elles sont en rapport[12].
 - De plus, ces cellules épithéliales sont également neuroendocrines puisqu'elles produisent des neuromédiateurs et hormones tout en exprimant des cytokératines ou l'antigène de membrane épithéliale .

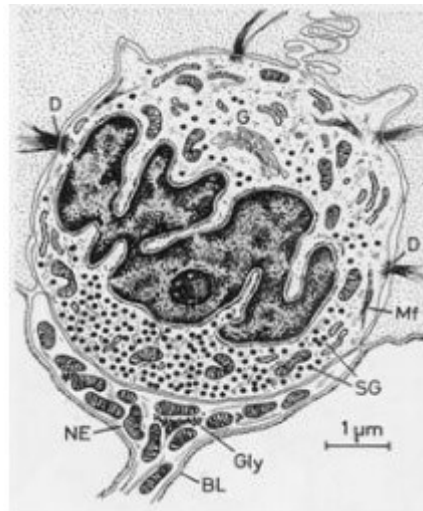


Figure 9: Cellule de Merkel

(FREINKEL, 2001)

1.2 Jonction dermoépidermique:

Cette structure particulière permet l'adhérence entre le derme et l'épiderme. Elle se trouve aux frontières de deux tissus, l'un épithélial, l'autre conjonctif. Cette couche mince située sous la couche basale est constituée de la membrane basale (formée par les membranes plasmiques des cellules basales) et de plusieurs couches de substances dermiques telles que glycoprotéines, collagène de type IV, fibronectine [13]. Elle est traversée par les annexes de la peau. Chez les peaux jeunes, l'ensemble couche basale/jonction dermoépidermique a une structure ondulée en raison des papilles dermiques qui s'imbriquent dans l'épiderme, ce qui augmente considérablement la surface de contact [14]. De plus, la présence d'un système de fibres élastiques sous-jacent lui assure des fonctions de support élastique de l'épiderme. Au cours du vieillissement, cette structure s'aplatit et la peau se distend [15]. Elle assure la cohésion dermo-épidermique en jouant un rôle d'ancrage pour les cellules de la couche basale de l'épiderme ; elle permet la diffusion contrôlée des nutriments en provenance des vaisseaux sanguins ainsi que des échanges de type cellulaire (processus de cicatrisation, inflammatoires ou immunologiques)

1.3 Le derme [16]:

Il s'agit d'un tissu conjonctif fibro-élastique composé de cellules, les fibroblastes, (ainsi que des macrophages, lymphocytes, polynucléaires éosinophiles) et d'une matrice intercellulaire.

Son épaisseur varie considérablement selon le sujet et la région mais on pense qu'elle est comprise entre 1 et 4mm. Il assure à la peau souplesse, hydratation, nutrition et élasticité

1.3.1 *Derme superficiel : adventiciel : papillaire*

Il représente 1/5 de l'épaisseur totale du derme. Cette zone est formée de tissu conjonctif lâche composé de fines fibres de collagène de type I associé au type III, souvent orientées vers la membrane basale dermo-épidermique. Sont également présentes des fibres élastiques dirigées verticalement dans les papilles dermiques [17]. Une grande densité de fibroblastes permet une activité métabolique intense et la synthèse des nombreux protéoglycanes. Par conséquent, le derme papillaire contient une plus grande proportion de gel interfibrillaire que le derme réticulaire [18]. Son épaisseur varie de 50 à 200 μm [19]. Dans cette zone du derme, on retrouve un vaste réseau sanguin et lymphatique assurant la nutrition des épithéliums sus-jacents ainsi que les échanges hormonaux [20]. Il contrôle en partie l'absorption percutanée grâce au débit sanguin et lymphatique [21]. Il exerce une fonction architecturale, héberge l'essentiel des terminaisons nerveuses responsables de la fonction sensorielle de la peau [22]. Il contribue à la fonction immunitaire de la peau en permettant le transit des cellules immunocompétentes [23].

1.3.2 *Derme réticulaire:*

Il représente les 4/5 de l'épaisseur totale du derme . Il se distingue du derme papillaire par un tissu conjonctif dense, constitué de fibres grossières d'élastine, de faisceaux de collagène de type I parallèles à la surface cutanée et d'une faible quantité de gel interfibrillaire. C'est un tissu pratiquement dépourvu de cellules et sans vascularisation, d'une épaisseur de 750 μm à 3mm. Il héberge les annexes cutanées

1.3.3 Cellules du derme:

le derme est constitué principalement par :

- fibrocytes,

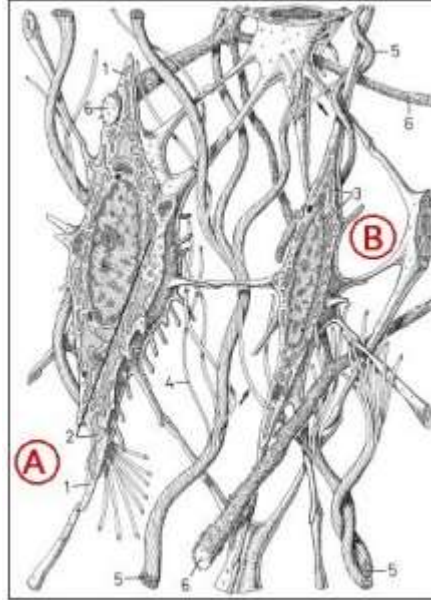


Figure 10: Fibroblaste (A) et fibrocyte (B)

(<http://homepage.mac.com/danielbalas/HISTOLOGIE/HISTGENE/histgen1/histgen2/histgen2b.htm>)

- fibroblastes lorsqu'ils reprennent une activité proliférative

1.3.4 Les protéines synthétisées par les fibroblastes

- collagène : c'est quantitativement la plus importante de toutes les protéines de la peau puisqu'elle représente environ 70% du poids sec de la peau ; possède comme fonction maintenir la résistance et l'intégrité structurale des tissus
- élastine : macromolécule s'organisant en faisceaux essentiellement localisés dans la couche papillaire du derme. joue comme rôle rétablir la disposition fibreuse normale à la suite d'une déformation par des forces mécaniques externes

- **réticuline** : protéine regroupée en fibres qui seraient probablement des fibres de collagène très fines. Ces fibres sont présentes au niveau de la jonction dermo-épidermique, à proximité des annexes cutanées, vaisseaux et nerfs, à la fois dans le derme papillaire et réticulaire .

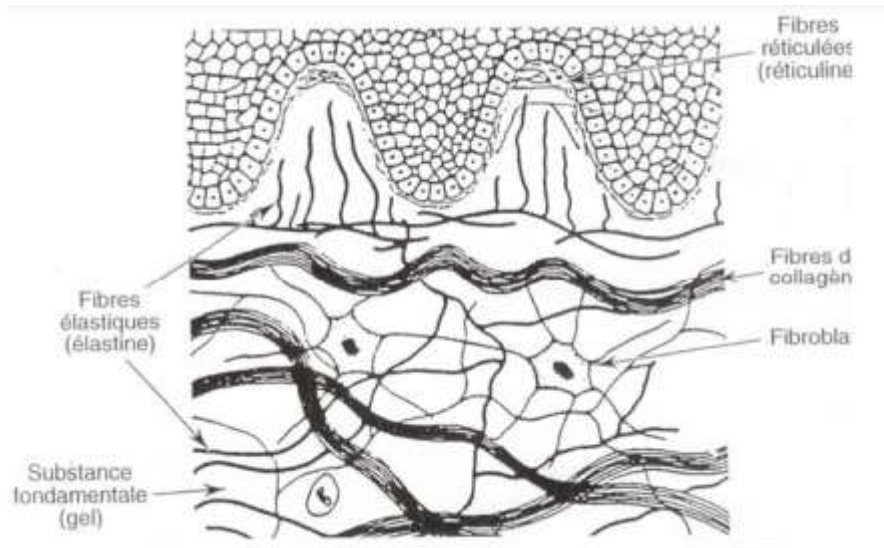


Figure 11: Fibres du derme

(http://www.scientific.ca/affiche_Article.asp?IdArticle=676&dest=selection)

1.3.5 Gel interfibrillaire:

Le gel contient la substance fondamentale (protéoglycanes, glycoprotéines, sels et eau) qui remplit les interstices entre les fibres de collagène et d'élastine et assure la cohésion des fibroblastes .

1.4 L'hypoderme (tissu sous-cutané):

C'est un tissu conjonctif lâche qui possède la même structure que le derme mais on observe une prédominance de fibres de collagène, de protéoglycanes et de tissu graisseux ce qui engendre une brusque transition entre ces deux couches . Il isole le derme des membranes fibreuses enveloppant les parties sous-jacentes profondes telles que les muscles. Dans certaines régions (paupières, verge, scrotum, oreilles...), cette couche cutanée est constituée uniquement de tissu graisseux appelé pannicule adipeux.

Le tissu graisseux est divisé en larges lobes adipeux par des cloisons (septa) conjonctives servant de passage aux vaisseaux et aux nerfs destinés au derme. Au niveau des cloisons se trouvent également de nombreux faisceaux de collagène tandis que les fibres élastiques sont plus fines et plus rares que dans le derme. Chaque lobe est à son tour divisé en lobules adipeux arrondis. Les lobules sont formés de cellules graisseuses, ce sont les adipocytes. Ces cellules se forment à partir des préadipocytes, cellules fusiformes, qui s'arrondissent et se remplissent de gouttelettes lipidiques. Leur fusion engendre la formation d'une vacuole lipidique.

Les adipocytes produisent des triglycérides et peuvent les emmagasiner en très grande quantité, de telle sorte que le cytoplasme entier peut être de nature lipoïdique .

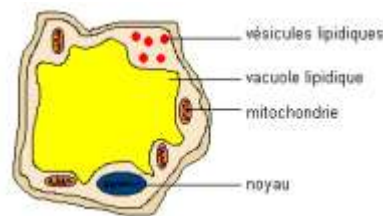


Figure 12: Schéma d'un adipocyte

(<http://bio.m2osw.com/gcartable/cellules/adipocytes.htm>)

NB:

1.5 Annexes cutanées:

Ce sont des invaginations profondes dans le derme, allant jusqu'à l'épiderme. Elles correspondent aux glandes sudoripares et aux follicules pilosébacés.

PREMIERE PARTIE

1. DONNEES FONDAMENTALES :

Depuis qu'Ehrlich a mentionné pour la première fois les cellules colorées par l'éosine en 1879 [24], plusieurs études ont rendu compte des multiples aspects biologiques des éosinophiles, y compris leurs effets bénéfiques, néfastes, régulateurs et homéostatiques [25], [26], [27], [28]. Cependant, les rôles intrinsèques de éosinophiles sont beaucoup plus complexes. Au cours du développement des éosinophiles dans la moelle osseuse (BM), les cellules progénitrices d'éosinophiles (EoP) exprimées avec IL-5R α proviennent d'un progéniteur myéloïde commun et se développent en éosinophiles matures par signalisation cytokine, principalement par IL-5. Ce processus implique un réseau complexe exprimé hiérarchiquement de facteurs de transcription tels que PU.1, FOG1, membres de la famille C / EBP, GATA1, GATA2, XBP1 et ID2 (*figure 13*). [29] Les éosinophiles circulants du BM transmigrent dans le tissu avec des récepteurs d'adhésion de la famille des intégrines (par exemple, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$, $\alpha 6\beta 1$, $\alpha D\beta 2$, $\alpha L\beta 2$, $\alpha M\beta 2$ et $\alpha X\beta 2$). [30] Ce processus d'infiltration de la circulation sanguine dans les tissus est associé à la maturation des éosinophiles et provient d'une grande variété de récepteurs sur les éosinophiles tels que les récepteurs chimioattractants, les récepteurs des cytokines et des facteurs de croissance, les récepteurs d'adhésion, les récepteurs de reconnaissance de formes, les récepteurs Fc et récepteurs des médiateurs lipidiques. [31], [32], [33], [34]. Les éosinophiles peuvent alors exercer de multiples effets en utilisant une variété de médiateurs dérivés des éosinophiles grâce à la signalisation de ces récepteurs. [35], [36], [37], [38]. Ainsi, les éosinophiles sont caractérisés par leurs nombreux récepteurs et les médiateurs, ce qui suggère que la signalisation par agressions de l'environnement détermine ces différents rôles des éosinophiles.

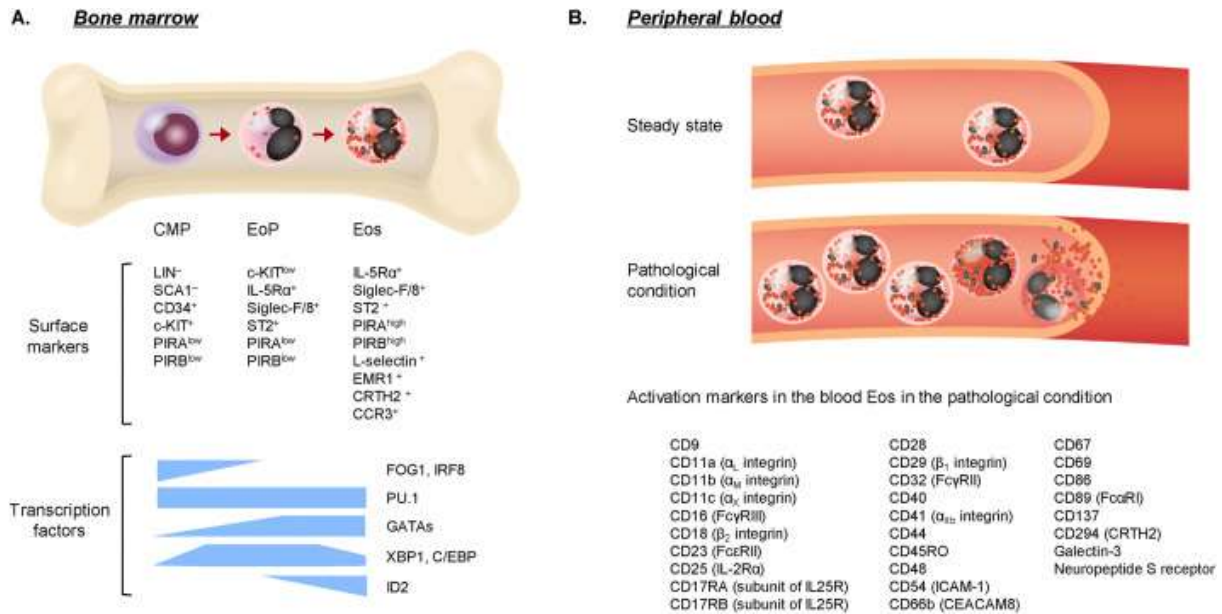


Figure 13: Maturation des éosinophiles dans la moelle osseuse et marqueurs d'activation dans le sang périphérique[39]

1.1 Ontogenèse, survie et répartition

Les PNE sont issus des cellules multipotentes ayant la particularité de se dissocier rapidement des autres lignées (précurseurs lymphoïdes et myéloïdes) par l'expression exclusive du cluster de différenciation 34 (CD-34) puis de la sous-unité α du récepteur de l'interleukine 5 (IL-5R α) et par l'expression de CD-38 et de la sous-unité α du récepteur de l'interleukine 3 (IL-3R α). L'expression secondaire de la sous-unité α du récepteur du granulocyte-macrophage colony-stimulating Factor (GM-CSF R α) permet, avec l'expression de GM-CSF R β , la formation des récepteurs de haute affinité pour l'IL-5, l'IL-3 et le GM-CSF [40]. Au regard des autres lignées, les PNE expriment peu les protéines GATA-1 et GATA-2, mais de façon concomitante avec le facteur de transcription PU.1 (habituellement spécifique des précurseurs des polynucléaires neutrophiles et des macrophages pour PU.1 et des érythrocytes et des mégacaryocytes pour GATA-1). Ces cellules expriment aussi les protéines de la famille des CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) dont C/EBP alpha (C/EBP α) et epsilon (C/EBP ϵ). Leur survie [41] (*figure 14*) est régulée par:

- Des facteurs internes : deux études ont montré, sur modèles murins, la place prépondérante de XBP1 [42] et de la cystatine C [43] dans la survie des PNE par la régulation de la synthèse des granules.
- Des facteurs externes :
 - Circulants : l'IL-3, l'IL-5 et le GM-CSF (cf. infra) mais aussi la voie nF-κB et les alarmines (IL-25 et IL-33)
 - Liés aux cellules : l'intégrine α4β7 a montré un rôle inducteur par la synthèse par les PNE de GM-CSF dès l'association avec son ligand, alors que CD-22 et Siglec-8 permettraient l'apoptose des PNE.

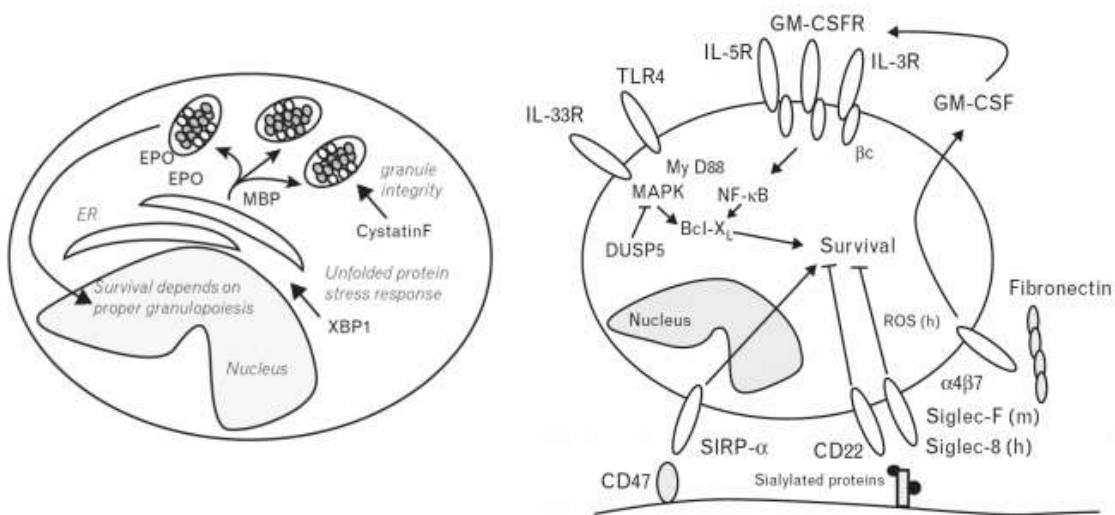


Figure 14: Régulation des PNE[44]

Les PNE immatures ont une répartition essentiellement intra médullaire. Une fois dans le flux sanguin circulant, milieu transitionnel (demi-vie d'environ 18 heures) [45], ils se répartissent dans les tissus, dans la lamina propria du tractus digestif (caecum essentiellement), dans les poumons, le thymus, l'utérus, les glandes mammaires, les tissus adipeux et la rate. [46]

1.2 Structure du polynucléaire éosinophile [47]

1.2.1 Molécules de surface exprimées par l'éosinophile:

1.2.1.1 Molécules d'adhérence:

Les sélectines entrent en jeu dans la phase de roulement de l'éosinophile à la surface de l'endothélium vasculaire. La L-sélectine est exprimée constitutivement par l'éosinophile et lui permet d'interagir avec les molécules Glycam-1, MadCAM-1 (Mucosal Addressin Cellular Adhesion Molécule) et CD34 présentes à la surface des cellules endothéliales. L'éosinophile interagit aussi avec la P-sélectine de l'endothélium via la glycoprotéine sialylée PSGL-1. $\alpha\beta$ Des molécules polysaccharidiques peuvent également jouer un rôle dans l'étape de roulement à la surface de l'endothélium.

Le CD15 ou Lewis X, un tetrasaccharide fucosylé, permet aux éosinophiles de reconnaître les sélectines de l'endothélium et notamment la E-sélectine. Les intégrines font aussi partie des molécules membranaires de l'éosinophile. Ce sont des hétérodimères formés de chaînes α et β ayant pour ligands des récepteurs de la famille des immunoglobulines.

La liaison intégrine-récepteur résultante caractérisée par une affinité plus forte que la liaison sélectine-ligand et renforce l'adhérence de la cellule à l'endothélium. Les éosinophiles expriment des intégrines $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 7$. Les intégrines $\beta 1$ sont principalement VLA-2 (CD49b), 4(CD49d), 5(CD49e) et 6(CD49f). VLA-6 et VLA-4 sont les mieux connues. VLA-6 a pour ligand la laminine.

VLA-4 a pour ligand VCAM-1 et la fibronectine. Certains chimioattractants comme Rantes et MCP-3 renforcent les interactions entre VLA-4 et ses ligands. Parmi les intégrines $\beta 2$, les éosinophiles expriment surtout les CD11a, b et c associées au CD18. Ces intégrines ont pour ligand ICAM-1 principalement pour CD11a/CD18 et CD11b/CD18 tandis que CD11c/CD18 a pour ligand le fibrinogène. L'expression de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ permet à la cellule de se fixer à MadCAM-1 et de se domicilier dans la muqueuse intestinale.

Il est intéressant de noter que sous l'action de cytokines activatrices telles que l'IL-5 ou l'IL-3, les éosinophiles expriment certains ligands des intégrines appartenant à la superfamille des immunoglobulines tels que ICAM-1. L'ensemble de ces molécules d'adhérence permet

donc le roulement et l'attachement de l'éosinophile à la surface de l'endothélium et facilite aussi repassage à travers celui-ci.

1.2.1.2 Récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines:

Au sein de nombreux récepteurs que l'éosinophile exprime à sa surface, les récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines jouent un rôle prépondérant dans l'interaction de l'éosinophile avec l'environnement extracellulaire. En effet, l'éosinophile exprime des récepteurs pour les immunoglobulines (Ig) A, E, G.

L'IgA est connue pour être un des plus puissants signaux physiologiques de dégranulation de l'éosinophile et est susceptible d'induire, après liaison à ses récepteurs, diverses fonctions effectrices telles que la cytotoxicité dépendante des anticorps ou ADCC, la phagocytose ou la libération de médiateurs solubles. En effet, les éosinophiles humains expriment 5 types de récepteurs capables de lier les IgA. Le récepteur de l'IgA le plus étudié est le récepteur CD89 ou FcαRI. Celui-ci a la particularité d'être glycosylé différemment selon le type cellulaire. En effet, il a un poids moléculaire d'environ 70 à 100 kD sur les éosinophiles alors qu'il est de 55 à 75 kD sur les neutrophiles. Ce récepteur est formé d'une chaîne α de 266 acides aminés comportant une partie transmembranaire et deux domaines Ig-like fermés par des ponts disulfures. Cette chaîne α est associée via une interaction charges-dépendantes à une chaîne γ impliquée dans la transduction du signal intracellulaire et indispensable à l'expression du récepteur. Celle-ci s'effectue via des motifs Itam (*Immunoreceptor Tyrosine based Activation Motif*) riches en tyrosines.

Leur rôle est de recruter des protéines tyrosine kinases qui forment une cascade d'activations aboutissant à la mobilisation du calcium intracellulaire et à la synthèse de cytokines. Le CD89 est capable de fixer à la fois les IgA sériques et sécrétoires mais celles-ci possèdent aussi un autre récepteur sur les éosinophiles, le récepteur au composant sécrétoire, qui n'est pas un récepteur FC. Les éosinophiles expriment également le récepteur aux immunoglobulines polymériques (pIger), ce qui leur confère la capacité d'être activés par les IgA et les IgM. Ils expriment aussi des récepteurs spécifiques de sous-classes d'IgA. Le récepteur de la sialoglycoprotéine leur permet de fixer les IgA2 tandis que le récepteur de la transferrine leur permet de fixer les IgA1.

L'IgE est également capable d'entraîner la dégranulation des éosinophiles en se fixant à deux types de Fc récepteurs. L'éosinophile exprime en effet un récepteur de haute affinité pour l'IgE, le FcεRI composé d'une chaîne α et de deux chaînes γ, et un récepteur de basse affinité, le FcεRII (CD23). Il est intéressant de noter que le FcεRI existe essentiellement sous forme d'un pool intracellulaire localisé dans les granules de l'éosinophile et qu'il peut être exporté à la membrane après activation. FcεRII n'appartient pas à la superfamille des immunoglobulines mais est une lectine qui se présente sous la forme d'une glycoprotéine de 45 kd. L'ensemble de ces récepteurs est susceptible d'entraîner l'activation cellulaire *via* l'IgE. Cette immunoglobuline joue un rôle très important dans les manifestations allergiques et confère à l'éosinophile un potentiel cytotoxique important, notamment dans les infections parasitaires.

De même que pour les récepteurs à l'IgE, l'éosinophile porte aussi à sa surface des récepteurs de haute et basse affinité pour l'IgG. Certains sont présents à l'état basal et d'autres n'apparaissent qu'après activation. Le récepteur de basse affinité présent sur les éosinophiles est le FcγRII (CD32). Celui-ci est particulier car il existe sous 3 isoformes différentes. Les isoformes A et C sont monomériques et comportent des motifs Itam sur leur chaîne α. Ces motifs sont absents de la chaîne de l'isoforme B.

1.2.1.3 Récepteurs pour le complément:

L'éosinophile est capable d'interférer avec divers médiateurs de la réponse inflammatoire, notamment avec les protéines du complément. Les anaphylatoxines C3a et C5a sont de puissants chimioattractants pour les éosinophiles. Elles se fixent à des récepteurs 7 domaines transmembranaires et provoquent l'activation cellulaire en induisant une élévation du calcium intracellulaire. Cette activation est capable de provoquer la libération de radicaux libres et la dégranulation. Des récepteurs pour d'autres fragments du complément sont aussi exprimés par l'éosinophile. Le CR1 (CD35) est reconnu par le C3b et le C4b et le CR3(CD11b/18) par iC3b. Le CR3 est très impliqué dans l'adhésion de l'éosinophile à l'endothélium, car il a également pour ligand Icam-1. Un récepteur pour le C1q a aussi été identifié sur l'éosinophile.

Ces 3 récepteurs jouent un rôle très important dans les fonctions effectrices des éosinophiles

1.2.1.4 Récepteurs de cytokines:

plusieurs récepteurs pour les cytokines sont exprimés par l'éosinophile (figure 15). Ces récepteurs lui permettent de communiquer avec l'environnement extracellulaire sous la forme d'une libération de médiateurs cytotoxiques mais aussi en entraînant une néosynthèse de cytokines (*cf. infra*). Les éosinophiles expriment les récepteurs des hématopoïétines IL-3, IL-5 et GM-CSF. Ce sont des récepteurs hétérodimériques formés de 3 chaînes α spécifiques et d'une chaîne β (CD131) commune. Le récepteur de l'IL-2 des éosinophiles est un hétérotrimère formé d'une chaîne α (CD25), d'une chaîne β et d'une chaîne γ (CD132). Cette dernière est particulière car elle est commune aux récepteurs de l'IL-4, de l'IL-9 et de l'IL-15. L'existence de celui-ci sur les éosinophiles a été prouvée de façon indirecte en mettant en évidence l'effet inhibiteur de l'IL-15 sur l'apoptose de ces cellules. Le récepteur de l'IL-9 a été mis en évidence sur les éosinophiles en identifiant sa chaîne α spécifique. Le récepteur de l'IL-13 possède également sa chaîne α spécifique mais nécessite la chaîne α du récepteur à l'IL-4 (CD124) pour être fonctionnel. Un récepteur pour l'IL-12 a également été identifié sur l'éosinophile. Celui-ci possède 2 sous-unités β : $\beta 1$ et $\beta 2$ indispensables pour la transduction du signal. Les éosinophiles possèdent également un récepteur pour l'IL-18. Des récepteurs appartenant à la superfamille des récepteurs de l'interféron (IFN) sont présents à la surface des éosinophiles. Les récepteurs appartenant à cette famille sont les récepteurs à l'IL-10, à l'IFN β , et γ . Les éosinophiles expriment des récepteurs pour l'IFN α . De nombreux membres de la superfamille du récepteur au TNF (*Tumor Necrosis Factor*) ont été mis en évidence à la surface des éosinophiles. Cette famille de récepteurs a la particularité de porter de motifs riches en cystéine situés dans la partie extracellulaire. Cette famille comprend les 2 récepteurs au TNF α I et II ainsi que certaines molécules de costimulation. L'éosinophile exprime aussi des récepteurs pour le *Transforming Growth Factor* (TGF), les récepteurs TGF β RI et RII [33]. Le TGF est capable d'induire le chimiotactisme des éosinophiles à faibles doses tandis qu'à fortes doses, il exerce plutôt des effets inhibiteurs tels que l'induction de l'apoptose *via* une inhibition des effets de l'IL-3, de l'IL-5 et du GM-CSF.

1.2.1.5 Récepteurs de chimiokines

Le recrutement tissulaire des éosinophiles au niveau du site de l'inflammation s'effectue sous l'influence de cytokines mais surtout sous la dépendance de chimiokines. Ces

chimiokines réagissent *via* des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines G . Tous ces récepteurs sont constitués d'environ 350 acides aminés et ont un poids moléculaire de 40 kd. Leur partie extracellulaire est formée de la partie N-terminale et de 3 boucles qui constituent le site de fixation de la chimiokine. La partie intracellulaire qui comprend également 3 boucles et la partie C-terminale permettent la transduction du signal induit par la chimiokine. Les principaux récepteurs de chimiokines exprimés par les éosinophiles sont le CCR3, le CCR1 ,le CCR2 et le CXCR3. L'expression du CCR3 le rend capable d'émigrer sous l'action de l'exotoxine (CCL11), MCP-4 (*Monocyte Chemotactic Protein*) (CCL13) et Rantes (CCL5). Le CCR1 lie également Rantes et peut lier MIP-1 α : *Monocyte inflammatory protein* (CCL3) et MCP-3 (CCL7). Le CCR2 est le récepteur de MCP-1 (CCL2). Il a été retrouvé sous forme d'ARN messager et de protéine transmembranaire sur ces cellules. Le CXCR3 est préférentiellement exprimé par les lymphocytes actifs ou mémoire mais existe aussi sur les éosinophiles et a pour ligand γ IP-10(*IFN γ -inducible Protein-10*) et l'IFN γ . Son expression à la surface est diminuée par l'IL-10 et augmentée par l'IL-2. Le CXCR4, quant à lui, n'a été détecté que sous la forme d'ARN messager dans les éosinophiles. Cependant son expression à la surface a été obtenue après la mise en culture des cellules.

1.2.1.6 Molécules de co-stimulation:

L'éosinophile a la capacité d'exprimer le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe II ou HLA-DR, chez l'homme.

En effet, les éosinophiles de sujets sains n'expriment pas cette molécule mais lorsque les cellules sont mises en culture avec des cytokines spécifiques telles que l'IL-3, l'IL-4 ou l'IFN γ , elle est induite à leur surface. Par contre, les éosinophiles des voies aériennes des sujets asthmatiques expriment spontanément le HLA-DR . Les éosinophiles expriment aussi des molécules de costimulation telles que CD40 et CD40L leur permettant de dialoguer avec d'autres cellules comme les lymphocytes T ou B.

De plus, l'engagement de ces molécules joue également un rôle dans leur propre survie en induisant la libération de GM-CSF. CD40L peut se fixer au CD40 exprimé par les cellules tumorales retrouvées dans la maladie de Hodgkin. Ce phénomène entraîne alors la prolifération de ces cellules en transduisant un signal anti-apoptotique, ce qui pourrait conférer

à l'éosinophile un rôle dans cette pathologie . L'expression du CD4 a aussi été mis en évidence à la surface des éosinophiles mais ne concerne qu'une petite proportion de ces cellules (< 5 %). Cependant, il a été montré que cette molécule pouvait être induite à la surface en stimulant les cellules à l'aide de TNF α . D'autres molécules de costimulation ont été trouvées à la surface des éosinophiles.

1.2.1.7 Récepteurs des médiateurs lipidiques

L'éosinophile représente une importante source de médiateurs lipidiques dont il exprime certains récepteurs à sa surface. Ces médiateurs lipidiques jouent, de façon identique aux chimiokines, un rôle dans le recrutement cellulaire au site de l'inflammation. Le PAF (*Platelet Activating Factor*) et les leucotriènes LTB₄, D₄ et E₄ constituent les médiateurs lipidiques les plus puissants synthétisés par l'éosinophile. Les récepteurs de ces médiateurs présentent la particularité d'avoir une structure identique. En effet, ils sont formés de 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G et exercent ainsi diverses activités biologiques .

Les récepteurs de la prostaglandine D₂, le récepteur DP et le CRTH2 (*Chemoattractant Receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells*) présentent également ce type de structure. L'activation de ces deux récepteurs par la PGD₂ a des effets physiologiques opposés. La stimulation du récepteur DP a un effet inhibiteur de l'apoptose. Cela a été mis en évidence en utilisant un agoniste spécifique, le BW245C. La PGD₂ *via* le CRTH2 a une action pro-inflammatoire, mise en évidence en utilisant un agoniste spécifique, la DK-PGD₂ (13-14-dihydro-15- keto-PGD₂). En effet, elle induit l'augmentation du calcium intracellulaire, la polymérisation de l'actine ainsi qu'une augmentation de l'expression du CD11b. Elle a aussi un effet chimioattractant à l'égard des éosinophiles et induit leur dégranulation.

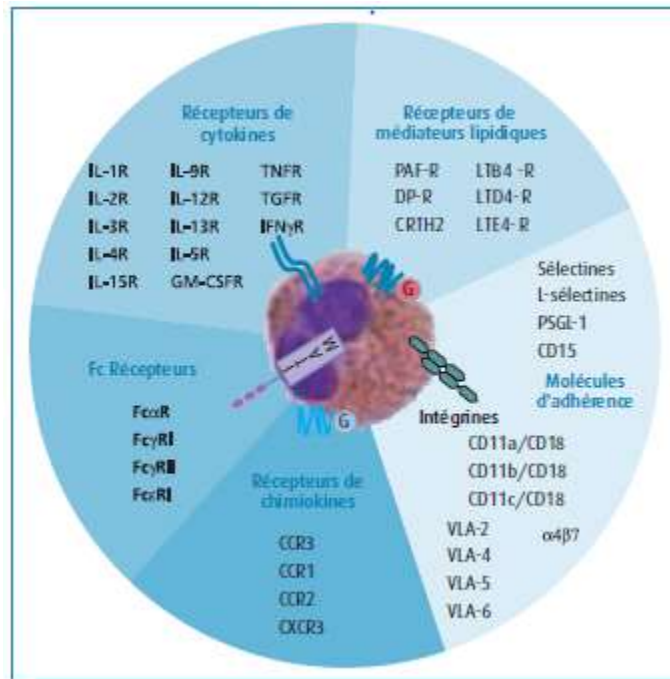


Figure 15: Principaux récepteurs membranaires des éosinophiles[48]

1.2.2 Médiateurs intracellulaires

L'éosinophile a été souvent décrit comme une cellule cible de nombreux facteurs pro-inflammatoires, responsables de son recrutement tissulaire. Néanmoins le dialogue entre l'éosinophile et les autres cellules environnantes n'est pas à sens unique. Cette cellule est aussi une source importante de médiateur extrêmement variés et spécifiques. Des radicaux libres, des cytokines, des chimiokines, des facteurs de croissance, des médiateurs lipidiques et des protéines de granules font partie de son contenu intracellulaire .

1.2.2.1 Radicaux libres

Les radicaux libres sont les médiateurs précoces de l'éosinophile libérés après son activation. Ils sont produits par la NADPH oxydase sous l'action de différents agents et de façon beaucoup plus massive que ceux produits par le neutrophile. La NADPHoxydase catalyse la réduction de l'oxygène en superoxyde. Celui-ci est ensuite transformé par la superoxyde dismutase en peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en présence de brome et sous l'action de la peroxydase des éosinophiles peut être transformé en oxygène singulet . Ces espèces activées de l'oxygène confèrent à l'éosinophile un rôle pro-inflammatoire et cytotoxique.

1.2.2.2 Cytokines

Les éosinophiles produisent de nombreuses cytokines modulatrices de la réponse immune dont certaines comme l'IL-3 , l'IL-5 et le GM-CSF peuvent avoir une action sur l'éosinophile lui-même. La plupart sont préformées et stockées au sein des granules, ce qui confère à l'éosinophile la capacité de les libérer rapidement après leur recrutement et activation tissulaire. C'est le cas notamment pour l'IL-2 et l'IL-4 stockées dans le coré central tandis que l'IL-6 et le TNF α sont localisés dans la bicouche lipidique de ces granules. Ces dernières, de même que le MIF (*Macrophage migration Inhibitory Factor*) ont une action pro inflammatoire. Celui-ci existe également à l'état préformé dans les éosinophiles .La production de nouvelles cytokines par l'éosinophile a été mise en évidence. Leur localisation intracellulaire exacte n'est pas toujours connue. Il s'agit des cytokines Th2 comme l'IL-9, l'IL 10 , l'IL-13 et l'IL-16 mais aussi des cytokines Th1 comme l'IFN γ et l'IL-12 .L'IL-9 a été observée à la fois sous forme d'ARN messager et de protéines au sein des éosinophiles. Cette cytokine est impliquée dans les désordres allergiques du fait de sa capacité à accroître la prolifération des cellules T, la production d'IgE ainsi que la prolifération et la différenciation des progénitures hématopoïétiques. L'IL-10 a été observée sous forme d'ARN messager et de protéines dans les éosinophiles. Elle est libérée après stimulation de la cellule par de l'IgE ou de l'IgA. Cette cytokine inhibe la synthèse de cytokines pro inflammatoires par les cellules T, NK et les macrophages. L'IL-13 partage de nombreux effets biologiques avec l'IL-4. En effet, ces deux cytokines sont capables d'induire l'expression du CMH de classe II et du CD23 ainsi que la production de chimiokine comme l'eotaxine. L'IL-13 est synthétisée par les éosinophiles, stockée dans leurs granules et est libérée après activation *via* le CD28. Il est intéressant de noter que l'IL-4 et l'IL-13 sont libérées suite à des voies d'activation différentes, impliquant le récepteur aux IgA et le CD28 respectivement. L'IL-16 est une cytokine produite par diverses cellules et notamment les éosinophiles et trouvée en quantité importante chez les sujets asthmatiques et allergiques. Initialement identifiée comme un chimioattractant des cellules T, elle est aussi capable d'attirer les éosinophiles au lieu de l'inflammation, d'accroître leur production en IL-4 et LTC₄ ainsi que de provoquer leur dégranulation. L'IL-12 est une cytokine surtout active sur les cellules Th1 et considérée comme antiallergique du fait de son effet inhibiteur sur les cytokines de type Th2.

L'éosinophile produit de l'IL-12 après stimulation par des cytokines de type Th2 telles que l'IL 5, l'IL-4 et le GM-CSF. L'IFN γ et l'IL-2 sont sécrétés par l'éosinophile, sous une forme biologiquement active après engagement du CD28 exprimé à sa surface.

1.2.2.3 Chimioquinas producidas

Les chemoquinas son las citoquinas pro-inflamatorias, de estructura bioquímica particular. Ellas se clasifican en 2 grupos, las CCchemoquinas que poseen dos cisteínas adyacentes y las CXCchemoquinas donde las cisteínas son separadas por un ácido amino. Estas proteínas forman parte de los mediadores implicados en el reclutamiento de eosinófilos al sitio de la inflamación. Las principales chemoquinas que tienen una actividad quimiotáctica importante sobre el eosinófilo son esencialmente l'eotaxina, l'IL-8, Rantes, MCP-3 y 4. Pero el eosinófilo es también una fuente de chemoquinas. En efecto, puede liberar de l'eotaxina, de l'IL-8, Rantes MCP-1 y MIP-1 α . L'eotaxina (CCL11) y Rantes (CCL5) son almacenados en los gránulos cristalinos del eosinófilo. Su liberación puede tener una acción autocrina sobre la célula y contribuir localmente a la inflamación. El eosinófilo sintetiza de l'IL-8 en respuesta a estímulos apropiados como l'IL-18, el TNF γ , l'IgA o incluso l'IgG. MCP-1 (CCL2) es producido después de activación por el C5a mientras que MIP-1 α no ha sido encontrado sino en forma de ARNm dentro del eosinófilo.

1.2.2.4 Factores de crecimiento

Los numerosos factores de crecimiento producidos por el eosinófilo le permiten no solamente aumentar su supervivencia sino también jugar un papel en el remodelado tisular asociado a ciertas patologías como el asma o el desarrollo de pólipos nasales. Los TGF α y β tienen acciones múltiples tales como la inducción de la angiogénesis o la regulación de ciertos procesos inflamatorios.

La producción de TGF por el eosinófilo es aumentada por la acción de l'IL-3 y de l'IL-5. L'IL-4 inhibe la síntesis de TGF α interviniendo más bien en las etapas tempranas de la reparación tisular sino acelera la del TGF β que interviendría más tarde. El SCF (*Stem Cell Factor*) ha sido también encontrado dentro del eosinófilo. Está almacenado en los gránulos secundarios de la célula o se sitúan la MBP (*Major basic protein*), Rantes, l'IL-2, l'IL-6 y el GM-CSF. El SCF confiere al eosinófilo la capacidad de interactuar con los mastocitos car

c'est la principale cytokine qui provoque leur différenciation, maturation et activation. L'éosinophile est donc susceptible de renforcer le rôle du mastocyte dans le développement de l'allergie et de l'inflammation.

Le NGF (*Nerve Growth Factor*) et la neurotrophine 3 sont essentiels à la survie des neurones sympathiques et sensoriels. Les éosinophiles humains synthétisent et libèrent des quantités significatives de ces deux médiateurs après leur activation par des stimuli tels que l'IL-5 ou des complexes immuns formés d'IgA ou d'IgG. Ces deux médiateurs peuvent donc contribuer à l'hypersensibilité neurale qui accompagne l'asthme ou les maladies allergiques. En effet, la neurotrophine favorise la libération de neuropeptides au niveau des nerfs afférents des voies respiratoires entraînant une intensification de l'activité réflexe autonome et une hyperréactivité bronchique. Le PDGF (*Platelet Derived Growth Factor*) et l'HB-EGF (*Heparin Binding Epidermal Growth Factor like growth factor*) jouent un rôle dans l'hyperplasie musculaire lisse et le dépôt de collagène qui se produit lors du développement de polypes nasaux. Ils existent tous deux sous forme d'ARNm au sein de l'éosinophile. Le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) a été trouvé sous forme de protéine et d'ARNm dans la cellule. C'est un puissant agent angiogène contribuant à la formation d'œdèmes et au remodelage des voies respiratoires au niveau du site de l'inflammation.

1.2.2.5 Médiateurs lipidiques

Les éosinophiles sont capables de générer des eicosanoïdes tels que des leucotriènes (LT), des prostaglandines (PG) et du PAF (*Platelet Activating Factor*) dérivant du métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique. Celui-ci est produit par clivage des phospholipides membranaires sous l'action de la PLA2. Ces métabolites sont formés après stimulation de la cellule par divers facteurs comme des chimioattractants, des cytokines ou des composants de la matrice extracellulaire et sont stockés dans des vésicules particulières de l'éosinophile appelées corps lipidiques ou *lipid bodies*. Ils peuvent non seulement avoir une action paracrine au niveau du site de l'inflammation où l'éosinophile est recruté mais aussi une action sur la cellule elle-même. Le métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique génère des prostaglandines sous l'action d'une cyclooxygénase. La PGG2 est produite par addition de 2 oxygènes à l'acide arachidonique et donne après réduction la PGH2. Cette voie de métabolisation génère également de la PGE2 et du thromboxane B2. L'éosinophile contient

aussi 2 lipoxygénases. La 5-lipoxygénase transforme l'acide arachidonique en 5-hydroxy-eicosatétraénoïque(5-HETE) puis en LTA₄. Ce métabolite instable est ensuite transformé en LTB₄ par la LTA₄ hydrolase ou en LTC₄ par la LTC₄ synthase. L'éosinophile produit principalement du LTC₄ qui est ensuite transporté jusqu'à la membrane plasmique puis clive au niveau extracellulaire en LTD₄ et E₄. La 15-lipoxygénase produit quant à elle essentiellement du 15-HETE. Le PAF est généré à partir des phospholipides membranaires sous l'action d'une acyltransférase. Il fait partie des principaux médiateurs lipidiques capables d'avoir sur l'éosinophile une action autocrine.

Il exerce des activités biologiques variées et notamment celle de provoquer une hyperréactivité bronchique et des œdèmes qui lui confèrent un rôle dans l'asthme bronchique.

1.2.2.6 Protéines contenues dans les granules

Tableau 1: Les protéines cationiques de l'éosinophile [49]

Protéine	Localisation	Stimuli	Effets bénéfiques	Effets délétères	Contenu cellulaire (µg/mL)
MBP	core		helminthotoxine bactéricide	cytotoxine histaminolibératrice accroît l'hyperactivité bronchique agoniste plaquettaire	9
ECP	matrice	IgA IgG	helminthotoxine bactéricide	neurotoxine histaminolibératrice activité neutralisante de l'héparine altère la fibrinolyse	5
EDN	matrice	IgE, IgG		neurotoxine	3
EPO	matrice	IgA IgE	helminthotoxine bactéricide tumoricide	Destructrice de l'épithélium respiratoire histaminolibératrice	12

L'éosinophile stocke 4 protéines basiques et de bas poids moléculaire dans ses granules cytoplasmiques : la MBP, l'ECP (*Eosinophil Cationic Protein*), l'EDN (*Eosinophil Derived Neurotoxin*) et l'EPO (*Eosinophil Peroxydase*) (tableau 1).

1.2.2.6.1 La MBP

La MBP a été nommée ainsi car elle représente plus de 50 % des protéines de granules de l'éosinophile et sa très forte teneur en arginine lui confère son importante basicité. Elle est localisée uniquement dans le coré de ces granules. Elle est capable d'activer les plaquettes, les neutrophiles, les basophiles et les mastocytes et d'entraîner la libération d'histamine par ces dernières. La MBP peut aussi agir de façon paracrine et provoquer de manière identique à

l'IgA sécrétoire la libération d'EDN par les éosinophiles. Elle possède une activité helminthotoxique et cytotoxique. Son activité cytotoxique s'explique par le fait qu'elle accroît la perméabilité membranaire *via* des interactions avec des charges de surface. En effet, sa nature fortement cationique lui permet de se fixer à des domaines anioniques présents sur les membranes des cellules cibles, ce qui entraîne la désorganisation de la bicouche lipidique. Elle possède également la capacité d'augmenter la réactivité de cellules musculaires lisses en agissant comme antagoniste endogène des récepteurs muscariniques M2.

1.2.2.6.2 L'ECP

L'ECP est une ribonucléase située dans la matrice des granules de l'éosinophile. Cette protéine est capable de neutraliser l'héparine et de perturber la fibrinolyse. Elle possède également, comme la MBP, une toxicité envers les helminthes, les bactéries et certains types cellulaires.

1.2.2.6.3 L'EDN

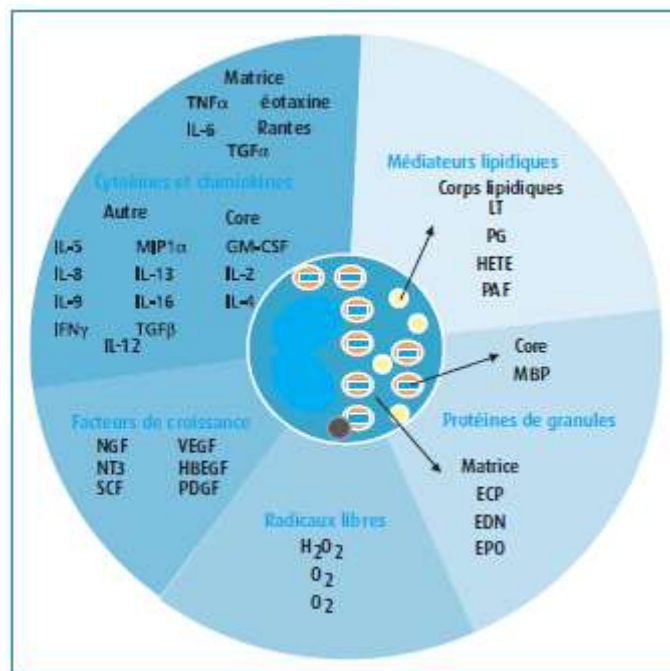
L'EDN est une puissante neurotoxine dont l'activité ribonucléase est 10 fois supérieure à celle de l'ECP. Sa neurotoxicité est notamment impliquée dans les anomalies neurologiques rencontrées chez les patients atteints de syndrome hypereosinophilique idiopathique. Cette protéine, bien que localisée dans la matrice des granules, n'est pas spécifique de l'éosinophile. En effet, elle a aussi été trouvée dans d'autres cellules telles que les basophiles et les cellules mononuclées.

1.2.2.6.4 L'EPO

L'EPO fait partie de la famille des halopéroxidases et est constituée de 2 chaînes protéiques, une chaîne lourde et une chaîne légère. Elle génère en présence de peroxyde d'hydrogène et d'halogénures ou de bromures, des acides hypohalogènes et de l'oxygène singulet capables de tuer des bactéries, des mycobactéries, certains helminthes ainsi que des cellules tumorales. L'éosinophile contient également d'autres protéines dans ses granules. Le cristal de Charcot Leyden, maintenant identifié comme la galectine 10, est un cristal à activité lysophospholipase, hexagonal, bipyramidal, forme dans le cytoplasme des éosinophiles mais également des basophiles. Il est fréquemment rencontré au niveau des sites d'inflammation causés par l'éosinophile et notamment dans l'asthme ou dans certaines infections parasitaires;

cependant sa fonction reste encore inconnue. De multiples enzymes sont aussi stockées dans les granules de l'éosinophile.

En effet, des arylsulfatases, des glucuronidases et des collagénases confèrent à l'éosinophile la capacité de lyser proteoglycanes, glycosylaminoglycanes et collagènes lui permettant ainsi de jouer un rôle dans le remodelage tissulaire.



Médiateurs intracellulaires de l'éosinophile

2. ROLES MULTIPLES DES EOSINOPHILES DANS LES TISSUS

- l'IL-5 et l'IL-13 des cellules lymphoïdes innées du groupe 2 (ILC2), qui régulent les réponses immunitaires de type 2 en produisant de grandes quantités de cytokines de type 2 avant la réponse immunitaire acquise, augmentaient le nombre d'éosinophiles et d'AAM dans l'adipose viscérale . ces éosinophiles sécrètent IL4 favorisant la différenciation des macrophages dans le phénotype AAM macrophages alternativement activés qui jouent un rôle crucial dans l'homéostasie du glucose et le développement de la graisse beige, ce qui améliore la tolérance au glucose, la réactivité à l'insuline et protège contre l'obésité.[50]
- **Voies respiratoires** :les éosinophiles activés à la fois à partir de l'antigène d'aspergillus et des modèles d'asthme à cytokine ont montré un effet protecteur contre l'infection virale respiratoire mortelle. [51]
- **Thymus**: éosinophile du microenvironnement thymique pourrait participer directement à la sélection des lymphocytes T ou aider au piégeage des cellules mortes qui échouent à la sélection négative et ont donc un rôle immuno modulateur en atteignant l'état d'équilibre.
- **Moelle osseuse et vaisseaux sanguins**: l'activation des éosinophiles BM conditionnait les expressions d'APRIL, d'IL-6, d'IL-4, d'IL-10 et de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) pour soutenir la survie à long terme des plasmocytes dans le BM. [52]
- Dans la circulation sanguine, les éosinophiles circulants et d'autres cellules myéloïdes, y compris les macrophages , produisent IL-17A, un médiateur important dans la défense de l'hôte contre la septicémie, dans un modèle de choc d'endotoxine induit par le LPS; cela suggère un rôle de défense de l'hôte de ces éosinophiles. [53]
- **Gastro intestinale et œsophage**: les éosinophiles contribuent à l'homéostasie immunitaire intestinale à l'état d'équilibre. [54]
Les éosinophiles murins soutiennent le changement de classe d'IgA, maintiennent les sécrétions de mucus intestinal, alternent dans le microbiote intestinal commensal et l'induction de la tolérance orale, et favorisent le développement des patches de Peyer. [55]
- **Glande mammaire et utérus** :les éosinophiles favorisent le maintien de l'endomètre et protègent contre les lésions endométriales induites par chlamydia. [56] participent aussi dans le remodelage tissulaire dans l'endométriose humaine. [57]

la collaboration entre les éosinophiles régulés par l'eotaxine et les macrophages régulés par le facteur 1 de stimulation des colonies influençait la formation des bourgeons terminaux et la morphogenèse de ramification, entraînant la promotion de la croissance canalaire. [58]

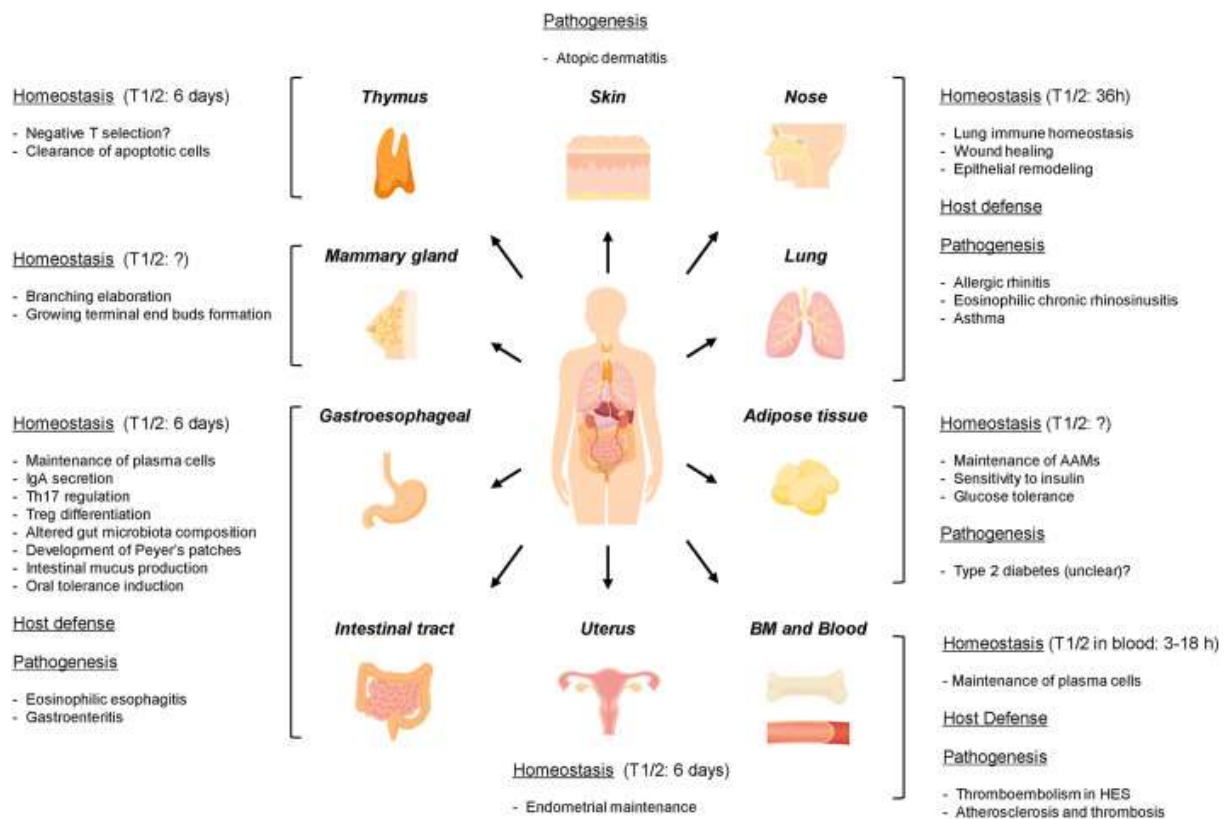


Figure 16: Vue d'ensemble schématique de la fonction multiple des éosinophiles dans le tissu de l'organe individuel. [59]

3. DIAGNOSTIQUE DE L'HYPEREOSINOPHILIES :

3.1 Cadre général :

Les fonctions de remodelage ; réparation des tissus ; pathogenèse de la maladie; immunité innée sont effectuées par les éosinophiles ; granulocytes à différenciation terminale [60]. Le taux d'éosinophiles dans la circulation périphérique est étroitement régulé, les éosinophiles ne représentant qu'une petite minorité (généralement <5 à 6%) de la population de leucocytes en circulation. Bien qu'ils soient couramment évalués dans le sang périphérique, les éosinophiles sont principalement des cellules tissulaires [61]. Dans des conditions physiologique, la grande majorité des éosinophiles quittent la circulation et migrent vers des tissus spécifiques où ils peuvent résider pendant plusieurs semaines. Le tractus gastro-intestinal sert de plus grand réservoir de tissu pour les éosinophiles, où ces cellules sont normalement présentes dans le tissu muqueux de l'estomac au gros intestin [62]. L'éosinophilie, dénotée par une augmentation du nombre absolu d'éosinophiles (AEC) dans le sang, peut être provoquée par un certain nombre d'états pathologiques importants chez les enfants et reflète l'équilibre entre la production d'éosinophiles dans la moelle osseuse, le trafic de la moelle osseuse vers les tissus et les éosinophiles l'apoptose. Une éosinophilie transitoire est observée relativement fréquemment dans la population pédiatrique et est généralement cliniquement insignifiante. Cependant, les patients atteints d'éosinophilie chronique (persistante) peuvent avoir un spectre de conséquences cliniques, allant de troubles relativement bénins à des états pathologiques associés à un dysfonctionnement important des organes terminaux et à des séquelles potentiellement mortelles. La définition de la pathologie sous-jacente propageant l'éosinophilie est une première étape essentielle dans la prise en charge de l'hypéréosinophilie pédiatrique (HE) afin d'adapter une stratégie de prise en charge appropriée.

3.2 Terminologie:

L'AEC représente la fréquence des éosinophiles circulants dans le sang périphérique (en cellules par microlitre [cellules / microL]). Les taux d'éosinophiles dans le sang périphérique varient selon l'âge, avec des seuils supérieurs plus élevés observés chez les nourrissons et les tout-petits par rapport aux adolescents et aux adultes[63]. Cependant, pour la plupart des

enfants de plus de 2 ans, une valeur AEC > 700 cellules / microL est considérée comme anormalement élevée. La gravité de l'éosinophilie a été arbitrairement classée en légère (AEC de la limite supérieure de la normale à 1 500 cellules / microL), modérée (AEC 1 500 à 5 000 cellules / microL) et sévère (AEC > 5 000 cellules / microL)[64]. L'éosinophilie peut être transitoire, épisodique ou persistante (chronique). Le terme HE a été réservé aux patients présentant une éosinophilie sanguine persistante modérée à sévère, définie comme une AEC sanguine ≥ 1500 cellules / microL obtenue à au moins 2 occasions distinctes (intervalle ≥ 1 mois) ou une éosinophilie tissulaire marquée. L'EH tissulaire peut être définie comme un pourcentage d'éosinophiles qui dépasse 20% de toutes les cellules nucléées dans la moelle osseuse ou une infiltration tissulaire jugée étendue par un anatomo- pathologiste[65]. Dans les situations où les éosinophiles ne sont pas directement observés dans le tissu, la présence histologique d'un dépôt extracellulaire de protéines granulaires dérivées d'éosinophiles (par exemple, protéine basique majeure, peroxydase éosinophile ou neurotoxine dérivée d'éosinophiles) dans le tissu peut également être utilisée comme marqueurs de substitution de éosinophilie tissulaire [66].

3.3 Causes de l'hyper éosinophilie chez les enfants :

L'EH pédiatrique peut être associée à une variété d'étiologies sous-jacentes qui peuvent être séparées de manière pragmatique en deux catégories principales (HE primaire et secondaire) en fonction des mécanismes sous-jacents conduisant l'expansion des éosinophiles.

3.3.1 HE primaire (clonal):

L'EH primaire résulte d'anomalies dans le compartiment de la moelle osseuse qui propagent l'expansion d'un clone d'éosinophiles. Dans ces troubles, les éosinophiles représentent le type cellulaire prédominant impliqué ou l'une des nombreuses lignées cellulaires proliférantes. Les principales causes de l'EH comprennent les néoplasmes myéloïdes et à cellules souches, regroupés collectivement dans la catégorie des HE / HES myéloprolifératifs (M-HE ou M-HES) [67]. Ce groupe de troubles comprend à la fois les néoplasmes myéloprolifératifs éosinophiles définitifs et présumés, y compris les néoplasmes hématopoïétiques avec éosinophilie résultant de gènes de fusion ou de mutations conduisant à

l'activation constitutive des récepteurs oncogènes de la tyrosine kinase tels que PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1, la leucémie myéloïde leucémie cellulaire, syndromes myélodysplasiques et mastocytose systémique. Les principales causes d'EH représentent une minorité de cas d'EH pédiatriques [68].

3.3.2 *HE secondaire (réactif):*

L'EH réactive secondaire d'états pathologiques qui entraînent l'expansion polyclonale des éosinophiles, généralement par le biais de la production accrue de cytokines telles que l'IL-3, l'IL-5 et le GM-CSF qui favorisent une production et une survie accrues d'éosinophiles[69]. La plupart des cas d'EH pédiatrique ont une étiologie secondaire sous-jacente.

3.3.2.1 *Infection*

Les réponses immunologiques normales à certains agents pathogènes infectieux restent parmi les étiologies les plus répondues de l'EH secondaire chez les enfants dans le monde.

- **les infections helminthiques** (strongyloïdose, schistosomiase, ankylostome, filariose, ascaridiose, toxocariose et trichinose) :sont à l'origine d'une éosinophilie prononcée au début de l'infection lorsque les larves migrent à travers les tissus[70]. Certains parasites sont endémiques dans le monde et doivent être pris en compte chez tous les enfants atteints d'éosinophilie, quels que soient leurs antécédents de voyage ou d'exposition. Par exemple, *Strongyloides stercoralis* est endémique dans les régions à climat chaud et humide (y compris le sud-est des États-Unis) et peut pénétrer directement la peau au contact du sol ou de l'eau contaminée par des excréments humains[71]. Ce parasite peut avoir une longue période de latence de plusieurs années entre l'exposition initiale et le développement des symptômes, de sorte que le clinicien peut facilement passer à côté s'il ne teste pas systématiquement cette infection [72]. *Toxocara canis* et *cati* (les causes étiologiques des larves viscérales migrants) sont également endémiques dans le monde entier et peuvent être ingérées dans le sol ou les aliments contaminés par les excréments de chiens ou de chats [73]. La toxocarose affecte de manière disproportionnée la population pédiatrique, en particulier les enfants en bas âge étant donné leurs habitudes d'ingestion insalubres [74]. Ce parasite doit être envisagé chez tout jeune enfant atteint

d'EH, en particulier si l'enfant a des antécédents de pica, car ces enfants courent un risque accru d'ingérer du sol contaminé [75].

- **Les infections non helminthique:** peuvent également déclencher l'EH dans la population pédiatrique. L'infection par les acariens de la gale doit être envisagée chez les enfants qui présentent une éruption cutanée prurigineuse concomitante [76]. Les étiologies fongiques, y compris aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA), qui peut être vu chez les enfants atteints d'une maladie pulmonaire chronique (asthme, la fibrose kystique), et la diffusion des infections COCCIDIOÏDOMYCOSE et histoplasmoses peuvent déclencher HE[77]. Enfin, le VIH est une cause rare d'EH dans la population pédiatrique et doit être envisagé chez les patients présentant une HE inexplicée et des facteurs de risque. Notamment, les parasites protozoaires qui affectent souvent la population pédiatrique (*Giardia*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba*) ne produisent généralement pas d'EH périphérique[78].

D'un point de vue pratique, il reste important de reconnaître cliniquement que les manifestations de l'éosinophilie aux organes terminaux peuvent ne pas se manifester lorsque l'EH est détectée pour la première fois, certaines personnes développant des signes de dysfonctionnement des organes des années après la première apparition de l'EE [79].

3.3.2.2 Troubles immunitaires:

La maladie atopique (eczéma, rhinite allergique, asthme) est une cause fréquente d'éosinophilie légère à modérée dans la population pédiatrique et une minorité de ces patients peut répondre aux critères de l'EH. Cependant, la présence d'une éosinophilie sévère et persistante (c.-à-d. Éosinophiles > 5 000 / microL) est peu probable secondaire à l'atopie et devrait inciter à une évaluation supplémentaire pour une autre étiologie. Surtout, plusieurs syndromes d'immunodéficience (transducteur de signal et activateur de déficit de transcription 3 [STAT3], déficitaire de déficit en cytokinèse 8 [DOCK8], déficit en lipopolysaccharide-responsive-beige-like-anchor [LRBA], syndrome Wiskott-Aldrich [WAS], dysrégulation immunitaire, polyendocrinopathie, entéropathie, syndrome lié à l'X [IPEX]) présents dans l'enfance avec atopie, élévation des IgE et éosinophilie du sang périphérique [80]. Par conséquent, un historique complet des infections (en mettant l'accent sur la fréquence et

l'étiologie des infections) doit être obtenu chez tout patient pédiatrique avec HE et atopie. D'autres déficits immunitaires qui peuvent présenter une HE dans la population pédiatrique comprennent le syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS) et le syndrome d'Omenn associé à une immunodéficience combinée sévère[81].

3.3.2.3 Hypersensibilité aux médicaments :

les médicaments le plus souvent impliqués comme causes d'hyperéosinophilie sont comme suit :

- antibiotiques : pénicillines, les céphalosporines et la vancomycine
- antiépileptiques
- les médicaments sur ordonnance ou en vente libre
- les remèdes à base de plantes ou les compléments alimentaires peuvent être un déclencheur [82].

NB: la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) est une réaction d'hypersensibilité systémique potentiellement mortelle associée à une HE périphérique qui se manifeste généralement après une période de latence de 2 à 8 semaines entre l'exposition au médicament et les manifestations cliniques (fièvre, malaise, lymphadénopathie, élévation des enzymes hépatiques et éruption cutanée morbilliforme pouvant évoluer vers une dermatite exfoliative) [83].

3.3.2.4 Problèmes gastro-intestinaux:

L'œsophagite à éosinophiles (EoE) est également une cause fréquente d'EH dans le groupe d'âge pédiatrique. Ce diagnostic peut souvent être manqué si une histoire appropriée n'est pas obtenue. Les principaux symptômes de l'EoE varient avec l'âge, les patients plus jeunes présentant des difficultés d'alimentation, des vomissements fréquents, un refus de manger / une alimentation sélective et un retard de croissance [84]. À mesure que ces enfants vieillissent, les plaintes de douleurs abdominales et de dysphagie augmentent et les adolescents peuvent développer des impactions alimentaires. D'autres troubles éosinophiles gastro-intestinaux primaires (maladie gastro-intestinale éosinophile) peuvent également

provoquer une HE chez les enfants, bien que ces troubles soient moins fréquents que l'EoE. De plus, une maladie inflammatoire de l'intestin peut être associée à une éosinophilie périphérique.

3.3.2.5 Néoplasmes

Le variant lymphocytaire HE / HES (L-HE ou L-HES) est une catégorie de troubles caractérisés par une population lymphocytaire clonale ou aberrante qui produit des cytokines qui propagent la production et la survie des éosinophiles [85]. Cette catégorie comprend les néoplasmes lymphoïdes, dont certains sont plus fréquents chez les enfants (ex. Leucémie lymphoblastique aiguë pré-lymphocytaire B [LAL]). LAL peut présenter une HE chez les enfants, dans certains cas des mois avant que la malignité sous-jacente ne soit détectée [86]. Dans ces situations, les éosinophiles ne font pas partie du clone néoplasique et représentent une réponse secondaire à la malignité.

3.3.2.6 Troubles auto-immunes:

- la granulomatose éosinophile avec polyangéite: vascularite rare potentiellement mortelle responsable d'éosinophilie périphérique associées à une rhinite allergique et à l'asthme cette maladie touche le plus souvent les poumons et la peau
- le lupus érythémateux disséminé
- la dermatomyosite
- l'arthrite inflammatoire.

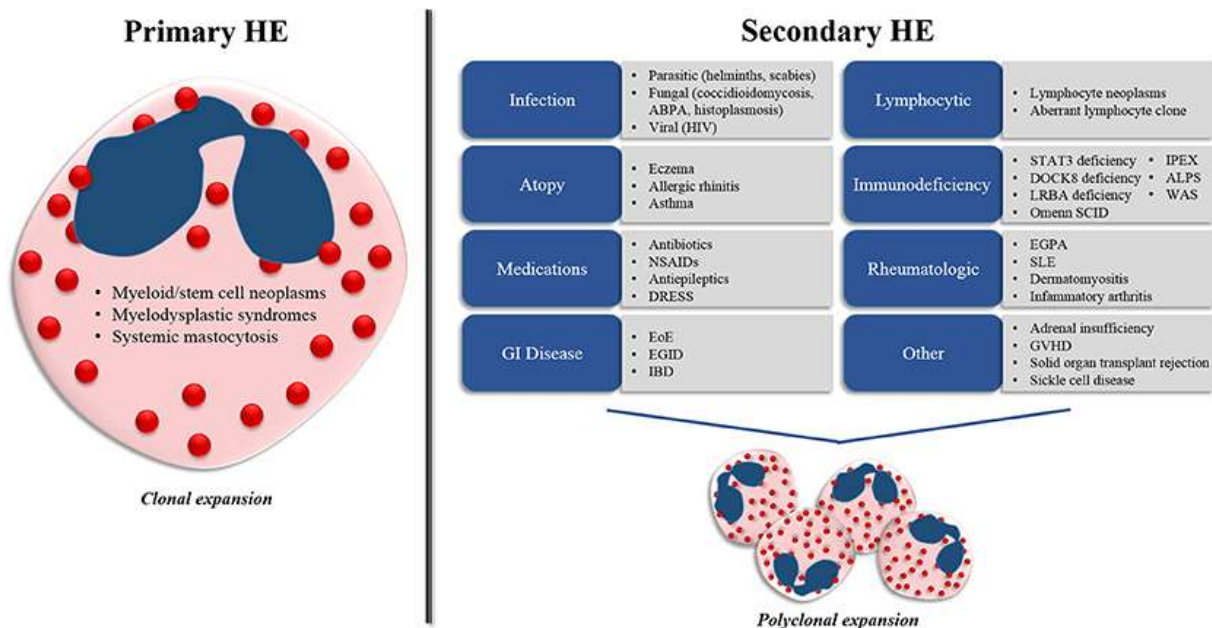


Figure 17: Diagnostic étiologique de l'hyperéosinophilie (HE) chez les enfants [87]

3.4 Evaluation clinique

Faire la part entre une hyperéosinophilie clonale et hyperéosinophilie réactive est une étape importante dans la prise en charge de l'hyperéosinophilie pédiatrique, car un traitement efficace dépend de savoir s'il faut cibler les éosinophiles eux-mêmes ou une condition secondaire qui entraîne la production d'éosinophiles. Compte tenu du nombre important d'étiologies d'hyperéosinophilie pédiatrique, une approche diagnostic systématique est nécessaire.

L'étape la plus importante de l'évaluation initiale d'un enfant qui se présente avec une hyperéosinophilie est d'évaluer la présence et le degré des signes cliniques de la maladie, y compris les signes d'implication des tissus / Organes. L'urgence de l'évaluation dépend de l'acuité des signes de la maladie, du type de tissu / organe affecté et du degré de dysfonctionnement de l'organe.

3.4.1 Histoire de la maladie

Tous les enfants atteints d'hyperéosinophilie doivent subir une analyse approfondie :

- Antécédents médicaux : infections récurrentes, atopie, maladies inflammatoires de l'intestin, antécédents de malignité ou le retard de croissance.
- L'exposition alimentaire : Ingestion de viande crue ou insuffisamment cuite, en particulier la viande de gibier sauvage qui peut augmenter le risque de trichinose, ingestion de fruits, légumes ou de terre (enfant atteint de pica) éventuellement contaminé par des excréments de chien ou de chat peut être un facteur de risque de toxocariose.
- Antécédents de voyage : endémie parasitaire
- l'exposition aux médicaments
- Signes cliniques pouvant identifier l'atteinte spécifique d'un organe : fièvre, perte de poids, fatigue, éruptions cutanées, congestion nasale, respiration sifflante, toux, dyspnée, douleurs thoraciques, dysphagie, vomissements, perte d'appétit, douleurs abdominales, diarrhée et arthralgies / myalgies.

N.B : L'hyperéosinophilie chronique en l'absence de signes est rassurante et suggère que l'évaluation peut être effectuée d'une manière moins urgente.

3.4.2 Test de diagnostique

- Formule sanguine complète pour évaluer les anomalies dans les autres lignées de cellules sanguines
- Frottis sanguin pour chercher des blastes
- LDH
- Acide urique
- Ponction, biopsie médullaire
- Fonction hépatique
- Fonction rénale
- Troponine dont le taux augmenté incite à faire d'autres examens complémentaires tels que échographie trans thoracique, ECG...
- Vitamine B12 comme marqueur de dépistage des néoplasmes myéloprolifératifs et du syndrome lymphoprolifératif auto-immun.
- Examen parasitologique des selles, sérologies parasitaires

➤ Dépistage du VIH.

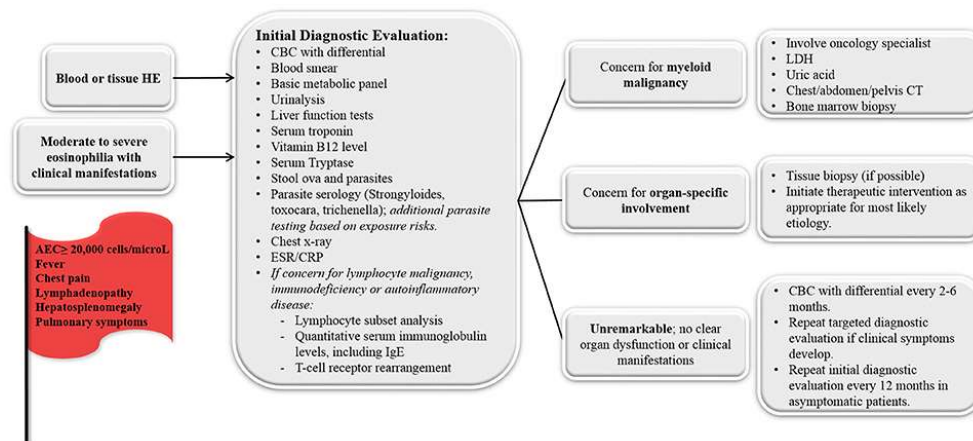


Figure 18: Approche diagnostique pour l'enfant qui présente une HE [88]

3.5 Les syndromes hyperéosinophiliques primitifs

3.5.1 Définition

La définition du syndrome éosinophilique (SHE) a évolué depuis sa première description par Chusid [89] en 1975. Celui-ci avait défini le SHE primitif par une hyperéosinophilie de plus de 1,5 G/L, depuis plus de 6 mois, sans cause d'hyperéosinophilie secondaire trouvée et avec des atteintes d'organes secondaires à l'hyperéosinophilie. Les étapes clés dans le démantèlement du « syndrome de Chusid » ont été l'identification dès les années 70 d'un sous-groupe de patients au phénotype évocateur de syndrome myéloprolifératif (splénomégalie, élévation de la vitamine B12, corticorésistance), et la mise en évidence en 2003, grâce aux progrès de la biologie moléculaire, du principal mécanisme oncogénique en cause : le transcrite de fusion sur le chromosome 4, à activité tyrosine kinase FIP1L1-PDGFR α , dit F/P. Entre-temps, les progrès de l'immuno-hématologie des années 90 (cytométrie en flux) faisaient découvrir une population T aberrante circulante CD3-CD4+ caractéristique du SHE lymphoïde. Cinquante ans après Chusid, nos connaissances sur le SHE ont donc largement progressé et sa définition même a évolué. La notion de durée d'évolution supérieure à 6 mois a notamment été revue en raison de l'amélioration des moyens diagnostiques permettant déposer un diagnostic plus précocement.

et d'éviter des dommages tissulaires secondaires à l'hyperéosinophilie. La conférence de consensus de 2011 (ICOG-EO) définit le SHE comme suit :

- un taux d'éosinophile $\geq 1,5$ G/L à deux reprises (à 1 mois d'intervalle) et/ou ou une hyperéosinophilie tissulaire (> 20 % d'éosinophiles à la biopsie ostéomédullaire, infiltrat tissulaire par les polynucléaires éosinophiles important, intense et marqué d'après l'avis du pathologiste) ;
- une atteinte ou une dysfonction d'un ou plusieurs organes, liées à cette hyperéosinophilie ;
- l'exclusion d'une autre cause. En l'absence d'atteinte d'organe, on parlera d'hyperéosinophilie de signification indéterminée et non de SHE. On peut donc parler de SHE au sens large dès lorsqu'une hyperéosinophilie s'accompagne de manifestations cliniques d'éosinotoxicité tissulaire (cutanée, respiratoire, cardiaque, . . .), y compris en cas de maladie définie sous-jacente (lymphome ou cancer par exemple). Ceci a le mérite de souligner la gravité potentielle de ces situations, toutes causes confondues. Les tableaux graves de SHE secondaires nécessitent en effet parfois des traitements symptomatiques visant à contrôler les manifestations d'éosinotoxicité avant même l'obtention d'une preuve étiologique (corticothérapie, traitement antiagrégant ou anticoagulant. . .). La prise en charge d'un SHE d'origine inconnue comporte donc 4 étapes intriquées : évaluer la gravité, contrôler si nécessaire les manifestations d'éosinotoxicité, guider l'enquête étiologique, mettre en place un traitement spécifique. En 2011, cette conférence de consensus distingue différents sous-types d'HE ou SHE (si atteinte d'organe) au sens large :
- HE/SHE clonal ou néoplasique, lié à une prolifération clonale d'éosinophiles, autrement dit un syndrome myéloprolifératif. Ce sous-type de SHE est aussi appelé myéloïde ;
- HE/SHE réactionnel, où l'hyperéosinophilie n'est pas liée à une maladie primitive de l'éosinophile, mais accompagne une entité définie ;

- SHE idiopathiques, en l'absence de critères de myéloprolifération ou de cause de SHE réactionnel. En l'absence de symptômes d'éosinotoxicité, on parlera d'HE de signification indéterminée ;
- HE familiale

3.5.2 *Classification:*

3.5.2.1 *SHE myéloïde*

Également appelé SHE clonal, le SHE myéloïde est dû à une hyperproduction d'éosinophiles clonaux au sein de la moelle osseuse. Le diagnostic est suspecté devant la présence d'une augmentation de la vitamine B12, de la tryptase, des LDH et d'une splénomégalie, d'une autre anomalie de l'hémogramme (myélémie, cytopénie, thrombocytose, polyglobulie...), d'une corticorésistance, d'ulcérations muqueuses [90]. La majorité des patients est de sexe masculin.

La mutation fréquemment mise en évidence est une délétion interstitielle sur le chromosome 4, de l(4)(q12q12) conduisant à la délétion du gène CHIC2 et à la constitution d'un gène de fusion codant pour FIP1L1-PDGFR α (Fip1-like 1-platelet-derived growth factor receptor α), protéine tyrosine kinase active. Les examens permettant d'affirmer ce diagnostic sont le caryotype médullaire avec recherche de délétion du gène CHIC2 par FISH (Fluorescent In Situ Hybridization,) ou la recherche de transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR α par RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) sur le sang ou la moelle.

D'autres réarrangements, dont BCR-ALB, et mutations, notamment des gènes PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, JAK2V617F peuvent être en cause, leur recherche spécifique se fait par PCR. Cette forme de SHE est marquée par une excellente réponse à l'imatinib, inhibiteur de tyrosine kinase.

3.5.2.2 *SHE lymphoïde*

Le SHE lymphoïde ou « réactionnel » semble être en rapport avec une surproduction d'IL-5 par un clone T circulant de profil cytokinique Th2 [91]. Ce diagnostic est suspecté devant une corticosensibilité. Il est posé par la mise en évidence d'une population lymphocytaire T aberrante en cytométrie de flux. Les lymphocytes T CD3-CD4+, CD3+CD4-

CD8-TCR $\alpha\beta$ et CD3+CD4+CD7- sont les populations sécrétrices les plus fréquentes, il en existe d'autres qui ne sont pas cherchées sur les examens de « routine ».

3.5.3 Présentation clinique

Quasiment tous les organes peuvent être atteints dans le SHE. Dans une série de 188 patients, les manifestations cliniques au diagnostic étaient :

- dermatologiques (37%): prurit, lésions eczématiformes, angioedème, urticaire, érosions muqueuses, lésions bulleuses...
- pulmonaires (25%): asthme, toux, rhinite et/ou sinusite, dyspnée, infiltrats pulmonaires, épanchement pleural...
- digestives (14%): douleurs abdominales, vomissements, diarrhées
- rhumatologiques (7%): arthralgies, myalgies, arthrite
- cardiaque (5%): insuffisance cardiaque congestive, valvulopathie, cardiomyopathie, épanchement péricardique, myocardite 10
- neurologique (5%): paresthésies, troubles visuels, AVC ischémique, vertiges
- hématologiques - vasculaires (3%): thrombose veineuse profonde ou superficielle, anémie, embolie artérielle.....
- signes généraux (5%): fièvre, perte de poids, asthénie, sueurs nocturnes.

Les manifestations les plus fréquentes pendant le suivi étaient cutanées (69%), pulmonaires (44%), gastro-intestinales (38%). Une atteinte cardiaque (hors manifestations associées à hypertension, athérosclérose, rhumatisme articulaire aigu) était présente dans 20% des cas.

3.5.4 Pronostic

Une étude de 40 patients publiée en 1989 a montré un taux de survie à 5 ans d'environ 80%.

A partir d'une série de 247 patients atteints de SHE, Podjasek et Butterfield [92] ont analysé les causes de 23 décès survenus sur 19 ans de suivi : la cause de décès a été identifiée chez 15 patients (65%), et attribuée à une atteinte cardiaque (troubles de la conduction, myocardite à éosinophiles, cardiomyopathie, mort subite) (33%), une infection (20%), un cancer (20%), une complication thromboembolique (13%) ou vasculaire (13%). Un taux

moyen d'éosinophiles élevé (15,1 G/L) ainsi qu'une atteinte multi-organe (78% des patients sur 23 avaient au moins deux organes atteints) ont été notés chez ces patients décédés. Ils ont également effectué une revue de la littérature, à partir de 23 cas avec décès reportés, mettant en évidence une cause cardiaque (43%), neurologique (33%), infectieuse (19%), ou autre (5%).

3.5.5 Principes de prise en charge

Le bilan cardiologique initial doit être exhaustif (examen clinique, ECG, troponine, ETT et IRM cardiaque) à la recherche d'une atteinte asymptomatique justifiant le traitement et une surveillance adaptée. La fréquence de l'atteinte cardiaque lors des hyperéosinophilies chroniques justifie un bilan systématique annuel. Il est nécessaire d'informer le patient des principaux signes cliniques (digestifs, dermatologiques, pulmonaires...) devant l'amener à consulter. Le SHE peut entraîner des complications graves, avec parfois un risque vital, notamment par atteinte cardiaque, thromboembolique ou neurologique. En cas d'atteinte sévère avec risque vital, il est recommandé d'utiliser une corticothérapie intraveineuse à forte dose, associée à un traitement empirique par ivermectine en cas de suspicion d'exposition à *Strongyloides stercoralis* (prévention du risque d'anguillulose maligne) [93]. En dehors des situations d'urgence, il faut distinguer la prise en charge des SHE myéloïdes du reste des SHE.

3.5.6 Prise en charge du SHE myéloïde

L'imatinib est très efficace sur les SHE avec transcrite de fusion FIP1L1-PDGFR α : l'éosinophilie disparaît en quelques jours à semaines, le transcrite dans les 3 à 6 mois. Une augmentation de la dose peut être envisagée si la réponse au traitement est insuffisante et en l'absence d'effets indésirables. L'hydroxyurée peut également être envisagée en cas de résistance à l'imatinib.

3.5.7 Prise en charge des SHE lymphoïde et idiopathique

Le traitement dépend de la gravité du tableau clinique, il doit être adapté aux symptômes et non au taux d'éosinophiles sanguin. Ainsi l'hyperéosinophilie sans symptôme ni atteinte d'organe relève d'une surveillance simple [94].

Le bilan initial (TDM cervico-thoraco-abdominopelvien et TEP scan) et le suivi (examens des aires ganglionnaires et de l'hémogramme) doivent rechercher des arguments pour un lymphome T, notamment de type angio-immunoblastique, qui peut survenir au cours du suivi.

En première intention, on peut utiliser :

- Antihistaminiques à visée symptomatique
- Dermocorticoïdes, photothérapie en cas d'atteinte cutanée
- Fluticasone topique (avalée) dans l'œsophagite à éosinophiles
- Corticothérapie en cures courtes 0,5-1 mg/kg/j en cas de symptômes épisodiques
- Corticothérapie au long cours 1 mg/kg/j en traitement d'attaque en cas de manifestations graves et/ou chroniques invalidantes

Les traitements d'épargne cortisonique peuvent être l'interféron alpha-pegylé, la ciclosporine, l'hydroxyurée. Il y a peu de données dans la littérature mais le cyclophosphamide, le méthotrexate ou l'azathioprine ne semble pas avoir d'efficacité notable.

Le mepolizumab est un anticorps monoclonal humanisée type IgG inhibant la liaison de l'IL-5 au récepteur de l'IL-5 présent sur les éosinophiles, ayant l'AMM depuis 2016 pour le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles. Il peut être utilisé en troisième intention ou dans les formes menaçantes par inclusion dans un essai randomisé ou par le biais d'une ATU, après avis d'expert et idéalement discussion en RCP nationale. Le mepolizumab est efficace et bien toléré au long cours, l'un de ses principaux avantages est la réduction des comorbidités associées à la corticothérapie.

NB : Le Tableau [95] ci-dessous regroupe les manifestations cutanéomuqueuses décrites dans le syndrome hyperéosinophilique

Angiooedème
Bulles
Cellulite à éosinophiles
Dermographisme
Eczéma
Erosions
Erythème annulaire centrifuge
Erythrodermie
Excoriations
Hémorragies sous-unguéales en flammèche, hémorragies du repli péri-
unguéal
Livedo réticulais
Macules Nécrose
Nodules
Papules
Papulose lymphomatoïde
Pétéchies
Phénomène de Raynaud
Plaques
Prurit
Prurit aquagénique
Purpura
Ulcérations muqueuses (orales et/ou génitales)
Ulcères
Ulcères et nécrose digitaux
Urticaire
Vascularité urticarienne



DEUXIEME PARTIE

1. DERMATOSES EOSINOPHILIQUES

Les dermatoses éosinophiliques (DE) ont comme point commun l'implication de polynucléaires éosinophiles (PE) dans le déterminisme des lésions histologiques. On réserve habituellement le terme de DE aux affections inflammatoires où les PE occupent un pourcentage significatif des cellules présentes dans l'infiltrat. et donc on déduit que les lésions suivantes Seront exclues de ce cadre à savoir :

- les piqûres d'insectes
- les eczémas
- les histiocytoses langerhansiennes
- certaines maladies bulleuses auto-immunes telle la pemphigoïde bulleuse,
- la gale,
- les urticaires
- les toxidermies médicamenteuses.

Remarque : La présence de PE dans les lésions est parfois assez difficile à mettre en évidence et doit alors être identifiée par l'emploi de colorations particulières (Harris- Schoor).

1.1 Physiopathologie générale des dermatoses à éosinophiles:

Le polynucléaire éosinophile est une cellule issue de la granulopoïèse médullaire à partir d'un précurseur granulocytaire totipotent sous la dépendance de facteurs de croissance tels le G-CSF et le GM-CSF et surtout l'IL-5 libérée par des lymphocytes T CD4⁺ TH2. Le système d'« adressage » permet au PE de passer dans le sang puis dans les tissu et se localiser surtout sur les zones « frontières » exceptée la peau où sa présence est rare dans les conditions normales.

Sa durée de vie sanguine est d'environ 8 à 12 jours. Il subit une apoptose terminale surtout liée au système Fas/FasL. Il s'agit d'une cellule au noyau bilobé et au cytoplasme éosinophile très riche en granules sécrétoires ; les organites sont très développés, ce qui témoigne d'un métabolisme actif, notamment l'appareil de Golgi. Le PE peut produire et sécréter de nombreuses molécules responsables de son activité physiologique mais aussi des lésions tissulaires et qui sont:

- protéine basique majeure,
- protéine éosinophile cationique,
- enzymes variés (peroxydase, protéases, métalloprotéinases),
- *Stem Cell Factor* (ligand de c-kit),
- NGF (*nerve growth factor*),
- neurotoxine dérivée des éosinophiles,
- des facteurs de croissance : FGF-2, TGF- β , VEGF, β -FGF, PDGF
- des cytokines pro-inflammatoires ou angiogéniques (IL-8, IL-6, GM-CSF).

Ces médiateurs permettent une relation cellulaire cruciale avec les mastocytes (boucle d'activation réciproque), les cellules endothéliales (action proangiogène) et les fibroblastes (effet profibrosant). Les fonctions physiologiques majeures du PE font intervenir ses capacités de phagocytose mais aussi et surtout la libération du contenu des granules sécrétoires à l'origine d'une cytotoxicité directe et indirecte par le déclenchement d'une réaction immunitaire peu spécifique : action anti-infectieuse (parasites +++) en synergie avec les IgE, réactions d'hypersensibilité immédiate ou de type III et défense antitumorale.

Ces médiateurs sont également à l'origine de la grande majorité des lésions tissulaires induites par les PE : cytotoxicité directe de contact (PBM, PEC, neurotoxine, enzymes lytiques), inflammation peu spécifique (PG, leucotriènes), attraction de PNN et microthromboses, activation de l'angiogenèse et de la synthèse de collagène (action profibrosante), activation réciproque avec les mastocytes avec libérations des médiateurs mastocytaires qui entraînent à leur tour des conséquences tissulaires.

1.2 Principales dermatoses éosinophiliques

1.2.1 Érythème toxique du nouveau-né [96]:

L'érythème toxique a été décrit initialement par Bartholomaeus Metlinger en 1472. C'est l'éruption néonatale la plus fréquente dans la majorité des cas survient au cours de la première semaine de vie entre la 24e et 72e heure mais peut être présent dès la naissance, parfois (jusqu'à la troisième semaine) ; ce sont les formes tardives.

Il s'observe chez la moitié des nouveau-nés à terme environ sans prédilection du sexe.

1.2.1.1 Diagnostic positif

1.2.1.1.1 La clinique : le diagnostic est essentiellement clinique

Erythème plus ou moins diffus (*Figure 19-20*):

- la face
- tronc
- racines des membres
- sauf le cuir chevelu les paumes et les plantes

on peut noter la présence des pustules aseptiques épaisses et jaunâtres facilement identifiables dont le frottis montre: un infiltrat riche en éosinophiles.



Figure 19: Lésions pustuleuses sur le versant cutané et muqueux [97]



Figure 20: Éruption généralisée faite de pustules non folliculaires [98],

1.2.1.1.2 histologie

Présence de pustules infrafolliculaires ou sous-cornée, riches en polynucléaires éosinophiles et un infiltrat dermique riche en éosinophiles prédominant autour des annexes pilosébacées.

1.2.1.2 L'évolution :

L'éruption cutanée est transitoire et guérit spontanément au bout de deux à trois jours, les rechutes sont rares mais ont été notées jusqu'après la fin du premier mois.

1.2.1.3 Diagnostics différentiels

- Devant cette éruption il faut systématiquement évoquer certains diagnostics qui peuvent être potentiellement graves en l'occurrence les étiologies infectieuses :
 - bactériennes (listériose, staphylococcies, streptocoque B, Hemophilus, pseudomonas),
 - virales (herpes, varicelle)
 - mycosiques.

D'où l'intérêt des prélèvements bactériologiques, la recherche de virus, d'antigènes viraux et d'anticorps spécifiques au moindre doute. L'origine candidosique peut être mise en évidence par un examen mycologique du contenu de pustule ainsi que la notion de candidose chez la mère.

- L'acropustulose sera évoquée devant des localisations inhabituelles et une évolution traînante ou récidivante.
- L'incontinentia pigmenti peut s'accompagner de lésions pustuleuses au premier stade de l'atteinte cutanée mais elles ne sont pas profuses et elles ont une disposition linéaire suivant les lignes de Blaschko.
- Enfin d'autres pustuloses néonatales transitoires peuvent entrer dans le cadre d'une miliaire ou une simple acné néonatale

1.2.1.4 Traitement :

Aucun traitement n'est préconisé

1.2.2 Syndrome de Wells chez l'enfant[99]

Le syndrome de Wells, cellulite à éosinophiles, est une dermatose inflammatoire rare peu décrite chez l'enfant et de physiopathologie mal élucidée.

1.2.2.1 Diagnostic positif

1.2.2.1.1 Le terrain :

- L'âge : médian de début des lésions était de 5 ans (13 mois à 9 ans).
- Terrain atopique :
 - dermatite atopique
 - allergies alimentaires
 - allergie aux protéines de lait de vache
 - bronchiolite
 - asthme

Qui peut être à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité à polynucléaires éosinophiles.

Remarque : Peu ou pas de syndromes de Wells post-médicamenteux ont été rapportés chez l'enfant (pénicilline, thiomersal), à la différence de l'adulte. Aucune association à des pathologies cancéreuse, dysimmunitaire ou inflammatoire n'a été rapportée chez l'enfant.

1.2.2.1.2 Facteurs déclenchant :

- Facteurs déclenchant infectieux :
 - oreillons
 - érysipèle
 - Parvovirus
 - molluscum contagiosum
 - varicelle
- Facteurs déclenchant immunostimulants :
 - vaccination
 - piqûres d'arthropodes

1.2.2.1.3 L'éruption

Connue par son caractère polymorphe (*figure 21-22-23*) :

- l'aspect de cellulite décrite par Wells avec ou sans lésions vésiculo-bulleuses,
- les placards urticariens profonds ou superficiels, fixes.

Par ailleurs, de rare cas de nodules multiples sur le cuir chevelu chez une fille de 5 ans a été décrit par Lindskov et al. ainsi qu'un cas original avec un aspect cellulitique et ecchymotique des chevilles sans épanchement articulaire mais avec impotence fonctionnelle chez un enfant de 20 mois.

1.2.2.1.4 Topographie

La topographie est ubiquitaire, allant de formes localisées à des formes généralisées, certains patients passant d'une forme localisée à une forme généralisée. Par ordre décroissant, les sites les plus fréquemment touchés sont les extrémités inférieures puis supérieures, le tronc, la face, le cou et le cuir chevelu.

1.2.2.1.5 Les signes fonctionnels :

- Le prurit, principal signe fonctionnel, parfois majeur et qui peut être un élément d'orientation devant un tableau de cellulite apyrétique.
- la fièvre
- Malaises
- Arthralgies ou impotence fonctionnelle douloureuse.

1.2.2.1.6 La biologie :

- L'hyperéosinophilie sanguine
- Une augmentation des taux d'IgE totales
- Syndrome inflammatoire biologique

1.2.2.1.7 Histologie :

- La phase aiguë : la présence de l'infiltrat dermique massif d'éosinophiles
- La phase subaiguë : (dermatite granulomateuse) par les images en flammèches.
- La phase résolutive : caractérisée par la disparition progressive des infiltrats d'éosinophiles. La persistance d'histiocytes et de cellules géantes autour des images en flammèches, forment des microgranulomes.

Remarque : 50 % seulement des coupes histologiques montraient une image en flammèches. Cela confirme que ces images, bien qu'évocatrices, ne sont pas nécessaires au diagnostic de syndrome de Wells. Elles ne sont pas non plus pathognomoniques, puisqu'elles peuvent être trouvées dans d'autres dermatoses telles que des eczémas, des prurigos sévères et des infections parasitaires.

1.2.2.2 L'évolution

- L'évolution est imprévisible, d'une durée d'une semaine (sans récurrence) à cinq ans, marquée par des récurrences dans la très grande majorité des cas.
- Une guérison spontanée peut être constatée.
- Les séquelles à long terme comprenaient des alopécies cicatricielles du cuir chevelu et des pigmentations réticulées.

1.2.2.3 Traitement:

Le traitement repose sur la corticothérapie générale (Prednisolone), à des doses variant de 0,5 à 2 mg/kg/j. Ce traitement permettrait de diminuer la durée et le nombre des poussées, mais des rechutes ont été décrites lors de la décroissance.

L'efficacité de la dapson (Disulone®), surtout en relais d'une corticothérapie générale avec corticodépendance a été rapportée.

Par ailleurs les antihistaminiques, les antibiotiques et l'aciclovir oral n'ont pas d'effet favorable sur l'évolution de la maladie



Figure 21: Lésions de cellulite multifocale des deux faces posté-rieures des cuisses.



Figure 22: Plaques urticariennes fixes annulaires prurigineuses.



Figure 23: Plaque urticarienne fixe polycyclique avec une composante purpurique.

1.2.3 La pustulose ou folliculite à éosinophiles [100]

La PE/FE est une dermatose polymorphe bénigne de l'enfant où on constate des lésions pustuleuses cliniquement et des polynucléaires éosinophiles (PNEo) histologiquement.

1.2.3.1 Diagnostic positif

1.2.3.1.1 Eruption :

L'éruption peut être :

- pustuleuse (54 %)
- Vésiculeuse (29 %)
- Crouteuse (44 %) et rarement folliculaire (5 %).

1.2.3.1.2 Topographie :

La topographie concernait :

- le cuir chevelu (61 %)
- Le tronc (39 %)
- Les membres supérieurs (37 %)
- Le visage (32 %)
- Les membres inférieurs (29 %)
- Les extrémités (27 %) et le siège (19 %).

1.2.3.1.3 Histologie :

L'examen histologique montrait la présence de pustules dans 28 cas (65 %) (épidermiques uniloculaires = 21 % ou multiloculaires = 28 %, et folliculaires = 30 %), de folliculites (88 %), de flammèches (26 %). Parfois on ne trouve ni pustule ni folliculite.

L'infiltrat de PNEo était épidermique (65 %), dermique (100 %), dont périfolliculaire (88 %), perivasculaire (88 %), interstitiel (98 %) et hypodermique (33 %), d'intensité globale importante (53 %) ou modérée (40 %). Des polynucléaires neutrophiles (PNN) étaient associés (84 %).

1.2.3.1.4 Cytodiagnostic

Le cytodiagnostic était toujours riche en PNN avec présence constante de PNEo.

1.2.3.2 Diagnostic différentiel

La présentation clinique de la PE/FE est polymorphe et inconstamment associée à des pustules ou folliculites. Elle rend souvent le diagnostic difficile et conduit à faire un cytodagnostic ou une biopsie, et à discuter différentes autres entités :

- Infections,
- Erythème toxique
- Pustulose mélanique
- Incontinentia pigmenti
- Maladie bulleuse auto-immune
- Acropustulose

1.2.3.3 Evolution

De nouvelles poussées de lésions apparaissent au fur et à mesure que d'autres régressent, aboutissant à une évolution chronique et récidivante. La résolution complète survient avant l'âge de trois ans chez la plupart des enfants. La résistance aux différents antibiotiques souvent prescrits dans l'hypothèse d'une étiologie infectieuse, l'évolution cyclique et la présence de nombreux éosinophiles sur le frottis doivent faire évoquer cette affection non exceptionnelle. L'évolution est chronique par poussées successives.

1.2.3.4 Traitement

La guérison est spontanée dans un délai variable, généralement avant 3 ans.



Figure 24: Pustules rompues sur le cuir chevelu chez un nourrisson atteint de folliculite pustuleuse à éosinophiles



Figure 25: Pustules et lésions croûteuses sur le cuir chevelu chez un nourrisson [101]



Hyperéosinophilie est le résultat d'un dérèglement soit d'origine centrale ou périphérique, favorisant le recrutement des PNE de la moelle vers les tissus.

Une éosinophilie chez l'enfant, quelque soit le site, sanguine ou tissulaire, invite le médecin à aborder une approche étiologique voire une investigation rigoureuse vu les pathologies graves qui peuvent être en cause ou les lésions viscérales induites par le polynucléaire éosinophile.

Dermatose éosinophilique, terme réservé aux affections inflammatoires où les polynucléaires éosinophiles représentent la majorité des cellules de l'infiltrat et par conséquent :

- les piqûres d'insectes
- les eczémas
- les histiocytomes langerhansiennes
- pemphigoïde bulleuse
- la gale
- les urticaires
- les toxidermies médicamenteuses

seront exclus de ce cadre.

Erythème toxique des nourrissons, pustulose, syndrome de Wells ont été décrit chez l'enfant.

Le praticien soit pédiatre, dermatologue ou médecin généraliste doit savoir également les données fondamentales de l'éosinophile et maîtriser les mécanismes physiopathologique qui expliquent les lésions causées par les éosinophiles au niveau de la peau ainsi que les autres tissus



RESUME

Titre : Eosinophilie et dermatose chez l'enfant

Auteur : HAFIANI Hamza

Rapporteur : Pr JABOUIRIK Fatima

Mots clés : Polynucléaire éosinophile, peau, dermatose éosinophilique chez l'enfant

Dermatose éosinophilique, terme réservé aux affections inflammatoires où le polynucléaire éosinophile représente un pourcentage significatif de cellules présentes dans l'infiltrat.

Ces polynucléaires éosinophiles, ont été décrits par Paul Ehrlich, possèdent une affinité particulière pour les colorants acides comme l'éosine, d'où leur nom.

Ils proviennent de la moelle osseuse et se différencient à partir de cellules souches hématopoïétiques multipotentes sous l'action de cytokines produites par les lymphocytes T et les cellules mésenchymateuses.

Caractérisés morphologiquement par une structure faite de molécules de surface et de granules qui confient à ces cellules le pouvoir d'exercer leur rôle physiologique dans différents organes notamment, œsophage, poumons, seins..., ainsi que faire face à une infestation parasitaire.

Toutefois, dans le cadre pathologique, cette hyperéosinophilie, peut être aussi à l'origine de certaines complications et atteinte d'organes y compris la peau chez l'enfant, en particulier, l'érythème toxique du nouveau-né, syndrome de Wells chez l'enfant, la pustulose.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments, clinique, paraclinique et histologique.

L'abstention thérapeutique voire les dermocorticoïdes sont les traitements préconisés.

L'évolution est, en général, favorable.

ABSTRACT

Title: Eosinophilia and dermatosis in children

Author : HAFIANI Hamza

Rapporteur : Pr JABOUIRIK Fatima

Key words: Polynuclear eosinophil, skin, eosinophilic dermatosis in children

Eosinophilic dermatosis is a term reserved for inflammatory conditions where eosinophilic polynuclear cells represent a significant percentage of the cells present in the infiltrate.

These eosinophilic polynuclear cells, as described by Paul Ehrlich, have a particular affinity for acidic dyes such as eosin, after which they are named.

They are originated in the bone marrow and differentiate from multipotent hematopoietic stem cells under the action of cytokines produced by T lymphocytes and mesenchymal cells.

Morphologically characterized by a structure made of surface molecules and granules that give these cells the power to perform their physiological role in different organs, including the esophagus, lungs, breasts ..., as well as to cope with parasitic infestation.

However, in the pathological context, this hypereosinophilia can also be the cause of certain complications and organ damage, including the skin in children, particularly , toxic erythema of the newborn, Wells syndrome in children and pustulosis.

The diagnosis is based on a combination of clinical, paraclinical and histological evidence.

Therapeutic abstention or even dermocorticoids are the recommended treatment.

The evolution is, in general, favorable.

ملخص

العنوان: فرط الحمضات والجلد عند الأطفال

المؤلف: حفياني حمزة

المقرر: الأستاذة جابويريك فاطمة

الكلمات الرئيسية: تعدد النوى اليوزيني ، الجلد ، التهاب الجلد اليوزيني عند الأطفال

أمراض الجلد اليوزينية ، مصطلح مخصص للحالات الالتهابية حيث يمثل تعدد النوى اليوزيني نسبة كبيرة من الخلايا الموجودة في الارتشاح.

متعدد النوى اليوزيني ، الذي وصفه بول إيرليش ، له صلة خاصة بالأصباغ الحمضية مثل اليوزين ، ومن هنا جاء اسمها في نخاع العظام انطلاقاً من الخلايا الجذعية المكونة للدم متعددة القدرات تحت تأثير السيتوكينات التي تنتجها الخلايا الليمفاوية التائية والخلايا الوسيطة.

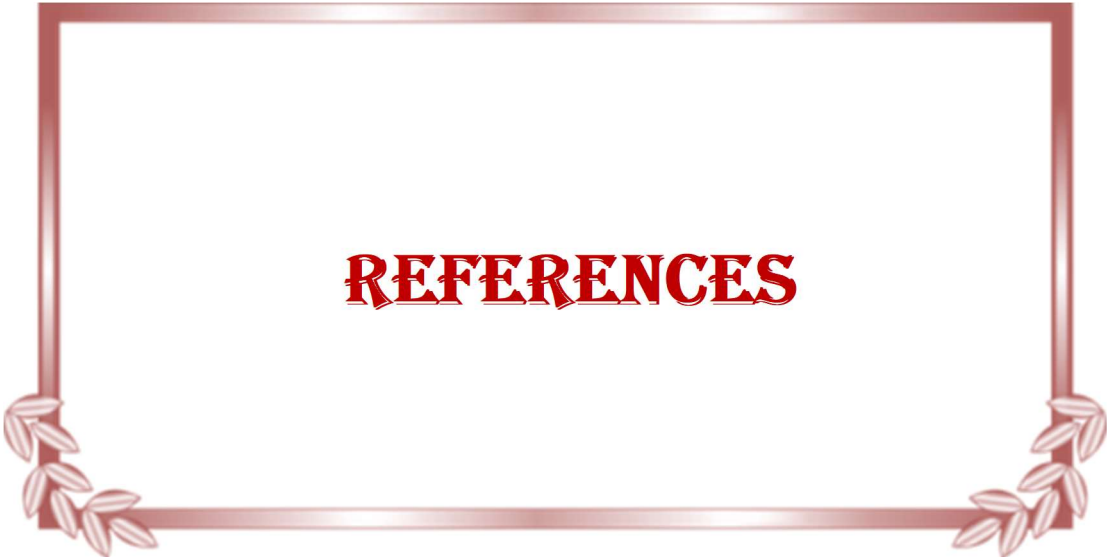
تتميز مورفولوجياً ببنية مكونة من جزيئات سطحية ، و حبيبات تمنح هذه الخلايا قوتها لممارسة دورها الفسيولوجي في مختلف الأعضاء و في مواجهة الإصابة الطفيلية.

في الإطار المرضي ، من المحتمل أن يكون فرط اليوزينيات هو السبب في بعض المضاعفات ويؤثر على الأعضاء بما في ذلك الجلد عند الأطفال كالتهاب احمراري للجلد السام عند الأطفال حديثي الولادة أو متلازمة ويلز عند الأطفال أو القضم.

يعتمد التشخيص على مجموعة من الحجج السريرية والنسجية.

غالبا ما يتم الشفاء تلقائيا من المرض و قد تكون هناك حاجة للعلاج الدوائي حسب الحالة .

التطور ، بشكل عام ، إيجابي.



REFERENCES

- [1]. “Valent P, Klion AD, Horny H-P, 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.,” n.d.
- [2]. “ROBERT Pierre, et al. *Dermopharmacologie Clinique Sainte-Hyacinthe* : Edisem, 1985.-313p,” n.d.
- [3]. “ROBERT Pierre, et al. *Dermopharmacologie Clinique Sainte-Hyacinthe* : Edisem, 1985.-313p.”
- [4]. “ROBERT Pierre, et al. *Dermopharmacologie Clinique Sainte-Hyacinthe* : Edisem, 1985.-313p.”
- [5]. “IMBERT, Françoise *Conseil Dermatologique à l’officine. Pathologie Solaire et Vieillessement Cutané*.-187p. Th. : Pharmacie : Nancy 1 : 1995 ; 25,” n.d.
- [6]. “IMBERT, Françoise *Conseil Dermatologique à l’officine. Pathologie Solaire et Vieillessement Cutané*.-187p. Th. : Pharmacie : Nancy 1 : 1995 ; 25”; “ROBERT Pierre, et al. *Dermopharmacologie Clinique Sainte-Hyacinthe* : Edisem, 1985.-313p.”
- [7]. “ROBERT Pierre, et al. *Dermopharmacologie Clinique Sainte-Hyacinthe* : Edisem, 1985.-313p.”
- [8]. “FREINKEL Ruth K, WOODLEY David T. *The Biology of the Skin* New York : The Parthenon Publishing Group, 2001.-432p.,” n.d.; “ROBERT Pierre, et al. *Dermopharmacologie Clinique Sainte-Hyacinthe* : Edisem, 1985.-313p.”
- [9]. “ROBERT Pierre, et al. *Dermopharmacologie Clinique Sainte-Hyacinthe* : Edisem, 1985.-313p.”
- [10]. “MARTINI, Marie-Claude. *Introduction à La Dermopharmacie et à La Cosmétologie* Paris : Editions Médicales Internationales, 2003.- 401p.,” n.d.
- [11]. “ROBERT Pierre, et al. *Dermopharmacologie Clinique Sainte-Hyacinthe* : Edisem, 1985.-313p.”
- [12]. “MARTINI, Marie-Claude. *Introduction à La Dermopharmacie et à La Cosmétologie* Paris : Editions Médicales Internationales, 2003.- 401p.”
- [13]. “MARTINI, Marie-Claude. *Introduction à La Dermopharmacie et à La Cosmétologie* Paris : Editions Médicales Internationales, 2003.- 401p.”
- [14]. “ROBERT Pierre, et al. *Dermopharmacologie Clinique Sainte-Hyacinthe* : Edisem, 1985.-313p.”
- [15]. “MARTINI, Marie-Claude. *Introduction à La Dermopharmacie et à La Cosmétologie* Paris : Editions Médicales Internationales, 2003.- 401p.”

- [16]. "MARTINI, Marie-Claude. Introduction à La Dermopharmacologie et à La Cosmétologie Paris : Editions Médicales Internationales, 2003.- 401p."; "ROBERT Pierre, et al. Dermopharmacologie Clinique Sainte-Hyacinthe : Edisem, 1985.-313p."
- [17]. "ROBERT Pierre, et al. Dermopharmacologie Clinique Sainte-Hyacinthe : Edisem, 1985.-313p."
- [18]. "ROBERT Pierre, et al. Dermopharmacologie Clinique Sainte-Hyacinthe : Edisem, 1985.-313p."
- [19]. "AGACHE Pierre, et al. Physiologie de La Peau et Explorations Fonctionnelles Cutanées Cachan : Editions Médicales Internationales, 2000.-706p.," n.d.
- [20]. "AGACHE Pierre, et al. Physiologie de La Peau et Explorations Fonctionnelles Cutanées Cachan : Editions Médicales Internationales, 2000.-706p."
- [21]. "AGACHE Pierre, et al. Physiologie de La Peau et Explorations Fonctionnelles Cutanées Cachan : Editions Médicales Internationales, 2000.-706p."
- [22]. "AGACHE Pierre, et al. Physiologie de La Peau et Explorations Fonctionnelles Cutanées Cachan : Editions Médicales Internationales, 2000.-706p."
- [23]. "AGACHE Pierre, et al. Physiologie de La Peau et Explorations Fonctionnelles Cutanées Cachan : Editions Médicales Internationales, 2000.-706p."
- [24]. "AB Kay L'histoire Précoce de l'éosinophile Clin Exp Allergy , 45 (2015) , Pp. 575 - 582," n.d.
- [25]. "A. Kanda , Y. Yasutaka , D. Van Bui , K. Suzuki , S. Sawada , Y. Kobayashi , et al. Multiples Aspects Biologiques Des Éosinophiles Dans La Défense de l'hôte, Les Maladies Associées Aux Éosinophiles, l'immunorégulation et l'homéostasie: Leur Rôle Est-Il Bénéfique, Nuisible, Régulateur Ou Spectateur? Biol Pharm Bull , 43 (2020) , Pp. 20 - 30," n.d.
- [26]. "C. Blanchard , ME Rothenberg Biologie de l'éosinophile Adv Immunol , 101 (2009) , p. 81 - 121," n.d.
- [27]. "HF Rosenberg , KD Dyer , PS Foster Éosinophiles: Nouvelles Perspectives En Matière de Santé et de Maladie Nat Rev Immunol , 13 (2013) , Pp. 9 - Vingt-Deux," n.d.
- [28]. "ME Rothenberg , SP Hogan L'éosinophile Annu Rev Immunol , 24 (2006) , Pp. 147 - 174," n.d.
- [29]. "PC Fulkerson Facteurs de Transcription Dans Le Développement Des Éosinophiles et Comme Cibles Thérapeutiques Front Med (Lausanne) , 4 (2017) , p. 115," n.d.

- [30]. “MW Johansson , DF Mosher États d’activation Des Intégrines et Recrutement Des Éosinophiles Dans l’asthme Front Pharmacol , 4 (2013) , p. 33,” n.d.
- [31]. “A. Kanda , Y. Yasutaka , D. Van Bui , K. Suzuki , S. Sawada , Y. Kobayashi , et al. Multiples Aspects Biologiques Des Éosinophiles Dans La Défense de l’hôte, Les Maladies Associées Aux Éosinophiles, l’immunorégulation et l’homéostasie: Leur Rôle Est-Il Bénéfique, Nuisible, Régulateur Ou Spectateur? Biol Pharm Bull , 43 (2020) , Pp. 20 - 30.”
- [32]. “C. Blanchard , ME Rothenberg Biologie de l’éosinophile Adv Immunol , 101 (2009) , p. 81 - 121.”
- [33]. “HF Rosenberg , KD Dyer , PS Foster Éosinophiles: Nouvelles Perspectives En Matière de Santé et de Maladie Nat Rev Immunol , 13 (2013) , Pp. 9 - Vingt-Deux.”
- [34]. “ME Rothenberg , SP Hogan L’éosinophile Annu Rev Immunol , 24 (2006) , Pp. 147 - 174.”
- [35]. “A. Kanda , Y. Yasutaka , D. Van Bui , K. Suzuki , S. Sawada , Y. Kobayashi , et al. Multiples Aspects Biologiques Des Éosinophiles Dans La Défense de l’hôte, Les Maladies Associées Aux Éosinophiles, l’immunorégulation et l’homéostasie: Leur Rôle Est-Il Bénéfique, Nuisible, Régulateur Ou Spectateur? Biol Pharm Bull , 43 (2020) , Pp. 20 - 30.”
- [36]. “C. Blanchard , ME Rothenberg Biologie de l’éosinophile Adv Immunol , 101 (2009) , p. 81 - 121.”
- [37]. “HF Rosenberg , KD Dyer , PS Foster Éosinophiles: Nouvelles Perspectives En Matière de Santé et de Maladie Nat Rev Immunol , 13 (2013) , Pp. 9 - Vingt-Deux.”
- [38]. “ME Rothenberg , SP Hogan L’éosinophile Annu Rev Immunol , 24 (2006) , Pp. 147 - 174.”
- [39]. “PC Fulkerson Facteurs de Transcription Dans Le Développement Des Éosinophiles et Comme Cibles Thérapeutiques Front Med (Lausanne) , 4 (2017) , p. 115”; “MW Johansson Statut d’activation Des Éosinophiles Dans Des Compartiments Séparés et Association Avec l’asthme Front Med (Lausanne) , 4 (2017) , p. 75,” n.d.; “MW Johansson États d’activation Des Éosinophiles Sanguins Dans l’asthme Clin Exp Allergy , 44 (2014) , Pp. 482 - 498,” n.d.; “MW Johansson , DF Mosher États d’activation Des Intégrines et Recrutement Des Éosinophiles Dans l’asthme Front Pharmacol , 4 (2013) , p. 33”; “DD Metcalfe , R. Pawankar , SJ Ackerman , C. Akin , F. Clayton , FH Falcone , et al. Biomarqueurs de l’implication Des Mastocytes, Des Basophiles et Des Éosinophiles Dans l’asthme et Les Maladies Allergiques World Allergy Organ J , 9 (2016) , p. 7,” n.d.; “S. Grisaru-Tal , M. Itan , AD Klion , A. Munitz Une Nouvelle Aube Pour Les Éosinophiles Dans Le Microenvironnement Tumoral Nat Rev Cancer (2020) , Pp. 594 - 607,” n.d.

- [40]. "Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, Yoshimoto G, Kikushige Y, Okeda A, et al. Identification of the Human Eosinophil Lineage-Committed Progenitor: Revision of Phenotypic Definition of the Human Common Myeloid Progenitor. *J Exp Med*. 2009;206(1):183-93.,” n.d.
- [41]. "Willebrand R, Voehringer D. Regulation of Eosinophil Development and Survival: *Curr Opin Hematol*. 2017;24(1):9-15.,” n.d.
- [42]. "Bettigole SE, Lis R, Adoro S, Lee A-H, Spencer LA, Weller PF, et al. The Transcription Factor XBP1 Is Selectively Required for Eosinophil Differentiation. *Nat Immunol*. 2015;16(8):829-37.,” n.d.
- [43]. "Matthews SP, McMillan SJ, Colbert JD, Lawrence RA, Watts C. Cystatin F Ensures Eosinophil Survival by Regulating Granule Biogenesis. *Immunity*. 2016;44(4):795-806.,” n.d.
- [44]. "Willebrand R, Voehringer D. Regulation of Eosinophil Development and Survival: *Curr Opin Hematol*. 2017;24(1):9-15.”
- [45]. "Steinbach KH, Schick P, Trepel F, Raffler H, Döhrmann J, Heilgeist G, et al. Estimation of Kinetic Parameters of Neutrophilic, Eosinophilic, and Basophilic Granulocytes in Human Blood. *Blut*. 1979;39(1):27-38.,” n.d.
- [46]. "ME Rothenberg , SP Hogan L'éosinophile *Annu Rev Immunol* , 24 (2006) , Pp. 147 - 174.”
- [47]. "Véronique Decot, Monique Capron,Le Polynucléaire Éosinophile Structure et Fonctions,*Presse Med*. 2006; 35: 113-24 006, Masson, Paris,” n.d.
- [48]. "Véronique Decot, Monique Capron,Le Polynucléaire Éosinophile Structure et Fonctions,*Presse Med*. 2006; 35: 113-24 006, Masson, Paris.”
- [49]. "Véronique Decot, Monique Capron,Le Polynucléaire Éosinophile Structure et Fonctions,*Presse Med*. 2006; 35: 113-24 006, Masson, Paris.”
- [50]. "D. Wu , AB Molofsky , HE Liang , RR Ricardo-Gonzalez , HA Jouihan , JK Bando , et al. Les Éosinophiles Soutiennent Les Macrophages Adipeux Activés Alternativement Associés à l'homéostasie Du Glucose *Science* , 332 (2011) , Pp. 243 - 247,” n.d.
- [51]. "VT Chu , A. Beller , S. Rausch , J. Strandmark , M. Zänker , O. Arbach , et al. Les Éosinophiles Favorisent La Génération et Le Maintien Des Plasmocytes Expriment l'immunoglobuline A et Contribuent à l'homéostasie Immunitaire Intestinale *Immunity* , 40 (2014) , Pp. 582 - 593,” n.d.

- [52]. “VT Chu , C. Berek La Vaccination Induit l’activation Des Éosinophiles de La Moelle Osseuse Nécessaires à La Survie Des Plasmocytes Eur J Immunol , 42 (2012) , Pp. 130 - 137,” n.d.
- [53]. “E. Shimura , A. Shibui , S. Narushima , A. Nambu , S. Yamaguchi , A. Akitsu , et al. Rôle Potentiel de l’IL-17 Dérivée de Cellules Myéloïdes / Éosinophiles Dans Le Choc Endotoxique Induit Par Le LPS Biochem Biophys Res Commun , 453 (2014) , Pp. 1 - Six,” n.d.
- [54]. “VT Chu , A. Beller , S. Rausch , J. Strandmark , M. Zänker , O. Arbach , et al. Les Éosinophiles Favorisent La Génération et Le Maintien Des Plasmocytes Exprimant l’immunoglobuline A et Contribuent à l’homéostasie Immunitaire Intestinale Immunity , 40 (2014) , Pp. 582 - 593.”
- [55]. “Y. Jung , T. Wen , MK Mingler , JM Caldwell , YH Wang , DD Chaplin , et al. IL-1β Dans l’homéostasie Intestinale Grêle Médiée Par Les Éosinophiles et La Production d’IgA Mucosale Immunol , 8 (2015) , Pp. 930 - 942,” n.d.
- [56]. “RD Vicetti Miguel , NE Quispe Calla , D. Dixon , RA Foster , A. Gambotto , SD Pavelko , et al. Les Éosinophiles Sécrétant de l’IL-4 Favorisent La Prolifération Des Cellules Stromales de l’endomètre et Préviennent Les Lésions Des Voies Génitales Supérieures Induites Par La Chlamydia Proc Natl Acad Sci USA , 114 (2017) , Pages E6892 - E6901,” n.d.
- [57]. “RD Blumenthal , M. Samoszuk , AP Taylor , G. Brown , R. Alisauskas , DM Goldenberg Dégranulation Des Éosinophiles Dans l’endométriose Humaine Am J Pathol , 156 (2000) , p. 1581 - 1588,” n.d.
- [58]. “V. Gouon-Evans , ME Rothenberg , JW Pollard Le Développement Postnatal de La Glande Mammaire Nécessite Des Macrophages et Des Éosinophiles Développement , 127 (2000) , p. 2269 - 2282,” n.d.
- [59]. “Akira Kanda, Yasutaka Yun, Linh Manh Nguyen, Invited Review Article The Multiple Functions and Subpopulations of Eosinophils in Tissues under Steady-State and Pathological Conditions, Allergology International 70 (2021)9-18,” n.d.
- [60]. “Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P, et al. Eosinophils: Biological Properties and Role in Health and Disease. Clin Exp Allergy (2008) 38:709–50. Doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02958.x,” n.d.
- [61]. “Rothenberg ME. Eosinophilia. N Engl J Med. (1998) 338:1592–600. Doi: 10.1056/NEJM199805283382206,” n.d.; “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.E609. Doi: 10.1016/j.Jaci.2012.02.019,” n.d.

- [62]. “Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med.* (1998) 338:1592–600. Doi: 10.1056/NEJM199805283382206”; “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.E609. Doi: 10.1016/j.Jaci.2012.02.019.”
- [63]. “Cranendonk E, Van Gennip AH, Abeling NG, Behrendt H, Hart AA. Reference Values for Automated Cytochemical Differential Count of Leukocytes in Children 0-16 Years Old: Comparison with Manually Obtained Counts from Wright-Stained Smears. *J Clin Chem Clin Biochem.* (1985) 23:663–7. Doi: 10.1515/Cclm.1985.23.10.663,” n.d.; “Bellamy GJ, Hinchliffe RF, Crawshaw KC, Finn A, Bell F. Total and Differential Leucocyte Counts in Infants at 2, 5 and 13 Months of Age. *Clin Lab Haematol.* (2000) 22:81–7. Doi: 10.1046/j.1365-2257.2000.00288.X*,” n.d.
- [64]. “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.E609. Doi: 10.1016/j.Jaci.2012.02.019”; “Gotlib J. World Health Organization-Defined Eosinophilic Disorders: 2017 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. *Am J Hematol.* (2017) 92:1243–59. Doi: 10.1002/Ajh.24880,” n.d.
- [65]. “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.E609. Doi: 10.1016/j.Jaci.2012.02.019.”
- [66]. “Valent P, Gleich GJ, Reiter A, Roufosse F, Weller PF, Hellmann A, et al. Pathogenesis and Classification of Eosinophil Disorders: A Review of Recent Developments in the Field. *Expert Rev Hematol.* (2012) 5:157–76. Doi: 10.1586/Ehm.11.81,” n.d.
- [67]. “Klion AD. How I Treat Hypereosinophilic Syndromes. *Blood* (2015) 126:1069–77. Doi: 10.1182/Blood-2014-11-551614,” n.d.
- [68]. “Williams KW, Ware J, Abiodun A, Holland-Thomas NC, Khoury P, Klion AD. Hypereosinophilia in Children and Adults: A Retrospective Comparison. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2016) 4:941–7.E941. Doi: 10.1016/j.Jaip.2016.03.020*,” n.d.; “Xiaohong C, Yiping XU, Meiping LU. Clinical Characteristics and Etiology of Children with Hypereosinophilia. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* (2016) 45:292–6,” n.d.
- [69]. “Dispenza MC, Bochner BS. Diagnosis and Novel Approaches to the Treatment of Hypereosinophilic Syndromes. *Curr Hematol Malig Rep.* (2018) 13:191–201. Doi: 10.1007/S11899-018-0448-8,” n.d.
- [70]. “O’connell EM, Nutman TB. Eosinophilia in Infectious Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* (2015) 35:493–522. Doi: 10.1016/j.lac.2015.05.003,” n.d.

- [71]. “O’connell EM, Nutman TB. Eosinophilia in Infectious Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* (2015) 35:493–522. Doi: 10.1016/j.Iac.2015.05.003.”
- [72]. “Roufosse F, Weller PF. Practical Approach to the Patient with Hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* (2010) 126:39–44. Doi: 10.1016/j.Jaci.2010.04.011,” n.d.
- [73]. “O’connell EM, Nutman TB. Eosinophilia in Infectious Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* (2015) 35:493–522. Doi: 10.1016/j.Iac.2015.05.003.”
- [74]. “O’connell EM, Nutman TB. Eosinophilia in Infectious Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* (2015) 35:493–522. Doi: 10.1016/j.Iac.2015.05.003”; “Figueiredo SD, Taddei JA, Menezes JJ, Novo NF, Silva EO, Cristovao HL, et al. Clinical-Epidemiological Study of Toxocariasis in a Pediatric Population. *J Pediatr.* (2005) 81:126–32. Doi: 10.2223/1317,” n.d.; “Ecevit C, Bag O, Vergin C, Ozturk A. Visceral Larva Migrans Presenting with Hypereosinophilia. *Turkiye Parazitol Derg.* (2013) 37:58–60. Doi: 10.5152/Tpd.2013.15,” n.d.
- [75]. “Figueiredo SD, Taddei JA, Menezes JJ, Novo NF, Silva EO, Cristovao HL, et al. Clinical-Epidemiological Study of Toxocariasis in a Pediatric Population. *J Pediatr.* (2005) 81:126–32. Doi: 10.2223/1317”; “Ecevit C, Bag O, Vergin C, Ozturk A. Visceral Larva Migrans Presenting with Hypereosinophilia. *Turkiye Parazitol Derg.* (2013) 37:58–60. Doi: 10.5152/Tpd.2013.15.”
- [76]. “Haim A, Grunwald MH, Kapelushnik J, Moser AM, Beigelman A, Reuveni H. Hypereosinophilia in Red Scaly Infants with Scabies. *J Pediatr.* (2005) 146:712. Doi: 10.1016/j.Jpeds.2004.08.023,” n.d.
- [77]. “Harley WB, Blaser MJ. Disseminated Coccidioidomycosis Associated with Extreme Eosinophilia. *Clin Infect Dis.* (1994) 18:627–9. Doi: 10.1093/Clinids/18.4.627,” n.d.; “Kumar R, Sharma P, Dey P, Thapa BR. An Unusual Cause of Fever, Generalized Lymphadenopathy and Eosinophilia in a HCV-Positive 6-Year-Old Boy. *Indian J Hematol Blood Transfus.* (2017) 33:130–2. Doi: 10.1007/S12288-016-0710-y,” n.d.
- [78]. “O’connell EM, Nutman TB. Eosinophilia in Infectious Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* (2015) 35:493–522. Doi: 10.1016/j.Iac.2015.05.003”; “Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med.* (1998) 338:1592–600. Doi: 10.1056/NEJM199805283382206.”
- [79]. “Helbig G, Hus M, Francuz T, Dziaczkowska-Suszek J, Soja A, Kyrzcz-Krzemien S. Characteristics and Clinical Outcome of Patients with Hypereosinophilia of Undetermined Significance. *Med Oncol.* (2014) 31:815. Doi: 10.1007/S12032-013-0815-1,” n.d.
- [80]. “Navabi B, Upton JE. Primary Immunodeficiencies Associated with Eosinophilia. *Allergy Asthma Clin Immunol.* (2016) 12:27. Doi: 10.1186/S13223-016-0130-4,” n.d.

- [81]. “Navabi B, Upton JE. Primary Immunodeficiencies Associated with Eosinophilia. *Allergy Asthma Clin Immunol*. (2016) 12:27. Doi: 10.1186/S13223-016-0130-4.”
- [82]. “Blumenthal KG, Youngster I, Rabideau DJ, Parker RA, Manning KS, Walensky RP, et al. Peripheral Blood Eosinophilia and Hypersensitivity Reactions among Patients Receiving Outpatient Parenteral Antibiotics. *J Allergy Clin Immunol*. (2015) 136:1288–94.E1281. Doi: 10.1016/j.Jaci.2015.04.005,” n.d.; “Curtis C, Ogbogu PU. Evaluation and Differential Diagnosis of Persistent Marked Eosinophilia. *Immunol Allergy Clin North Am*. (2015) 35:387–402. Doi: 10.1016/j.Jac.2015.04.001,” n.d.; “Roufosse F, Weller PF. Practical Approach to the Patient with Hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. (2010) 126:39–44. Doi: 10.1016/j.Jaci.2010.04.011.”
- [83]. ¹“Peter JG, Lehloeny R, Dlamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC, et al. Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs: A Global Perspective on the Science and Art of Current Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract*. (2017) 5:547–63. Doi: 10.1016/j.Jaip.2017.01.025,” n.d.
- [84]. “Davis BP, Rothenberg ME. Mechanisms of Disease of Eosinophilic Esophagitis. *Annu Rev Pathol*. (2016) 11:365–93. Doi: 10.1146/Annurev-Pathol-012615-044241,” n.d.
- [85]. “Klion AD. How I Treat Hypereosinophilic Syndromes. *Blood* (2015) 126:1069–77. Doi: 10.1182/Blood-2014-11-551614.”
- [86]. “D’angelo G, Hotz AM, Todeschin P. Acute Lymphoblastic Leukemia with Hypereosinophilia and 9p21 Deletion: Case Report and Review of the Literature. *Lab Hematol*. (2008) 14:7–9. Doi: 10.1532/LH96.07018,” n.d.; “Rezamand A, Ghorashi Z, Ghorashi S, Nezami N. Eosinophilic Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am J Case Rep*. (2013) 14:143–6. Doi: 10.12659/AJCR.883905,” n.d.
- [87]. “Akira Kanda, Yasutaka Yun, Linh Manh Nguyen, Invited Review Article The Multiple Functions and Subpopulations of Eosinophils in Tissues under Steady-State and Pathological Conditions, *Allergology International* 70 (2021)9-18.”
- [88]. ¹“Akira Kanda, Yasutaka Yun, Linh Manh Nguyen, Invited Review Article The Multiple Functions and Subpopulations of Eosinophils in Tissues under Steady-State and Pathological Conditions, *Allergology International* 70 (2021)9-18.”
- [89]. “Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The Hypereosinophilic Syndrome: Analysis of Fourteen Cases with Review of the Literature. *Medicine*. 1975;54(1):1-27,” n.d.
- [90]. “Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, et al. Elevated Serum Tryptase Levels Identify a Subset of Patients with a Myeloproliferative Variant of Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome Associated with Tissue Fibrosis, Poor Prognosis, and Imatinib Responsiveness. *Blood*. 2003;101(12):4660-6,” n.d.; “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*. 2013;92(5):E1-9.,” n.d.
- [91]. “Roufosse F, Weller PF. Practical Approach to the Patient with Hypereosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. (2010) 126:39–44. Doi: 10.1016/j.Jaci.2010.04.011.”
- [92]. “Podjasek JC, Butterfield JH. Mortality in Hypereosinophilic Syndrome: 19 Years of Experience at Mayo Clinic with a Review of the Literature. *Leuk Res*. 2013;37(4):392-5.,” n.d.
- [93]. “Podjasek JC, Butterfield JH. Mortality in Hypereosinophilic Syndrome: 19 Years of Experience at Mayo Clinic with a Review of the Literature. *Leuk Res*. 2013;37(4):392-5.”
- [94]. “Chen Y-YK, Khoury P, Ware JM, Holland-Thomas NC, Stoddard JL, Gurprasad S, et al. Marked and Persistent Eosinophilia in the Absence of Clinical Manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1195-202.,” n.d.
- [95]. “Leiferman KM, Gleich GJ, Peters MS. Dermatologic Manifestations of the Hypereosinophilic Syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(3):415-41.,” n.d.
- [96]. “M. Amouri*, H. Messrati, H. Chaabène, A. Masmoudi, H. Turki, Érythème Toxique Du Nouveau-Né : Il Faut y Penser Toxic Erythema of the New Born: Think about It, *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* (2011) 24, 142—144,” n.d.
- [97]. “M. Amouri*, H. Messrati, H. Chaabène, A. Masmoudi, H. Turki, Érythème Toxique Du Nouveau-Né : Il Faut y Penser Toxic Erythema of the New Born: Think about It, *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* (2011) 24, 142—144.”
- [98]. “M. Amouri*, H. Messrati, H. Chaabène, A. Masmoudi, H. Turki, Érythème Toxique Du Nouveau-Né : Il Faut y Penser Toxic Erythema of the New Born: Think about It, *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* (2011) 24, 142—144.”
- [99]. “J. Bruna,b, C. Chiaverini, D. Bessis , E. Bourrat, A. Lasek-Duriez e, S. Hadj-Rabiaf, F. Boralevi g, J.-P. Lacour a, Le Groupe de Recherche de La Société Française de Dermatologie Pédiatrique,Syndrome de Wells de l’enfant et Atopie : Étude Rétrospective de 11 Cas et Revue de La Littérature,Annales de Dermatologie et de Vénérologie (2015) 142, 320—331,” n.d.
- [100]. “L. Fertitta , C. Bodemer, A. Frassati-Biaggi , S. Fraitag , S. Leclerc-Mercier Pustulose Ou Folliculite à Éosinophiles ? Étude Histologique d’une Entité Plutôt ConfuseP142, *Dermatologie Anatomopathologique* hôpital Necker—Enfants-Malades, Paris, France,” n.d.

- [101]. “Mancini, Anthony J and Krowchuk, Daniel P. Folliculite Pustuleuse à Éosinophiles. Dermatologie de l’enfant. s.l. : Elsevier Masson, 2019,” n.d.

قسم أبقر اط

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلتا صحة مريضى هدفي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمتا بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 370

سنة: 2021

فرط الحمضات
والجلد عند الأطفال
أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيد: حفياني حمزة

المزاد في 16/06/1994

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: تعدد النوى اليوزيني ، الجلد ، التهاب الجلد اليوزيني عند الأطفال
أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية